



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

***«Άνδρας 68 ετών με οξεία νεφρική
ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία και
μονοκλωνική γαμμαπάθεια»***

Σταύρος Παντελάκος, Ειδικευόμενος Ιατρός
Χριστίνα Βουρλάκου, Διευθύντρια
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Παθολογοανατομικό τμήμα
Συντονίστρια Διευθύντρια Δ. Ροντογιάννη

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Τα δύο κυλινδρικά τεμαχίδια περιλαμβάνουν κυρίως φλοιώδη μοίρα του νεφρού με σαράντα τέσσερα (44) σπειράματα και μικρό τμήμα της μυελώδους μοίρας αυτού.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

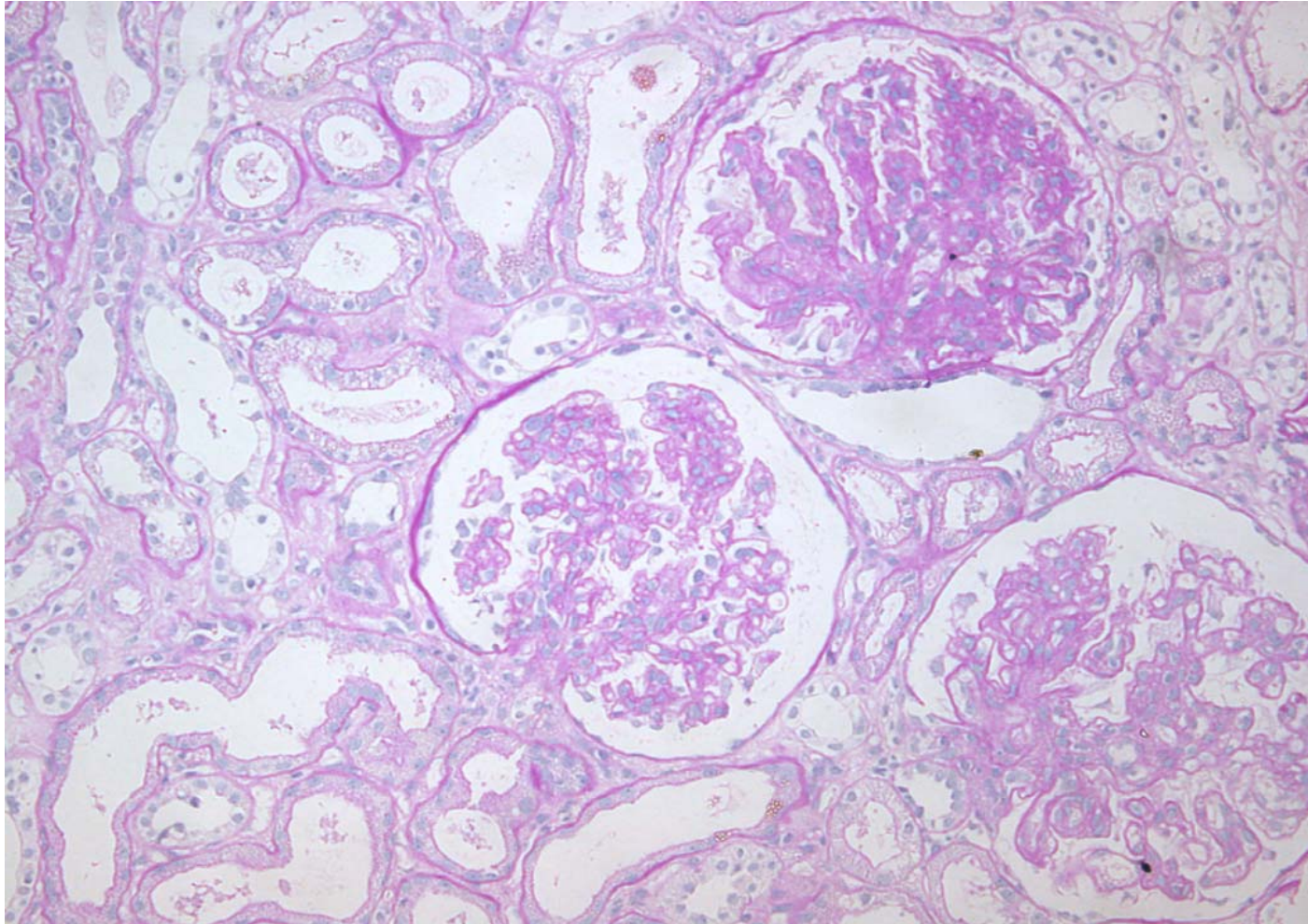
Σπειράματα: Τα επτά (7) σπειράματα (16%) βρίσκονται σε τελικό στάδιο ρίκνωσης των τριχοειδικών τοιχωμάτων και ολοσπειραματικής σκλήρυνσης ισχαιμικής πιθανότερα αιτιοπαθογένειας και τα περισσότερα από τα υπόλοιπα τριάντα επτά (37) σπειράματα εμφανίζουν **πάχυνση των τριχοειδικών τοιχωμάτων με διπλό περίγραμμα [capillary wall thickening with double contours]** και **υπερπλασία του μεσαγγείου [mesangial increase]** συνδυασμός ο οποίος χαρακτηρίζει το **μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο σπειραματοπάθειας [membranoproliferative pattern]**.

Συνυπάρχουν ευρήματα σκλήρυνσης του μεσαγγείου [mesangial sclerosis] καθώς και ευρήματα ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας.

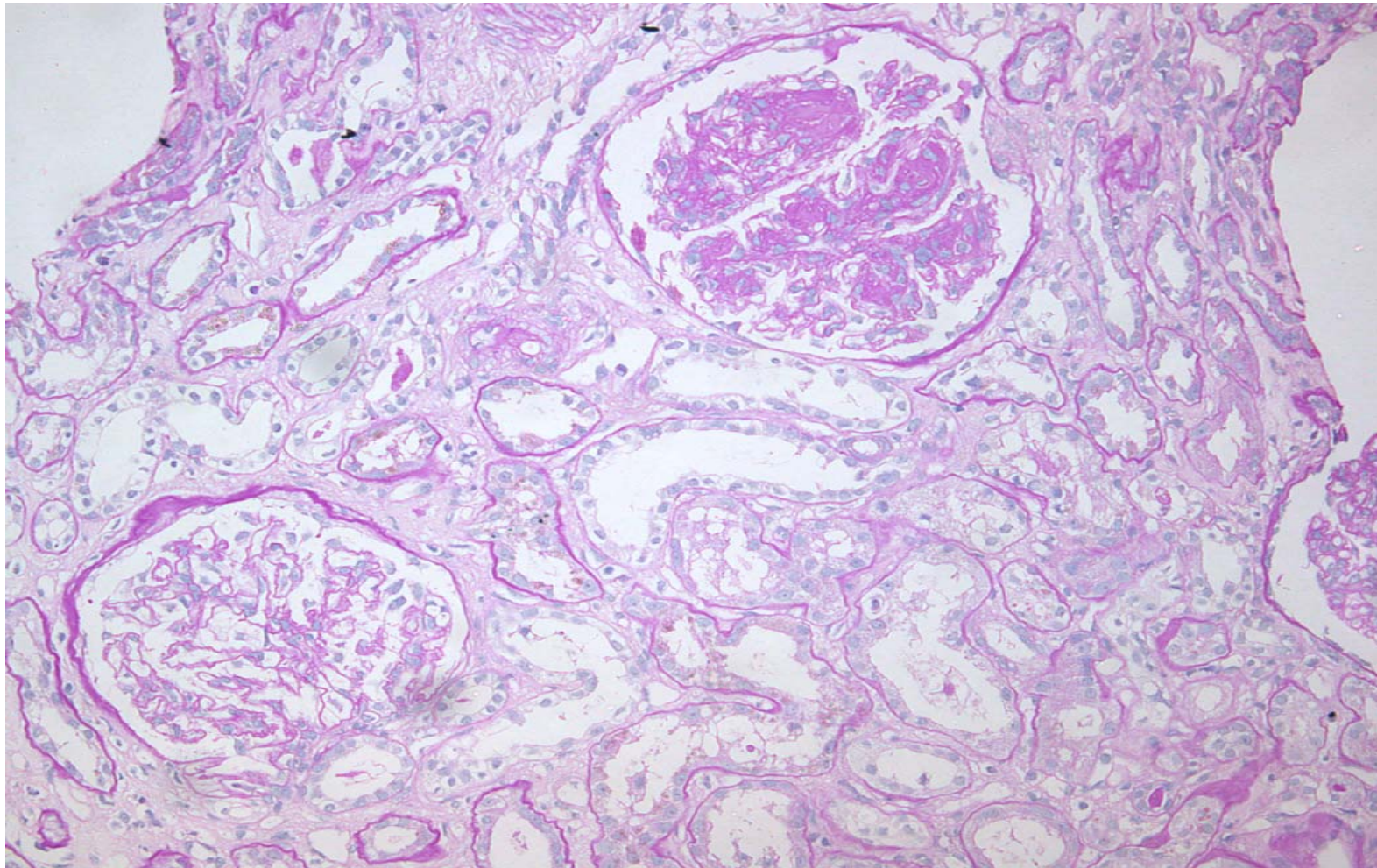
Τα ανωτέρω ευρήματα εμφανίζουν ανομοιογενή κατανομή τόσο στο κάθε σπείραμα ξεχωριστά όσο και στο σύνολο των σπειραμάτων.

Μικροσυμφυτικές αλλοιώσεις μεμονωμένων λοβίων με την κάψα Bowman ή ευρήματα ενδοκαψικής ίνωσης σε λίγα σπειράματα και τμηματική πάχυνση αυτής σε αρκετά σπειράματα.

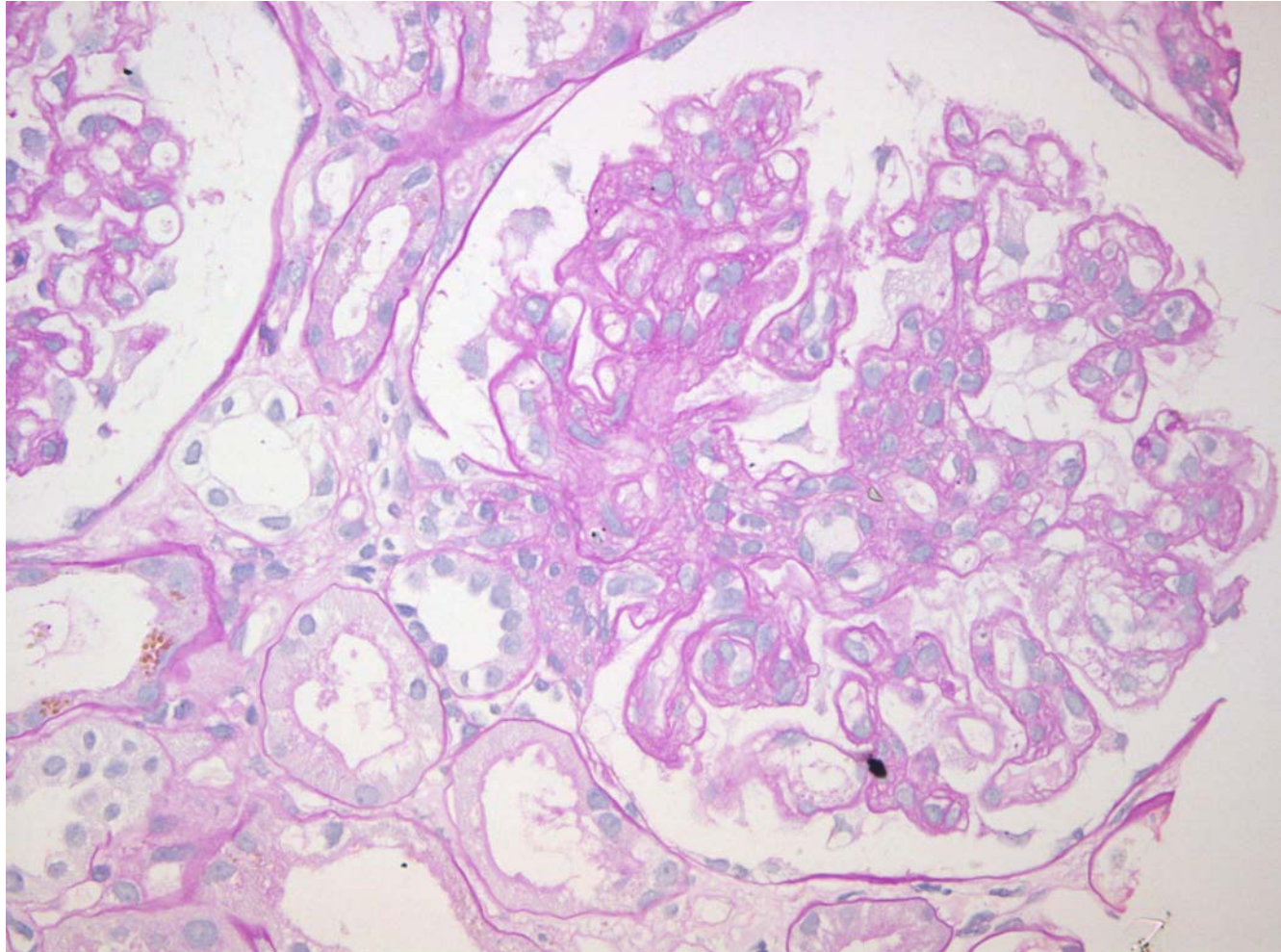
Απουσία νεκρωτικών αλλοιώσεων και ανάπτυξης μηνοειδών σχηματισμών.



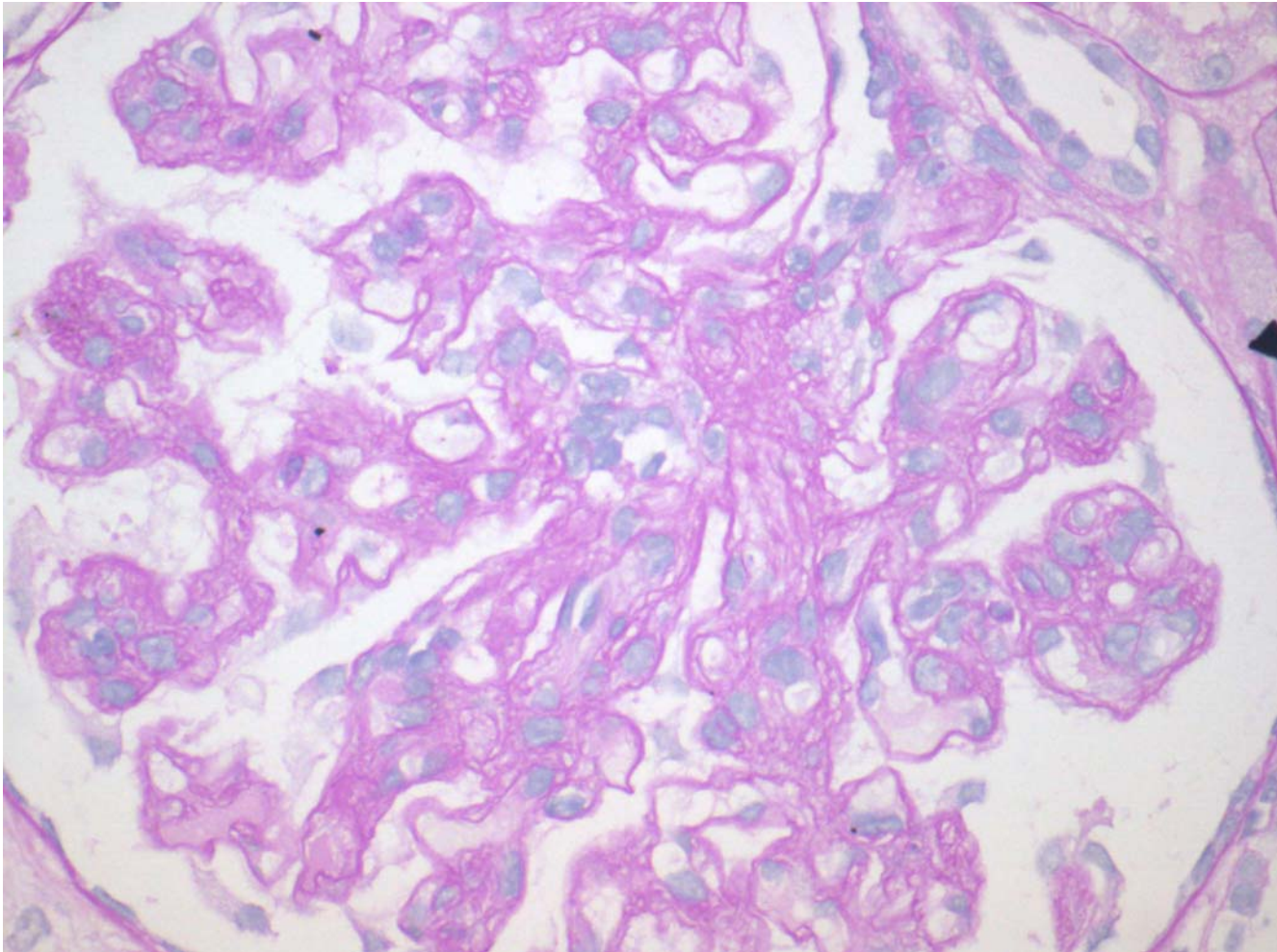
Διόγκωση των σπειραμάτων λόγω διάχυτης υπερπλασίας του μεσαγγείου [mesangial increase] [PAS x 100]



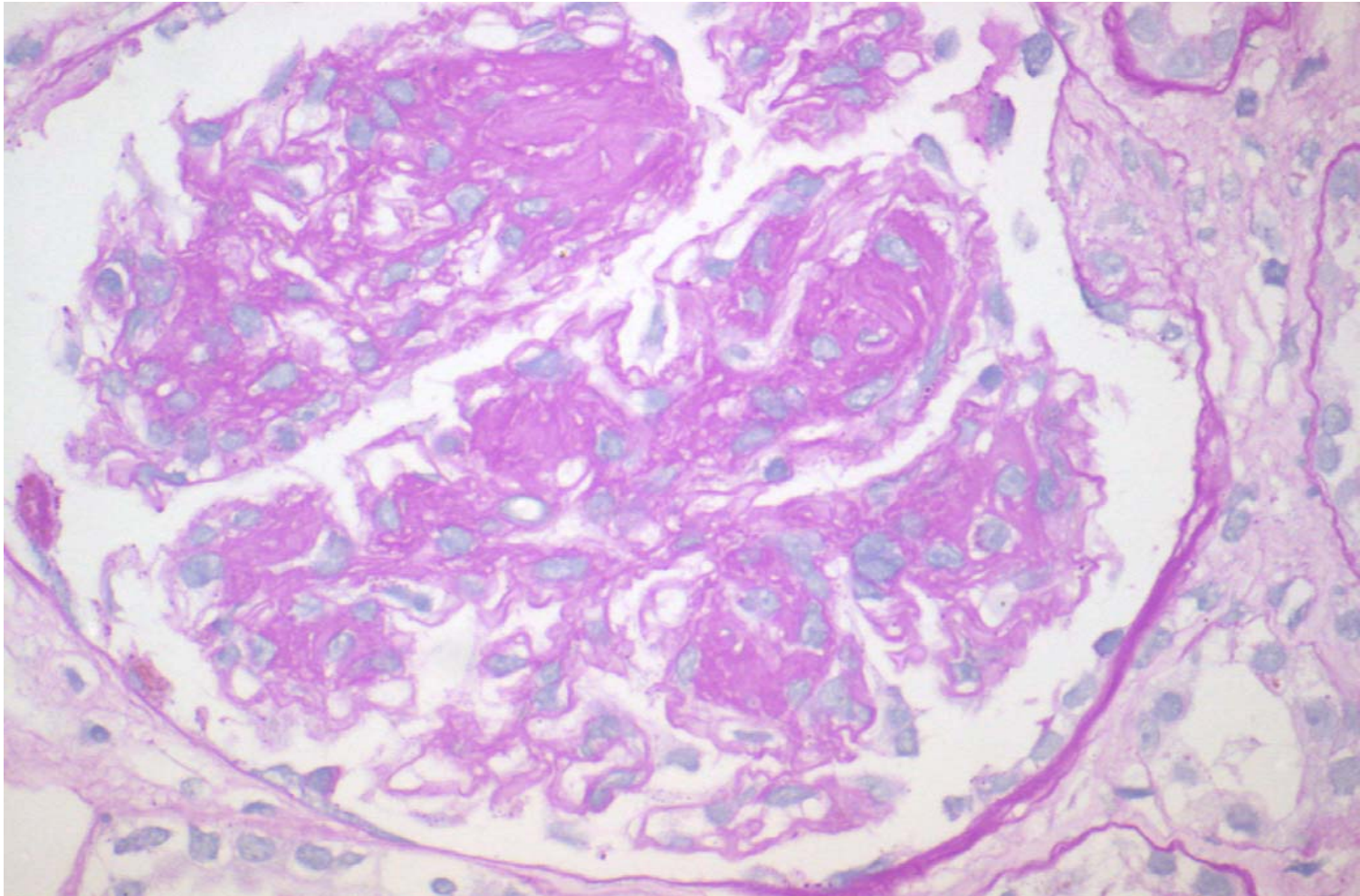
Επίταση της λοβίωσης του ενός σπειράματος, με υπερπλασία του μεσαγγείου ή και ενδοτριχοειδική υπερπλασία με συμπαγοποίηση λοβίων [PAS x 100]



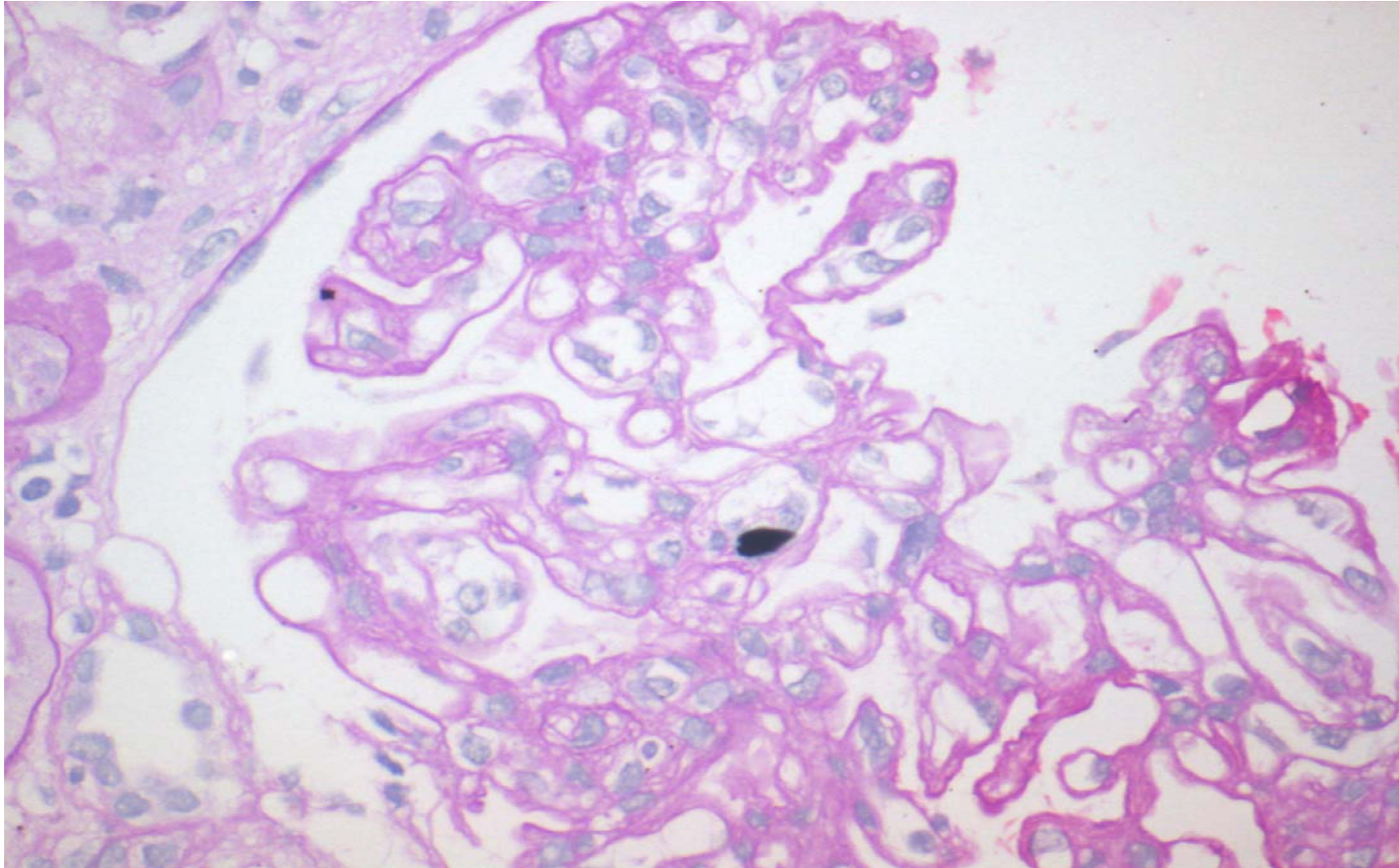
Πάχυνση και αναδιπλασιασμός περιφερικών τριχοειδικών τοιχωμάτων με διπλό περίγραμμα [capillary wall thickening with double contours] [PAS x 200]



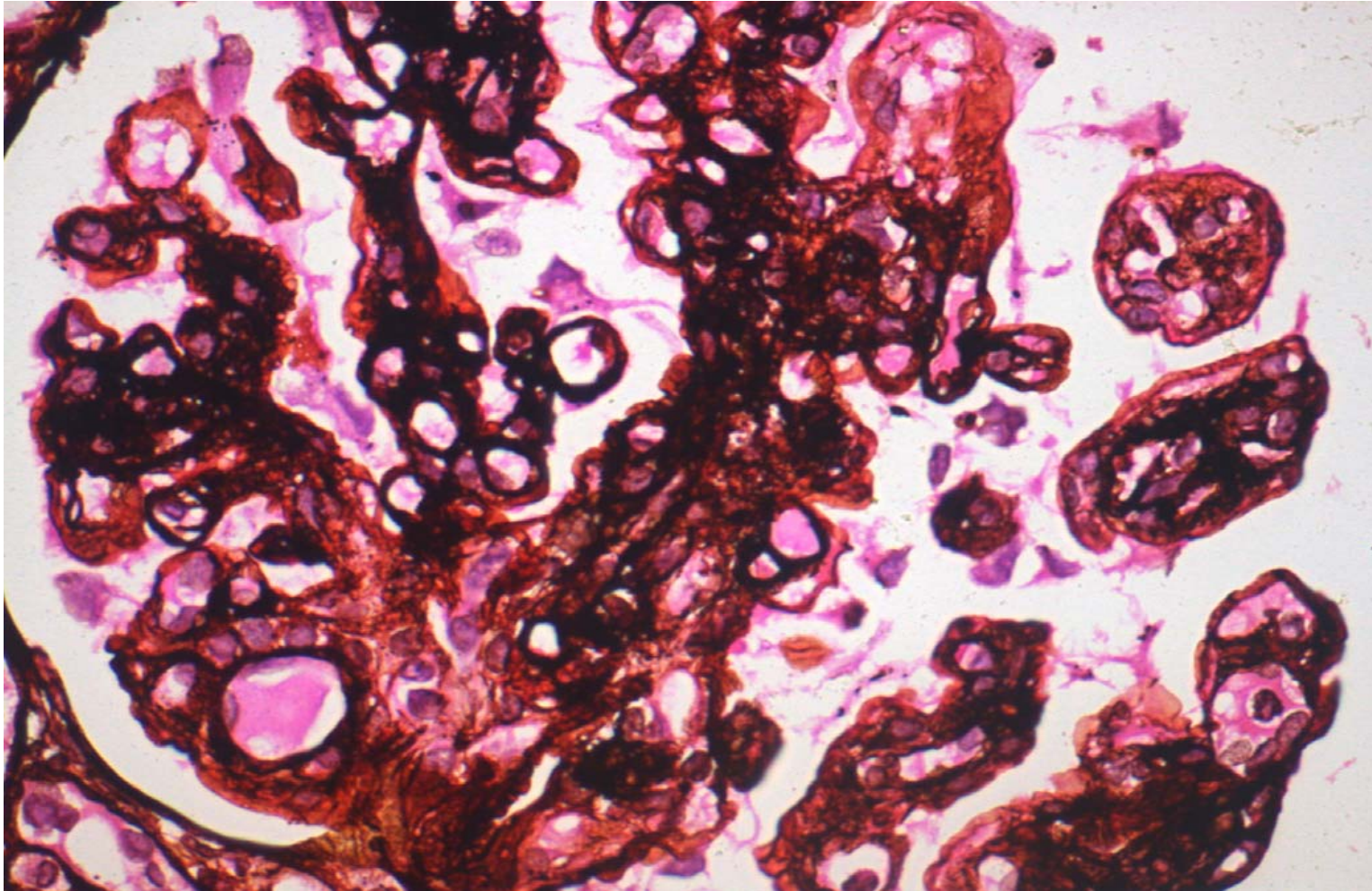
Συνδυασμός ο οποίος χαρακτηρίζει συνήθως το μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο σπειραματοπάθειας [membranoproliferative pattern]. [PAS x 400]



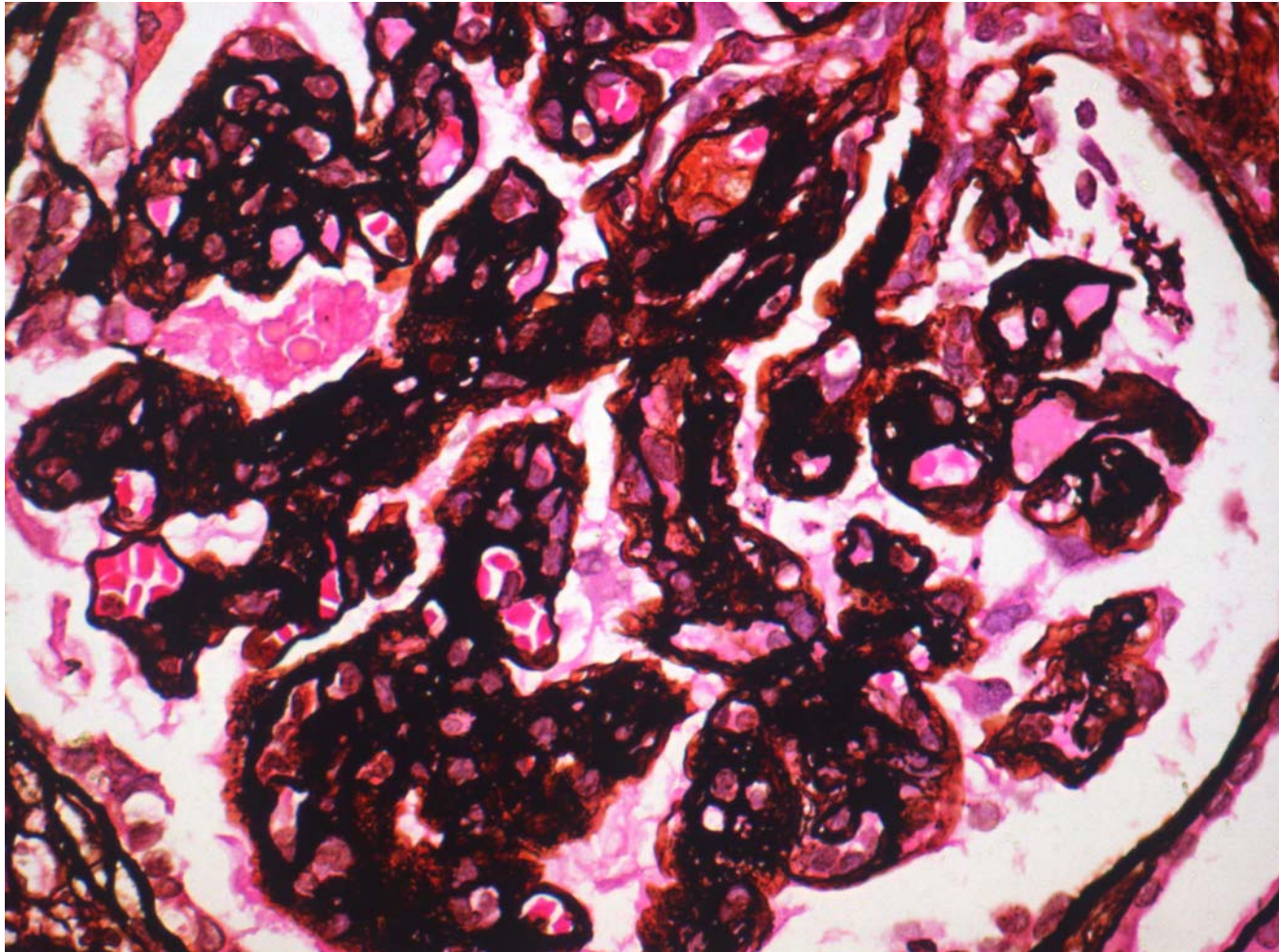
Παρόμοια ευρήματα υπερπλασίας του μεσαγγείου, ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας, συμπαγοποίησης λοβίων και αναδιπλασιασμού περιφερικών τριχοειδικών τοιχωμάτων . [PAS x 400].



Μεμβρανοϋπερπλαστικού τύπου εικόνα [PAS x 400]



Πάχυνση και αναδιπλασιασμός περιφερικών τριχοειδικών τοιχωμάτων.
Ενδοτριχοειδική υπερπλασία. [PASM x 400]



Παρόμοια ευρήματα [PASM x 400]

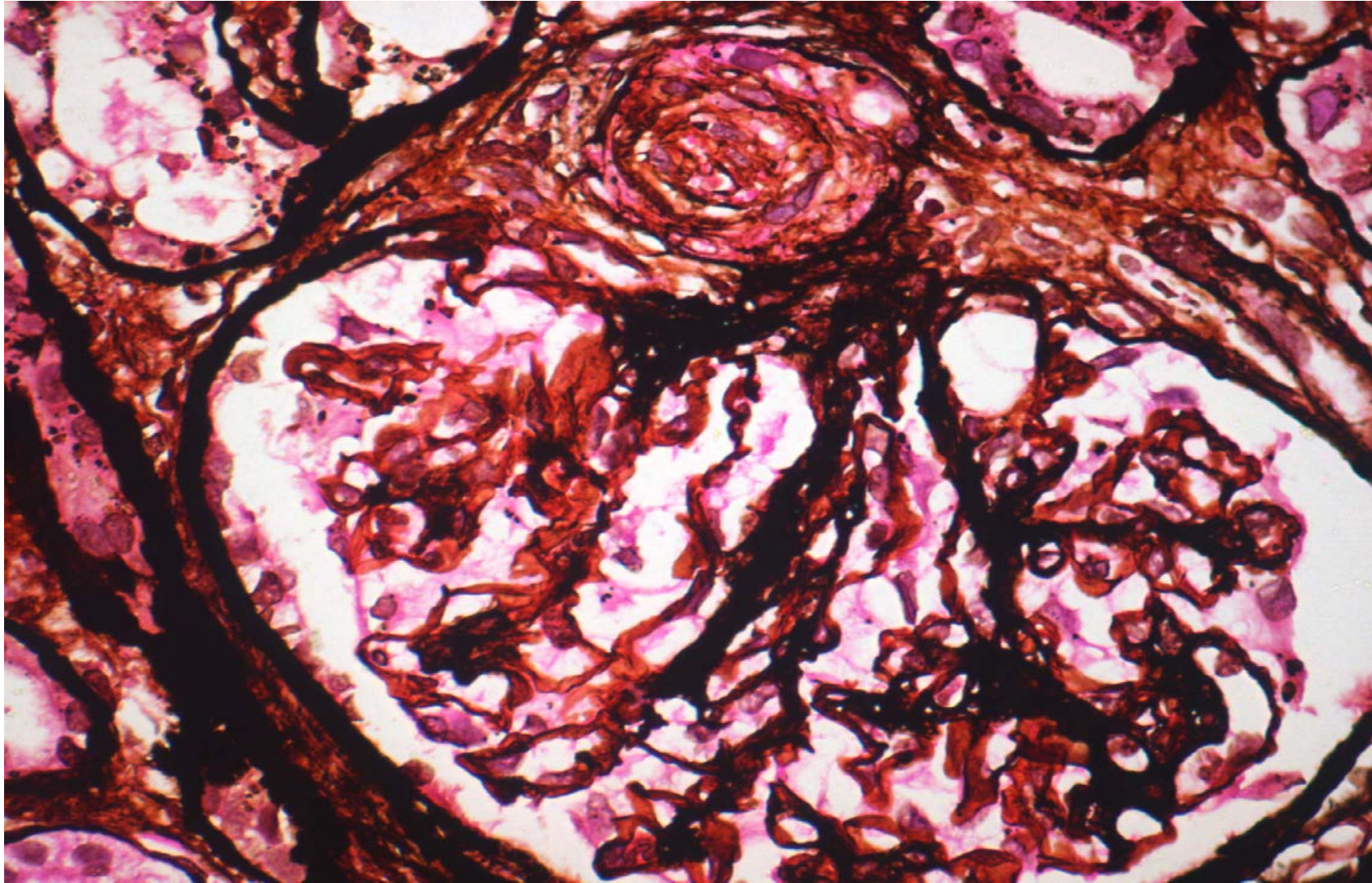
Ουροφόρα Σωληνάρια: Μικρές ομάδες ατροφικών σωληναρίων ή σωληναρίων με πάχυνση και αναδιπλασιασμό της βασικής τους μεμβράνης στις περιοχές των σκληρυσμένων σπειραμάτων. Ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων του τύπου της κενотоπίωσης του κυτταροπλάσματος ή της εστιακής απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων. Σπάνιοι λευκωματούχοι κύλινδροι.

Διάμεσος Ιστός: Μικρής έκτασης περιοχές χαλαρής ή μέτρια πυκνής ίνωσης του διάμεσου ιστού σε έκταση η οποία δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 10% της συνολικής έκτασης αυτού οι οποίες συνδυάζονται με αραιές φλεγμονώδεις διηθήσεις λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.

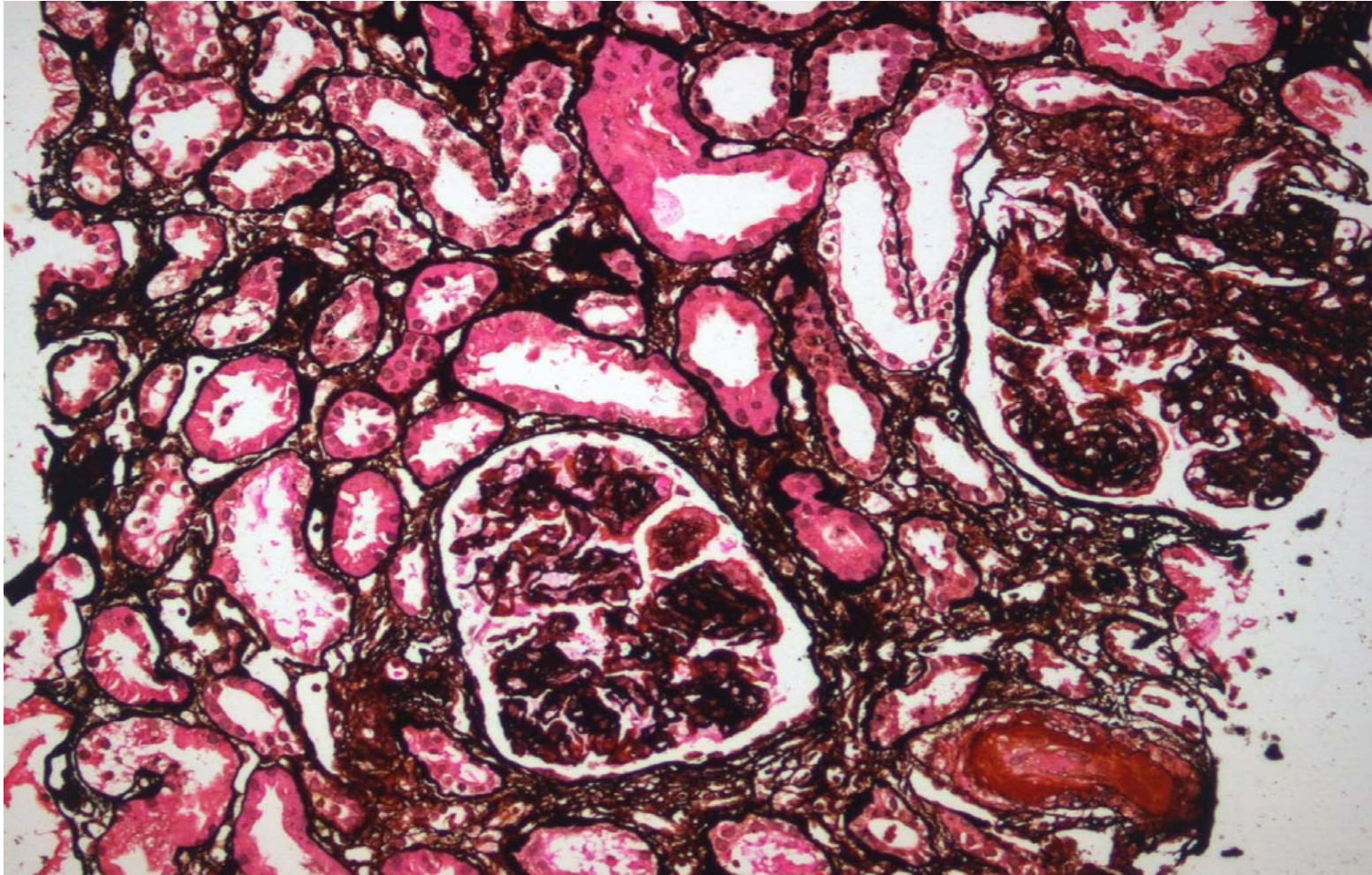
Αγγεία: Ευμεγέθεις **υπενδοθηλιακές υαλοειδείς εναποθέσεις [hyaline deposits]** στο τοίχωμα αρτηριδίων καθώς και **υπερπλασία του τοιχώματος** με κενотоπίωση των μυοκυττάρων ευρήματα τα οποία σε συνδυασμό προκαλούν **σημαντική στένωση** του αυλού.

Ομόκεντρη ινώδης υπερπλασία του έσω χιτώνα πάχυνση και αναδιπλασιασμός [**fibrous intimal thickening with concentric lamination (onion skin)**] αρκετών εκ των μικρού και μέσου μεγέθους μεσολοβίδων αρτηριών. Απουσία ευρημάτων ινδοειδούς νέκρωσης. Η μία μεγάλου μεγέθους μεσολοβίδα αρτηρία που περιλαμβάνεται στο δείγμα δεν φαίνεται να εμφανίζει αξιοσημείωτες μικροσκοπικές αλλοιώσεις.

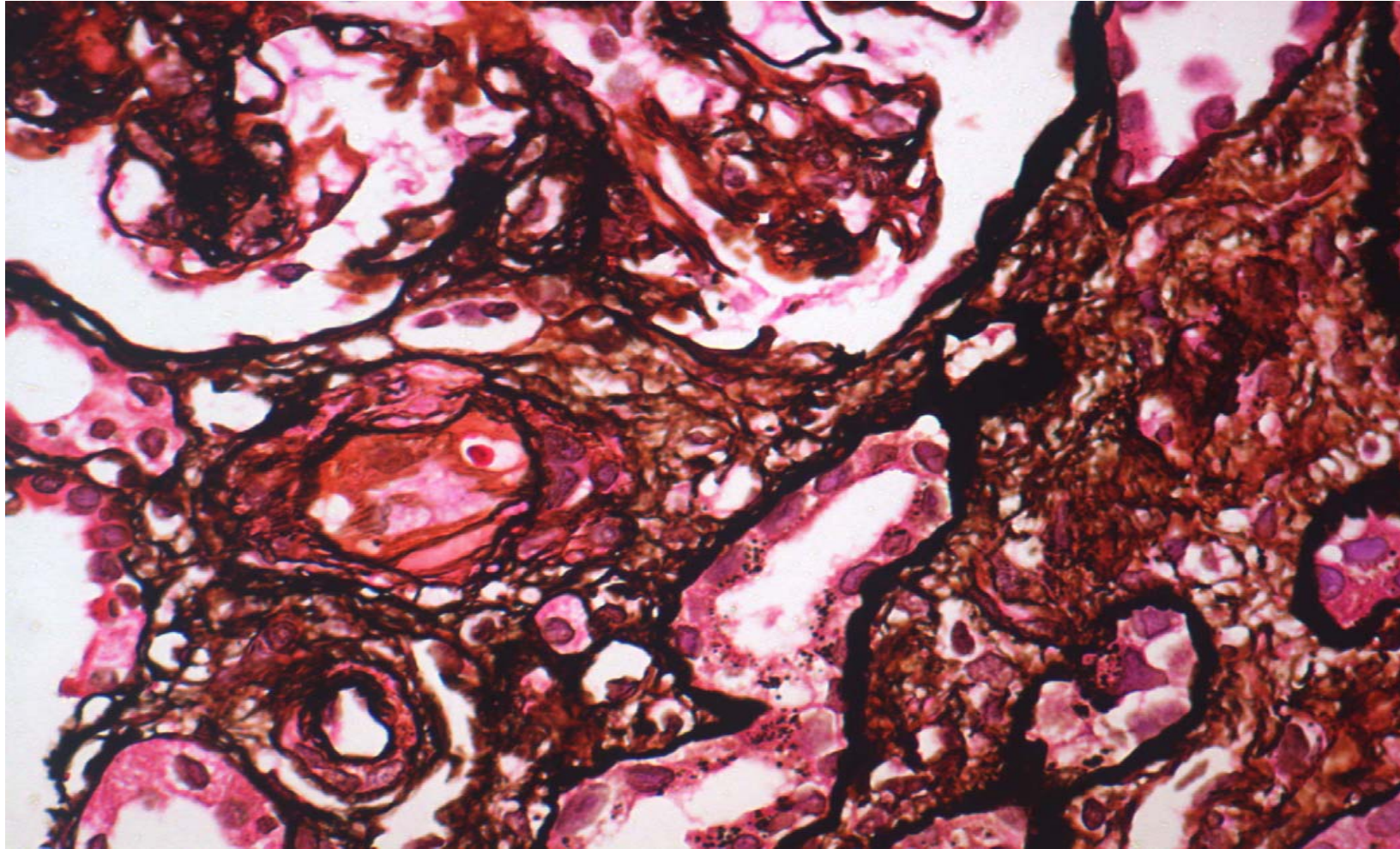
Η δοκιμασία ανίχνευσης αμυλοειδούς **Congo red** απέβη **αρνητική**.



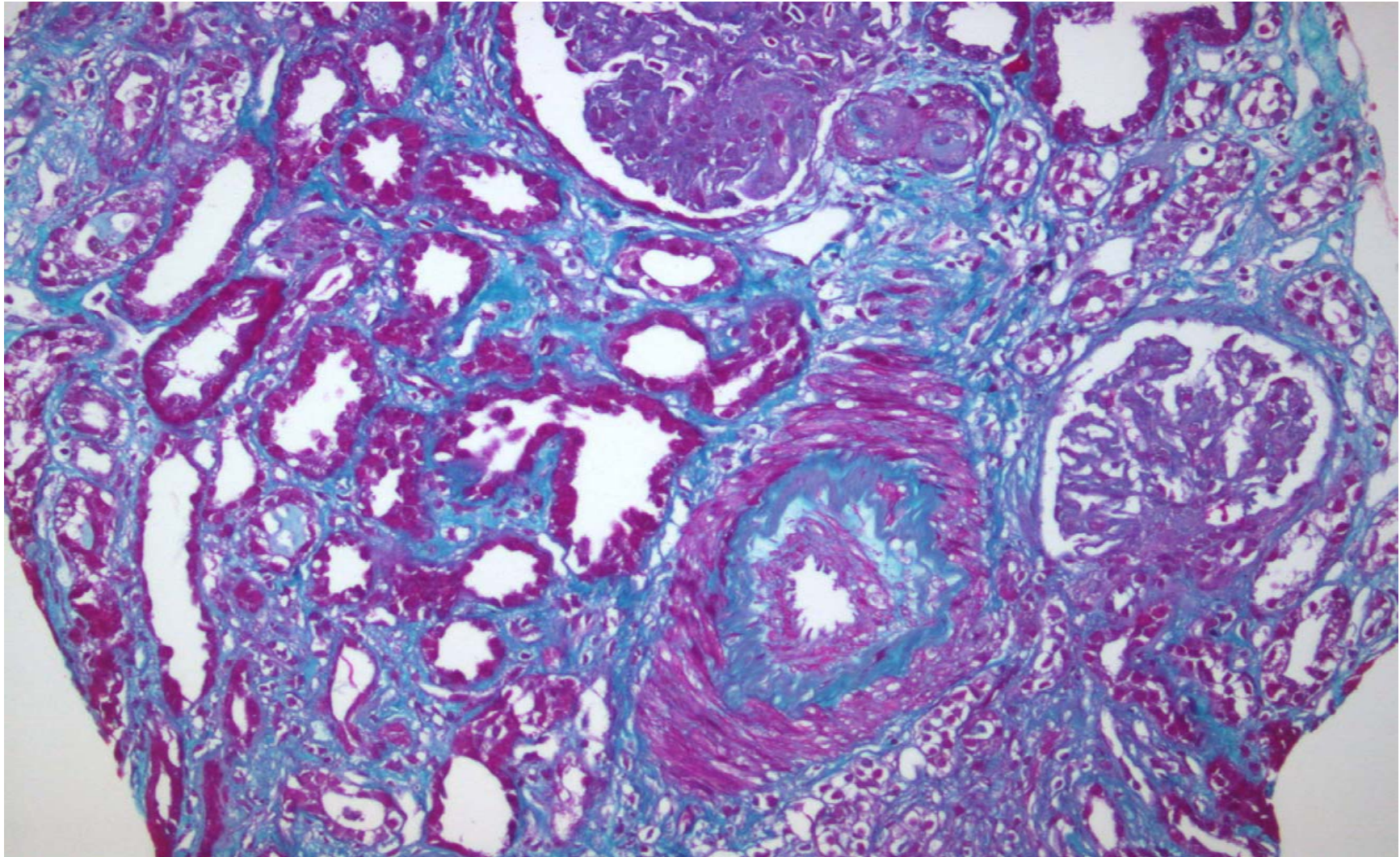
Ευμεγέθεις υπενδοθηλιακές υαλοειδείς εναποθέσεις [hyaline deposits] στο τοίχωμα αρτηριδίων καθώς και υπερπλασία του τοιχώματος με κενοτοπίωση των μυοκυττάρων ευρήματα τα οποία σε συνδυασμό προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού σε παρασπειραματικό αρτηρίδιο. Το σπείραμα φαίνεται σχετικά ρικνωτικό λόγω ισχαιμίας. [PASM x 400].



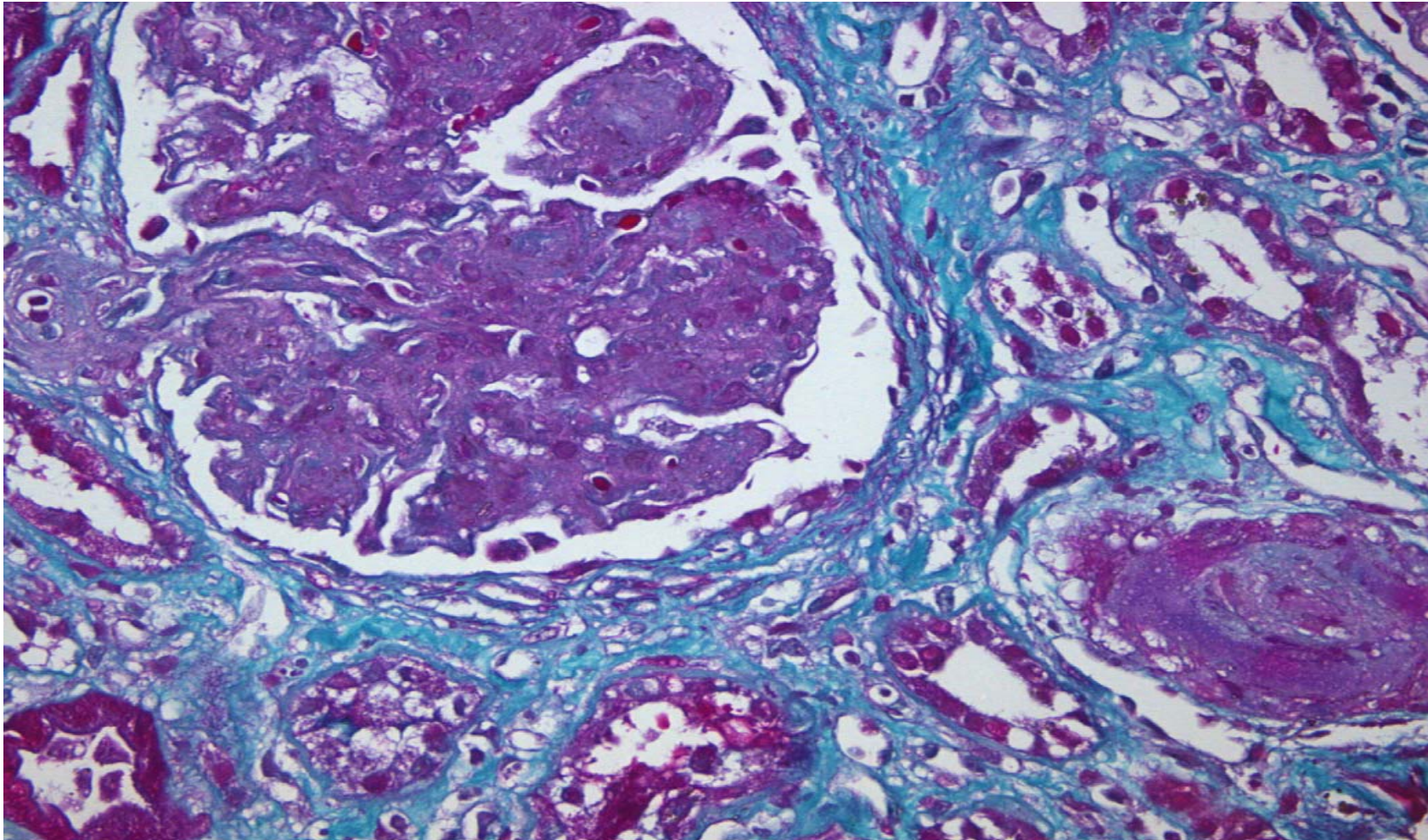
Τα παρασπειραματικά αρτηρίδια εμφανίζουν σημαντική στένωση του αυλού. Αξιοσημείωτες και ευμεγέθεις υπενδοθηλιακές, υαλοειδείς εναποθέσεις στην μικρού μεγέθους μεσολοβίδα αρτηρία με πρόκληση ομοίως στένωσης – απόφραξης του αυλού. [PASM x 100]



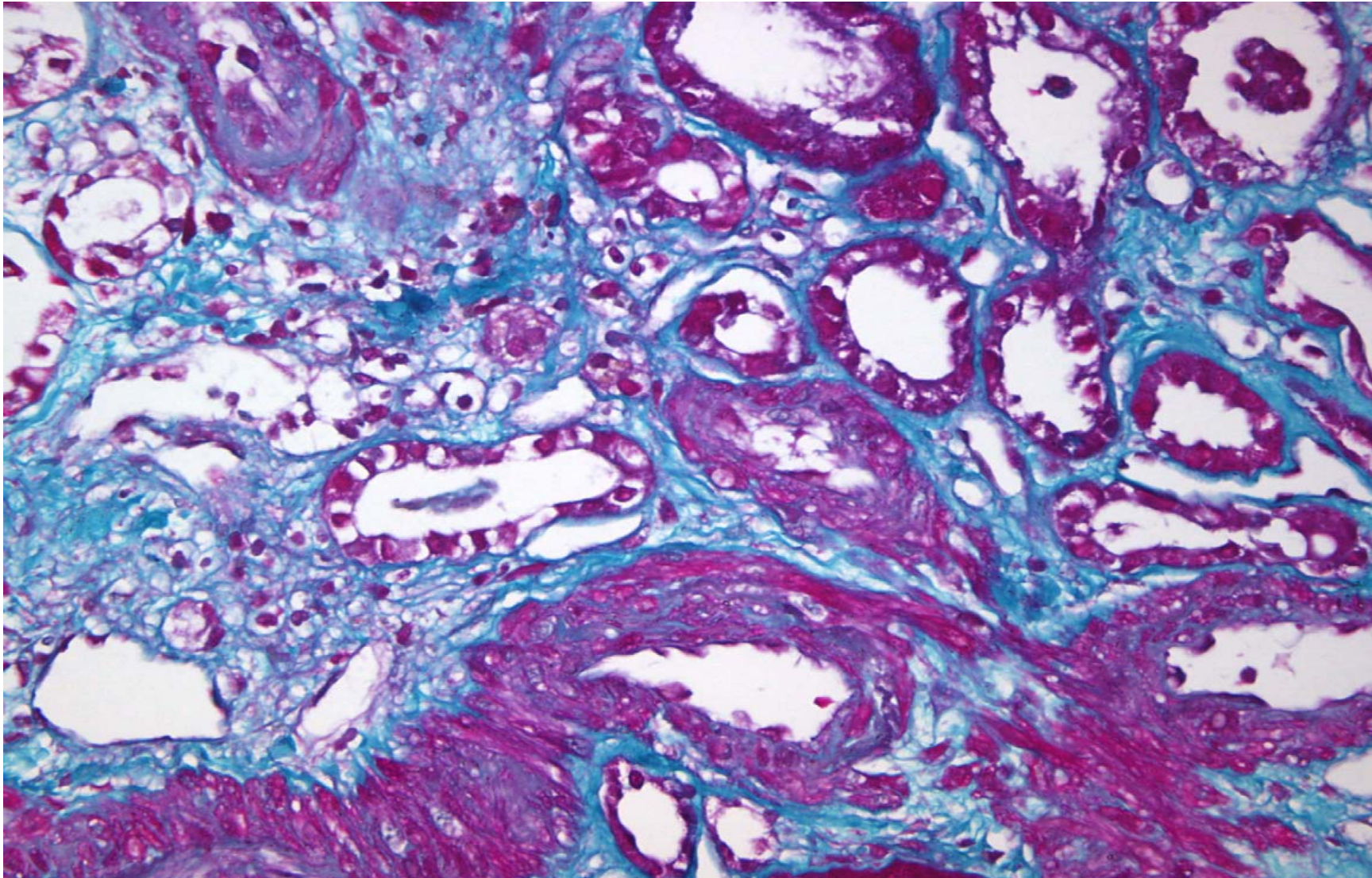
Παρόμοια ευρήματα ευμεγέθων, υπενδοθηλιακών, υαλοειδών εναποθέσεων σε παρασπειραματικά αρτηρίδια. [PASM x 200].



Ομόκεντρη ινώδης υπερπλασία του έσω χιτώνα, πάχυνση και αναδιπλασιασμός [fibrous intimal thickening with concentric lamination (onion skin)] αρκετών εκ των μικρού και μέσου μεγέθους μεσολοβίδων αρτηριών. Απουσία ευρημάτων ινιδοειδούς νέκρωσης. [Masson x 100]



Παρόμοια ευρήματα στένωσης του αυλού μικρού μεγέθους αγγείων.
Περιοχή ίνωσης του διάμεσου ιστού και ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις
των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων. [Masson x 200]



Ίνωση του διάμεσου ιστού, εκφυλιστικές αλλοιώσεις των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων και σπάνια φλεγμονώδη κύτταρα. [Masson x 200]

Ανοσοϊστολογική Εξέταση - Ανοσοφθορισμός:

Το κυλινδρικό τεμαχίδιο μήκους 0.4εκ. περιλαμβάνει οκτώ (8) σπειράματα εκ των οποίων τα τρία (3) φαίνονται σκληρυσμένα.

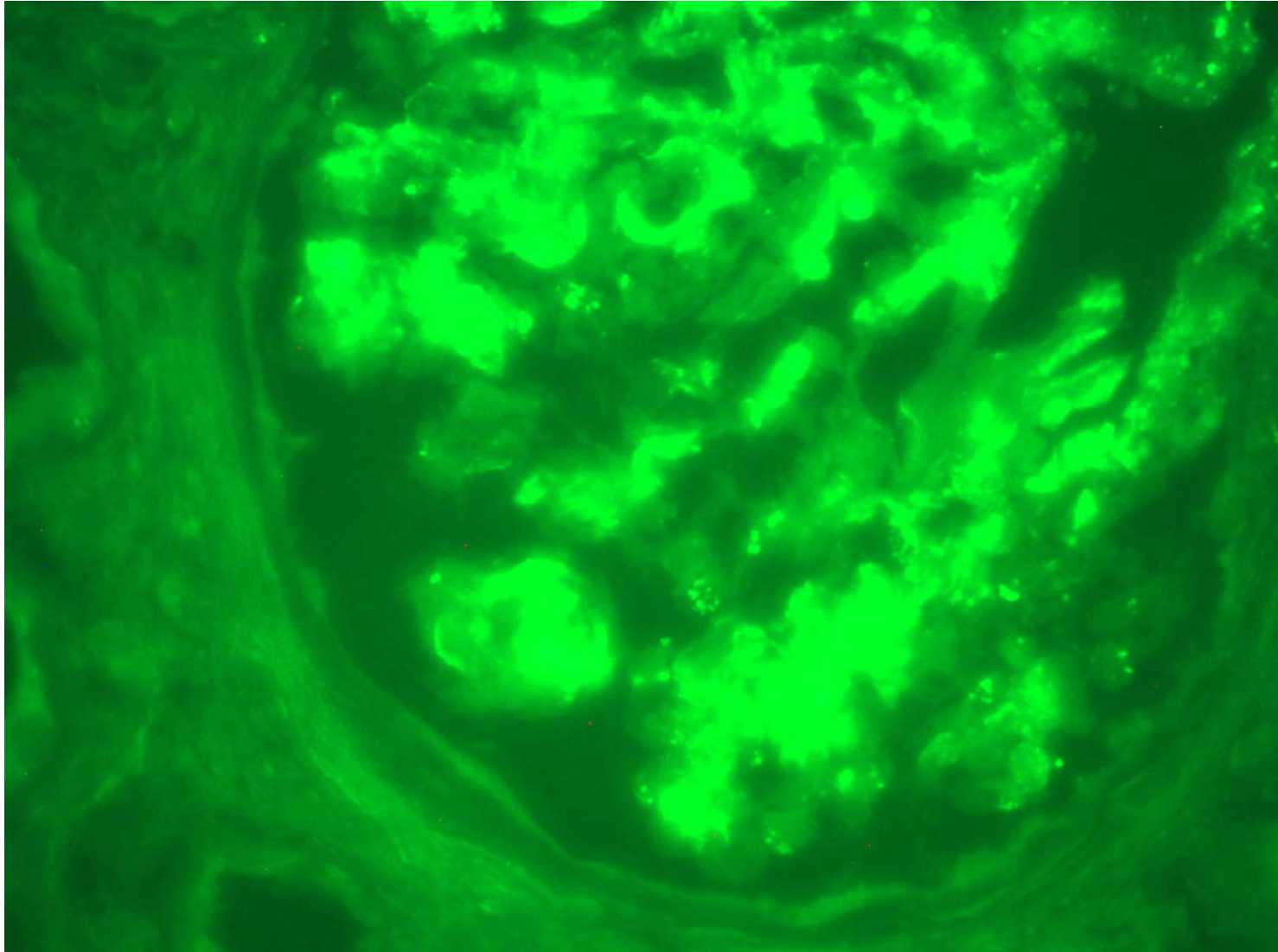
Η δοκιμασία με τα διάφορα αντισώματα έδειξε:

IgG, κ λ ελαφρές αλύσσεις: ασθενή (+) γραμμοειδή [linear] ή συρρέουσα μικροκοκκιώδη καθήλωση στην περιφέρεια των λοβίων των σπειραμάτων ή κατά μήκος των τριχοειδικών τοιχωμάτων

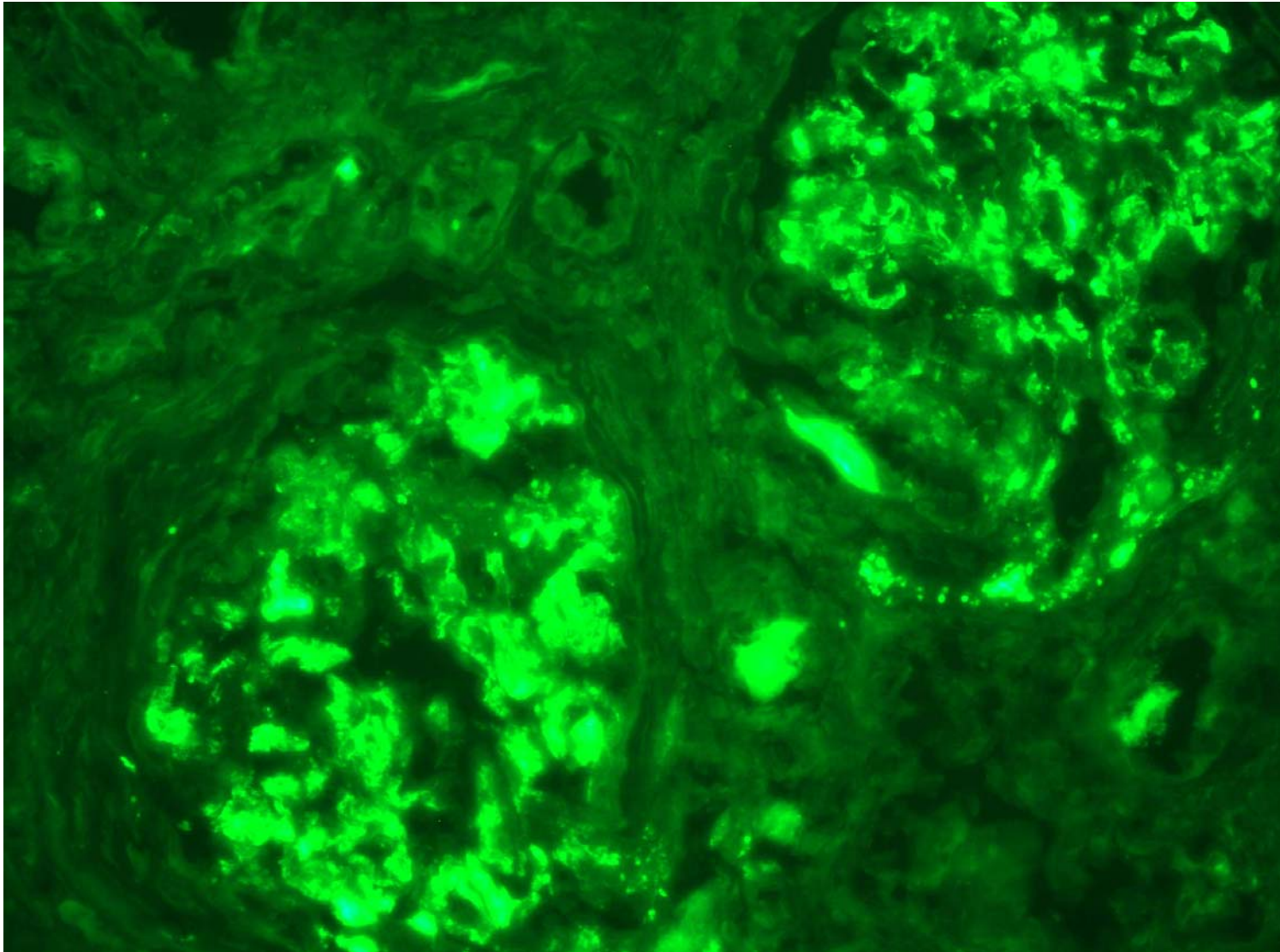
C3: έντονη (+++) τμηματική / ανομοιογενή ή και διάχυτη συρρέουσα μικροκοκκιώδη καθήλωση στο μεσάγγειο, την περιφέρεια των λοβίων ή και κατά μήκος των τριχοειδικών τοιχωμάτων στο σύνολο των σπειραμάτων, στο τοίχωμα αρτηριδίων και τις βασικές μεμβράνες ομάδων ουροφόρων σωληναρίων.

IgA, IgM: ασθενή (+) ή μέτρια έντονη (+++) στο μεσάγγειο ή και την περιφέρεια των λοβίων των πλείστων των σπειραμάτων.

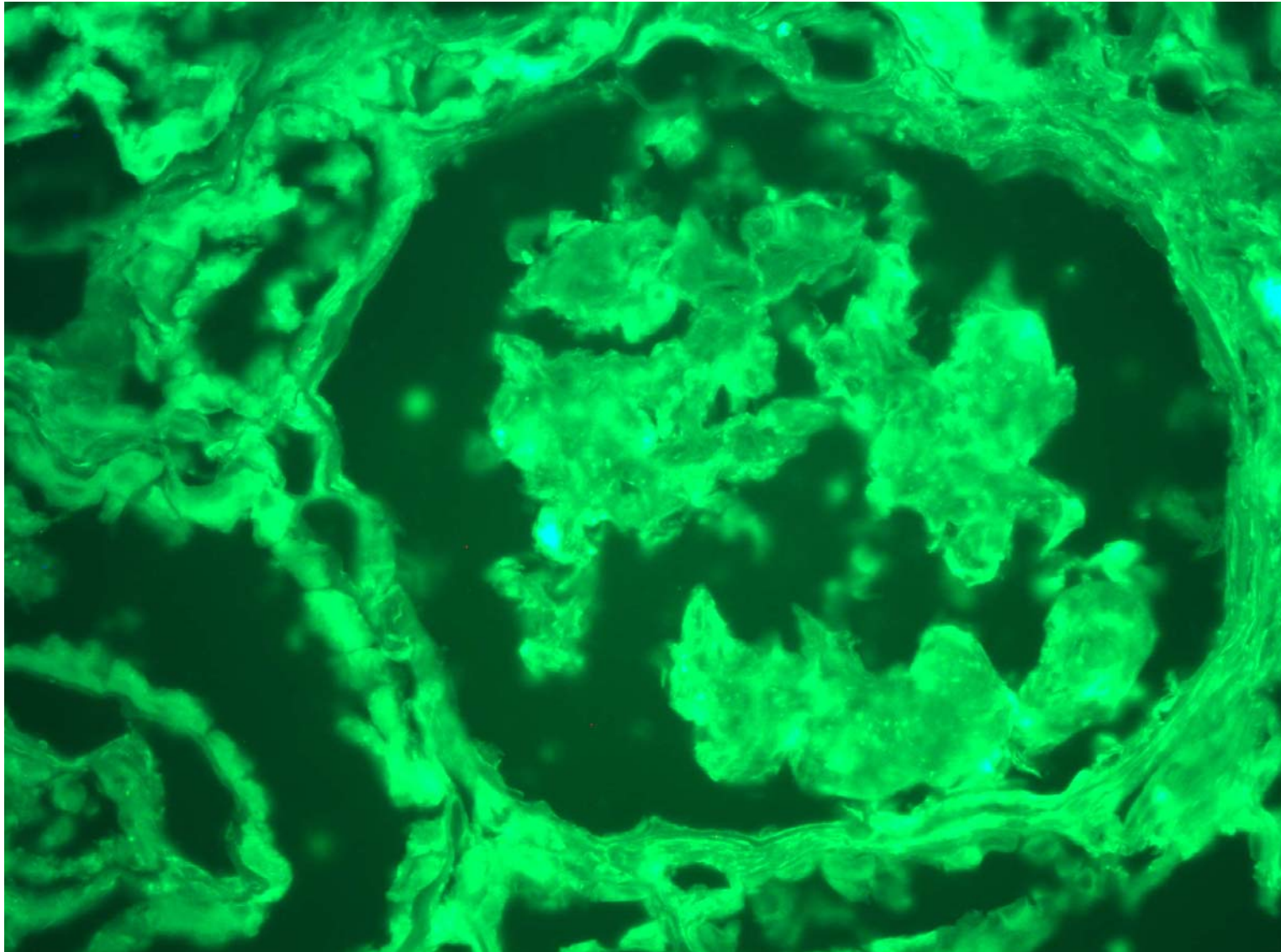
C1q, C4, Fibrinogen και Albumin: (-).



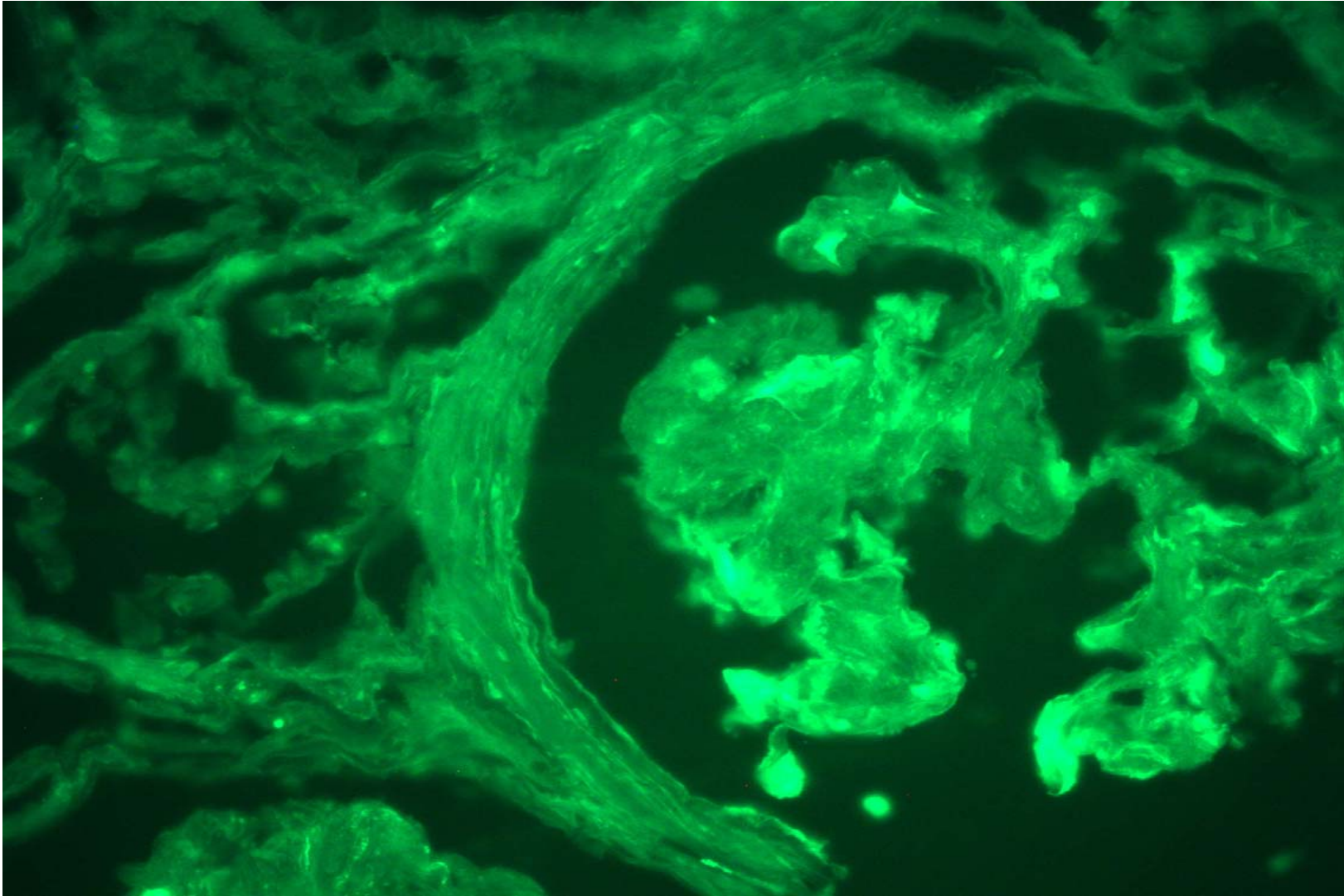
C3: έντονη (+++) διάχυτη συρρέουσα μικροκοκκιώδη καθήλωση στο μεσάγγειο, την περιφέρεια των λοβίων ή και κατά μήκος των τριχοειδικών τοιχωμάτων στο σύνολο των σπειραμάτων.



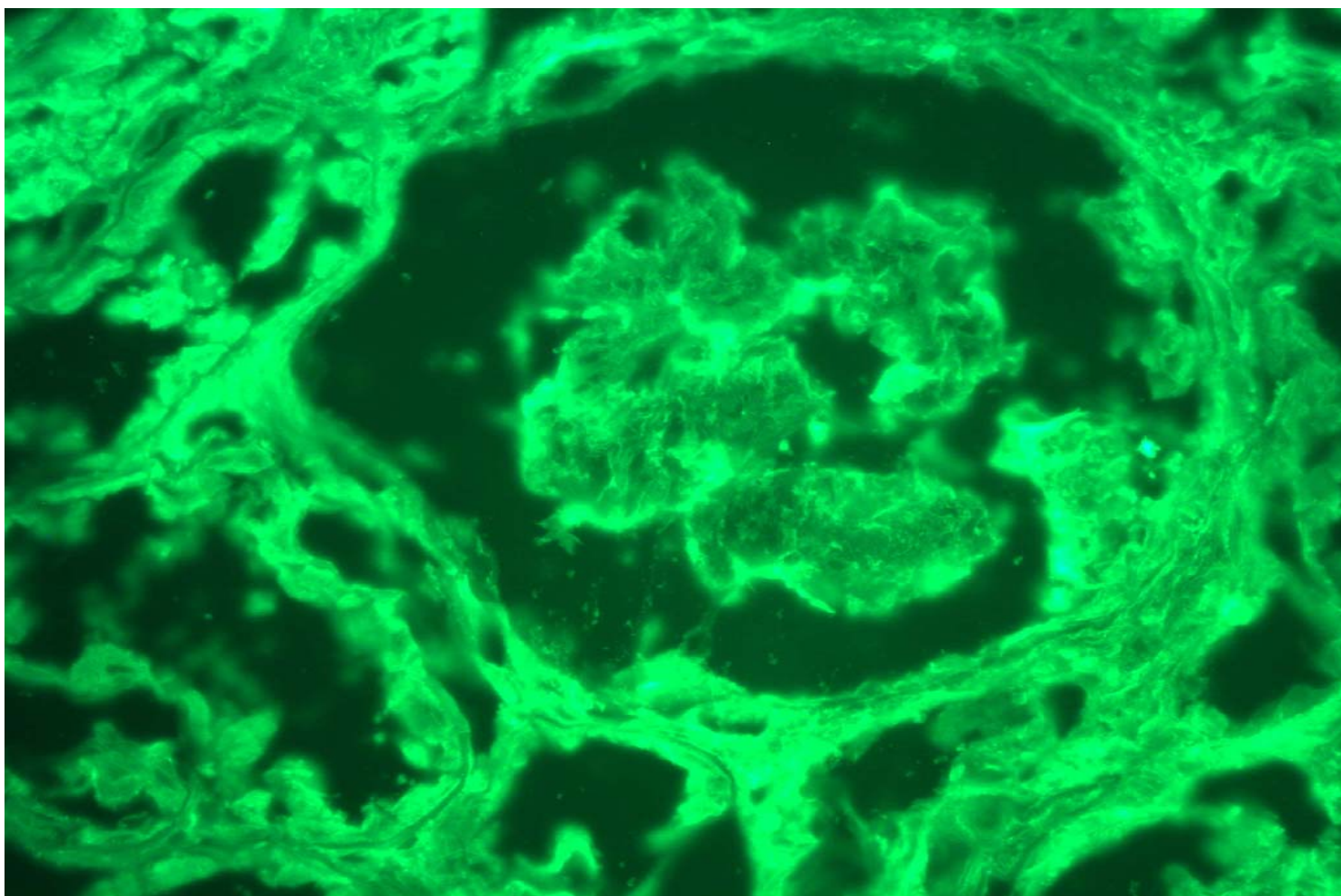
Παρόμοια ευρήματα έντονης καθήλωσης του C3 στα σπειράματα
και στο τοίχωμα αρτηριδίων



Απουσία αξιολογούμενης καθήλωσης [κ ελαφρές αλύσεις]



Απουσία αξιοσημείωτων ευρημάτων καθήλωσης [λ ελαφρές αλύσεις]



Απουσία ευρημάτων καθήλωσης [IgG]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συνολικά μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία φαίνονται συμβατά με τις χρόνιες αλλοιώσεις [chronic lesions] της μικροαγγειοπάθειας [microangiopathy] / αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου / θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας [HUS/TMA].

Στην διαφορική διάγνωση υπεισέρχονται περιπτώσεις C3 σπειραματοπάθειας [C3 glomerulopathy] λόγω της προέχουσας καθήλωσης του κλάσματος του συμπληρώματος C3 [dominant C3 staining].

Προς περαιτέρω διευκρίνιση μεταξύ DDD και C3GN τα ευρήματα χρήζουν διερεύνησης με το ΗΜ.

Επιπρόσθετα, το ενδεχόμενο μεταλοιμώδους ΣΝ υπεισέρχεται στην διαφορική διάγνωση.

Απουσία ευρημάτων διαγνωστικών συμμετοχής του νεφρού σε νόσημα του τύπου της πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας.

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

Οστικός κύλινδρος μήκους 1.4 εκ

Οστίτης ιστός σπογγώδους τύπου ο οποίος περιλαμβάνει πολλούς μυελοχώρους και φέρει αιμοποιητικό μυελό μέτρια **υποκυτταρικό**.

Οι κυτταρικές σειρές αντιπροσωπεύονται και ωριμάζουν με διατήρηση της βασικής αρχιτεκτονικής και χωροταξίας.

Η μυελική σειρά ωριμάζει με ηπίου βαθμού στροφή προς τα αριστερά

Η ερυθρά σειρά απαντάται σε νησίδες με ελαφρά ποικιλία μεγέθους. Ήπια δυσερυθροποίηση

Τα μεγακαρυοκύτταρα απαντώνται σε αναμενόμενα για το υλικό επίπεδα με μεμονωμένη κατανομή.

Σίδηρος στα κύτταρα του δικτύου + Δικτυωτές ίνες + 1.

Εφόσον πρόκειται για έλεγχο του αιμοποιητικού μυελού στα πλαίσια παραπρωτεϊναιμίας σημειώνεται ότι ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων CD20, CD3, CD138, CD56, cyclin D1, των ελαφρών και βαρέων αλύσεων των ανοσοσφαιρινών έδειξε:

1). Μικρά λεμφοκύτταρα CD20+ με διάμεση μεμονωμένη κατανομή και κυρίως CD3+ σε συνολικό ποσοστό 8% όπως σε αντιδραστικού τύπου.

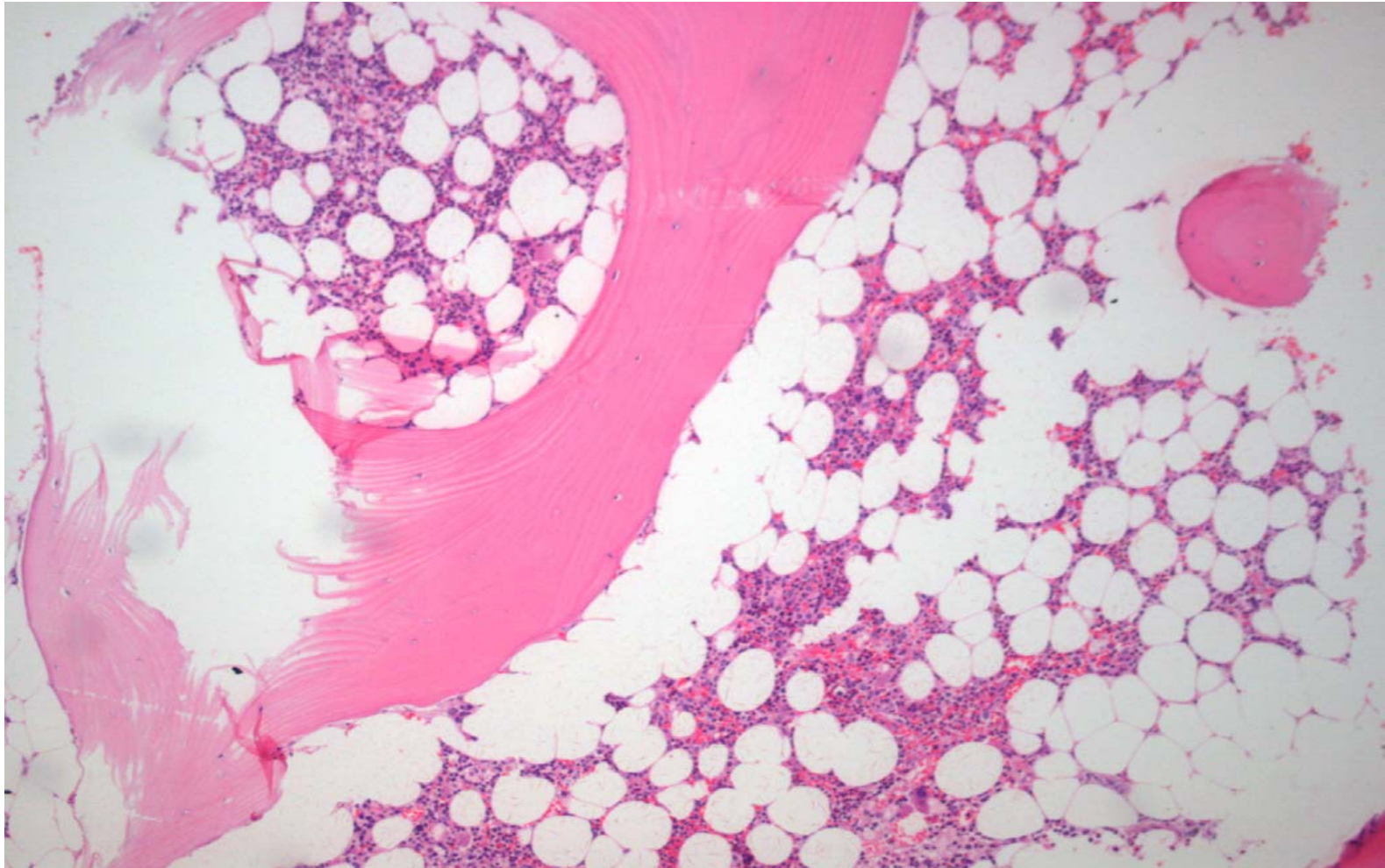
2). **Πλασματοκύτταρα ωρίμου τύπου** CD138+ CD56?/- cyclin D1?/- με μονοκλωνική παραγωγή (IgGκ) τα οποία αναπτύσσονται με τάση σχηματισμού αθροίσεων.

Στον έλεγχο πολλαπλών τομών το συνολικό ποσοστό εκτιμάται **~12 %**

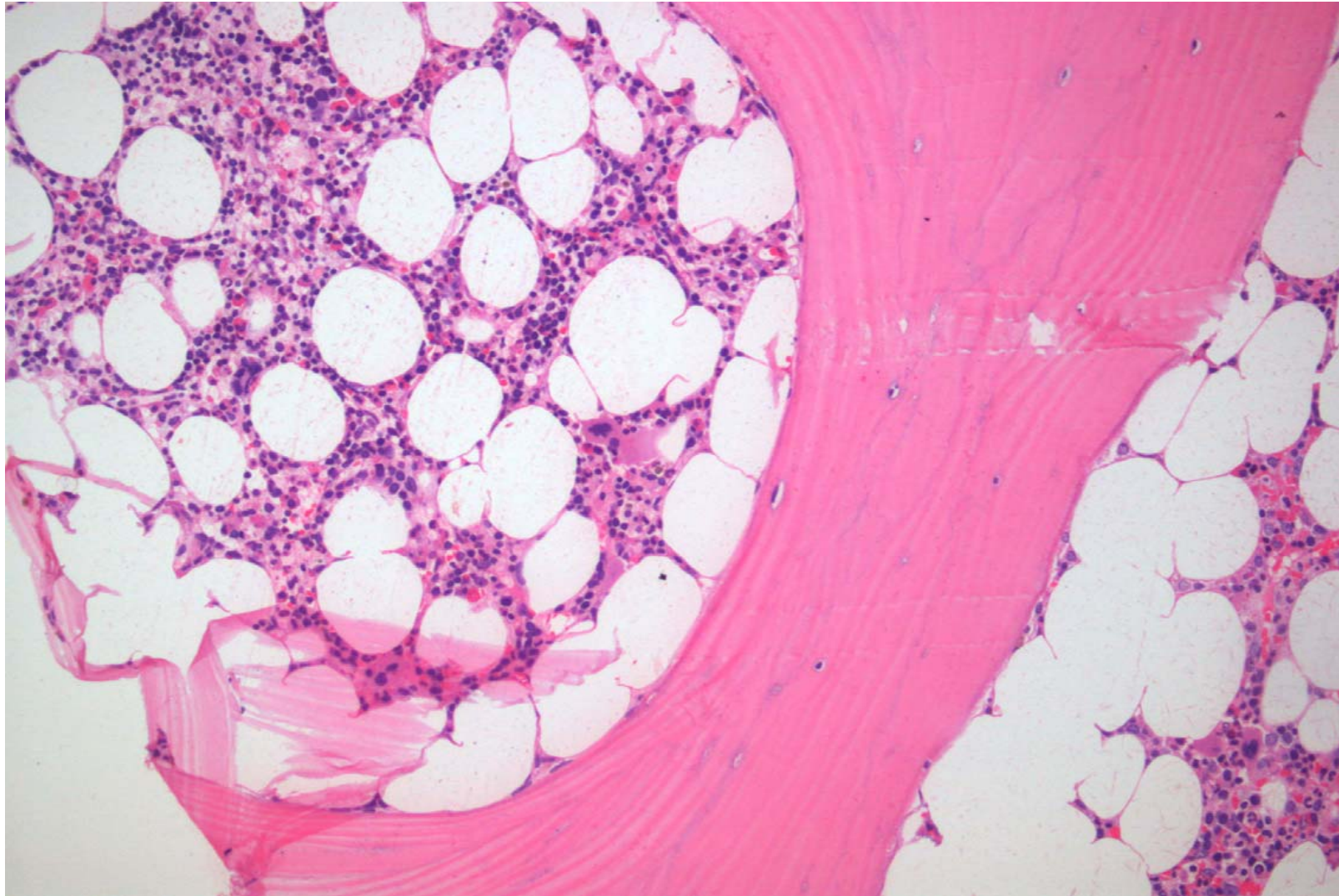
3). Ποσοστό CD34+ κυττάρων ~ 1-2%

Απουσία ευρημάτων αμυλοείδωσης.

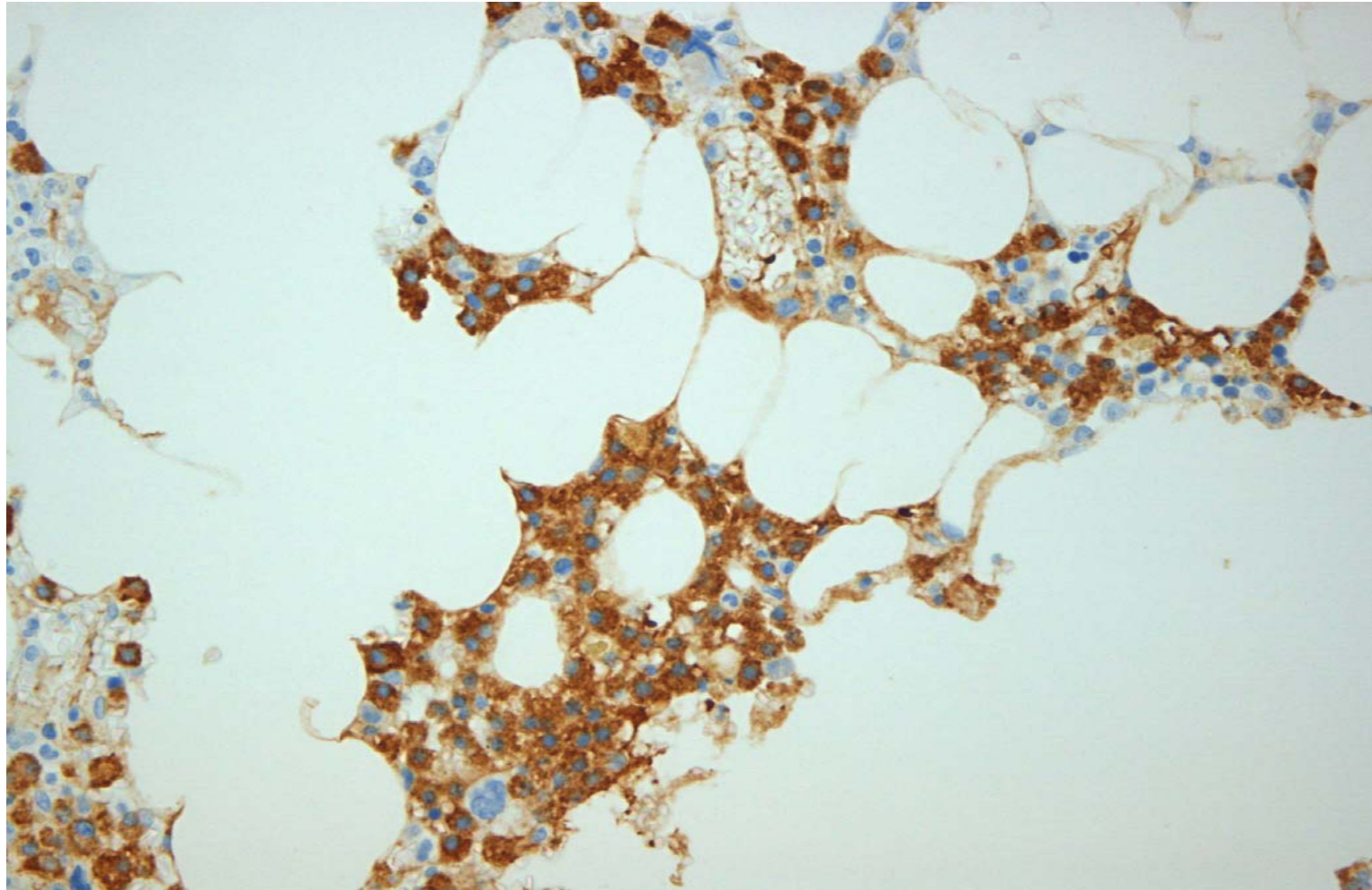
Τα συνολικά ανοσομορφολογικά ευρήματα κατευθύνουν προς (**smoldering?**) **πολλαπλούν μυέλωμα**. Συσχέτιση με τις λοιπές κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους.



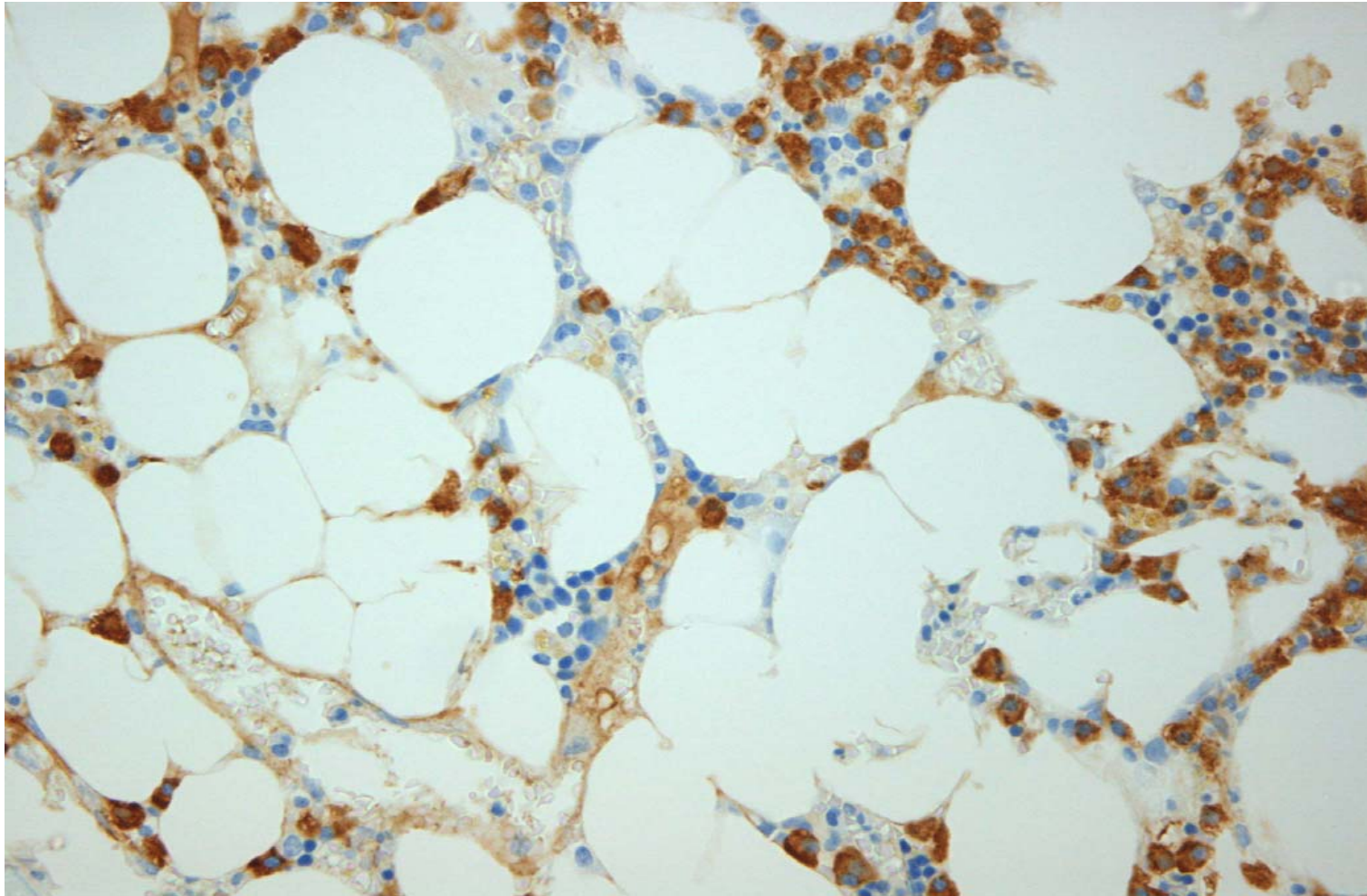
Οστίτης ιστός σπογγώδους τύπου ο οποίος περιλαμβάνει πολλούς μυελοχώρους και φέρει αιμοποιητικό μυελό μέτρια υποκυτταρικό [H-E x 100]



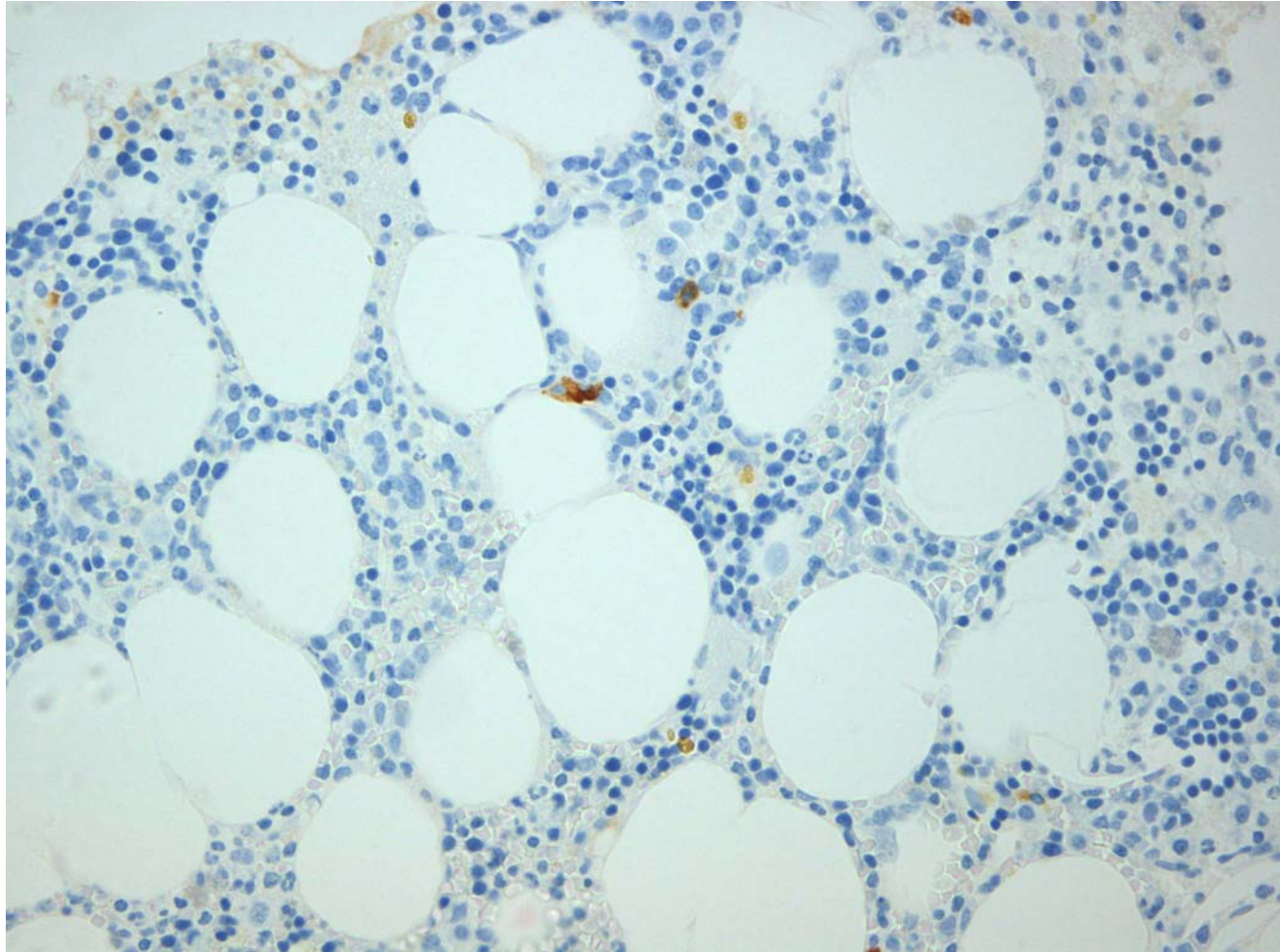
Οι κυτταρικές σειρές αντιπροσωπεύονται και ωριμάζουν με διατήρηση της βασικής αρχιτεκτονικής και χωροταξίας. [H-E x 100]



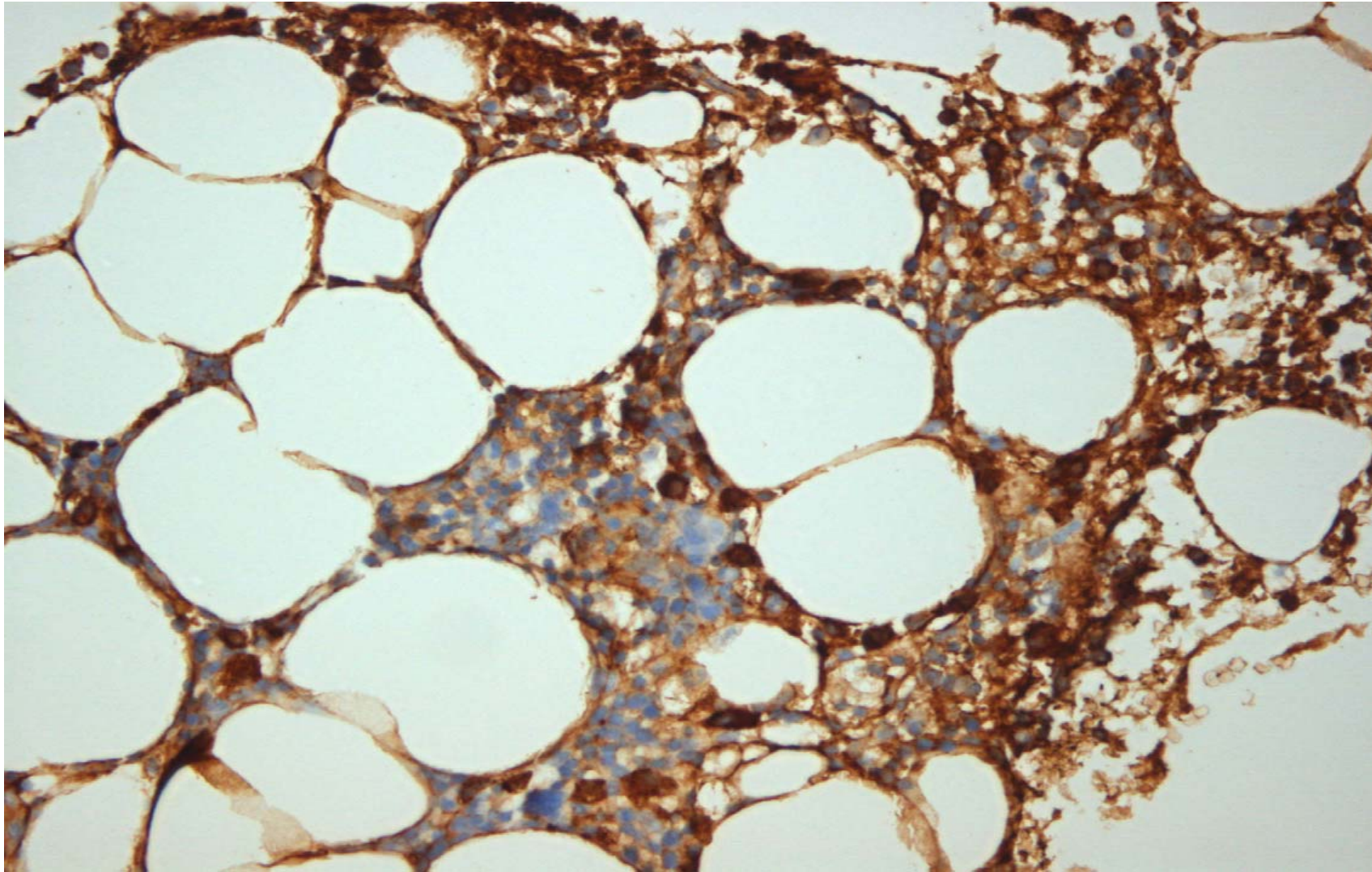
Πλασματοκύτταρα ωρίμου τύπου με μονοκλωνική παραγωγή (IgG-κ) τα οποία αναπτύσσονται με τάση σχηματισμού αθροίσεων σε συνολικό ποσοστό ~12 % [κ ελαφρές αλύσεις x 200].



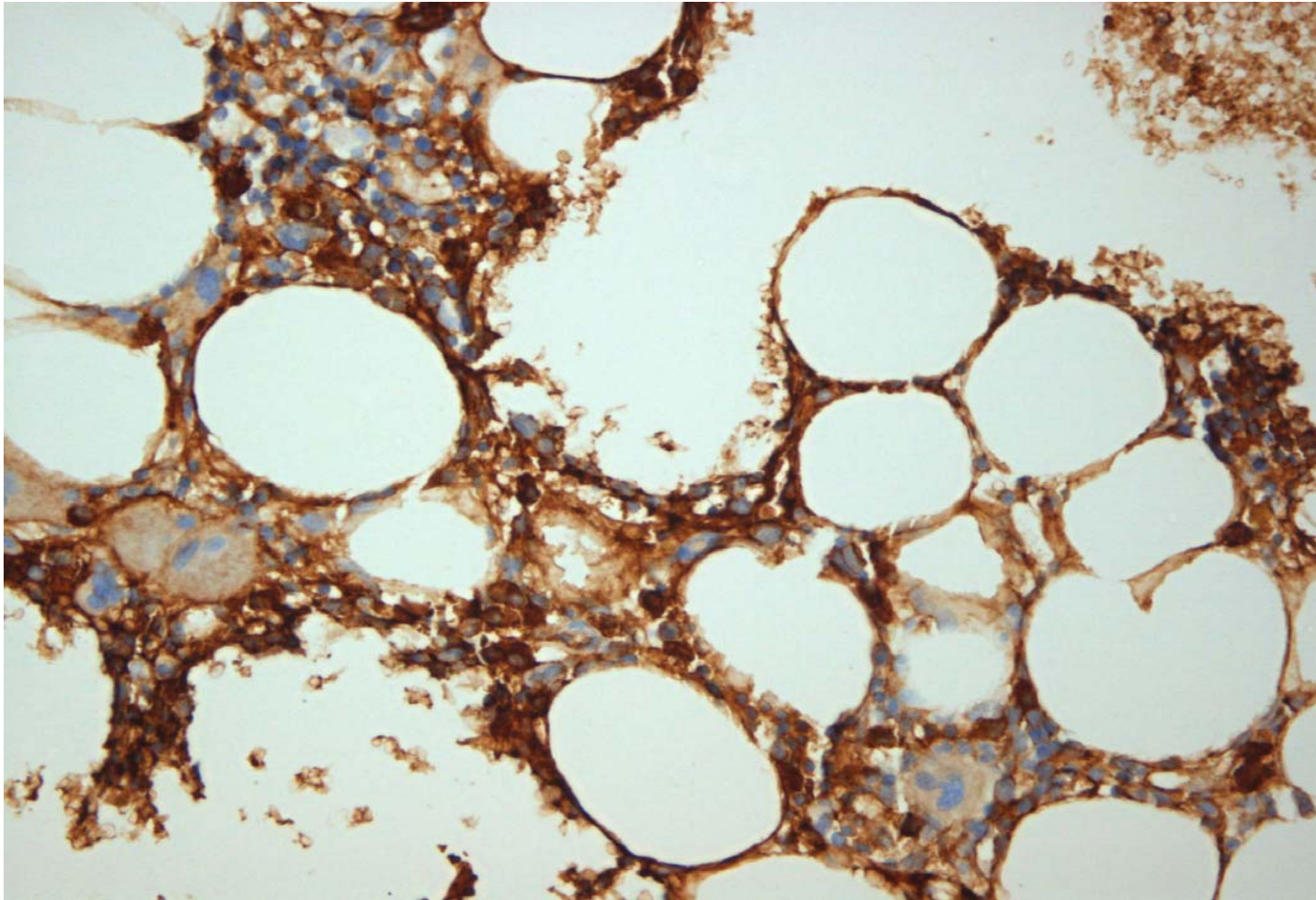
Πλασματοκύτταρα ωρίμου τύπου με μονοκλωνική παραγωγή (IgG-κ) τα οποία αναπτύσσονται με τάση σχηματισμού αθροίσεων σε συνολικό ποσοστό ~12 % [κ ελαφρές αλύσεις x 200].



Σπάνια μεμονωμένα πλασματοκύτταρα με παραγωγή λ
ελαφράς αλύσσου [**λελαφρές αλύσσεις** x 200].



Πλασματοκύτταρα ωρίμου τύπου με μονοκλωνική παραγωγή (IgG-κ) τα οποία αναπτύσσονται με τάση σχηματισμού αθροίσεων σε συνολικό ποσοστό ~12 % [IgG x 200].



Πλασματοκύτταρα ωρίμου τύπου με μονοκλωνική παραγωγή (IgG-κ) τα οποία αναπτύσσονται με τάση σχηματισμού αθροίσεων σε συνολικό ποσοστό ~12 % [IgG x 200].

Μετά από ανασκόπηση των νεφρικών νοσημάτων που σχετίζονται με νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος ή οργανούμενες εναποθέσεις και τα οποία αναφέρονται συνοπτικά ως εξής:

1. **Οξεία σωληναριοπάθεια** - (direct proximal tubular damage - acute tubular necrosis-like) η οποία συνδυάζεται με σύνδρομο Fanconi
2. Νεφρός μυελώματος (Light chain **cast nephropathy**-“myeloma” cast nephropathy)
3. **Οξεία διάμεση σωληναριακή νεφρίτις** (Inflammatory tubular-interstitial nephritis) χωρίς κυλίνδρους
4. **Νόσος εναπόθεσης ελαφρών και βαρέων αλύσεων.**
5. **Αμυλοείδωση** σε σχέση με ελαφρές και βαριές αλύσεις,

δεν θεωρούμε ότι πρόκειται για σαφώς διαγνωστική εικόνα οποιουδήποτε ανωτέρω νοσήματος.

Table 1 | Morphological features in microangiopathy

Active lesions	Chronic lesions
<p>Glomeruli</p> <ul style="list-style-type: none">• Thrombi• Endothelial swelling or denudation• Fragmented red blood cells• Subendothelial flocculent material by EM• Mesangiolysis• Microaneurysms	<p>Glomeruli</p> <ul style="list-style-type: none">• Double contours of peripheral capillary walls by LM, with variable mesangial interposition• New subendothelial basement membrane by EM• Widening of the subendothelial zone by EM
<p>Arterioles</p> <ul style="list-style-type: none">• Thrombi• Endothelial swelling or denudation• Intramural fibrin• Fragmented red blood cells• Intimal swelling• Myocyte necrosis	<p>Arterioles</p> <ul style="list-style-type: none">• Hyaline deposits
<p>Arteries</p> <ul style="list-style-type: none">• Thrombi• Myxoid intimal swelling• Intramural fibrin• Fragmented red blood cells	<p>Arteries</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrous intimal thickening with concentric lamination (onion skin)

EM, electron microscopy; LM, light microscopy.

Table 2| Morphological features of C3G

Light microscopy

Active lesions

- Mesangial expansion with or without hypercellularity
- Endocapillary hypercellularity including monocytes and/or neutrophils
- Capillary wall thickening with double contours (the combination of capillary wall thickening and mesangial increase is referred to as a membranoproliferative pattern)
- Necrosis
- Cellular/fibrocellular crescents

Chronic lesions

- Segmental or global glomerulosclerosis
- Fibrous crescents

Immunofluorescence microscopy

- Typically dominant C3 staining

Electron microscopy

- DDD: Dense osmiophilic mesangial and intramembranous electron dense deposits
 - C3GN: Amorphous mesangial with or without capillary wall deposits including subendothelial, intramembranous and subepithelial electron dense deposits
 - Subepithelial “humps” may be seen in both DDD and C3GN
-

C3G, C3 glomerulopathy; DDD, dense deposit disease; C3GN, C3 glomerulonephritis.

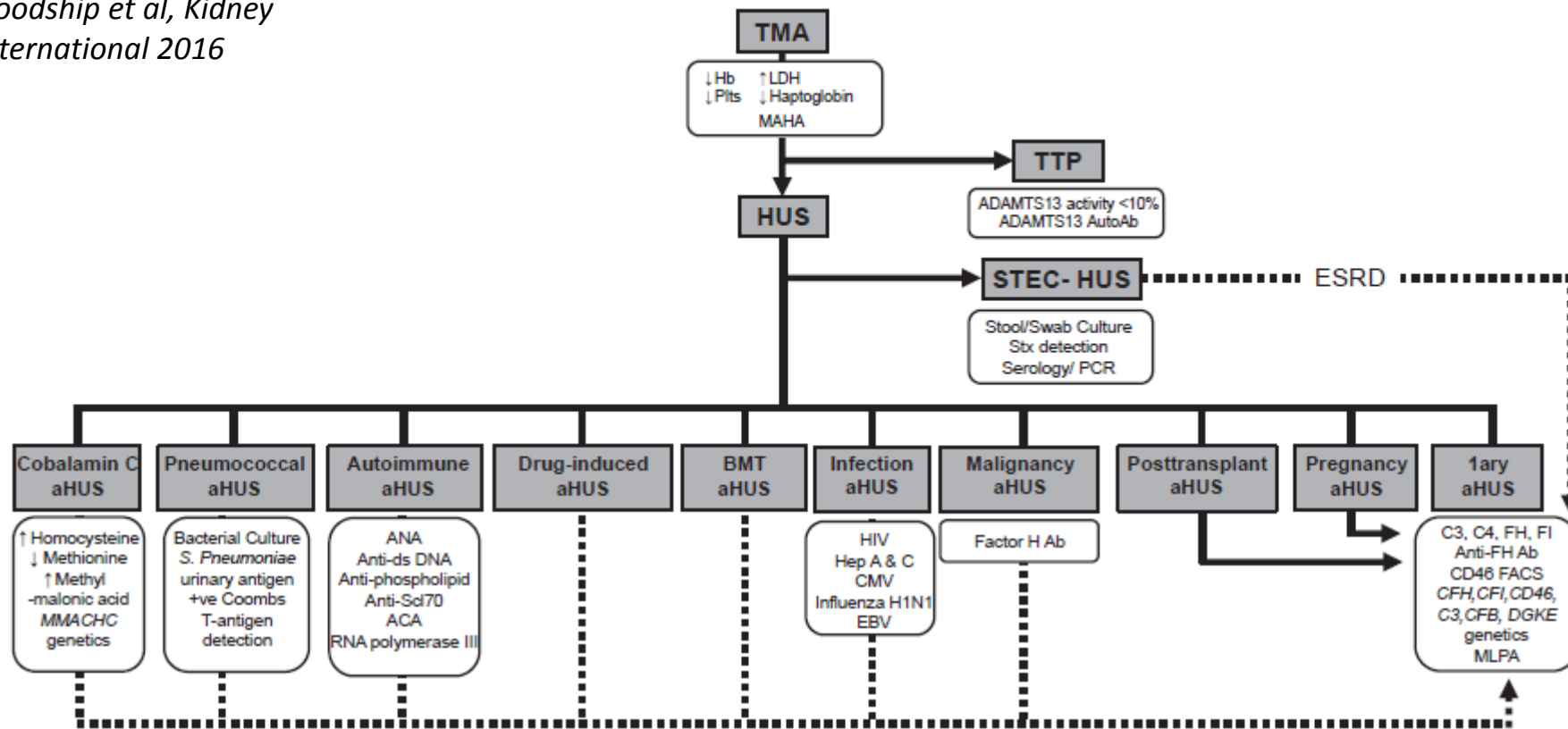


Figure 1 | TMA diagnostic flow chart. Following the diagnosis of a TMA, clinical and laboratory evaluation is required to establish the etiology. ADAMTS13 activity is urgently required to exclude TTP prior to treatment with eculizumab in adults but is not a prerequisite in children. Investigation for STEC-HUS should be undertaken in all individuals with suspected aHUS. In all pediatric aHUS, plasma and urinary evaluation for cbIC deficiency is mandatory. All individuals with suspected primary aHUS should have a complete evaluation for complement-mediated aHUS. Individuals with pregnancy-associated aHUS and *de novo* transplantation associated aHUS should also have a full complement evaluation due to the high prevalence of rare genetic variants described in these subgroups. In other secondary cases of aHUS, insufficient evidence exists to recommend a full genetic evaluation, although it is noted that rare genetic variants have been described in many of these cases. Rarely, in severe cases of STEC-HUS resulting in ESRD, rare genetic variants have been described following HUS recurrence in a subsequent renal transplant. In cases where the role of complement is as yet unclear, the clinician should decide on the evaluation based on the clinical consequences of positive result (e.g., listing for renal transplantation as demonstrated by the dotted line). Factor H autoantibodies have been reported in non-small cell lung cancer, although a causative association with malignancy associated aHUS has yet to be made.¹⁰⁷ 1ary, primary; Ab, antibody; ACA, anticentromere antibody; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ANA antinuclear antibody; anti-Scl-70, anti-topoisomerase I antibody; BMT, bone marrow transplant; CMV, cytomegalovirus; DGKE, diacylglycerol kinase ϵ ; EBV, Epstein-Barr virus; ESRD, end-stage renal disease; FACS, flow cytometry; Hb, hemoglobin; Hep, hepatitis; HUS, hemolytic uremic syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; MAHA, microangiopathic hemolytic anemia; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; PCR, polymerase chain reaction; Plts, platelets; STEC-HUS, Shiga toxin *E. coli* HUS; Stx, Shiga toxin; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Ευχαριστώ για την
προσοχή σας...

