

Caso Clínico: Paraplejia por neoplasia de células plasmáticas en un perro.

Case report: Paraplegia by plasma cell neoplasia in a Dog.

Javier Green MV, MSc, Dip Med Anim Peq ¹, Germán Venegas MV, MSc, DMV©, Dip Cir y Cuid Int ².

Recibido: 24 Mayo 2013
Aceptado : 15 Octubre 2013

RESUMEN:

Se describe el caso de una canino hembra con signos de compresión medular caudal T3-L3. Luego del diagnóstico por imagen se determinó la presencia de un proceso óseo agresivo en L3. La histopatología pos mortem reveló compatibilidad con neoplasia de células redondas tipo plasmocitoma metastásico.

Palabra Clave: plasmocitoma, compresión medular, hemilaminectomía.

ABSTRACT:

We describe the case of a female canine with signs of T3-L3 spinal cord compression in medical imaging identified the presence of an aggressive bone in L3 process. The post mortem histopathology revealed compatibility with round cell neoplasia type metastatic plasmacytoma.

Keyword: plasmocytoma, medular compression, hemilaminectomy.

Introducción

En la práctica clínica es frecuente recibir consultas por paraparesia en pacientes de razas condrodistróficas, debido a que éstas son predisponentes a patologías degenerativas de disco intervertebral¹. Esto puede llevar al rompimiento del anillo fibroso del disco, produciéndose hernias tipo I. Por lo anterior, cuando este tipo de paciente es llevado a consulta por paraparesia de curso agudo, el primer prediagnóstico suele ser esta patología y, en muchas ocasiones, se asume como diagnóstico definitivo sin la información clínica suficiente. Cuando esto sucede y se intenta un tratamiento medicamentoso, se trabaja a ciegas, sin pensar que existen otras posibles patologías que produzcan estos mismos signos. Es por esto, que el clínico debe tener en consideración los exámenes complementarios que le pueden ayudar a llegar al diagnóstico definitivo, los cuales deben realizarse en orden y sin saltarse pasos.

Entre las patologías que pueden producir signos clínicos similares a una hernia discal se encuentran las neoplasias espinales y paraespinales.

Éstas pueden afectar diversos tejidos como el medular, meninges, raíces nerviosas, ligamentos y vértebras. Las neoplasias vertebrales son patologías que afectan de manera secundaria a la médula espinal y se clasifican dentro de las patologías extradurales. Las neoplasias vertebrales más frecuentes son osteosarcoma y fibrosarcoma, siendo ambas de mal pronóstico debido a su mala respuesta a la quimioterapia y a la dificultad de su resección quirúrgica².

Las neoplasias de células plasmáticas son raras en perros y gatos, pero pueden afectar las vértebras en ambas especies, siendo esta presentación un poco más frecuente en perros. Dentro de éstas se encuentran mieloma múltiple (MM), plasmocitoma extramedular (PE) y plasmocitoma óseo solitario (POS), siendo más frecuente MM. Estas neoplasias son de difícil diagnóstico y suponen un desafío para el clínico, casos que deben ser manejado de manera ordenada y efectiva, ya que muchas veces el diagnóstico temprano puede favorecer la evolución del paciente^{1,2}.

¹ Universidad Santo Tomás, Escuela de Medicina Veterinaria.
² Universidad Andrés Bello, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Escuela de Medicina Veterinaria, Programa de Doctorado en Medicina Veterinaria (gvenegasfernandez@gmail.com).

Descripción del caso

Antecedentes

Se presentó al Instituto Neurológico y de Especialidades Veterinarias un canino hembra ovariectomizada, raza dachshund de nueve años de edad y ocho kg de peso con paraplejia de presentación aguda progresiva. El paciente presentaba su plan de vacunación al día. Hace tres años fue sometida a mastectomía por carcinoma mamario y hasta la fecha presenta tórax libre de metástasis por control radiográfico.

Anamnesis

En lo referente a la anamnesis reciente, el paciente hace dos meses presentó paraplejia la cual respondió al tratamiento médico, prednisona a dosis de 0,5 mg/Kg con disminución progresiva de la dosis por período de un mes. El paciente presentó remisión casi completa de los signos neurológicos. Hace cinco días comenzó con claudicación de miembro posterior izquierdo, acentuándose de manera progresiva. Hace tres días se encuentra parapléjica.

Examen clínico

Al examen físico general, las constantes fisiológicas se encontraban en rango, no se observaron alteraciones tegumentarias. Abdomen sin alteraciones a la palpación, auscultación pulmonar y cardíaca sin alteraciones.

Al examen neurológico se encontraron las siguientes alteraciones: paraplejia, propiocepción consciente y reacción de salto ausentes en las extremidades posteriores y respuesta panicular ausente desde la vertebra T12 hacia caudal. A esto se suma la presencia de reflejos espinales en miembros posteriores y ausencia de nocicepción profunda y superficial de los mismos. Con estos antecedentes se determinó que el sitio de la lesión neurológica se encontraba en el segmento medular T3-L3. Basado en lo anterior y en las características epidemiológicas del paciente, se estableció como prediagnóstico una enfermedad medular compresiva, específicamente una hernia discal tipoI.

Debido a la ausencia de dolor profundo, el pronóstico del paciente era desfavorable, por lo cual no se indicaron exámenes complementarios y se recomendó la adquisición de carro ortopédico, para mejorar la calidad de vida del paciente.

Cinco días después los propietarios volvieron a consulta indicando que notan una mejoría en los signos del paciente y reconocen la automedicación de su mascota con prednisona a

las dosis indicadas con anterioridad (0,5 mg/Kg). Al examen neurológico se observó presencia de nocicepción superficial y profunda.

Debido a esto, se decidió solicitar radiografía de columna tóraco-lumbar, vista latero lateral. En este examen se observó disminución en el espacio intervertebral T12-T13, disminución en el foramen intervertebral de T12-T13 y disminución del espacio articular entre T12-T13.

Debido a los signos radiográficos, se decidió realizar mielografía y se consideró la posibilidad de realizar cirugía descompresiva de columna, sospechando inicialmente de una hernia discal, debido a los signos radiográficos simples. Por esta razón, se obtuvo muestra de sangre para exámenes prequirúrgicos: hemograma, perfil bioquímico y, panel de coagulación. En el hemograma se observó trombocitopenia moderada (261.000 células/µL, referencia 300.000-800.000 células/µL) y en el perfil bioquímico se observó hipercalcemia (13,32 mg/dL, referencia 9,4-11,7 mg/dL) (Laboratorio Veterinario Santiago).

Al día siguiente, el paciente ingresó al hospital para realizar la mielografía. Previo al examen se obtuvo una radiografía simple de control. Para la mielografía se calculó la dosis de 0,4 mL/Kg del medio de contraste Iohexol. Luego de varios intentos para la punción lumbar en espacios intervertebrales L5-L6 y L4-L5, no fue posible realizar la mielografía. Al inyectar el medio de contraste, radiográficamente se observó una imagen compatible con punción del cuerpo vertebral o lateralización de la aguja, con rápida pérdida del medio de contraste. En la radiografía control tomada previamente a la punción lumbar, se observó disminución en la radiopacidad de la vértebra L3, compatible con proceso óseo agresivo (Figura 1). Este hecho hizo sospechar el prediagnóstico de proceso neoplásico vertebral, por lo cual se solicitó Tomografía Axial Computarizada (TAC), para confirmar el prediagnóstico.

Se realizó TAC de las vértebras L3 y T13, con cortes transversales de tres milímetros de grosor en ventana de tejidos blandos y en ventana ósea; además, se obtuvieron imágenes con medio de contraste. En la ventana de tejidos blandos se observó lisis del cuerpo vertebral, con un tejido de radiodensidad diferente al tejido óseo invadiendo el canal vertebral. En TAC con contraste se observó absorción del contraste por parte del tejido que proliferaba hacia el canal vertebral, observándose compresión de la médula espinal (Figura 2). En la ventana ósea se observó notoria lisis del tejido óseo, a nivel del cuerpo vertebral. Se continuó el tratamiento con prednisona (1 mg/Kg cada 24 horas PO), tramadol (2 mg/kg cada 8 horas PO) y famotidina (1 mg/Kg cada 24 horas PO).

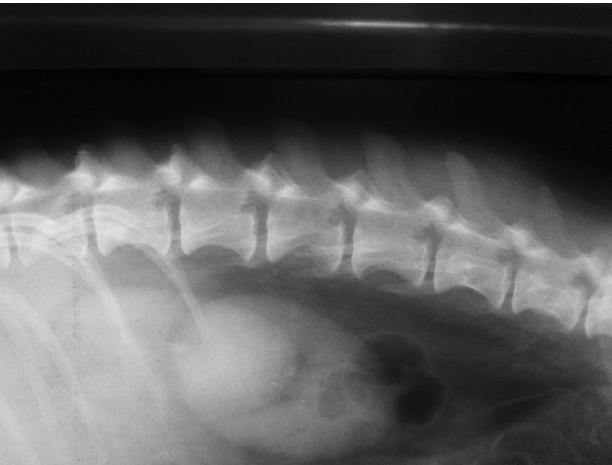


Figura 1: Radiografía simple de columna toracolumbar vista latero lateral, se evidencia disminución de la radioopacidad y pérdida de la definición de bordes de cuerpo vertebral de vertebra L3.



Figura 2: TAC de vertebra L3, se evidencia lisis de cuerpo vertebral y masa proliferativa invadiendo el canal vertebral; produciendo compresión de la médula espinal.

Después de un período de cinco días, el paciente mostró marcado deterioro y dolor, razón por la cual se realizó eutanasia. En la necropsia se obtuvo muestra vertebral para biopsia, la cual arrojó los siguientes resultados:

Examen histopatológico concordante con neoplasia de células redondas indiferenciadas, cuyas características celulares sugieren plasmocitoma anaplásico (Figura 3) (Dra. MV Claudia López).

Posteriormente, se estudió un fragmento de tumor óseo para la caracterización inmunofenotípica de la población neoplásica mediante Inmunohistoquímica, obteniéndose la

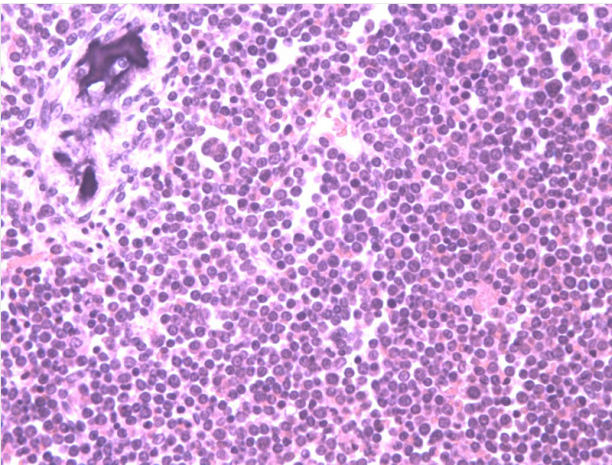


Figura 3: Histopatología de masa neoproliferativa de vertebra L3, se evidencia gran número de células neoplásicas concordantes morfológicamente con neoplasia de células redondas indiferenciadas sugerentes con Plasmocitoma anaplásico.

siguiente conclusión:

“Considerando las características morfológicas de la población neoplásica y la positividad de la inmunoreacción a CD79a (molécula presente en la membrana de los precursores de células B, que persiste hasta su diferenciación a células plasmáticas), se concluye que la neoplasia corresponde a plasmocitoma metastático” (Dra. MV Claudia López).

Discusión

El paciente presentaba paraplejia de curso agudo, con déficit en las reacciones posturales de los miembros posteriores, además de normoreflexia, por lo que se neurolocalizó la lesión en la médula espinal, en el segmento T3-L3 ³.

Se determinó como primer prediagnóstico hernia discal Hansen tipo I, debido a su alta incidencia en razas condrodistróficas como los Dachshund. Pacientes con pérdida de dolor profundo por más de 48 horas, tienen un pronóstico desfavorable frente a la resolución quirúrgica, existiendo casos excepcionales de pacientes que logran caminar luego de realizar cirugía descompresiva ⁴.

Debido a esto no se solicitaron exámenes radiológicos simples y contrastados en la primera consulta, sin embargo, esto se puede considerar deficiente ya que se podría haber obtenido una aproximación diagnóstica a otro cuadro, como una neoplasia, y sólo se recomendó a los propietarios la adquisición de un carro ortopédico para mejorar la calidad de vida del paciente. En este sentido, el pronóstico de vida hubiese sido distinto si se tratase de un cuadro neoplásico, ya que si bien el carro mejora la calidad de vida, el paciente hubiese mantenido la enfermedad de base. Es importante

realizar un diagnóstico diferencial más acotado antes de aventurar un pronóstico para el paciente.

La posterior aparición de dolor profundo, tanto en cola como en miembros posteriores, incentivó la solicitud de exámenes complementarios, siendo de elección realizar primero radiografía simple de columna (segmento toracolumbar) para descartar patologías óseas vertebrales y determinar signos radiográficos que permitieran orientar hacia el diagnóstico de hernia discal. En la radiografía de columna toracolumbar vista latero-lateral, se observó una disminución del espacio intervertebral, disminución del foramen intervertebral y disminución del espacio articular entre las vertebra T12-T13, signos compatibles con hernia discal tipo I⁴.

Frente a la sospecha radiográfica de que en el espacio intervertebral T12-T13 se encontraba una hernia discal, se procedió a realizar el estudio contrastado (mielografía) para determinar el sitio exacto de la lesión y su posibilidad de abordaje quirúrgico. Para este procedimiento, se obtuvo una muestra sanguínea para exámenes prequirúrgicos; se solicitó hemograma completo, perfil bioquímico y panel de coagulación.

En la radiografía simple además se observó disminución de radioopacidad de la vértebra L3. Si bien esto puede ser compatible con un proceso óseo agresivo, se decidió continuar con el examen para determinar la existencia de compresión medular.

La mielografía se intentó realizar en dos ocasiones en días distintos. El primer día que se intentó no fue posible realizar el examen en su totalidad, la punción se realizó y se inyectó el medio de contraste, pero en la radiografía no se veía medio de contraste en el espacio subaracnoideo ni epidural. Se pensó que se debía a un error humano, pero daba la sensación al tacto de estar inyectando el medio de contraste directamente al cuerpo vertebral, se decidió realizarla nuevamente en dos días.

Al intentarlo nuevamente y en dos días se repite la situación anteriormente descrita; frente a esto se realizó una nueva revisión de las radiografías, observándose una disminución en la radiopacidad del cuerpo vertebral de L3 y una pérdida en el margen dorsal del cuerpo de la misma. Se sospechó de neoplasia vertebral multifocal y que esta enfermedad afectase la posibilidad de realizar el examen. Debido a esto, se solicitó realizar TAC para confirmar la sospecha clínica.

En el TAC se observó marcada lisis del cuerpo vertebral de L3 y T13, ambas lesiones de las mismas características: zona de menor densidad en la mayor parte del cuerpo vertebral, que se

proyectaba invadiendo el canal vertebral; esta masa poseía una menor densidad que la del tejido medular. Esto evidenció un proceso óseo agresivo concordante con una neoplasia vertebral. Sin embargo, no se pudo establecer si se trataba de una lesión primaria o metastásica.

Las neoplasias primarias de vértebras son raras en perros y gatos, siendo las más comunes osteosarcoma y fibrosarcoma. Estas patologías tienden a ser de mal pronóstico debido a la dificultad en la realización de resección completa de la neoplasia ². Para la aproximación diagnóstica al tipo de neoplasia se puede realizar aspirado con aguja fina de la masa, pero para el diagnóstico definitivo es necesario realizar biopsia del tejido⁵.

En este paciente, el examen histopatológico fue concordante con neoplasia de células redondas indiferenciadas, cuyas características celulares sugirieron plasmocitoma anaplásico. Según la literatura, para el diagnóstico mediante biopsia de plasmocitoma es necesaria la observación de infiltración de células plasmáticas⁶. Si bien los resultados obtenidos en la biopsia sugirieron este infiltrado, se decidió realizar inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico. Este es un procedimiento diagnóstico avanzado que utiliza anticuerpos monoclonales para el marcaje de un péptido específico. Posterior a la unión del antígeno con el anticuerpo, se asocia con una enzima conjugada o con ferritina, lo que permite la visualización mediante microscopio óptico de las células marcadas⁷. Para este paciente, se realizó marcaje con el anticuerpo para CD79a; esta molécula se encuentra presente desde el precursor de linfocitos B hasta las células plasmáticas. Las características morfológicas de la población neoplásica, más el marcaje positivo a CD79a, confirmaron el diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas o Plasmocitoma.

Esta neoplasia forma parte de las neoplasias de células plasmáticas, y se encuentra estrechamente relacionada con mieloma múltiple (MM) ⁸. Las neoplasias de células plasmáticas están caracterizadas por la expansión clonal de células linfoides B, en etapas terminales de diferenciación que han sufrido una hipermutación somática, lo que usualmente conlleva a la producción monoclonal de inmunoglobulinas. El diagnóstico de estas neoplasias generalmente requiere análisis radiológico de los huesos del esqueleto axial, electroforesis para la determinación de hiperglobulinemia monoclonal y análisis de médula ósea⁹.

Se identifican dos tipos de plasmocitomas, plasmocitoma óseo solitario (POS) y plasmocitoma extramedular (PE), siendo este último definido como una lesión en un tejido no óseo¹⁰. Ambas patologías se postulan como estados previos al desarrollo de MM, por lo cual el diagnóstico de cualquiera de

las dos manifestaciones de plasmocitoma se debe basar en el lugar de la lesión y el descarte de signos de MM⁹.

MM es considerado una neoplasia sistémica que tiene su origen en la médula ósea. Esta neoplasia es rara en gatos y poco común en perros; comprende el 8% de todas las neoplasias hematopoyéticas en perros, afectando principalmente a pacientes de edad avanzada. No tiene predilección por sexo ni edad. Usualmente los animales son llevados para atención veterinaria por los signos clínicos asociados con la sobreproducción de inmunoglobulinas por las células neoplásicas. Las inmunoglobulinas (Ig) típicamente IgG e IgA, pueden causar múltiples problemas al animal. Las infecciones son la principal complicación, esto se debe a que la excesiva producción de Ig por las células tumorales inhibe la producción de Ig normal, por lo cual los pacientes son considerados inmunodeficientes².

Debido a que los signos clínicos suelen ser inespecíficos, es de ayuda realizar perfil bioquímico y hemograma. Este paciente presentaba moderada trombocitopenia en el hemograma y en el perfil bioquímico se observó hipercalcemia. Según literatura, en el primero se puede revelar trombocitopenia, anemia y leucopenia; en el perfil bioquímico se pueden encontrar un 90% de los pacientes con hiperglobulinemia, un 16% de los pacientes tienen hipercalcemia y el 33% de los pacientes evidencia azotemia².

Entre los signos de MM se menciona hiperviscosidad sanguínea producto de la producción de paraproteína por las células tumorales; esto produce gamapatía monoclonal. Esta hiperviscosidad sanguínea, además, puede producir falla cardíaca, anormalidades neurológicas, falla renal y retinopatías. El paciente puede presentarse con signos de debilidad, polidipsia/poliuria, letargia y falta de apetito. Signos más específicos incluyen dolor, hemorragias, convulsiones y signos medulares por compresión medular o fractura vertebral; esto se debe a que aproximadamente el 25% de los perros con MM presentan evidencia radiográfica de lesión vertebral⁵. Existen; proteínas generadas por el MM de cadena liviana llamadas proteínas de Bence-Jones; estas proteínas no son detectables en el urianálisis de rutina, siendo el mejor método para detectarlas mediante precipitación de calor o por electroforesis. Más de un 40% de los pacientes con MM presentan proteinuria de Bence-Jones².

En resumen, el diagnóstico de MM está basado en la presencia de, al menos, dos de los siguientes signos: Infiltración de más de un 5% de células plasmáticas en médula ósea⁵, presencia de lesiones osteolíticas en huesos, gamapatía monoclonal y proteinuria de Bence-Jones. La

presencia de proteinuria de Bence-Jones, lesiones óseas extensas y la presencia de hipercalcemia son indicadores de un pronóstico desfavorable para el paciente².

POS es una neoplasia que involucra una lesión ósea única y afecta pacientes de mediana a avanzada edad, aunque existen casos de pacientes de hasta un año de edad². Algunos autores además mencionan que pueden existir dos lesiones óseas^{5,6}. A diferencia de MM, no produce hiperglobulinemia ni síndrome de hiperviscosidad sanguínea. POS se presenta con dolor y en ocasiones déficit neurológico secundario a la lesión neoplásica. Las neoplasias de células plasmáticas vertebrales son raras en perros, y abarcan sólo el 4% de todos los tumores vertebrales⁵.

En este paciente, radiográficamente se observó lisis vertebral de L3. Este signo, según literatura es compatible con las lesiones producidas por el POS. Según Chun, en un artículo publicado en 2005, la radiografía del sector afectado usualmente revela lisis de hueso, con una mínima o nula proliferación ósea². Para todos los pacientes con sospecha de POS, se deberían tomar radiografías de huesos largos, de la columna torácica y lumbar para descartar lesiones líticas que hagan sospechar de MM². Otro artículo describe los signos radiográficos causados por POS como lesiones líticas de bordes claros, con zonas de transición difusas a hueso; sin alteraciones⁶.

El diagnóstico es complejo, por lo cual varios autores han propuesto distintos criterios diagnósticos; la mayoría requiere lo siguiente:

Una sola lesión neoplásica, mielograma sin alteraciones con menos de un 5% de infiltración de células plasmáticas, resultado sin alteraciones de electroforesis de proteínas, ausencia de otras lesiones radiográficas en el resto del esqueleto, niveles de calcio sérico en rango, ausencia de anemia y función renal sin alteraciones. Algunos autores no excluyen a pacientes con proteinuria de Bence-Jones y gamapatía monoclonal; además, algunos autores incluyen a pacientes con dos lesiones óseas neoplásicas⁵.

En este paciente, el diagnóstico fue postmortem. En las etapas finales el individuo presentaba dolor intenso, anorexia y decaimiento. Debido al dolor, el propietario decidió realizar la eutanasia. Es por ello que no fue posible realizar pruebas para diferenciar POS y MM, pero según la información obtenida del paciente mediante hemograma y perfil bioquímico (trombocitopenia moderada e hipercalcemia), se puede relacionar la presencia de MM en este animal. Este paciente presentaba, al menos, tres vértebras afectadas; esta característica es una limitante frente al

diagnóstico de POS, aunque algunos autores aceptan hasta dos lesiones óseas.

POS se postula como una fase previa a MM⁹, por lo cual este paciente podría encontrarse en una etapa intermedia entre POS y MM, lo que justificaría la presencia de más de dos lesiones óseas y los indicadores de compromiso sistémico. Sin embargo, esto no es posible de afirmar debido a la falta de exámenes complementarios que permitan descartar o confirmar la presencia de MM (proteinuria de Bence-Jones y mielograma).

Con respecto al tratamiento, la resección quirúrgica de un tumor afectando las vértebras es difícil y rara vez se extrae la totalidad de este; por lo cual, la alternativa quirúrgica no se aplica en este caso. Se describe que los tumores de células plasmáticas responden bien a quimioterapia. Se menciona el uso de melfalán a dosis de 0,1 mg/kg y prednisolona a 0,5 mg/kg^{2,5}. Sin embargo, pacientes con marcado compromiso medular rara vez logran la remisión de los signos neurológicos⁵. Este paciente presentaba niveles aumentados de fosfatasa alcalina, lo cual puede ser causado por el uso de corticoides¹¹.

El paciente presentó variaciones de los signos neurológicos en el período de un mes, respondiendo a la terapia con corticoides. Sin embargo, la variabilidad en la nocicepción, el tiempo de curso y la paraplejia hacían el pronóstico neurológico desfavorable. El paciente presentaba marcado dolor y malestar, el cual no respondía al manejo analgésico que se estaba realizando. Esto, sumado al pronóstico general y neurológico desfavorable, hace que la decisión de eutanasia sea la alternativa más acertada para este paciente.

Conclusiones

Es común dentro de las patologías medulares en razas condrodistróficas la afección de disco intervertebral, es por esto que basándose en la experiencia clínica, epidemiología y evidencia de literatura se puede llegar a asumir la presencia de una hernia discal en uno de estos animales, sin pensar que existen otras patologías con la presencia de los mismos signos clínicos. Sin embargo, un correcto actuar en la solicitud de exámenes complementarios y la evaluación de la presentación clínica, dan pie a una correcta aproximación diagnóstica.

En el caso de este paciente, en un comienzo existió un error al asumir una discopatía, pero finalmente esta situación fue corregida. La serie de exámenes solicitados a medida que se necesitó mayor información, constituyó un flujo lineal de información para poder llegar a una aproximación diagnóstica. Dentro de estos exámenes cabe

destacar el uso de inmunohistoquímica como ayuda diagnóstica, este es un examen poco solicitado dentro de la práctica y muchas veces es de ayuda cuando las biopsias con tinciones histoquímicas no son concluyentes.

Lamentablemente, el estado doloroso del paciente y el mal pronóstico de esta patología no hicieron posible la realización de otro manejo clínico, lo que llevó a la decisión de realizar eutanasia. Este hecho, se produjo de manera repentina y no dio tiempo necesario para realizar una investigación más profunda sobre la patología causal del paciente.

Referencias bibliográficas:

- 1.-Forterre F, Konar M, Spreng D, Jaggy A, Lang J. Influence of intervertebral disc fenestration at the herniation site in association with hemilaminectomy on recurrence in chondrodystrophic dogs with thoracolumbar disc disease: a prospective MRI study. *Veterinary Surgery*; 2008, 37: 399-405.
- 2.-Chun R. Common malignant musculoskeletal neoplasm of dog and cats. *Vet Clin Small Animal*; 2005, 35:1155-1167.
- 3.-Cuddon P. Acquired canine peripheral neuropathies. *Small Animal Practice*; 2002, 32(1): 207-249.
- 4.-Lorenzo V, Bernardini M. Neurología del perro y el gato. 1ra Edicion Editorial Intermedica, Buenos Aires, Argentina; 2007, Capitulo 5: 94-101 y Capitulo 8: 149-152.
- 5.-Rusbridge C, Wheeler S., Lam C, Page R, Carmichael S., Brearley M, Bjornson A. Vertebral plasma cell tumors in 8 dogs. *J Vet Intern Med*; 1999, 13:126-133.
- 6.-Dimopoulos M, Mouloupoulos L, Maniatis A, Alexanian R. Solitary Plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*; 2000, 96:2037-2044.
- 7.-Ferreira A, Afani A., Lanza P, Aguillón J, Sepúlveda C. Inmunología básica y clínica. 1ra Edicion, Editorial Mediterránea Ltda. Santiago, Chile; 2005, Capitulo 8:104-108.
- 8.-Kupanoff P, Popovitch C, Goldschmidt M. Colorectal plasmacytomas: a retrospective study of nine dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 2006, 42: 37-43.
- 9.-Wei A, Juneja S, Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasm. *J Clin Pathol*; 2003, 56:406–411.
- 10.-Hayes A, Gregory S, Murphy S, McConnell J, Patterson-Kane C. Solitary extramedullary plasmacytoma of the canine larynx. *Journal of small animal practice*; 2007, 48: 288-291.
- 11.-Kent M. Therapeutic options for neuromuscular Diseases. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*; 2004, 34:1525–1551.