

## Proliferazioni maligne cellulari

## Il mieloma multiplo e altri disordini delle plasmacellule

**La peculiarità di questa malattia è quella di produrre una quantità eccessiva e inappropriata di immunoglobuline: se ne analizza l'iter diagnostico-terapeutico.**

Il mieloma multiplo è una malattia tumorale che si manifesta quando plasmacellule, oppure precursori di linfociti B capaci di produrre immunoglobuline, vanno incontro a trasformazione neoplastica all'interno del midollo osseo in diversi distretti scheletrici. Già alla fine dell'800, il medico italiano Camillo Bozzolo descriveva, insieme al collega cecoslovacco Otto Kahler, il comportamento biologico di questa malattia capace di produrre lesioni litiche alle ossa; il mieloma multiplo, infatti, ancora oggi viene chiamato "malattia di Kahler-Bozzolo".

Oggi si sa che il mieloma multiplo è solo uno dei diversi disordini sostenuti dalla proliferazione maligna delle plasmacellule.

La peculiarità di questa malattia è quella di produrre una quantità eccessiva e inappropriata di immunoglobuline. Spesso la popolazione colpita è in grado di produrre la stessa tipologia di immunoglobuline e per questo viene detta "monoclonale"; meno frequentemente si possono avere popolazioni biclonali o policlonali.

Le immunoglobuline (Ig) sono costituite da due catene pesanti e due catene leggere ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) caratterizzate da sequenze aminoacidiche dotate di regioni costanti e variabili. Le catene pesanti determinano la classe specifica di immunoglobulina (IgA, IgG, IgD, IgE, IgM). Le plasmacellule neoplastiche danno origine a cloni di cellule identiche tra loro che produrranno lo stesso tipo di Ig (paraproteina o proteina M). La proteina M è rappresentata da un'immunoglobulina completa appartenente a una classe qualunque oppure da una sua sub-unità polipeptidica (catena leggera o pesante) ed è evidenziabile sotto forma di picco monoclonale sul tracciato elettroforetico. Il picco è considerato monoclonale se la sua base d'impianto è inferiore o uguale a quella delle albumine.

I disordini delle plasmacellule riscontrati in campo veterinario sono:

- *mieloma multiplo*;
- *plasmocitoma extramidollare (cutaneo e non cutaneo)*;
- *macroglobulinemia di Waldenstrom*;

- *plasmocitoma solitario osseo*;
- *linfomi e leucemia secernenti immunoglobuline*.

**Mieloma multiplo**

Il mieloma multiplo (MM) origina nel midollo osseo e sviluppa coinvolgimento sistemico. Seppur poco frequente, rappresenta l'8% di tutti i tumori emopoietici e il 3,6% delle neoplasie primarie e secondarie che colpiscono l'osso nel cane. L'età media d'insorgenza è intorno agli 8-9 anni nel cane e 12-14 anni nel gatto; in quest'ultima specie la malattia si manifesta più raramente e non sembra essere correlata con infezioni virali (Coronavirus, FIV, FeLV). L'eziologia, al momento, rimane ignota.

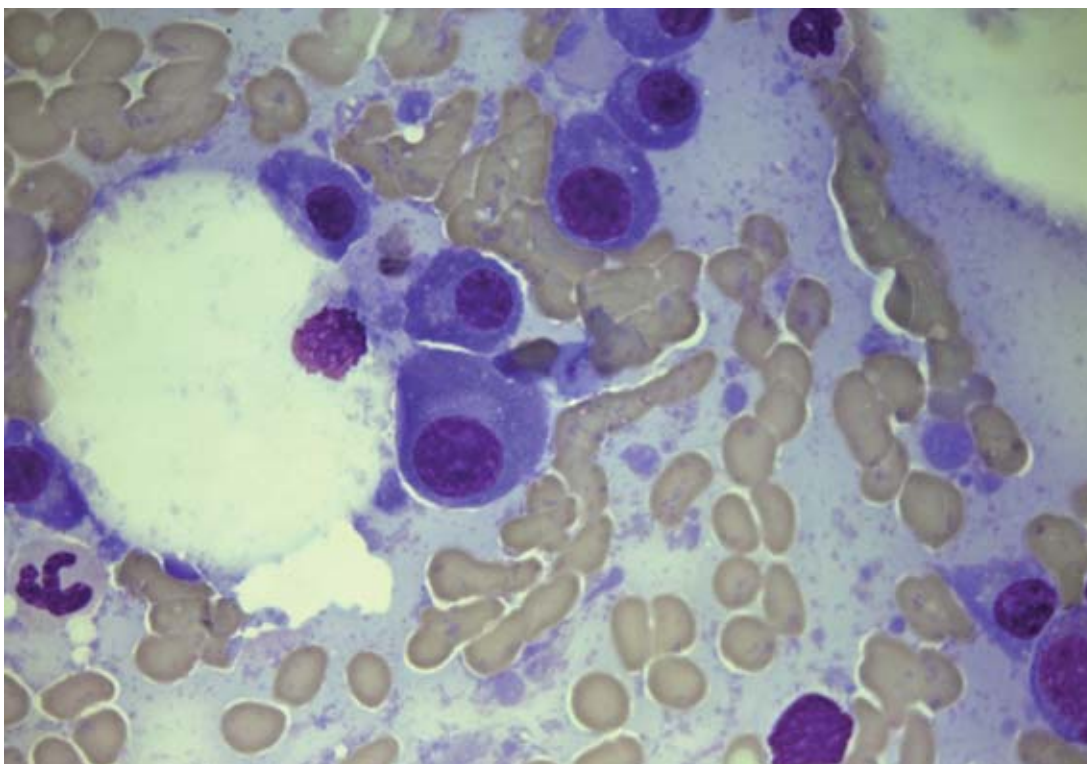
Il MM si manifesta in maniera sistemica coinvolgendo diversi distretti ossei.

Le plasmacellule tumorali possono assumere diversi aspetti, dalla classica morfologia di plasmacellula ben differenziata fino a veri e propri "plasmablasti" poco differenziati. Sono spesso frequenti cellule binucleate o multinucleate. Le plasmacellule maligne sono in grado di produrre in maniera afinalistica una grande quantità di un singolo tipo d'immunoglobuline detto *M-component*. L'*M-component* può essere costituito dall'intera molecola di immunoglobulina oppure da una sua parte (catene leggere o proteine di Bence-Jones) oppure da catene pesanti della molecola. Delle diverse immunoglobuline, le IgG e le IgA sono quelle maggiormente rappresentate nel cane, le IgG nel gatto. Nel caso la componente colpita fosse di tipo M (IgM), si parla allora di macroglobulinemia di Waldenstrom.

Esiste una variante, mieloma non secernente, in cui manca la produzione di proteina M; la gammapatia, in questo caso, è assente alla diagnosi.

Quantità eccessive di *M-components* sono responsabili dei sintomi e segni clinici caratteristici di questi disordini:

- lesioni osteolitiche multiple;
- diatesi emorragiche;
- sindrome da iperviscosità;
- insufficienza renale;
- ipercalcemia;
- immunodeficienza;
- citopenie da mielofisi;
- insufficienza cardiaca;



**Quadro citologico di mieloma;** spesso si trovano forme binucleate (per gentile concessione di Maurizio Pieri).

- retinopatie.

Le ossa deputate all'ematopoiesi sono colpite più frequentemente (bacino, vertebre, coste, cranio, prossimità delle ossa lunghe).

La proteinuria di Bence-Jones è presente nel 25-40% dei cani e nel 40% circa dei gatti colpiti da MM o disordini mieloma-simili.

L'ipercalcemia è presente nel 15-20% dei cani e sembra essere causata dalla produzione, da parte delle cellule neoplastiche, di un fattore attivante gli osteoclasti.

#### Anamnesi e segni clinici

**Sindrome da iperviscosità** – Dipende dal peso molecolare dell'*M-component* ed è comune nella macroglobulinemia di Waldenstrom (le IgM hanno un elevato peso molecolare); anche i mielomi IgA secernenti, in caso di dimerizzazione, possono evocare una sindrome da iperviscosità, soprattutto nel cane. Le conseguenze di tale sindrome possono essere:

- coagulopatie e diatesi emorragiche;
- segni neurologici (demenza, atassia, depressione, coma, stati epilettici);
- oculopatie (emorragia e distacco retinico);
- cardiomiopatie.

**Insufficienza renale** – Eziologia multifattoriale:

- proteinuria di Bence-Jones (catene leggere);
- ipercalcemia (produzione di fattori attivanti gli osteoclasti da parte delle cellule cancerose);
- infiltrazione a livello renale di cellule neoplastiche;
- amiloidosi;
- ridotta perfusione dovuta alla sindrome da iperviscosità;
- infezioni ascendenti delle vie urinarie.

**Ipercalcemia** – secondaria alla produzione di peptidi PTH-simili, fattori attivanti gli osteoclasti oppure per invasione ossea diretta.

#### Diagnosi

La diagnosi viene emessa se vengono soddisfatti 2 di 4 criteri:

- dimostrando, attraverso l'esame del midollo osseo, una plasmocitosi midollare > 20% (cane), > 10% (gatto);
- evidenziando, radiograficamente, lesioni osteolitiche multiple;
- dimostrando la presenza di *M-component* nel siero (g-patia monoclonale);
- dimostrando la presenza di *M-component* nelle urine (proteinuria di Bence-Jones).

Il database minimo, se si sospetta un disordine delle plasmacellule, consiste in:

- esame emocromocitometrico (per valutare lo stato di anemia);
- profilo biochimico (per evidenziare ipercalcemia, insufficienza renale o di altri organi);
- profilo della coagulazione in corso di episodi emorragici;
- elettroforesi delle proteine sieriche (per riscontrare un picco monoclonale della componente "gamma", più raramente della componente "beta");



# NON È MAI TROPPO TARDI

## PER SCHIACCIARE LA FILARIOSI



www.filariosi.com



### BASTA UNA PUNTURA. SOPRATTUTTO IN ESTATE.

Molti proprietari si dimenticano di prevenire la filariosi, altri se ne ricordano tardivamente, ma non è mai troppo tardi per schiacciare la filariosi. **La filariosi va combattuta tutto l'anno**, e abbiamo bisogno di professionisti come te per sconfiggerla. È sempre il momento giusto per ricordare l'importanza della prevenzione. Schiaccia la filariosi. Basta una puntura.



www.filariosi.com



Elanco\_CA\_Italia@elanco.com

**Elanco**





**Lesioni osteolitiche multiple** in corso di mieloma multiplo (per gentile concessione di Massimo Vignoli).

- - esame delle urine (per dimostrare la presenza di proteinuria);
- valutazione citologica del midollo osseo;
- radiografie ossee per evidenziare lesioni litiche. Esami più approfonditi, per confermare la diagnosi sono:
- immunoelettroforesi delle proteine sieriche per identificare la tipologia di immunoglobulina implicata;
- SDS-AGE o SDS-PAGE per valutare qualita-

tivamente la proteinuria in base al peso molecolare;

- immunoelettroforesi o elettroforesi con immunofissazione eseguita su proteine separate con metodi SDS-AGE o SDS-PAGE;
- biopsia a "core" del midollo osseo + immunostochimica.

Per quanto riguarda l'*imaging* diagnostico, la radiologia è utile per identificare lesioni ossee litiche e multiple, mentre l'ecografia è raccomandata nella specie felina dove il coinvolgimento osseo può anche essere assente, mentre più comune è quello splancnico (fegato, milza, linfonodi addominali).

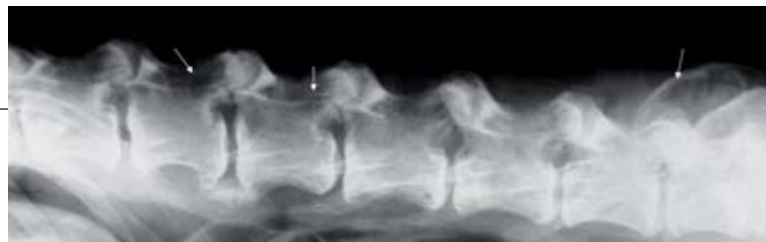
La TC *total-body* permette di avere un quadro completo e preciso delle lesioni ossee disseminate nell'organismo.

#### Terapia

La terapia è finalizzata sia al controllo dei sintomi correlati al tumore (terapia sintomatica) sia a debellare direttamente la popolazione neoplastica (chemioterapia).

La terapia sintomatica consiste nella somministrazione di:

- antibiotici per via dell'immunodeficienza che predispone a infezioni;



**Le lesioni osteolitiche multiple** evidenziati alla radiografia rappresentano uno dei criteri diagnostici del mieloma multiplo (per gentile concessione di Massimo Vignoli).

- fluidoterapia in caso di danno renale;
- plasmaferesi in caso di sindrome da iperviscosità;
- stabilizzazioni e decompressioni per via chirurgica in caso di fratture patologiche o compressioni midollari;
- bifosfonati per inibire il riassorbimento osseo e l'ipercalcemia.

La chemioterapia consiste nella somministrazione di:

- melphalan: è un agente alchilante ed è usato nel cane alla dose iniziale di 0,1 mg/kg *per os* *sid* per 10 giorni, per poi passare a 0,05 mg/kg *per os* *sid* fino alla recidiva. Esiste anche un regime pulsato che prevede la somministrazione di 7,0 mg/m<sup>2</sup> *per os* *sid* per 5 giorni, ogni 3 settimane. Nel gatto, invece si usa una dose di 0,1 mg/kg *per os* *sid* per 10-14 giorni e poi a giorni alterni fino a miglioramento clinico, oppure in caso di leucopenia. In alternativa 2,0 mg/m<sup>2</sup> *per os* ogni 4 giorni;
- prednisona: potenzia l'effetto del melphalan e viene usato alla dose di 0,5-1,0 mg/kg *per*

## Elanco Webinar 2013

Incontriamo oggi, a distanza di qualche mese, il prof. Antonello Bufalari che ha condotto alcuni Webinar Elanco 2013 e che tratterà a breve gli aspetti legati all'analgesia e al trattamento del dolore più in generale.

**SV: Professor Bufalari, possiamo chiederle un bilancio della sua esperienza di questo primo percorso di Elanco Webinar 2013?**

**AB:** Ho avuto l'onore di inaugurare l'edizione 2013 di Elanco Webinar e ho potuto registrare una sorprendente partecipazione sia in termini quantitativi sia sotto l'aspetto dell'interesse, dell'attenzione e dell'interazione. Il numero dei partecipanti, grazie anche al vostro supporto nella comunicazione, è cresciuto molto e ha permesso di coinvolgere circa 100 colleghi veterinari a ogni appuntamento. Oltre ai numeri che certo sono significativi, ho notato una grande attenzione agli aspetti pratici della gestione

del dolore e della sedazione nel cane e nel gatto.

**SV: Quali saranno gli argomenti trattati nei prossimi incontri?**

**AB:** Il mio prossimo contributo consiste nel presentare e definire il contesto generale dell'analgesia. Insieme a Elanco, abbiamo infatti elaborato una serie di contenuti utili a introdurre l'argomento clou di questa estate: una nuova formulazione a base di fentanyl ad azione analgesica di lunga durata che sarà presentata a breve. Vogliamo fornire le basi utili per utilizzare il nuovo prodotto in ambito clinico e ambulatoriale. Spiegheremo quali sono le conseguenze cliniche che derivano dal trattamento del dolore, come riconoscerlo e quali sono - a oggi - le possibilità di gestione del dolore negli animali da compagnia. Queste informazioni sono indispensabili per prepararsi a capire le potenzialità terapeutiche del nuovo prodotto che sarà presto disponibile.

**SV: Nel corso dei suoi seminari ha potuto relazionarsi con decine di colleghi. Qual è la tipologia di veterinario maggiormente coinvolto nei Webinar? Si tratta di studenti e giovani professionisti oppure possiamo parlare di un'adesione ampia e ben distribuita?**

**SV:** Nel mio ruolo di docente, ho avuto la possibilità di ricevere numerose domande e richieste di approfondimento. Ovviamente, attraverso il monitor, non è agevole individuare l'età degli interlocutori ma ho avuto la sensazione che la classe virtuale fosse composta da uno spettro piuttosto ampio di professionisti. Ho notato mediamente una buona esperienza nella pratica ambulatoriale e un interesse molto forte riguardo alla combinazione tra farmaci analgesici. L'obiettivo dei partecipanti era acquisire maggiori competenze e sicurezza d'uso nella propria attività professionale.

**SV: Lei si dedica sia all'attività ambulatoriale sia alla formazione, all'insegnamento e alla divulgazione scientifica. Da questo osservatorio ampio e privilegiato, come giudica il livello di interesse e la sensibilità dei colleghi nei confronti della gestione del dolore?**

**SV:** La mia sensazione - piuttosto marcata peraltro - è che si stia costituendo una nuova e sorprendente consapevolezza dell'importanza di questo tema. Nel corso dei recenti Webinar ho registrato una tendenza che rilevo quotidianamente nei miei studenti. La gestione del dolore rappresenta sempre più un elemento decisivo e centrale tanto per il padrone quanto per il medico veterinario. La copertura antalgica è quindi diventata determinante nel trattamento dei pazienti e questo certamente mi inorgoglisce poiché da sempre sottolineo e promuovo la massima attenzione nei confronti della qualità di vita degli animali.

os sid per 10 giorni, per poi passare a 0,5 mg/kg per os a giorni alterni fino a 60 giorni di trattamento;

- ciclofosfamide, clorambucile e lomustina sono altri farmaci utilizzati;  
- protocolli "rescue" o in corso di indagine clinica: protocollo chemioterapico VAD (vincristina/doxorubicina/desametasone), trapianto di midollo osseo o cellule staminali, talidomide (effetto antiangiogenetico), inibitori del proteasoma, bifosfonati.

### Prognosi

Il 43% dei cani ottiene una remissione totale con una sopravvivenza media a lungo termine di 540 giorni. Nel gatto la prognosi è peggiore, con un'aspettativa di vita di circa 4 mesi.

### Plasmocitomi extra-midollari e plasmocitomi solitari ossei

Agglomerati di plasmacellule neoplastiche possono creare il loro microambiente nei tessuti molli al di fuori del midollo osseo (plasmocitoma extra-midollare) oppure possono avere una distribuzione localizzata in un distretto osseo (plasmocitoma solitario osseo). Il plasmocitoma extra-midollare, a sua volta, viene differenziato in "cutaneo" e "non cutaneo". Nel gatto, per esempio, è piuttosto comune trovare una forma sistemica, non cutanea, che colpisce gli organi multipli (fegato, milza, linfonodi) senza tuttavia avere un interessamento midollare.

Nel cane le sedi più comuni sono: cute, mucose, cavità orale, labbra, retto e colon. Il comportamento biologico dei plasmocitomi extra-midollari nel cane è generalmente poco aggressivo.

I plasmocitomi solitari dell'osso possono progredire verso forme vere e proprie di mieloma multiplo nel corso di mesi o anni. Questi disordini delle plasmacellule sono poco frequenti nella specie felina.

■ **Fabio Valentini**

### PER SAPERNE DI PIÙ

• **Mellor PJ, Haugland 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. Internal Med.* 2006, 20(6): pp. 1376-1383.

• **Geigy C, Riond B et al.** Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy. *Vet. Clin. Pathol.* 2013, 42(1): pp. 47-54.

• **Vail DM.** Myeloma-Related Disorder. In: *Small animal Clinical Oncology*, 5<sup>th</sup> ed. Withrow & MacEwen's (Elsevier-Saunders), 2013: pp. 665-678.

• **Palgrave CJ, Hunter SA, Clarke DM, Hess PR.** Pathology in practice. Diagnosis: Multicentric plasma cell tumor (multiple myeloma [MM]). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, 237(8): pp. 911-913.



## Prevenzione Filariosi

### LA PREVENZIONE<sup>1</sup>

#### COMPRESSE: COMPLIANCE A RISCHIO

La maggior parte dei proprietari che opta per la profilassi in compresse, non protegge il proprio cane per l'intero periodo di rischio.



Il 37% somministra solo 1 compressa all'anno



IL 50% SI FERMA ALLA 2<sup>a</sup> COMPRESSA

#### INIEZIONE: COMPLIANCE RISPETTATA IN PIENO

La profilassi per iniezione è una scelta professionale, in quanto è l'unica opzione totalmente sotto il controllo del Veterinario e in grado di assicurare una compliance totale.



100% DI COMPLIANCE CON L'INIEZIONE

#### COMPRESSE: RISCHIO AUTOMEDICAZIONE

Il 25% dei proprietari che utilizzano le compresse non si rivolge al Veterinario, ma si rivolge direttamente al farmacista, sottraendo al Veterinario la gestione della prevenzione.



● Si rivolgono al Veterinario per la prescrizione delle compresse  
● Acquistano in farmacia senza prescrizione medica



1 SU 4 FA A MENO DEL VETERINARIO

#### INIEZIONE: SEMPRE NELLE MANI DEL VETERINARIO

L'iniezione per la prevenzione della filariosi fa del Veterinario il punto di riferimento professionale per una corretta prevenzione.



100% DI CONTROLLO CON L'INIEZIONE

### INIEZIONE

RICHIESTA E APPREZZATA



Da un recente sondaggio<sup>1</sup> risulta che l'87% dei proprietari è favorevole all'iniezione

<sup>1</sup> Feedback Consumer Research, Indagine su 1000 proprietari di cani in Italia (2012)



www.filariosi.com



Elanco\_CA\_Italia@elanco.com

**Elanco**