

# PREZENTARE DE CAZ

## DATE GENERALE

Pacient P.T. în vârstă de 53 ani, mediu de proveniență urban, se prezintă în 11.2015 în Clinica de Nefrologie a SCJUT.

### **Motivele internării:**

- Stare generală moderat influențată
- Astenie, adinamie, vertij
- Apetit diminuat
- Grețuri
- Edeme la nivelul membrelor inferioare
- Disurie
- Hematurie macroscopică

### **Antecedente heredo-colaterale:**

- Mama- AVC
- Tata- HTA
- Sora- LES

### **Antecedente personale patologice:**

- Rinită alergică
- Hernie de disc
- Ulcer duodenal

### **Condiții de viață și muncă:**

- corespunzătoare: fost funcționar M.A.I., actual pensionar

### **Comportamente:**

- Fost fumător (20 țigarete/zi timp de aprox. 25 ani și a renunțat în urmă cu 5 ani)
- Neagă consumul de alcool
- Consumă 1 cafea zilnic

## ISTORICUL BOLII

- Boala a debutat în **10.2015** cu simptomatologia menționată anterior.

Pacientul a fost internat inițial în Clinica de Nefrologie a SCJUT, unde se decelează retenție azotată crescută, iar în examenul de urină se constată prezența proteinuriei și hematuriei.

Ulterior se constată creșterea progresivă a produșilor de retenție azotată, asociată unui sdr. nefrotic (proteinurie 8g/24h), cu imunofixare ce a pus în evidență prezența benzii monoclonale pe lanțuri kappa. Se montează cateter venos central la nivel femural drept și se inițiază hemodializa.

Hemoleucograma evidențiază anemie normocromă normocitară forma ușoară (Hb-10,9 g/dL) iar pe frotiul periferic se constată prezența fișicului de eritrocite. Se solicită consult hematologic, în cadrul căruia se prelevează aspirat medular coxal pe care se evidențiază 80% plasmocite și aspect mielomatos.

Se stabilește diagnosticul de mielom multiplu cu lanțuri kappa și se transferă în Clinica de Hematologie pentru investigații suplimentare și conduită terapeutică de specialitate.

# EVALUAREA ÎNȚIALĂ

## 10.2015:

- **Hemoleucograma:** E= 4.290.000/mm<sup>3</sup>, **Hb= 10,9 g/dL**, MCV= 80,9/fL, MCH= 29,1 pg, Leuc.= 7500/mm<sup>3</sup>, Ne= 72,5%, Ly= 23,9%, Mo= 3,6%, Eo= 1,7%, Bazo= 0,7%, Tr= 150.000/mm<sup>3</sup>
- **Frotiu periferic: fișic**
- **Teste biochimice:** AST= 28 U/l, ALT= 27 U/l, **Gama-GT= 130 U/l**, **uree= 89 mg%**, **creatinină= 6,5 mg%**, acid uric= 5,7 mg%, proteine totale= 5,9 g/dL, K= 4,1 mmol/L, Na= 136 mmol/L, **Ca seric= 12,2 mg/dL**
- **VSH= 38 mm/h**, PCR= 4,3 g/dl
- **LDH= 593 U/l**
- **ELFO proteine serice:** Albumina= 57,2%, **Alpha1= 3,6%**, **Alpha2= 15%**, Beta= 13,9%, **Gamma= 10,3%**, A/G Ratio= 1,34
- **Imunofixare proteine serice: Iț. Kappa- prezintă bandă monoclonală**
- **Lanțuri ușoare kappa totale serice= 5,51 g/L**
- **Beta2- microglobulina serică= 21,9 mg/L**
- **Examen sumar de urină: proteine +++, hematii 21-25/ câmp**
- **Proteinurie Esbach: 8g/ 24h**
- **Urocultura sterilă**

- AgHBs negativ, Ac. antiHCV negativ, HIV negativ, H.Pylori negativ
- Exudat faringian, secreții nazale- absență floră microbiană
- **Teste de coagulare-** în limite normale
- **Aspirat medular** din os coxal de consistență moale: frotiu medular cu celularitate bogată, grunji striviți prezenți, celule numărate 200, seria eritroidă- 5%, seria granulocitară- 13%, megacariocite prezente, limfocite- 2%, **plasmocite 80%, uni și binucleate, de aspect mielomatos**. Fier medular absent.
- **Radiografie torace:** în limite normale
- **Radiografie craniu:** fără zone de osteoliză
- **Radiografie bazin:** fără zone de osteoliză
- **Radiografie grilaj costal:** fără zone de osteoliză
- **ECO abdominal:** fără modificări patologice
- **Ex. Urologic:** **Hidrocel dr. Reactiv. Epididimită acută dr. Incipientă**
- **Consult cardiologic:** **HTA secundară renală**
- **Consult psihiatric:** **Tulburare de adaptare tip reacție depresivă**

## DIAGNOSTIC POZITIV

- MIELOM MULTIPLU CU LANȚURI KAPPA STADIUL III B (III ISS)
- ANEMIE SECUNDARĂ FORMA UȘOARĂ
- HIPERCALCEMIE SECUNDARĂ
- GLOMERULONEFRITĂ SECUNDARĂ FORMA CU SINDROM NEFROTIC ACTIVĂ
- LEZIUNE ACUTĂ DE RINICHI AKIN 3 TRATATĂ PRIN HEMODIALIZĂ PE CVC TEMPORAR FEMURAL DREPT
- HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ
- HIDROCEL REACTIV DREPT
- RINITĂ ALERGICĂ
- TULBURARE DE ADAPTARE TIP REACȚIE DEPRESIVĂ

- Sustin diagnosticul de **MIELOM MULTIPLU CU LANȚURI KAPPA STADIUL III B (III ISS)** pe baza:
  - **Tabloului clinic** (semne clinice de afectare renală, astenie, fatigabilitate)
  - **Investigațiilor paraclinice** care evidențiază secreția crescută de lanțuri ușoare kappa în ser (electroforeza proteinelor serice, imunofixare, dozare lanțuri ușoare libere din ser) precum și prezența infiltratului de celule plasmactice maligne în măduva osoasă (aspirat medular coxal)
- **Stadializarea** a fost realizată pe baza **ISS** (Sistemul Internațional de Stadializare) și Sistemului de stadializare Salmon- Durie:

Concentrația componentelor în ser		Supraviețuirea medie (luni)
Std. I	Beta2-microglobulina $\leq 3,5$ mg/L și albumina $\geq 3,5$ g/dL	62
Std. II	Beta2-microglobulina $< 3,5$ mg/L și albumina $< 3-5$ g/dL sau Beta2-M între 3,5- 5,5 mg/dL	44
Std. III	<b>Beta2-M <math>&gt; 5,5</math> mg/L</b>	<b>29</b>
Sistemul Internațional de Stadializare		



Stadiul	Sistemul de stadializare Salmon-Durie
I	<p>Toate din următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb &gt; 10g/Dl</li> <li>2. Ca seric &lt; 12 mg/Dl</li> <li>3. Radiografii: fără distrucție osoasă (scala 0) sau plasmocitom solitar</li> <li>4. Producție scăzută de paraproteine: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. IgG serica &lt; 5g/Dl</li> <li>b. IgA serica &lt; 3 g/Dl</li> <li>c. Lanturi usoare in urina &lt; 4 g/24 ore</li> </ol> </li> </ol>
II	Parametrii radiologici si de laborator intermediari între stadiul I si II
III	<p>Cel puțin unul din următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb &lt; 8,5 g/Dl</li> <li>2. <b>Ca seric &gt; 12 mg/Dl</b></li> <li>3. Radiografii: leziuni osteolitice avansate (scala 3)</li> <li>4. Producție crescută de paraproteine: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. IgG serica &gt; 7 g/Dl</li> <li>b. IgA serica &gt; 5 g/Dl</li> <li>c. Lanturi usoare in urina &gt; 12 g/24 ore</li> </ol> </li> </ol>
	<p>Subclasificari:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Creatinina serica &lt; 2 mg/Dl</li> <li><b>B. Creatinina serica ≥ 2 mg/dL</b></li> </ol>

# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- **Boli care evoluează cu gamapatie monoclonală:**
  - **Gamapatia monoclonală esențială asimptomatică** (lipsa simptomelor, lipsa leziunilor osteolitice, imunoglobuline policlonale în concentrații normale, plasmocitoză medulară sub 10%, nivelul prot. M < 3 g%, constant în timp)
  - **Gamapatia monoclonală esențială simptomatică** (în cazul prezenței de autoanticorpi: boala von Willebrand câștigată, Ac. Antieritrocitari, Ac. Antitrombină, Ac. Antiinsulinici sau Ac. Antireceptori acetilcolinergici)
  - **Gamapatii secundare**
    - **Boli care se pot asocia cu gamapatii monoclonale** (b. Gaucher, hepatita cronică, ciroza, TBC, SIDA, endocardita bacteriană, neuropatiile)
    - **Neoplazii non-B** (cancere solide, boli mieloproliferative acute sau cronice, Sdr. Sezary)
    - **Neoplazii cu celulă B** (LLC, LNH)
- **Boli asociate cu plasmocitoză** (TBC, cancere metastatice, boli de collagen)- în niciuna dintre acestea nu se remarcă prezența componentului monoclonal seric
- **Boli asociate cu leziuni osteolitice** (metastazele osoase- leziunile litice sunt înconjurate de o reacție osteoblastică, hiperparatiroidism)

# TRATAMENT

- **Regim igieno-dietetic și măsuri terapeutice generale, cu caracter simptomatic:**
  - *Mobilizarea în funcție de toleranță*
  - *Fiziokinetoterapie*
  - *Tratamentul anemiei:* Eritropoetina
  - *Tratamentul antalgic:* analgezice, opiacee, radioterapie locala, corset, medicație non-analgezică (ex. Gabapentin, Carbamazepine) pentru calmarea durerii din cadrul neuropatiei
  - *Tratamentul hipocalcemiant:* hidratare corespunzătoare cu monitorizarea funcției renale, administrare de diuretice ce determină creșterea excreției de Ca (Furosemid), administrare de bifosfonați (pamidronate 30-90 mg iv sau ac. zoledronic 4 mg iv), corticoizi/ calcitonină (în caz de hipercalcemie refractară)
  - *Tratamentul insuf. renale:* Hemodializa (în caz de acutizare a acesteia)
  - *Tratamentul neuropatiei periferice:* Gabapentin, Pregabalin sau antidepressive triciclice. Monitorizare neurologică periodică și în caz de agravare a gradului de neuropatie (gr.3 sau 4) se impune întreruperea medicației

# TRATAMENT

- **Tratament specific**- scopul acestuia este de a controla evoluția bolii, de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului și de a prelungi supraviețuirea
- **29.10.2015 Polichimioterapie conform protocolului VAD (1 cură)**
- **12.2015- 06.2016 Velcade + Dexametazonă (8 aplicații). Nu a mai necesitat hemodializă**
- **Reevaluare 03.2016** (în timpul tratamentului cu Velcade+ Dexametazonă):
  - **Imunoelectroforeză urinară: excreție de lanțuri ușoare kappa (proteinuria Bence-Jones)**
  - **Hemoleucograma:** E= 4.790.000/mm<sup>3</sup>, **Hb= 12,5 g/dL**, MCV= 84,9/fL, MCH= 27,5 pg, Leuc.= 8870/mm<sup>3</sup>, Ne= 49,2%, Ly= 40,5%, Mo=10,1%, Eo= 0,1%, Bazo= 0,1%, Tr= 278.000/mm<sup>3</sup>
- **Reevaluare 06.2016** (la finalul tratamentului cu Velcade+ Dexametazonă):
  - **Imunocantitația: Lț. Ușoare kappa (urinare)= 3130 mg/L**, Lț. Ușoare lambda (urinare) < 5,3 mg/l.
  - **Aspirat medular / 8.06.2016:** procent medular de **plasmocite 9%**, procent medular crescut de **limfocite plasmocitoide 5%**.

- **07.2016 Se ia în evidența Clinicii de Transplant Medular din cadrul Spitalului de Copii Louis Țurcanu Timișoara în vederea efectuării autotransplantului medular**
- Se administrează cura de mobilizare, ajustată pentru IRC (CFA= 1,5 g/mp) și efectuează 1 aplicație cu: **CFA 3000 mg pev+ Mesna 4000 mg pev**
- **Reevaluare în 12.07.2016 (după cura de mobilizare):**
  - **Imunoelectroforeză și imunofixare:** nu se evidențiază nici o anomalie
  - **Beta2- microglobulina= 4,09 mg/l**
  - **Medulograma:** plasmocite mature 2%, maduva reactiva cu stimularea granulopoiezei, hipoplazie eritroblastică
- **08.2016- 11.2016 Fără tratament**
- **Reevaluare în 16.11.2016:**
  - **Imunoelectroforeza și imunofixare: se evidențiază prezența lanțurilor kappa**
  - **Beta2-microglobulina serică= 7,71 mg/l**

**Se recomandă continuarea tratamentului citostatic de consolidare până în momentul transplantului.**

- **Reevaluare în 5.12.2016 (recădere de boală):**
  - **Imunocantitația:** IgA= 0,15 g/l, IgG= 5,27 g/l, IgM= 0,117 g/l
  - **Dozare Lt. Ușoare (urinare): Lt. Kappa= 39900 mg/l, Lt. Lambda= 5,3 mg/l**
  - **Beta2-microglobulina serica= 12,90 mg/l**
  - **Creatinina urinara= 42,2 mg/dl**
  - **Aspirat medular- aspect neconcludent**
- **12.2016: PCT tip VAD (a II-a aplicație) + tratament roborant**
- **01.2017-prezent: Bortezomib+ Dexametazonă (7 aplicații) + tratament roborant**
- **Reevaluare în 03.2017:**
  - **Ex. Clinic:** parestezii distale membre inf. bilateral
  - **Beta2- microglobulina serică= 7,93 mg/l**
  - **Imunoelectroforeza serică- prezentă discretă bandă monoclonală a lt. de tip kappa**
  - **Imunocantitația:** IgA= 0,084 g/l, IgG= 3,14 g/l, IgM= 0,090 g/l
  - **Dozare lt. Ușoare libere urinare: Lt. Kappa= 10300 mg/l**

➤ **Reevaluare în 04.2017:**

- **Consult neurologic:** Dg. Paretezii distale membre inf. bilateral secundar tratamentului cu Velcade
- **RMN whole-body:** **Leziuni active în context de mielom multiplu se vizualizează la nivelul: scapulei stg. (9mm) și dr. (8mm), aripa iliacă dr. (12mm) și stg. (11mm), 4 leziuni la nivelul osului sacru cu dimensi. Infracentimetrice, cel puțin 4 regiuni la nivelul 1/3 proximale a femurului dr. De max. 25mm.** Celelalte leziuni la nivelul întregului schelet, nu prezintă restricție de difuzie, reprezentând leziuni fără activitate/în remisie.

➤ **Reevaluare în 06.2017:**

- **Hemoleucograma :** E= 4.440.000/mm<sup>3</sup>, **Hb= 11,9 g/dL**, MCV= 81,3/fL, MCH= 26,8 pg, Leuc.= 6920/mm<sup>3</sup>, Ne= 68,7%, Ly= 21,1%, Mo=7,9%, Eo= 1,6%, Bazo= 0,7%, Tr= 343.000/mm<sup>3</sup>
- **Teste de coagulare:** în limite normale
- **Teste biochimice:** în limite normale
- **Ionograma:** **Ca seric= 10,5 mg/dl**

**Alternative terapeutice:** Thalidomidă, Lenalidomidă, Autotransplant

**În cazul pacientului de față se vizează îndrumarea acestuia în vederea efectuării autotransplantului medular.**

# COMPLICAȚII

- **Complicații legate de boală:**
  - **Insuficiența renală**
  - **Sdr. anemic**
- **Complicații legate de tratament:**
  - **Polineuropatie periferică**



## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

- MM este o boală complexă, cu evoluție variabilă
- Pentru evaluarea prognosticului, se iau în considerare următorii factori: factori legați de pacient, factori legați de biologia tumorii și încărcarea tumorală și factori legați de tipul de tratament și de răspunsul terapeutic
- Pacientul de față prezintă următorii factori de prognostic negativ prezenți la diagnostic:
  - *Hipercalcemia*
  - *Afectarea renală (creatinina > 2mg/dl)*
  - *Beta2-microglobulina  $\geq$  6mg/dl*
  - *LDH crescut*
  - *Infiltrat plasmocitar medular > 33%*

**VĂ MULȚUMESC!**