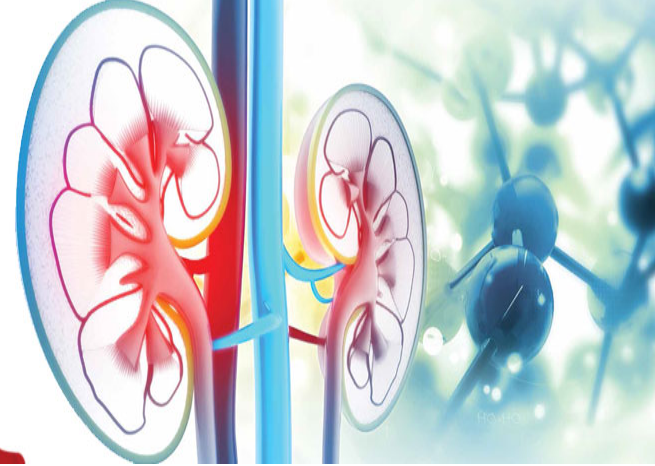


20⁰ Πανελλήνιο Συνέδριο
Νεφρολογίας

3-6
Μαΐου 2018

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών

Αθήνα



www.20psn.gr

Μονοκλωνικές γαμμαπάθειες με νεφρική συμμετοχή

Σ.Μαρινάκη

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού

ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ Λαϊκό



Monoclonal Gammopathy of Renal Significance, MGRS

Νεφρικές παθήσεις που οφείλονται σε εναπόθεση μονοκλωνικής πρωτεΐνης (MIg) στο νεφρό.

Η MIg εκκρίνεται από μικρό, «επικίνδυνο» κλώνο Β κυττάρων που δεν προκαλεί ΠΜ ή λέμφωμα.

Εξ'ορισμού δεν πληρούνται τα κριτήρια του πολλαπλού μυελώματος /

Β-λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος.

Συχνότητα MGUS στο γενικό πληθυσμό: 3.2%

- Συχνή η νεφρική προσβολή
- Εναπόθεση Mlg σε όλα τα νεφρικά διαμερίσματα
- Διάφορα μορφολογικά πρότυπα
 - Συνήθως σπειραματική βλάβη
 - Σπανιότερα σωληναριακή

Αρχική κλινική εκδήλωση

Νεφρική προσβολή

Αιματολογική διάγνωση

Αιματολογική νόσος → MGUS

Όχι ένδειξη για θεραπεία

Νεφρική προσβολή → καθοριστικός παράγοντας

Νοσηρότητας

Θνητότητας

International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG)

Working Group: 1st meeting Bath, UK, 2009

MGUS (monoclonal gammopathy of **unknown** significance)
+ νεφρική προσβολή



2012: Νέα νοσολογική οντότητα → **MGRS** (monoclonal gammopathy of **renal** significance)

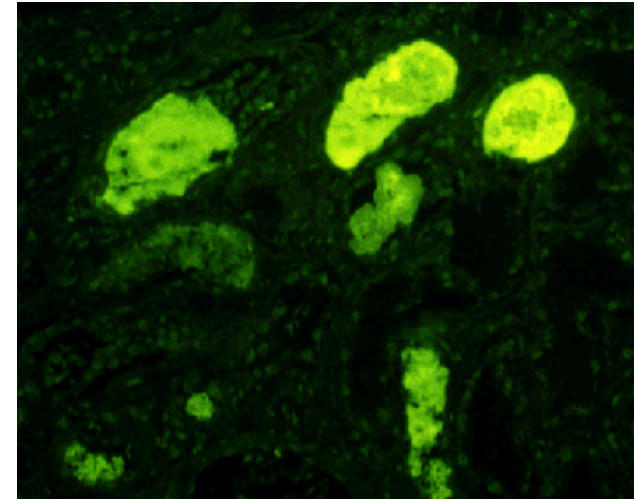
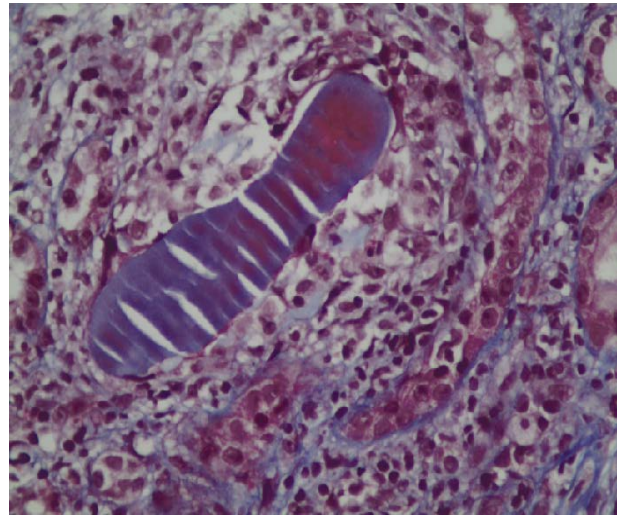
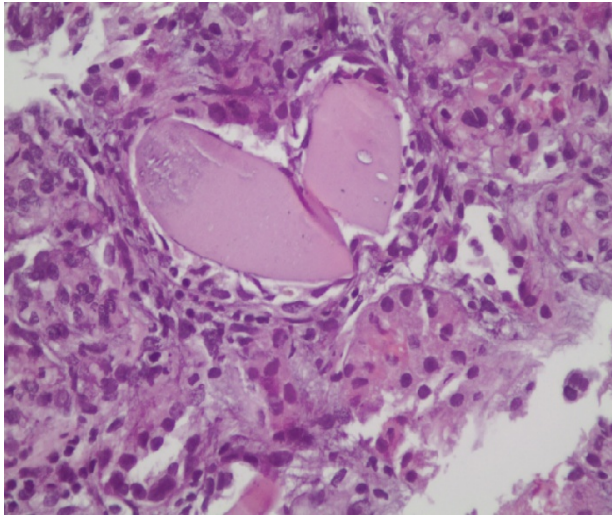
Η προσβολή του οργάνου-στόχου καθορίζει την αναγκαιότητα της θεραπείας

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance, MGRS

	MGUS	MGRS	Smoldering myeloma	Overt Multiple myeloma
Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού	<3 g/dl	<3 g/dl	>3g/dl	Με ή χωρίς Μ-πρωτεΐνη
Διήθηση μυελού από κλώνο πλασματοκυττάρων	<10%	<10%	>10%	>10%
Νεφρική προσβολή (εκτός της νεφροπάθειας από κυλίνδρους)	Χωρίς προσβολή οργάνου-στόχου	Νεφρική προσβολή απότοκος της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας	Χωρίς προσβολή οργάνου-στόχου	Με προσβολή οργάνου-στόχου Νεφροπάθεια από κυλίνδρους

Cast nephropathy

Εξ ορισμού κατάταξη ως ΠΜ και όχι ως MGRS



**Νεφροπάθεια από κυλίνδρους ελαφρών αλύσεων
(Light Chain Cast Nephropathy – Myeloma Kidney)**

ΑΝΣΦΘ: (+) (συνηθέστερα) κ αλυσίδα

Παθογένεια MGRS

Εναπόθεση MIg στο νεφρό

Άλλοι μηχανισμοί

Έκλυση βιολογικά δραστικών παραγόντων/ αυτοαντισωμάτων

- VEGF σε POEMS syndrome (TTP-like lesions)
- Μονοκλωνική διμερής λ LC → αυτό-Abs έναντι παράγοντα H (MPGN)
- Μονοκλωνική IgG3 κ → αυτό-Abs έναντι του υποδοχέα PLA2R (MN)

Sanada S et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 672–79

Debiec H et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1949–54

Αιματολογική διερεύνηση

Ανίχνευση της μονοκλωνικής Mlg (Ig,LC,HC)

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού
(αιχμή στις γ σφαιρίνες)

Ανοσοκαθήλωση ορού+ούρων

FLC

Όχι καλή διαγνωστική ακρίβεια
για μικρούς κλώνους B-κυττάρων που εκκρίνουν κυρίως Ig

FLC: 0.26-1.65

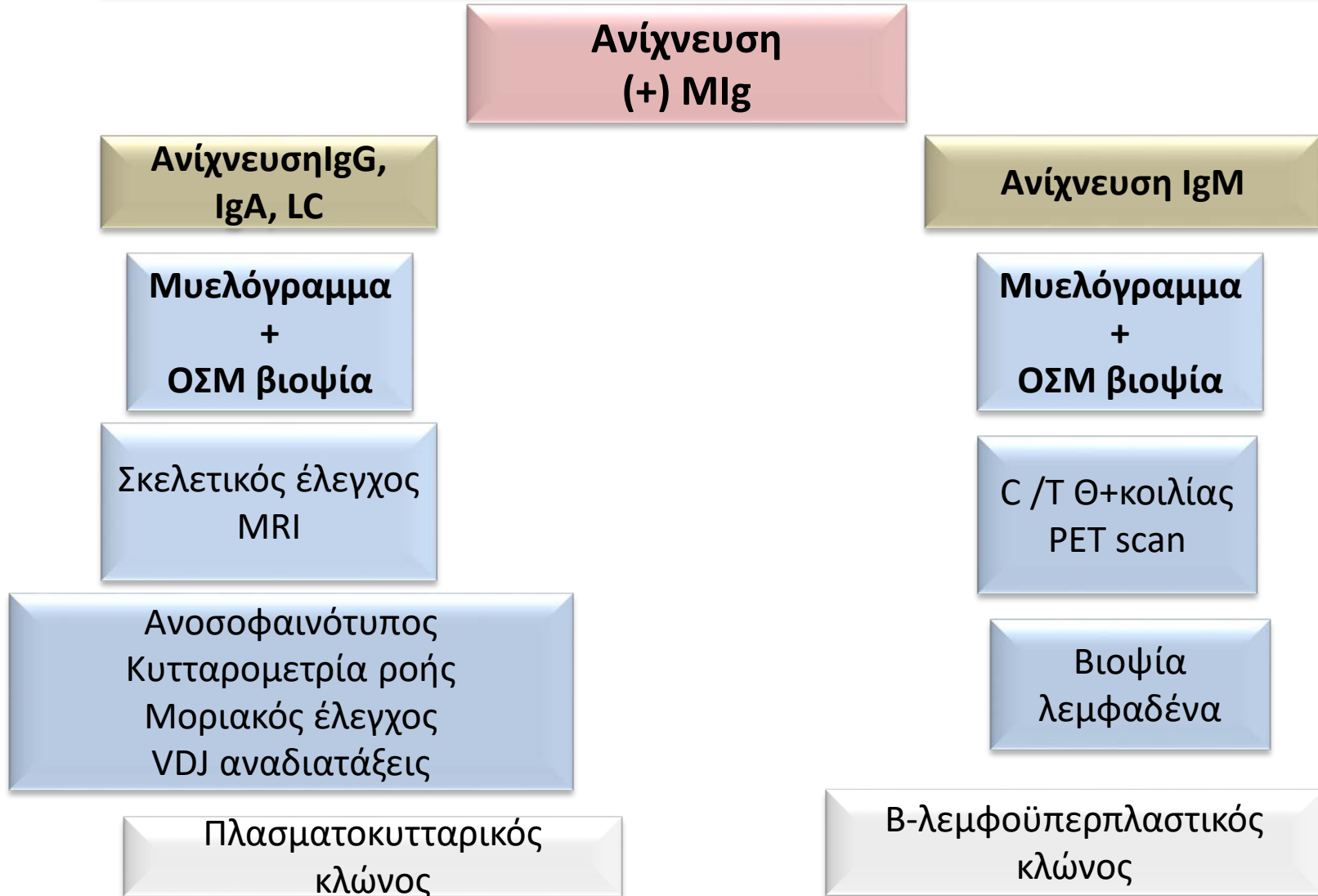
«νεφρικό εύρος»: 0.37-3.17

Western blot (ορός+ ούρα)

↑ διαγνωστική ακρίβεια, όχι ρουτίνα

Αιματολογική διερεύνηση

Καθορισμός των χαρακτηριστικών του κλώνου Β κυττάρων



Νεφρική βιοψία: Νεφρολογική διερεύνηση

(+) για παρουσία Mlg
σε αίμα / ούρα

(+) για παρουσία Β-κλώνου

+

Ανεξήγητη έκπτωση GFR
(ακόμα και ESRD)
Πρωτεϊνουρία / Νεφρωσικό σύνδρομο
(ακόμα και 0.5-1g/ημ)
± σπειραματικά ερυθρά

Βιοψία νεφρού

Νεφρική βιοψία: Νεφρολογική διερεύνηση

Ασφάλεια βιοψίας νεφρού

Σειρά με n=148 ασθενείς με MGRS που υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού
Σύνολο αιμορραγικών επιπλοκών (μείζονες+ ελάσσονες): 4.1%

Fish R et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1977–80

Κοινό μικροσκόπιο

Ανοσοσοφθορισμός

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Πιο εξειδικευμένες τεχνικές

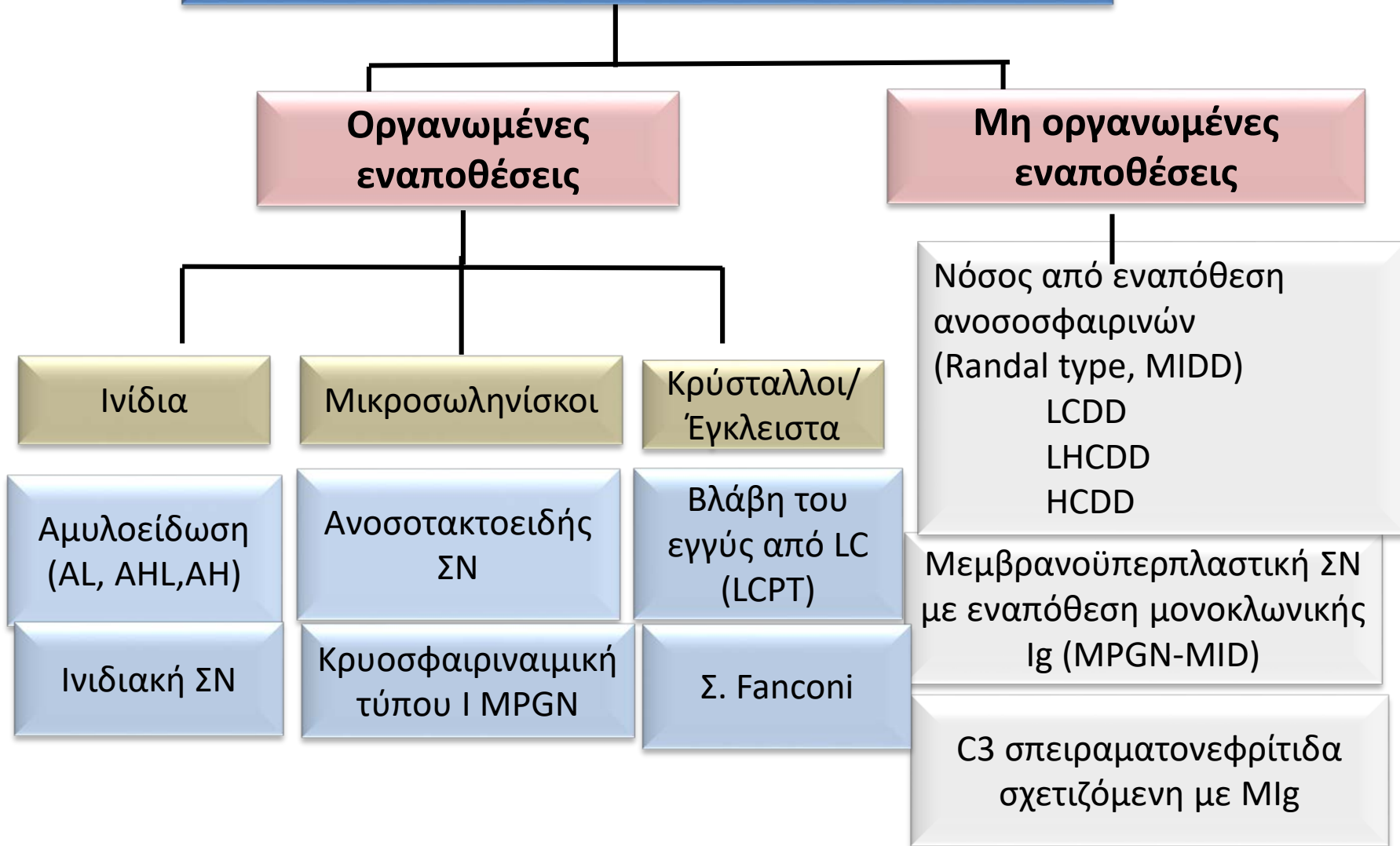
ΑνοσοΗΜ

Φασματομετρία μάζας

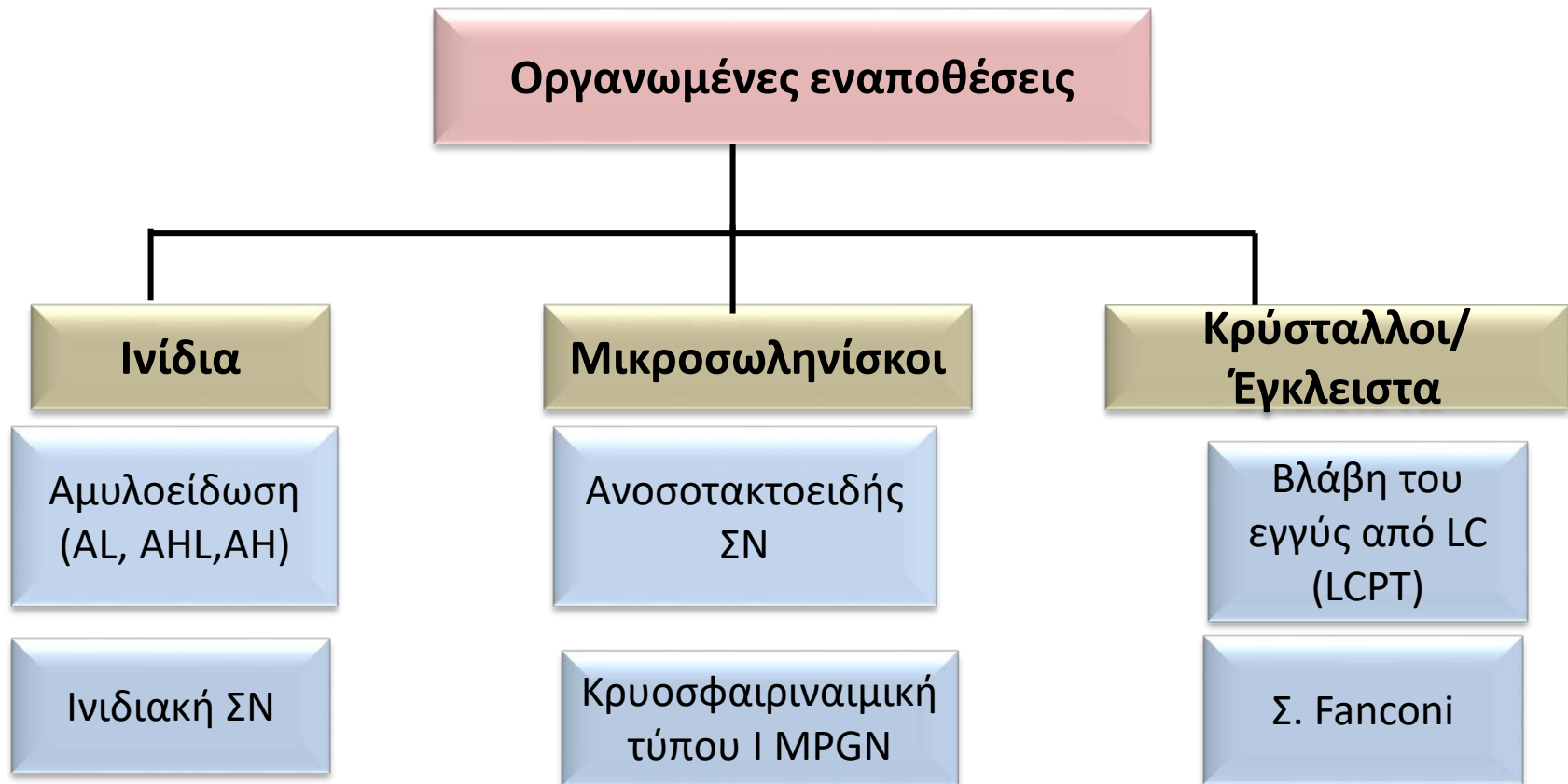
Jain D et al. Am J Kidney Dis 2014; 63: 324–28

Gu X et al. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 165–69

Ιστολογική κατάταξη MGRS ανάλογα με το είδος των εναποθέσεων

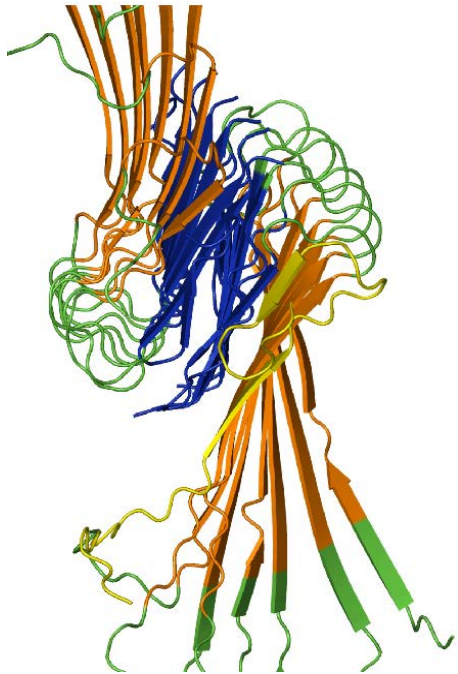


Ιστολογική κατάταξη MGRS ανάλογα με το είδος των εναποθέσεων

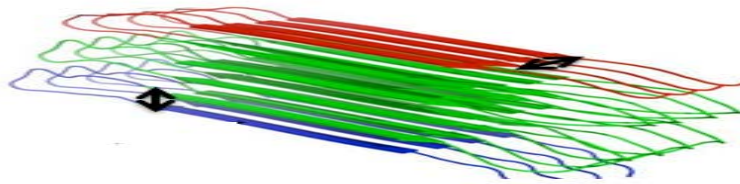


Ινίδια

Αμυλοείδωση



- Ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από εξωκυττάρια εναπόθεση **πρωτεϊνικού υλικού**
- Κλώνος Β κυττάρων που εκκρίνει την αμυλοειδογόνο LC (λ)
- Σε ποσοστό 20%: συνυπάρχει ΠΜ



Πρωτοπαθής AL Αμυλοείδωση

- Μέση ηλικία κατά τη διάγνωση: 64 έτη

- Όργανα – στόχος

Νεφρός (74%) : Νεφρωσικό σύνδρομο, ↓eGFR

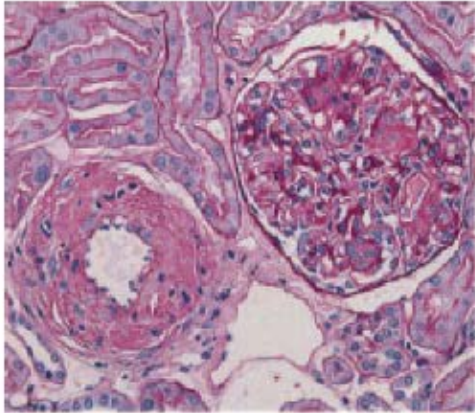
Καρδιά (60%)

Ήπαρ (27%)

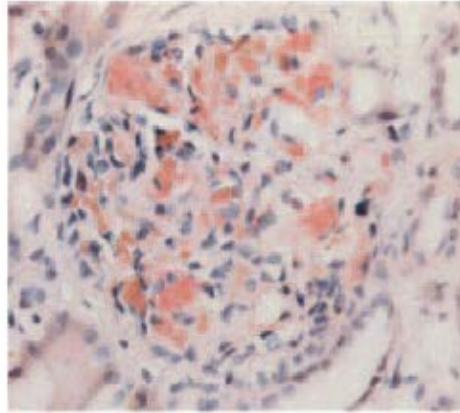
ΓΕΣ (10-20%)

ΑΝΣ (20%)

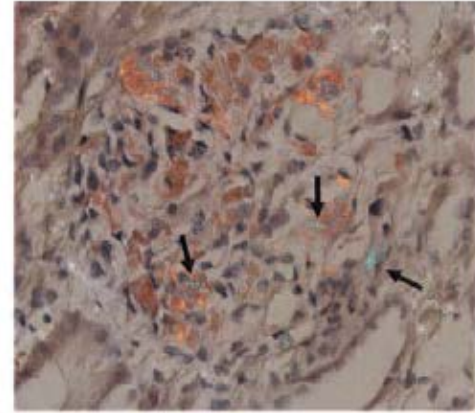
Αμυλοείδωση



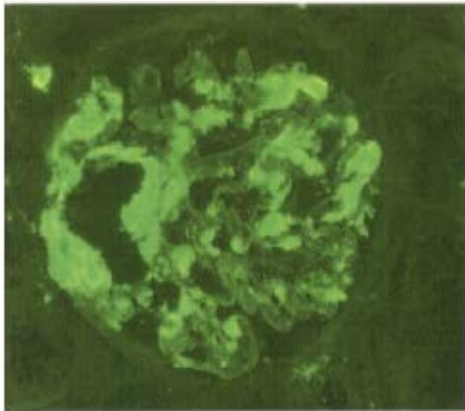
A.



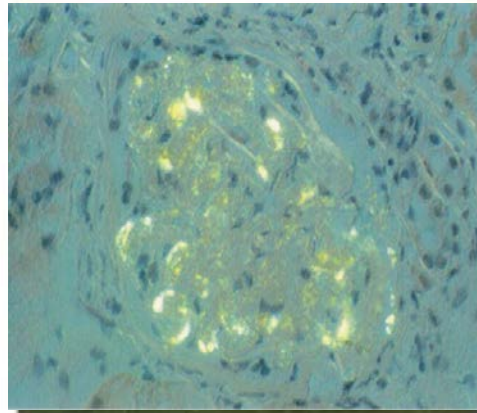
B.



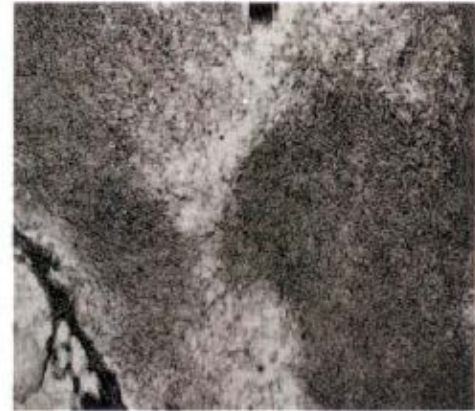
C.



D.



E.



F.

Νεφρική προσβολή σε AL αμυλοείδωση

Ινιδιακή ΣΝ

Σπάνια πάθηση → 0,5-1% των νεφρικών βιοψιών

Rosenstock JL et al. Kidney Int 2003; 63:1450

Νεοπλάσματα (23%): συχνότερα αιματολογικές κακοήθειες, όχι MGRS

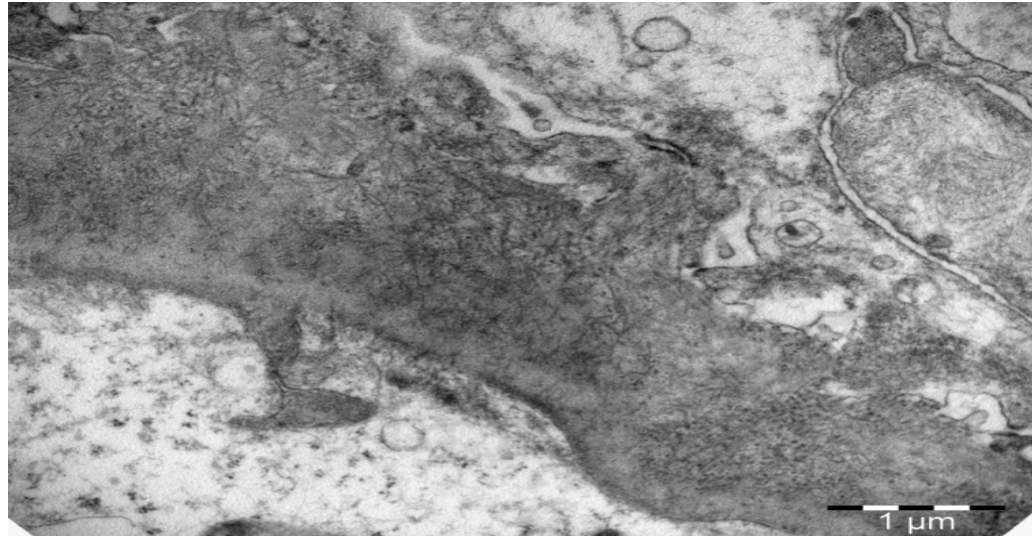
Συσχέτιση με MGRS / μονοτυπική εναπόθεση Ig: (17%)

ESRD σε 50% των ασθενών σε ≈ 4 έτη

Nasr SH et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:775

Ινιδιακή ΣΝ

- Οπτικό μικροσκόπιο:
Μεσαγγειοϋπερπλαστική ΣΝ → **πιο συχνό** πρότυπο
Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ
- Ανοσοφθορισμός:
Θετικός για **IgG**, (90-95%) - πολυκλωνική εναπόθεση(IgG1, IgG4), **C3**, κ και **λ**
- Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο:
Ινίδια, **πάχους 10-30nm**, **τυχαία διατεταγμένα**
μεσάγγειο και τριχοειδή



Μικροσωληνίσκοι

Ανοσοτακτοειδής ΣΝ

➤ Οπτικό μικροσκόπιο:

Μεμβρανώδης ΣΠ

→ πιο συχνό πρότυπο

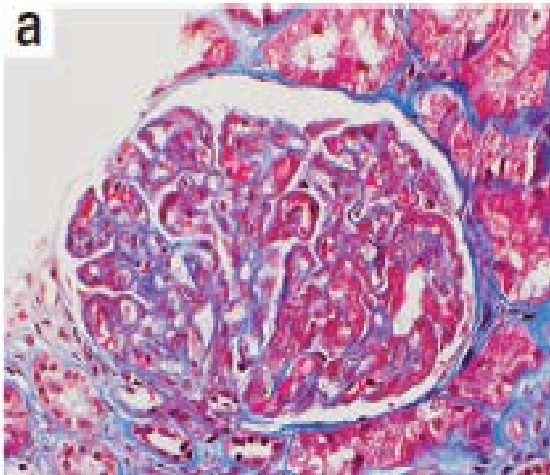
Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ

➤ Ανοσοφθορισμός:

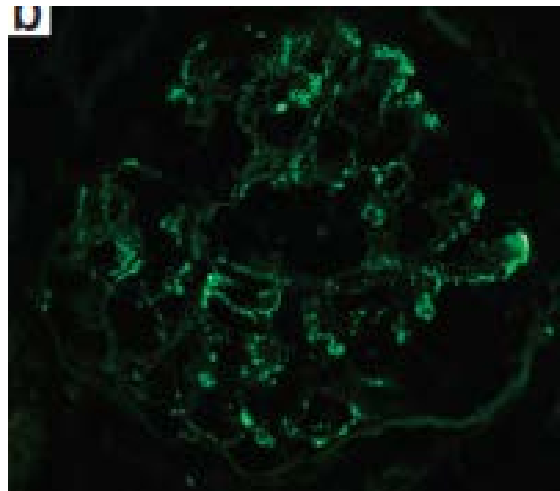
Θετικός για **IgG**, (90-95%) - μονοκλωνική εναπόθεση(IgG1) και C3, **συνήθως χωρίς LC**

➤ Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο:

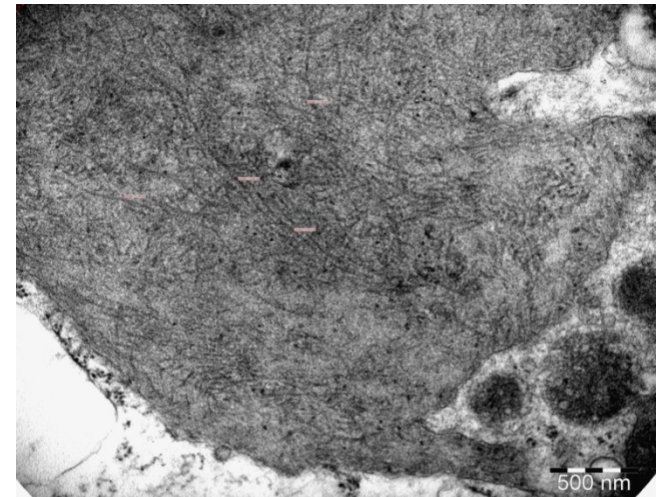
Μικροσωληνίσκοι, **πάχους 15-90nm**, παράλληλη διάταξη



MN



IgG(+)



Μικροσωληνίσκοι

Κρυσφαιριναιμική τύπου I MPGN

Νεφρική προσβολή → 20-30% των ασθενών με κρυσφαιριναιμία τύπου I
κατά τη διάγνωση
50% στην πορεία της νόσου

Νεφρική προσβολή

↓ Πρωτεϊνουρία±

Μικροσκοπική αιματουρία: 30%

Νεφρωσικό σύνδρομο: 20%

XNN: 20%

ΤΕΣΝ: 10%

Εξωνεφρικές εκδηλώσεις

Ψηλαφητή πορφύρα

Αρθραλγίες

Λεμφαδενοπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια

Ηπατοσπληνομεγαλία

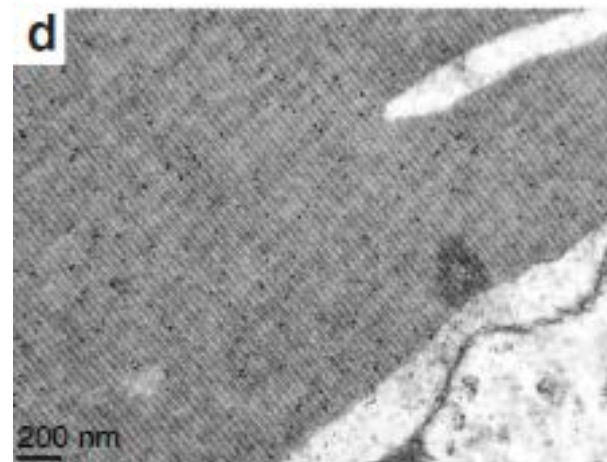
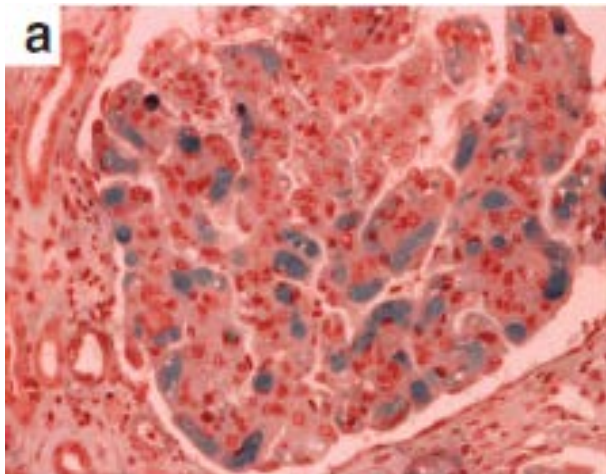
Σ. Raynaud

↓C4

Μικροσωληνίσκοι

Κρυοσφαιριναιμική τύπου I MPGN

- Οπτικό μικροσκόπιο:
Μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο με πάχυνση της ΒΜ + κυτταρική υπερπλασία/διήθηση από πμπ/μακροφάγα → απόφραξη αυλών από θρόμβους υαλίνης
- Ανοσοφθορισμός:
Θετικός για **IgG** ή **IgM** και **C3** και συνήθως κ αλυσίδα (συχνότερα IgGκ)
- Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο:
Μικροσωληνίσκοι συνήθως υπενδοθηλιακά ή ενδοαυλικά



Κρύσταλλοι/
Έγκλειστα

Βλάβη του
εγγύς από LC
(LCPT)

Σ. Fanconi

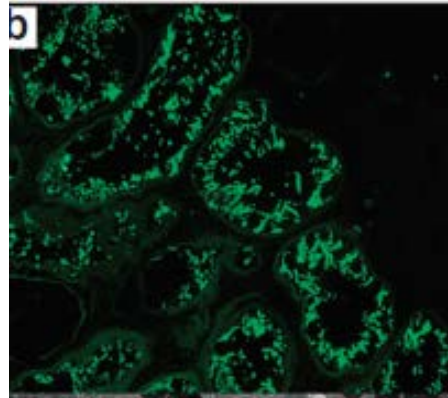
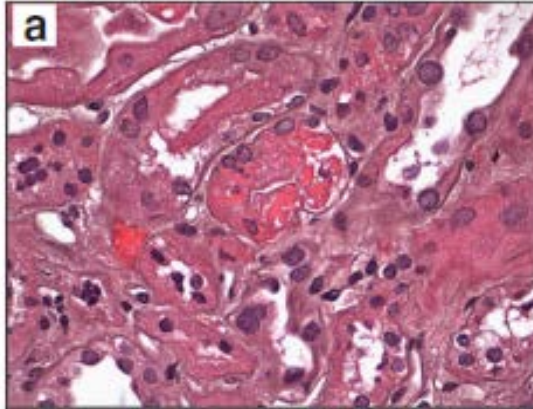
Εναπόθεση κρυστάλλων από LC στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου

- Μπορεί να συνυπάρχει ή όχι ατελής ή πλήρες σύνδρομο Fanconi (γλυκοζουρία, ουρικοζουρία, φωσφατουρία, ΝΣΟ τύπου II)
- Συνήθης κλινική εκδήλωση ΧΝΝ και οστεομαλακία
- Συχνά σε ασθενείς με συνυπάρχον smoldering ή overt myeloma

Κρύσταλλοι/
Έγκλειστα

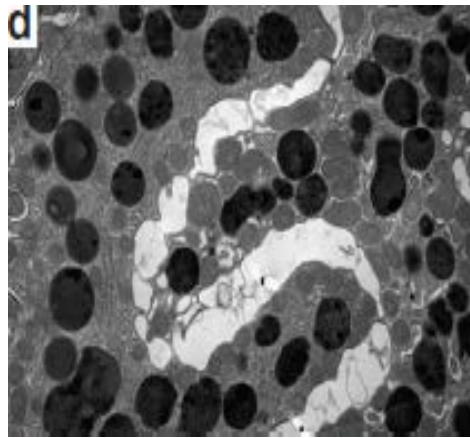
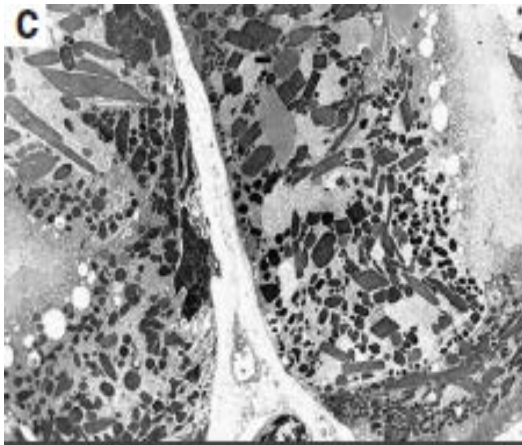
Βλάβη του
εγγύς από LC
(LCPT)

Σ. Fanconi



Κρύσταλλοι
Ενδοκυτταροπλασματικά
Όχι συνδεδεμένοι με τη μεμβράνη

ΑΝΣΦ: σχεδόν πάντα κ LC (+)



ΗΜ: φαγολυσσώματα

Ιστολογική κατάταξη MGRS ανάλογα με το είδος των εναποθέσεων

Μη οργανωμένες εναποθέσεις

Νόσος από εναπόθεση ανοσοσφαιρινών (Randal type, MIDD)

LCDD

LHCDD

HCDD

Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ με εναπόθεση μονοκλωνικής Ig (MPGN-MID)

C3 σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με MIg

Νόσος από εναπόθεση ανοσοσφαιρινών MIDD (Randal type)

LCDD

- Συχνή συνύπαρξη με ΠΜ(65%)
- Νεφρωσικό σύνδρομο σε >50%
- Σχεδόν σε όλους ΧΝΝ κατά την πρωτοδιάγνωση
- Ταχεία εξέλιξη (μήνες) σε ESRD
- Νεφρική επιβίωση στον 1 χρόνο: 54%

Εξωνεφρικές εκδηλώσεις

Προσβολή μυοκαρδίου(21%)

ήπατος (19%)

Περιφερικό νευρικό (8%)

Pozzi C et al. Am J Kidney Dis 2003;42:1154–63

HCDD

Πολύ σπάνια οντότητα

Έχουν περιγραφεί διεθνώς 20 περιπτώσεις

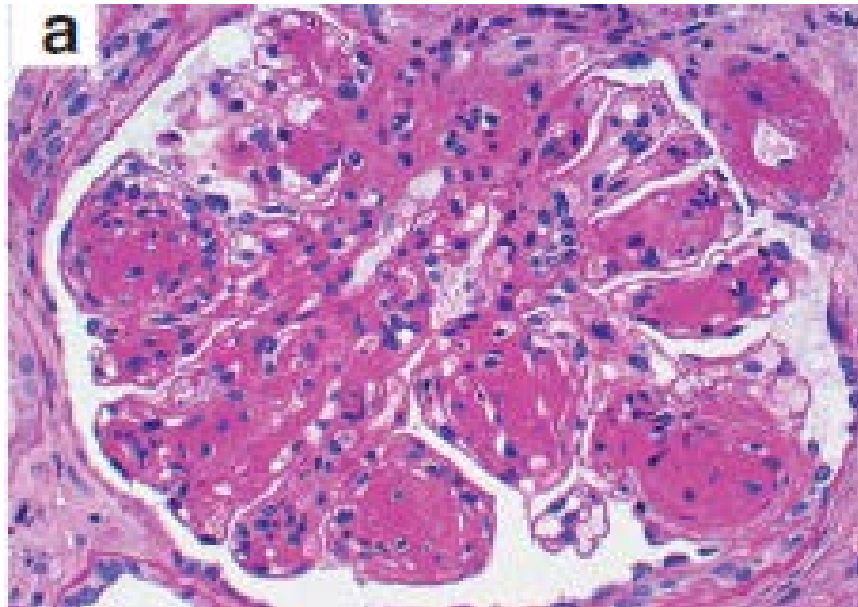
Κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με LCDD

Συνήθως εναπόθεση γ αλυσίδας Ig (σπάνια α ή μ)

Alexander MP et al. Am J Kidney Dis 2011; 58: 621–25

Μη οργανωμένες εναποθέσεις

LCDD



Μη οργανωμένες εναποθέσεις

Νόσος από εναπόθεση ανοσοσφαιρινών LCDD

ΑΝΣΦ

Γραμμική εναπόθεση LC συνήθως κ
κατά μήκος της ΒΜ σπειραμάτων, σωληναρίων και
περισωληναριακών τριχοειδών

ΗΜ

Κοκκιώδεις άμορφες εναποθέσεις
στα ίδια σημεία

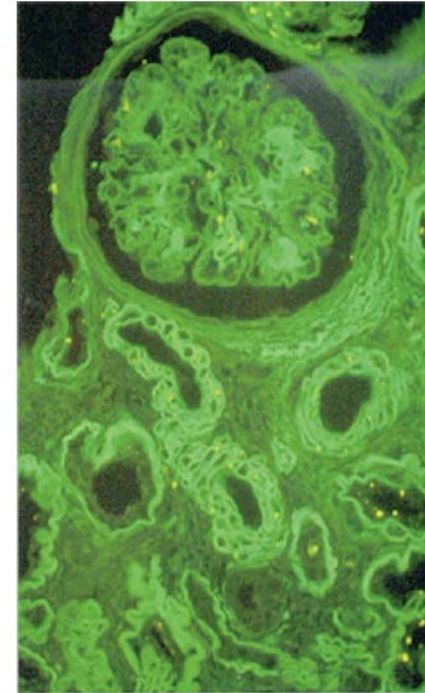
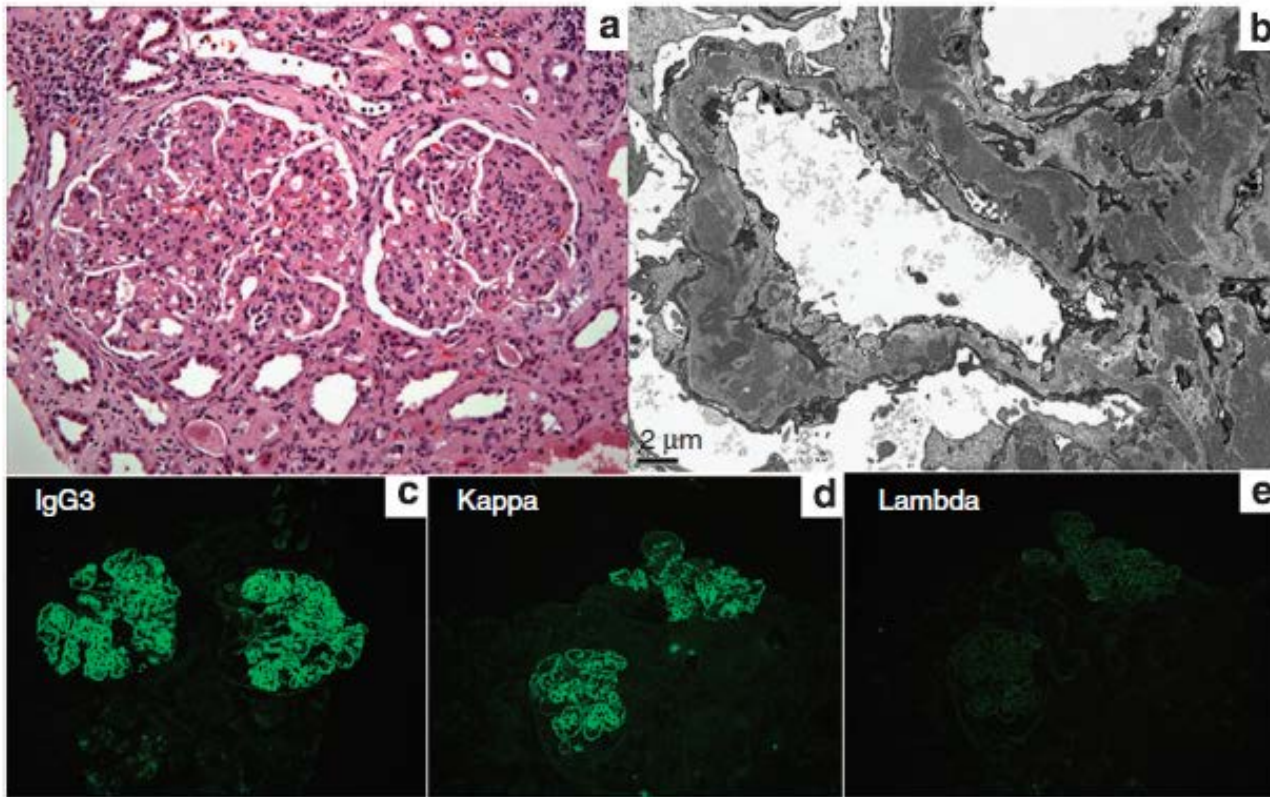


Fig. 3. LC deposition disease: peritubular, vascular and glomerular deposits of κ LCs (Immunofluorescence ×150).

Μη οργανωμένες εναποθέσεις

Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ με
εναπόθεση μονοκλωνικής Ig
(MPGN-MID)



C3 σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με Mlg

C3 σπειραματονεφρίτιδα

**Νόσος των πυκνών εναποθέσεων
(dense deposit disease)**

Αιτιοπαθογενετική συσχέτιση

Η Mlg μπορεί να δρα σαν αυτοαντίσωμα στον παράγοντα H → ενεργοποίηση CAP

Διάγνωση

Εξειδικευμένα κέντρα

Προσδιορισμός παραγόντων συμπληρώματος

Ιστολογική διάγνωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ MGRS

Ταχεία διάγνωση και έναρξη θεραπείας

Η νεφρική ανταπόκριση εξαρτάται ΑΜΕΣΑ από την αιματολογική ύφεση

Χημειοθεραπεία

➤ Υποκείμενη αιματολογική πάθηση

Πλασματοκυτταρικός κλώνος (MGUS, smoldering myeloma, multiple myeloma)

Λεμφοπλασματοκυτταρικός κλώνος, Β-ΧΛΛ

➤ Νεφρική λειτουργία

➤ Παρουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων σε άλλα μείζονα όργανα-στόχο

➤ Προοπτική μεταμόσχευσης νεφρού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΝΙΔΙΑΚΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ

	Iskandar et al	Fogo et al	Rosenstock et al	Nasr et al	Kalbermatter et al	Javaugue et al	Total
No Pts	28	26	61	66	16	27	224
GCS	NR: 6/6	NR: 4/4	NR: 9/9	NR: 8/8	NR: 3/8 PR: 3/8	NR: 5/5	NR: 35/38
CYC ± GCS			NR: 6/8 PR: 2/8	NR: 11/12 PR: 1/12		NR: 2/3 PR: 1/3	NR: 19/23 PR: 4/23
MMF ± GCS				NR: 5/7 PR: 2/7		NR: 1/1	NR: 6/8 PR: 2/8
RTX ± GCS				NR: 3/3 PR: 0/3		NR: 2/7 PR: 5/7	NR: 5/10 PR: 5/10

NR: No Response
PR: Partial Response

ΘΕΡΑΠΕΙΑ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ

AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Κατάλληλος για αυτόλογη ΜΤχ
αιμοποιητικών κυττάρων

Ακατάλληλος για αυτόλογη ΜΤχ
αιμοποιητικών κυττάρων

HDM/ASCT



CR+VGPR: > 80%

ΚΛΑΣΣΙΚΗ Χ/Θ

Bortezomib + Dexamethasone

**Melphalan (BM-Dex regimen) ή
Cyclophosphamide (VCD regimen)**



CR > 50%

CR+PR > 60- 80%

ΘΕΡΑΠΕΙΑ MIDD

Χημειοθεραπεία ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ

ΧΝΝ σταδίου 1-3

Στόχος: διατήρηση νεφρικής λειτουργίας

Αρχική θεραπεία με
bortezomib
CR/VGPR

**Κατάλληλος για αυτόλογη ΜΤχ
αιμοποιητικών κυττάρων**

HDM/ASCT

ΧΝΝ σταδίου 4-5

ΟΧΙ χημειοθεραπεία

**Ακατάλληλος για αυτόλογη ΜΤχ
αιμοποιητικών κυττάρων**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

MGRS: Ομάδα νοσημάτων με υποκείμενο αίτιο αιματολογικό νόσημα και όργανο-στόχο το νεφρό.

Η διάγνωση είναι δύσκολη καθότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και στην υποκείμενη αιματολογική πάθηση και στο είδος της νεφρικής προσβολής.

Η βαρύτητα της νεφρικής προσβολής είναι καθοριστική για την πρόγνωση και ορίζει και την αναγκαιότητα της θεραπείας.

Η θεραπεία συνίσταται στην εξάλειψη του υποκείμενου αιματολογικού κυτταρικού κλώνου που παράγει την παθογόνο Mig.

Σε κάθε περίπτωση απαιτείται στενή συνεργασία εξειδικευμένου παθολογοανατόμου, νεφρολόγου και αιματολόγου.



Ευχαριστώ