

ΔΙΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ  
ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

23.05.2019

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- Συζήτηση: Βασιλακόπουλος Θεόδωρος, Αναπλ. Καθηγητής  
Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική- ΓΝΑ «Λαϊκό»

# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

## ΣΥΝΟΨΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

- Άρρην 64 ετών
- Παρούσα Νόσος
  - Προσφάτου ενάρξεως νεφρική βλάβη με λευκωματουρία (οξεία; υποξεία;)
  - Επιδεινούμενη αναιμία, ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική
  - Ελαχίστη παραπρωτεΐναιμία IgMκ (φυσιολογικά επίπεδα IgM με θετική ανοσοκαθήλωση για μικρά κλάσματα IgMκ και κ)
  - επί εδάφους MALT λεμφώματος στομάχου από 15ετίας με πολλαπλές υποτροπές, υφολική γαστρεκτομή και συστηματική ανοσοχημειοθεραπεία, τρεχόντως όμως φαινομενικά ευρισκόμενο σε ύφεση
- Λοιπό ατομικό αναμνηστικό
  - Μη σημαντικό
- Αντικειμενική Εξέταση
  - Αδρά φυσιολογική – υπέρταση υπό αγωγή χωρίς οιδήματα
- Εργαστηριακώς
  - Σημαντική ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική αναιμία, υποπλαστική, χωρίς στοιχεία αιμόλυσης (πάντως MCV στα κατώτερα φυσιολογικά)
  - Λεμφοκυτταροπενία (Rituximab-χημειο;)
  - Φυσιολογική ΤΚΕ και CRP με ελαφρώς αυξημένο ινωδογόνο και  $\alpha_2$ -σφαιρίνες
  - Ελαχίστη παραπρωτεΐναιμία IgMκ (φυσιολογικά επίπεδα IgM με θετική ανοσοκαθήλωση για μικρά κλάσματα IgMκ και κ)
  - Αζωθαμία
  - Λευκωματουρία σε γενική ούρων όχι όμως σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου και χωρίς υπολευκωματιναιμία

# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

## ΑΡΧΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- MALT λέμφωμα στομάχου
  - Παρέμενε εντοπισμένο παρά τις πολλαπλές υποτροπές ;
  - Είχε εξ' αρχής έστω και ελαχίστη IgM παραπρωτεΐναιμία ;
- Παράμετροι σιδηραποθηκών και αιμόλυσης ;
  - sTfR για αποκλεισμό συνύπαρξης ACD και σιδηροπενίας (λόγω αύξησης ινωδογόνου και  $\alpha_2$ -σφαιρινών)
  - Απτοσφαιρίνες, Coombs, ψυχροσυγκολλητίνες
  - Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης
- Ποια η νεφρική λειτουργία πριν από την προσφάτως διαπιστωθείσα νεφρική βλάβη;
- Ποιο το επίπεδο της λευκωματουρίας και τι είδους λεύκωμα ανευρίσκεται στα ούρα (λεύκωμα ούρων 24ώρου, ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ούρων) ;

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΑΞΟΝΕΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

- Προσφάτου ενάρξεως νεφρική βλάβη
  - Σημαντική έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και Λευκωματουρία
  - Σε ασθενή με έστω και ελαχίστη IgMκ και κ-παραπρωτεΐναιμία
  - Σε ασθενή με λέμφωμα MALT στομάχου και πολλαπλές υποτροπές, που έχει λάβει ανοσοχημειοθεραπεία
  
- Επιδεινούμενη Αναιμία

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

- Προνεφρική
- Νεφρική
- Μετανεφρική

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

**ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑΣ**

- 1). Προηγούμενα εργαστηριακά ευρήματα
- 2). Ιστορικό νόσου που οδηγεί σε ΧΝΝ (ΑΥ, ΣΔ, ΑΕΠΚΝ)
- 3). Μικρό μέγεθος νεφρών με λέπτυνση του φλοιού  
(εκτός από ΣΔ, αμυλοείδωση, ΑΕΠΚΝ)
- 4). Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία
- 5). Ακτινολογικές ενδείξεις νεφρικής οστεοδυστροφίας
- 6). Μακροχρόνια νυχτουρία
- 7). Ευμεγέθεις κηρώδεις κύλινδροι στα ούρα
- 8). Εξαφάνιση της λευκής απεικόνισης της κοίτης των  
νυχιών των άνω άκρων (σημείο του «ανατέλλοντος  
ηλίου»)

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΥΡΑΙΜΙΑΣ**

Εξωκυττάρια αφυδάτωση	Αληθής υπογκαιμία/μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας	Αιμοδυναμικής αρχής ΟΝΑ
Απώλειες από το δέρμα (εγκαύματα, έντονη εφίδρωση)	Κίρρωση ήπατος (απορρύθμιση)	Χορήγηση α-MEA/ARBs
Απώλειες από το πεπτικό (διάρροιες, έμετοι, συρίγγια)	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Χορήγηση ΜΣΑΦ
Απώλειες από τους νεφρούς (διουρητικά, ωσμωτική πολυουρία, μετά από άρση κωλύματος, χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια)	Καταπληξία (καρδιογενής, σηπτική, αναφυλακτική, αιμορραγική)	Χορήγηση αναστολέων της καλσινεϋρίνης
Βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο		



Δείκτες	Προνεφρική ONB	Ενδονεφρική ONB
Ίζημα ούρων	Κύλινδροι ναλίνης	Παθολογικό
Ειδικό βάρος	>1020	≈1010
ΩΠ ούρων (mOsm/L)	>500	<350
ΩΠ ούρων / ΩΠ πλάσματος	>1,5	<1,1
Κλασματική απέκκριση		
Νατρίου (%)	<1	>2
Ουρίας (%)	<35	>35
Ουρικού οξέος (%)	<7	>15
Na ούρων (mmol/L)	<20	>40
Cr ούρων / Cr πλάσματος	>40	<20
Ur ούρων / Ur πλάσματος	>8	<3
Ur πλάσματος / Cr πλάσματος	>80	<40
Πρωτεΐνες χαμηλού MB*	Χαμηλές	Υψηλές
Ένζυμα ψηκτροειδούς παρυφής (αλκαλική φωσφατάση)	Χαμηλά	Υψηλά

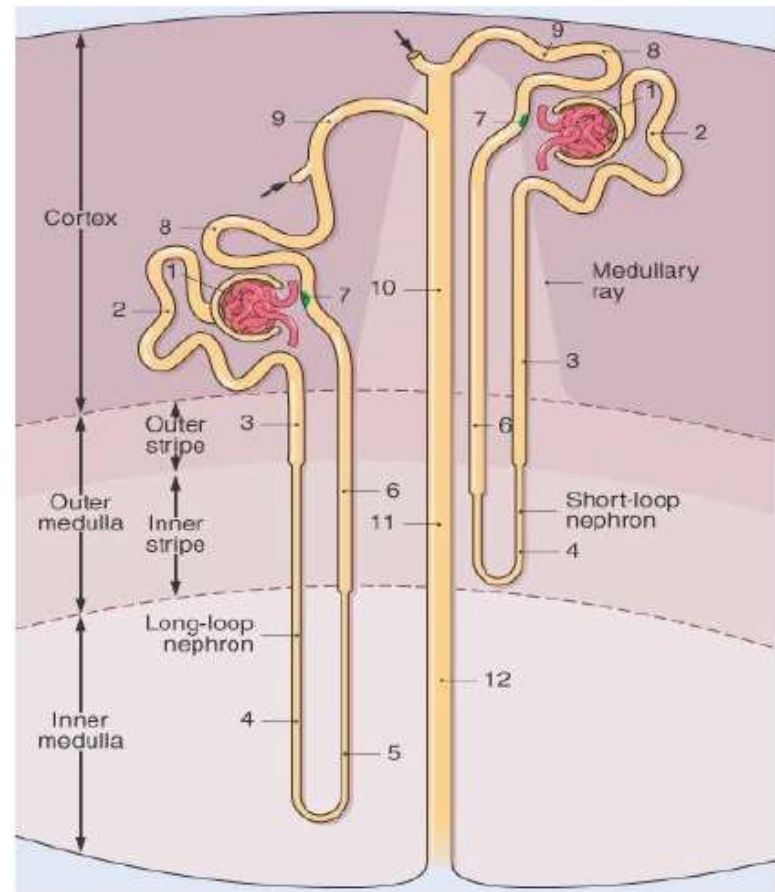
\*β2-μικροσφαιρίνη, λυσοζύμη, αμυλάση, δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης, α1-μικροσφαιρίνη

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΥΡΑΙΜΙΑΣ**

Επίπεδο απόφραξης	Απόφραξη στον αυλό	Απόφραξη στο τοίχωμα	Εξωγενής απόφραξη
Νεφρός	Λίθοι Απόπτωση νεφρικών θηλών	Κύστεις Όγκοι Ανατομικές ανωμαλίες (απόφραξη πυελουρητηρικής συμβολής)	Νεφρικά αγγεία στον κάτω πόλο που διασταυρώνονται στην πυελοουρητηρική συμβολή
Ουρητήρας	Λίθοι	Όγκοι, συμφύσεις, ανατομικές ανωμαλίες	Όγκοι, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, δεξιός ουρητήρας όπισθεν της κάτω κοίλης φλέβας, σπανίως φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Κύστη/αυχένας κύστεως	Λίθοι Θρόμβος	Όγκοι	Πυελικοί όγκοι
Ουρήθρα	Λίθοι, θρόμβοι (μετά από καθετηριασμό/χειρουργική επέμβαση)	Συμφύσεις, όγκοι, συγγενείς ουρηθρικές βαλβίδες	Υπερπλασία προστάτη

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΟΥΡΑΙΜΙΑΣ**

- ▶ **Οξεία σωληναριακή νέκρωση**
- ▶ **Οξεία διάμεση νεφρίτιδα**
- ▶ **Σπειραματονεφρίτιδα  
(ταχέως εξελισσόμενη)**
- ▶ **Οξεία αγγειακή νεφροπάθεια**



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ**

Ισχαιμικής αρχής

Σήψη

Υπογκαιμία

Αιμορραγία

Αναφυλαξία

Καρδιογενής καταπληξία

Νεφροτοξικής αρχής

Αμινογλυκοσίδες

Σκιαγραφικά

Αμφοτερικίνη-B

Σισπλατίνη

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Ενδοσωληναριακή καθίζηση

Κεφαλοσπορίνες

Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους

Ακυκλοβίρη

Μεθοτρεξάτη

Σουλφοναμίδες

Ελαφρές αλυσοι ανοσοσφαιρινών

Μυοσφαιρίνη

Αιμοσφαιρίνη

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΔΙΑΜΕΣΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΟΣ**

### **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

Πενικιλίνη, Σουλφοναμίδες, Κεφαλοσπορίνες, Ριφαμπικίνη,  
ΜΣΑΦ, Αλλοπουρινόλη, Ομεπραζόλη, Θειαζίδες

### **Λοιμώξεις**

Βακτηριακές (ανιούσες ή με αιματογενή διασπορά),  
Ιογενείς (CMV, HBV, HIV), Μυκητιασικές, Παρασιτικές

### **Ανοσολογικά αίτια**

ΣΕΛ, σ. Sjogren, Σαρκοείδωση

### **Διηθητικά αίτια**

Λευχαιμίες, Λεμφώματα

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**

- **Σύνδρομο ή νόσος Goodpasture**
- **Ανοσοσυμπλεγματικές σπειραματονεφρίτιδες**
  - Νεφρίτιδα του ΣΕΛ
  - Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
  - Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
  - Κρυοσφαιριναιμία
  - IgA νεφροπάθεια / Πορφύρα Henoch-Schonlein
- **Αγγειίτιδες**
  - Κοκκιωμάτωση Wegener
  - Σύνδρομο Churg-Strauss
  - Μικροσκοπική πολυαρθρηρίτιδα

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ**

<b>Σημειολογία</b>	<b>ΟΣΝ</b>	<b>ΟΔΝ</b>	<b>ΤΕΣΝ</b>	<b>ΟΑΝ</b>
Υπέρταση	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
Οίδημα	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι
Πρωτεϊνουρία	<2 gr/24ωρο	<2 gr/24ωρο	>2-3 gr/24ωρο	Ποικίλλει
Μικροσκοπική αιμα- τουρία	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι
Μακροσκοπική αιμα- τουρία	Όχι	Πιθανή	Πιθανή	Πιθανή
Πυουρία	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
Λοίμωξη ουροποιη- τικού	Όχι	Πιθανή	Όχι	Όχι

# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

### • Ελαττωμένη Παραγωγή

#### 1. Διαταραχή σύνθεσης αιμοσφαιρίνης

Σιδηροπενική αναιμία

Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού του σιδήρου

Πορφυρίες

Θαλασσαιμίες

#### 2. Διαταραχή σύνθεσης νουκλεϊκών οξέων

α. Μεγαλοβλαστική αναιμία

Έλλειψη B12 ή/και φυλλικού οξέος

Συγγενείς διαταραχές κοβαλαμίνης ή φυλλικού οξέος

Φάρμακα

Ομοκυστινουρία

β. Διαταραχές μεταβολισμού πουρινών-πυριμιδινών

Σύνδρομο Lesch-Nyhan

Οροτική οξουρία

#### 3. Διαταραχή προγονικών κυττάρων ερυθράς σειράς

Αμιγής απλασία ερυθράς (ιδιοπαθής, συγγενής, θύμωμα, φάρμακα, χημικές ουσίες, ιοί)

Ενδοκρινικά νοσήματα

Σιδηροβλαστική αναιμία

Νεφρική ανεπάρκεια

Ηπατική ανεπάρκεια

Συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες

Αναιμία χρόνιας νόσου

#### 4. Διαταραχή αρχέγονων κυττάρων μυελού των οστών

α. Υποπλαστικός μυελός

Απλαστική αναιμία (ιδιοπαθής, ακτινοβολία, φάρμακα, ιοί)

Προηγηθείσα χημειοθεραπεία

Συγγενή σύνδρομα μυελικής απλασίας (σύνδρομα Fanconi, κληρονομική δυσκεράτωση, Blackfan-Diamond, Schwachman-Diamond)

β. Διήθηση μυελού των οστών

Μυελοϋπερπλαστικά και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

Νεοπλασίες

Κοκκιωματώδεις νόσοι

### • Αυξημένη Καταστροφή

#### 1. Αιμόλυση από ενδογενή ερυθροκυτταρικά αίτια

α. Διαταραχή μεμβράνης

Κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, πυροποικιλοκυττάρωση, αβηταλιποπρωτεϊναιμία κ.α

β. Διαταραχή αιμοσφαιρίνης

Δρεπανοκυτταρική αναιμία, ασταθείς αιμοσφαιρίνες κ.α

γ. Διαταραχή ερυθροκυτταρικού μεταβολισμού

Έλλειψη G6PD

Έλλειψη ημυροσταφυλικής κινάσης

Άλλες διαταραχές γλυκόλυσης και οδού μονοφωσφορικής εξόζης

#### 2. Αιμόλυση από εξωγενή αίτια

α. Μηχανική (μικροαγγειοπάθεια):

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο

Μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες

Αδενοκαρκίνωμα

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Αγγειίτιδες

Εγκαύματα

β. Λοιμώξεις

Ελονοσία

Λεισμάνια

Τοξοπλάσωση

Τυφοειδής πυρετός

Μπαμπεσίωση

Κλωστηριδιακή λοίμωξη

γ. Άνοση

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Φάρμακα

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

δ. Υπερσπληνισμός

ε. Άλλα αίτια

Ουραιμία, δηλητήρια, φάρμακα

#### 3. Απώλεια αίματος



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΔΟΜΕΝΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ**

- Μάλλον ελαττωμένη παραγωγή
  - Διήθηση μυελού;
  - Αναιμία χρόνιας νόσου ; Συνυπάρχουσα σιδηροπενία ; (sTfR;)
  - Αναιμία νεφρικής ανεπάρκειας ;
- Δεν υπάρχουν ενδείξεις αιμόλυσης (δεν έχουμε όμως απτοσφαιρίνες και Coombs)
  - Δεν υπάρχουν ενδείξεις νόσου εκ ψυχροσυγκολλητινών
  - Δεν υπάρχουν ενδείξεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΑΞΟΝΕΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Αποτελεί ουσιώδες και κεντρικό εύρημα η  
(έστω και ελαχίστη) IgMκ παραπρωτεΐναιμία ;

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ,  
ΕΛΑΧΙΣΤΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟΥ ΕΝΑΡΞΕΩΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ  
**ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ**

- **MGUS**

- **Κακοήθη Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα**
  - Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
  - Μη-Hodgkin λεμφώματα, πρωτίστως της οριακής ζώνης
  - IgM Πολλαπλούν μύελωμα

## **Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance**

- **Monoclonal Gammopathy of Renal Significance**
- **Monoclonal Gammopathy of Neurologic Significance**
- **Other Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance**

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

## Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance

**Table 1. Current pathophysiological classification of the main MGCS-related disorders: MGCS due to deposition of all or part of the MIg**

	Ultrastructural appearance of deposits	Main characteristics of monoclonal gammopathy	Main organ(s) involved	Reference
<b>Organized</b>				
AL amyloidosis	Fibrillar	λ LC (75%), κ LC (25%), IgM <10%	Systemic (heart 80%, kidney 70%)	8,57
Type I cryoglobulinemia	Microtubular/crystalline	IgG or IgM	Systemic (skin +++ , kidney, peripheral nerve, systemic symptoms [crystal cryoglobulin])	12,28
Immunotactoid glomerulopathy/ GOMMID	Microtubular	CLL-like clonal proliferation (50%)	Kidney	13
Acquired Fanconi syndrome	Crystalline	κ LC (>90%, mostly Vk1)	Kidney (proximal tubulopathy)	9
Crystal storing histiocytosis	Crystalline	κ LC	Systemic (kidney, cornea, joints, lymphoid tissue)	10
Crystalline keratopathy	Crystalline	IgG	Cornea	11
<b>Nonorganized</b>				
MIDD		LCDD: LC only (usually κ LC) (80%, Vk1 and Vk4) HCDD: truncated HC only (mostly γ1 and γ3) LHCDD: LC + truncated HC	Systemic (kidney [~100%, glomerular and tubular basement membrane], liver [30%], heart [30%])	14,51,61
PGNMID		Usually IgG3	Kidney	15
Macroglobulinosis		IgM	Skin (dermis)	16

AL amyloidosis is the most frequent type, with an incidence of ~10 per million inhabitants per year in Western countries. MIDD incidence is estimated to be 10-fold lower. Other types of MGCS due to deposition of MIg are rare (type I cryoglobulinemia and PGNMID), even scarcer (Fanconi syndrome), or exceptional (macroglobulinosis and crystalline keratopathy).

CLL, chronic lymphocytic leukemia, GOMMID, glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits; HCDD, heavy-chain deposition disease; LCDD, light-chain deposition disease; LHCDD, light- and heavy-chain deposition disease.

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

## Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance

**Table 2. Current pathophysiological classification of the main MGCS-related disorders: cytokine mediated or MGCS due to autoantibody activity, CAP activation, cytokine-mediated, or of unknown mechanism**

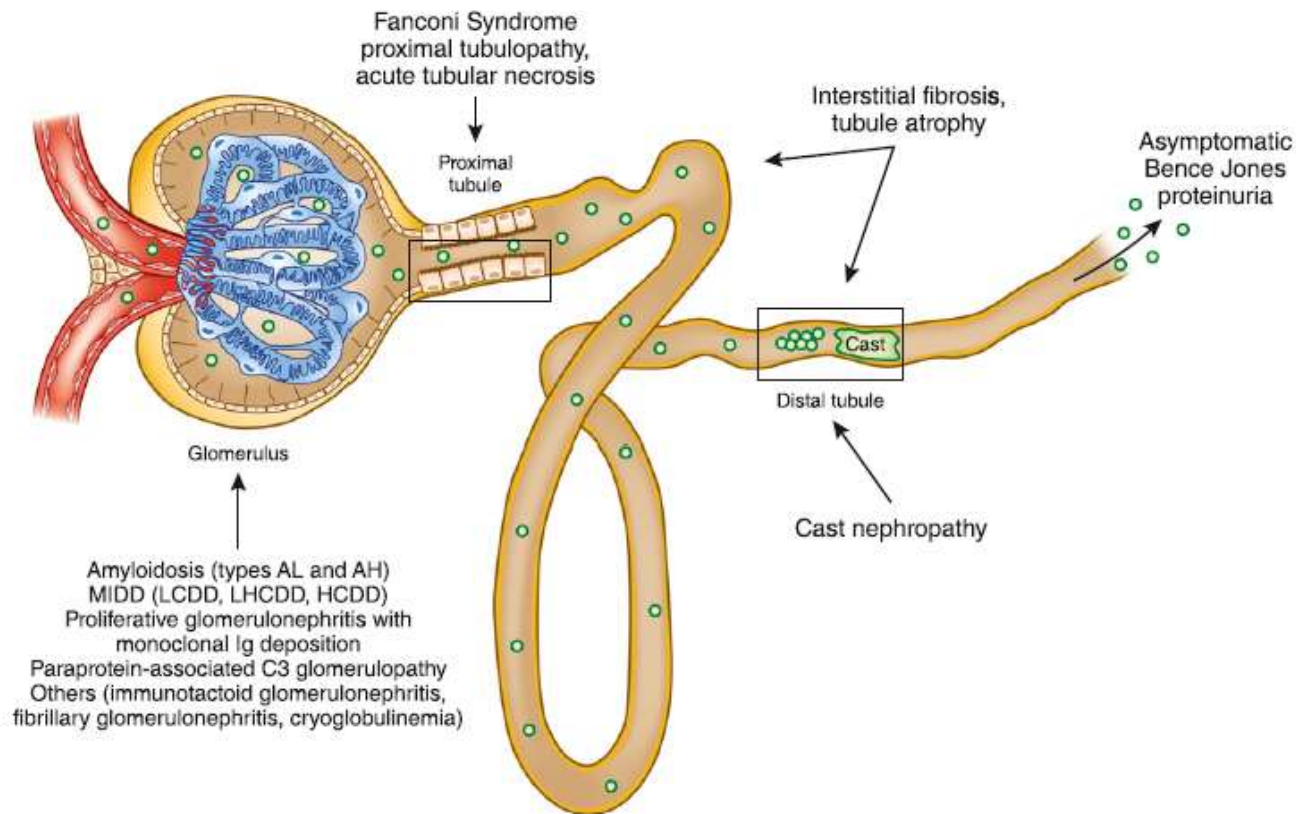
	Mechanism	Main characteristics of monoclonal gammopathy	Main organ(s) involved
<b>Autoantibody activity</b>			
Type II mixed cryoglobulinemia*	Rheumatoid	IgM	Immune complex-mediated vasculitis; skin +++, kidney, peripheral nerve; may be systemic
C1 inhibitor deficiency	C1 inhibitor		Angioedema
Von Willebrand disease	vW factor		Bleeding
Bullous skin diseases	Dermoepidermal junction (collagen VII)		Skin
Xanthomatosis	Various lipoproteins	Usually IgG	Cholesterol accumulation in macrophages; skin and tendons; other localizations (necrobiotic xanthogranulomatosis)
Cold agglutinin disease	Red blood cell (Ii)	IgM	Cold-induced skin manifestations + intravascular hemolysis
IgM-associated peripheral neuropathy	MAG +++ Gangliosides	IgM	Peripheral nerve; ataxic polyneuropathy (anti-MAG) CANOMAD
<b>CAP* activation</b>			
C3 glomerulonephritis	Mechanism to be determined; autoantibody activity against CAP regulator protein (factor H) in some cases	IgG	Kidney only
Atypical hemolytic-uremic syndrome			Systemic
<b>Cytokine mediated</b>			
POEMS syndrome	VEGF	λ LC (~100%), IgA 50% Vλ1 (#100%) Osteosclerotic bone lesions	Peripheral nerve (100%) and various other manifestations
<b>Unknown mechanism</b>			
Systemic capillary leak syndrome		IgG, IgA (rare)	Systemic
TEMPI syndrome		IgG	Systemic
Neutrophilic dermatosis†		IgA >80% (except Sweet syndrome)	Skin +++; different types and different associated manifestations
Acquired cutis laxa		Usually IgG; association with γ HCDD	Skin +++; Other manifestations (lung, digestive tract)
Scleromyxedema		IgG with slow electrophoretic mobility	Skin +++; other localizations
Scleroedema		IgG	Skin only
Schnitzler syndrome	Acquired autoinflammatory syndrome by IL-1 deregulation?	IgM	Skin +++; systemic symptoms; osteosclerotic bone lesions
Sporadic late-onset nemaline myopathy			Exclusively muscles (skeletal and possibly cardiac)

CAP, complement alternative pathway; CANOMAD, chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, monoclonal IgM protein, cold agglutinins, anti-disialosyl antibodies; HCDD, heavy-chain deposition disease; IL-1, interleukin 1; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes; TEMPI, telangiectasias, erythrocytosis with elevated erythropoietin level, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting.

\*Type II mixed cryoglobulinemia was observed in ~10% of patients with chronic virus C infection.

†Including pyoderma gangrenosum, Sweet syndrome, subcomeal pustular dermatosis, and erythema elevatum diutinum.

# ΑΔΡΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΝΕΦΡΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ



**Figure 1. | Patterns of nephron injury associated with paraproteins.** As predicted from the glomerular handling of macromolecules, high molecular weight paraproteins, such as IgG, IgA, and IgM, may interact only with the glomerulus to promote disease. Monoclonal free light chains may promote glomerular injury, but only these low molecular weight paraproteins are also associated with diseases of the tubular nephron and represent the classic Bence Jones proteinuria observed clinically. AH, heavy chain associated; AL, light chain associated; HCDD, monoclonal Ig heavy-chain deposition disease; LCDD, monoclonal Ig light-chain deposition disease; LHCDD, monoclonal Ig light- and heavy-chain deposition disease; MIDD, monoclonal Ig deposition disease. Adapted from reference 44.

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

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<sup>1</sup>\*, Frank Bridoux<sup>2</sup>, Vecihi Batuman<sup>3</sup>, Aristeidis Chaidos<sup>4</sup>, Paul Cockwell<sup>5</sup>, Vivette D. D'Agati<sup>6</sup>, Angela Dispenzieri<sup>1</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>1</sup>, Jean-Paul Fermand<sup>7</sup>, Simon Gibbs<sup>8</sup>, Julian D. Gillmore<sup>9</sup>, Guillermo A. Herrera<sup>10</sup>, Arnaud Jaccard<sup>11</sup>, Dragan Jevremovic<sup>1</sup>, Efstathios Kastritis<sup>12</sup>, Vishal Kukreti<sup>13</sup>, Robert A. Kyle<sup>1</sup>, Helen J. Lachmann<sup>9</sup>, Christopher P. Larsen<sup>14</sup>, Heinz Ludwig<sup>15</sup>, Glen S. Markowitz<sup>6</sup>, Giampaolo Merlini<sup>16</sup>, Peter Mollee<sup>17</sup>, Maria M. Picken<sup>18</sup>, Vincent S. Rajkumar<sup>1</sup>, Virginie Royal<sup>19</sup>, Paul W. Sanders<sup>10,20</sup>, Sanjeev Sethi<sup>1</sup>, Christopher P. Venner<sup>21</sup>, Peter M. Voorhees<sup>22</sup>, Ashutosh D. Wechalekar<sup>9</sup>, Brendan M. Weiss<sup>23</sup> and Samih H. Nasr<sup>1</sup>*

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κάθε κλωνική λεμφοϋπερπλαστική νόσος από Β-λεμφοκύτταρα ή πλασματοκύτταρα, η οποία πληροί αμφότερα τα κατωτέρω:
  1. Συνοδεύεται από την ανάπτυξη 1 ή περισσότερων νεφρικών βλαβών που σχετίζονται με την παραγωγή μονοκλωνικής πρωτεΐνης
  2. Δεν προκαλεί άλλες επιπλοκές εκ της νόσου ή δεν πληροί κριτήρια έναρξης αντινεοπλασματικής θεραπείας
- Άρα στον ορισμό περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων, εκτός της MGUS με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά και το έρπον ΠΜ, η έρπουσα Waldenstrom και η μονοκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (MBL)



# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

## ΟΡΙΣΜΟΙ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Disease	Clone	Bone marrow involvement	Immunoglobulin	M-spike	Organ damage and/or involvement
MGUS	Any	<10%	Any	<30g/l	None
Smouldering MM <sup>a</sup>	Plasma cell	10–60%	Any	≥30g/l	None
MM <sup>a</sup>	Plasma cell	≥10%	Any	≥30g/l	SLiM CRAB: 60% bone marrow plasma cells, involved:uninvolved free light-chain ratio >100, >1 bone lesion on MRI, hypercalcaemia, renal impairment, anaemia and lytic bone lesions
Smouldering WM <sup>a</sup>	Lymphoplasmacytic lymphoma clone <sup>b</sup>	≥10%	IgM	≥30g/l	Absent
WM <sup>a</sup>	Lymphoplasmacytic lymphoma clone <sup>b</sup>	≥10%	IgM	≥30g/l	Anaemia, hyperviscosity, constitutional symptoms, bulky lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and neuropathy
MBL	B-cell clone <sup>c</sup>	Peripheral B-cell count <5 × 10 <sup>9</sup> /l	Any	Any	Absence of lymph node involvement
CLL	B-cell clone <sup>c</sup>	Peripheral B-cell count >5 × 10 <sup>9</sup> /l	Any	Any	Adenopathy, anaemia and thrombocytopenia
Other B cell lymphoproliferative disorders	Pan B-cell markers (CD19 <sup>+</sup> CD20 <sup>+</sup> CD79 <sup>+</sup> CD22 <sup>+</sup> PAX5 <sup>+</sup> )	Presence or absence	Any	Any	Adenopathy and splenomegaly

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; MBL, monoclonal B cell lymphocytosis; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM, multiple myeloma; SLiM CRAB, symptomatic, light chains, MRI, high calcium, renal dysfunction, anaemia, and bony lytic lesions; WM, Waldenström macroglobulinaemia. <sup>a</sup>Either bone marrow involvement or an M-spike above these thresholds is sufficient for the diagnosis. <sup>b</sup>Typically, B cells are surface IgM<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>CD22<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>FMC7<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>CD138<sup>+</sup> with a plasmacytic component that is CD138<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>. <sup>c</sup>CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>surface immunoglobulin<sup>+</sup>CD20<sup>dim</sup>.

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

## ΣΧΟΛΙΑ

- Ο τύπος της νεφρικής βλάβης προσδιορίζεται από:
  1. Τα ενδογενή δομικά χαρακτηριστικά και τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μονοκλωνικής πρωτεΐνης
  2. ΚΑΙ ΌΧΙ από το είδος της υποκείμενης κλωνικής νόσου
- Οι περισσότερες MGRS προκαλούνται από την εναπόθεση ολοκλήρων μορίων ή τμημάτων της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης ή διαφόρων προϊόντων συγκόλλησης
  1. Συνηθέστερα ελαφρών αλύσεων
  2. Σπανιότερα βαρειών αλύσεων (HCDD και HC-αμυλοείδωση)
  3. Εξαιρέση η C3-σπειραματοπάθεια και οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, που δεν αποτελούν νόσους εξ' εναποθέσεως
- Η κατάταξη των MGRS επιτυγχάνεται με
  1. κλασική μορφολογία και ανοσοφθορισμό με πλήρες panel αντισωμάτων
  2. ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεν είναι απαραίτητο, διότι δεν είναι πάντοτε διαθέσιμο)

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

## ΚΑΤΑΤΑΞΗ Ι

- Ο τύπος της νεφρικής βλάβης προσδιορίζεται από:
  1. Τα ενδογενή δομικά χαρακτηριστικά και τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μονοκλωνικής πρωτεΐνης
  2. ΚΑΙ ΌΧΙ από το είδος της υποκείμενης κλωνικής νόσου
- Οι περισσότερες MGRS προκαλούνται από την εναπόθεση ολοκλήρων μορίων ή τμημάτων της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης ή διαφόρων προϊόντων συγκόλλησης
  1. Συνηθέστερα ελαφρών αλύσεων
  2. Σπανιότερα βαρειών αλύσεων (HCDD και HC-αμυλοείδωση)
  3. Εξαιρέση η C3-σπειραματοπάθεια και οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, που δεν αποτελούν νόσους εξ' εναποθέσεως
- Η κατάταξη των MGRS επιτυγχάνεται με
  1. κλασική μορφολογία και ανοσοφθορισμό με πλήρες panel αντισωμάτων
  2. ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεν είναι απαραίτητο, διότι δεν είναι πάντοτε διαθέσιμο)

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

## ΚΑΤΑΤΑΞΗ II

### Με οργανωμένες εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης

- **Ινιδιακές**
  - **Αμυλοείδωση, Ig-related**
  - Μοκλωνική ινιδιακή (fibrillary) σπειραματονεφρίτις
- **Μικροσωληνώδεις (microtubular)**
  - **Κρυσφααιριναιμική σπειραματονεφρίτις τύπου I και II**
  - Ανοσοτακτοειδής σπειραματονεφρίτις
- **Εναποθέσεις εγκλείστων ή κρυστάλλων**
  - Light Chain Proximal Tubulopathy
  - Crystal Storing Histiocytosis
  - (Cryo)crystalglobulin glomerulonephritis

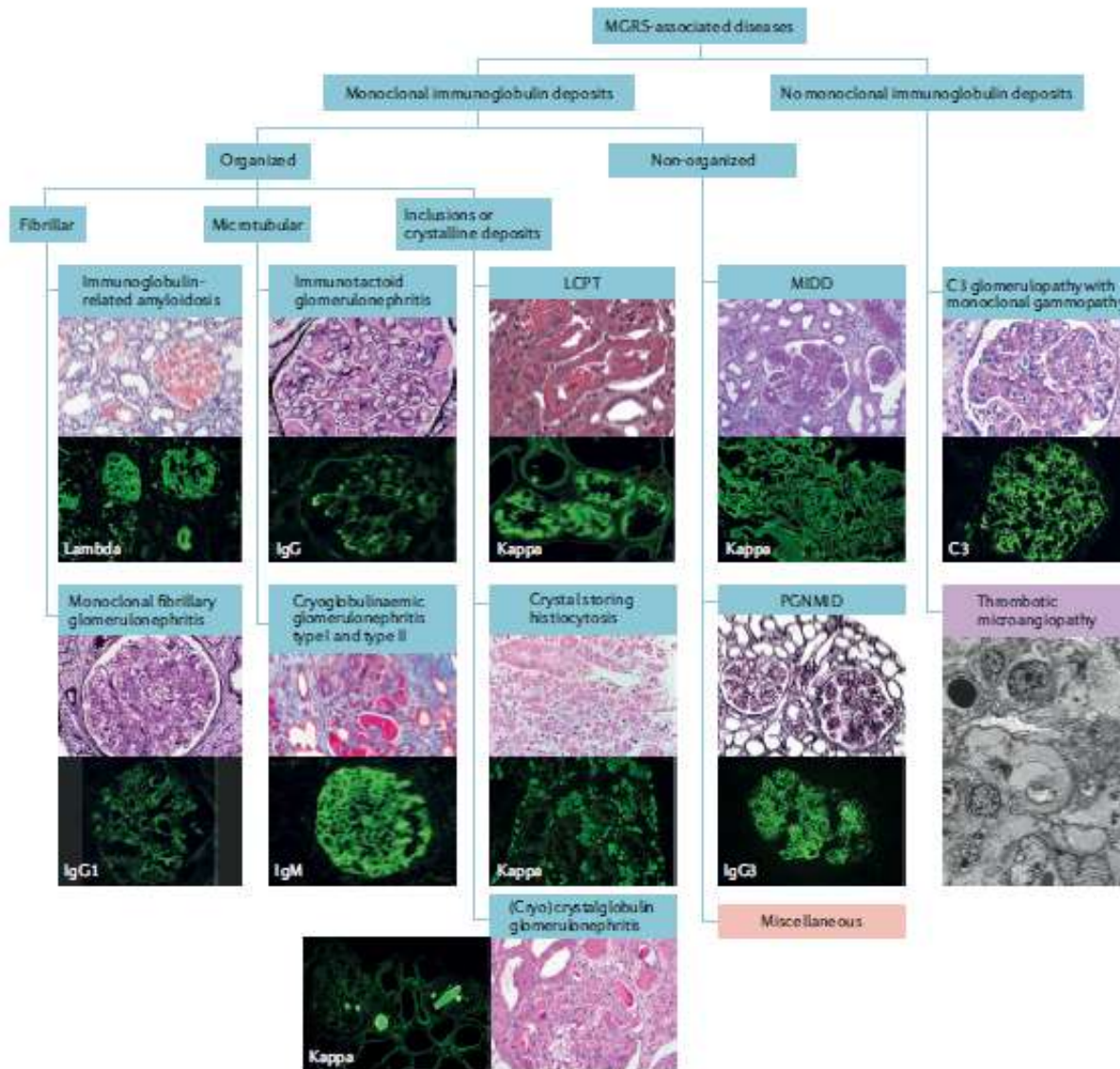
### Με μη-οργανωμένες εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης

- **MIDD** (Νόσος εξ' εναποθέσεως μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης)
- **PGNMID** (υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με εναποθέσεις μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης)
- **Άλλες μορφές**

### Χωρίς εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης

- **C3** σπειραματοπάθεια με μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια**

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance KATATAEH II



# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

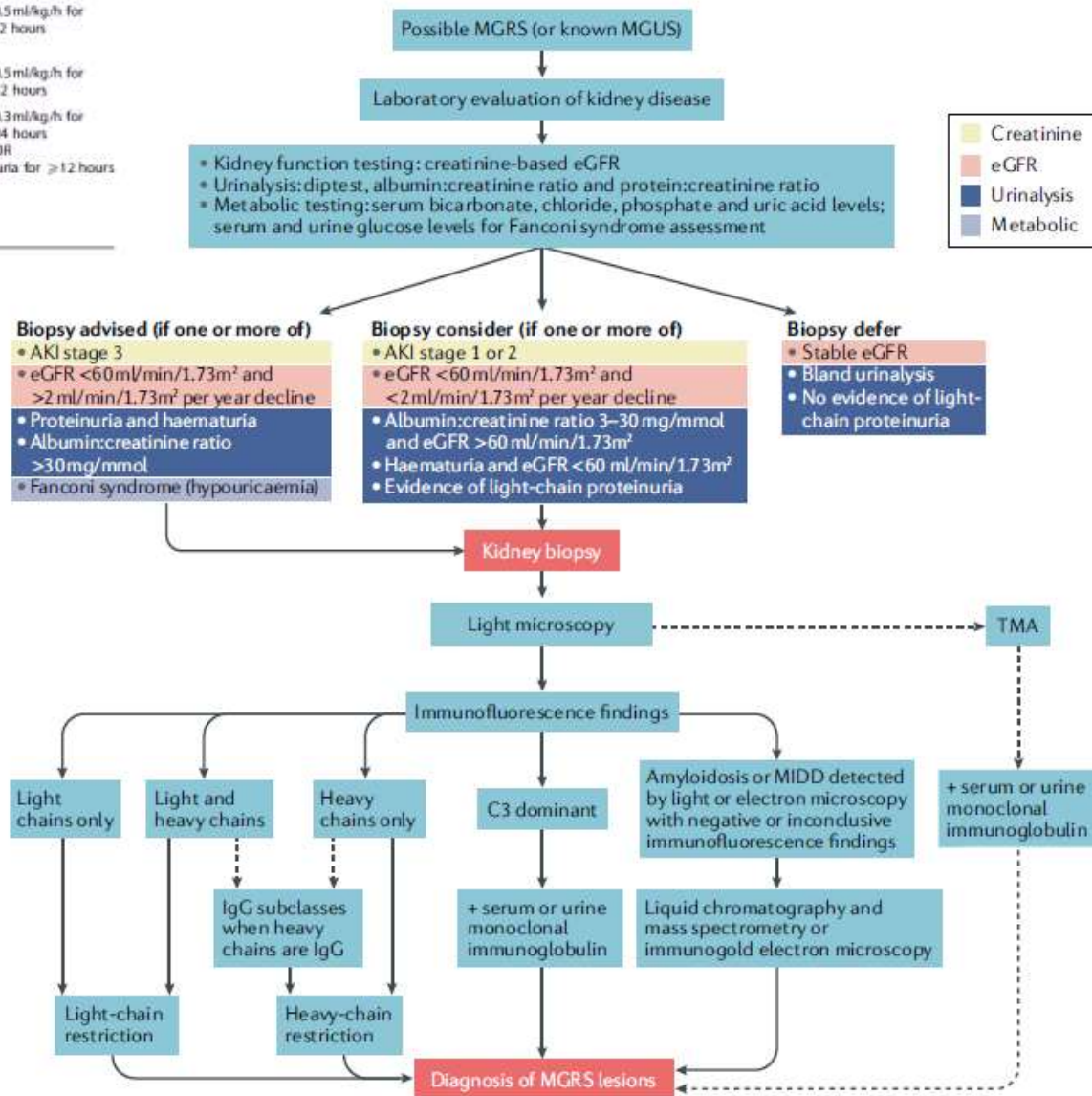
## Κρυοσφαιριναίμια

Εύρημα	Τύπου I	Τύπου II
Δομή	Μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (IgG>IgM) που καθιζάνει με το ψύχος	Μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, συνήθως IgMκ με δραστικότητα RF, συνδεδεμένη με πολυκλωνική ανοσοσφαιρίνη
Ρευματοειδής Παράγων	Τυπικά απών	Παρών
Διαταραχές Συμπληρώματος	Ενδεχομένως (ασταθές εύρημα)	Σταθερά ελαττωμένο
Συμπτώματα	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κυρίως δερματικά (Raynaud) επαγόμενα από το ψύχος</li> <li>Από τις αρθρώσεις</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Συχνά ασυμπτωματική</li> <li>Συμπτώματα που σχετίζονται με τη δραστηριότητα παρά με το κρύο</li> <li>Αγγειιδικές δερματικές εκδηλώσεις (πορφύρα)</li> <li>Περιφερική Νευροπάθεια</li> <li>Αρθραλγίες</li> </ul>
Νεφρική βλάβη	IgG>IgM	
Κλινικές συσχετίσεις		Συνήθως ηπατίτιδα C, σπανιότερα ηπατίτιδα B και αυτοάνοσα (Sjogren)

# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR >0.3 mg/dl ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for $\geq 12$ hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to >4.0 mg/dl ( $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	< 0.3 ml/kg/h for $\geq 24$ hours OR Anuria for $\geq 12$ hours



# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

## ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟ ΝΟΣΗΜΑ

Table 3 | Renal lesions associated with monoclonal gammopathy

Lesion	Proportion of lesions (%)					Refs
	Monoclonal immunoglobulin deposits	Detectable monoclonal immunoglobulin	MM	MGRS	Other <sup>a</sup>	
Light-chain cast nephropathy	100	100	99	0	~1	2,4,11,13
Immunoglobulin-related amyloid amyloidosis	96	99	16	80	1–4	43,113,128,129
MIDD	100	100	0–20	78–100	1–2	29,31,68,130,131
Light-chain proximal tubulopathy	100	97 <sup>b</sup>	12–33	61–80	3–8	32,56,58,132
Cryoglobulinaemic (type I) glomerulonephritis	100	90–100	6–8	47–52	24–56	133–136
Cryoglobulinaemic (type II) glomerulonephritis	100	49	0	20	7	133–136
PGNMID	100	30–32	4	96	~1	24,72
Crystal-storing histiocytosis	83	90	33	8	50	137
Cryocrystalglobulin or crystalglobulin nephropathy	91	82	61	18	4	138
Immunotactoid glomerulonephritis	69–93	63–71	0–13	25–50	25–50	23,51
C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy <sup>c</sup>	0	28–83 <sup>d</sup>	0–40 <sup>d</sup>	40–90	6–10	25,74,75,104
Monoclonal fibrillary glomerulonephritis <sup>e</sup>	100	7–17	0–54	55–98	2–10	44,47,139


MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition disease; MM, multiple myeloma; PGNMID, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. <sup>a</sup>Haematological conditions including lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenström macroglobulinaemia), smouldering Waldenström macroglobulinaemia, B cell lymphomas, chronic lymphocytic lymphoma and monoclonal B cell lymphocytosis. <sup>b</sup>Sensitivity increased by immunofluorescence after pronase digestion. <sup>c</sup>Most instances of fibrillary glomerulonephritis and C3 glomerulopathy are not associated with a monoclonal gammopathy. The percentages for MM, MGRS and other haematological conditions relate to the group of patients who do have a monoclonal gammopathy. <sup>d</sup>Patients over the age of 50 years. <sup>e</sup>In these patients, the glomerular deposits show light-chain restriction or stain for IgG without light chains, both by frozen tissue and paraffin tissue immunofluorescence (as in 15–17% of patients with fibrillary glomerulonephritis).



# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

## Δεδομένα από τη Mayo Clinic

### Kidney Involvement of Patients with Waldenström Macroglobulinemia and Other IgM-Producing B Cell Lymphoproliferative Disorders

Larissa Higgins,<sup>1</sup> Samih H. Nasr,<sup>2</sup> Samar M. Said,<sup>2</sup> Prashant Kapoor,<sup>3</sup> David Dingli,<sup>3</sup> Rebecca L. King,<sup>4</sup> S. Vincent Rajkumar,<sup>3</sup> Robert A. Kyle,<sup>3</sup> Taxiarchis Kourelis,<sup>3</sup> Morie A. Gertz,<sup>3</sup> Angela Dispenziani,<sup>3</sup> Martha Q. Lacy,<sup>3</sup> Francis K. Buadi,<sup>3</sup> Stephen M. Ansell,<sup>3</sup> Wilson I. Gonsalves,<sup>3</sup> Carrie A. Thompson,<sup>3</sup> Fernando C. Fervenza,<sup>1</sup> Ladan Zand,<sup>1</sup> Yi L. Hwa,<sup>3</sup> Dragan Jevremovic,<sup>4</sup> Min Shi,<sup>2</sup> and Nelson Leung <sup>1,3</sup>

Divisions of  
<sup>1</sup>Nephrology and  
Hypertension and  
<sup>3</sup>Hematology and  
Divisions of  
<sup>2</sup>Anatomic Pathology  
and Pathology and  
<sup>4</sup>Hematopathology,  
Mayo Clinic,  
Rochester, Minnesota

*Clin J Am Soc Nephrol* 13: 1037–1046, 2018. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.13041117>

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

## Δεδομένα από τη Mayo Clinic

- 1363 ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom ή B-χρόνια λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα από τη Mayo Clinic μεταξύ 1996 και 2015
- Κριτήρια επιλογής
  - Ανιχνεύσιμη IgM μονοκλωνική πρωτεΐνη με ανοσοκαθήλωση
  - Διαθέσιμη ΟΜΒ
  - Διαθέσιμη βιοψία νεφρού
- Απομονώθηκαν 57 ασθενείς που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια
  - Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (n=42)
  - MGRS (n=8)
  - MGUS (n=1)
  - Λέμφωμα οριακής ζώνης ή CD5- λέμφωμα (n=4)
  - Μονοκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (n=2)

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Δεδομένα από τη Mayo Clinic

Κατηγορίες Νεφρικής Βλάβης

Table 1. Kidney lesions of patients with Waldenström macroglobulinemia and other IgM monoclonal gammopathy

Group 1: Amyloid Glomerulopathy, N=19	Group 2: Nonamyloid Glomerulopathy, N=20	Group 3: Tubulointerstitial Lesions, N=8	Group 4: Nonparaprotein-Related Lesions, N=10
Monoclonal light-chain amyloidosis (16)	Cryoglobulinemic GN (12)	Lymphoma infiltration (4)	Minimal change disease (2)
Monoclonal light- and heavy-chain amyloidosis (2)	Immunotactoid GN (2)	Light-chain cast nephropathy (2)	Acute tubular necrosis (2)
Monoclonal light- and heavy-chain amyloidosis with membranous nephropathy (1) <sup>a</sup>	Intracapillary monoclonal deposits disease (2)	Lymphoma infiltration with light-chain cast nephropathy (1) <sup>a</sup>	Secondary PSGS (1)
	Proliferative GN with monoclonal Ig deposits (1)	Lymphoma infiltration and ANCA-associated GN (1) <sup>a</sup>	PSGS (1)
	Monoclonal IgG-associated membranous nephropathy (1)		Acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis (1)
	Light-chain deposition disease (1)		Diabetic nephropathy (1)
	Mesangial proliferative GN with minimal change disease and lymphoma infiltration (1) <sup>a</sup>		Immune complex-mediated proliferative GN (1)
			Thrombotic microangiopathy (1)

<sup>a</sup>More than one pathologic feature.

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

## Δεδομένα από τη Mayo Clinic

### Κλινικοεργαστηριακά Χαρακτηριστικά κατά Κατηγορία Νεφρικής Βλάβης I

Table 2. Demographics and characteristics at kidney biopsy of cohort of patients with Waldenström macroglobulinemia and other IgM monoclonal gammopathy

Characteristics	Monoclonal Gammopathy-Related Kidney Diseases	Amyloid	Nonamyloid	Tubulointerstitial Nephritides	Nonmonoclonal
N	47	19	20	8	10
Age (IQR), yr	63 (61–70)	64 (58–70)	63 (55–68)	64 (59–73)	63 (61–70)
Sex, men/women	31/16	14/5	12/8	5/3	8/2
Serum creatinine (IQR), mg/dl	1.8 (1.1–2.6)	1.8 (1–2.8)	1.4 (0.9–2.1)	2.3 (2–5.4) ←	2.1 (1.8–3.6)
eGFR (IQR), ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	35 (22–71)	41 (18–79)	42 (28–77)	25 (10–28)	30 (16–37)
Kidney impairment, %	67	63	58	100	90
Advanced kidney failure, %	16	16	11	29	13
History of CKD, %	13	11	11	25	10
Proteinuria (IQR), g/d	2.8 (1.1–8.0)	6.8 (2.4–12.4)	2.5 (0.6–3.6) ←	2.2 (0.2–4.6) ←	3.4 (1.8–17)
Nephrotic-range proteinuria, %	45	72	26 ←	29 ←	50
Hematuria, %	49	53	62	29 ←	17
Median serum albumin (IQR), g/dl	3.2 (2.3–3.6)	2.6 (1.7–3.6)	3.3 (2.8–4.1)	3.4 (3.1–3.7)	3.2 (2.3–3.9)
Hypertension, %	66	42	85 ←	75 ←	38
Edema, %	65	84	68	13 ←	50
Nephrotic syndrome, %	46	65	39	25 ←	20
<b>Timing of kidney biopsy, %</b>					
Kidney biopsy before bone marrow biopsy	21	16	25	25	40
Kidney biopsy within 1 wk of bone marrow biopsy	28	32	25	25	0
Kidney biopsy after bone marrow biopsy	51	53	50	50	60

IQR, interquartile range.

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ IgM ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

## Δεδομένα από τη Mayo Clinic

### Κλινικοεργαστηριακά Χαρακτηριστικά κατά Κατηγορία Νεφρικής Βλάβης II

Table 3. Hematologic characteristics of cohort of patients with Waldenström macroglobulinemia and other IgM monoclonal gammopathy

Laboratory Values at Kidney Biopsy	Amyloid Glomerulopathy	Nonamyloid Glomerulopathy	Tubulointerstitial Nephritides	Nonmonoclonal Gammopathy Related
No. of patients	19	20	8	10
<b>Hematologic diagnosis (%)</b>				
Waldenström macroglobulinemia	17 (90)	9 (45)	7 (88)	9 (90)
Monoclonal gammopathy of renal significance	2 (11)	6 (30)	0	1 (10) <sup>a</sup>
CD5-negative B cell lymphoma	0	2 (10)	0	0
Marginal zone lymphoma	0	1 (5)	1 (13)	0
Monoclonal B cell lymphocytosis/chronic lymphocytic leukemia	0	2 (10)	0	0
<b>Light-chain type (%)</b>				
κ	7 (37)	17 (85)	6 (75)	9 (90)
λ	11 (58)	1 (5)	2 (25)	1 (10)
Biclonal	1 (5)	2 (10)	0	0
Median K-to-L ratio (IQR)	1.79 (0.11–12.68)	3.49 (1.77–8.43)	4.82 (1.7–45.5)	2.14 (1.74–2.54)
Markedly (more than eight) abnormal Free Light Chain ratio, %	57	21	29	0
Median M spike at kidney biopsy (IQR), g/dl	1.2 (0.5–1.7)	0.2 (0–1.1)	0.9 (0.7–1.8)	0.7 (0–2.48)
Serum IgM (IQR), mg/dl	1415 (908–1972)	729 (183–2600)	2730 (644–6160)	2810 (606–3600)
B2-microglobulin (IQR), μg/ml	4.6 (2.0–10.8)	4.0 (2.4–7.4)	6.9 (5.8–21.9)	15.3 (9.4–21.7)
Median % LPL cells on BM biopsy (IQR)	25 (17.5–70)	10 (5–30)	40 (5–55)	45 (5.6–53.8)
Lymphoplasmacytic leukemic cells on BM biopsy >10%, %	91	43	71	63
Calcium (IQR), mg/dl	9.0 (8.4–9.8)	9.4 (8.7–9.8)	9.1 (8.7–9.6)	9.2 (8.7–9.9)
Median Hgb at kidney biopsy (IQR), g/dl	12.2 (10.8–13.8)	8.6 (8.0–13.1)	11.1 (6.4–12.2)	10.7 (9.7–11.5)
Hepatomegaly, %	16	0	0	0
Splenomegaly, %	11	10	13	40
Lymphadenopathy, %	39	25	25	20
Time from first detection of IgM MG to kidney biopsy, mo (IQR)	23.2 (6–191)	1.1 (0.2–6)	0.8 (0.5–40)	12.4 (6–61)
<b>Cryoglobulins: no. of patients tested (%)</b>	4 (21)	16 (80)	6 (75)	
Positive cryoglobulin, %	0	63	0	
Type 1, %	0	25	0	
Type 2, %	0	38	0	
<b>Complement: % patients tested</b>	21	70	13	
Low C3 (<75 mg/dl)	25	50	100	
Low C4 (<14 mg/dl)	50	64	100	
<b>Patients tested for hepatitis B and C, %</b>	72	80	75	
Hepatitis B positivity in those tested	0	0	0	
Hepatitis C positivity in those tested	7	6	0	
<b>Patients tested for rheumatoid factor, %</b>	17	50	25	
Rheumatoid factor positive in those tested	33	40	50	

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Προσβολή νεφρών στα Λεμφώματα

- Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα
  - DLBCL
  - Λεμφοβλαστικό λέμφωμα
  - Λέμφωμα Burkitt
  - Οζώδη λεμφώματα
  - Εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης
- 
- ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΑΚΤΙΝΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ;

# ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Προσβολή νεφρών στα Εξωλεμφαδενικά Λεμφώματα Οριακής Ζώνης

**Table 1.** Frequency of individual anatomic localizations of nongastric EMZL based on 2001–2009 SEER-18 results, encompassing ~28% of the US population

Frequent localizations (>10%)			Rare localizations (1–10%)			Very rare localizations (<1% but measurable)		
site	<i>n</i>	%	site	<i>n</i>	%	site	<i>n</i>	%
Ocular adnexa	1,026	20.5	Breast	263	5.3	Bladder	40	0.8
Skin	692	13.9	Head and neck <sup>1</sup>	258	5.2	Nasal cavity <sup>2</sup>	36	0.7
Lung	680	13.6	Thyroid	174	3.5	Liver <sup>2</sup>	32	0.6
Salivary glands	638	12.8	Soft tissue	170	3.4	Bones/joints	24	0.5
Intestine		13.2	Kidney <sup>2</sup>	51	1.0	Nonbrain CNS <sup>2</sup>	23	0.5
Small	258	5.2				Brain	21	0.4
Large	399	8.0				Pleura	20	0.4
						Thymus <sup>3</sup>	20	0.4
						Prostate	17	0.34

## ΣΥΝΟΨΗ – ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΚΛΟΓΗΣ

- Λεύκωμα ούρων 24ώρου, ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση, Κρυοσφαιρίνες
- Βιοψία Νεφρού
- Μυελόγραμμα και Οστεομυελική Βιοψία
- Αξονικές τομογραφίες και low-dose CT οστών
  
- Η παραπρωτεϊναιμία προϋπήρχε ή αποτελεί νέο εύρημα;
  - Στα πλαίσια του MALT ;
  - νέα MGRS ή επίσημο νόσημα: Νέα MGUS ή Waldenstrom-like (MYD88) ή και IgM μυέλωμα ;