

Clinicopathological conference

August 9, 2010

อายุรแพทย์ อ. พญ. กมลวรรณ จุติวรกุล
รังสีแพทย์ ศศ. พญ. นิทรา ปิยะวิเศษพัฒน์

Diagnostician: to be announced

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 59 ปี อาชีพข้าราชการบำนาญ (ทหาร) ภูมิลำเนาและ ที่อยู่ปัจจุบันอยู่ จ.กรุงเทพฯ

22nd admission ประวัติได้จากผู้ป่วย เชื่อถือได้

Chief complaint: ไข้สูง 4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

Underlying diseases: multiple myeloma IgG Lambda stage III in third relapse และ
chronic HBV infection

4 วัน ก่อนมารพ. หลังได้ยาเคมีบำบัด Second course of DCEP regimen (Dexamethasone ,
Cyclophosphamide , Etoposide , Cisplatin) , Rest day (RD) 9 เริ่มมีไข้สูง วัดได้ 38-39 °c มีหนาวสั่นบางครั้ง
ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ไม่เจ็บคอและปาก ไม่เจ็บบริเวณก้น ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ยังกินอาหารได้ปกติ กินยาตามที่
แพทย์สั่งครบทุกมื้อ ไม่เจ็บเวลาหายใจเข้าลึกๆ ปัสสาวะและอุจจาระปกติดี ไปเจาะเลือดที่โรงพยาบาลเอกชน
(RD12) พบ CBC : wbc 3900/mm³ (N 74 % , L 22%) , Hb 8.3 g/dL , Hct 25.3 % , platelet 74,000 /mm³ ไม่ได้
ซื้อยามาซื้อหรือยาลดไข้กินเอง

1 วัน ก่อนมารพ. (RD 13) ยังมีไข้สูงตลอด วันละ 2-3 ครั้ง มีหนาวสั่นพ่นกระตักกันบางครั้ง มาตรวจ
ที่รพ.จุฬา แพทย์จึง admit เพื่อหาสาเหตุไข้

Past history:

1. Third relapsed multiple myeloma (MM), IgG Lambda stage III

10 years PTA

วินิจฉัย MM มา present ด้วย septic shock due to primary pneumococcal bacteremia

CBC: Hb 9.2 g/dL, Hct 27.3% , WBC 21,200/mm³ , Platelet 45,000/mm³

PBS: plasma cell predominate

BMA: plasma cell 60% , Beta 2 microglobulin > 18,000 µg/L (670-1,310)

Serum protein electrophoresis (SPEP): M spike

Immunoglobulin: IgG 1569 mg/dL (700-1,600) , IgA <23.1 mg/dL (70-400) , IgM 29.3 mg/dL (40-230)

albumin 2.7 g/dl , globulin 5.3 g/dl , Calcium 6.8 mg/dl

Bone survey : osteolytic lesion at left pubic bone and calvarium

Treat ด้วย VAD regimen (vincristine , adriamycin , dexamethasone) X 6 courses ประเมิน
หลังจากนั้นได้ complete remission (CR) จากนั้นได้ MP [melphalan (2) 2X4 และ
prednisolone (5) 4X1] regimen ต่อทุก 1 เดือน และ maintenance ต่อด้วย thalidomide และ
dexamethasone

8 years PTA

First relapse เมื่อ ตรวจ follow up พบ abnormal M spike (M spike เพิ่มขึ้น 1.7 g/dL)

BM study → relapsed MM

Start VAD regimen แล้วทำ first autologous stem cell transplant mobilized with DCEP
regimen หลังจากนั้น achieve CR (BM biopsy: no evidence of MM) จึง maintenance ต่อด้วย
thalidomide 200 mg/d → ได้ CR นาน 2 ปี

5 years PTA

Second relapse ตรวจพบ small peak of M spike at gamma region จาก SPEP

Start Velcade * 5 cycles then continue with thalidomide ต่อไปก่อนเพราะระดับ M spike and
IgG อยู่ใน plateau phase

4 years PTA

พบ M spike เพิ่มขึ้น จึงทำ second autologous stem cell transplant → CR

2 years PTA

Second relapsed MM เนื่องจาก SPEP: Increase M peak 2.1 g/dL , IFE: IgG lambda monoclonal protein

Serum free light chain kappa: lambda = 9.22 mg/L (3.3-19.4) : 48.3 mg/L (5.71-26.3)

CBC: Hb 14.2 g/dL , MCV 91fl ,WBC 5,100/mm³ (M 38% ,L 50%) Platelet 151,000/mm³

Start MPT regimen (Melphalan , Prednisolone , Thalidomide) * 7 courses หลังจากนั้น clinical อยู่ใน plateau phase

1 years PTA

Third relapsed MM เนื่องจาก SPEP: M peak เพิ่มขึ้น 9.9 g/dL

Treat ด้วย CDT (Cyclophosphamide , Thalidomide , Dexamethasone)*1 course

11 months PTA

Treat ด้วย velcade/Doxil * 3 courses → follow up M peak เพิ่มขึ้นจาก 5.5 เป็น 6.2 g/dL

9 months PTA

Treat ด้วย len/dex *3 courses (Lenalidomide, dexamethasone) → follow up M peak = 4.3 g/dL , serum free light chain kappa:lambda = <0.267 mg/L (3.3-19.4) : 75.7 (5.71-26.3) mg/L สรุปได้ stable disease

6 months PTA

Treat ด้วย BiRD *3 courses (Clarithromycin , Lenalidomide , dexamethasone) → มี complication เป็น bilateral retinal hemorrhage มาด้วยอาการเห็นจุดดำลอยไปมาในตา VA 20/20 both eyes , platelet 37,000/mm³

ประเมินหลังได้ยาพบว่าเป็น progressive disease

- BMA: abnormal plasma cell 95% , decrease erythropoiesis and megakaryopoiesis
- BMBx: plasma cell neoplasm , immature plasma cell 80-90% , diffuse/interstitial involvement
- BM flowcytometry : clonal malignant plasma cell \geq 20% of BM cell ,compatible with MM
- SPEP : Monoclonal gamma peak = 6 g/dL

- IgG 7090 mg/dL(700-1,600) , IgM 55.8 mg/dL (40-230) , IgA 29.6 mg/dL (70-400)
 - Serum free light chain kappa: lambda = <0.267 mg/L (303-19.4) : 309 mg/L (5.71-26.3)
 - Immunofixation: IgG monoclonal protein with lambda type light chain
- Beta 2 microglobulin 3411.7 µg/L(670-1,310) , BUN 22 mg/dl , Cr 1.2 mg/dl ,Ca 8 mg/dl , albumin 2.7 g/dl , globulin 9.4 g/dl

จึง plan ทำ Third autologous stem cell transplantation เพื่อ prolonged survival

3 months PTA

Start first DCEP regimen

At RD 2 Start Neulastim 6 mg SC , recormon 30,000 unit SC/ week

At RD 9 มีไข้ 39°c with mucositis grade 2 , marked injected tonsils(Rt>Lt) with whitish exudates on Rt tonsil

wbc 40 cells/mm³ (too low to differentiate) , Hb 8.9 g/dl , plt 3,000/mm³

TB 1.53 mg/dl , DB 0.75 mg/dl , SGOT 21 U/L ,SGPT 30 U/L , ALP 70 U/L

Hemoculture *II : *E. coli* ESBL negative (positive at 8.4 ,8.6 hours)

UA: rbc 5-10 , wbc 1-2 , urine G/S : no organism , urine culture : no growth

CXR: no new infiltration

Empiric antibiotics เป็น Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q 6 hr ต่อมา BP 80/50 mmHg , clinical worsen with DIC → access central line and inotropic agents

เปลี่ยน antibiotics เป็น IV meropenem 1 g IV q 8 hr and IV amikin 1 g IV OD → clinical improved RD 11 , repeat hemoculture : NG , ANC 160 /mm³

หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น oral ciprofloxacin , amoxi/clavulanic acid

เรื่อง mucositis → scrape exudates → budding yeast with pseudohyphae in Gram's stain

start fluconazole 100 mg IV q 12 hr นาน 2 วัน off due to transaminitis (TB 3.26 mg/dl , DB 2.04 mg/dl , SGOT 56 U/L , SGPT 112 U/L, ALP 89 U/L)

changed antifungal to amphotericin B 50 mg IV → clinical improved , exudates disappeared

Follow up post 1st DCEP : - Serum free light chain kappa: lambda = <0.05 : 27.3 mg/L

- IgG 1490 mg/dL , IgM 61.2 mg/dL

- Bate 2 microglobulin 2,813.7 µg/L

- IF: IgG monoclonal protein with lambda type light chain

- Globulin 3.2 g/dl, albumin 2.8 g/dl , Cr 0.75 mg/dl

1 months PTA

Second DCEP regimen (ลด dose 80%)

ก่อนให้ยา Incidental CXR finding → LML infiltration ไม่มี pleuritic chest pain มีไข้
37.7°c * 1 peak หลังจากนั้น ไม่มีไข้อีก CBC: Hct 24.7% , wbc 2520/mm³ (N30.4 , L44.6 ,
M14.7%) , ANC 771/mm³ , platelet 89,000/mm³ → start voriconazole 800 mg/d *1 day
then (200) 1*2 po ac ไม่ได้ Bronchoscope แต่ได้นัดทำ HRCT ไว้เป็น OPD case

2. Chronic hepatitis B infection วินิจฉัยเมื่อ 10 ปี PTA ตรวจพบจาก screening laboratory results
ก่อนให้ยาเคมีบำบัด

LFT: TB 1.44 mg/dl , DB 0.27 mg/dl , SGOT 21 U/L , SGPT 53 U/L , ALP 47 U/L

HBsAg : positive , HBeAg: negative , Anti HBc: positive , HBV-DNA 1.4 millioncopies/ml

Anti HCV: negative

Start Lamivudine (100) 1*1 po pc

Follow up HBV-DNA ล่าสุด = 11 IU/ml (log 1.06)

3. Hypertension ตรวจพบเมื่อ กพ. 52 on HCTZ 25 mg/day หยุดยา 3 months PTA เนื่องจากหลังมี E.coli
with septic shock วัดความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติมาตลอด

Current medications: Neupogen 300µg SC, Recormon 30,000 unit SC /week , Zofran(8) 1*2 ac ,

Voriconazole(200) 1*2 ac , acyclovir(200) 2*3 pc เฉพาะวันจันทร์ พุธ ศุกร์ , Lamivudine (100) 1*1

pc , Bonefos (800) 2*2 pc

Personal history:

- ไม่สูบบุหรี่
- Social alcohol drinking
- ปฏิเสธประวัติยาเสพติด/ยาหม้อ/ยาสูบกลอน , ปฏิเสธการซื้อยากินเอง

Family history:

- ปฏิเสธโรคเลือดในครอบครัว

Physical examination

General appearance: A middle Thai male patient, good consciousness and cooperation

Vital sign: BP 130/70 mmHg, PR 110 /min, RR 20/min, BT 38.3⁰C

Skin: no skin lesion, no rash

HEENT: mildly pale, no icteric sclerae, no retinal hemorrhage, no engorged neck vein, no tenderness over paranasal sinus areas; normal ear canals

Lymph nodes: Left posterior cervical lymphadenopathy X 2 nodes, 0.5 and 3 cm in size, rubbery consistency, movable, no tenderness; right posterior cervical lymphadenopathy, rubbery consistency, movable, no tenderness, 0.5 cm in size, no axillary or inguinal lymphadenopathy

Chest: trachea in midline, good air entry , equal breath sound, no adventitious sounds

CVS: normal S1S2, no murmurs

Abdomen: soft, not distended, not tender, normoactive bowel sound, no hepatosplenomegaly, no palpable mass

Extremities: no pitting edema, no clubbing of fingers, no arthritis

Neuro exam: grossly intact

Rectal exam : not tender , no fluctuation , no mucosal lesion

Laboratory investigations

CBC: Hb 8.5 g/dl, Hct 25.6 %, MCV 85 fL, MCH 28.2 pg, MCHC 33.2 g/dl, RDW 21.3%,

Plt 89,000/mm³ , WBC 3430 /mm³ (N 82%, L7%, M 11 %, Eo 0%, Ba 0%) ANC 2800/mm³

UA: clear yellow color, Sp.gr 1.020, pH 5.0, protein 1+, glucose neg, RBC 1-2, WBC 2-3 ,epithelium 2-3

PT 12.5 sec , PTT 35.9 sec , INR 1.1

BUN 9 mg/dl , Cr 0.9 mg/dl

Electrolytes: Na 134 mmol/l, K 3.3 mmol/l, Cl 99 mmol/l, HCO₃ 21 mmol/l

LFT: alb 3.9 g/dl, Globulin 2.7 g/dl, TB 1.13 mg/dl, DB 0.61 mg/dl, AST 38 U/L, ALT 49 U/L,
ALP 189 U/L

LDH 467 U/L

Ca 8.6 mg/dl, corrected Ca 8.7 mg/dl, Phosphate 2.4 mg/dl , Mg 2.0 mg/dl

Uric acid 4.0 mg/dl

Clot blood spot urine (3/6/53):

Plasma: Na 137 mmol/l, K 4.3 mmol/L , Cr 0.6 mg/dl, Osm 284 , urea nitrogen 3.0 , uric 4.0 , Mg 2.0 , Cl
103 , PO₄ 2.4 , Ca 8.6

Urine: Na 73 mmol/l, K 89 mmol/l , Cr 72 mg/dl, Osm 362 , uric 42 ,Cl 136 , PO₄ 14.2

TTKG= 13

Serology:

HBe Ag: negative, HBs Ag: negative, anti-HBc: positive, anti-HBs: negative

Anti-HCV: negative

Anti-HIV: negative

Serum galactomannan: 5.76 (cut off 0.693) (no previous measurement)

Virology:

HBV DNA: undetectable

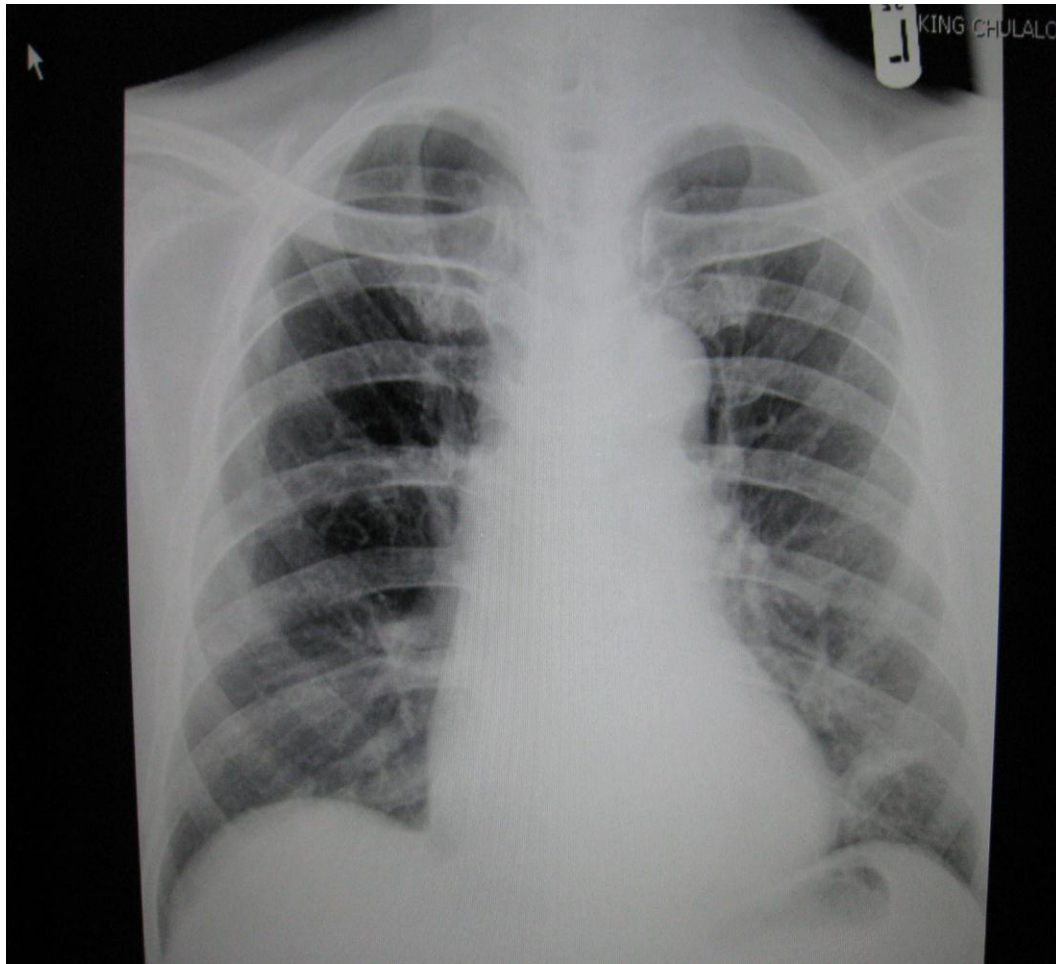
EBV viral load : 2960 copies/ml (log 3.47 logC/ml)

CMV DNA: undetectable

CXR as shown



At 2 months PTA



At this admission

Provisional diagnosis

1. Acute febrile illness post chemotherapy (DCEP regimen)
2. Third relapsed multiple myeloma IgG lambda s/p autologous SCT *2

Hospital courses:

1 day after hospitalization : Hemoculture *II : no growth , UA : wbc 2-3 ,urine G/S : no organism , urine culture : no growth

Start Ceftriaxone 2 g IV q 8 hr , continue voriconazole (200) 1*2 ac

1 week after hospitalization: Repeat hemoculture *II : no growth , urine culture : no growth

Sputum AFB*3 days : negative , sputum MAFB : negative

Sputum G/S : gram positive/ negative diplococci , negative rod

Sputum Wright's stain : not found yeast or fungus

Serum cryptococcal antigen: negative

CBC: wbc 2310 (N70) , ANC 1600

Clinically quite well ร่วมกับ review CBC มี neutropenia อยู่เดิม →

off ceftazidime but continue voriconazole

Hemoculture for mycobacterium and fungus : pending

Left cervical lymph node aspiration for AFB: negative; Wright's stain : negative with presence of histiocytes and crenated red cells in background

HRCT

- Minimal bronchiectasis of both lower lobes.
- Resolution of multifocal subpleural reticular opacities , involving in right upper lung , apicoposterior segment of left upper lung and lateral segment of right middle lung.
- Subsegmental atelectasis of superior segment of left lower lobe.
- Neither discrete pulmonary nodules nor other pulmonary opacity is noted.
- Few enlarged left paraesophageal nodes , the largest one is 2.4*1.3 cm (compared with previous study at 8 months PTA)
- Multiple paraaortic , aortocaval and celiac nodes varying in sizes , the largest one is 2.1*2.5 cm. in diameter.
- There are multiple subcentimeter lymph nodes around highest mediastinal , prevascular , lower paratracheal area.

	Before 2nd DCEP, 3 month PTA	Before 2nd DCEP, 1 month PTA	At RD 12	Day of admission (RD 13)	7 days after hospitalization
Hb (g/dl)	7.0	8.4	8.3	8.5	8.6
Hct (%)	21.8	24.7	25.3	25.6	25.7
MCV (fl)	86	85	87.3	85	86
MCH (pg)	27.5	28.7	28.5	28.2	28.6
MCHC (g/dl)	32.1	33.8	32.6	33.2	33.4
RDW (%)	21.8	21.2	21.0	21.3	20.3
WBC (cells/mm³)	2,130	2,520	3,900	3,430	1,930
% Neutrophil	16.5	30.6	74	82	55.5
% Lymphocyte	76.5	44.6	22	7	17.0
% Monocyte	4.2	14.7	3	11	13.5
% Eosinophil	1.9	0.6	1	0	0.5
% Basophil	0.9	0.3	0	0	0.1
ANC (cells/mm³)	400	800	2,886	2,800	1,100
Platelet (/mm³)	23,000	89,000	74,000	89,000	36,000
Albumin (g/dl)	2.9	3.6	3.5	3.9	3.8
Globulin (g/dl)	8.2	3.3	3.1	2.7	2.6
Calcium (mg/dl)	7.8	8.7	-	-	8.6
Phosphate (mg/dl)	4.4	2.8	-	-	2.4
SGPT (U/L)	26	16	41	49	82
B2MG (µg/L)	3,411.70	2,813.70	-	-	-
IgGlambda(mg/L)	1,030	13.5	-	-	-

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?