



**ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΕΥΕΛΙΝΑ ΧΑΡΙΤΑΚΗ
Επιμελήτρια Α' Νεφρολογίας
Π.Γ.Ν.Αλεξανδρούπολης



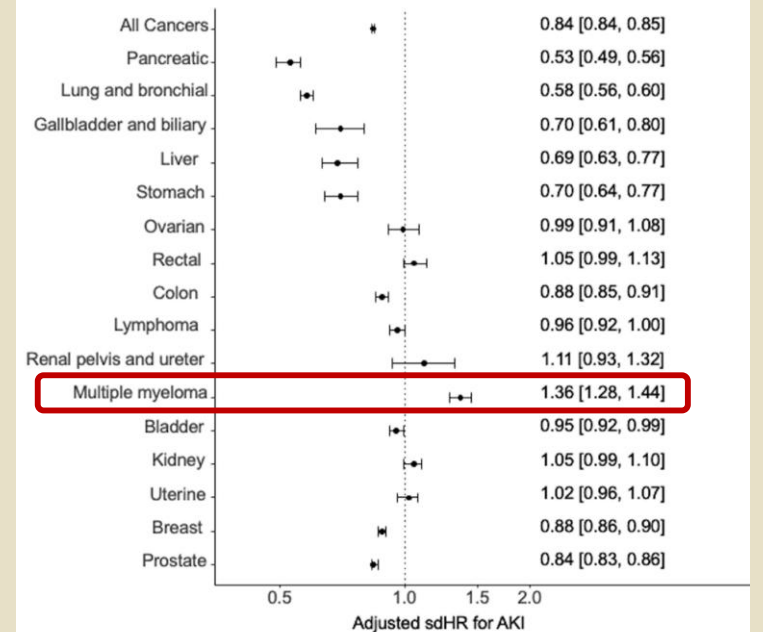
Η ΟΝΒ είναι συχνή επιπλοκή στους **αιματολογικούς ασθενείς**, ειδικά στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, και σχετίζεται με **υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.**



Επίπτωση ONB σε αιματολογικές κακοήθειες

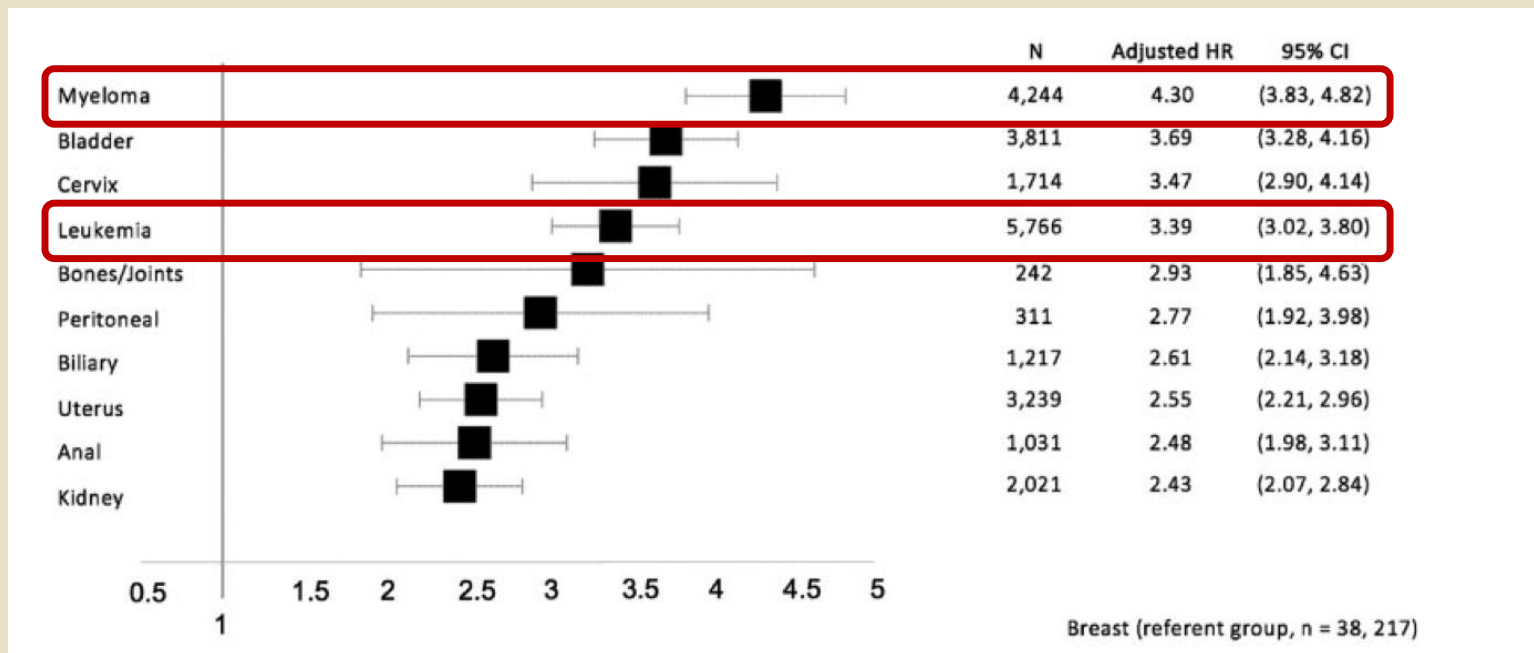
- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης με 482,016 συμμετέχοντες με πρωτοδιαγνωσμένη κακοήθεια και ίδιο αριθμό controls.
- Μέση ηλικία: 77.5έτη
- Μέσος χρόνος παρακολούθησης: 4.1 έτη.
- Μετά από προσαρμογή των δεδομένων για άλλες μεταβλητές (ηλικία, φύλο, φυλή, συννοσηρότητες), το πολλαπλό μυέλωμα είχε τον υψηλότερο 5-ετή κίνδυνο ONB.

Cancer Site	N	1-Year Cumulative Incidence of AKI, % (95% CI) ^a	5-Year Cumulative Incidence of AKI, % (95% CI) ^a
All cancers	482,016	4.8 (4.7-4.9)	19.8 (19.6-19.9)
Site-specific			
Pancreatic	15,297	5.0 (4.7-5.4)	13.0 (12.4-13.5)
Lung and bronchial	72,274	4.9 (4.7-5.0)	14.3 (14.1-14.6)
Gallbladder and biliary	3,025	7.1 (6.3-8.1)	17.8 (16.4-19.1)
Liver	5,479	6.1 (5.5-6.8)	17.2 (16.2-18.2)
Stomach	6,255	5.5 (4.9-6.0)	17.6 (16.7-18.6)
Ovarian	7,665	4.4 (4.0-4.9)	18.2 (17.3-19.0)
Rectal	9,678	6.8 (6.3-7.3)	22.9 (22.0-23.7)
Colon	46,133	5.6 (5.4-5.8)	21.4 (21.0-21.8)
Lymphoma	27,139	5.5 (5.3-5.8)	21.8 (21.3-22.3)
Renal pelvic and ureter	1,951	10.0 (8.8-11.4)	32.8 (30.7-34.8)
Multiple myeloma	11,679	9.4 (8.9-10.0)	32.6 (31.7-33.4)
Bladder	37,584	7.2 (6.9-7.4)	27.9 (27.5-28.4)
Kidney	17,989	7.5 (7.1-7.9)	28.9 (28.2-29.5)
Uterine	16,208	4.5 (4.2-4.9)	18.9 (18.3-19.5)
Breast	94,506	2.9 (2.8-3.0)	15.9 (15.6-16.1)
Prostate	109,154	3.7 (3.6-3.8)	20.8 (20.6-21.1)



10 cancer diagnoses most strongly associated with acute kidney injury

- 163.071 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένη κακοήθεια που ξεκινάνε θεραπεία.
- Μέση ηλικία: 62 έτη
- **Ασθενείς με MM και λευχαιμία έχουν υψηλό 5-ετή κίνδυνο για ONB.**



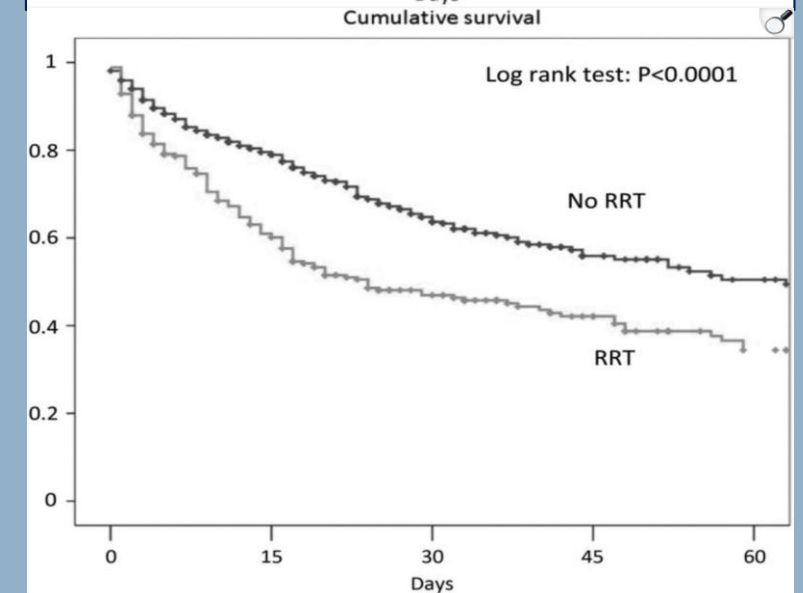
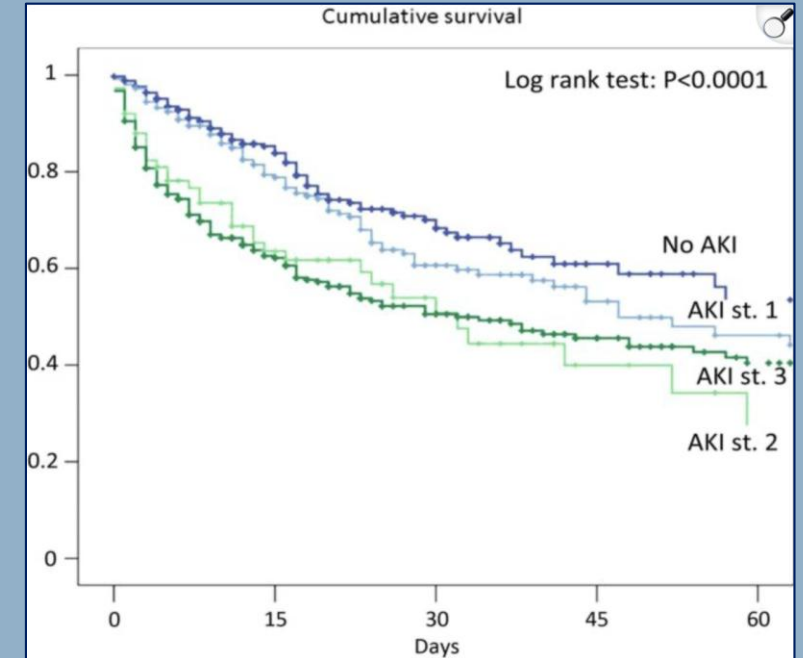
ONB σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες στην ΜΕΘ

1011 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες στην ΜΕΘ → 66.5% ONB

Αυξημένη θνητότητα ανάλογα με το στάδιο της ONB:

- Στάδιο 1 → 36%
- Στάδιο 2 → 49.3%
- Στάδιο 3 → 49.6%

Αυξημένη θνητότητα ασθενών με ONB που χρειάστηκαν νεφρική υποκατάσταση → 57.2%



Συνέπειες ONB στους αιματολογικούς ασθενείς

- ❖ Αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας ΧΜΘ
- ❖ Κίνδυνος διακοπής θεραπείας
- ❖ Χρήση μικρότερων δόσεων ή εναλλακτικών φαρμακευτικών σχημάτων με μικρότερο κίνδυνο νεφροτοξικότητας, αλλά και μικρότερη αποτελεσματικότητα
- ❖ Στερεί την συμμετοχή σε δυνητικά "σωτήριες" κλινικές δοκιμές
- ❖ Αυξημένος κίνδυνος ΧΝΝ στους επιβιώσαντες ασθενείς, η οποία σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση και ποιότητα ζωής

Μηχανισμοί νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

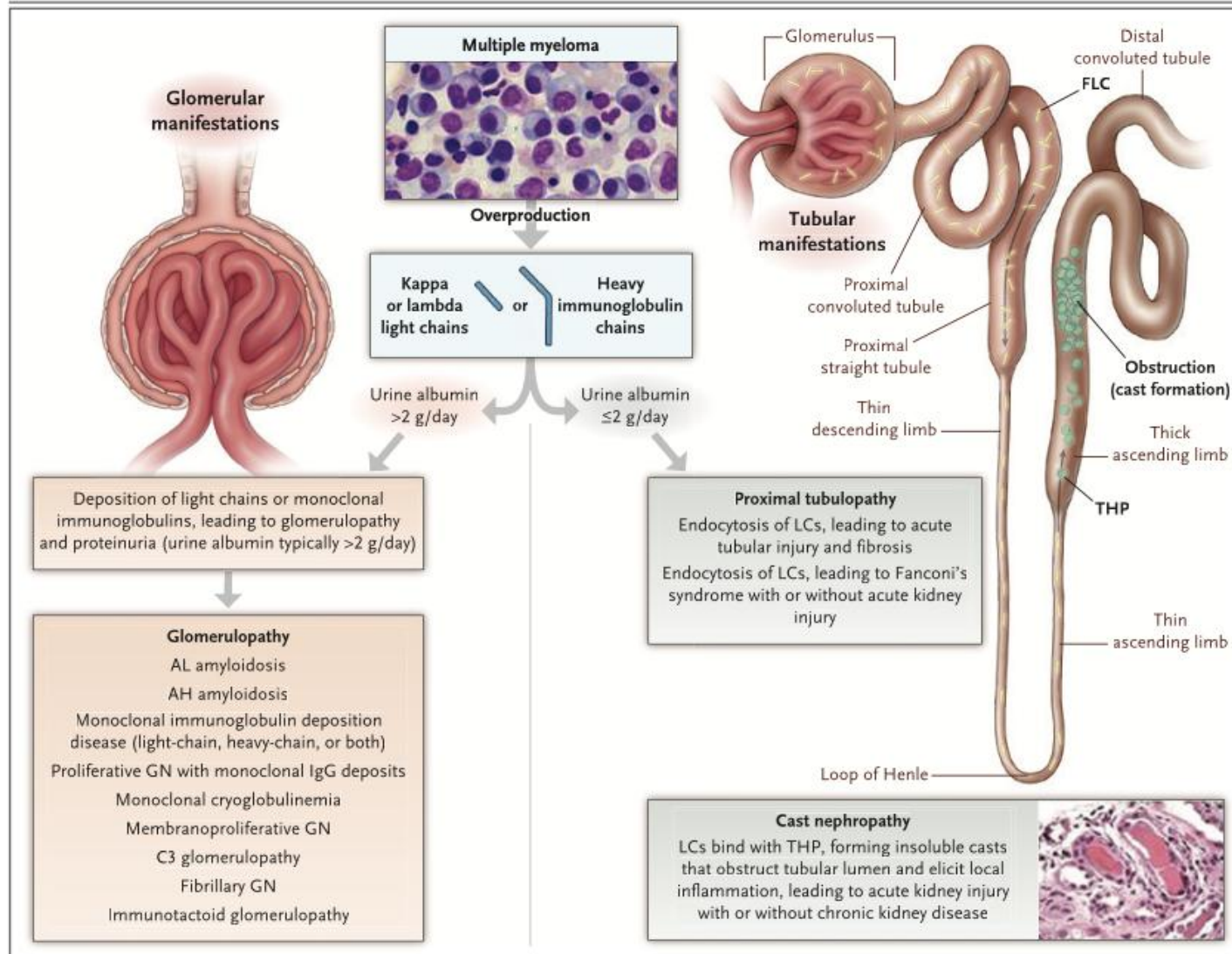
Causes	Pathophysiology	Treatment
Malignancy-related injury		
Hypercalcaemia	Vasoconstriction; dehydration	Hydration; bisphosphonate; RANKL inhibitor
Tumour invasion	Tubular compression	Chemotherapy
Extramedullary haematopoiesis	Tubular compression	Chemotherapy
Paraprotein	Tubular obstruction; glomerular injury; tubular injury; vascular injury	Hydration; chemotherapy; extracorporeal removal of monoclonal protein
Thrombotic microangiopathy	Complement activation	Chemotherapy; anti-complement therapy
Treatment-related injury		
Tumour lysis syndrome	Tubular obstruction; vasoconstriction; tubular toxicity	Hydration; anti-uric acid therapy; phosphorus binder
Nephrotoxic chemotherapy	Cellular toxicity; interstitial nephritis; capillary leak syndrome; glomerular injury	Withdrawal of toxic agent; corticosteroids in some cases
Thrombotic microangiopathy	Direct endothelial toxicity; immunity-mediated injury	Withdrawal of toxic agent; corticosteroids in some cases; anti-complement therapy; plasma exchange in some cases

Μηχανισμοί και αίτια νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

1. Παραπρωτεΐνη (MM, λέμφωμα, MGRS)
2. Υπερασβεστιαμία
3. Διήθηση νεφρού από νεοπλασματικό όγκο
4. Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)
5. Νεφροτοξικά φάρμακα ΧΜΘ
6. HSCT

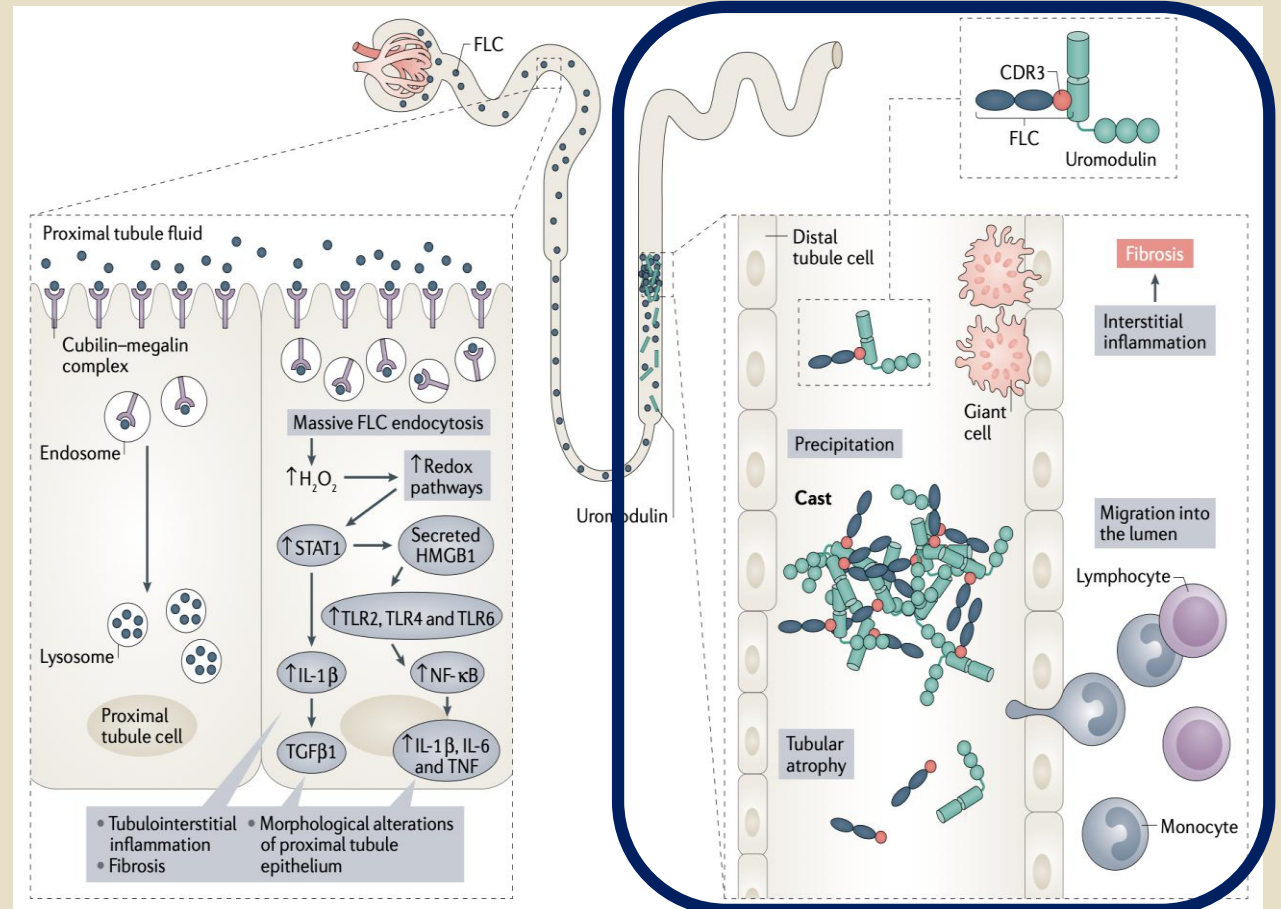
1. Παραπρωτεΐνη

- ❖ 20-50% των ασθενών με πολλαπλό μύελωμα παρουσιάζουν ONB
 - Cast nephropathy
 - Εγγύς σωληναριακή βλάβη
 - Σπειραματοπάθειες (νόσος εναπόθεσης ελαφρών αλυσίδων, AL αμυλοείδωση)

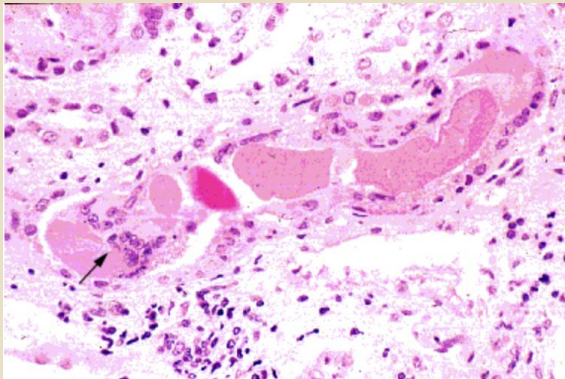


Cast nephropathy

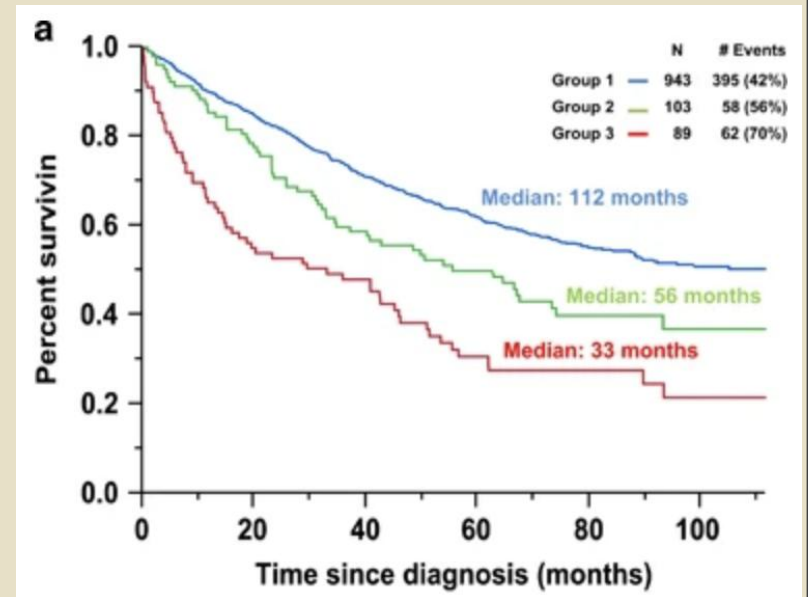
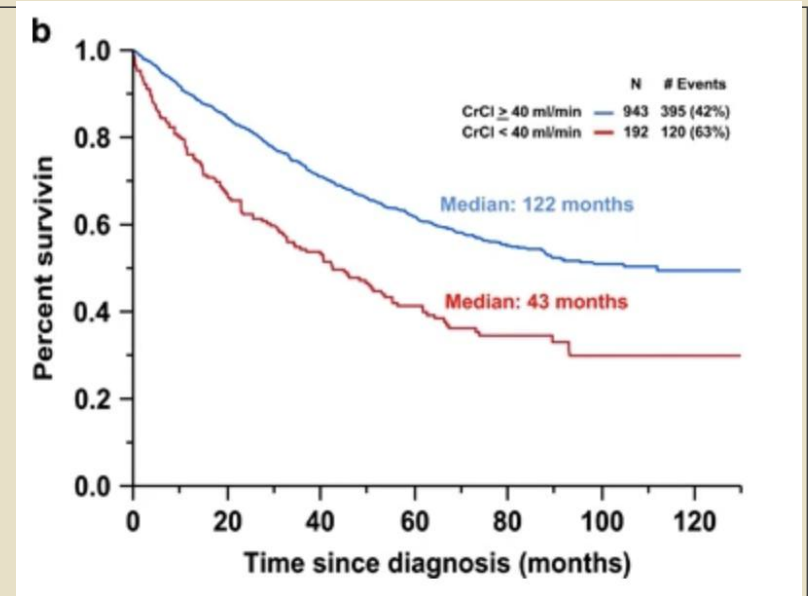
- ❖ Η πιο συχνή νεφρική βλάβη σε ασθενείς με μυέλωμα είναι η **cast nephropathy (MCN)**.
- Ο **σχηματισμός των κυλίνδρων** στην MCN προκύπτει από τη σύνδεση του τμήματος **CDR3** (complementarity determining region 3) της μεταβλητής περιοχής των FLCs στην ουρομοδουλίνη (πρωτεΐνη Tamm-Horsfall);
- Κάθε ελαφρά αλυσίδα έχει μία μοναδική ουδό για το σχηματισμό κυλίνδρων, η οποία καθορίζεται από την αλληλουχία στην περιοχή CDR3.



- ❑ Η νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση έχει σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση των ασθενών και η αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης είναι καθοριστικός παράγοντας για την μακροχρόνια επιβίωση.
- ❑ Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι κρίσιμη, καθώς χωρίς γρήγορη μείωση των FLCs στον ορό η MCN μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια σε διάστημα εβδομάδων.

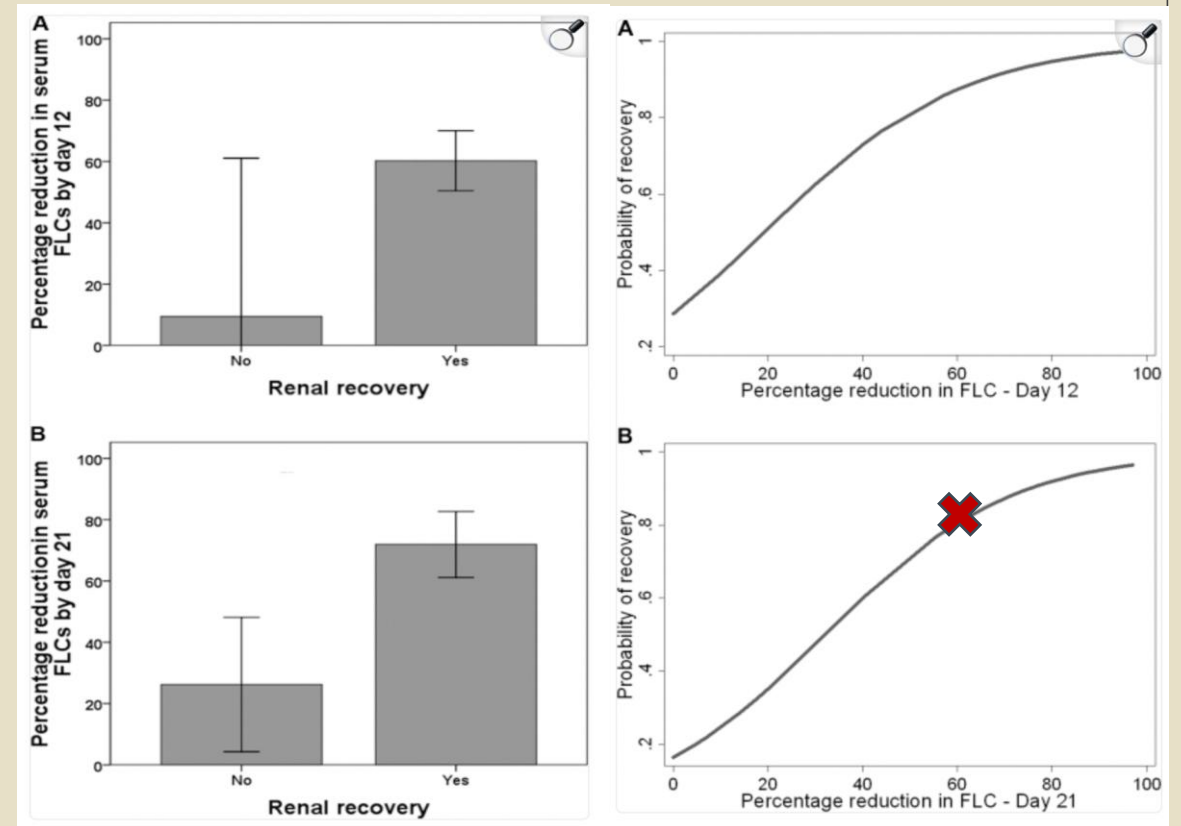


Group 1, CrCl \geq 40 at diagnosis;
Group 2, CrCl<40 at diagnosis but improved to \geq 40 after therapy;
Group 3, CrCl<40 at diagnosis and remained <40 after therapy.



❖ Η συσχέτιση της μείωσης των FLCs στον όρο με την αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης είναι γραμμική στους ασθενείς με MM.

❖ *Για να επιτευχθεί νεφρική αποκατάσταση κατά 80%, απαιτείται 60% μείωση των επιπέδων FLCs μέσα σε 21 μέρες.*



Αντιμετώπιση ΟΝΒ σε MCN

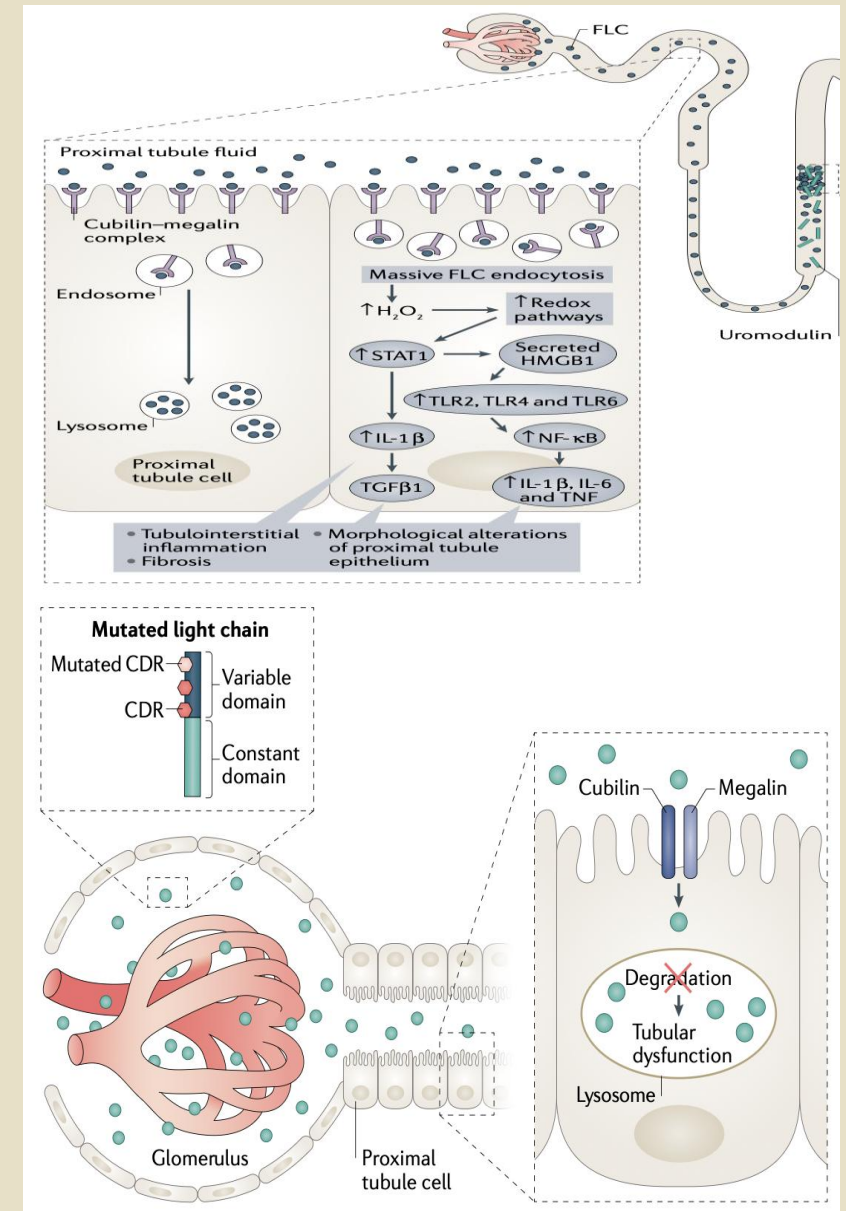
- ΧΜΘ (VCD, Daratumumab)
- Χορήγηση υγρών με στόχο διούρηση $>3\text{l/day}$
- Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων (NSAIDs, ACEi, αμιν/δες), διουρητικών και σκιαγραφικού IV
- ?PLEX → δεν έχει βρεθεί κλινικό όφελος
- High cut-off haemodialysis (HCO-HD) → αντικρουόμενα αποτελέσματα στις μελέτες

Εγγύς σωληναριοπάθεια

A. Οι παθογόνες FLCs μπορεί να προκαλέσουν **άμεση τοξικότητα στο εγγύς σωληνάριο** μέσω ενεργοποίησης οδών φλεγμονής και παραγωγή παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-1 β) TNF και TGF- β 1 \rightarrow ΟΣΝ

B. Σύνδρομο Fanconi: Αδυναμία μεταβολισμού (αντοχή στην πρωτεόλυση) των μονοκλωνικών ελαφρών αλυσίδων στο εγγύς σωληνάριο με σχηματισμό κρυστάλλων ή εγκλείστων \rightarrow απώλεια αμινοξέων, γλυκόζης, διττανθρακικών, μικρού MB πρωτεϊνών και φωσφόρου στα ούρα.

- Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν αργή, προοδευτικά επιδεινούμενη ΧΝΝ, ενώ λιγότερο από 20% παρουσιάζουν **ONB**.
- Μονοκλωνικές κ-ελαφρές αλυσίδες σε >90% των περιστατικών.



OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

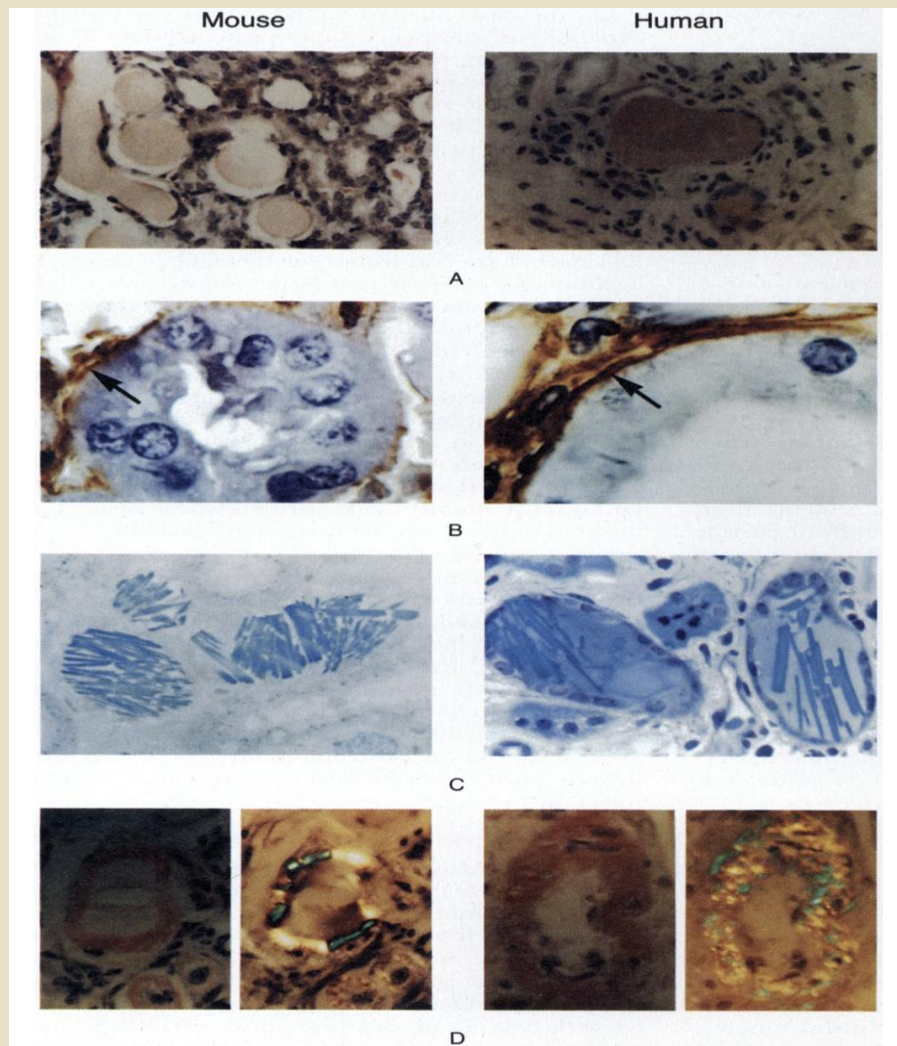
Nelson Leung^{1*}, Frank Bridoux², Vecihi Batuman³, Aristeidis G. Vivette D. D'Agati⁶, Angela Dispenzieri¹, Fernando C. Fervenza¹, J. Julian D. Gillmore⁹, Guillermo A. Herrera¹⁰, Arnaud Jaccard¹¹, Dr. Efstathios Kastiris¹², Vishal Kukreti¹³, Robert A. Kyle¹, Helen J. L. Heinz Ludwig¹⁵, Glen S. Markowitz⁶, Giampaolo Merlini¹⁶, Peter N. Vincent S. Rajkumar¹, Virginie Royal¹⁹, Paul W. Sanders²⁰, Sanj Peter M. Voorhees²², Ashutosh D. Wechalekar⁶, Brendan M. Weiss²¹

Abstract | The term monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) was introduced by the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) in 2012. The IKMG met in April 2017 to refine the definition of MGRS and to update the diagnostic criteria for MGRS-related diseases. Accordingly, in this Expert Consensus Document, the IKMG redefines MGRS as a clonal proliferative disorder that produces a nephrotoxic monoclonal immunoglobulin and does not meet previously defined haematological criteria for treatment of a specific malignancy. The diagnosis of MGRS-related disease is established by kidney biopsy and immunofluorescence studies to identify the monotypic immunoglobulin deposits (although these deposits are minimal in patients with either C3 glomerulopathy or thrombotic microangiopathy). Accordingly, the IKMG recommends a kidney biopsy in patients suspected of having MGRS to maximize the chance of correct diagnosis. Serum and urine protein electrophoresis and immunofixation, as well as analyses of serum free light chains, should also be performed to identify the monoclonal immunoglobulin, which helps to establish the diagnosis of MGRS and might also be useful for assessing responses to treatment. Finally, bone marrow aspiration and biopsy should be conducted to identify the lymphoproliferative clone. Flow cytometry can be helpful in identifying small clones. Additional genetic tests and fluorescent in situ hybridization studies are helpful for clonal identification and for generating treatment recommendations. Treatment of MGRS was not addressed at the 2017 IKMG meeting; consequently, this Expert Consensus Document does not include any recommendations for the treatment of patients with MGRS.

diseases. Accordingly, in this Expert Consensus Document, the IKMG redefines MGRS as a clonal proliferative disorder that produces a nephrotoxic monoclonal immunoglobulin and does not meet previously defined haematological criteria for treatment of a specific malignancy. The diagnosis of

- ❖ MGUS
- ❖ Smoldering MM
- ❖ Smoldering WM
- ❖ Low-grade CLL or lymphoma

- ✓ Έγχυση μονοκλωνικών ελαφρών αλυσίδων από ασθενείς σε ποντίκια προκαλεί **παραγωγή του ίδιου τύπου νεφρικής βλάβης** (cast nephropathy, εναπόθεση αμυλοειδούς ή καμία βλάβη) στο ποντίκι με αυτή του ασθενούς.



MCD

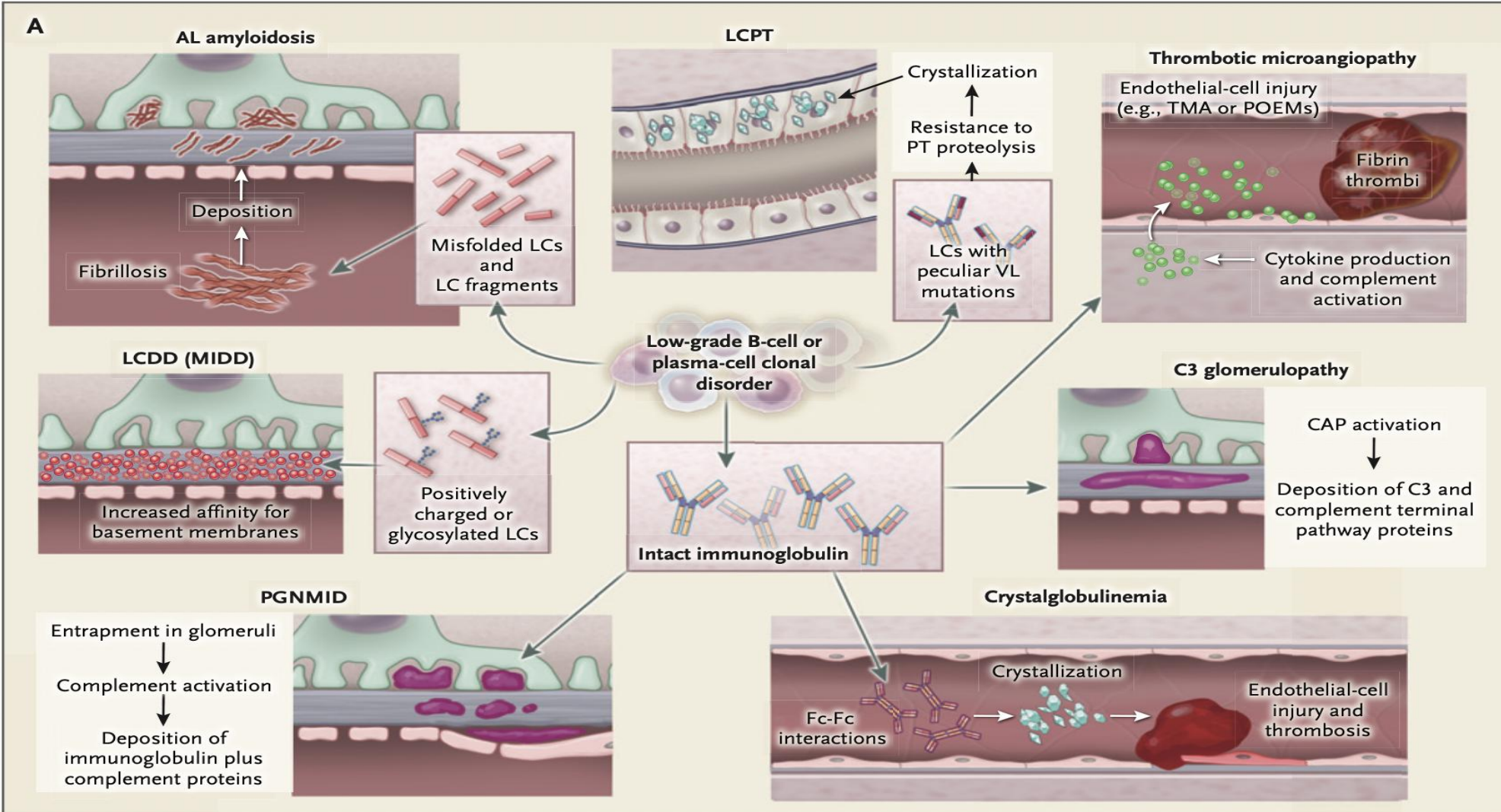
LCDD

Crystalglobulin-
induced nephropathy

AL amyloidosis

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

Nelson Leung, M.D., Frank Bridoux, M.D., Ph.D., and Samih H. Nasr, M.D.



Συχνότητα διαφορετικών τύπων MGRS

Amyloidosis AL 64%

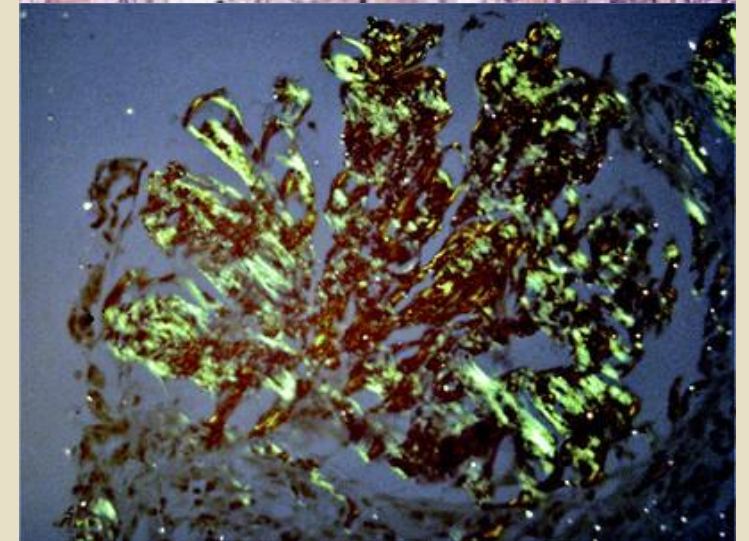
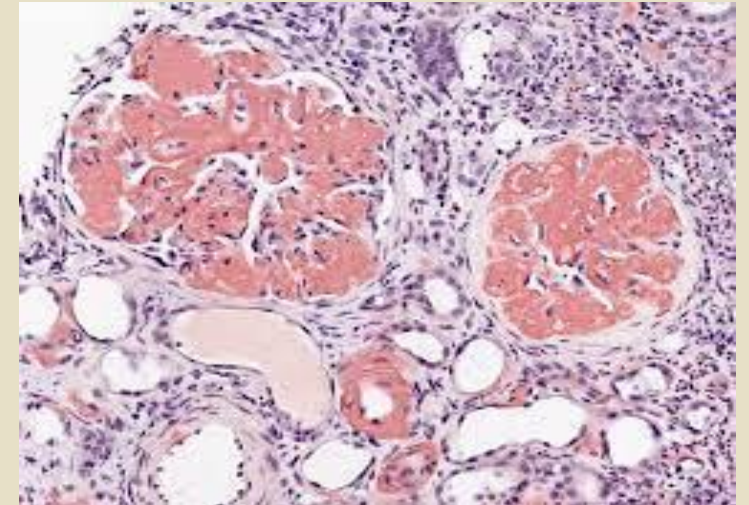
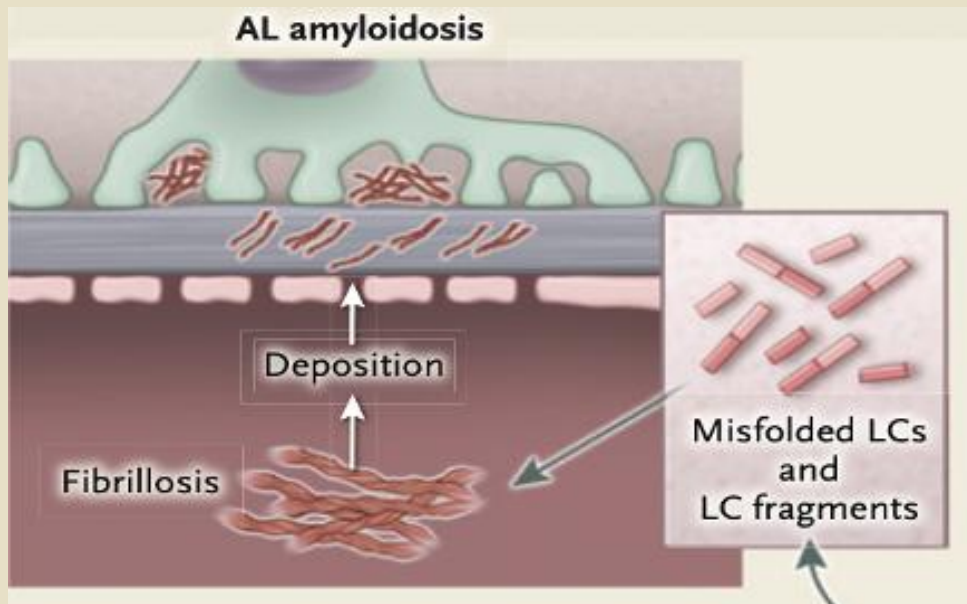
Non-amyloidosis MGRS 36%

- ❖ MIDD 53%
- ❖ PGNMID 14%
- ❖ LCPT 11%
- ❖ Monoclonal fibrillary GN 4%
- ❖ Immunotactoid GN 4%
- ❖ C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy 7%
- ❖ Cryoglobulinemic GN 5%

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

AL amyloidosis

- *Μη φυσιολογική αναδίπλωση* τμήματος της μονοκλωνικής ελαφράς αλυσίδας (LC) οδηγεί στο σχηματισμό τοξικών πολυμερών αμυλοειδούς και ινιδίων αμυλοειδούς που εναποτίθενται στο σπείραμα.



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

MIDD (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease)

Monoclonal immunoglobulin deposition disease (LCDD)

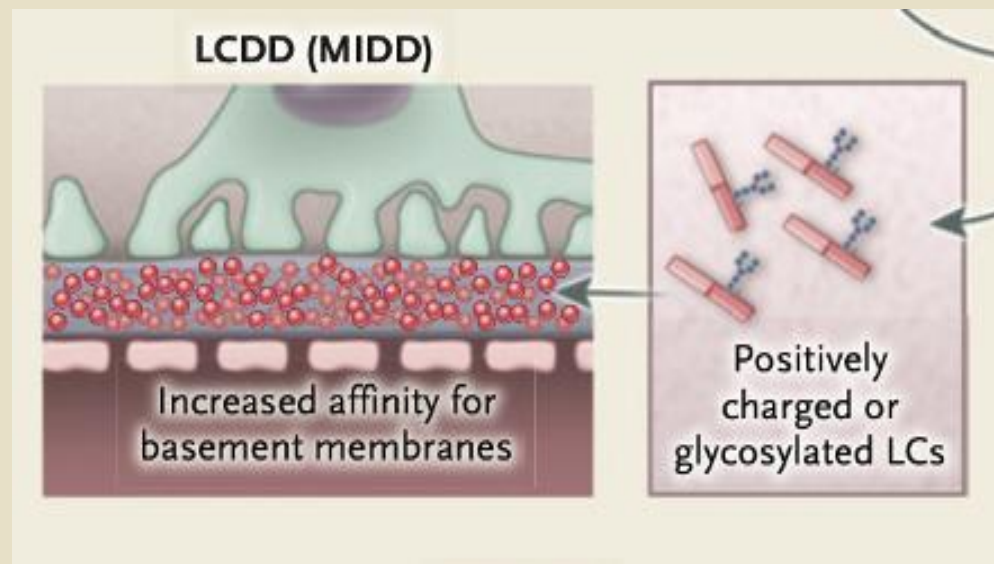
- Μονοκλωνικές LCs με ασυνήθιστα χαρακτηριστικά της μεταβλητής περιοχής, όπως **υδρόφοβα αμινοξέα, θετικό φορτίο ή ανώμαλη γλυκοζυλίωση**. Οι LCs εναποτίθενται στις αγγειακές, σπειραματικές και σωληναριακές βασικές μεμβράνες.

➤ Πρωτεϊνουρία, υπέρταση, **ONB**

- **Ο.Μ.** Οζώδης σπειραματοσκλήρυνση και πάχυνση σωληναριακών μεμβρανών
- **Η.Μ.** Άμορφες εναποθέσεις στις σωληναριακές ΒΜ +/- σπειραματικές ΒΜ, μεσάγγειο

Heavy-chain variant of MIDD

- **Απουσία σταθερού τμήματος της βαριάς αλυσίδας** της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης που εμποδίζει τη σύνδεση με την LC επιτρέποντας την έκκριση ελεύθερων βαρέων αλυσίδων.



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

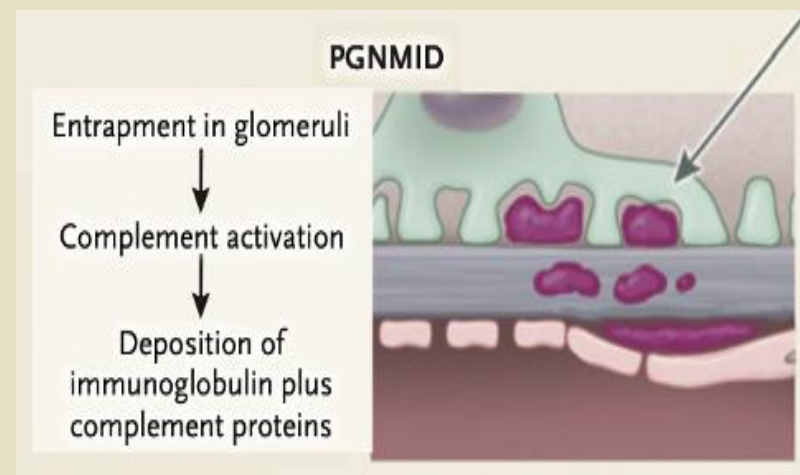
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)

- Σπειραματικές εναποθέσεις μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης, συχνότερα IgG3κ ή IgG3λ.
- Νεφρωσικό σύνδρομο, μικρ.αιματουρία ,ONB/ΧΝΝ

✦ *Απουσία ανιχνεύσιμης παραπρωτεΐνης σε ορό και ούρα ή παθολογικού κλώνου στον ΜΟ.*

◦ O.M. MPGN

I.F. Σπειραματικές εναποθέσεις μονοκλωνικής Ig

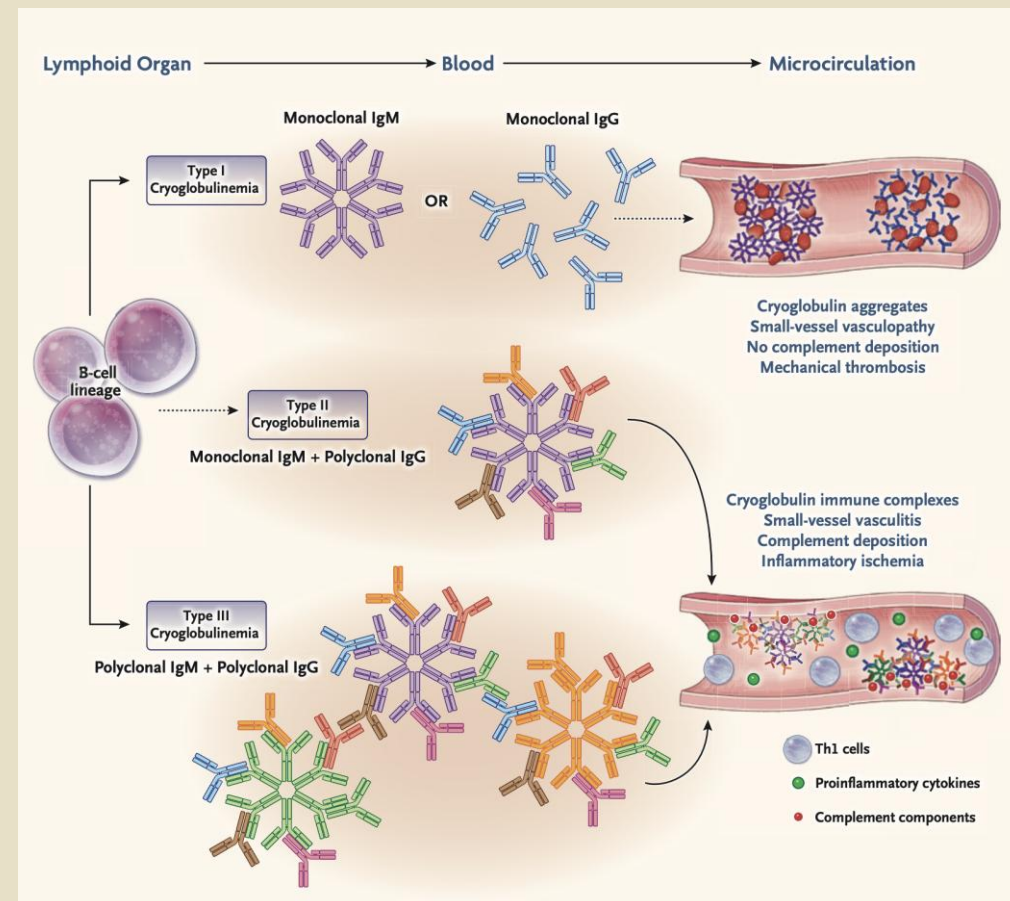
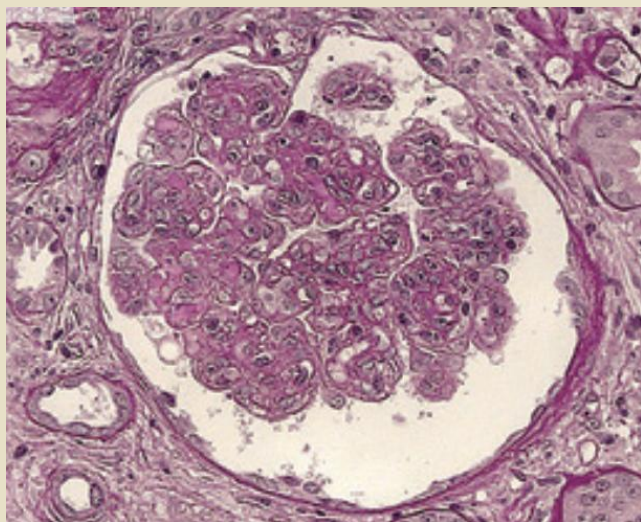


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

Type I-II Cryoglobulinaemic GN

➤ Πρωτεϊνουρία, μικρ.αιματουρία, υπέρταση, **ONB/ΧΝΝ**

Ο.Μ. MPGN ή ενδοτριχοειδική υπερπλαστική ΣΝ, ενδοτριχοειδικοί θρόμβοι



Peripheral blood smear as a diagnostic clue to type I cryoglobulinemia



Evangelia Charitaki¹ and Konstantinos Liapis²

¹Nephrology Department, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece; and ²Hematology Department, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

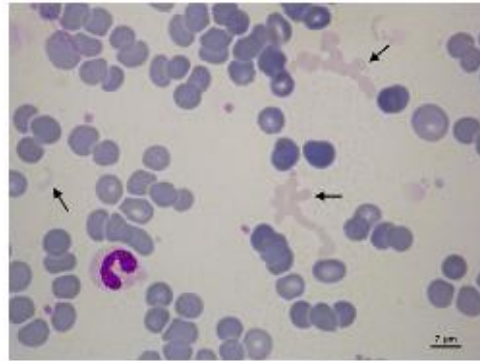
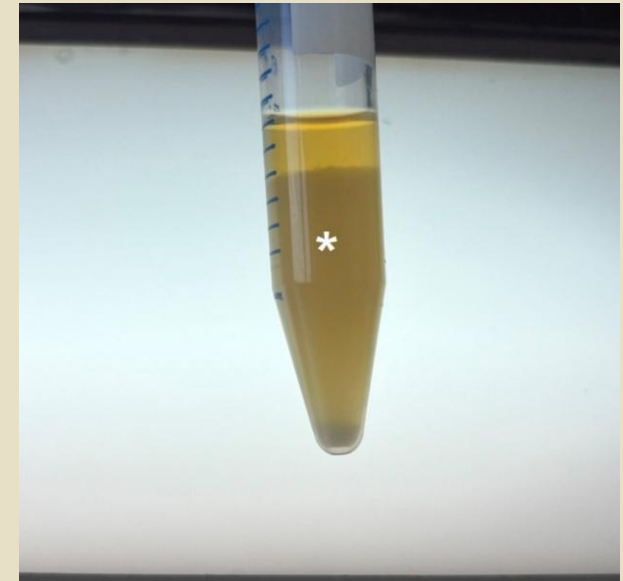


Figure 1 | Peripheral blood smear (May-Grünwald-Giemsa stain, original magnification $\times 1000$) showing deposits of a lightly stained grayish, pink substance between red cells (arrows) suggestive of cryoglobulin precipitation. To optimize viewing of this image, please see the online version of this article at www.kidney-international.org.

Kidney International (2025) **108**, 951



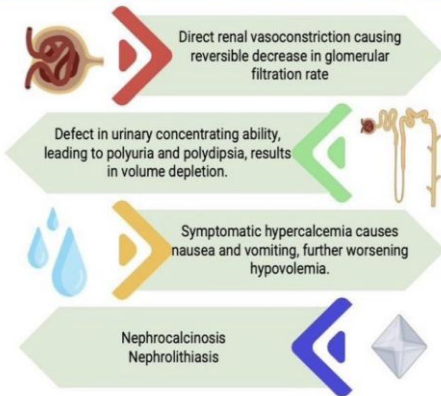
2. Υπερασβεστιαμία

- Συχνότερα σε MM, νόσο Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα.
- Στο **MM** προκαλείται λόγω αλληλεπίδρασης των μυελωματικών κυττάρων με το οστικό μικροπεριβάλλον που προκαλεί **αύξηση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών** (έκκριση **RANKL** από τα πλασματοκύτταρα) και **καταστολή των οστεοβλαστών**.
- Στα **λεμφώματα** προκαλείται λόγω **ενεργοποίησης από τα κύτταρα του λεμφώματος της 1 α -hydroxylase των μακροφάγων** και **αυξημένης παραγωγής καλσιτριόλης**.

- **Μηχανισμοί νεφρικής βλάβης:**

- Μείωση GFR μέσω αγγειοσύσπασης προσαγωγού αρτηριδίου
- Αναστολή συμμεταφορέα Na-K-2Cl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle με πρόκληση νατριούρησης και υπογκαιμίας.
- Υπογκαιμία λόγω ναυτίας και εμέτων που προκαλεί η υπερασβεστιαμία.

AKI in Hypercalcemia (Mechanism)



Pawar NH et al. Am J Kidney Dis. 2017 Nov;70(5):A12-A15.

Infographic by @ironken6

Υπερασβεστιαμία

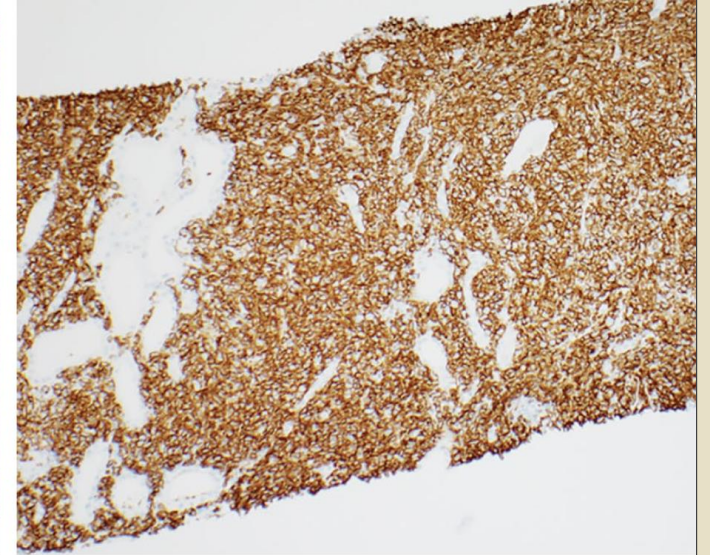
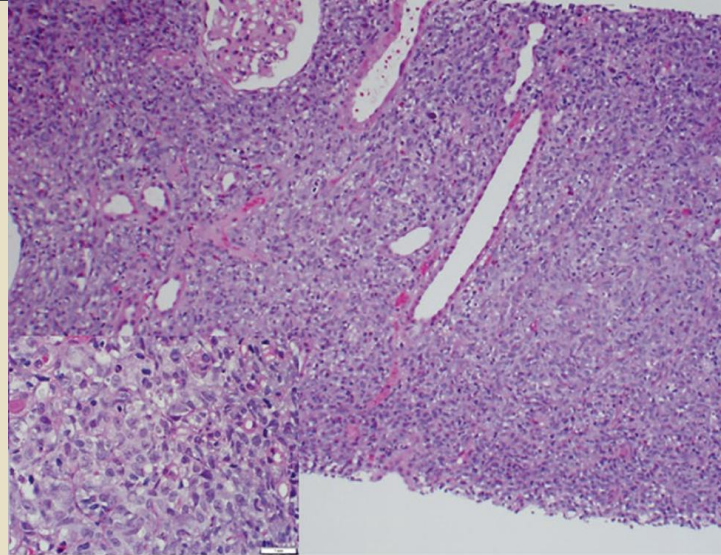
Αντιμετώπιση:

- ❖ Χορήγηση υγρών με στόχο διούρηση $>3\text{l/day}$
- ❖ Καλσιτονίνη (ταχεία δράση)
- ❖ Διφωσφονικά (zoledronic acid, pamidronate)
- ❖ Denosumab (Αντίσωμα έναντι RANKL)
- ❖ Κορτικοστεροειδή (σε περιπτώσεις αυξημένης καλσιτριόλης)

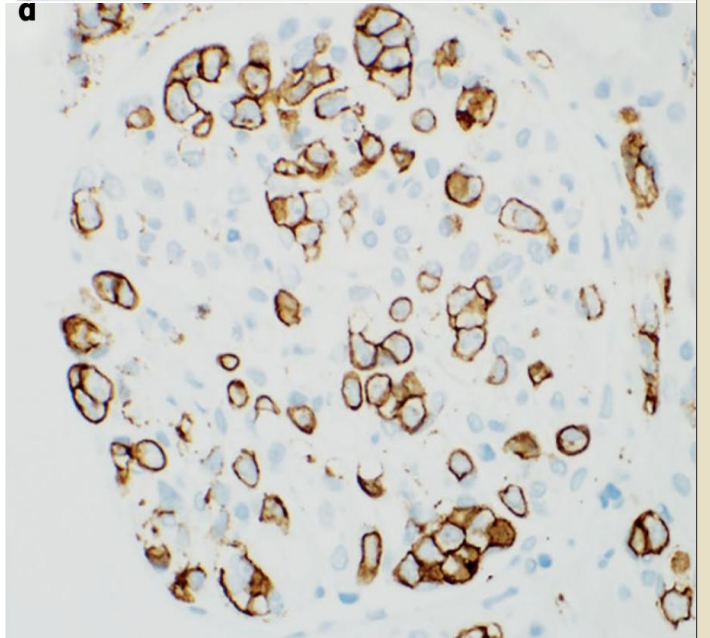
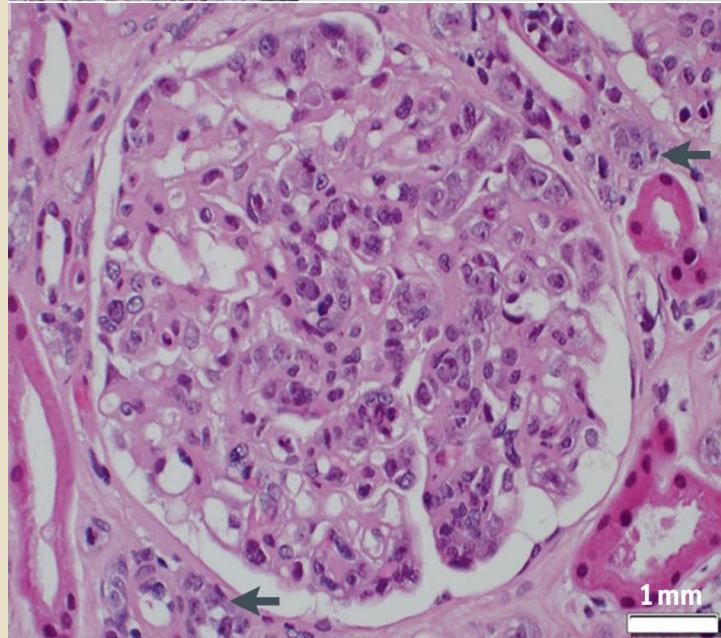
3. Διήθηση νεφρικού παρεγχύματος

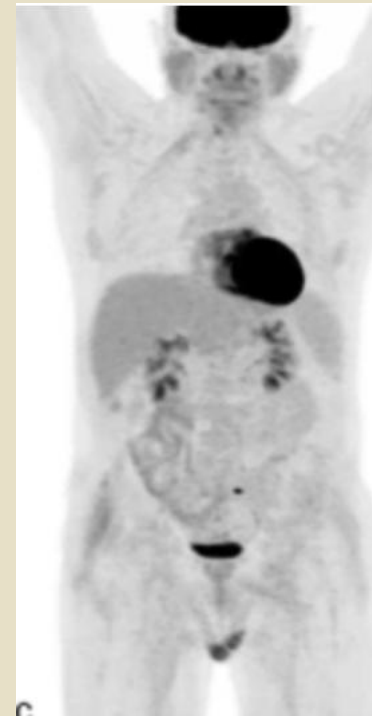
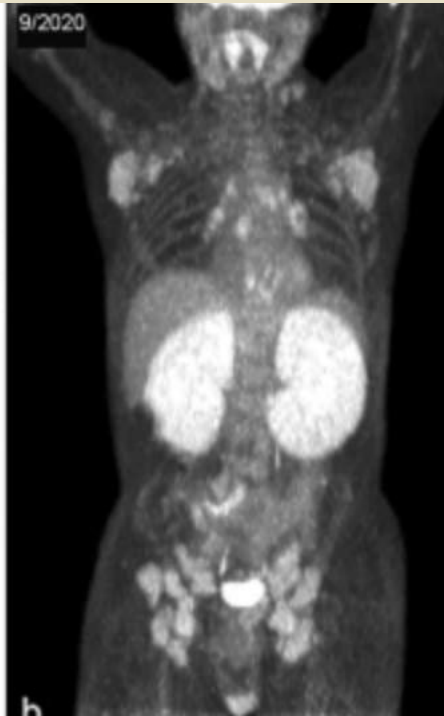
- Η διήθηση του νεφρού από λέμφωμα είναι συχνό εύρημα στις νεκροτομές ασθενών με προχωρημένο non-Hodgkin λέμφωμα (63-90%), ωστόσο *η νεφρική διήθηση είναι συνήθως υποκλινική*.
- **ONB** σε ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα αναφέρεται στο 6-12% των ασθενών και συχνότερα προκαλείται από έμμεσα αίτια (απόφραξη από οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες, ΧΜΘ, RT, MGRS).
- ONB λόγω άμεσης διήθησης του νεφρού προκαλείται, συνήθως, από *αμφοτερόπλευρη και διάχυτη διήθηση του διάμεσου ιστού από κύτταρα λεμφώματος (interstitial pattern)* και προκαλεί αυξημένο μέγεθος νεφρών απεικονιστικά
 - συμπίεση σωληναρίων και περισωληναριακών τριχοειδών → σωληναριακή απόφραξη και αύξηση αγγειακής αντίστασης
- Τα λεμφωματικά κύτταρα μπορεί να εντοπίζονται αποκλειστικά *μέσα στα σπειραματικά και περισωληναριακά τριχοειδή* χωρίς προσβολή του διάμεσου ιστού (**intraglomerular type**) → συνήθως χωρίς νεφρομεγαλία και λιγότερο συχνά προκαλεί ONB

interstitial type



intraglomerular type

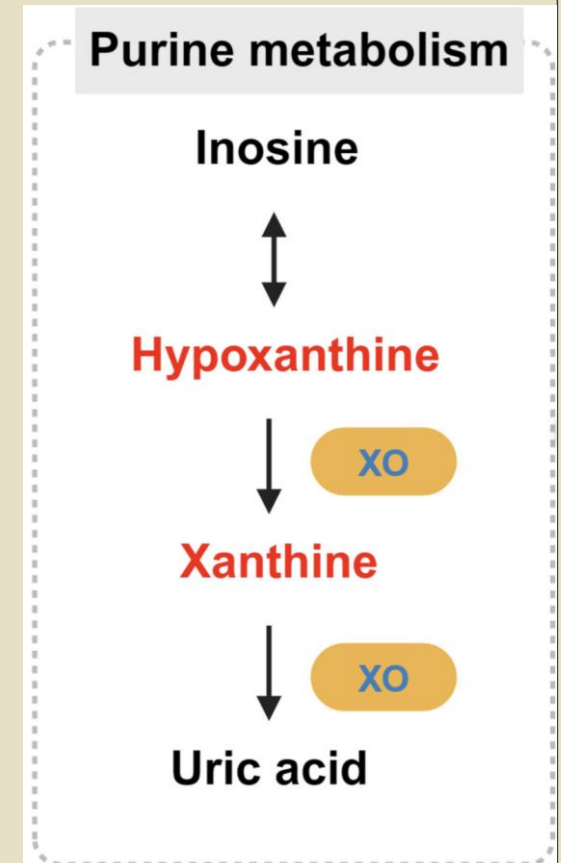




4. Σύνδρομο λύσης όγκου

Tumor lysis syndrome (TLS): Προκύπτει από την απελευθέρωση ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών και νουκλεϊκών οξέων από κακοήθη κύτταρα που λύνονται λόγω ΧΜΘ ή σπανιότερα αυτόματα.

- Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, καλίου και φωσφόρου στο αίμα και β'παθής υπασβεστιαμία.
- ΟΝΒ λόγω καθίζησης ουρικού οξέος ή φωσφορικού ασβεστίου στα σωληνάρια και απόφραξη.



Σύνδρομο λύσης όγκου

- ✓ Υψηλός κίνδυνος παρατηρείται σε κακοήθειες με μεγάλο, χημειοευαίσθητο καρκινικό φορτίο που έχουν αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού, όπως το **λέμφωμα Burkitt**, η **οξεία μυελογενής και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία**.
- ✓ **ΧΛΛ** όταν χορηγείται Venetoclax
- ✓ **ΜΜ** όταν χορηγείται Carfilzomib.

Tumor Lysis Syndrome



Risk Factors	Laboratory diagnosis	Clinical diagnosis	Management
<p>Large tumor burden High lysis potential Intensity of chemotherapy Marked increase LDH Pre-existing CKD/AKI Hypotension Volume depletion Nephrotoxin exposure Acidic urine</p>	<p>At least 2 within 24-hours:</p> <p>Phosphorus: ≥4.5 mg/dl</p> <p>Potassium: 25% ↑ or ≥6 mEq/L</p> <p>Corrected Ca: ≤7 mg/dL</p> <p>Uric acid: 25% ↑ or ≥8 mg/dL</p>	<p>At least 1 clinical criterion:</p> <p>↑ Cr ≥1.5 ULN</p> <p>Arrhythmia</p> <p>Seizure</p>	<p>Aggressive intravenous hydration</p> <p>Maintain high urine flow</p> <p>Medical management of electrolyte abnormalities</p> <p>Uric acid therapy: allopurinol or rasburicase</p> <p>HD for refractory hyperkalemia, or symptomatic hypocalcemia</p>

Reference: T. Barbar, I. Jaffer Sathick
ACKD, 2021

VA by Priti Meena, MD

@Priti899

Conclusion: TLS is an oncologic emergency characterized by hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia and hypocalcemia due to tumor cell lysis. These abnormalities can lead to cardiac arrhythmias, seizures and death. IV hydration, allopurinol and rasburicase are cornerstones of prevention and management.

Σύνδρομο λύσης όγκου

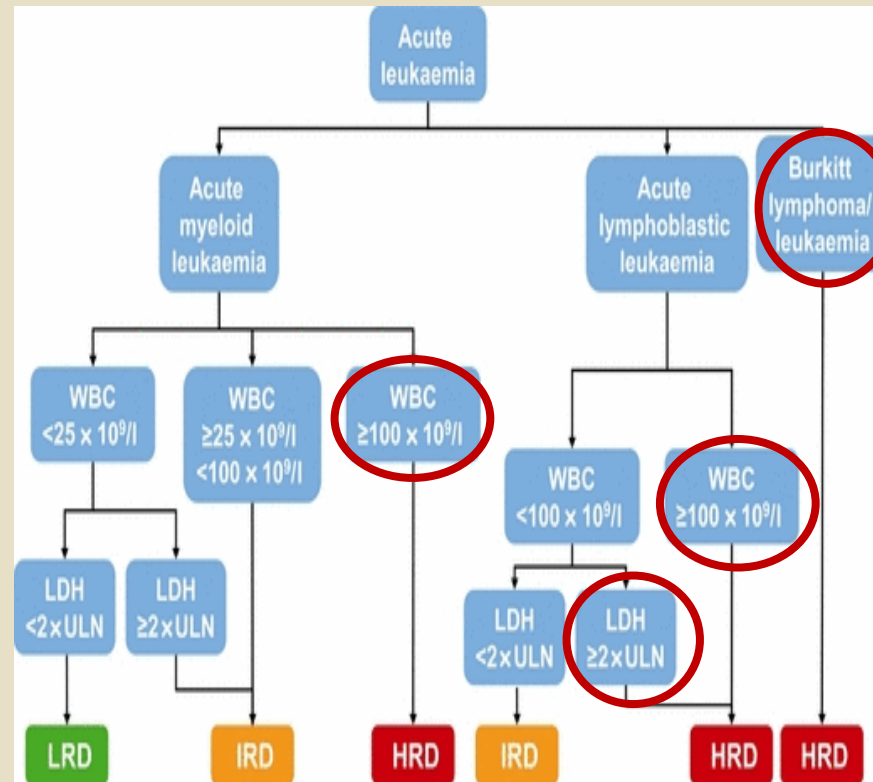
❖ *Εκτίμηση κινδύνου TLS ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας, την έκταση του όγκου και τα εργαστηριακά ευρήματα*

→ *Low risk <1%*

→ *Medium risk 1-5%*

→ *High risk >5%*

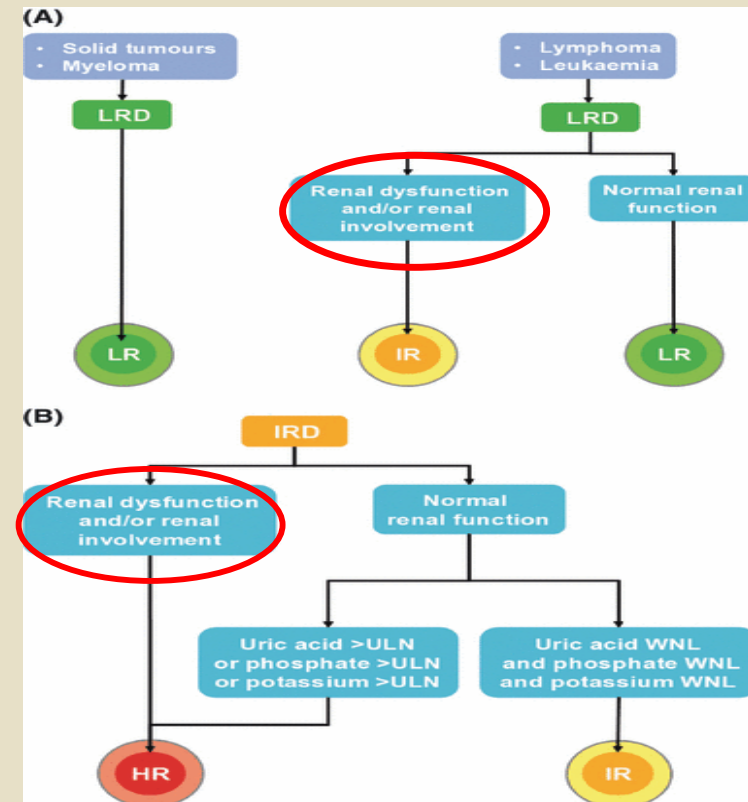
Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus



Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus

Η τελική εκτίμηση του κινδύνου για TLS βασίζεται στη νεφρική λειτουργία:

- Ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου (LRD) έχουν ενδιάμεσο κίνδυνο (IR) για TLS όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή νεφρική προσβολή.
- Ασθενείς με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου (IRD) έχουν υψηλό κίνδυνο (HR) για TLS όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή νεφρική προσβολή ή έχουν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, φωσφόρου ή καλίου

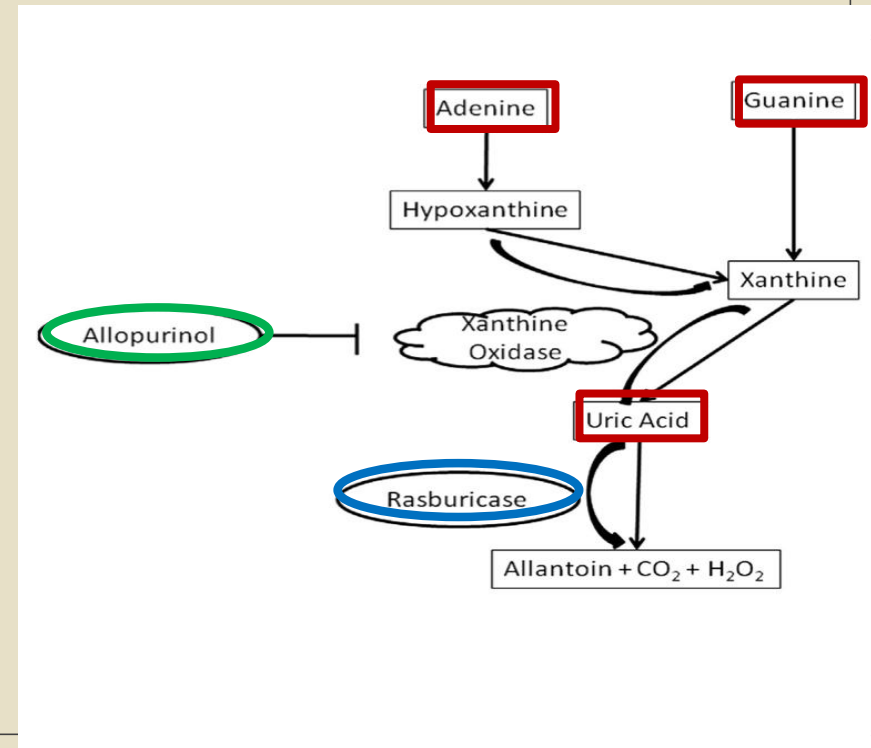


Σύνδρομο λύσης όγκου

Αντιμετώπιση:

- ❑ Ενυδάτωση με υγρά IV
- ❑ Προφυλακτική χορήγηση αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης (**αλλοπουρινόλη, febuxostat**)
- ❑ **Rasburicase** (ανασυνδυασμένη οξειδάση του ουρικού οξέος) πριν τη ΧΜΘ σε ασθενείς με ήδη υψηλά επίπεδα ουρικού. **Ουρικό οξύ → Αλλαντοΐνη (διαλυτή)**

!!ΟΧΙ σε έλλειψη G6PD



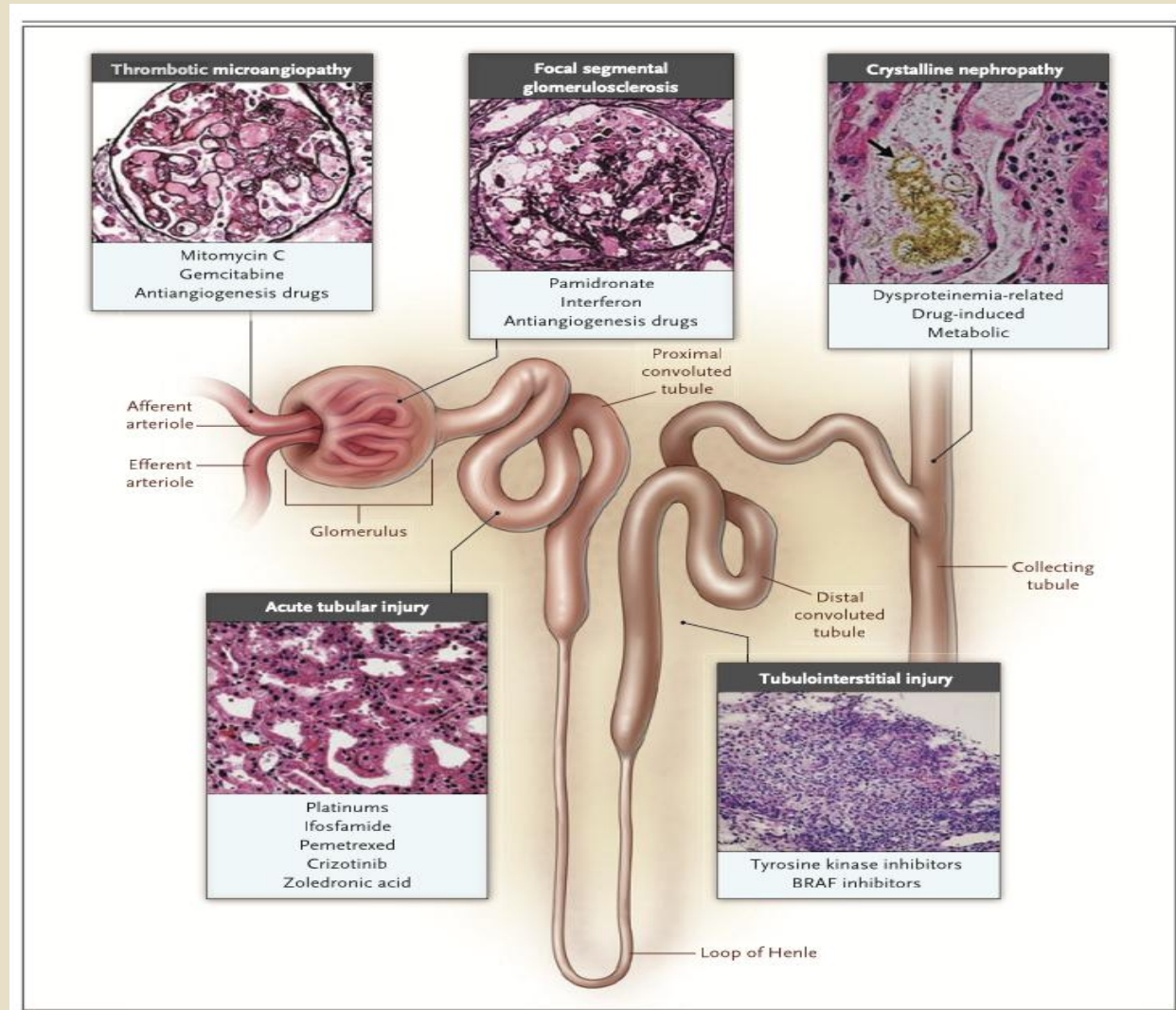
5. ΟΝΒ από φάρμακα ΧΜΘ

Table 3. Common Anticancer Drugs Associated with Acute Kidney Injury.*

Medication	Mechanism of Action	Renal Histopathological Features	Clinical Nephrotoxic Effects
Chemotherapeutic agents			
Cisplatin†	Cross-linking and interference with DNA replication	Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi's syndrome, NDI, sodium and magnesium wasting
Ifosfamide	Nitrogen mustard alkylating agent; inhibition of DNA synthesis through DNA strand-breaking effects	Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi's syndrome, NDI
Pemetrexed	Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase, thymidylate synthase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase	Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi's syndrome, NDI
Methotrexate	Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase	Crystalline nephropathy and acute tubular injury	Acute kidney injury
Pamidronate	Pyrophosphate analogue; associated with moderate FPPS inhibition	Focal segmental glomerulosclerosis, acute tubular injury	Nephrotic syndrome, acute kidney injury
Zoledronic acid	Pyrophosphate analogue; associated with potent FPPS inhibition	Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Acute kidney injury
Targeted agents			
Anti-VEGF drugs	VEGF-receptor antibody or soluble receptor; inhibition of VEGF signaling	Thrombotic microangiopathy	Acute kidney injury, proteinuria, hypertension
Tyrosine kinase or multikinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, pazopanib)	Inhibition of tyrosine kinase or multikinase signaling, with activity against RAF kinase and several receptor tyrosine kinases (e.g., VEGF, PDGF)	Thrombotic microangiopathy, focal segmental glomerulosclerosis, tubulointerstitial nephritis	Acute kidney injury, proteinuria, hypertension
BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib)	Inhibition of the mutated BRAF V600E kinase that leads to reduced signaling through the aberrant MAPK pathway	Acute tubular injury, tubulointerstitial nephritis	Acute kidney injury, electrolyte disorders
ALK inhibitors (crizotinib)	Inhibition of the mutated anaplastic lymphoma kinase	Acute tubular injury, tubulointerstitial nephritis	Acute kidney injury, electrolyte disorders, renal microcysts
Immunotherapeutic agents			
Interferons	Activation of STATs, which are transcription factors that regulate immune system gene expression	Thrombotic microangiopathy, focal segmental glomerulosclerosis	Acute kidney injury, nephrotic proteinuria
CTLA-4 inhibitors	T-cell activation by antibody blocking CTLA-4 receptor	Tubulointerstitial nephritis, lupuslike glomerulonephritis‡	Acute kidney injury, proteinuria
PD-1 inhibitors	T-cell activation by antibody blocking PD-1 receptor	Tubulointerstitial nephritis‡	Acute kidney injury
Chimeric antigen receptor T cells	T-cell targeting of specific tumor-cell antigens	No pathological features described	Capillary leak syndrome with prerenal acute kidney injury

Mitchell H. Rosner and Mark A. Perazella. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. N Engl J Med 2017;376:1770-81.

ΟΝΒ από φάρμακα ΧΜΘ



Mitchell H. Rosner and Mark A. Perazella. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1770-81.

ΟΝΒ από φάρμακα ΧΜΘ

- **GEMCITABINE** (Λέμφωμα)
- **CISPLATIN / CARBOPLATIN** (Λέμφωμα)
- **CARFILZOMIB / BORTEZOMIB / IXAZOMIB** (MM)



Ενδοθηλιακή βλάβη στη νεφρική
μικροκυκλοφορία (**TMA**)

- **VENETOCLAX** → **TLS**

- **IFOSFAMIDE**
- **CISPLATIN / CARBOPLATIN** (Λέμφωμα)



Σύνδρομο Fanconi, **ΟΣΝ**

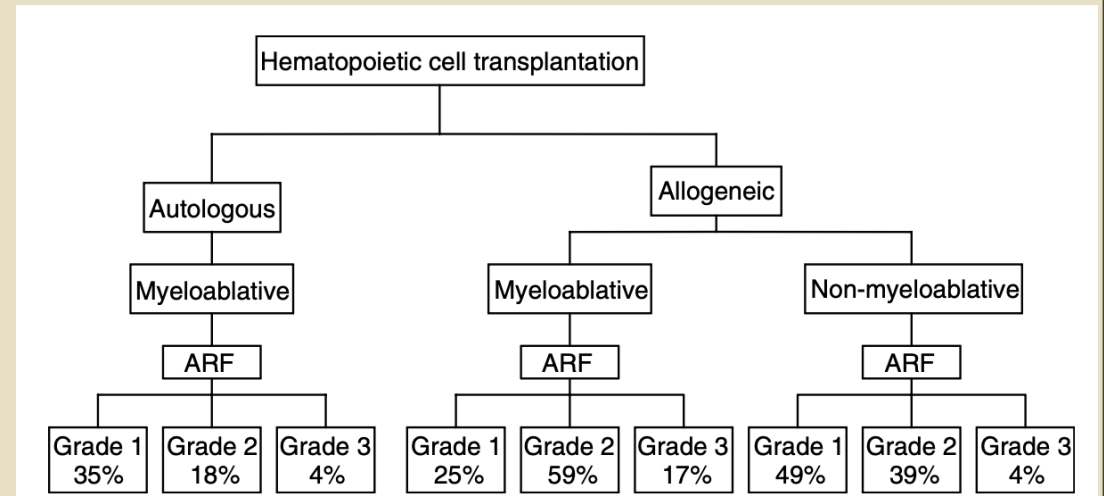
- **ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ** (ΟΛΛ, Λέμφωμα) → Καθίζηση κρυστάλλων στον σωληναριακό αυλό

ΟΝΒ από φάρμακα ΧΜΘ

- ❖ **CHECK POINT INHIBITORS (Nivolumab/Pembrolizumab-Hodgkin)** → **Οξεία σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα , ΟΣΝ, Σπειραματοπάθειες (IgA, AA amyloidosis, ποδοκυττοπάθειες)**
- ❖ **CART cells (ΟΛΛ,Λέμφωμα)** → **Προνεφρική ΟΝΒ** (Cytokine release syndrome—σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών)

6. Μεταμόσχευση μυελού των οστών (HSCT)

- Επίπτωση ONB σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών: 10-73% (ευρεία διακύμανση στις μελέτες ανάλογα με τον ορισμό ONB, τύπο μεταμόσχευσης και **ένταση σχήματος προετοιμασίας** → **conditioning regimen**)
- ONB συχνότερα στη **αλλογενή** HSCT συγκριτικά με την «χαμηλής έντασης» (**non-myeloablative/mini-allo**) **αλλογενή** ή την **αυτόλογη** HSCT.



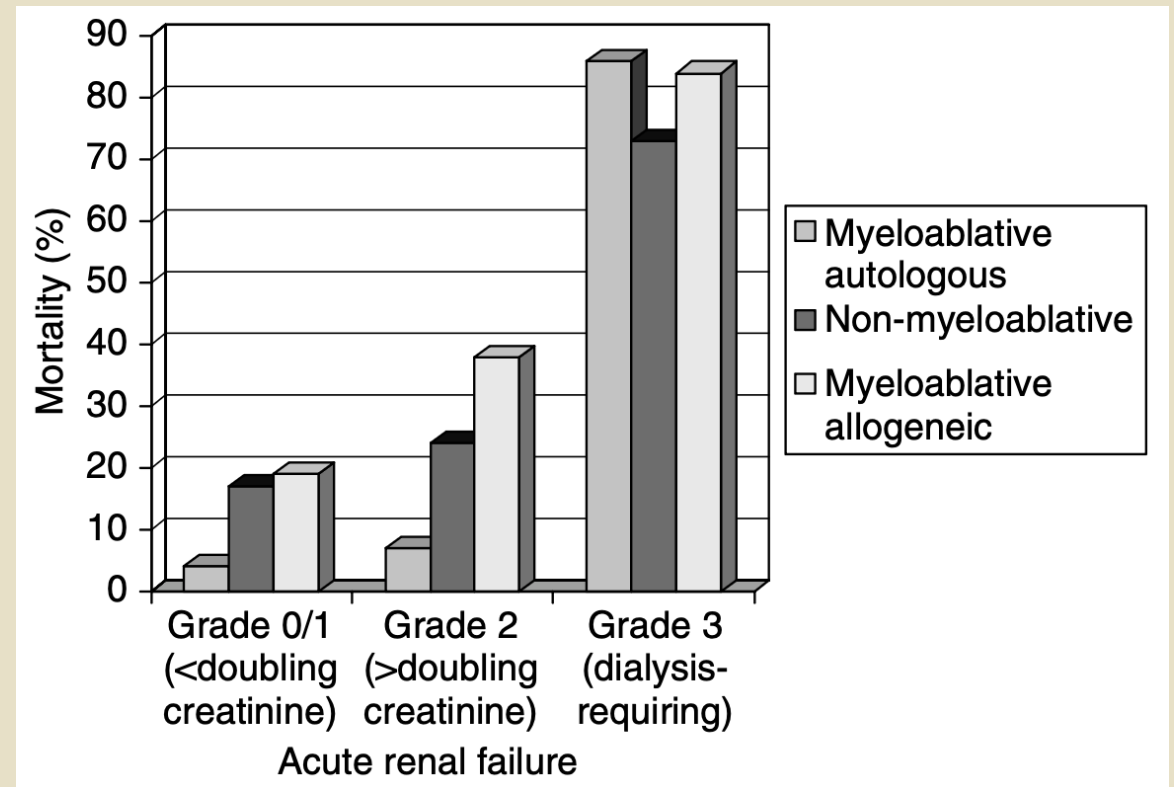
Μεταμόσχευση μυελού των οστών (HSCT)

- ❖ Αίτια ONB κατά την HSCT:
- αφυδάτωση/ υπογκαιμία (έμετοι, διάρροιες)
 - σήψη (συστηματική αγγειοδιαστολή)
 - νεφροτοξικά φάρμακα (ΧΜΘ, CNIs, βανκομυκίνη, αμιν/δες, acyclovir, αμφοτερικίνη)
 - ιογενείς λοιμώξεις (CMV, BK, adenovirus)
 - GVHD (αλλογενής HSCT)
 - σύνδρομο απόφραξης κολποειδών
 - TMA (Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή/GVHD, ΧΜΘ, CNIs, λοιμώξεις)

Μεταμόσχευση μυελού των οστών (HSCT)

- ❑ *Αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ONB, ειδικά σε ασθενείς με ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση (>80%).*

Acute renal failure-associated mortality by type of hematopoietic cell transplantation.



Συμπεράσματα

- ❑ Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συχνή σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και μπορεί να προκληθεί με πολλούς, διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως είναι η *νεφροτοξικότητα της παραπρωτεΐνης*, η *υπερασβεστιαμία*, η *άμεση διήθηση του νεφρού* από τον όγκο, το *σύνδρομο λύσης όγκου* και οι *παρενέργειες των θεραπειών (ΧΜΘ, HSCT)*.
- ❑ *Ανεξάρτητα από το αίτιο, η ανάπτυξη νεφρικής βλάβης αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.*



Ευχαριστώ!

KDIGO Classification of AKI (2012)

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 × baseline OR >0.3 mg/dL ↑	<0.5 ml/kg/hr for 6-12 hrs
2	2-2.9 × baseline	<0.5 ml/kg/hr > 12 hrs
3	3 times baseline OR increase in Cr to ≥4.0 mg/dL OR Initiation of RRT	<0.3 ml/kg/hr > 24 hrs OR Anuria > 12 hrs

KDIGO Clinical Practice Guideline for AKI. Kidney Int 2012

Συμπεράσματα

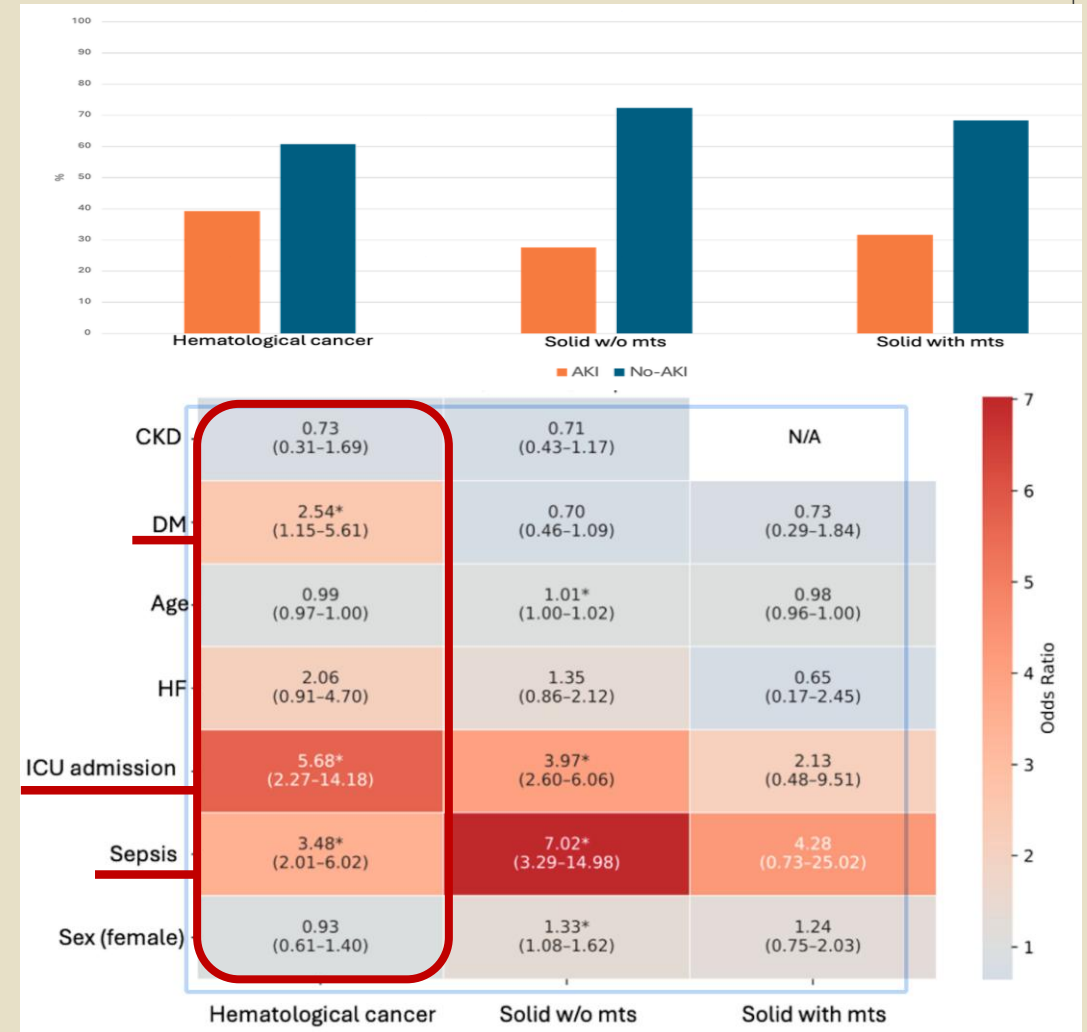
- ❑ Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συχνή σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και μπορεί να προκληθεί με πολλούς, διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως είναι η *νεφροτοξικότητα της παραπρωτεΐνης*, η *υπερασβεστιαμία*, η *άμεση διήθηση του νεφρού* από τον όγκο, το *σύνδρομο λύσης όγκου* και οι *παρενέργειες των θεραπειών (ΧΜΘ, HSCT)*.
- ❑ *Ανεξάρτητα από το αίτιο, η ανάπτυξη νεφρικής βλάβης αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.*



Παράγοντες κινδύνου για ONB σε αιματολογικούς ασθενείς

Αναδρομική μελέτη σε 56.390 νοσηλευόμενους ασθενείς.

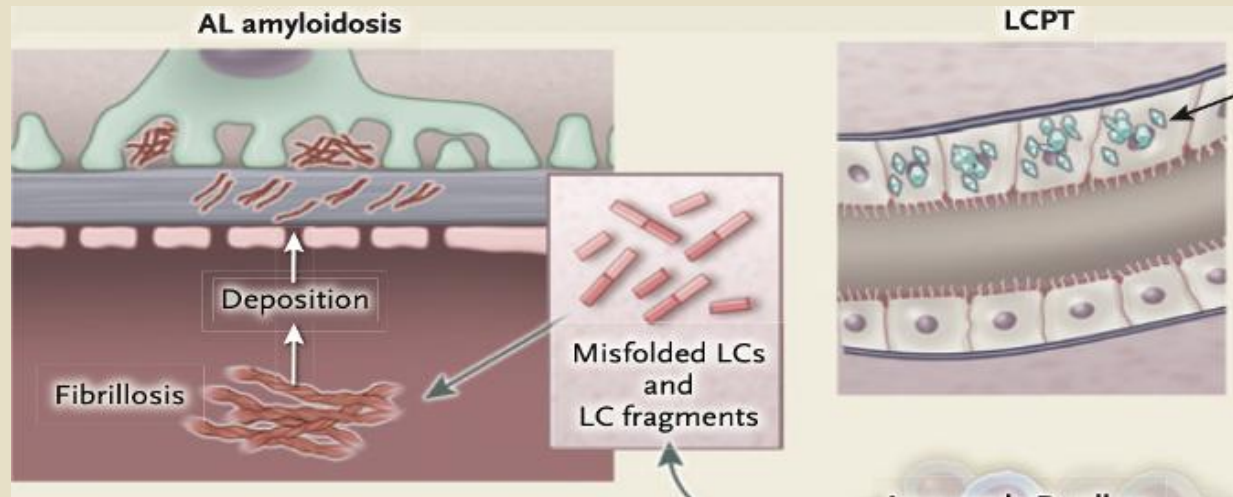
- **Μεγαλύτερη επίπτωση ONB στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες(39.3%)**
- **Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ONB στους αιματολογικούς ασθενείς η νοσηλεία στη ΜΕΘ, η σηψαιμία και ο ΣΔ.**



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

AL amyloidosis

- **Μη φυσιολογική αναδίπλωση** τμήματος της μονοκλωνικής ελαφράς αλυσίδας (LC) οδηγεί στο σχηματισμό τοξικών πολυμερών αμυλοειδούς και ινιδίων αμυλοειδούς που εναποτίθενται στο σπείραμα.



Light-chain proximal tubulopathy (LCPT)

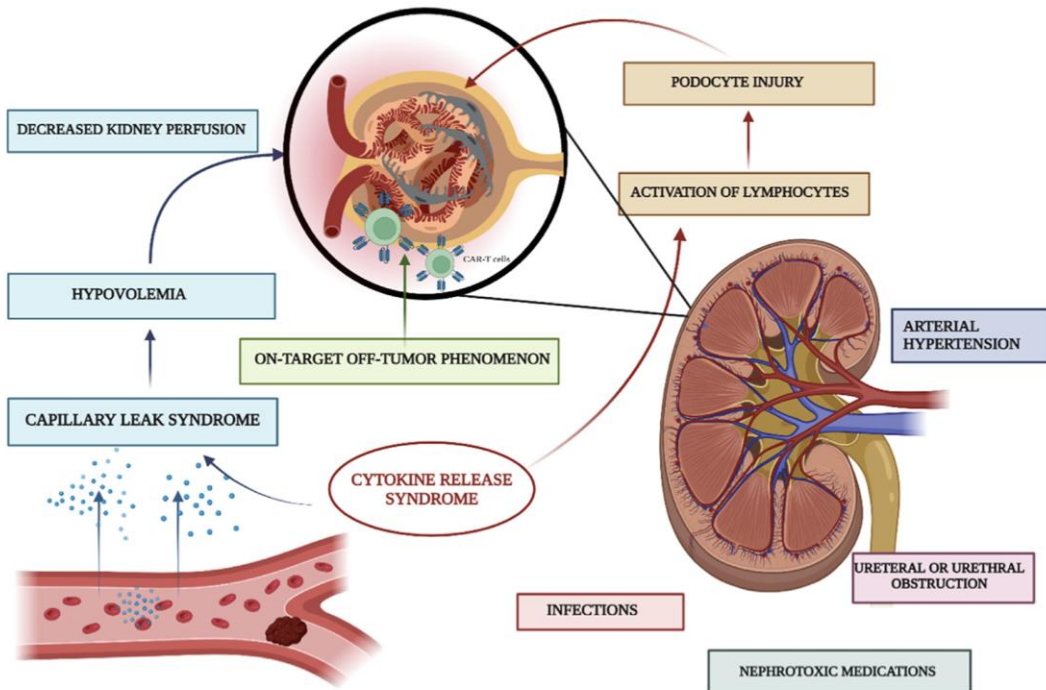
- **Μεταλλάξεις** στην μεταβλητή περιοχή των μονοκλωνικών LCs που τις καθιστούν **ανθεκτικές στην διαδικασία πρωτεόλυσης** που ανακυκλώνει τις ελεύθερες LCs στα λυσοσώματα των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, οδηγεί στο σχηματισμό ενδοκυττάρων κρυστάλλων ή εγκλείστων που διαταράσσουν τη λειτουργία των λυσοσωμάτων και προκαλούν κυτταρική βλάβη και διαταραχή της επαναρρόφησης.

*Η ONB είναι συχνή επιπλοκή στους αιματολογικούς ασθενείς,
ειδικά στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, και
σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.*

CAR-T cells και ONB

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

- capillary leak syndrome → προνεφρική ONB → ΟΣΝ
- ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων → βλάβη στα ποδοκύτταρα



On-target off-tumor phenomenon : τα CAR-T κύτταρα επιτίθενται τόσο στον όγκο ,όσο και στα κύτταρα του νεφρού(σπν)

Διήθηση νεφρικού παρεγχύματος

- ❖ 55% των ασθενών με διάμεση διήθηση έχουν συγχρόνως σπειραματοπάθεια (κρυοσφαιριναιμική σπειραματοπάθεια, αμυλοείδωση AL,LCDD,MCD,MN)

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 3819–3821

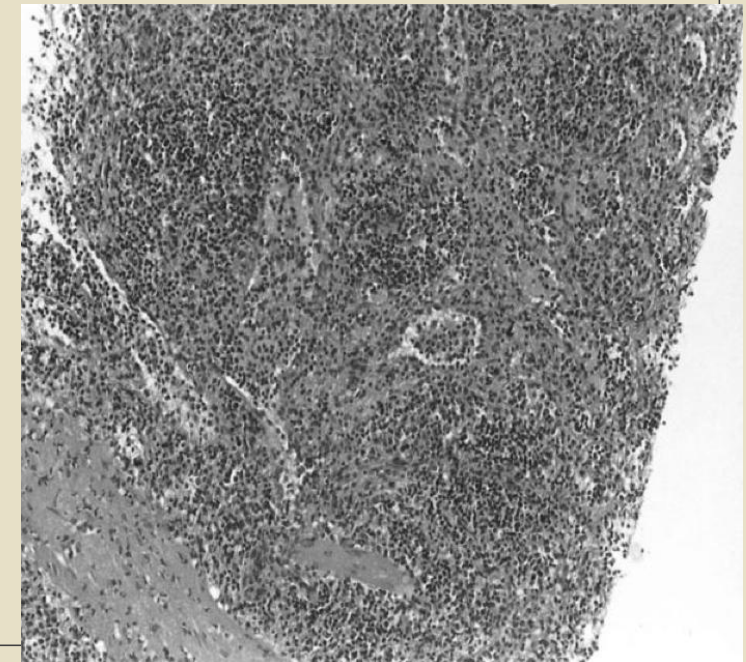
doi: 10.1093/ndt/gfr478

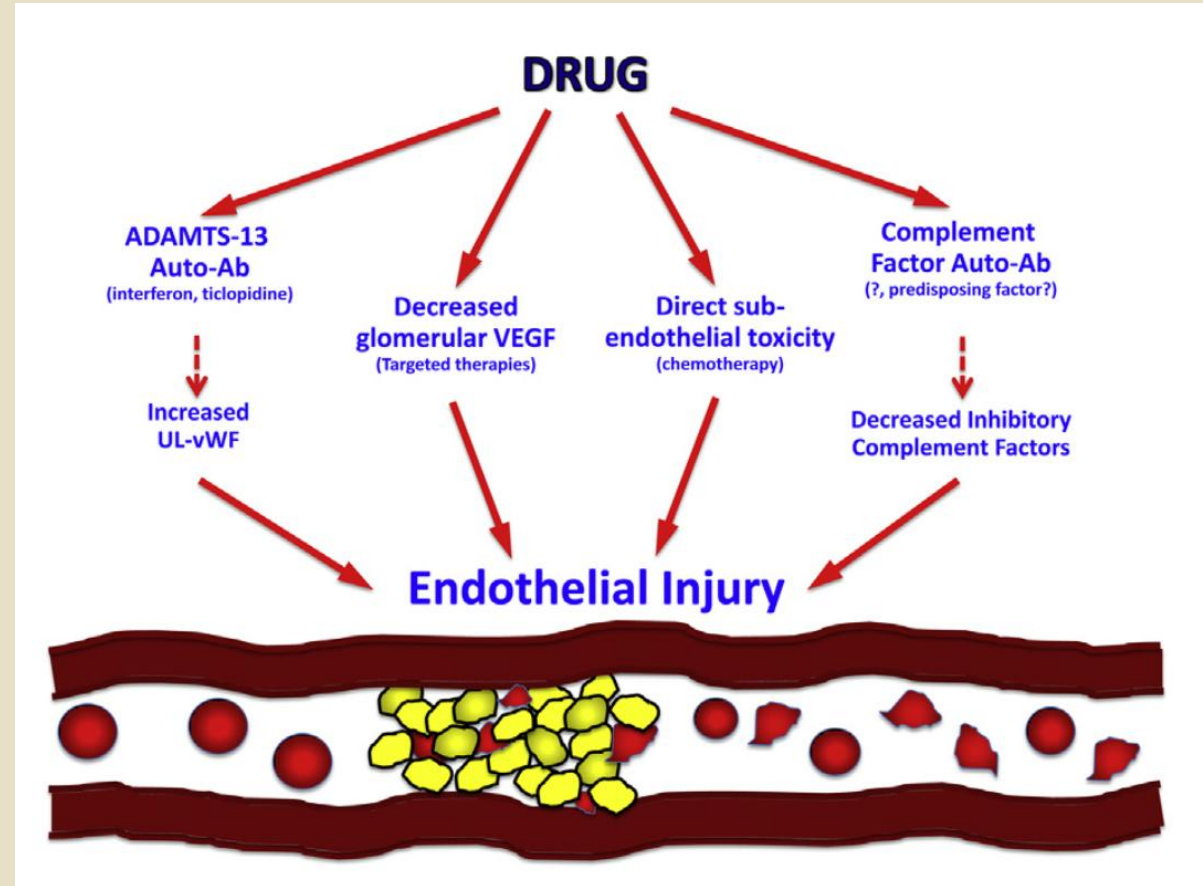
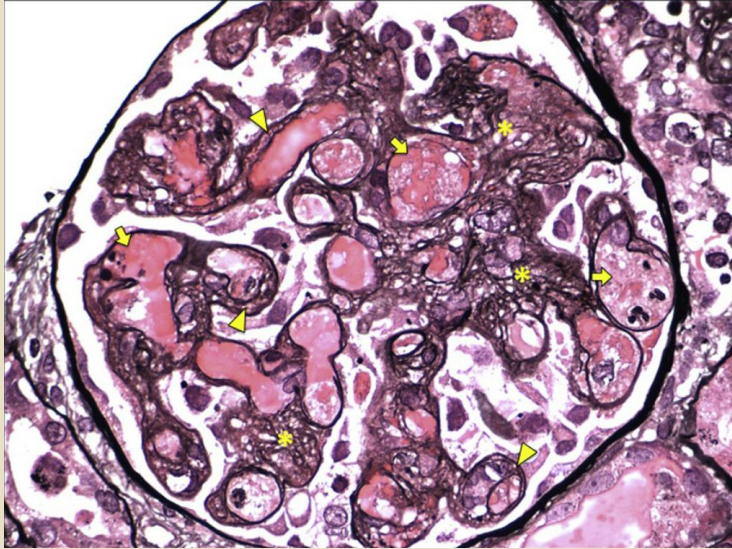
Advance Access publication 30 August 2011

Primary renal MALT lymphoma presenting with cryoglobulinaemia

Evangelia Charitaki¹, Konstantinos Liapis², Dimitrios Anestis Moutzouris¹, Leonidas Marinos³,
Konstantinos Adamidis¹, Vasilios Margellos¹ and Maria Bakiri²

¹Department of Nephrology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece, ²Department of Haematology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece and ³Department of Haematopathology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece





ONB από φάρμακα ΧΜΘ

- Αναστολείς τυροσινικής κινάσης (ΧΛΛ, ΧΜΛ) → **TMA, FSGS**
- Αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης σερίνης –θρεονίνης (τριχωτή λευχαιμία) → **Οξεία σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα** (αυξάνεται η ευαισθησία των σωληναριακών κυττάρων στην ισχαιμία)
- **INTERFERON** (Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα) → **MCD, FSGS** (σύνδεση ιντερφερόνης σε υποδοχείς των ποδοκυττάρων και επίδραση στον κυτταρικό πολ/σμό- ενεργοποίηση μακροφάγων και IL-6/IL-13 που επιδρά στη διαπερατότητα των ποδοκυττάρων)

- ❖ **CHECK POINT INHIBITORS(Nivolumab/Pembrolizumab-Hodgkin)** → **Οξεία σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα , ΟΣΝ, Σπειραματοπάθειες(IgA, AA amyloidosis,ποδοκυττοπάθειες)**

- ❖ **CART cells (ΟΛΛ,Λέμφωμα)** → **Προνεφρική ONB** (Cytokine release syndrome—σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών)

Συμπεράσματα

- ❑ Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συχνή σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και οι μηχανισμοί πρόκλησής της περιλαμβάνουν την *νεφροτοξικότητα της παραπρωτεΐνης*, την *υπερασβεστιαμία*, την *άμεση διήθηση του νεφρού* από τον όγκο και τις *παρενέργειες των θεραπειών (ΧΜΘ, HSCT)*.
- ❑ Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι βασική αιτία ONB σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Η πρόληψη και αντιμετώπισή του στηρίζεται στη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος, καλίου και φωσφόρου.
- ❑ Η σοβαρότητα και συχνότητα της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών σχετίζεται με την ένταση του σχήματος προετοιμασίας (*conditioning regimen*) και την προέλευση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (*αυτόλογη ή αλλογενής*).
- *Ανεξάρτητα από το αίτιο, η ανάπτυξη νεφρικής βλάβης αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.*

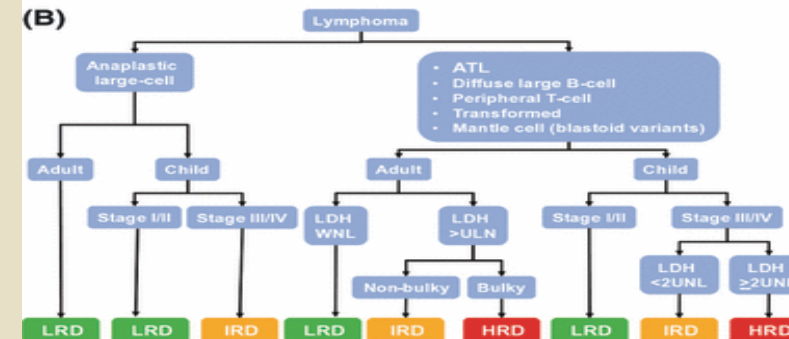
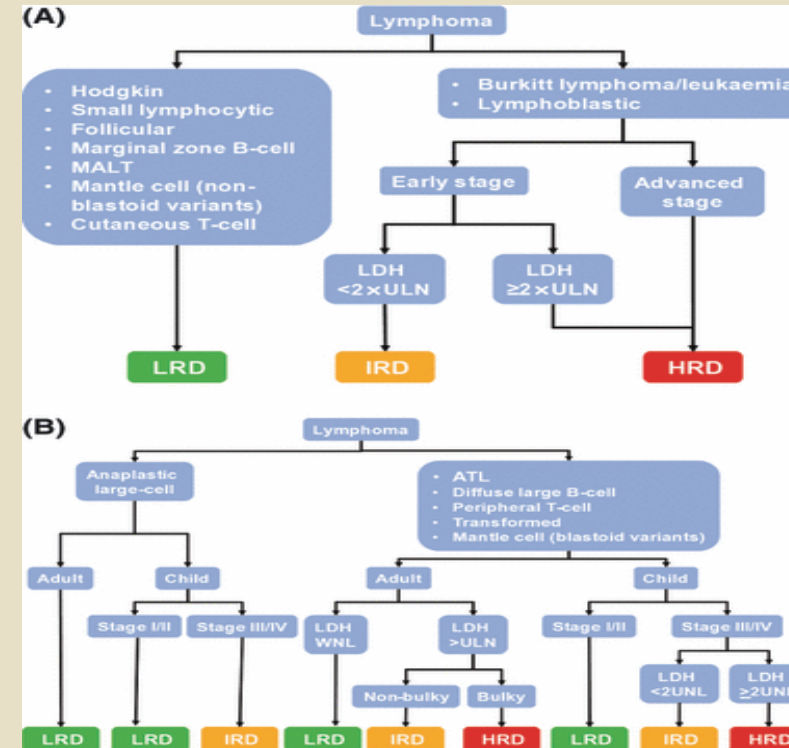
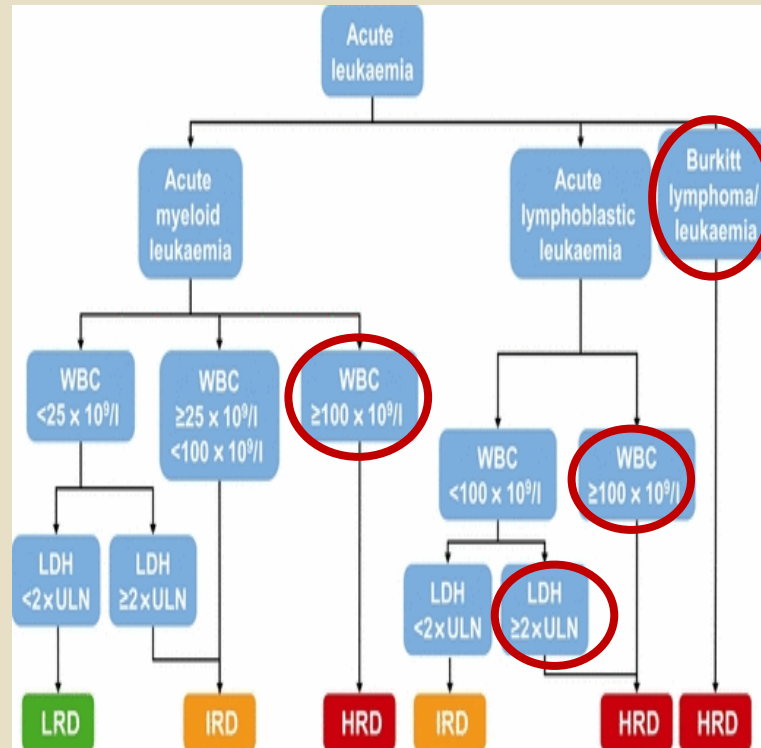
Σύνδρομο λύσης όγκου

- Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, καλίου και φωσφόρου στο αίμα και β'παθής υπασβεστιαμία.

Κριτήρια για εργαστηριακό και κλινικό TLS

Table 1. Cairo-Bishop Definition for Laboratory and Clinical Tumor Lysis Syndrome (TLS)^a	
Laboratory TLS	Clinical TLS
Two or more of the following laboratory abnormalities within 3 days prior to and up to 7 days after initiation of cytotoxic therapy ^b : Uric acid ≥ 8 mg/dL Potassium ≥ 6 mEq/L Phosphate ≥ 6.5 mg/dL for children ≥ 4.5 mg/dL for adults Calcium ≤ 7 mg/dL OR 25% change from baseline in any of the above analytes	Laboratory TLS plus 1 or more of the following: Creatinine ≥ 1.5 times the upper limit of normal ^c Cardiac arrhythmia Seizure Sudden death

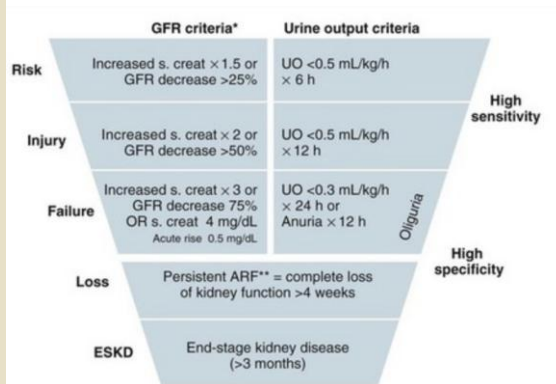
Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus



- Οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, μαζί με αυτούς με καρκίνο νεφρού και ήπατος ,έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ONB το 1^ο έτος.
- Υψηλό κίνδυνο για ONB έχουν ,επίσης, οι ασθενείς με οξεία λευχαιμία ή υψηλού κινδύνου MDS κατά τη θεραπεία επαγωγής, με έως και 36% κίνδυνο για ONB.

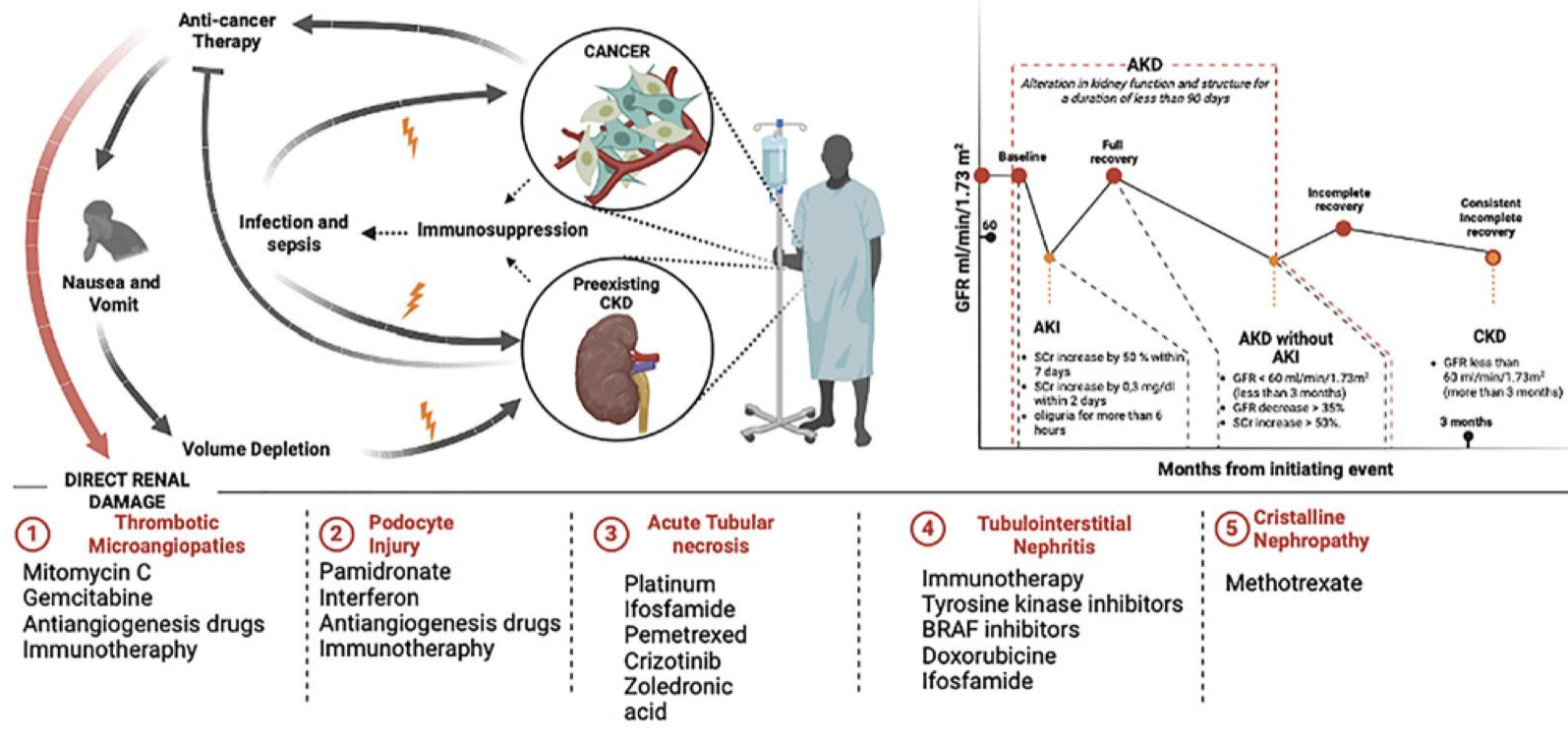
Table 3. Kaplan-Meier Estimates of 8-Week Mortality by RIFLE Category

	Initial Cr ^a	Maximum Cr ^a	No. of Patients (%)	8-Week Mortality	95% CI
No AKI	0.9	1.0	345 (64)	3.8%	2.2-6.4%
RIFLE-Risk	0.9	1.5	81 (15)	13.6%	7.8-23%
RIFLE-Injury	0.8	1.8	51 (10)	19.6%	11-33%
RIFLE-Failure	0.9	3.0	60 (11)	61.7%	50-74%



ΟΝΒ από φάρμακα ΧΜΘ

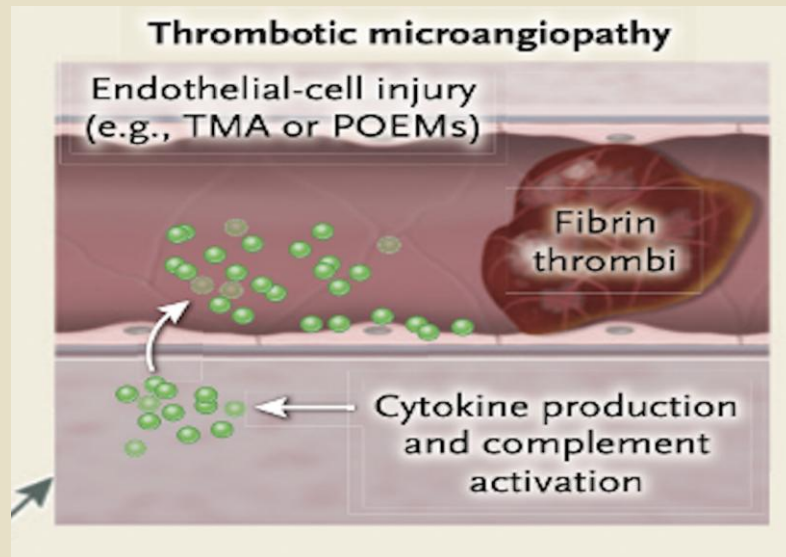
Determinants of Acute Kidney Disease in cancer patients and OUTCOMES



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΗ

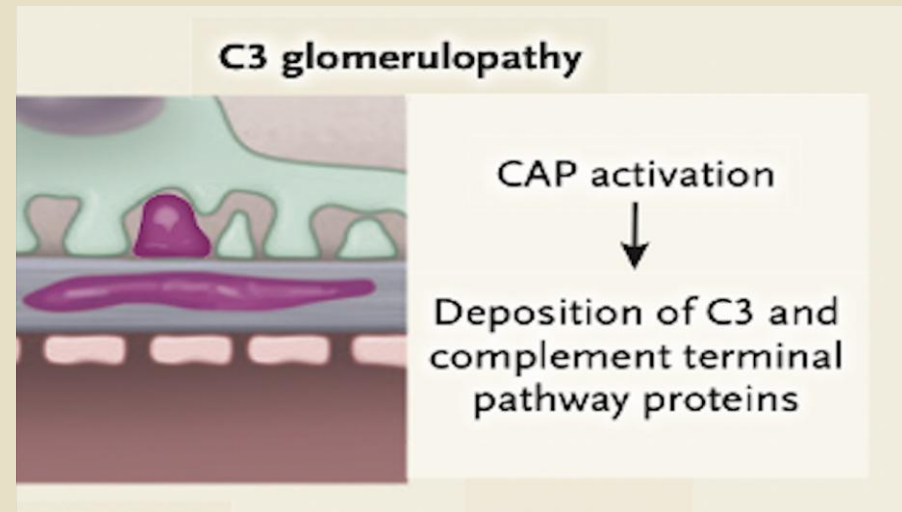
Thrombotic microangiopathy

- Ανοσοσφαιρίνες *ενεργοποιούν το συμπλήρωμα* μέσω της κλασσικής ή της εναλλακτικής οδού ή δρουν ως αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα Η ή άλλων ρυθμιστικών πρωτεϊνών της εναλλακτικής οδού προκαλώντας βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων.



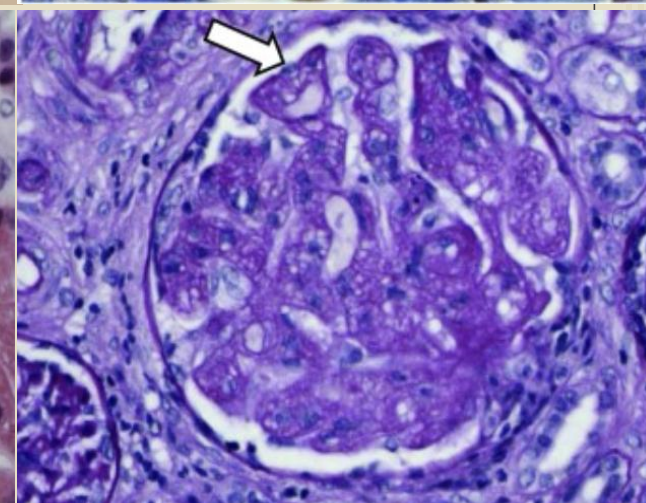
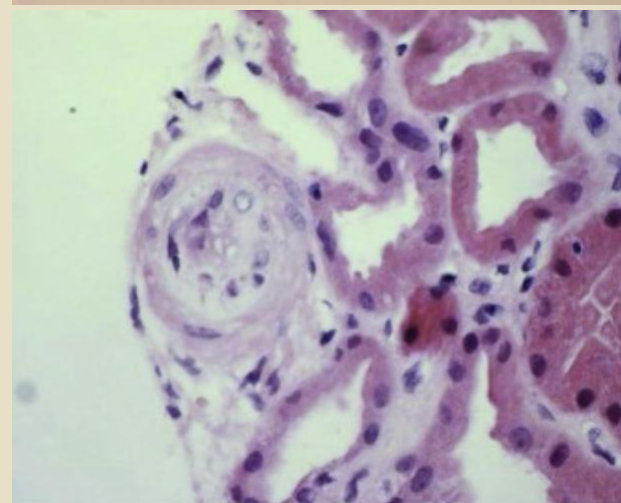
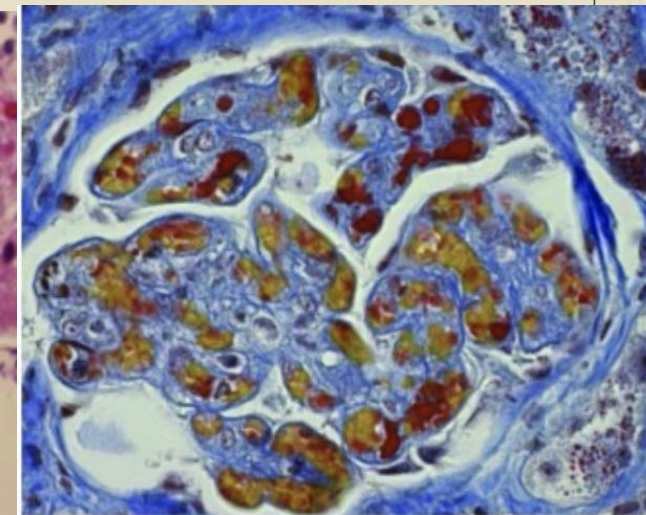
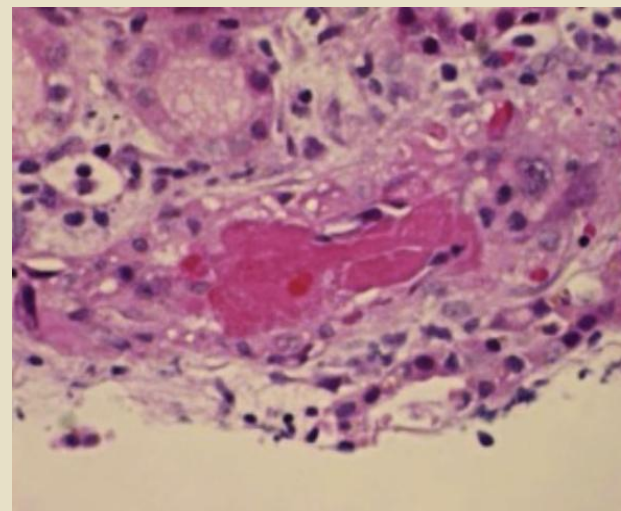
C3 glomerulopathy

- Η μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη *ενεργοποιεί την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος* προκαλώντας εναπόθεση C3 και σπειραματική φλεγμονή (εισροή φλεγμονωδών κυττάρων και μεσαγγειακή υπερπλασία)



TMA

- Η TMA στο νεφρό προκαλεί βλάβη στο σπείραμα:
- Οξεία φάση → μεσαγγειόλυση, απόφραξη τριχοειδών από θρόμβους ινικής, πάχυνση τριχοειδικών τοιχωμάτων
- Χρόνια φάση → Διπλό περίγραμμα σπειραματικής ΒΜ, πάχυνση έσω χιτώνα αρτηριολίων («onion skin»).



TMA

- ONB μπορεί να προκληθεί από την ίδια την αιματολογική κακοήθεια (complement-mediated), αλλά συχνότερα από τα φάρμακα (drug induced) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της.
- Κλιν.εκδηλώσεις: ONB, MAHA, θρομβοπενία, υπέρταση
- TMA μπορούν να προκαλέσουν το **σύνδρομο POEMS** (ενδοθηλιακή βλάβη από VEGF), **μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές** (κυρίως η μυελοϊνωση) και η **μονοκλωνική γαμμαπάθεια** (η παραπρωτεϊναιμία δρα ως αυτοαντίσωμα έναντι ADAMTS13 ή complement factor H).

Acute kidney injury in the patient with cancer

Mitchell H. Rosner¹, Mark A. Perazella²

¹Division of Nephrology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

²Department of Internal Medicine, Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Table 2. Etiologies of acute kidney injury in patients with hematological malignancies

General non-specific etiologies	Tumor-related etiologies
Volume depletion secondary to nausea, vomiting, diarrhea	Tumor (leukemia or lymphoma) infiltration of the kidney
Sepsis	Obstructive nephropathy due to retroperitoneal lymphadenopathy (lymphoma)
Iodinated contrast nephrotoxicity	Lysozymuria in chronic myelomonocytic leukemia and acute monocytic leukemia
	Disseminated intravascular coagulation
	Tumor lysis syndrome
	Hypercalcemia
	Glomerular diseases
	Myeloma-specific etiologies such as cast nephropathy
	Chemotherapy-related nephrotoxicity

Table 3. Etiologies of acute kidney injury in patients with multiple myeloma

Paraprotein-related	Metabolic disturbances
Light chain cast nephropathy	Hypercalcemia secondary to bone involvement
Light chain related proximal tubular injury with or without Fanconi syndrome	Hyperuricemia with large tumor burden
Light chain deposition disease	
Amyloidosis (more common with lambda light chains)	

Table 2. Types of Acute Kidney Injury in Patients with Hematologic Cancers.*

Cancer-related injury

Tumor infiltration of the kidneys

Obstructive nephropathy related to retroperitoneal lymphadenopathy

Lysozymuria (CMML or AML) with direct tubular injury

Hemophagocytic lymphohistiocytosis with acute interstitial disease

Vascular occlusion associated with DIC and hyperleukocytosis (rare)

Hypercalcemia with hemodynamic acute kidney injury and acute nephrocalcinosis

Glomerular diseases (minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, amyloidosis, immunotactoid glomerulonephritis, fibrillary glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis) †

Therapy-related injury

Nephrotoxicity (including thrombotic microangiopathy, acute tubular injury, tubulointerstitial nephritis, and glomerular disease)

Tumor lysis syndrome with acute uric acid nephropathy (may occur spontaneously)

Intratubular obstruction from medications (e.g., methotrexate)

Other types of injuries

Volume depletion

Sepsis and septic shock

Nephrotoxicity of radiocontrast agents

Nephrotoxicity of common medications, such as NSAIDs, ACE inhibitors, ARBs, and antibiotics

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Julie R. Ingelfinger, M.D., Editor

Acute Kidney Injury in Patients with Cancer

Mitchell H. Rosner, M.D., and Mark A. Perazella, M.D.