

## Ascitis mielomatosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura

P. YOUNG, B. B. FINN, D. PELLEGRINI, J. E. BRUETMAN, C. M. SHANLEY<sup>1</sup>,  
C. TOLOSA VILELL<sup>2</sup>, H. TRIMARCHI

Departamento de Medicina Interna y <sup>1</sup>Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna de la Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

### MYELOMATOUS ASCITES

#### RESUMEN

Los pacientes con mieloma múltiple (MM) raramente presentan ascitis. La misma puede responder a diversos mecanismos, siendo las causas más frecuentes el aumento de permeabilidad del peritoneo y la hipertensión portal por infiltración hepática. La ascitis mielomatosa (AM) ocurre con más frecuencia en pacientes con paraproteína de tipo Ig-G e Ig-A y su pronóstico es sombrío. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 50 años con diagnóstico de MM IgA-kappa que evoluciona con insuficiencia cardíaca (IC), leucemia de células plasmáticas y ascitis de causa mixta, por infiltración peritoneal por células mielomatosas, compromiso hepático e IC. Se realiza una revisión de las distintas causas de ascitis en pacientes con MM. Asimismo se resumen todos los casos publicados en la literatura mundial de AM. Nuestro reporte representa el primer caso de AM en un paciente con leucemia de células plasmáticas.

**PALABRAS CLAVE:** Ascitis. Mieloma múltiple. Leucemia de células plasmáticas.

Young P, Finn BC, Pellegrini D, Bruetman JE, Shanley CM, Tolosa Vilell C, Trimarchi H. Ascitis mielomatosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 85-89.

#### INTRODUCCIÓN

El MM representa cerca del 1% de todas las neoplasias, y más del 10% de las enfermedades hematológicas malignas, afectando principalmente a las personas de edad avanzada (1). Las formas clínicas más comunes de presentación son la astenia, el dolor óseo y las infecciones recurrentes (1).

La AM es una complicación infrecuente del mieloma múltiple (MM). Afecta principalmente a pacientes con paraproteínas IgG e IgA. Las causas de AM son la infiltración del peritoneo por células plasmáticas y/o la hipertensión portal por compromiso hepático (2,3). La AM puede ocurrir al inicio del MM o más a menudo durante el curso de la enfermedad con una media de 9 meses desde el diagnóstico (3).

A partir del caso de una paciente con MM que desarrolla AM, se realizó una revisión de los casos publicados en la literatura mundial. Se comentan las características distintivas de esta entidad así como las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles para manejar esta rara y letal complicación.

#### ABSTRACT

Ascites is rare in patients with multiple myeloma (MM). It may be due to diverse mechanisms, most frequently because of an increased permeability of the peritoneum or because of portal hypertension due to liver infiltration. Myelomatous ascites occurs more frequently in patients having Ig-G or Ig-A paraprotein and their prognosis is poor. It is submitted the case of a female patient aged 50 years with IgA-kappa MM, who evolved with cardiac failure (CF), plasma cells leukemia and ascites of mixed cause, because of peritoneal infiltrate of myelomatous cells, hepatic compromise and CF. A review of the different causes of ascites in patients with MM is performed. There are also summarized all myelomatous ascites cases published in the literature. Our report presents the first case of myelomatous ascites in a patient with plasma cells leukemia.

**KEY WORDS:** Ascites. Multiple myeloma. Plasma cell leukemia.

#### CASO APORTADO

Se presenta el caso de una mujer de 50 años ex tabaquista de 30 pack/year, con diagnóstico de mieloma múltiple IgA-Kappa estadio IIIa en el año 2000. Recibió tratamiento poliquimioterápico con esquema VAD (vinblastina, adriamicina, dexametasona) durante 4 ciclos y pamidronato mensual con remisión completa. Se realizó transplante de médula ósea allogeneico en mayo del 2001 con buena evolución, permaneciendo asintomática durante un año. En abril del 2002 se constató recaída de la enfermedad por lo que recibió tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, evolucionando en forma desfavorable con pancitopenia e insuficiencia cardíaca. Se inició tratamiento paliativo con talidomida 400 mg/día.

En diciembre del 2002 fue admitida en el hospital por síndrome ascítico edematoso. Al examen físico presentaba edemas 4/6 de miembros inferiores, con pulsos periféricos presentes y pulso paradojal negativo. Se auscultaban rales crepitantes en ambas bases pulmonares y un soplo sistólico 2/6 en foco tricuspidal. El abdomen era globuloso, con ascitis y hepatosplenomegalia.

A nivel del laboratorio el recuento de glóbulos blancos era de 8.100 por mm<sup>3</sup> (52% células plasmáticas), el hematocrito 25%, la

hemoglobina 8,1 g/dl, recuento plaquetario 79.000 mm<sup>3</sup>, creatinina-mia 1,5 mg/dl, calcemia 8,8mg/dl, fosfatemia 2,2 mg/dl, uricemia 12,2 mg/dl, uremia 56 mg/dl, eritrosedimentación 114, colesterol 70mg/dl, hepatograma normal, CEA 0,8 ng/ml (VN 0-5), CA-125 997,6 (VN 0-36) y B2 microglobulina 23,6 microgramos/ml (VN 0,8-2,1)

Se realizó un ecocardiograma que descartó alteración de diámetros cavitarios derechos así como derrame pericárdico y evidenció un patrón de relajación retardada con función sistólica conservada.

Se efectuó una ecografía abdominal que mostró abundante líquido ascítico, hepatomegalia homogénea, esplenomegalia homogénea de 17,5 cm de longitud y aumento de los diámetros de venas suprahepáticas, con vena porta permeable.

Se realizó entonces una paracentesis obteniendo 5 litros de líquido ascítico sanguinolento con las siguientes características: GASA 1,34, recuento celular 1.220 leucocitos con 70% de células plasmáticas y tinción de gram sin bacterias. Se realizó un proteinograma electroforético del líquido ascítico que mostró: albúmina 1,74 g/dl, alfa1 globulina 0,16 g/dl, alfa2 globulina 0,27 g/dl, beta globulina 1,52 g/dl (con banda monoclonal en beta IgA-Kappa) y gamma globulina 0,12 g/dl. El estudio inmunofenotipo del líquido ascítico mostró: CD56 antígeno de superficie negativo, CD19 antígeno de superficie negativo, CD38 antígeno de superficie positivo. 860 mm<sup>3</sup> células plasmáticas con fenotipo atípico. El cultivo del líquido ascítico fue negativo para gérmenes comunes, micobacterias y hongos. La paciente falleció al tercer día de su ingreso al hospital.

## DISCUSIÓN

Las lesiones extramedulares en el MM fueron descriptas por primera vez en 1892 por Kudrewetzky y entre ellas el compromiso seroso de cavidades es raro (4).

Sasser y cols. (5) en 1990 analizaron 56 casos de MM con compromiso de cavidades serosas descriptos en la literatura inglesa. La afección pleural se demostró en 30 pacientes, la peritoneal en 14, la pericárdica en 2, y el compromiso meníngeo en 10.

La ascitis es una rara complicación del MM. Las causas más frecuentes se deben en primer término a infiltración peritoneal por células plasmáticas y luego a hipertensión portal. Otras causas han sido asociadas al MM, como la peritonitis infecciosa (incluyendo la tuberculosis), insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico, amiloidosis sistémica (con compromiso hepático o peritoneal), sarcoma hemangioendotelial, sarcoma de células plasmáticas y ruptura espontánea del bazo (2,3,6).

Los pacientes con AM presentan diferentes características comparadas con los pacientes sin ascitis. En una serie de la Clínica Mayo que incluía 1027 pacientes con diagnóstico de MM, 38% eran mayores de 70 años, con una edad promedio de 66 años (7). El componente monoclonal en más de la mitad de los casos es de tipo IgG, mientras que en un 20% es de tipo IgA. Los pacientes con AM tienen una edad promedio de 60 años. Si bien en ellos también la paraproteína más frecuente es IgG, existe mayor proporción de pacientes con el tipo IgA-Kappa, como en nuestro paciente (2-6).

Hayes y cols. (8), en una revisión de 182 casos de MM con compromiso extraóseo, encontraron sólo 3 casos con infiltración peritoneal. Churg y Gordon encontraron sólo 1 caso de infiltración peritoneal entre 30 autopsias realizadas a pacientes con mieloma múltiple con compromiso extraóseo, y Thomas no pudo encontrar infiltración mielomatosa del peritoneo en ninguna de sus 64 necropsias a pesar de que 9 pacientes presentaban ascitis (9).

La fisiopatología de la producción de ascitis estaría relacionada con la infiltración del peritoneo por las células con la consecuente irritación peritoneal y producción de líquido ascítico. Otro mecanismo en los casos con infiltración hepática sería el vinculado con la hipertensión portal (2,3,8,9).

Un líquido ascítico caracterizado por un gradiente albúmina sérica menos albúmina del líquido ascítico (GASA) disminuido, indica enfermedad peritoneal, mientras que, un GASA > 1,1 refleja hipertensión portal independientemente de la concentración de proteínas del líquido (10). A partir de estudios post-mortem que mostraron infiltración hepática por células plasmáticas en un 40% de los pacientes con MM se sugirió la posibilidad de que la hipertensión portal post sinusoidal sea la causa de la ascitis en estos pacientes (9). En los casos de ascitis secundaria a hipertensión portal el recuento celular del líquido ascítico es inferior a 120/mm<sup>3</sup>, mientras que en los debidos a infiltración peritoneal, el recuento celular varía entre 300 a 9000 células/mm<sup>3</sup>. Greer y cols. (3) consideran que una AM debería superar 800 células plasmáticas por mm<sup>3</sup> de líquido ascítico.

La AM debida a infiltración peritoneal es muy infrecuente como forma de presentación del MM, pudiendo aparecer durante la evolución de la enfermedad. Cuando aparece luego de un tiempo prolongado desde el diagnóstico podría implicar la diseminación de la enfermedad más que una proliferación local de la misma (2,3). Sin embargo, la ascitis en sí misma, sería un medio propicio para el desarrollo de las células plasmáticas (2).

Por otro lado, estos pacientes presentan niveles extremadamente altos de IL-6 en el líquido ascítico, así como un índice de IL-6 del líquido/sérico elevado. Esto último sería el reflejo de una alta producción local de esta interleukina, apoyando el diagnóstico de infiltración peritoneal por células plasmáticas. Tatsumi y cols. (11) sugirieron que la IL-6 representaría un potente factor de crecimiento de las células plasmáticas en el líquido ascítico, pudiendo estimular el crecimiento tumoral acelerado.

Keren y cols. describieron un nivel elevado de B2 microglobulina en el líquido ascítico (12). Estos hallazgos se condicen con el diagnóstico de ascitis maligna, tal como lo describieron Kin y cols. (3,13). Los citados autores postularon que el nivel elevado de B2 microglobulina en el líquido ascítico podría ser atribuido a una hiperproducción estimulada por citoquinas producidas por células tumorales o bien células plasmáticas activadas.

Incluyendo nuestro caso, en una revisión de la literatura mundial encontramos 44 de casos de AM, 3 de los cuales correspondían a plasmocitomas, 1 a leucemia de células plasmáticas (el nuestro), 1 a un MM no secretor y el resto a MM diseminados. La tabla I resume las características clínicas de nuestro paciente y los restantes 43 casos de AM descriptos en la literatura. Un 57% de estos eran mujeres y 43% hombres, con una edad promedio de 60 años (rango 45 a 83). Cincuenta y nueve por ciento presentaban paraproteína de tipo IgG, 38% IgA y 3% IgD.

En 3 casos de plasmocitoma extramedular el tumor estaba inicialmente confinado al tracto gastrointestinal y nódulos linfáticos regionales, la diseminación metastásica a peritoneo ocurrió posteriormente a la resección primaria del tumor. Ninguno de los casos descritos presentó compromiso medular inicialmente (14-16).

Se han descrito 4 casos de aparición simultánea de derrame pleural y AM (17-20). Con frecuencia se ha visto en estos

TABLA I

## RESUMEN DE 44 CASOS DE ASCITIS MIELOMATOSA

Caso	Referencia	Edad y sexo	Paraproteinemia	Afección ósea	Infiltración peritoneal	Tipo histológico
1-3	Hayes y cols. (8) 1952	47 F (2 pacientes)	Ig-G-ND	Presente-ND	Sí-Sí	MM-MM
4	Durant y cols. (4) 1966	48 M	Banda M	ND	ND	MM
5	Lucas y cols. (27) 1968	51 F	Banda M	Presente	Sí	MM
6	Line y cols. (14) 1969	46 M	Banda M	No	Sí	Plasmocitoma
7	Bank y cols. (30) 1971	63 M	Ig-A	ND	Sí	
8	Poth y cols. (28) 1971	45 F	Ig-G K	No	Sí	MM
9-16	Thomas y cols. (9) 1973	ND (7 pacientes)	ND	Presente	ND	MM
17	Higby y cols. (15) 1975	76 M	Ig-A	No	Sí	Plasmocitoma
18	Gravanis y cols. (31) 1976	55 M	Ig-G	Presente	Sí	
19	Koeffler y cols. (6) 1977	57 F	Ig-A L	No	Sí	MM
20	Faux y cols. (32) 1981	83 M	Ig-A L	No	NA	MM
21	Gomes y cols. (23) 1981	69 F	Ig-G K	Presente	Sí (amiloide)	MM
22	Estrov y cols. (17) 1983	60 F	Ig-A	No	ND	MM
23	Morgan y cols. (2) 1985	51 M	Ig-A K	Presente	Sí	MM
24-25	Greer y cols. (3) 1985	57 M-47 F	Ig-G K-Ig-G	Presente-Presente	Sí	MM
26	Karp y cols. (33) 1987	70 F	Ig-G	No	Sí	MM
27	Görg y cols. (19) 1988	47 M	Ig-A K	No	ND	MM
28	Vinti y cols. (34) 1989	59 M	Ig-A L	Presente	Sí	MM
29	Gardais y cols. (35) 1989	74 F	Ig-D	Presente	Sí	MM
30-31	Sasser y cols. (5) 1990	82 F-62 M	Ig-G K-Nonsecretory	ND-No	Sí	MM
32	Khoddami y cols. (21) 1992	68 F	Ig-G	Presente	ND	MM
33	Jackson y cols. (16) 1992	63 F	Ig-G	No	Sí	Plasmocitoma
34	Matsumoto y cols. (18) 1993	51 F	Ig-G K	Presente	Sí	
35	Tatsumi y cols. (11) 1994	75 F	Ig-G L	Presente	Sí	MM
36	Ohmoto y cols. (26) 1996	69 M	Ig-A L and Ig-D K	Presente	Sí	MM
37	Wahid y cols. (36) 1996	60 M	Ig-G K	No	Sí	MM
38	Shimizu y cols. (29) 1999	80 F	Ig-A L	No	Sí	MM
39	Alegre y cols. (22) 1999	51 F	Ig-G K	No	No	MM
40	Keren y cols. (12) 1999	71 F	Ig-G L	Presente	Sí	MM
41	Kawanishi y cols. (25) 2001	ND	ND	ND	ND	MM
42	Singh y cols. (37) 2005	45 M	Ig-G L	Presente	No	MM
43	Inoue y cols. (20) 2005	51 F	Ig-G L	No	Sí	MM
44	Young y cols., nuestro reporte, 2008	50 F	Ig-A	PRESENTE	Sí	LCP

pacientes el desarrollo de lesiones extraóseas diferentes a los implantes peritoneales (3).

Se ha sugerido que el compromiso pleural y ascítico por el mieloma en forma conjunta y sin compromiso óseo estaría relacionado a una paraproteína de tipo IgA, y representaría en sí misma una entidad separada (6,15,17). Sin embargo la tabla I muestra que 10 de los 17 pacientes con AM con paraproteinemia IgG y 6 de los 11 pacientes con mieloma de tipo IgA mostraron compromiso óseo, sin diferencias significativas entre ambos grupos por lo cual no habría evidencia suficiente para postular la existencia de tal entidad.

En la mayoría de los casos reportados, tal como en el nuestro, se ha observado una marcada atipia histológica de las células plasmáticas presentes en el líquido ascítico, con numerosas células de gran tamaño, forma bizarra, células de aspecto inmaduro y falta de cohesión entre las mismas. Los plasmocitos con estas características podrían ser confundidos con células mesoteliales reactivas, linfocitos transformados o células carcinomatosas anaplásicas. Además de la inmunofluorescencia, otras técnicas tales como la inmunoperoxidasa, citometría de flujo y microscopía electrónica podrían ser utilizadas para identificar el origen de las células malignas en los casos en los cuales el diagnóstico no es certero (2,5,21,22). En nuestro paciente, el diagnóstico se realizó mediante la observación del frotis de líquido ascítico y fue confirmado mediante inmunohistoquímica.

Gomes (23) reportó la presencia de amiloide en el peritoneo de un paciente con AM. En una serie de 145 pacientes con amiloidosis, aproximadamente un 10% tenían ascitis. Sin embargo en estos casos la causa de la ascitis era atribuible a causas no mielomatosas, por ejemplo insuficiencia cardíaca congestiva, nefrosis o hipertensión portal.

Factores pronósticos independientes que ayudan a predecir la evolución del MM son el status performance del paciente, el estadio de la enfermedad, técnicas citogenéticas, fluorescencia de la hibridización in situ (FISH) - t (4; 14), t (14, 16) o del 17 p -, niveles de láctico deshidrogenasa y la morfología plasmoblastica (1). La presencia de implantes peritoneales, células plasmáticas inmaduras y menor sobrevida a corto plazo sugieren que la AM constituye lo que se ha dado en llamar fase displásica del mieloma múltiple y podría considerarse en si misma un factor de mal pronóstico.

En algunos pacientes con MM se puede detectar la presencia de células plasmáticas circulantes en sangre, y el recuento absoluto de éstas se correlaciona con la severidad de la enfermedad (7). Nuestra paciente presentaba un 52% de células plasmáticas circulantes, lo cual sugiere el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas (definida por la presencia de un recuento de células plasmáticas mayor a  $2 \times 10^9/l$  o mayor al 20% del recuento de leucocitos circulantes) (24). No hemos encontrado otro caso de infiltración peritoneal debida a leucemia de células plasmáticas en la literatura revisada. La AM no ha sido descrita entre las características de la leucemia de células plasmáticas, si bien se han descrito dos casos de ascitis en pacientes con éste diagnóstico, uno de los cuales presentó hemorragia masiva secundaria a ruptura esplénica por infiltración de células plasmáticas y otro en el cual la naturaleza de la ascitis no pudo ser clarificada (2).

La AM usualmente no responde a la terapéutica convencional (quimioterapia y/o radioterapia) y es rápidamente fatal, con una sobrevida promedio de 1,5 a 2 meses desde el desarrollo de la ascitis. Solamente 4 casos de los reportados sobrevivieron más allá de los 12 meses (5,20,23,25). En revisiones previas se ha informado una pobre respuesta de la AM a la instilación intraperitoneal de thiotepa, mostazas nitrogenadas y CR32PO4 radiactivo (3,15,19,26-28), radioterapia abdominal o quimioterapia sistémica con VAD (26). Khoddami y cols. (21), y Shimizu y cols. (29), utilizaron terapia con melfalan-prednisona con una disminución significativa del volumen de la ascitis. Alegre y cols. (22) utilizaron el esquema VAD y transplante autólogo de médula ósea con remisión completa de la enfermedad y resolución de la ascitis. Keren y cols. (12), utilizaron pulsos continuos de altas dosis de ciclofosfamida

con desaparición de la ascitis (750 mg/m2/día durante 4 días). Dada la pobre respuesta a las terapéuticas convencionales los regímenes quimioterápicos más agresivos serían una alternativa. Dentro de éstos, la talidomida, el bortezomib y la lenalidomida están siendo incorporados rápidamente al tratamiento tanto del mieloma múltiple recaído como al de reciente diagnóstico (1).

Nuestro paciente presentó un MM de tipo IgA- kappa diagnosticado dos años antes, habiendo recibido 2 líneas quimioterápicas y transplante autólogo de médula ósea a pesar de lo cual mostró progresión con la aparición de compromiso óseo extenso, pancitopenia e insuficiencia cardíaca. En el estadío final de su enfermedad progresó a leucemia de células plasmáticas y ascitis de causa mixta debida a infiltración peritoneal por células plasmáticas (presencia de 860 plasmocitos/ml en el líquido ascítico junto a componente M), compromiso hepático e insuficiencia cardíaca (GASA > 1,1 y hepatomegalia homogénea), falleciendo al tercer día de internación.

En resumen, la AM es una entidad rara, rápidamente evolutiva y fatal que aparece como complicación en la evolución de un MM debido a infiltración peritoneal por células plasmáticas. Se caracteriza por la presencia de células plasmáticas grandes, bizarras y de aspecto inmaduro en un recuento > a 800/mm3 lo que sugiere que esta entidad constituye la progresión del mieloma múltiple hacia una fase más agresiva e indiferenciada. El diagnóstico puede ser establecido mediante el análisis del líquido ascítico utilizando en forma combinada técnicas citológicas y de inmunofluorescencia.

En el futuro habría que evaluar la aplicabilidad de las nuevas alternativas terapéuticas, como la lenalidomida y bortezomib, que mejoren la expectativa de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1371-82.
2. Morgan D, Cieplinski W. Case Report: Myelomatous Ascites. Am J Med Sci 1985; 290: 159-64.
3. Greer JP, Pinson RD, Russell WG, et al. Malignant plasmacytic ascites: A report of two cases and a review of the literature. Cancer 1985; 56: 2001-4.
4. Durant JR, Barry WE, Learner N. The changing face of myeloma. Lancet 1966; 1: 119-21.
5. Sasser RL, Yan LT, Li CY. Myeloma with involvement of serous cavities. Cytologic and immunohistochemical diagnosis and literature review. Acta Cytol 1990; 34: 479-85.
6. Koeffler HP, Cline MJ. Multiple myeloma presenting as ascites. West J Med 1977; 127: 248-50.
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21-33.
8. Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ. Extramedullary lesion in multiple myeloma. Arch Pathol Lab Med 1952; 52: 262-72.
9. Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ. Liver disease in multiple myeloma. Arch Intern Med 1973; 132: 195-202.
10. Runyon BA, Montano AA, Akriavidis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-trasudate concept in the differential diagnosis of ascitis. Ann Intern Med 1992; 117: 215-20.
11. Tatsumi T, Okada M, Yoneda Y, et al. Multiple myeloma with massive ascites fluid-immunophenotypic analysis of myeloma cell and its IL-6 dependent growth. Rinsho Ketsueki 1994; 35: 1361-5.
12. Keren D, Schliamser L, Atias D, Yeshurun D, Zuckerman E. Myeloma ascites a favorable outcome with cyclophosphamide therapy. Am J Hematol 1999; 60: 140-2.
13. Kin K, Saurabayashi I, Kawai T. Beta2-microglobulin level serum and ascites in malignant disease. Gann 1977; 68: 427-34.
14. Line DH, Lewis RH. Gastric plasmacytoma. Gut 1969; 10: 230-3.
15. Higby DJ, Ohnuma T. Plasmacytoma ascites. NY State J Med 1975; 75: 1074-6.
16. Jackson SR, Hawkins TE, Green GJ, et al. Plasmacytic ascites responsive to multiagent chemotherapy. Am J Hematol 1992; 41: 298.
17. Estrov Z, Berrebi A, Hazani E, Resnitzky P. Pleural effusion and ascites as presenting signs of Ig A myeloma. Haematologica 1983; 68: 104-9.
18. Matsumoto A, Nagata K, Hamaguchi H, Taki K. Solitary bone plasmacytoma terminally developed myelomatous pleural effusion and ascites. Immunohematol 1993; 59: 59-65.
19. Görg C, Adler K, Görg k, et al. Multiple Myeloma of the serosa coat. J Cancer Res Clin Oncol 1988; 114: 312-6.
20. Inoue Y, Chua K, McClure RF. Multiple Myeloma presenting initially as a solitary pleural effusion later complicated by malignant plasmacytic ascites. Leuk Res 2005; 29: 715-8.
21. Khoddami M, Esphehani FN, Aslani FS. Ascites as a presenting feature of relapsed multiple myeloma: Report of a case diagnosed by aspiration cytology. Acta Cytol 1992; 36: 325-8.
22. Alegre A, Martínez-Chamorro C, Fernández-Ranada JM. Massive myelomatous ascites responsive to VAD chemotherapy and autologous stem Cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 343-4.
23. Gomes D' Oliveira JJ, Odette M, et al. Multiple myeloma with massive plasma-cell ascites (meeting abstr). Presented at the Sixth meeting of International Society of Hematology, European and African Division, Hellenic Society of Hematology, 1981.
24. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-57.
25. Kawanishi N, Kanisawa Y, Hisai H, et al. Myelomatous ascites: An unusual presenting sign of multiple myeloma. Nippon Naika Gakkai Zasshi 2001; 90: 2295-7. (Japanese).
26. Ohmoto A, Kohno M, Yasukawa K, Matsuyama R. Massive ascites as

- an initial sign, plasmocytoma of the cervical spine, and hyperammonemic consciousness disturbance in a patient with biclonal multiple myeloma. *Rinsko Ketsueki* 1996; 37: 346-351. (Japanese).
- 27. Lucas RV, Scheider JR, Axelvor AR. Multiple myeloma with massive ascites – Report of a case. *Harper Hosp Bull* 1968; 26: 216-220.
  - 28. Poth JL, George RP. Hemorrhagic ascites: An unusual complication of multiple myeloma. *California Medical Journal* 1971; 115: 61-4.
  - 29. Shimizu M, Tsumuri H, Hara T, Fukutomi Y, Moriwaki H. Multiple myeloma presenting as massive ascites. *Rinsko Ketsueki* 1999; 40: 515-7. (Japanese).
  - 30. Bank H, Liberman SI. Sister Joseph's nodule and malignant ascites in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1971; 284: 676-7.
  - 31. Gravanis MD, Majmudar BN. Clinicopathologic Conference: A case of multiple myeloma followed up for 15 years. *South Med J* 1976; 69: 233-8.
  - 32. Faux N, Alemani M, Manigand G. Ascites hemmoragique revelatrice d'un myelome. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 3072. (French).
  - 33. Karp SJ, Shareef D. Ascites as a presenting feature of multiple myeloma. *J R Soc Med* 1987; 80: 182-4.
  - 34. Vinti H, Viens P, Taillan B, et al. Myelomatous ascites: Apropos of a case. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140: 224-5. (French).
  - 35. Gardais J, Ben Bouali A, Person B, Joubaud F, Hurez D. Ascites in a case of IgD-myeloma with myelofibrosis demonstration of the Cig in ascitic plasma cells. *Eur J Haematol* 1989; 43: 355-6.
  - 36. Wahid B, Quadri MI, Majeed B, Nazir L. Plasmacytic ascites. *J Assoc Physicians India* 1996; 44: 224.
  - 37. Singh D, Kumar L. Myelomatous ascites in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 631-2.