

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Νεφρολογική Κλινική ΠαΓΝΗ

Άνδρας 70 ετών:

Χρόνια υποτροπιάζουσα
περικαρδιακή συλλογή (2020)
υπό κολχικίνη και
μεθυλπρεδνιζολόνη

Οροαρνητική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
(2021) με πολυαρθρίτιδα, αρχικά υπό
μεθοτρεξάτη, μετά υπό λεφνουνομίδη

Χρόνια Νεφρική Νόσος (από
2020, Crbase: 2 mg/dl)

Αρτηριακή Υπέρταση
(2018)

Δυσλιπιδαιμία

Πνευμονική αιμορραγία 2ος/2022

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.

Προσέλευση σε Τακτικό Αιματολογικό ιατρείο:

- **Υπερηχογράφημα καρδιάς:** υπερτροφία AP κοιλίας με λαμπυρίζουσα απεικόνιση και διατήρηση strain κορυφαίων τμημάτων. Μέτρια περικαρδιακή συλλογή.
- Ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων: IgG και λ ελεύθερες άλυστοι
- λ/κ:19
- Στεφανιογραφικός έλεγχος: αρνητικός για στεφανιαία νόσο

Μάιος 2022

Εισαγωγή στην Αιματολογική Κλινική προς
διερεύνηση:

- Plt's: 138000, Cr:1.93 mg/dl, χαμηλό C3 (3 μετρήσεις), τροπονιναίμια, Λεύκωμα ούρων 24ώρου:1.5gr, Hgb ούρων +3
- **Βιοψία υποδόριου λίπους:** congo red -
- **Βιοψία ορθού:** congo red -
- **Οστεομυελική βιοψία:** διήθηση από πλασματοκύτταρα 7-8% μυελού. congo red -
- **CT ολόσωμη:** οστεολυτικές αλλοιώσεις κρανίου.

Μάιος 2022

Εκτίμηση από Νεφρολόγο:

- **Ενεργό ίζημα ούρων** (ερυθροκυτταρικοί, αιμοσφαινικοί, λευκοκυτταρικοί, μεικτοί κύλινδροι, ελεύθερα σπειραματικά ερυθρά).
- **Βιοψία Νεφρού:**
 - Αλλοιώσεις οξείας και χρόνιας θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
 - Ανοσοφθορισμός: καθήλωση C3(+) και IgM(+), κ(-), λ(-), IgG(-)
 - **Συμπέρασμα: θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σε έδαφος MGRS αλλοίωσης. Υποψία συνδρόμου P.O.E.M.S.**

Μάιος 2022

Επιδείνωση Νευρολογικής εικόνας:

- Ταχεία εμφάνιση τετραπάρεσης, μειωμένη παλλαισθησία.
- MRI ΑΜΣΣ-ΟΜΣΣ: εκτεταμένη αυχενική σπονδύλωση, συμπίεση νωτιαίου μυελού Α3-Α4
- **Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη:** ευρήματα συμβατά με αξονικού/απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθεια, με κυριότερη προσβολή των κάτω άκρων, πιθανότατα στα πλαίσια **συνδρόμου P.O.E.M.S.**

Εκτίμηση από Ρευματολόγο:

- διακοπή λεφλουνομίδης και μείωση δόσης peros κορτικοστεροειδών λόγω πιθανής μυοπάθειας σχετιζόμενης με στεροειδή.
- έναρξη Anakinra;
- **anti B2 GPI IgM +** , πιθανό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο;

Ιούνιος 2022

Υποψία συνδρόμου P.O.E.M.S:

- u/s κοιλιάς: σπληνομεγαλία, ασκίτικη συλλογή
- u/s καρδιάς: διάταση πνευμονικής αρτηρίας, περικαρδιακή συλλογή
- MRI: ΔΕ κοιλότητες αυξημένου μεγέθους, μύζωμα δεξιού κόλπου (2,5 εκ).

Σχήμα Dara - VCD:

- Daratumumab 1800mg
- Bortezomib 1,9mg
- Cyclophosphamide 300mg
- Dexamethasone 20mg
- Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας ένταξη σε αιμοκάθαρση
- Πνευμονική εμβολή => Θάνατος

Ιούνιος 2022

3 Ιουλίου 2022

Συνοψίζοντας...

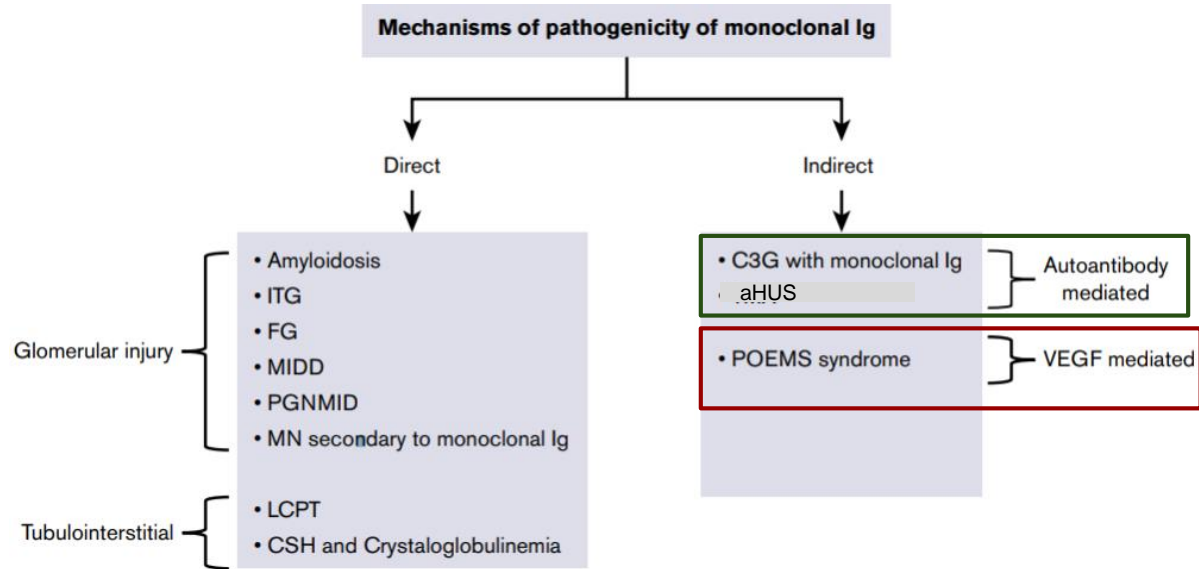


Άνδρας 70 ετών:

- απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθεια
- μονοκλωνική γαμμαπάθεια IgG λ
- οστικές αλλοιώσεις κρανίου
- ασκιτική, περικαρδιακή, πλευριτική συλλογή
- σπληνομεγαλία
- επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία
- θρομβοπενία, χαμηλό C3
- θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια νεφρού με ONB

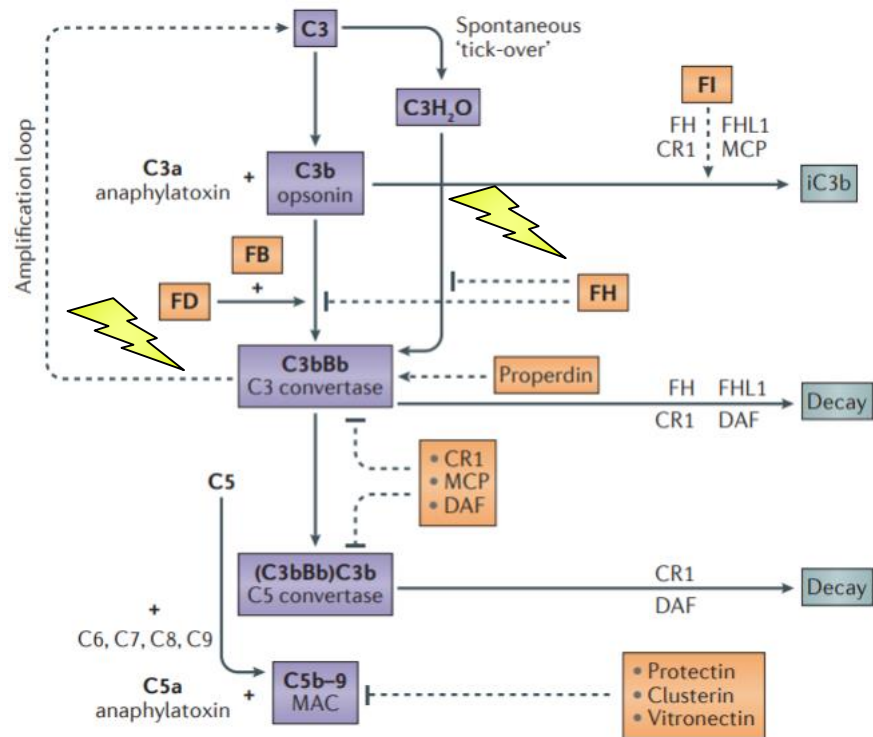
Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

- περιλαμβάνει όλες τις υπερπλαστικές διαταραχές B κυττάρων και πλασματοκυττάρων με παραγωγή νεφροτοξικής μονοκλωνικής πρωτεΐνης.
- Επιπολασμός: 0,32% ενηλίκων >50 ετών.
- Μηχανισμοί βλάβης στο νεφρό:
 - Άμεσος
 - Έμμεσος



TMA και MGRS

- Σε ασθενείς με TMA συχνά συνυπάρχει μονοκλωνική γαμμαπάθεια ~13%.
- Ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.
- Μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη δρα ως αυτο αντίσωμα έναντι του παράγοντα H ή ως σταθεροποιητής της C3 κονβερτάσης.



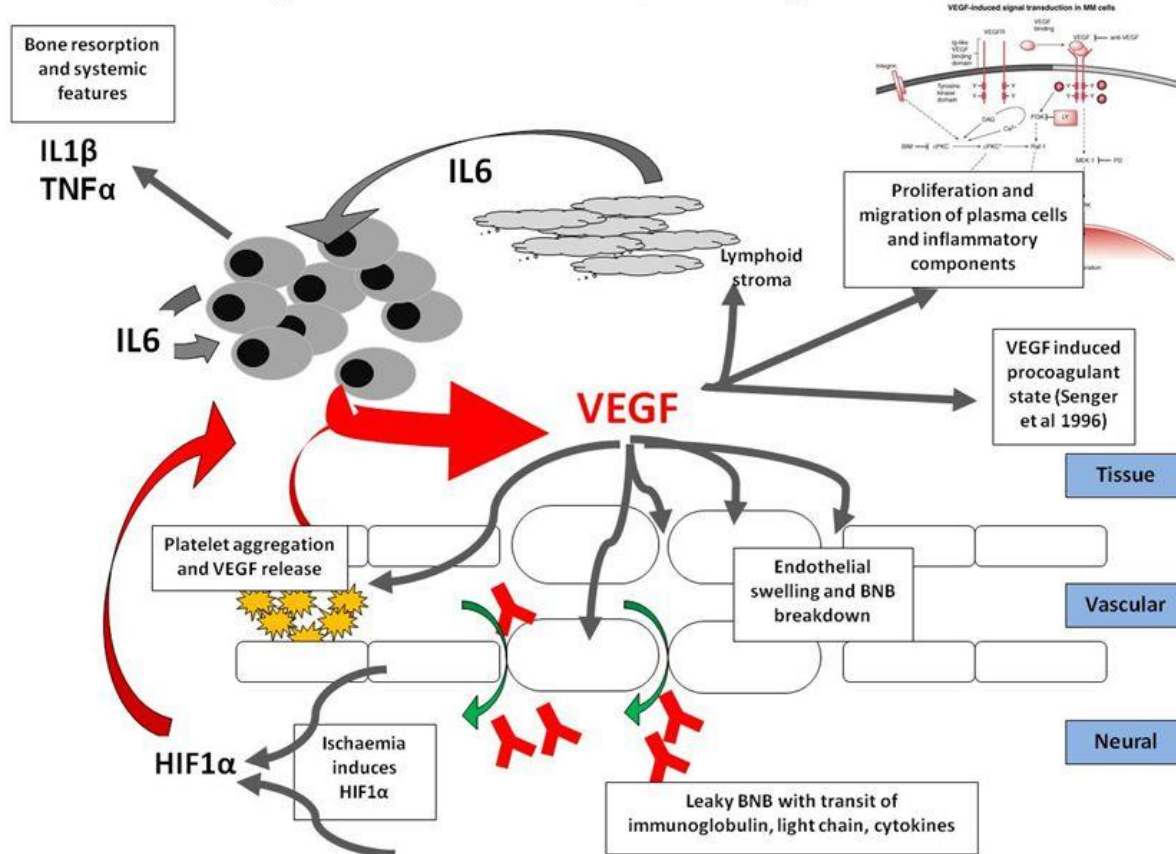
Σύνδρομο P.O.E.M.S.

- Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, Skin changes
- σπάνια διαταραχή
 - 0,3 / 100.000 (Ιαπωνία)
- εμφάνιση την 5η-6η δεκαετία ζωής
- χαρακτηρίζεται από:
 - περιφερική νευροπάθεια,
 - μονοκλωνική γαμμαπάθεια με παρουσία λ ελαφρών αλύσεων

TABLE 1 Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome^a

Mandatory major criteria	1. Polyneuropathy (typically demyelinating) 2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
Other major criteria (one required)	3. Castleman disease ^a 4. Sclerotic bone lesions 5. Vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) 7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) 8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, ^b pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic ^b) 9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) 10. Papilledema 11. Thrombocytosis / polycythemia ^c
Other symptoms and signs	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension, restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B ₁₂ values

Proposed POEMS pathogenesis



Νεφρική προσβολή στα πλαίσια Συνδρόμου P.O.E.M.S.

- Νεφρική προσβολή συναντάται στο 50% των περιπτώσεων
- Δεν περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου P.O.E.M.S.
- Χαρακτηρίζεται από **σπειραματική μικροαγγειοπάθεια με μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια, διεύρυνση υπενθοθηλιακού χώρου και διπλές παραυφές.**

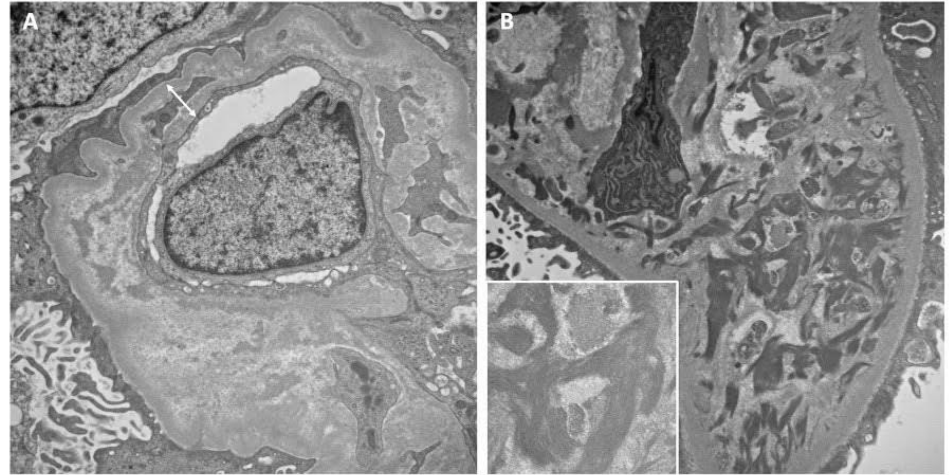


Figure 10: A) GBM duplication B) Capillary lumina occluded with fibrin thrombi; substructure of the fibrin fibers (inlet)

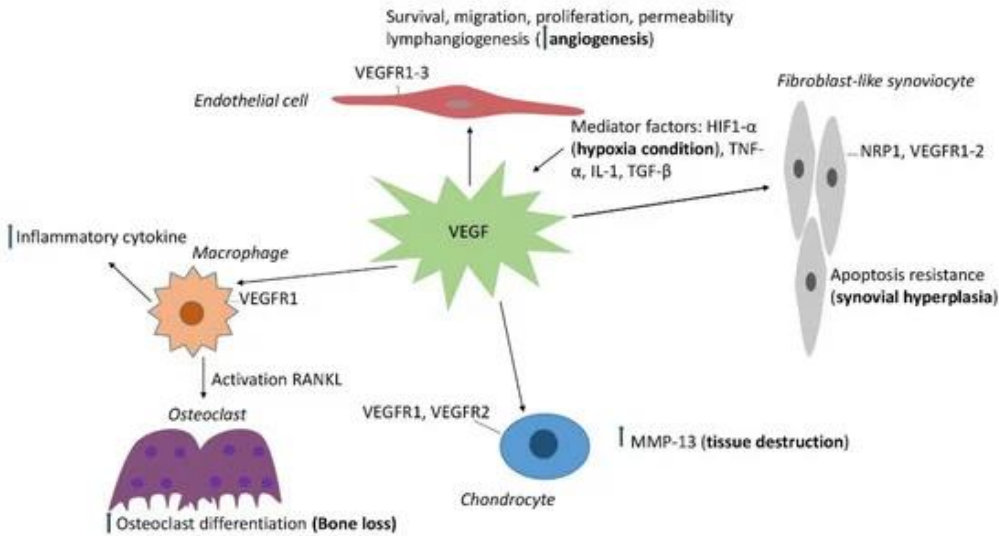


Table 1. The role of VEGF in rheumatic diseases.

Rheumatic Diseases	Mechanisms	Clinical Results
Rheumatoid arthritis	Regulate the migration, proliferation of endothelial cells Prevent the synoviocyte apoptosis Regulate osteoclast differentiation, induce RANKL secretion IL-6/JAK2/STAT3/VEGF VEGF/Ang2-Notch	High levels Correlate with disease activity, C-reactive protein, radiographic progression VEGF-C contribute to the susceptibility Treatment therapy reduces VEGF expression
Ankylosing spondylitis	Regulate osteoblast differentiation Stimulate COX2 pathway Participate in inflammatory	Correlate with peripheral arthritis, BASDI, inflammatory markers, duration Predict bone damage Correlate with bone mineral density in infliximab treatment Associated with subclinical gut inflammation Anti TNF α , anti-IL-17A decreased serum VEGF levels
Systemic lupus erythematosus	Endothelial dysfunction	High level in lupus nephritis Associated with SLE risk, active SLE, lupus nephritis risk Predictor of disease activity Associated with oral ulceration, neuropsychiatric disorders Correlate with disease activity MMF decreased the VEGF-A levels.
Osteoarthritis	Promote the neovascularization in synovium Increase osteoclast differentiation, osteoclast survival, RANKL secretion Increase metalloproteinase Increase chondrocyte apoptosis Accelerated angiogenesis via HIF-1-VEGF-Notch	Associated with pain, clinical and radiology symptoms
Systemic sclerosis	VEGF/Ang/Tie2 dysfunction	High levels Associated with microangiopathy Biomarker for interstitial lung involvement Combination with other factors to predict disease activity
Sjögren syndrome	TACE/VEGF-R2/NF- κ B dysregulation	Remain unclear

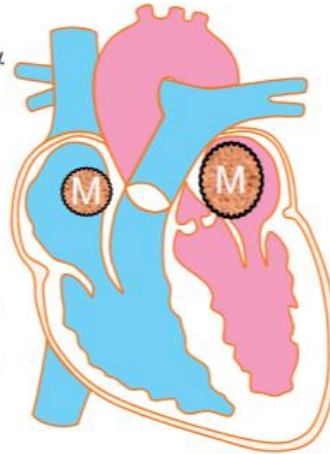
Μύξωμα και ανοσολογικά φαινόμενα

Constitutional symptoms:
IL12p70, IL-6, IL-4, IFN- γ , TNF- α

Increased risk of recurrence or
distant disease: IL-6

Increased risk of stroke or
myocardial infarction: IL-8

Right sided myxoma:
Valve dysfunction
Pulmonary embolism
Pulmonary myxoma



Increases microvessels in tumor:
bFGF, MCP-1, TP-2, CCR-2

Increases tumor growth:
bFGF, MCP-1, TP-2, CCR-2, IL-6

Left-sided myxoma:
Cardiac outflow obstruction
Valve dysfunction
Cerebral infarction or TIA
Cerebral aneurysm
Distant infarction
Distant tumors

Fig. 1. Associated symptoms and humoral mediators of atrial myxoma. Several cytokines are associated with particular pathogenic tumor features or pathological symptoms. Right and left atrial myxoma have distinct disease manifestations.

Ερωτήματα προς συζήτηση:

1. Η νεφρική βλάβη (TMA) σχετίζεται με POEMS; MGRS; RA; APS;
2. Η θρομβοφιλική διάθεση σχετίζεται με το POEMS; APS; ή Μύξωμα;
3. Ο ασθενής επιδεινώθηκε παρά την θεραπεία του PC κλώνου. Θα είχε ρόλο η πλασμαφαίρεση στην επείγουσα θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς;
4. Θα μπορούσε ο ασθενής να λάβει κάποια εναλλακτική θεραπεία όπως αναστολείς IL1, IL6 ή Anti-VEGF;