

Άνδρας 71 ετών με προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική βλάβη & παραπρωτεϊναιμία

Διαφορική διάγνωση περιστατικού

Ελπίδα Χαραλαμπάκη
Ειδικευόμενη Παθολογίας, Γ' Παθολογική
Κλινική

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ:

1. Παραπρωτεϊναιμία

Για την αξιολόγηση της παραπρωτεϊναιμίας μας ενδιαφέρει:

α. είδος & η ποσότητα της παραπρωτεΐνης

Επί παρουσίας βαρέων αλύσεων:

- ποσότητα κλώνου M (SPEP, SPIF)

Επί απουσίας βαρέων αλύσεων

- Free k/λ λόγος: **11.13 (>3) mg/l**

- K chains: **315** (appropriately higher) **mg/l**

- 2 μονοκλωνικές ζώνες **IgG-k & IgA-k**

β. Στοιχεία βλάβης οργάνων στόχων σχετιζόμενα με PCPD

- **Ca:** 8.61 (<11.5 mg/dL)
- **Renal impairment:** Creat: 5.62 (>2 mg/dL), eGFR (MDRD): 10.7 ml/min/1.73m² (<40 mL/min)
- **Anaemia:** Hb 10.3, MCV/MCH: κφ, >2 g/dL below lower limit of normal – 13.5 g/dl
- **Bone lesions:** ?οστική μελέτη – x-Rays πλατέων οστών για οστεολυτικές βλάβες, οστεοπενία, παθολογικά #

γ. Ποσοστό πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών

Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

Σύνδρομα σχετιζόμενα με πλασματοκυτταρικές
δυσκρασίες & μονοκλωνικές πρωτείνες
περιλαμβάνουν:

- Προκαρκινωματώδεις καταστάσεις
 - Κακοήθη νεοπλάσματα
- Διαταραχές σχετιζόμενες με τις ιδιαιτερότητες της
εκκρινόμενης παραπρωτεΐνης

I. Προκαρκινωματώδης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

A. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας (MGUS)

B. MGUS σχετιζόμενη με ΧΛΛ & nonHL

C. Biclonal & triclonal γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας

D. Ιδιοπαθής πρωτεϊνουρία Bence Jones & MGUS ελαφρών αλύσων

II. Κακοήθης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

A. Πολλαπλούν μυέλωμα

1. Συμπτωματικό ΠΜ

2. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

3. Οστεοσκληρωτικό μυέλωμα (συμπεριλαμβανομένου POEMS)

4. Μονήρες πλασμοκύττωμα οστού

5. Μονήρες εξωμυελικό πλασμοκύττωμα

III. Νόσος βαρέων αλύσων

IV. Κρυοσφαιριναιμία (τύποι I, II, III)

V. Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων

T

A

≡

I

N

O

M

H

Σ

H

P

C

P

D

I. Προκαρκινωματώδης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

~~A. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας (MGUS)~~

~~B. MGUS σχετιζόμενη με ΧΛΛ & nonHL~~

~~C. Biclonal & triclonal γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας~~

D. **Ιδιοπαθής πρωτεϊνουρία Bence Jones & MGUS ελαφρών αλύσων**

II. Κακοήθης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

A. Πολλαπλούν μυέλωμα

1. Συμπτωματικό ΠΜ

2. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

3. Οστεοσκληρωτικό μυέλωμα (συμπεριλαμβανομένου POEMS)

4. Μονήρες πλασμοκύττωμα οστού

5. Μονήρες εξωμυελικό πλασμοκύττωμα

III. Νόσος βαρέων αλύσων

IV. Κρυοσφαιριναιμία (τύποι I, II, III)

V. Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων

I. Προκαρκινωματώδης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

~~A. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας (MGUS)~~

~~B. MGUS σχετιζόμενη με ΧΛΑ & nonHL~~

~~C. Biclonal & triclonal γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας~~

D. **Ιδιοπαθής πρωτεинуρία Bence Jones & MGUS ελαφρών αλύσων**

II. Κακοήθης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

A. Πολλαπλούν μυέλωμα

1. **Συμπτωματικό ΠΜ**

2. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

3. Οστεοσκληρωτικό μυέλωμα (συμπεριλαμβανομένου POEMS)

~~4. Μονήρες πλασμοκύττωμα οστού~~

~~5. Μονήρες εξωμυελικό πλασμοκύττωμα~~

III. Νόσος βαρέων αλύσων

IV. Κρυοσφαιριναιμία (τύποι I, II, III)

V. Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων

I. Προκαρκινωματώδης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

~~A. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας (MGUS)~~

~~B. MGUS σχετιζόμενη με ΧΛΛ & nonHL~~

~~C. Biclonal & triclonal γαμμαπάθεια ανεξακρίβωτης σημασίας~~

D. Ιδιοπαθής πρωτεинуρία Bence Jones & MGUS ελαφρών αλύσων

II. Κακοήθης μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

A. Πολλαπλούν μυέλωμα

1. Συμπτωματικό ΠΜ

~~2. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία~~

~~3. Οστεοσκληρωτικό μυέλωμα (συμπεριλαμβανομένου POEMS)~~

~~4. Μονήρες πλασμοκύττωμα οστού~~

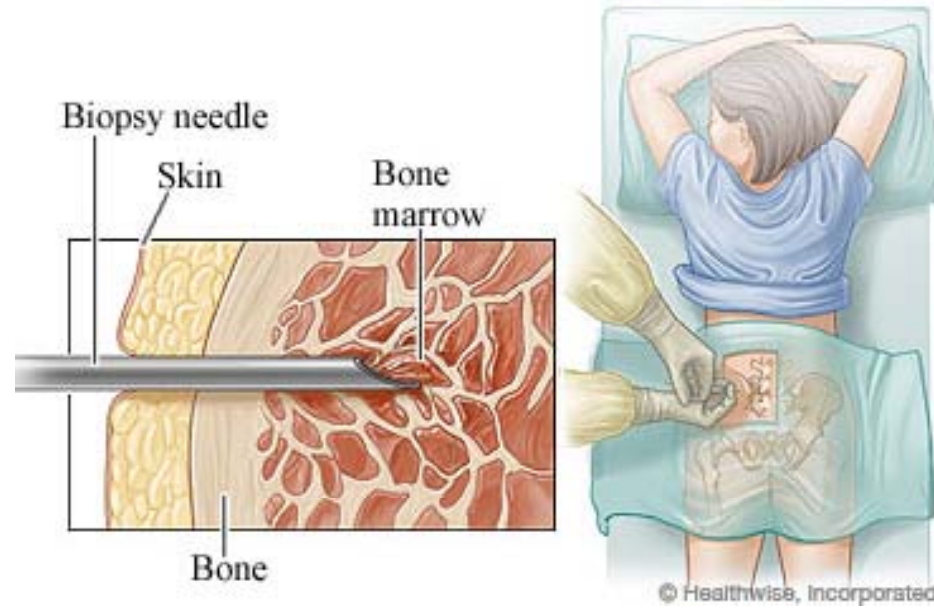
~~5. Μονήρες εξωμυελικό πλασμοκύττωμα~~

~~III. Νόσος βαρέων αλύσων~~

IV. Κρυοσφαιριναιμία (τύποι I, II, III)

~~V. Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων~~

Οστεομυελική βιοψία



ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ:

2. Νεφρική βλάβη

- φυσιολογική διούρηση
- Creat: 0.9 (προ 6μήνου) --> 1.5 – 1.8 (προ μηνός) --> 5.62 (εισπαγωγής) --> 4.7 mg/dlmg/dl
- Ur: 137 mg/ dl
- ΓΟ: μικροσκοπικής αιματουρία
- US NOK: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Λευκωματουρία (ούρα 24 ώρου):?
- ABG: μεταβολική οξέωση pH:7,21, HCO₃: 8,7 mEq/l, Pco: 22 mmHg, ΧΑ?, Lac?
- Νεφροτοξικά φάρμακα: μετφορμίνη, ?αγωγή στην προηγούμενη νοσηλεία, σκιαγραφικά κατά την προηγούμενη νοσηλεία
- Βιοψία νεφρού: οξεία σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα με αρνητικό ανοσοφθορισμό

Περίπτωση 1:

- OMB -> Βλάστες $\geq 10\%$
&
- CRAB αποδιδόμενο σε ΠΜ



Πολλαπλούν Μυέλωμα

Νεφρική βλάβη σε Πολλαπλούν Μυέλωμα

1. Σπειραματική προσβολή

Νόσος από εναπόθεση ελαφρών
αλύσων

Εναπόθεση αμυλοειδούς

2. Διαμεσοσωληναριακή προσβολή

Μυελωματώδης νεφρός (cast
nephropathy)

Διάμεση νεφρίτιδα από εναπόθεση
ελαφρών αλύσων

(+/- Σύνδρομο Fanconi)

Οξεία σωληναριακή νέκρωση (>f <= NSAIDS & υπερCa)

2. Αγγειακή προσβολή

3. Νεφροπάθεια από υπερασβεστιαμία

- ΟΝΑ/ Χρόνια διάμεση νεφροπάθεια/
Νεφρολιθίαση

5. Νεφροπάθεια από ουρικό οξύ

- ΟΝΑ/ Χρόνια διάμεση νεφροπάθεια/
Νεφρολιθίαση

6. Αποφρακτική νεφροπάθεια από εναπόθεση αμυλοειδούς στους ουρητήρες

Διαμεσοσωληναριακή προσβολή στο Πολλαπλούν Μυέλωμα

1. Μυελωματώδης νεφρός (cast nephropathy)
2. Εγγύς σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα από
εναπόθεση ελαφρών αλύσων
(+/- Σύνδρομο Fanconi)
3. Οξεία σωληναριακή νέκρωση ($>f \leq$ NSAIDS &
υπερCa)

Περίπτωση 2:

- OMB -> Βλάστες < 10%
- &
- CRAB όχι αποδιδόμενο σε ΠΜ



Ιδιοπαθής πρωτεϊνουρία Bence Jones/ LC MGUS
+ διάμεση νεφρίτιδα
άλλης αιτιολογίας

Αίτια διάμεσης νεφρίτιδας

A. ΦΑΡΜΑΚΑ (70%)

1. NSAIDs
2. Πενικιλλίνες & κεφαλοσπορίνες
3. Ριφαμπικίνη
4. Αντιμικροβιακές σουλφοναμίδες (TMP/SMX)
5. Διουρητικά (θειαζιδικά & αγκύλης)
6. Σιπροφλοξασίνη (< βαθμό άλλες κινολόνες)
7. Σιμετιδίνη (μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις συχέτιση με άλλους H2 blockers όπως **ρανιτιδίνη**)
8. **Αλλοπουρινόλη**
9. PPIs
10. Ινδιναβίρη (αναστολέας πρωτεασών)
11. 5-αμινοσαλικυλικά (μεσαλαζίνη)

A. Φάρμακα

---- Κατά του να σχετίζεται με Φάρμακα η διάμεση Νεφρρίτιδα είναι:

- Eos # αίμα ($0.39 < 0.4$) Εξ.NSAIDs
- Plateu νεφρικής λειτουργίας παρά την διακοπή των φαρμάκων κατά την νοσηλεία

--- Σημείωση:

- Δεν γνωρίζουμε τι φάρμακα έλαβε στο προηγούμενο νοσοκομείο
- Είναι σίγουρο ότι δεν λαμβάνει NSAIDS?
- Eos ούρα ($>1\%$ με χρώση Hansel) ?

Άλλα αίτια διάμεσης νεφρίτιδας

Β. Λοιμώξεις

Legionella, Leptospira, CMV, διάφορα είδη στρεπτόκοκκου, Tb, Cr.diphtheriae, EBV, Yersinia, polyomavirus και άλλα

Γ. Συστηματικά Νοσήματα

1. SLE
2. Sjogren
3. Σαρκοείδωση - SACE, 24h Urine, CXR
4. Νόσος σχετιζόμενη με IgG4 (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, διογκωμένοι δακρυικοί & σιελογόνοι αδένες & περικογχικός ιστός)
- 10% IgG4-positive plasma cells/ high power field (HPF)

5. Σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα χαμηλού συμπληρώματος (+/- IgG4+) - massive tubulointerstitial deposits & lymphoid or plasma cell infiltration observed on kidney biopsy, and systemic hypocomplementemia

6. Αντισώματα έναντι βασικής μεμβράνης σωληναρίων (anti-tubular basement membrane (TBM)) – γραμμοειδής σήμανση στον ανοσοφθορισμό – σπάνιο αίτιο

--- 3 τελευταία έχουν χαρακτηριστικά ευρήματα στις βιοψίες νεφρού που δεν είναι συμβατά με ευρήματα ασθενούς

B. Λοιμώξεις

- Κατά του να σχετίζεται με λοιμώξεις είναι ότι:
 - Ο ασθενής δεν έχει δείκτες φλεγμονής
 - είναι απύρετος
 - από την κλινική εξέταση αναφέρεται συριγμός (πιο πιθανό σχέση με ΧΑΠ)
 - ?X-Ray θώρακος
- Επί απουσίας άλλης εξήγησης διάμεσης νεφρίτιδας:
 - ?Legionella Ag ούρων ?mantoux ?κ/α B.Koch ούρων ?CMV, EBV IgM, IgG, ASTO

Γ. Συστηματικά νοσήματα



**I T'S N E V E R
L U P U S**

**B U T W H A T I F
I T I S L U P U S ?**



I M M E N S E I M M U N O L O G Y I N S I G H T

2012 SLICC CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Biopsy proven LUPUS NEPHRITIS and ANA or anti-DNA

CLINICAL

- Acute cutaneous LE
- Chronic cutaneous LE
- Oral ulcer
- Alopecia
- Synovitis
- Serositis
- Renal
- Neurologic
- Hemolytic anemia
- Leucopenia/ lymphopenia
- Thrombocytopenia

IMMUNOLOGIC

- ANA
- Anti-dsDNA
- Anti-Sm
- aPL antibodies
- Low complement
- Direct Coomb's test

AT LEAST 4 CRITERIA
(1 Needs to be IMMUNOLOGIC)

Πληρεί ο ασθενής κριτήρια για SLE;

2/ 4 με τα δεδομένα στοιχεία:

1. Χαμηλό C3 & C4

2. Νεφρική συμμετοχή +/- Δεν έχουμε 24h urine TP

- Πάσχει μόνο 1 άρθρωση
- Φυσιολογικό LDH, δύσκολο η αναιμία να είναι αιμολυτική
- Συμπληρωματικός έλεγχος: Anti dsDNA, anti Sm, anti RNP, anti Scl-70, anti Jo-1, anti PCNA, anti U1RNP, anti U3RNP, anti U4RNP, anti U5RNP, anti U6RNP, anti U7RNP, anti U8RNP, anti U9RNP, anti U10RNP, anti U11RNP, anti U12RNP, anti U13RNP, anti U14RNP, anti U15RNP, anti U16RNP, anti U17RNP, anti U18RNP, anti U19RNP, anti U20RNP, anti U21RNP, anti U22RNP, anti U23RNP, anti U24RNP, anti U25RNP, anti U26RNP, anti U27RNP, anti U28RNP, anti U29RNP, anti U30RNP, anti U31RNP, anti U32RNP, anti U33RNP, anti U34RNP, anti U35RNP, anti U36RNP, anti U37RNP, anti U38RNP, anti U39RNP, anti U40RNP, anti U41RNP, anti U42RNP, anti U43RNP, anti U44RNP, anti U45RNP, anti U46RNP, anti U47RNP, anti U48RNP, anti U49RNP, anti U50RNP, anti U51RNP, anti U52RNP, anti U53RNP, anti U54RNP, anti U55RNP, anti U56RNP, anti U57RNP, anti U58RNP, anti U59RNP, anti U60RNP, anti U61RNP, anti U62RNP, anti U63RNP, anti U64RNP, anti U65RNP, anti U66RNP, anti U67RNP, anti U68RNP, anti U69RNP, anti U70RNP, anti U71RNP, anti U72RNP, anti U73RNP, anti U74RNP, anti U75RNP, anti U76RNP, anti U77RNP, anti U78RNP, anti U79RNP, anti U80RNP, anti U81RNP, anti U82RNP, anti U83RNP, anti U84RNP, anti U85RNP, anti U86RNP, anti U87RNP, anti U88RNP, anti U89RNP, anti U90RNP, anti U91RNP, anti U92RNP, anti U93RNP, anti U94RNP, anti U95RNP, anti U96RNP, anti U97RNP, anti U98RNP, anti U99RNP, anti U100RNP

Sjogren

Criteria — The AECG criteria

- 1) Ocular symptoms of inadequate tear production
- 2) Ocular signs of corneal damage due to inadequate tearing
- 3) Oral symptoms of decreased saliva production
- 4) Salivary gland histopathology demonstrating foci of lymphocytes
- 5) Tests indicating impaired salivary gland function
- 6) Presence of autoantibodies (anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB)

Primary SS:

- no associated connective tissue disease and no exclusionary diagnoses cited below: (head and/or neck irradiation, HCV, AIDS, Lymphoma, Sarcoidosis, Graft-versus-host disease, anticholinergic medications)
- The patient has either a positive salivary gland biopsy or anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB autoantibodies and satisfies a total of four of the six items.

Secondary SS:

- As with primary SS only associated connective tissue disease needs to be present: SLE, scleroderma, RA, mixed connective tissue disease, inflammatory muscle disease, autoimmune liver disease, and autoimmune thyroid disease

Χαμηλό C3 & C4

1. SLE
2. Σύνδρομο καρδιολιπίνης
3. Κρυοσφαιριναιμία: ελάττωση: C4 and C2 με φυσιολογικό ή ελαφρώς ελαττωμένο C3
ωστόσο τυπικά -> MPGN
4. Αγγειίτιδες
5. Νεφρικές νόσοι (οξεία μεταστρεπτοκοκκική νεφρίτιδα, IgA νεφροπάθεια, μεμβρανώδης νεφροπάθεια, τύπου I και II MPGN, νεφρίτιδα SLE, διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα, and σύνδρομο Goodpasture)
- Immunohistochemical analyses for complement activated fragments in renal biopsy specimens are often helpful in establishing that complement activation is occurring -
6. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AIHA)
7. IgG4—+πολυοργανικό λεμφοεργπλαστικό σύνδρομο
8. Viral infections (HBV, HCV, ParvoB19)

Αυξημένος RF

Ρευματολογικές διαταραχές:

- 1) Rheumatoid arthritis (26 - 90 %)
- 2) Sjögren's syndrome (75 - 95%)
- 3) Mixed connective tissue disease (50 - 60%)
- 4) Mixed cryoglobulinemia (types II and III) (40 - 100%)
- 5) Systemic lupus erythematosus (15 - 35%)
- 6) Polymyositis or dermatomyositis

Αυξημένος RF

1. Aging (>age 60) (5 - 25%)

2. Infection

- Bacterial endocarditis (25 - 50%)

- HBV or HCV (20 - 75%)

- Tuberculosis (8%)

- Syphilis* Up to 13

- Parasitic diseases (20 - 90%)

- Leprosy (5 - 58%)

- Other viral infection (15 - 65%)

3. Pulmonary disease

- Sarcoidosis (3 - 33%)

- Interstitial pulm. fibrosis (10- 50%)

- Πνευμονοκονίωση (30 - 50%)

- Αμιάντωση (30%)

4. Διάφορα νοσήματα

- Primary biliary cirrhosis* 45 to 70

- Malignancy* (5 - 25%)

- After multiple immunizations (10 - 15%)

Συμπέρασμα

Πιο πιθανή διάγνωση:

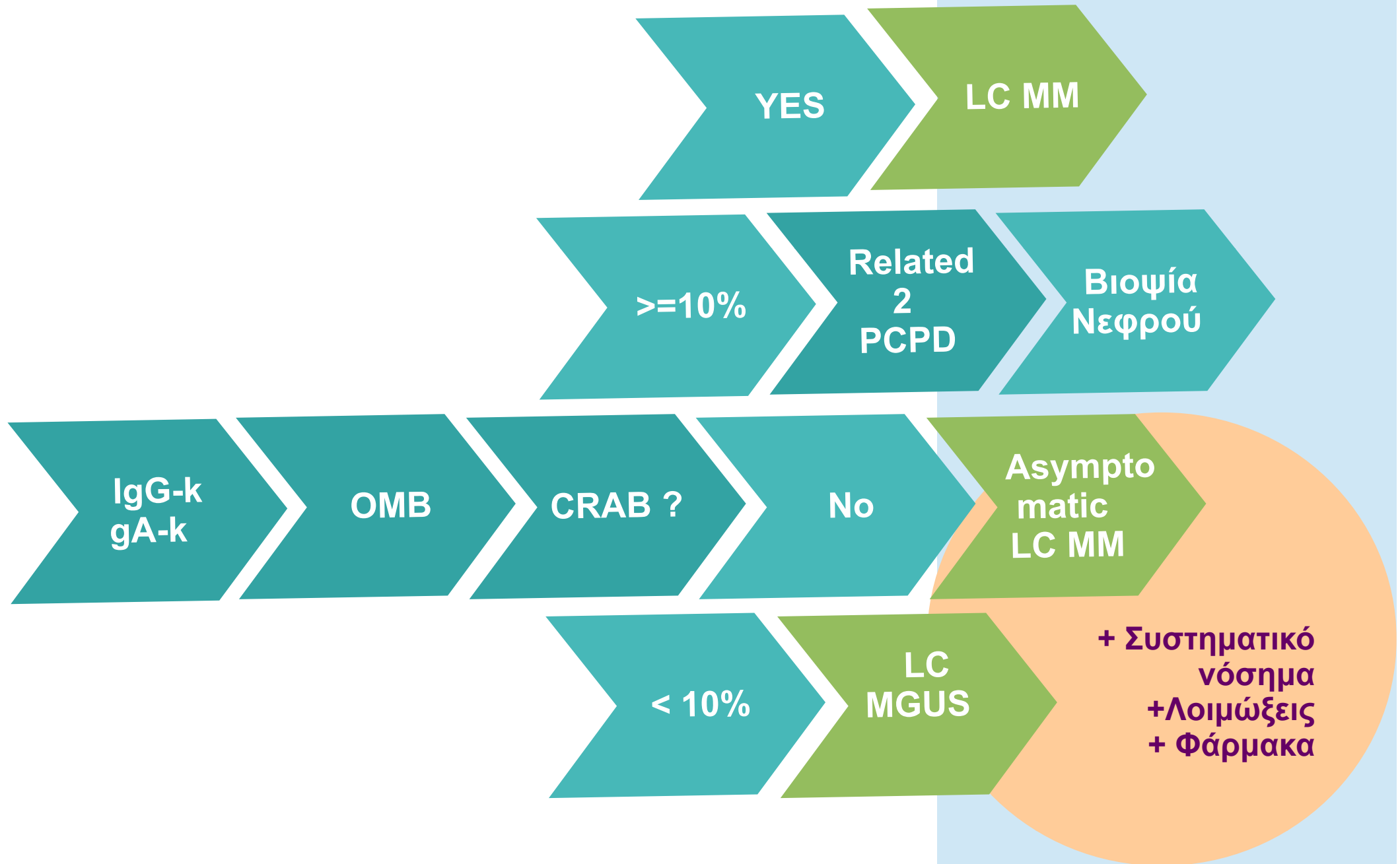
1. Πολλαπλούν μυέλωμα

- Εξηγεί παραπρωτεϊναιμία/ αναιμία/ νεφρική βλάβη
- Δεν εξηγεί RF, C3, C4, αρθρίτιδα. Συστήνεται ρευματολογική παρακολούθηση

2. LC MGUS

- Εξηγεί παραπρωτεϊναιμία
- Δεν εξηγεί νεφρική βλάβη η οποία θα πρέπει να αποδοθεί σε Φάρμακα, Λοίμωξη, Συστηματικό νόσημα
- LC MGUS + SLE εξηγεί παραπρωτεϊναιμία/ αναιμία/ νεφρική βλάβη/ χαμηλά C3 C4/ αρθρίτιδα. Συστήνεται ρευματολογική παρακολούθηση

ΔΙΑΜΕΣΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



Kidneys are the coolest



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!