

Multiplās mielomas pacienta gadījums nefrologa praksē.

PSKUS 4. gada rezidente nefroloģijā

Anete Granovska

- Šī prezentācija atspoguļo autora pieredzi, uzskatus un viedokli, to nevar interpretēt vai atsaukties kā uz Takeda viedokli
- Takeda produkti var tikt minēti šajā pasākumā. Lūdzu ņemt vērā, ka visi pieminētie medikamenti varētu nebūt pieejami/reģistrēti visās valstīs
- Lūdzu iepazīties ar pēdējo apstiprināto zāļu aprakstu, lai iegūtu sīkāku informāciju par medikamentu
- Lūdzu, sazinieties ar MedInfoEMEA@takeda.com, lai iegūtu plašāku informāciju par Takeda medikamentu

Pacienta dati

- Sieviete
- 41 gads
- Strādā skaistumkopšanas salonā

- 2023. gada februāris – galvassāpes, vairāk pakauša rajonā, izmaiņas mēnešreižu intensitātē
- Jūlijs – pievienojas slikta dūša, liels nespēks → Ibumetin, dolmen.
- svara zudums 94 → 82 kg

Sūdzības

- Septembrī griežas pie ģimenes ārsta, konstatē paaugstinātu TA → izraksta TA pazeminošus medikamentus
- Galvassāpes paliek retākas, mazāk intensīvas
- 07.09. – 11.09. izmeklēta RAKUS “Gaiļezers”.

Analīzes I

Asins aina	
Leikocīti	7.17 x10 ³ /uL
Eritrocīti	3.36 x10 ⁶ /uL
Hemoglobīns	9.30 g/dL
Hematokrīts	29.9%
Trombocīti	348x10 ³ /uL

Urīna analīze ar teststripu	
Olbaltums	0.3 g/L
Eritrocīti	80 /mkL
Albumīns	150 mg/L
OBV 24/h	1.66 g/dn

Analīzes II

Asins bioķīmija	
Urea	14.60 mmol/L
Kreatinīns	291 mkmol/L
GFĀ	17 ml/min (CKD-EPI)
Kālijs	4,64 mmol/L
Kalcijs	2,37 mmol/L
Fosfors	1.50 mmol/L
Albumīns	39.60 g/L
Intaktais PTH	38.02 pg/mL

Radioloģiskie izmeklējumi

- USG vēderam – Abas nieres parasta lieluma (labā 11,8 x 4,5 cm, kreisā 11,8 x 4,6 cm), gludas, saglabātu parenhīmas slāņu attiecību, izoehogēnas. Hidronefrozi, konkrementus pārliedzinoši neredz.
- Veikta FGS, biopsijā hronisks, aktīvs gastrīts. H. Pylori negatīvs.
- Veikta NPB. Slēdziens – Morfoloģiski hronisks (augstas hronicitātes pakāpes +++) intersticiāls nefrīts, bez izteiktas nekroinflamatoras aktivitātes. Glomeruli materiālā ir bez būtiskām morfoloģiskām izmaiņām. Morfoloģiskā aina ir iespējama pie nesteroido preparātu izraisīta intersticiāla nefrīta.

Ambulatori

- 11.09.23. Tiek izrakstīta no slimnīcas ar diagnozi – NSPL izraisīts intersticiāls nefrīts.
- 14.09. OBV diennakts urīnā 4,69 g/24h
- 22.09. kreatinīns 339 $\mu\text{mol/L}$, GFĀ 14 ml/min.

Stacionēšana PSKUS

- 29.09.23. Nokļūst PSKUS 8. nodaļā.

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais Intervāls
Kopējais olbaltums, g/L	76	64 - 83
A/G attiecība	0.85	0.8 - 2
Albumīns, %	45.9	< 55.8 - 66.1
Alpha 1, %	5.8	> 2.9 - 4.9
Alpha 2, %	16.7	> 7.1 - 11.8
Beta1, %	4.2	< 4.7 - 7.2
Beta2, %	4.6	3.2 - 6.5
Gamma, %	22.8	> 11.1 - 18.8
Komentārs* Seruma proteīnu elektroforēzē Gamma frakcijā redzami monoklonālam proteīnam raksturīgi 2 pīķi (7.7% vai 5.9 g/L un 1.2% vai 0.9 g/L). Paraugs apstrādāts ar BME.		

- OBV urīnā 3.4 g/dn

Paraproteīni (urīns)*

Paraugs: **23451337UR**; materiāls: **urīns**; materiāla gēmejs: **nav inform.**; ņemšanas vieta: **Poliklinika**; ņemšanas laiks: **29.09.2023 18:16**; laboratorijā: **29.09.2023 18:16**;

Izpildītājs: Jejena Serova; izmekējumi pabeigti

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais Intervāls
Imūnfiksācija*	Positīvs (kappa)	Negatīvs

Trepānbiopsija un kaula smadzeņu aspirācija

- 02.10.23. veic Kaula smadzeņu biopsiju un aspirāciju.
- Mielogrammā:

Analīzes nosaukums	Rezultāts
Fenotips:*	Plazmas šūnas 2,8% ar fenotipu: pozitīvs CD27, CD38, CD56, CD81(dim), CD117(dim), CD200, negatīvs CD19, CD45
Interpretācija*	Plazmas šūnas ar aberantu fenotipu 2,8%
Paraugs:*	Kaulu smadzeņu aspirāts
Analizētais šūnu skaits:*	100 000
Plūsmas citometrijā izmantotās antivielas:*	1. CD19, CD56, CD38, CD138, CD27, CD45. 2. CD81, CD117, CD38, CD138, CD200, CD45

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais intervāls
Blasti, %*	2.6	0.3 - 2.8
Promielocīti, %*	2.2	1 - 4.1
Neitrofilie mielocīti, %*	12.6	> 7 - 12.2
Neitrofilie metamielocīti, %*	1.4	< 8 - 15
Neitrofilie stabīkrodolainie leikocīti, %*	8.6	< 12.8 - 23.7
Neitrofilie segmentkodolainie leikocīti, %*	26.2	> 13.1 - 24.1
Eozinofīlie mielocīti, %*	0.4	0.1 - 3
Eozinofīlie leikocīti, %*	1.6	0.2 - 3.9
Bazofīlie leikocīti, %*	0.4	0 - 0.5
Limfocīti, %*	12.2	4.3 - 15.3
Monocīti, %*	3.6	> 0.7 - 3.1
Plazmas šūnas, %*	15.6	> 0.1 - 1.8
Proeritroblasti, %*	0.4	< 0.5 - 4
Eritroblasti bazofīlie, %*	0.2	< 1 - 3
Eritroblasti polihromatofīlie, %*	7.4	5.9 - 16.9
Eritroblasti oksifīlie, %*	4.6	0.8 - 5.6
Neitrofilo leikocītu nobriešanas indekss*	0.5	0.5 - 0.9
Eritrocītu nobriešanas indekss*	0.9	0.7 - 0.9
Leiko/Eritroblastiskais indekss*	6.9	> 2.1 - 4.5
Kodolu saturošo kaulu smadzeņu šūnu daudzums*	normāls	
Megakariocīti*	reti preparātā	

Komentāri par izmeklējumu: **Plazmas šūnas dažādās attīstības pakāpēs, tai skaitā daudzkodolainas, atsevišķas mitozes. Vietām plazmas šūnu sakopojumi.**

Trepānbiopsija

15. Saņemšanas datums: 03.10.2023 08:34	16. Iekrāsošanas metodika: Hm/Eo, PAS (Perjodiskas skābes - Šifa reakcija), Retikulīns (sudrabošana)
17. Makroskopiskais un mikroskopiskais apraksts: Makroskopiski: t/biopsija 12 mm.	
18. Patologhistoloģiskais atzinums (diagnoze): Mikroskopiski: liels informatīvs materiāls. Augsta celylaritāte (>90%, vecuma norma apm. 60%), masīva - līdz 70% - difūza infiltrācija ar ar morfoloģiski atipiskām CD138+/CD20- plazmas šūnām, kas ir monoklonālas pēc vieglajām ķēdēm (kappa++), smagās ķēdes IgG, IgA vai IgM imūnhistoķīmiski nevizualizējas. Slēdziens: plazmas šūnu audzējs, histoloģiskā aina atbilst Bence-Jones mielomai.	

Vieglās ķēdes

- Asins serumā:

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais Intervāls
Kappa brīvās vieglās ķēdes, mg/L*	>37000.0	> 6.7 - 22.4
Lamda brīvās vieglās ķēdes, mg/L*	86.4	> 8.3 - 27

- Urīnā:

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais Intervāls
Kappa brīvās vieglās ķēdes, mg/L*	19000.0	> 0 - 25.8
Lamda brīvās vieglās ķēdes, mg/L*	128.0	> 0 - 11.3
Kappa/Lambda brīvo vieglo ķēžu attiecība*	148.4	> 1.4 - 6.2

- Uzsāk glikokortikoīdu terapiju ar 18 mg deksametazona.

- RAKUS "Gaiļezerā" veiktā NPB tiek nokrāsota ar kongo sarkano krāsojumu un izslēgta amiloidoze.
 - Veikts CT skeletam – lītiskus perēkļus nevēro.
 - EhoKG – izsviedes frakcija 65%.
-
- 08.10. tiek izrakstīta no 8. nodaļas, ar pierakstu 18.10. stāties PSKUS hematoloģijas nodaļā.

Stacionēšanās hematoloģijas nodaļā

- 18.10. Stājas PSKUS 18. nodaļā uz pirmo ķīmijterapijas kursu.
- HGB 97 g/L, WBC $20 \times 10^9/L$, kreatinīns 263 $\mu\text{mol/L}$, GFĀ 18 ml/min, Ca 2.12 mmol/L.
- Izslēgts HIV, hepatīti C un B.

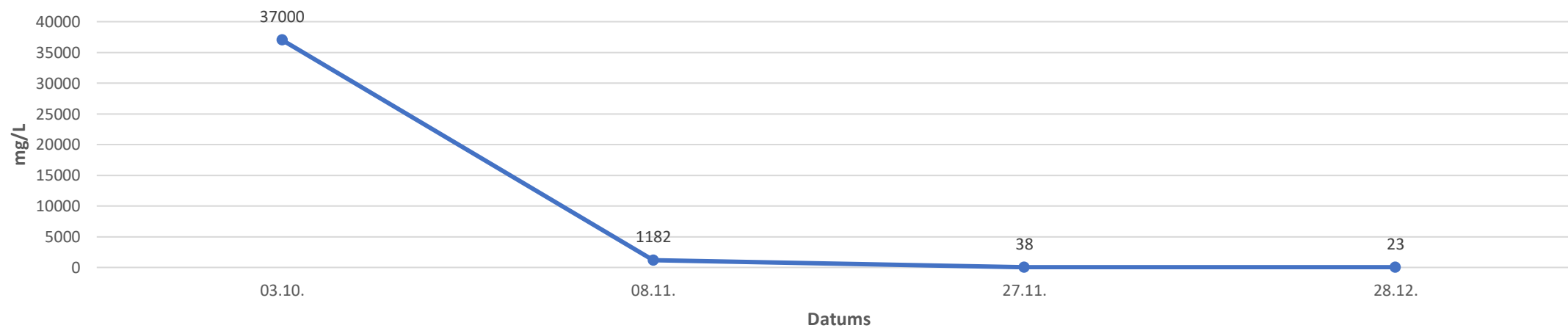
Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais Intervāls
Kopējais olbaltums, g/L	59	< 64 - 83
A/G attiecība	1.06	0.8 - 2
Albumīns, %	51.4	< 55.8 - 66.1
Alpha 1, %	7.4	> 2.9 - 4.9
Alpha 2, %	21.3	> 7.1 - 11.8
Beta1, %	6.1	4.7 - 7.2
Beta2, %	5.0	3.2 - 6.5
Gamma, %	8.8	< 11.1 - 18.8
Komentārs*	Seruma proteīnu elektroforēzē Gamma frakcijā redzami monoklonālam proteīnam raksturīgi 2 pīķi (1.7% vai 1.0 g/L un 0.6% vai 0.4 g/L). Paraugs apstrādāts ar BME.	

Ķīmijterapija

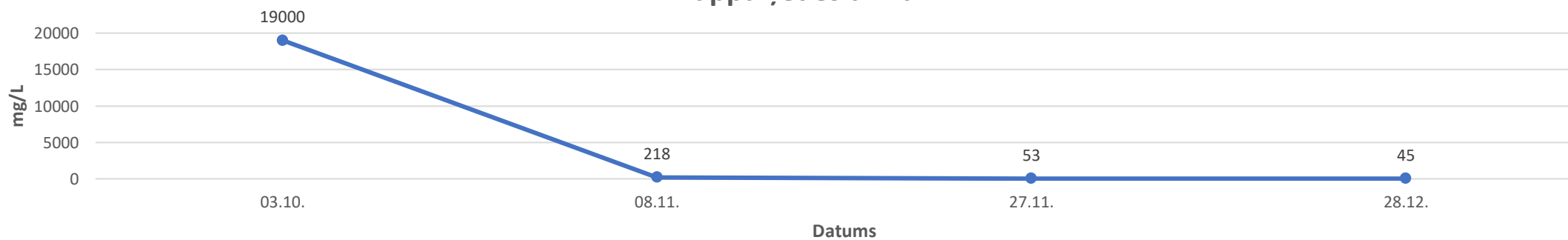
- Uzsāk ķīmijterapiju pēc CyBorDex shēmas.
- S. Dexamethasoni 20 mg i/v x4, S. Bortezomibi 2,44 mg s/c x4, S. Cyclophosphamide 600 mg i/v x2.
- Plānoti 6 pilnas devas kursi.
- Šobrīd 5. ķīmijterapijas kurss.

Dinamika terapijas fonā I

Kappa ķēdes asinīs

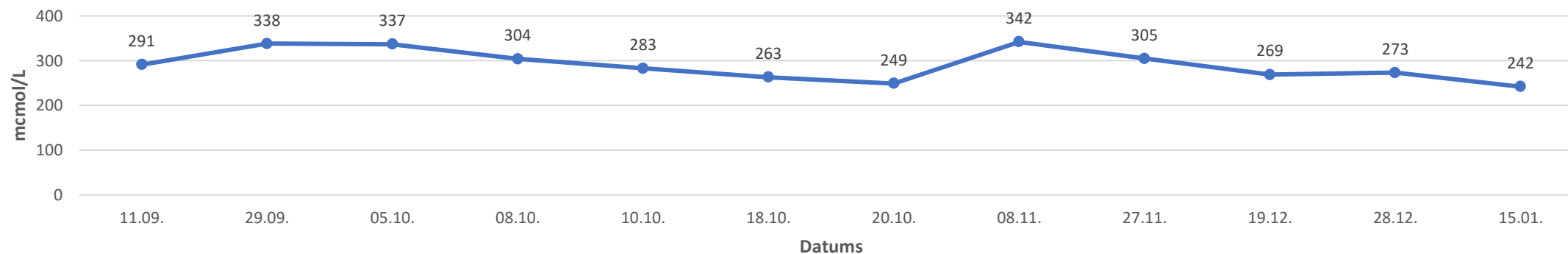


Kappa ķēdes urīnā

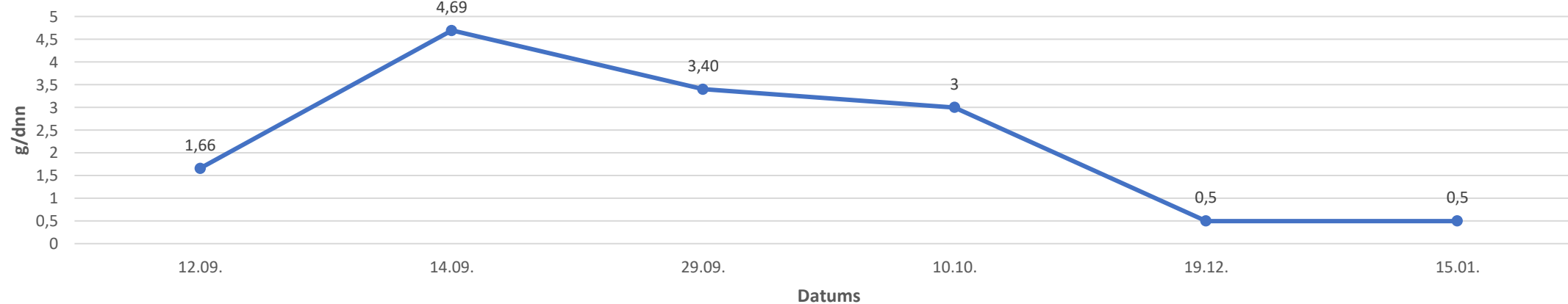


Dinamika terapijas fonā II

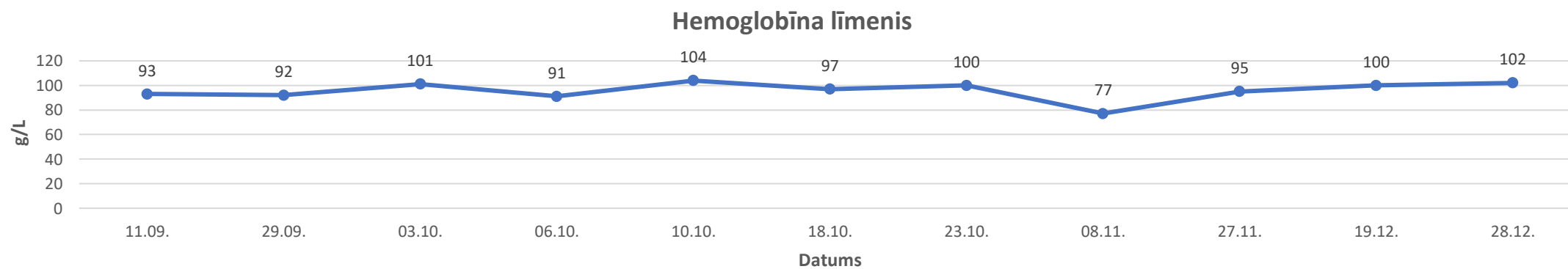
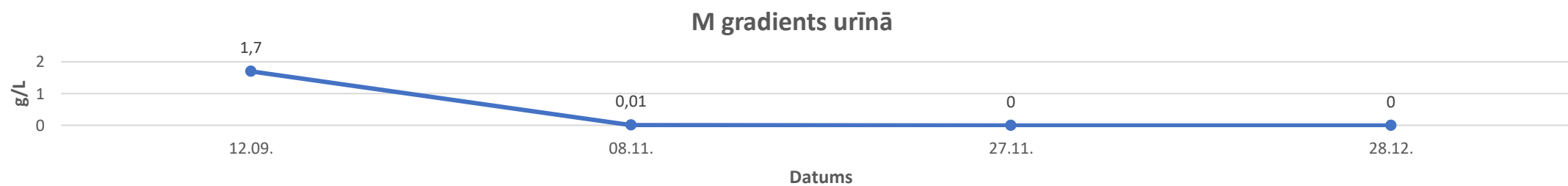
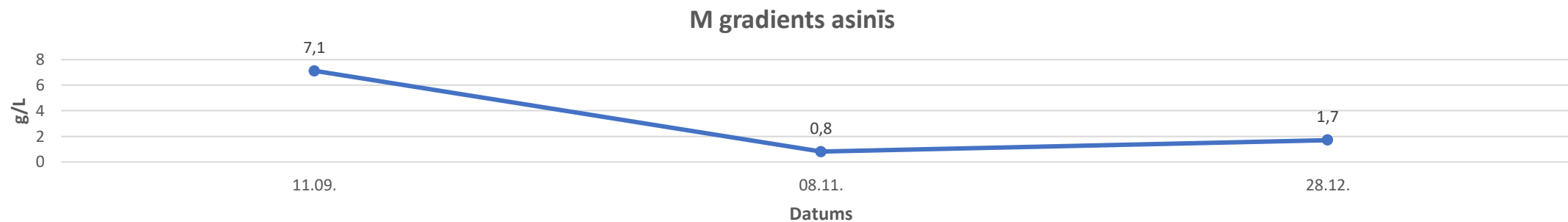
Kreatinīna līmenis



OBV urīnā



Dinamika terapijas fonā III



Ģenētiskā analīze

Citoģenētika

Kariotips kaula smadzenēs (49048)

Normāls sievietes kariotips: 46,XX[20]

Pacientei ar multiplo mielomu nestimulētā kaula smadzeņu šūnu kultūrā, izmantojot tripsīnagimzas joslu metodi, analizētas 20 metafāzes. Visās metafāzēs ir 46 hromosomas un XX dzimumhromosomas. Klonālas hromosomu skaita un lielas struktūras patoloģijas nav atrastas.

Nav iegūts ar slimību saistīto šūnu klona kariotips.

Ar šo metodi nevar izslēgt mikroskopiskas hromosomu struktūras izmaiņas, kā arī izmaiņas molekulārā līmenī.

Analīzi veica: Ģenētiķis Z.Metla

FISH kaula smadzenēs (49038)

Prove :XL CDKN2C/CKS1B amplification/deletion probe(MetaSystems)

Slēdziens :

Veikta FISH analīze 1. hromosomas īsā pleca 1p32.3(CDKN2C) un garā pleca 1q21-22(CKS1B) reģionu skaita noteikšanai atlasītos CD138+ šūnu interfāžu kodolos.

Skaitīti 100 interfāzes kodoli.

nuc ish(CDKN2C,CKS1Bx4)[58/100]

58% analizētajās šūnās - redzami četri 1p32.3(CDKN2C) reģiona signāli un četri 1q21-22(CKS1B) reģiona signāli.

Konstatēta šūnu līnija ar 1. hromosomas tetraploidiju.

FISH kaula smadzenēs (49038)

pieprasīts : 30.10.23

Prove :XL DLEU/TP53 Deletion probe (MetaSystems)

Slēdziens :

Veikta FISH analīze 13q14.2 (DLEU, ieskaitot D13S319) un 17p13.1(TP53) reģionu delēcijas noteikšanai atlasītos CD138+ šūnu interfāžu kodolos.

Skaitīti 100 interfāzes kodoli.

nuc ish(D13S319x2,TP53x4)[55/100]

55% analizēto šūnu - redzami divi 13q14.2 (DLEU, ieskaitot D13S319) reģiona signāli un četri 17p13.1 (TP53) reģiona signāli.

Atrasta tetraploīda šūnu līnija ar četriem 17p13.1 (TP53) reģiona signāliem un diviem 13q14.2 (DLEU, ieskaitot D13S319) reģiona signāliem, kas liecina, ka šūnu līnijā divi 13q14.2 (DLEU, ieskaitot D13S319) reģiona signāli ir deletējušies.

Atrasta 13q14.2 (DLEU, ieskaitot D13S319) reģiona delēcija.

FISH analīze nesniedz informāciju par TP53 mutācijām.

Ģenētiskā analīze II

FISH kaula smadzenēs .
(49038)

pieprasīts : 30.10.23

Prove : XL IGH BA probe(MetaSystems)

Slēdziens :

Veikta FISH analīze IGH (14q32.3) lokusa bojājuma noteikšanai atlasītos CD138+ šūnu interfāžu kodolos.

Skatīti 100 interfāzes kodoli.

nuc ish(3`IGHx2,5`IGHx4)(3`IGH con 5`IGHx2)[55/100]

55% analizēto šūnu redzami 4 zaļi (IGHV reģiona) signāli un 2 sarkani (IGHC reģiona) signāli, no kuriem divi veido saplūdušus signālus papildus atstājot divus zaļos (IGHV reģiona) signālus.

Konstatēta tetraploīda šūnu līnija.

Redzami divi saplūduši signāli - divas veselas 14.hromosomas bez IGH gēna bojājuma.

Redzami divi 5`IGH signāli, kas radušies divu IGH (14q32.3) reģiona sadalīšanās rezultātā, 14. hromosomai iesaistoties translokācijā, ar citu hromosomu, bet pazaudējot 14.hromosomas derivātu.

Analīzi veica: Ģenētiķis Z.Metla

FISH kaula smadzenēs .
(49038)

pieprasīts : 30.10.23

Prove : XL t(4;14) FGFR3/IGH DF probe(MetaSystems)

Slēdziens :

Veikta FISH analīze translokācijas (4;14) noteikšanai atlasītos CD138+ šūnu interfāžu kodolos. Skatīti 100 interfāzes kodoli.

nuc ish(FGFR3x4,IGHx4)(FGFR3 con IGHx2)[45/100]

45% analizēto šūnu - redzami četri FGFR3 (4p13.3) reģiona signāli un četri IGH (14q32.3) reģiona signāli. Divi signāli saplūduši un veido translokāciju (4;14), divi FGFR3 (4p13.3) reģiona un divi IGH (14q32.3) reģiona signāli redzami atsevišķi nesaplūduši.

Konstatēta tetraploīda šūnu līnija, kurā apstiprināta translokācija (4;14) ar abu der(14) zudumu.

Ģenētika komentārs (dr. S. Ozoliņa)

- Veicot mērķētu diagnostiku ar FISH analīzi uz iepriekš atlasītiem CD138+ šūnu interfāzes kodoliem, tika konstatēts, ka aptuveni 53% no plazmas šūnām ir izmainītas un iespējams ir tetraploīdas (46 hromosomu vietā šūna satur divreiz lielāku ģenētisko materiālu jeb 92 hromosomas), jo konstatēti četri 1.hromosomas (1p32.3/CDKN2C un 1q21-22/CKS1B), četri 4.hromosomas (4p13.3/FGFR3), četri 14.hromosomas (14q32.3/IGH) un četri 17.hromosomas (17p13.1/TP53) reģioni. Nemot vērā, ka šūnas ir tetraploīdas, 1.hromosomas īsā un garā pleca, kā arī 17p13.1/TP53 izmaiņas netika konstatētas, taču **tika atrasta 13.hromosomas garā pleca (13q14.2/DLEU, D13S319) delēcija un apstiprināta translokācija (4;14)/FGFR3::IGH ar translokācijā iesaistītās 14.hromosomas pazušānu.**
- Pēc WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2017) publicētās Mayo klīnikas Mielomas riska tabulas, t(4;14) un del13 tiek **pieskaitītas pie vidēja riska izmaiņām.**

Paldies par uzmanību!