

AFECTACIÓ RENAL EN LA GAMMAPATIA MONOCLONAL

EL RONYÓ

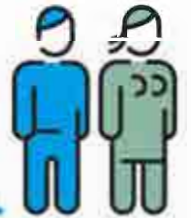
La **MALALTIA RENAL** té una important repercusió en la morbimortalitat de la població i per tant és un **problema de salut pública important**

Sovint **infradiagnosticada** (afecta 10% de la població adulta espanyola (20% en majors de 60 anys))

És molt comuna la Insuficiència Renal Crònica?

**LA INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA A
ESPANYA AFECTA A:**

50.000 pers.



A Espanya es calcula que hi ha unes 50.000 persones amb insuficiència renal crònica, el que suposa que, per cada milió de ciutadans, 1.180 pateixen d'insuficiència renal crònica. D'ells, la meitat estan trasplantats i l'altra meitat en diàlisi.

EL RONYÓ

Les causes més comuns de la malaltia renal crònica son la **DIABETIS MELLITUS** I LA **HIPERTENSIÓ** (prevalença de MRC en 35-40%).
Altres; GN, poliquistosi

Darrerament les **GAMMAPATIES MONOCLONALS** han despuntat com una important causa de malaltia renal.

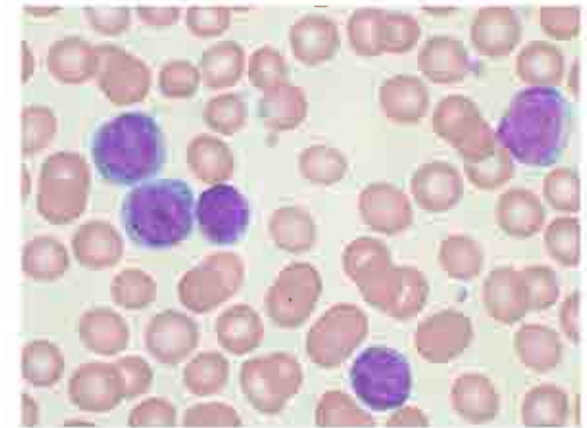
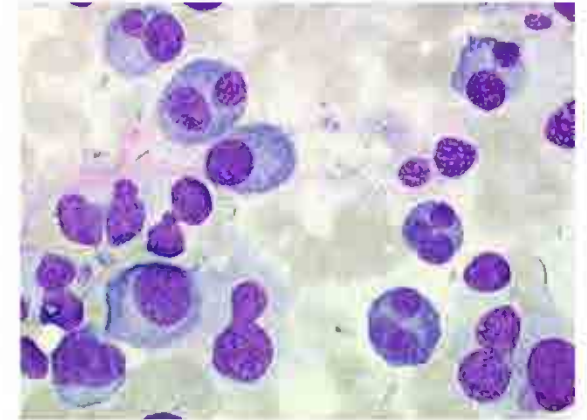
MALALTIA RENAL ASSOCIADA A GAMMAPATIA MONOCLONAL

Afectació renal conseqüència de la presència d'una població clonal patològica de cèl·lules B.

- *Complicació de malaltia hematològica ja diagnosticada*
- *Primera manifestació clínica de malaltia hematològica*

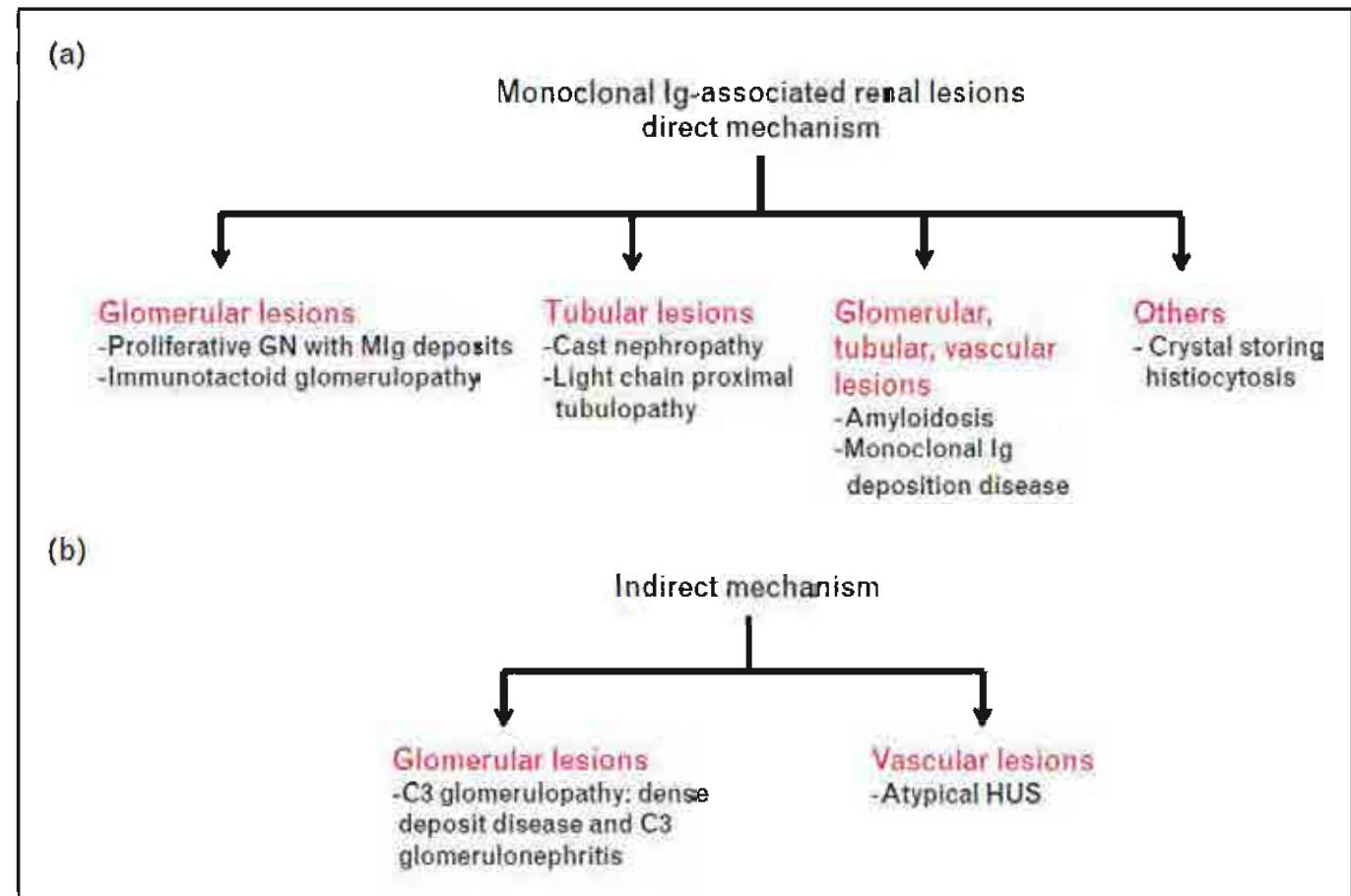
Quin tipus de clones lesionen el ronyó?

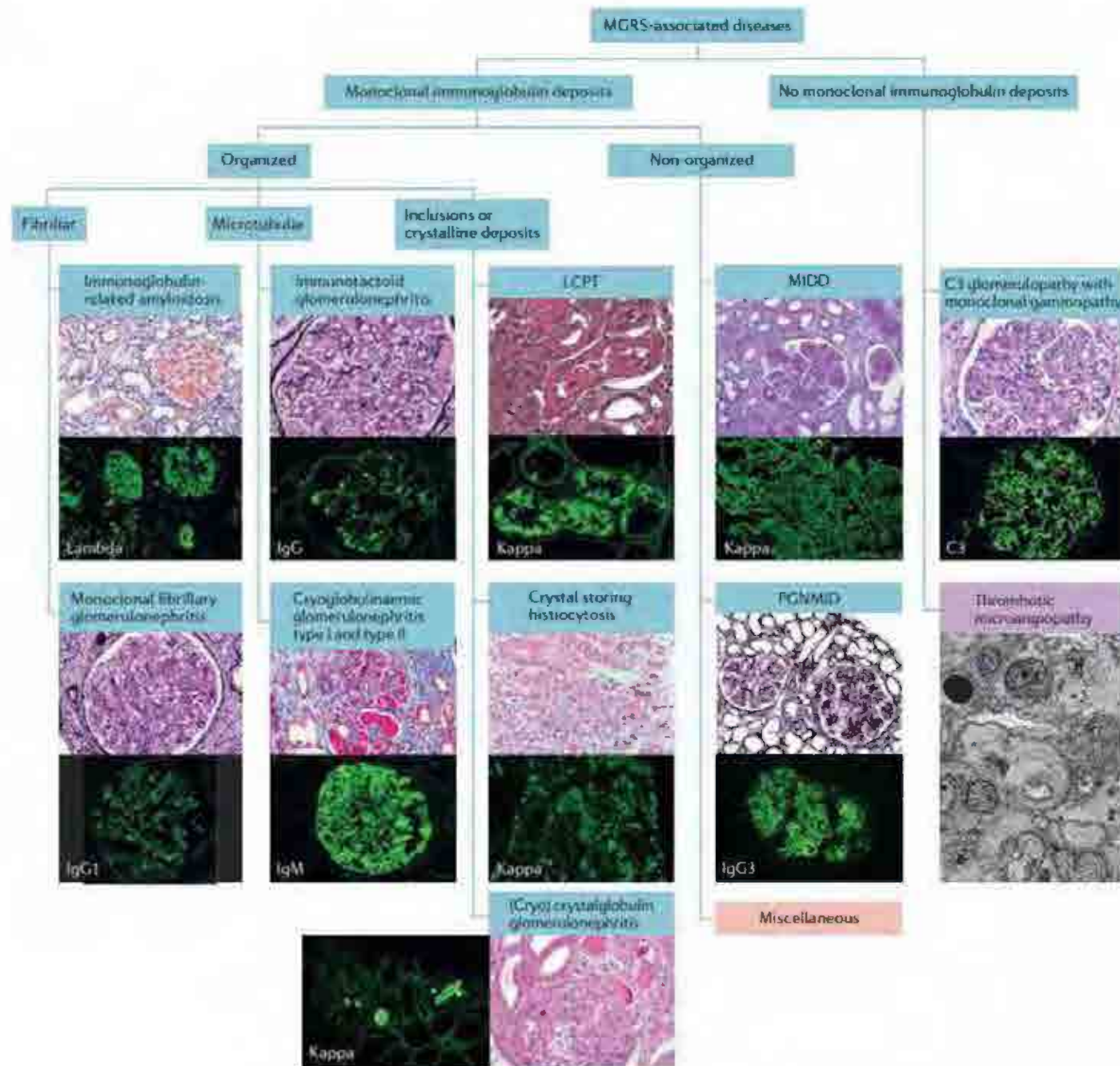
- Discràsies de cèl·lules plasmàtiques
 - Limfoma limfoplasmacític
 - Leucèmia Linfàtica crònica
-
- Síndromes linfoproliferatius B “indolents”



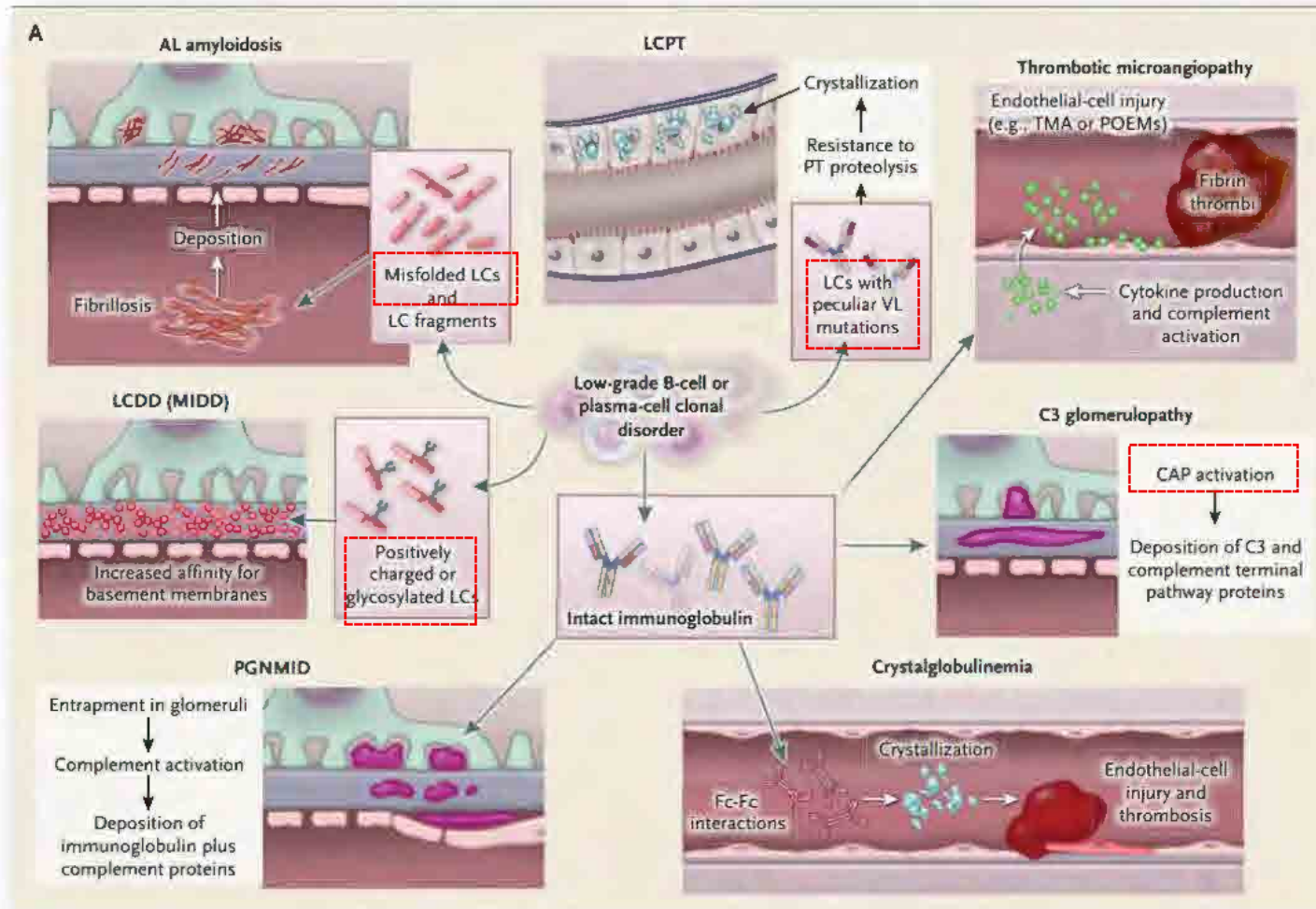
Gran **variabilitat de lesions** que poden afectar als tres compartiments del parènquima renal: **vasos, interstici-túbuls i glomèruls**

La majoria de lesions es produeixen per **acció directa** / dipòsit de la cadena lleugera en el ronyó. És més infreqüent la lesió per **mecanisme indirecte**.





El tipus de lesió renal dependrà de les **CARACTERÍSTIQUES** ESTRUCTURALS I PROPIETATS FÍSICO-QUÍMIQUES de la immunoglobulina i de la **QUANTITAT** de paraproteïna sintetitzada



Formes d'afectació renal **més freqüents** en la gammapatia monoclonal

➤ **Amiloïdosi**

➤ **Ronyó del mieloma** (nefropatia per cilindres de cadenes lleugeres)

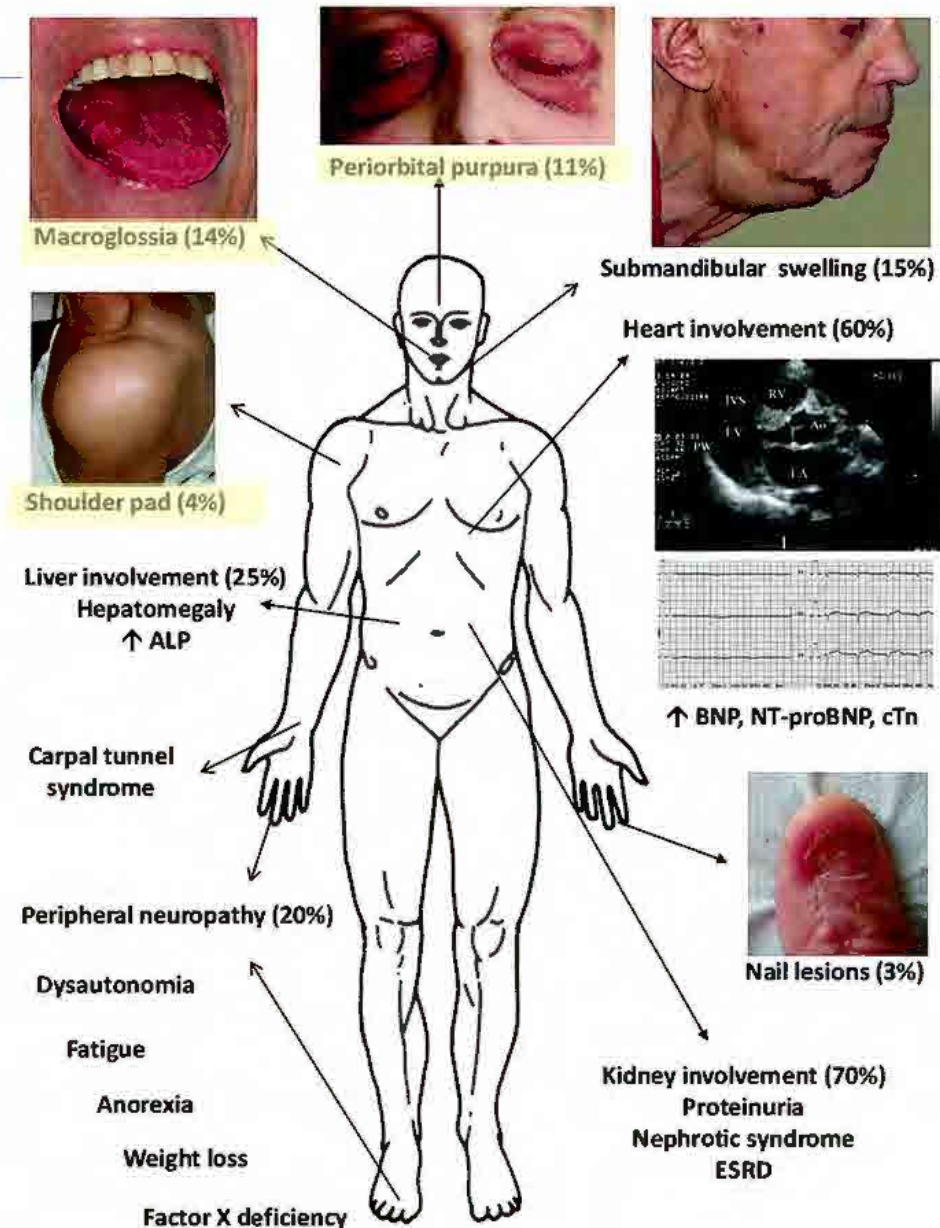
➤ Malaltia per dipòsits d'immunoglobulines monoclonals (**MIDD**)

➤ **Amiloïdosi**

- **Ronyó del mieloma** (nefropatia per cilindres de cadenes lleugeres)
- Malaltia per dipòsits d'immunoglobulines monoclonals (**MIDD**)

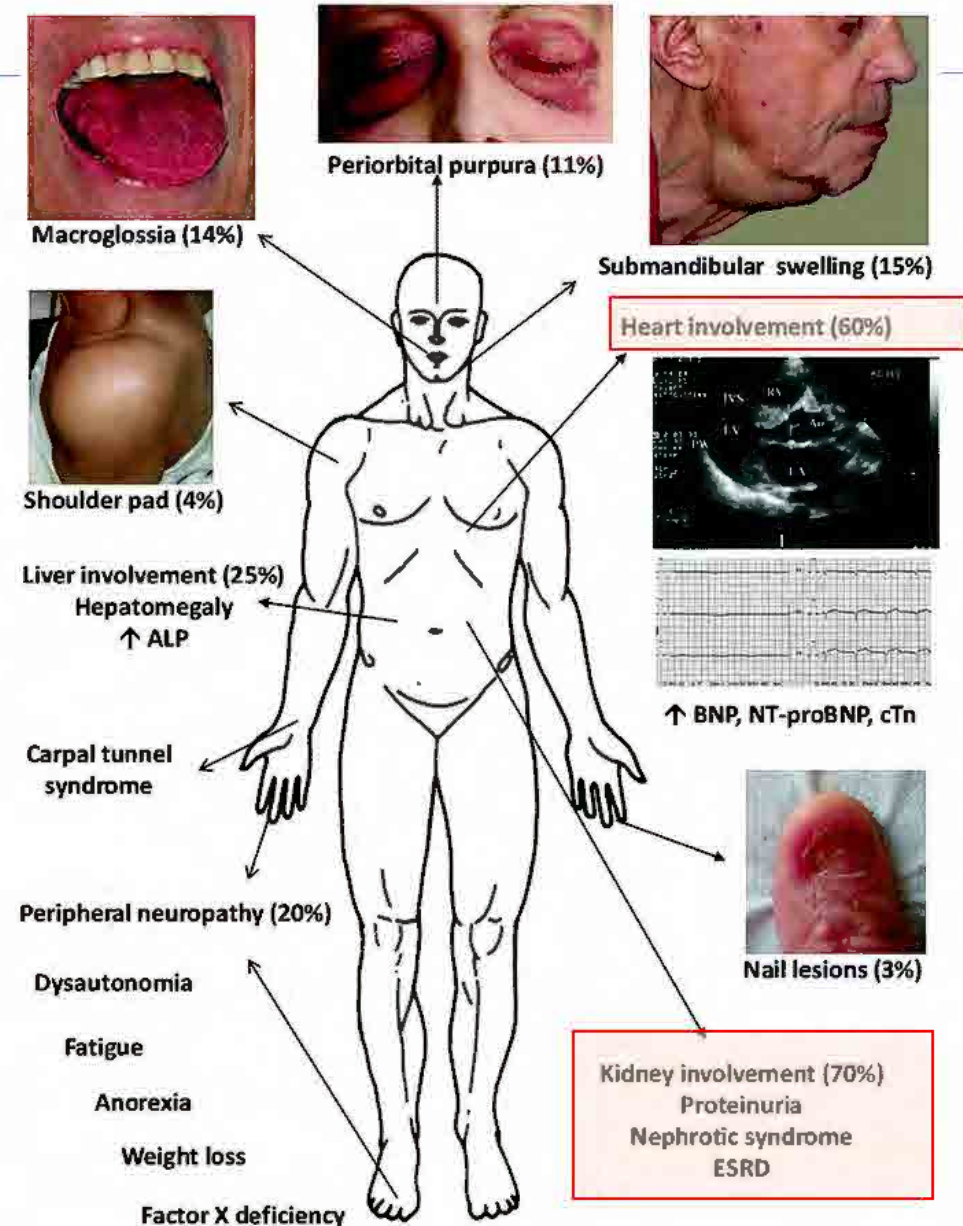
➤ AMILOÏDOSI

- Malaltia sistèmica que produeix dipòsits de material amorf acel·lular (amiloide), roig Congo positiu i que mostra birefringència 'verd poma', associada a gammapatia monoclonal.
- Manifestacions clíniques molt heterogènies (signes patognomònics).

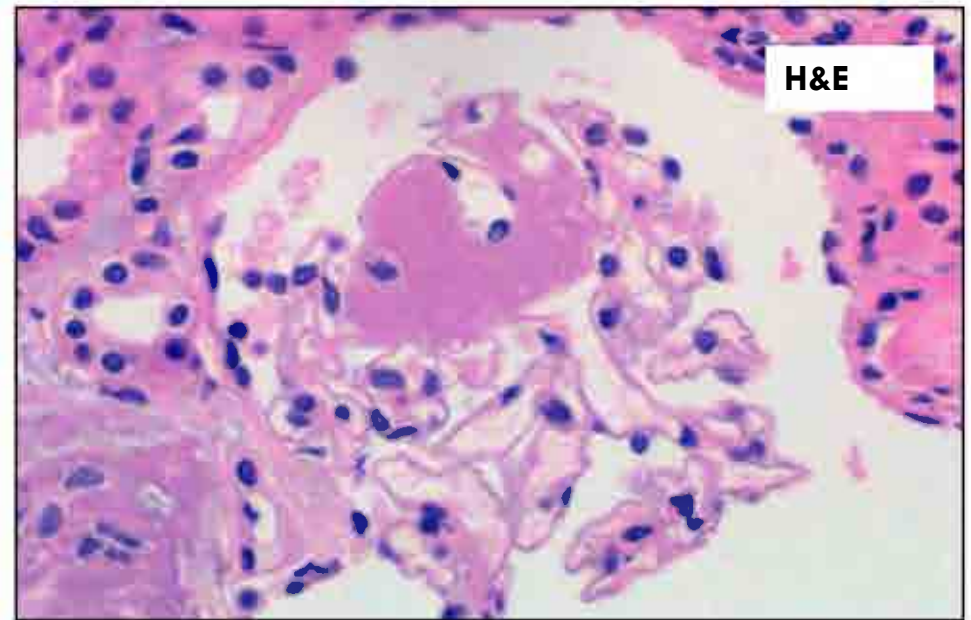
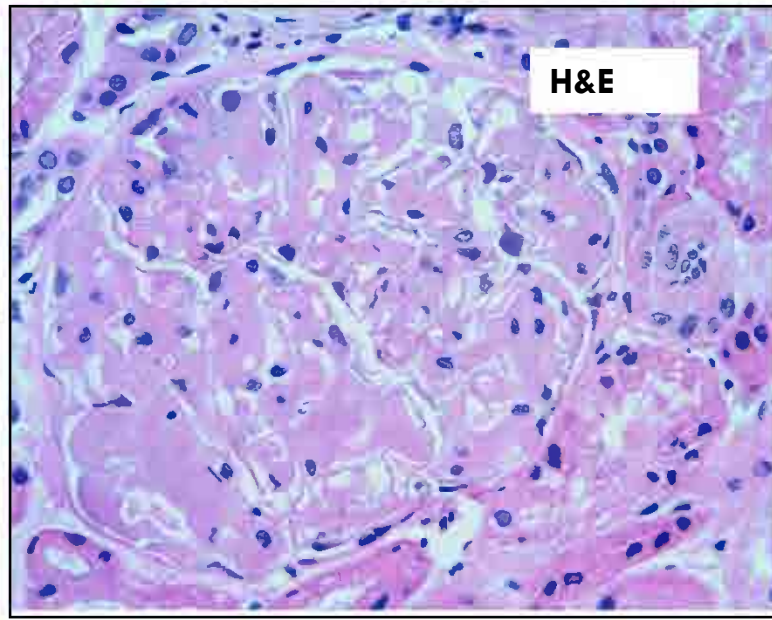
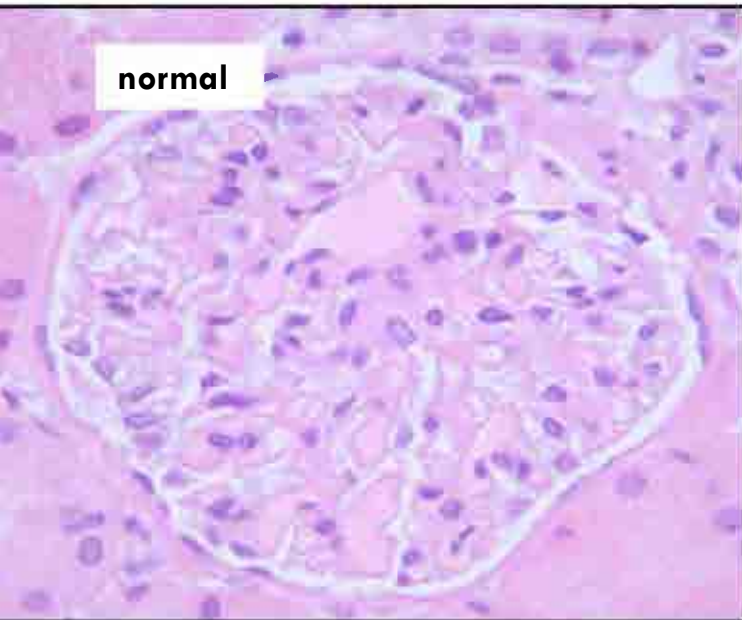


➤ AMILOÏDOSI

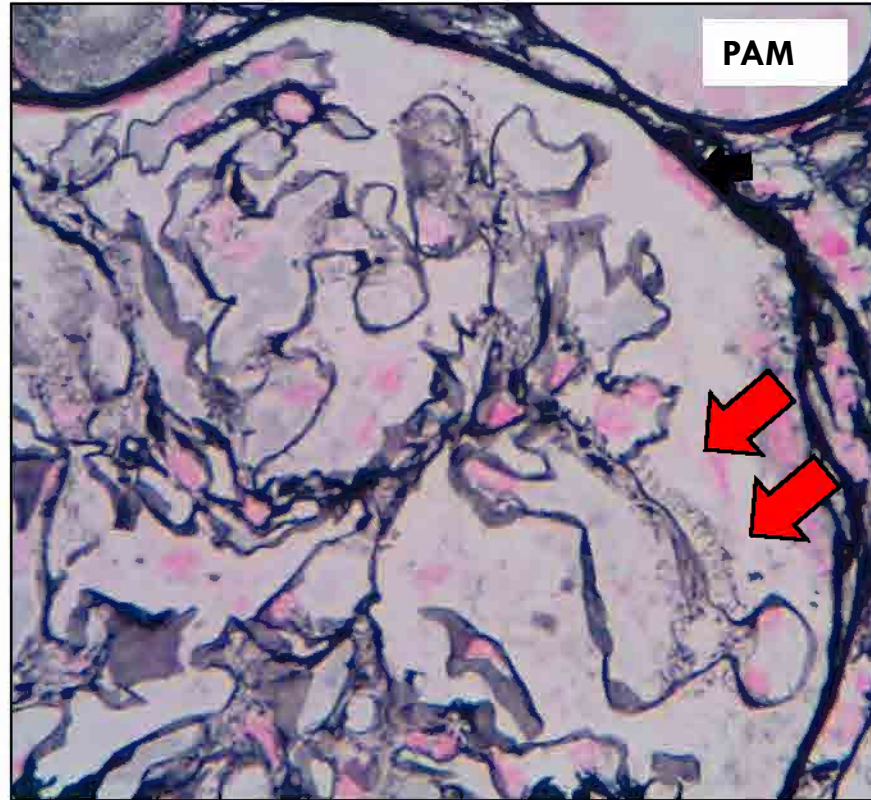
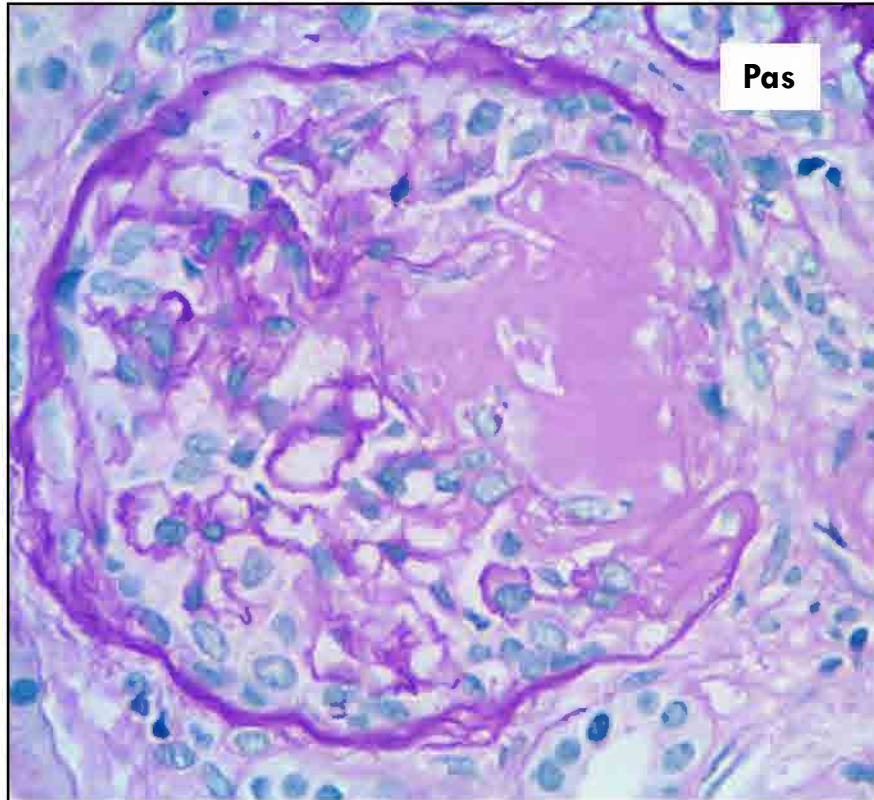
- Malaltia sistèmica que produeix dipòsits de material amorf acel·lular (amiloide), roig Congo positiu i que mostra birefringència 'verd poma', associada a gammapatia monoclonal.
- Manifestacions clíniques molt heterogènies (signes patognomònics).
- Òrgans més freqüentment afectats son el RONYÓ i el cor.



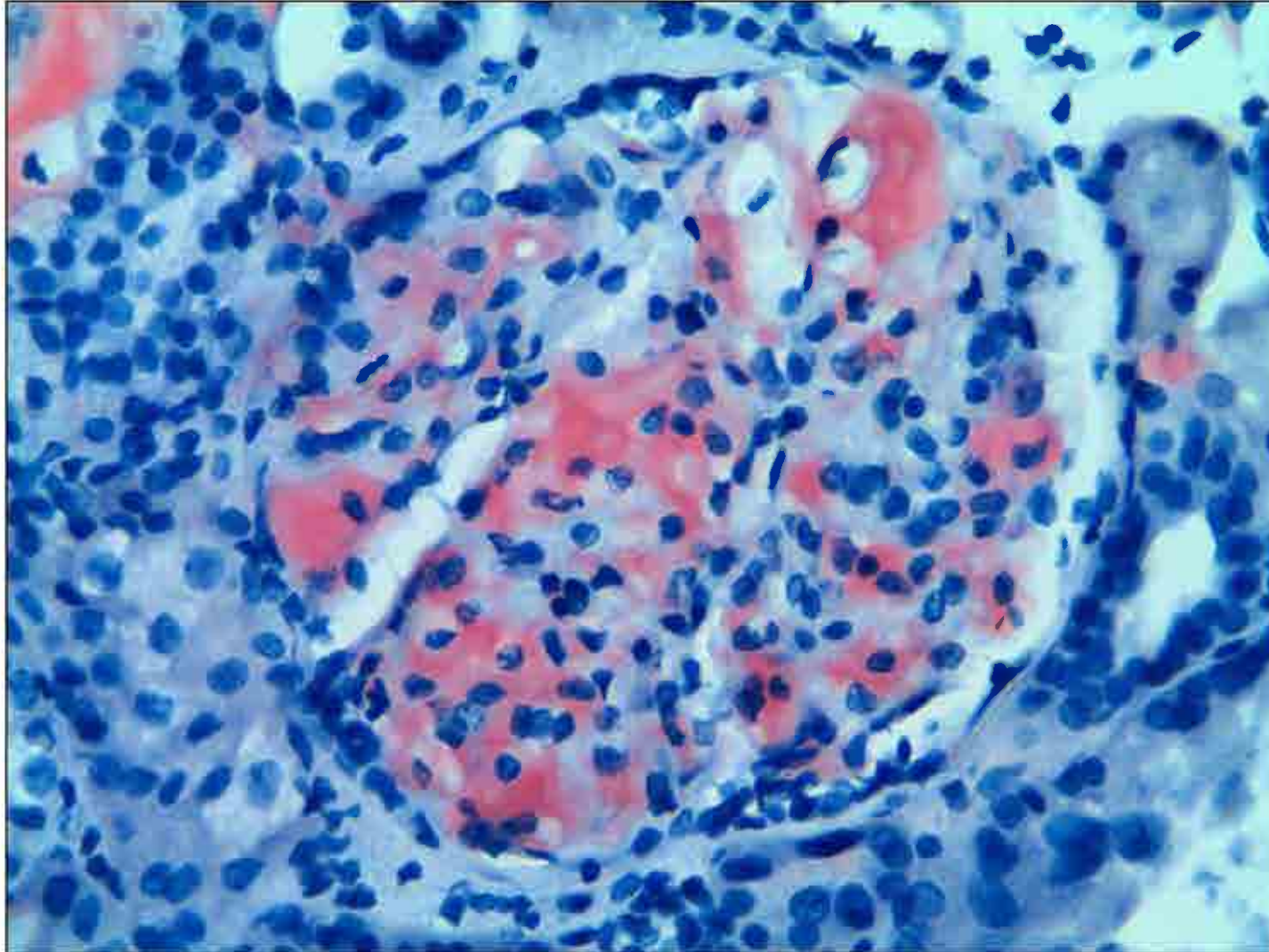
➤ AMILOİDOSI



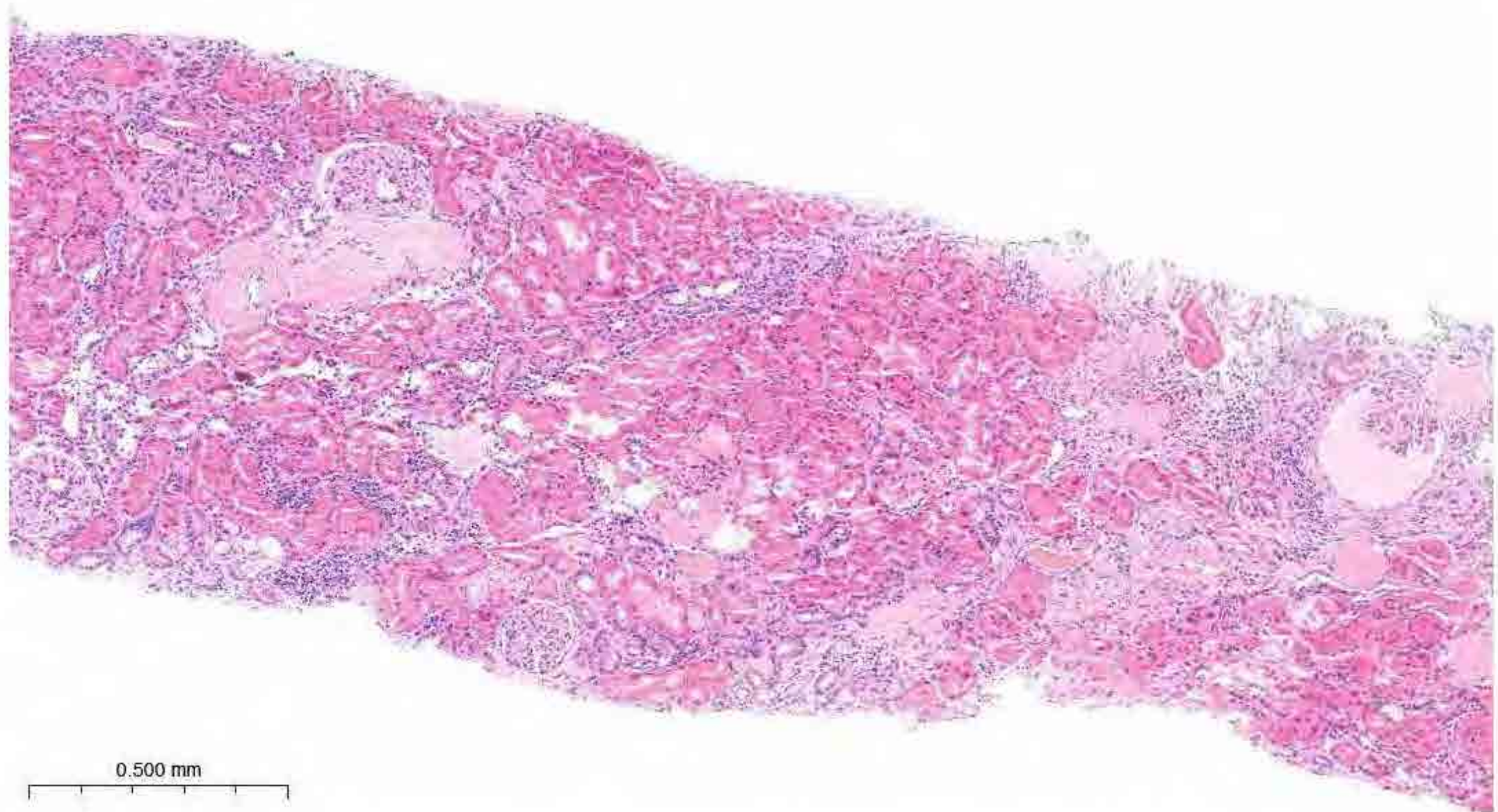
➤ AMILOİDOSI



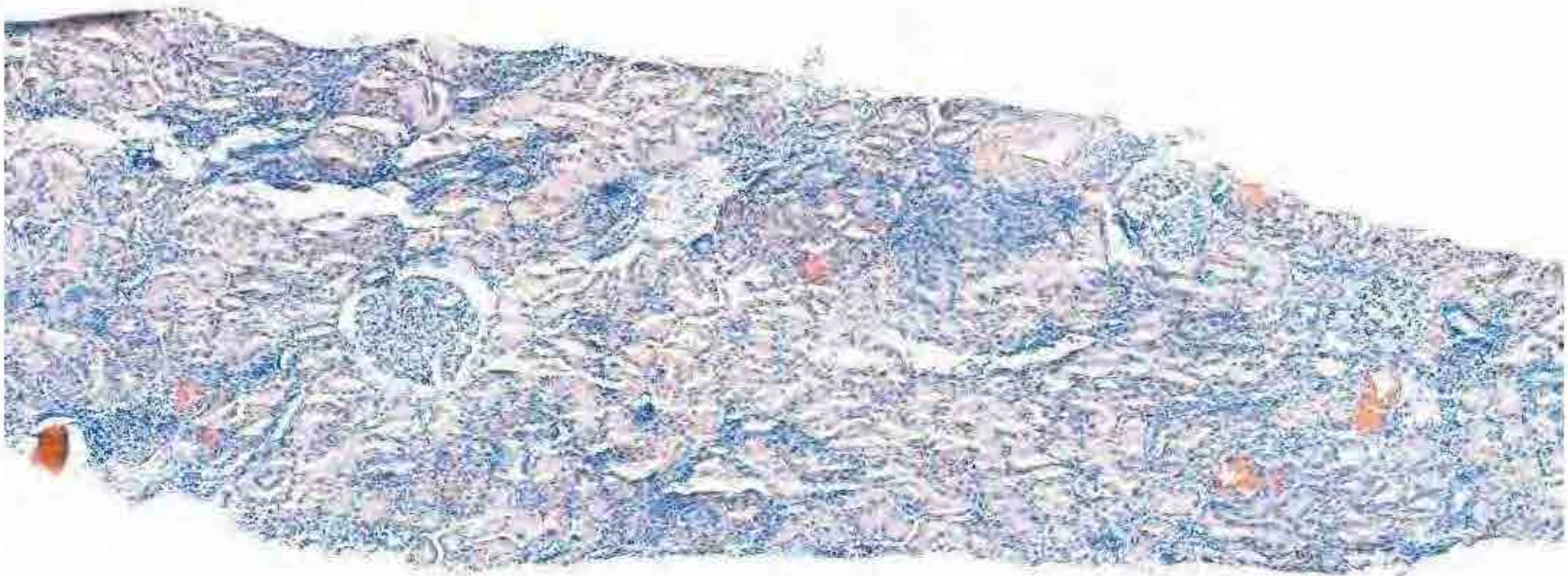
➤ AMILOİDOSI



➤ AMILOİDOSI



➤ AMILOİDOSI



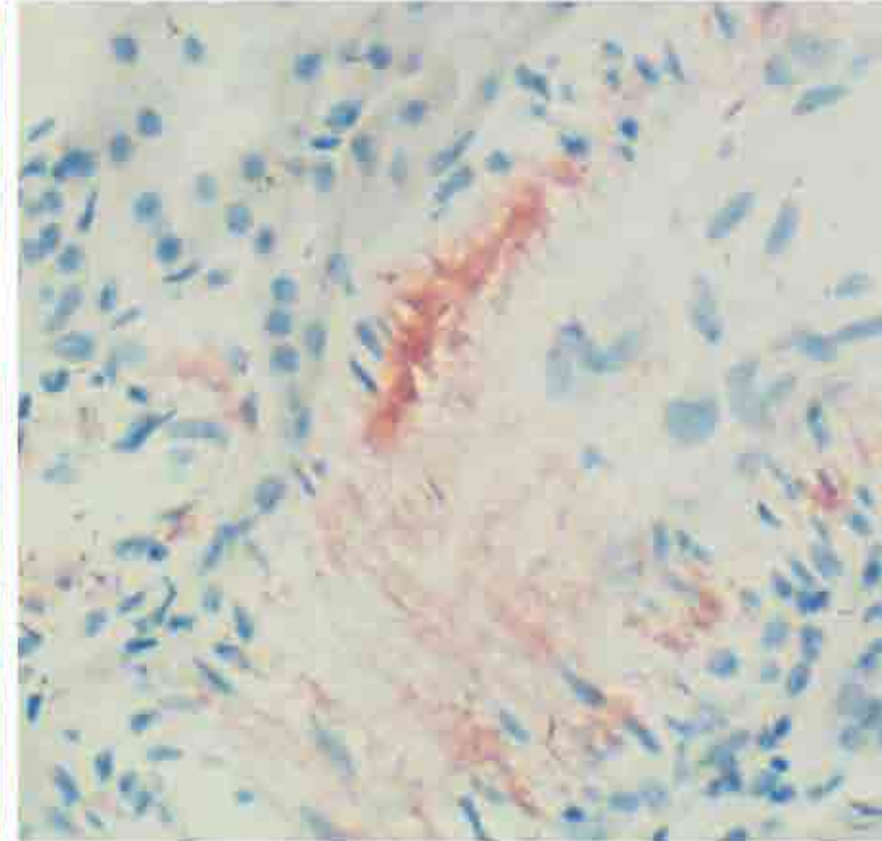
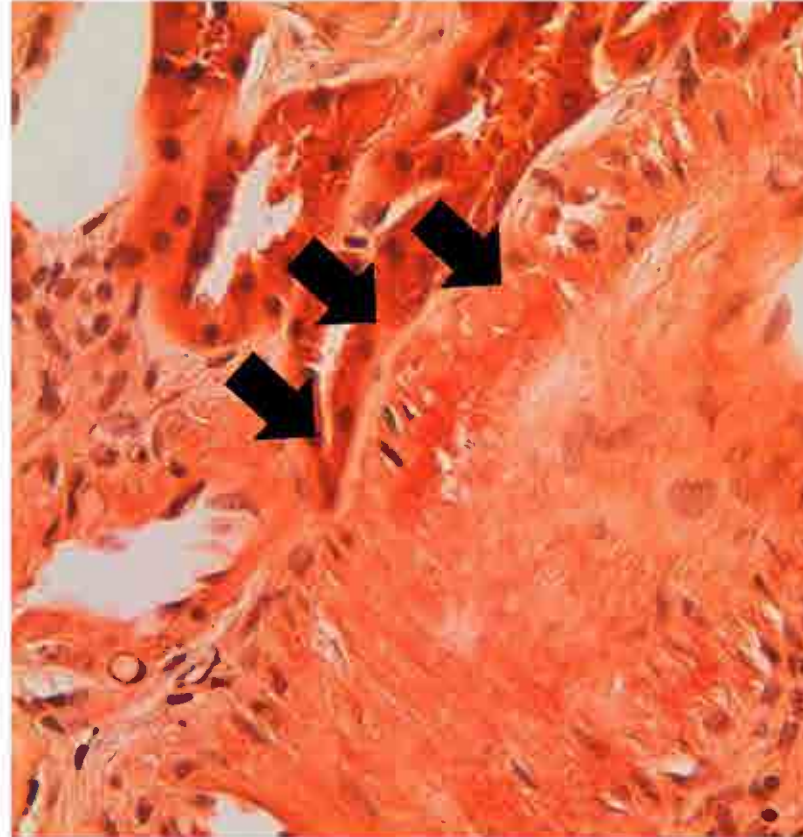
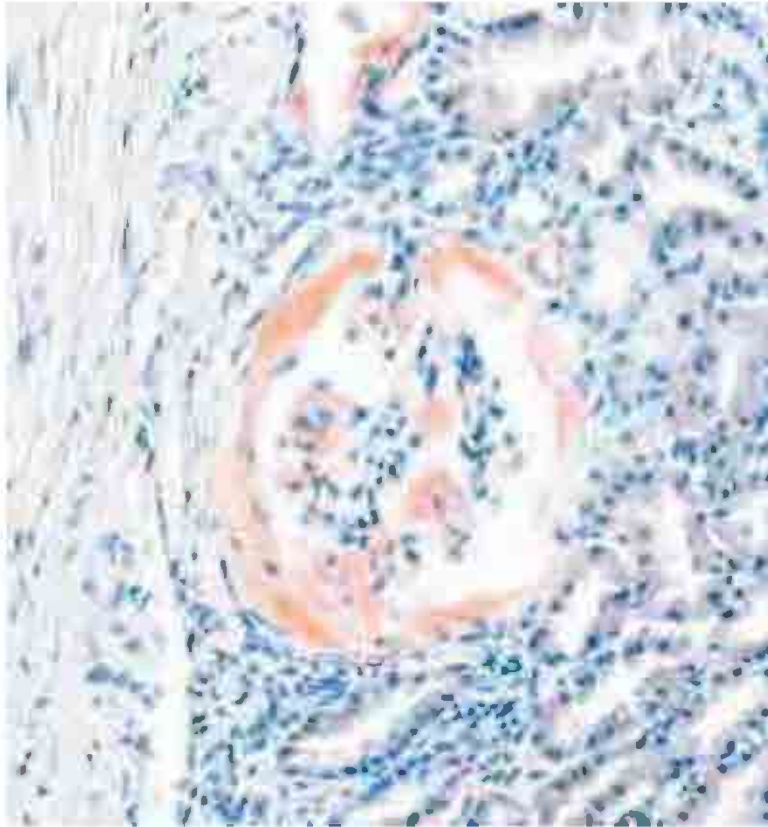
0.500 mm



REPTES I ADVERSITATS

Casos amb **escàs dipòsit** poden passar desapercebuts

La tinció de roig Congo



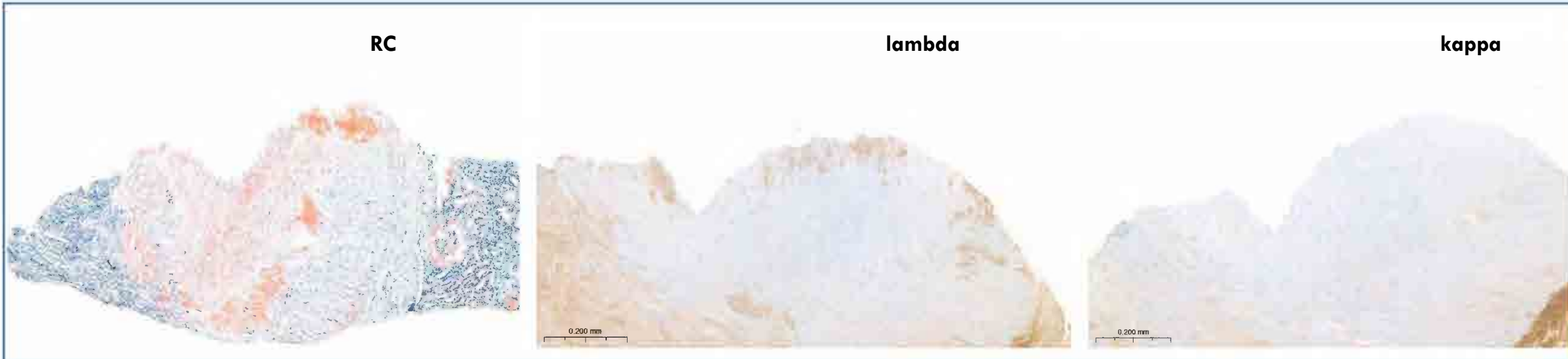
REPTES I ADVERSITATS

Tipificació de l'amiloide (IHQ/ IFD/ espectrometria de masses)



REPTES I ADVERSITATS

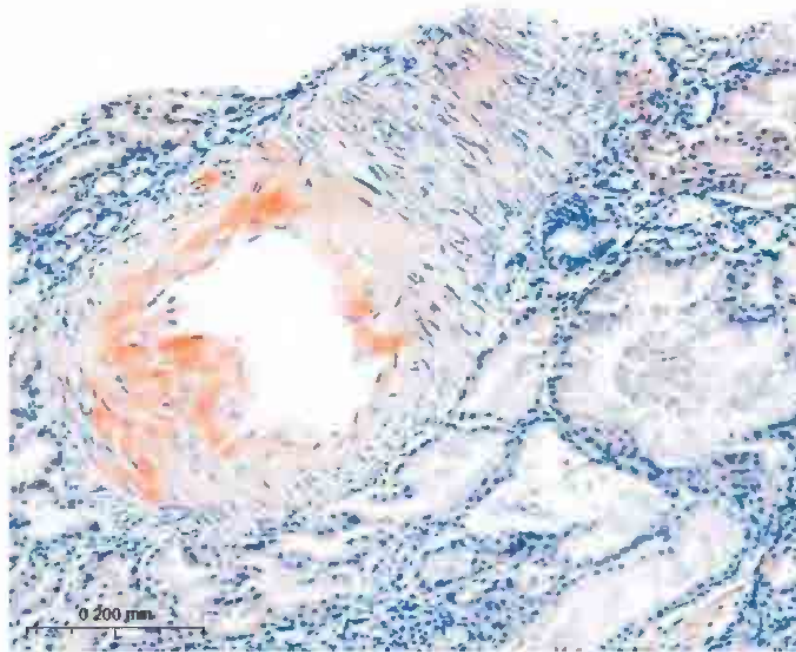
Tipificació de l'amiloide (IHQ/ IFD/ espectrometria de masses)



REPTES I ADVERSITATS

Tipificació de l'amiloide (IHQ/ IFD/ espectrometria de masses)

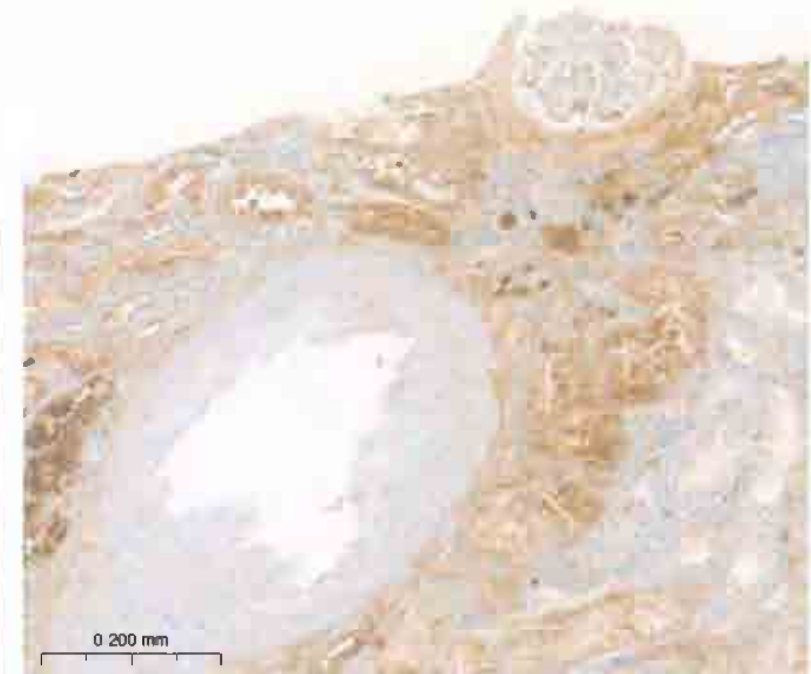
RC



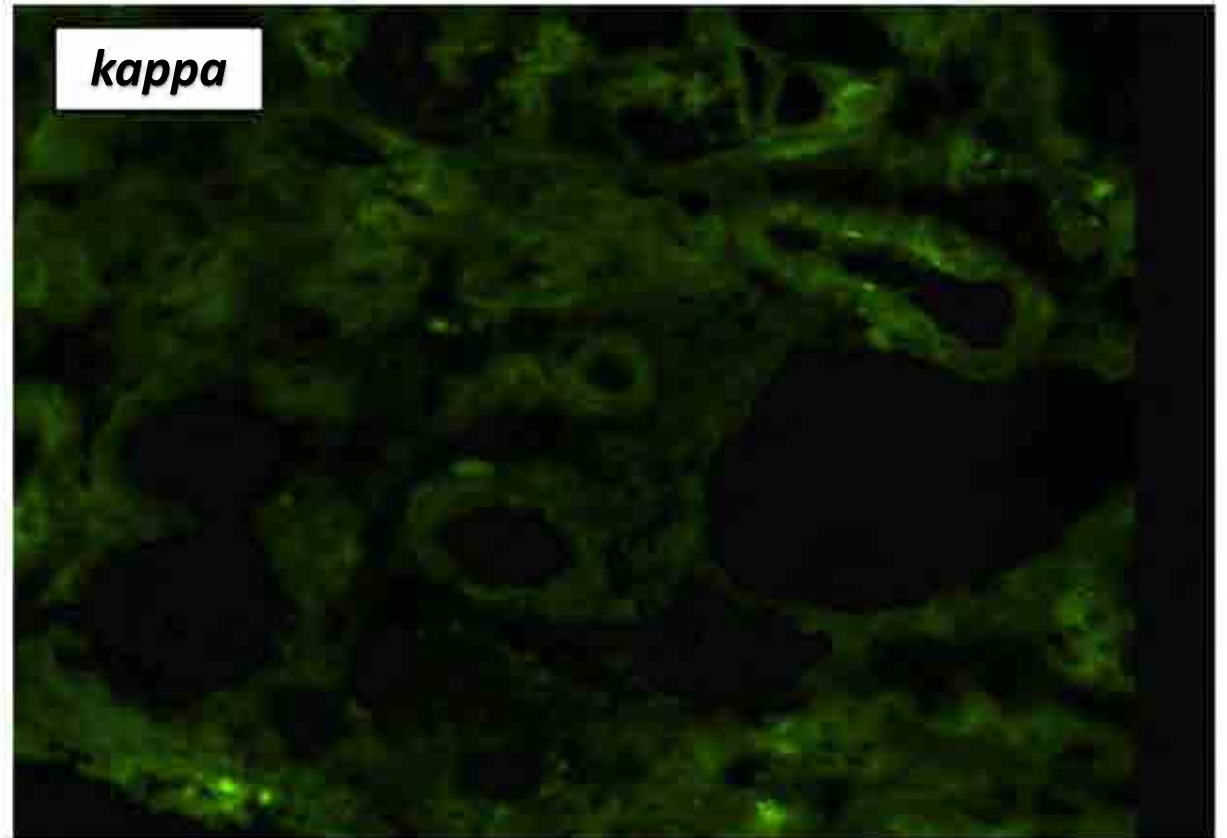
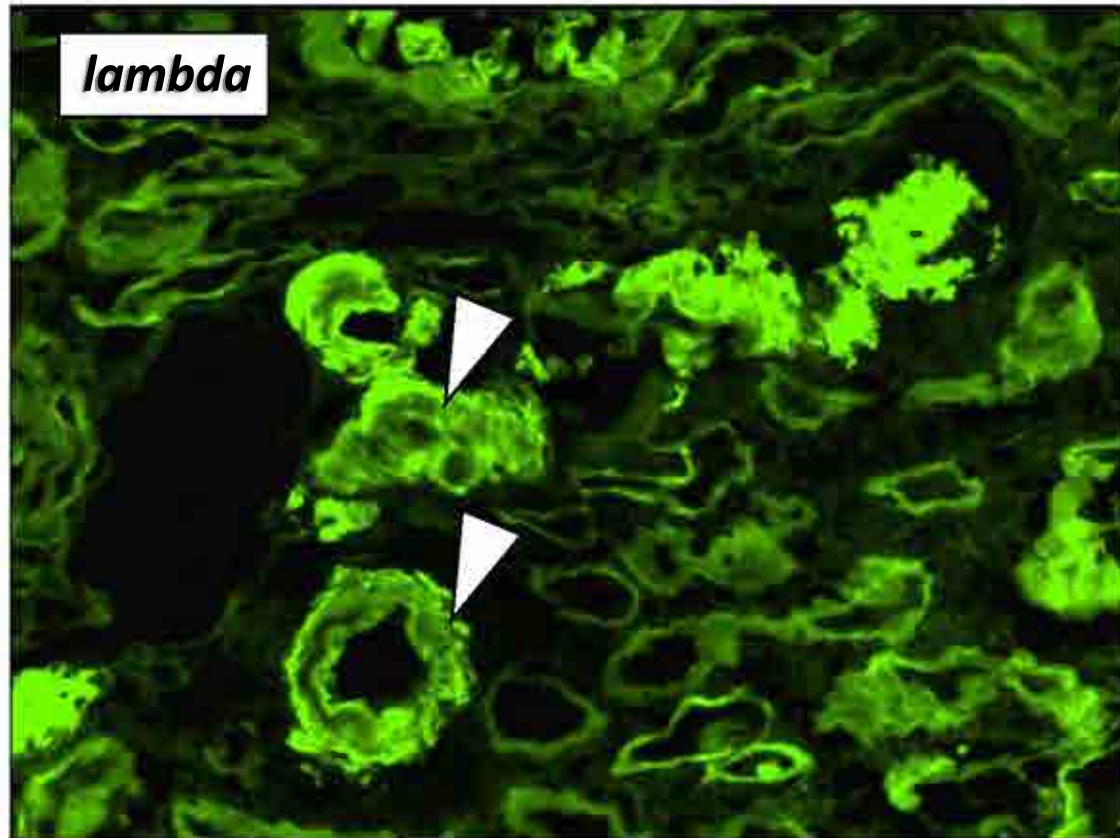
lambda



kappa



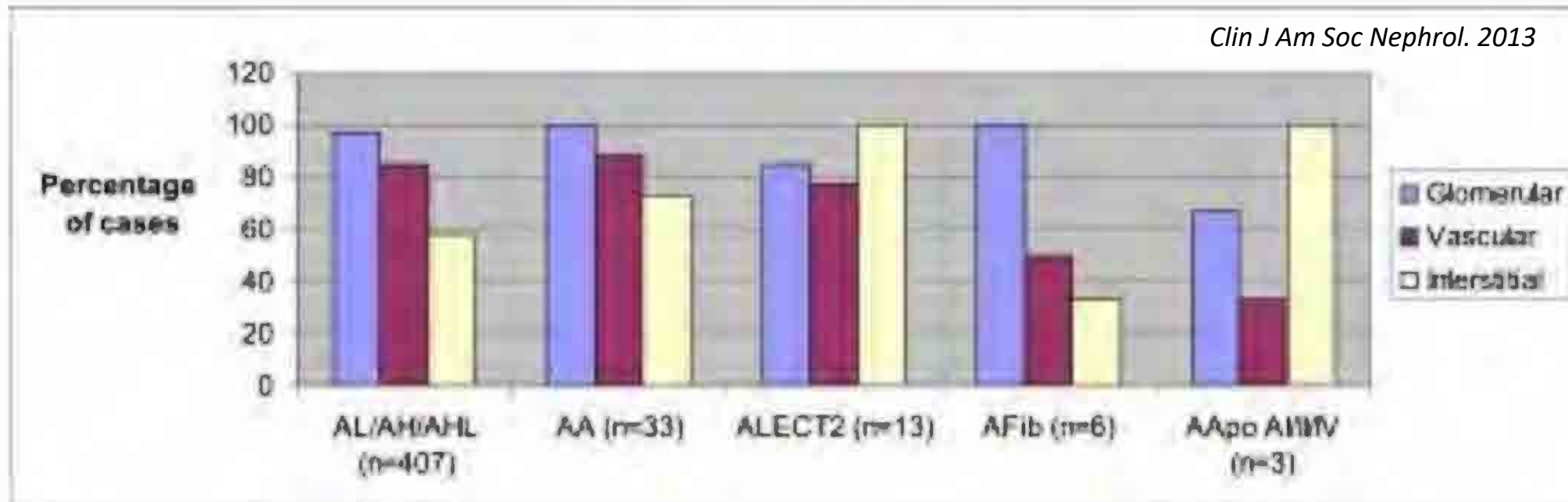
Reptes en el diagnòstic de l'amiloidosi



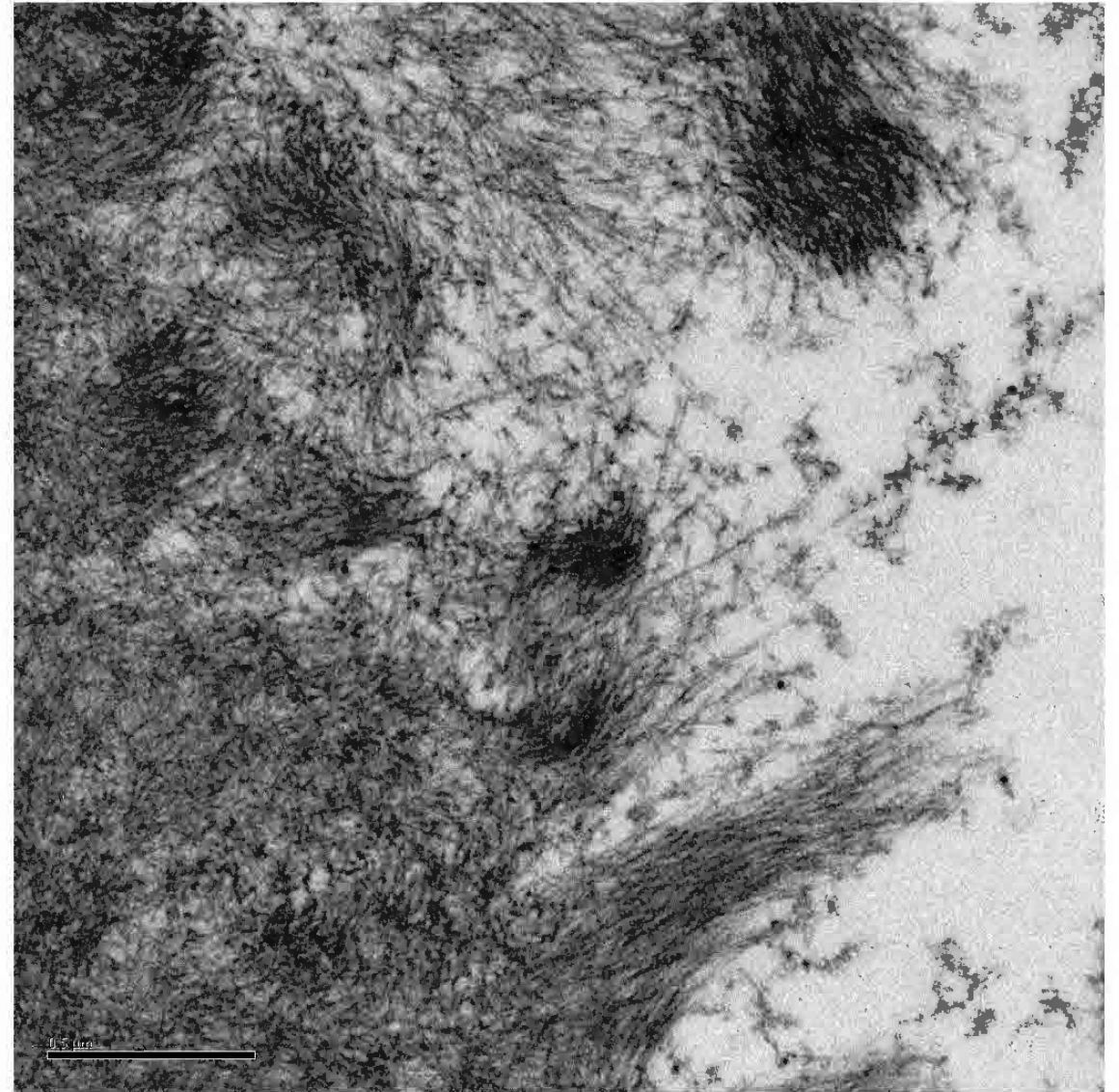
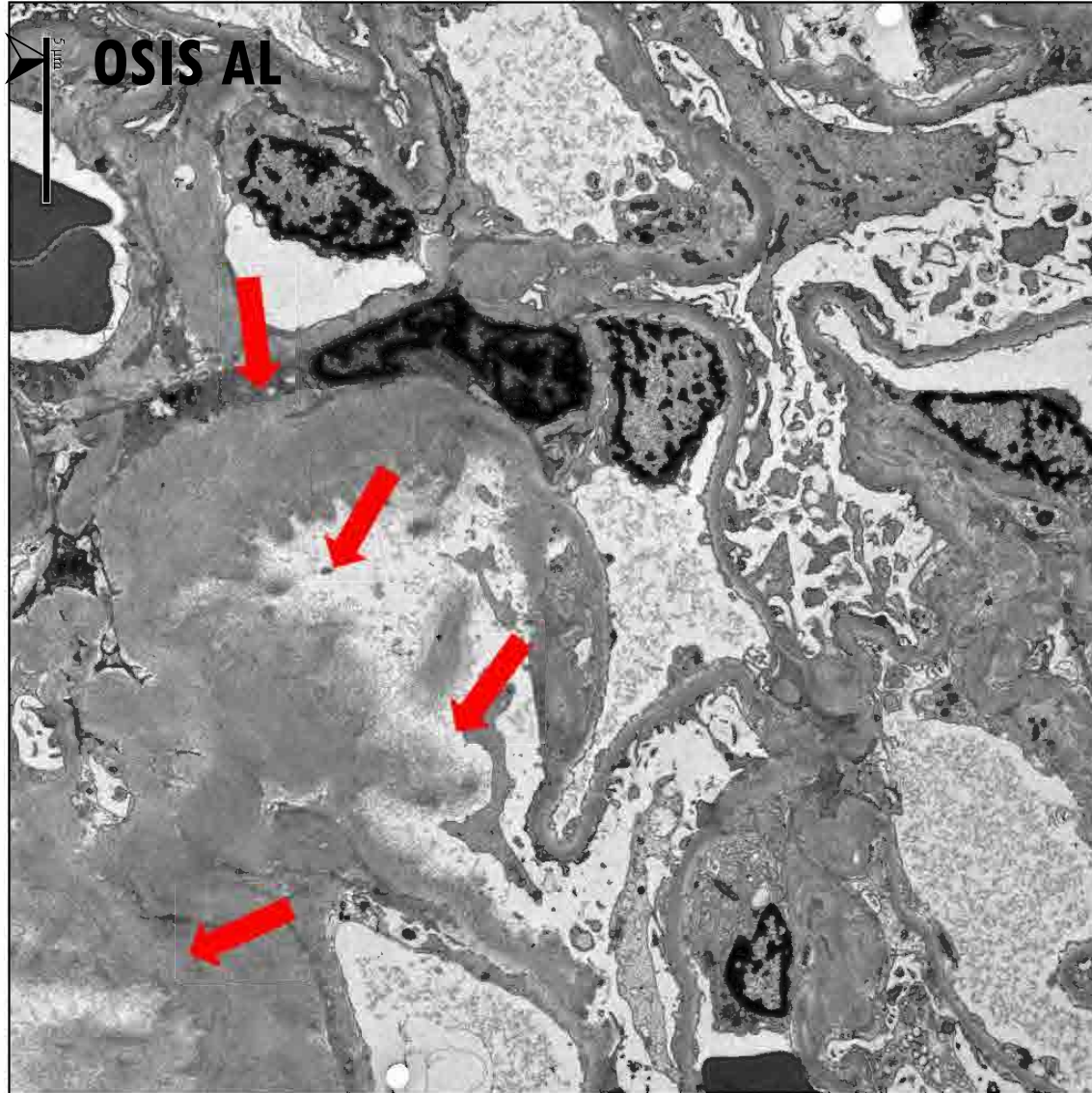
➤ AMILOÏDOSI

- Afecta els tres compartiments :
 - Glomèruls (97%)
 - Vasos (85%)
 - Interstici (58%)
- **AL: Lambda** > kappa (7/1) . Cadenes pesades (AH/ AHL)
- 100% tenen Mlg, **10% MM** al moment del diagnòstic.

Clin J Am Soc Nephrol. 2013



➤ AMILOİDOSI AL



➤ **Amiloïdosi**

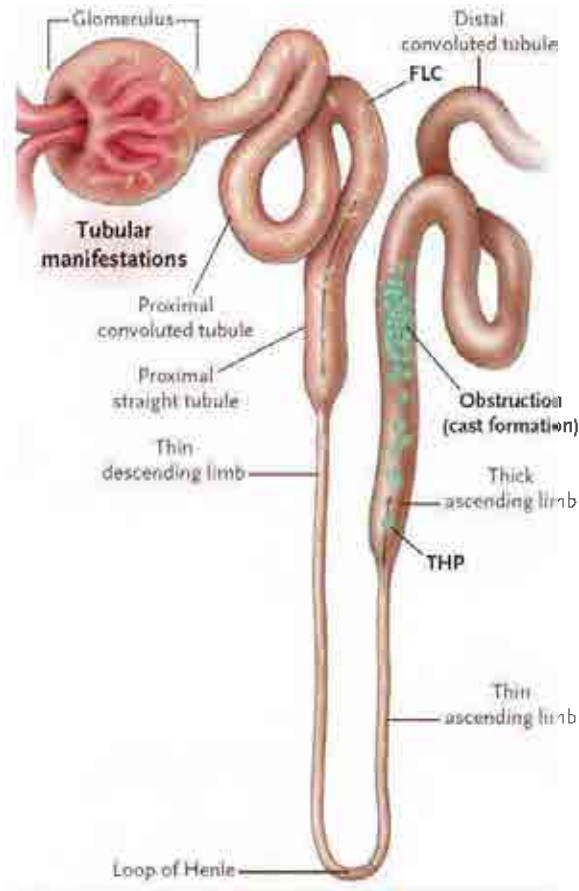
➤ **Ronyó del mieloma** (nefropatia per cilindres de cadenes lleugeres)

➤ Malaltia per dipòsits d'immunoglobulines monoclonals (**MIDD**)

➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES

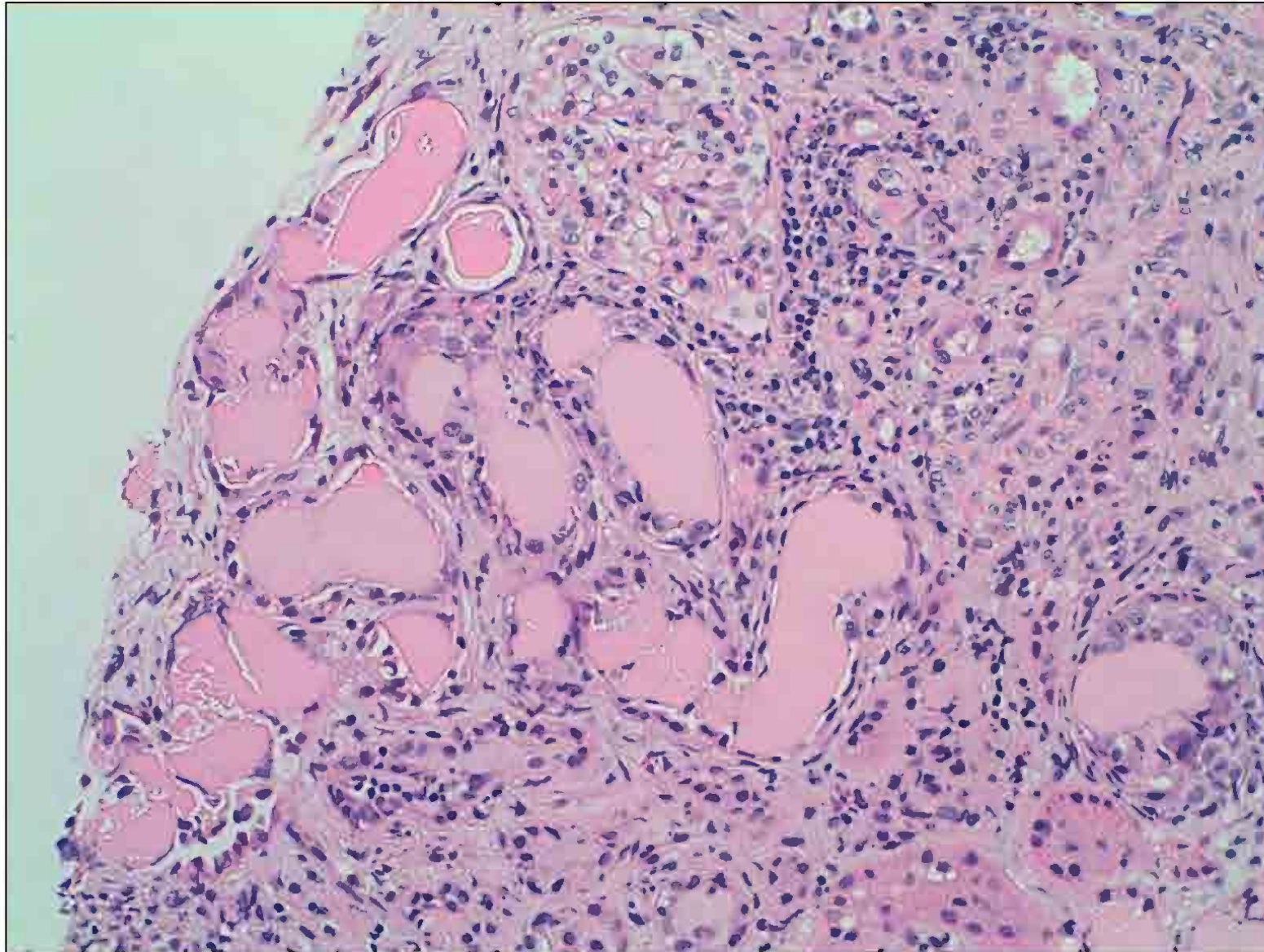
- Forma d'afectació renal més freqüent en el **MM**.
- **>90%** de malalts amb nefropatia per cilindres tenen MM (ronyó del mieloma)
- Davant la sospita clínica: **imprescindible biòpsia** renal per confirmar diagnòstic.

➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)

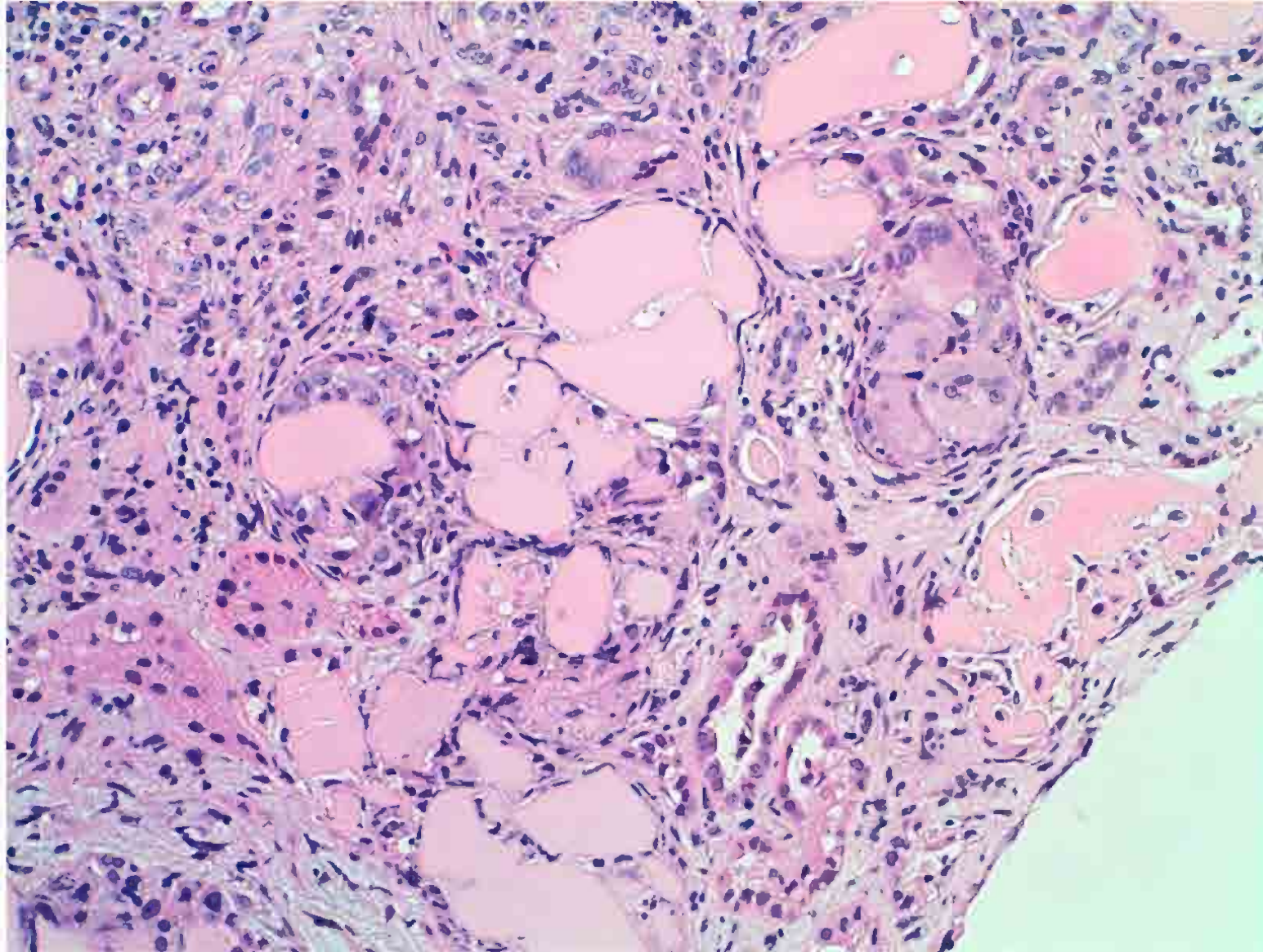


- Lesió renal per mecanisme directe que afecta al compartiment **TUBULAR**.
- Forma de presentació **FRACÀS RENAL AGUT**/quadre lentament progressió de **malaltia renal crònica**.
- **Sempre associa banda monoclonal** (sang/orina). Requereix gran volum de cadenes lleugeres lliures en sèrum (>150 mg / dl) .

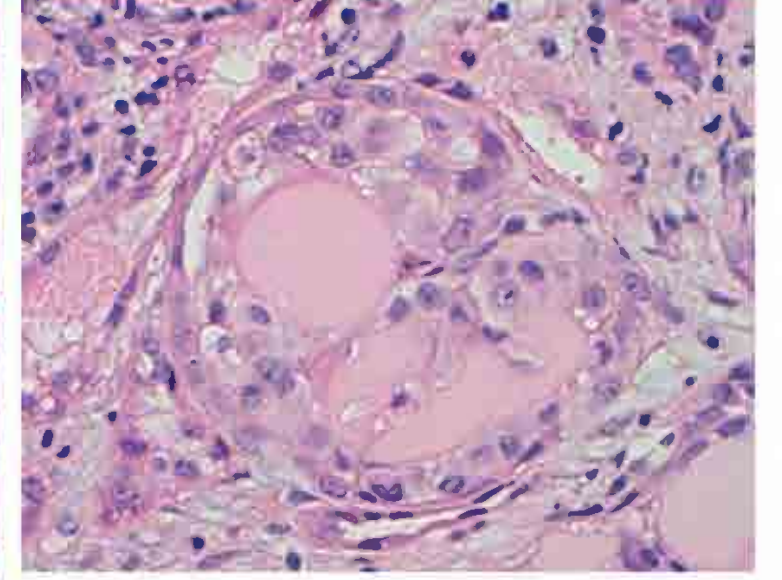
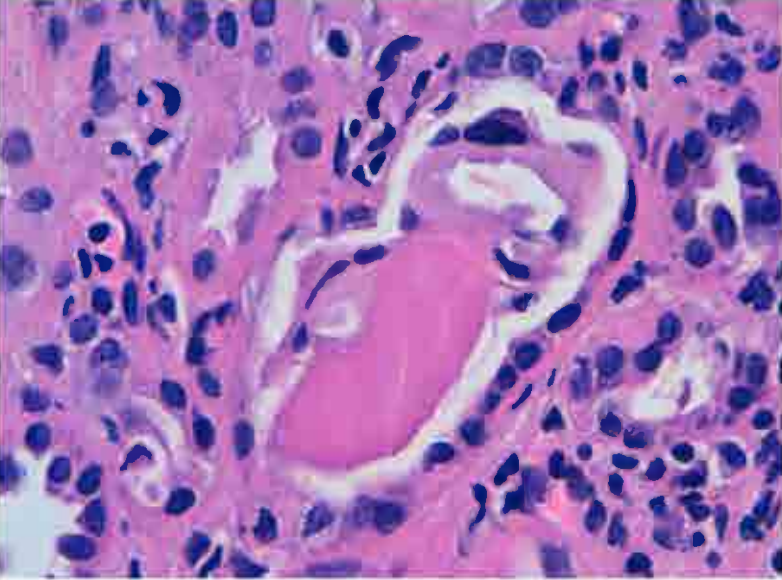
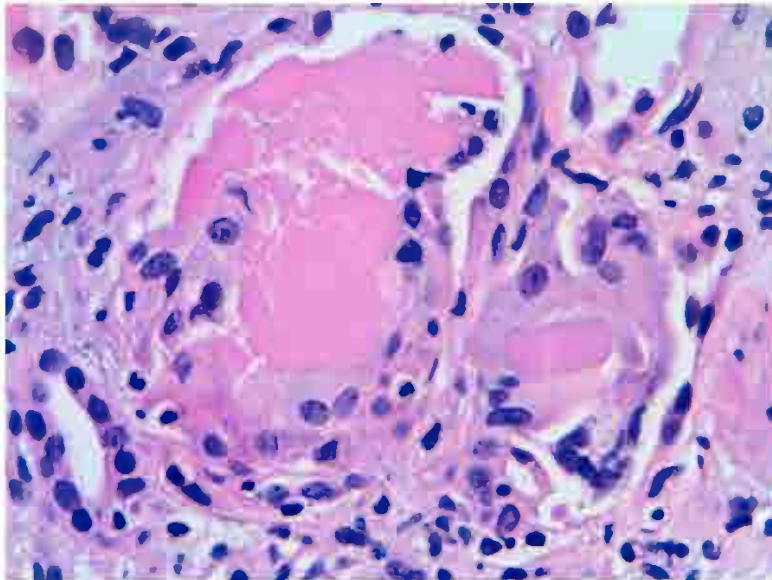
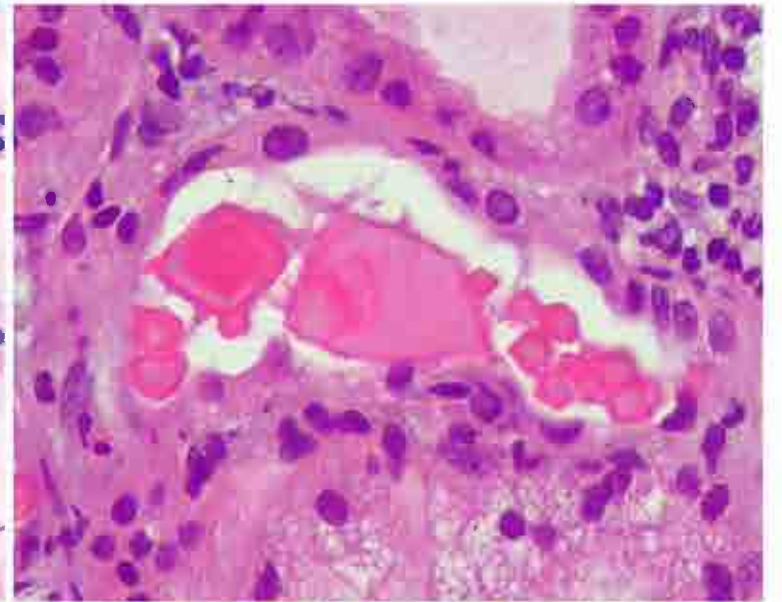
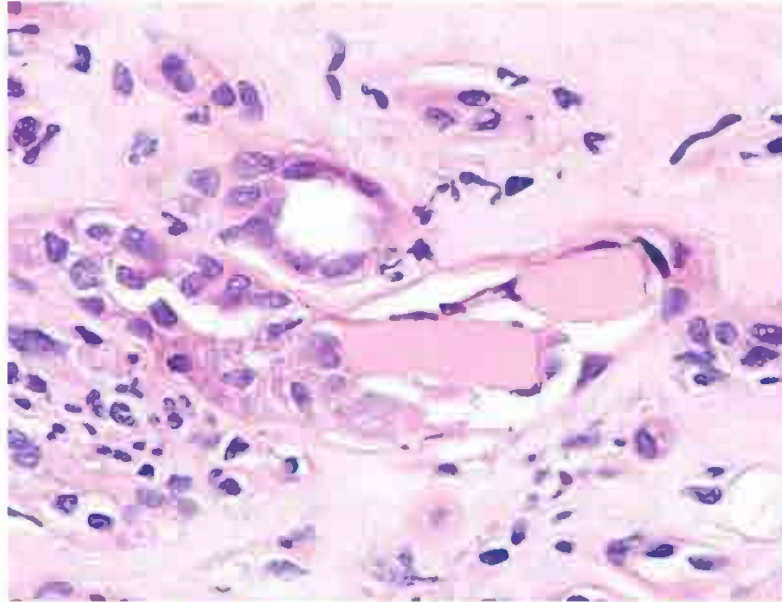
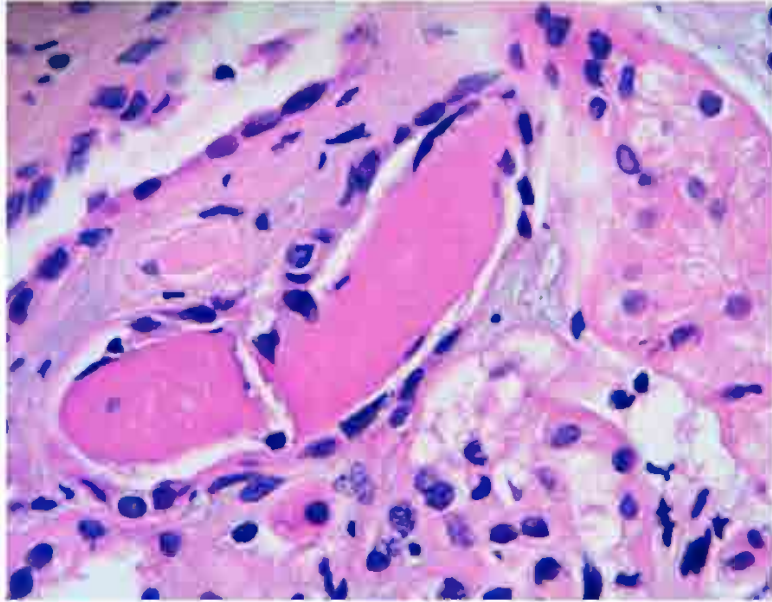
➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)



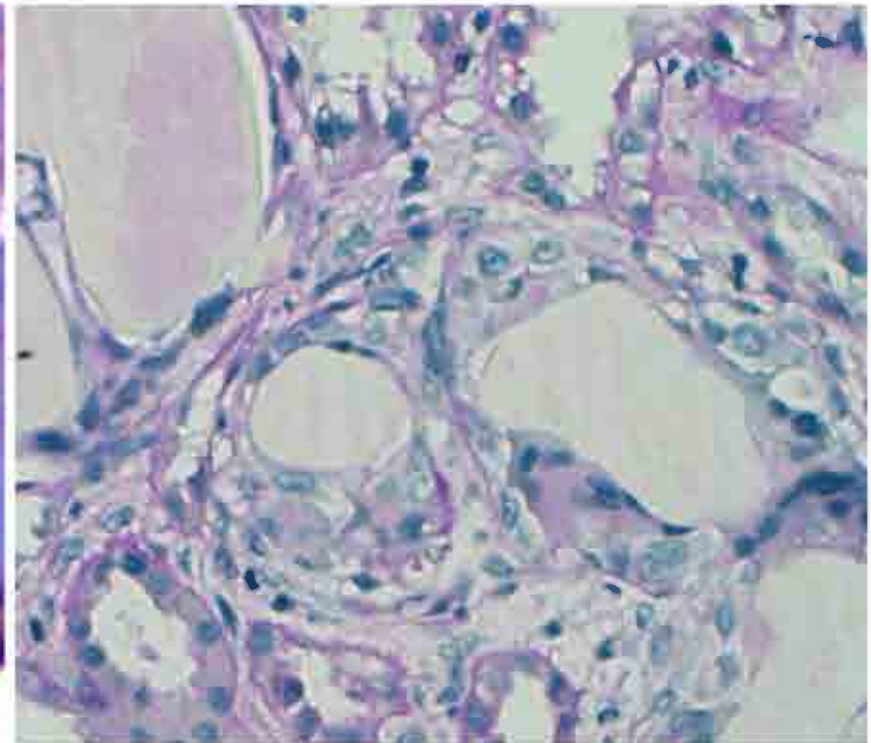
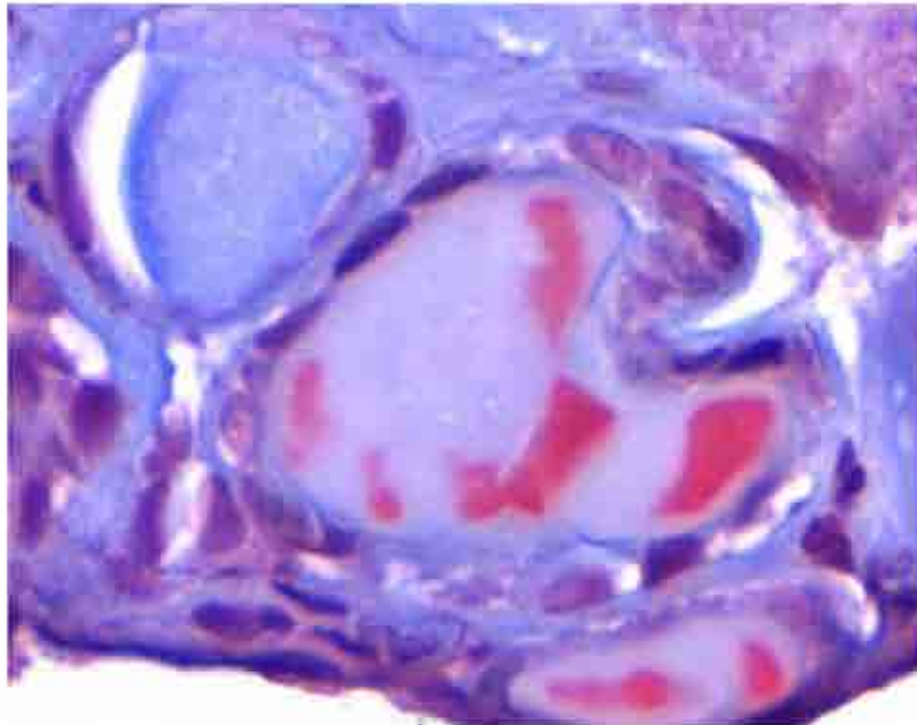
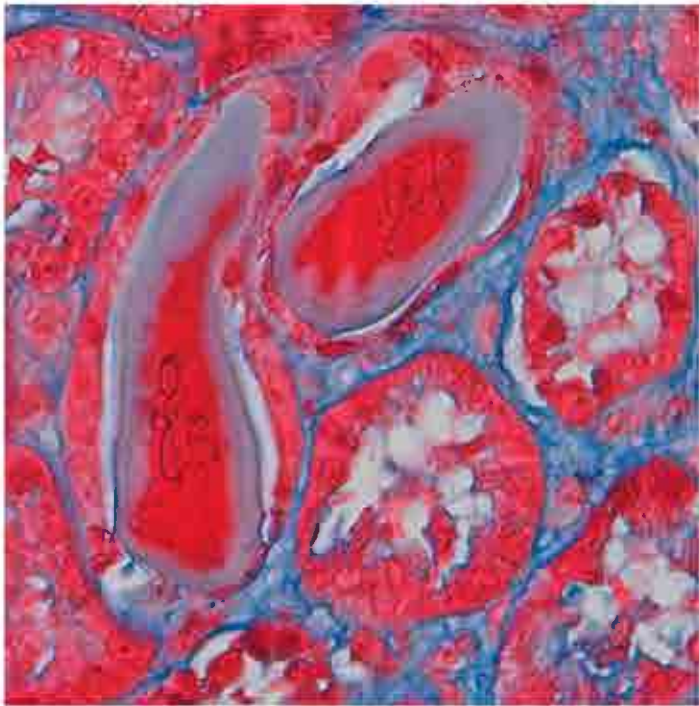
➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)



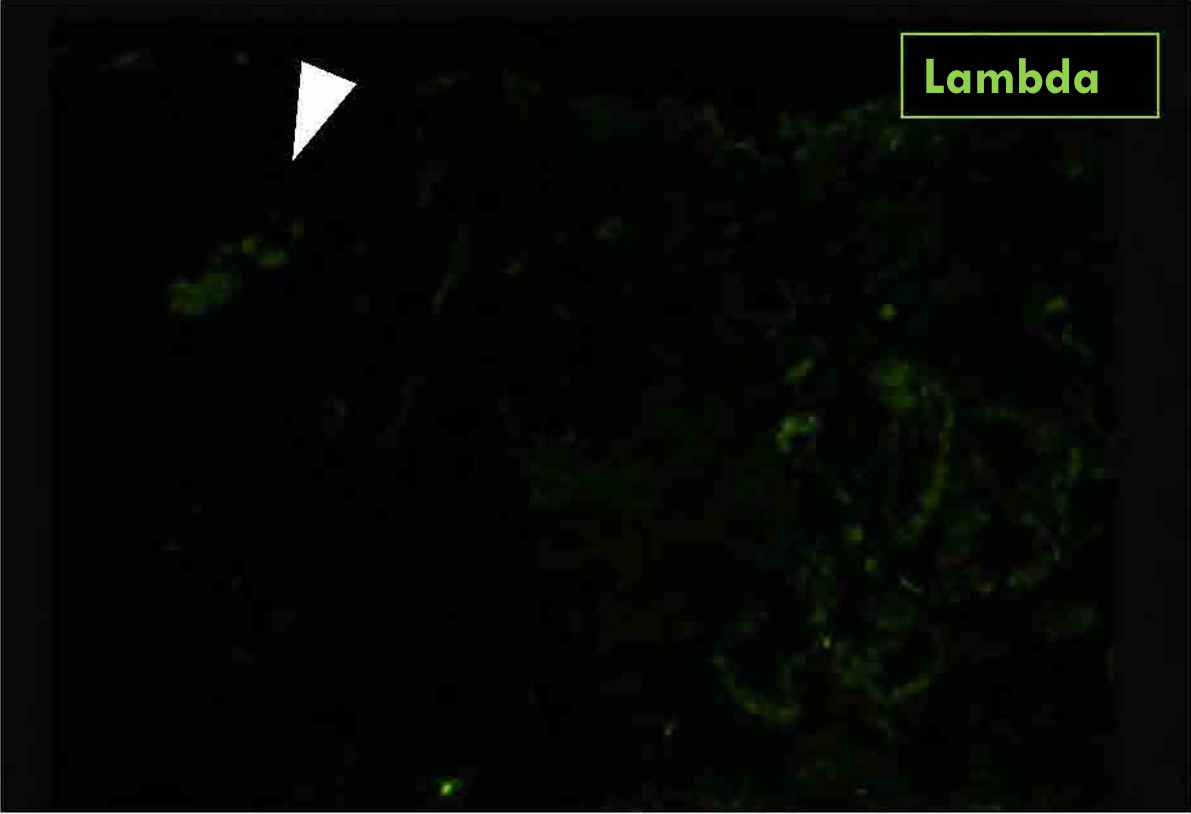
➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)



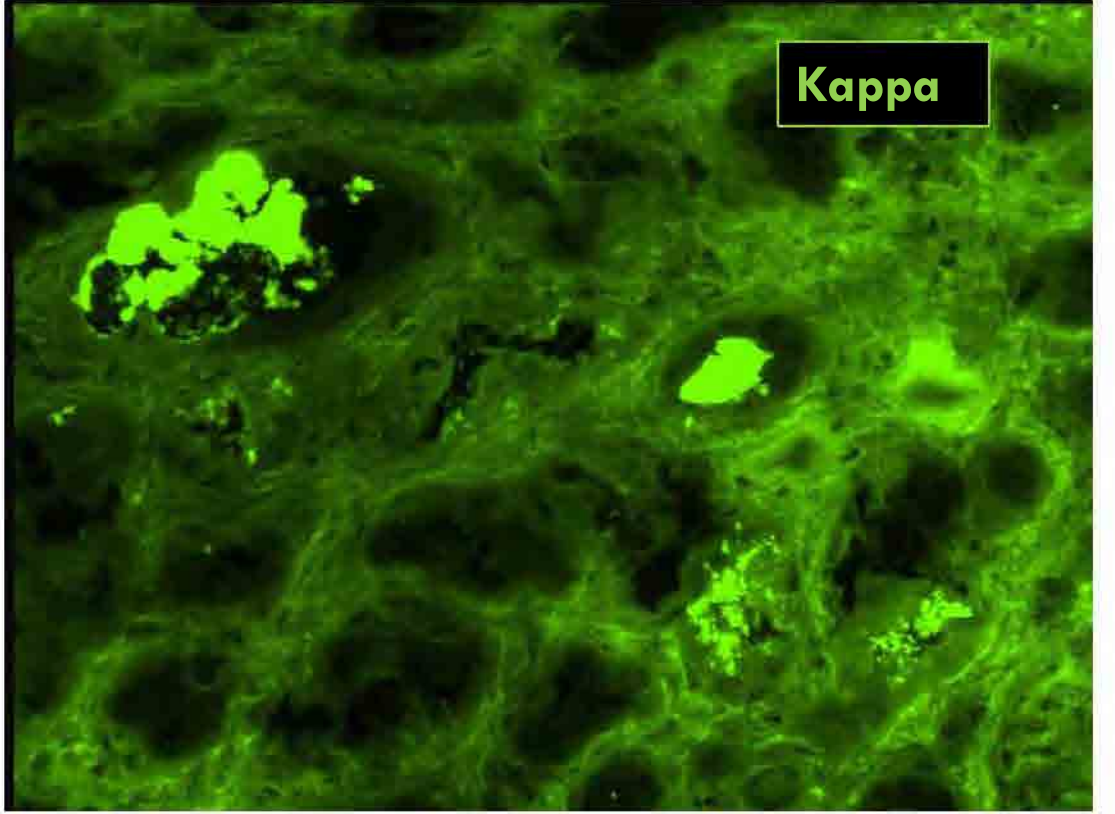
➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)



➤ NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES (RONYÓ DEL MIELOMA)



Lambda



Kappa

Reptes en el diagnòstic de la nefropatia per cilindres de cadenes lleugeres

Molt **escassos cilindres** diagnòstics / només un cilindre

Estudi de IFD **sense restricció** de cadenes lleugeres

Estudi de IF sobre parafina

Correlació clínica (banda monoclonal ++)

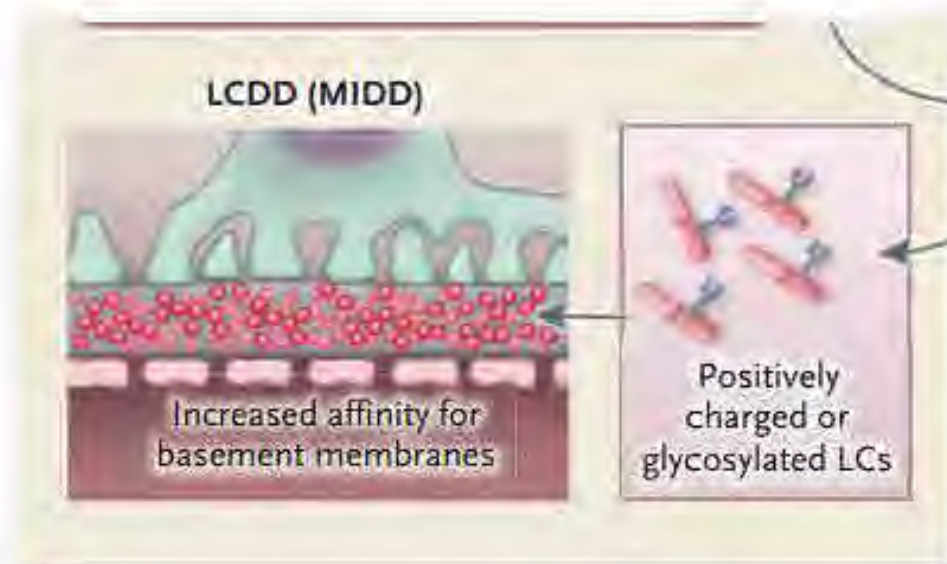
➤ Amiloïdosi

➤ Ronyó del mieloma (nefropatia per cilindres de cadenes lleugeres)

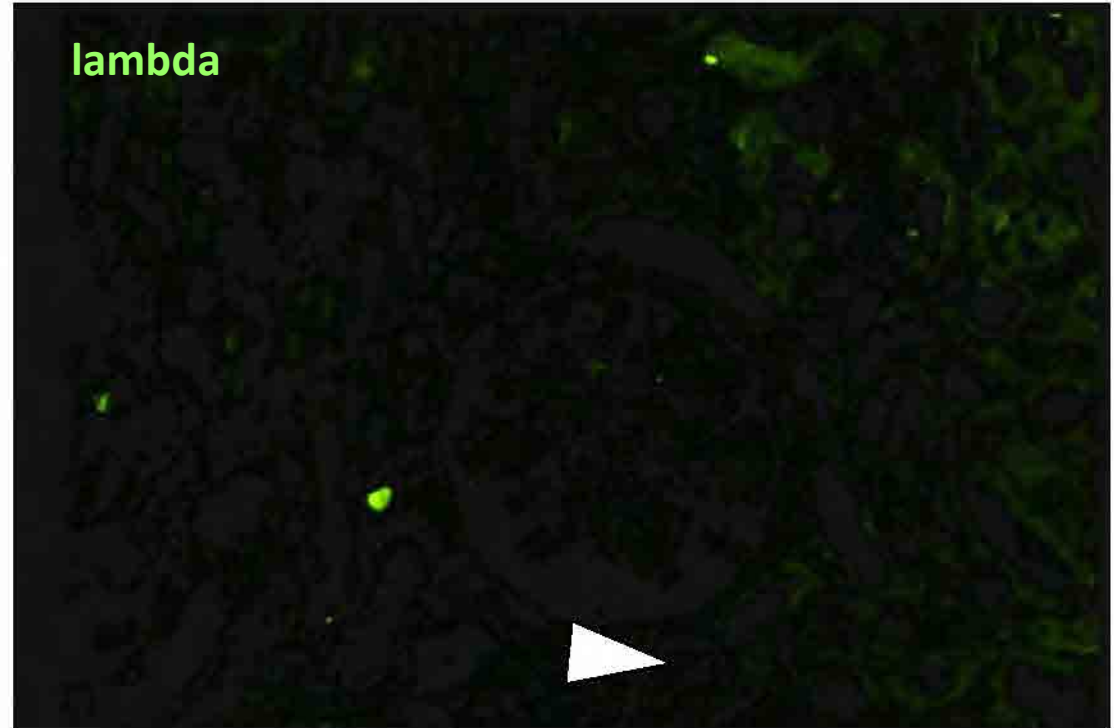
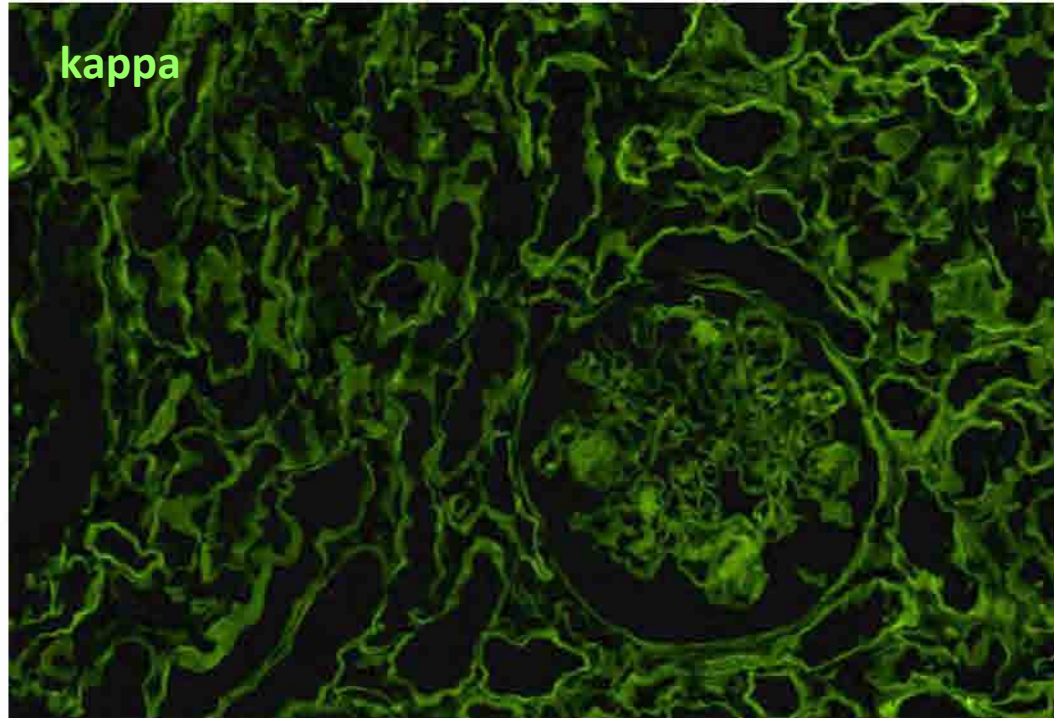
➤ **Malaltia per dipòsits d'immunoglobulines monoclonals (MIDD)**

MALALTIA PER DIPÒSIS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALS (MIDD)

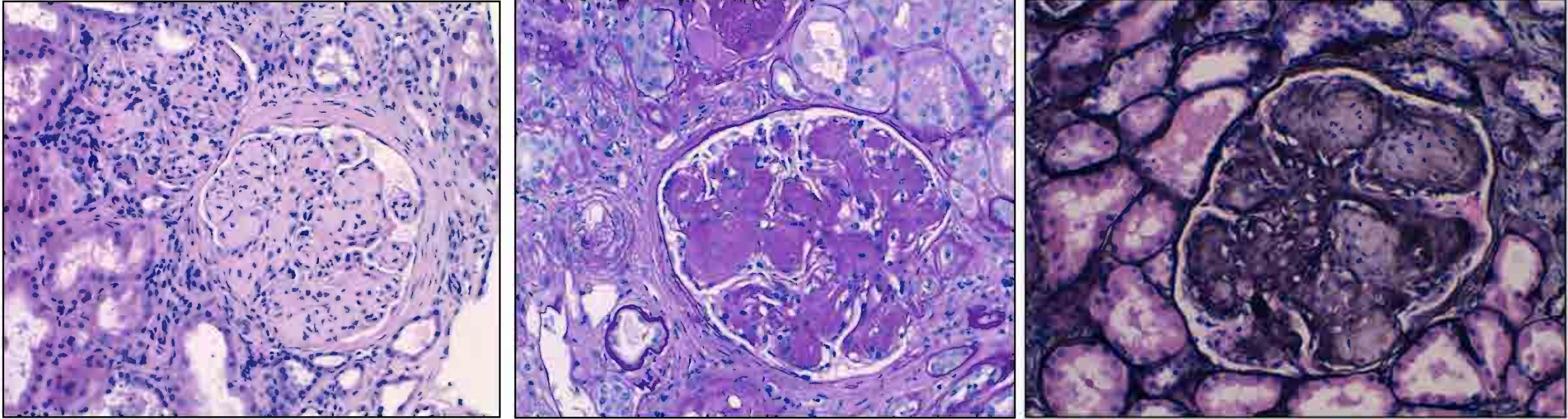
- Dipòsit de Ig monoclonals en **MB** (túbuls, glomèruls, vasos...) en diferents teixits; ronyó (100%), fetge, cor, melsa... (**malaltia sistèmica**)
- **Cadena lleugera (80-90% kappa)**, cadena pesada o pesades i lleugeres
- 100% detecta Mlg, 0-20% MM



MALALTIA PER DIPÒSIS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALS (MIDD)

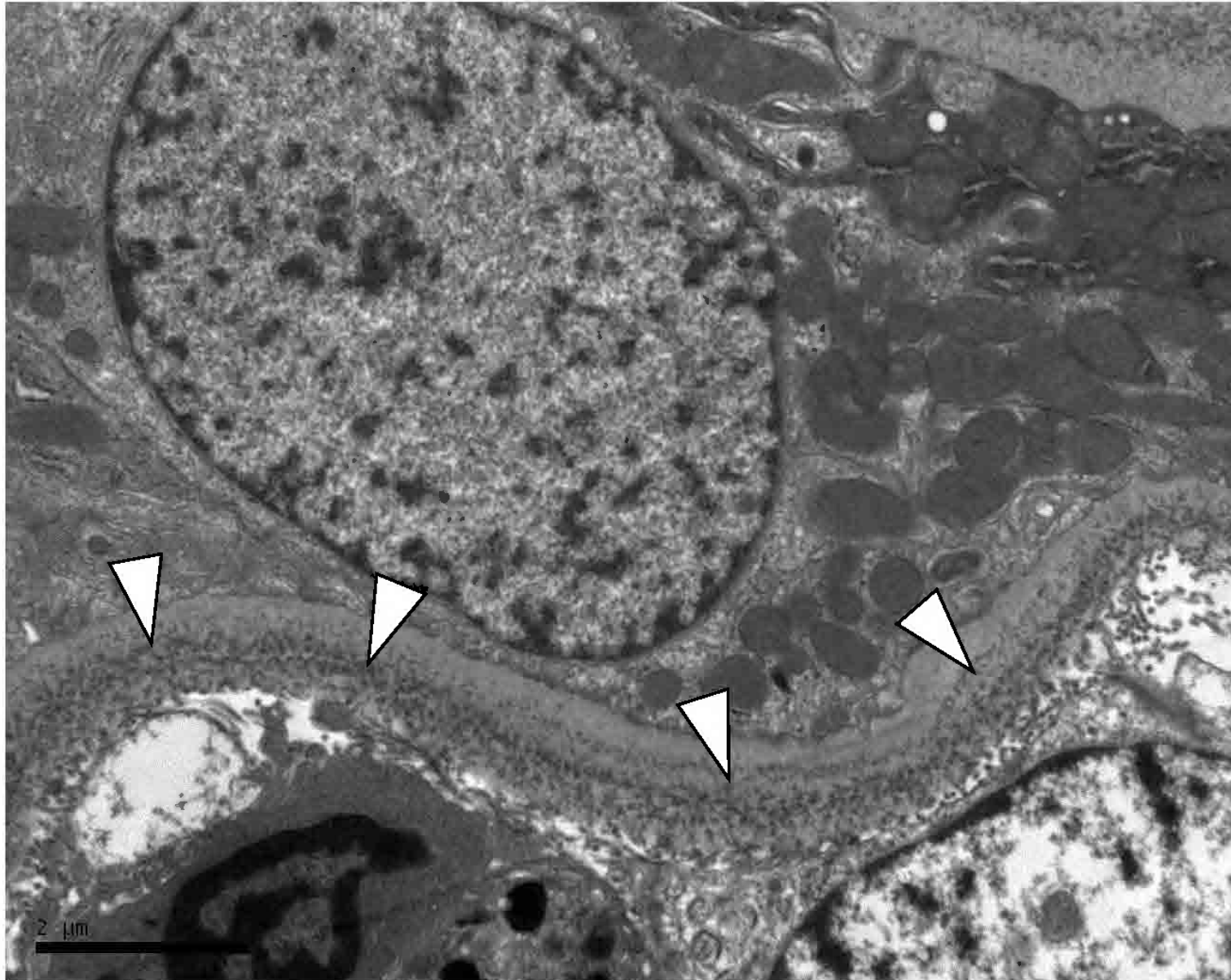


MALALTIA PER DIPÒSIS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALS (MIDD)



GLOMERULOESCLEROSI NODULAR (DD glomeruloesclerosi nodular diabètica- Kimmelstiel –Wilson)

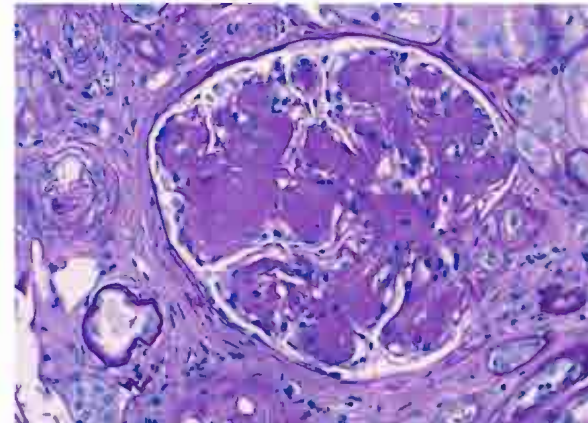
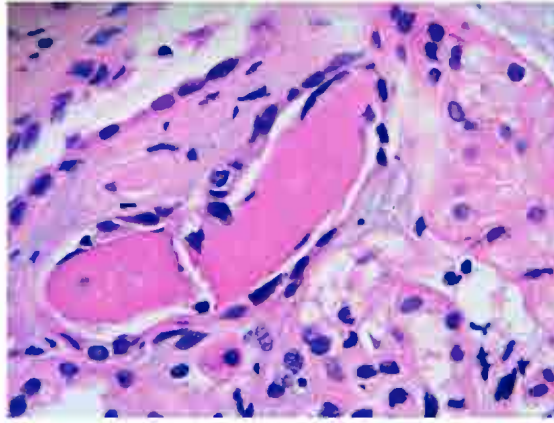
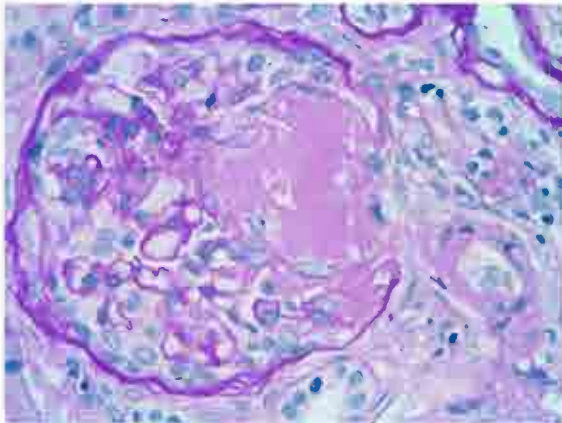
MALALTIA PER DIPÒSIS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALS (MIDD)



MALALTIA RENAL ASSOCIADA A GAMMAPATIA MONOCLONAL

LESIÓ MÉS FREQUENT

- **AMILOÏDOSI**
- **RONYÓ DEL MIELOMA (NEFROPATIA PER CILINDRES DE CADENES LLEUGERES) (CN)**
- **MALALTIA PER DIPÒSIS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALS (MIDD)**

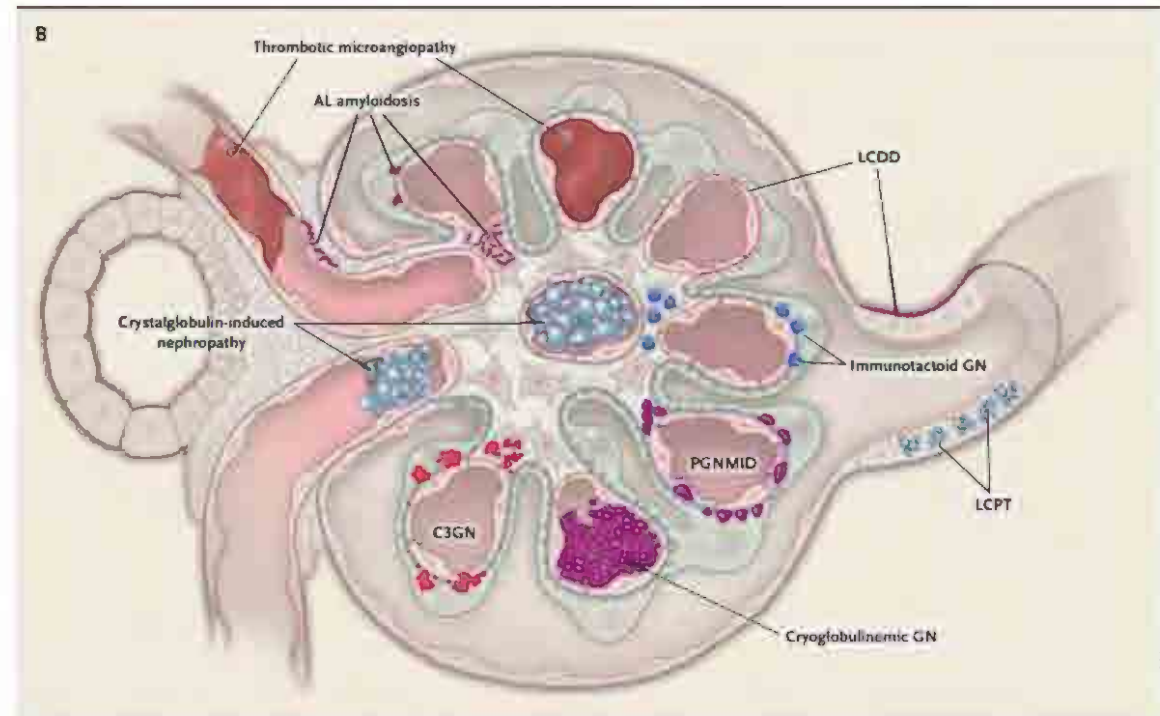


Formes d'afectació **glomerular** en la gammapatia monoclonal

MALALTIA RENAL ASSOCIADA A GAMMAPATIA MONOCLONAL

Afectació glomèrul:

- **GN proliferativa amb dipòsits monoclonals(PGNMID)**
- **GN immunotactoide**
- **GN crioglobulinèmica**

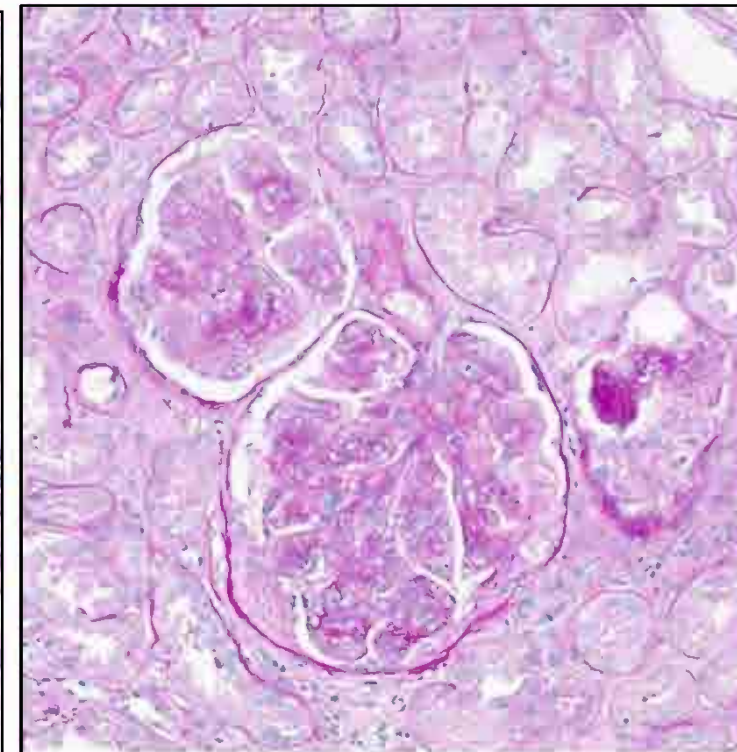
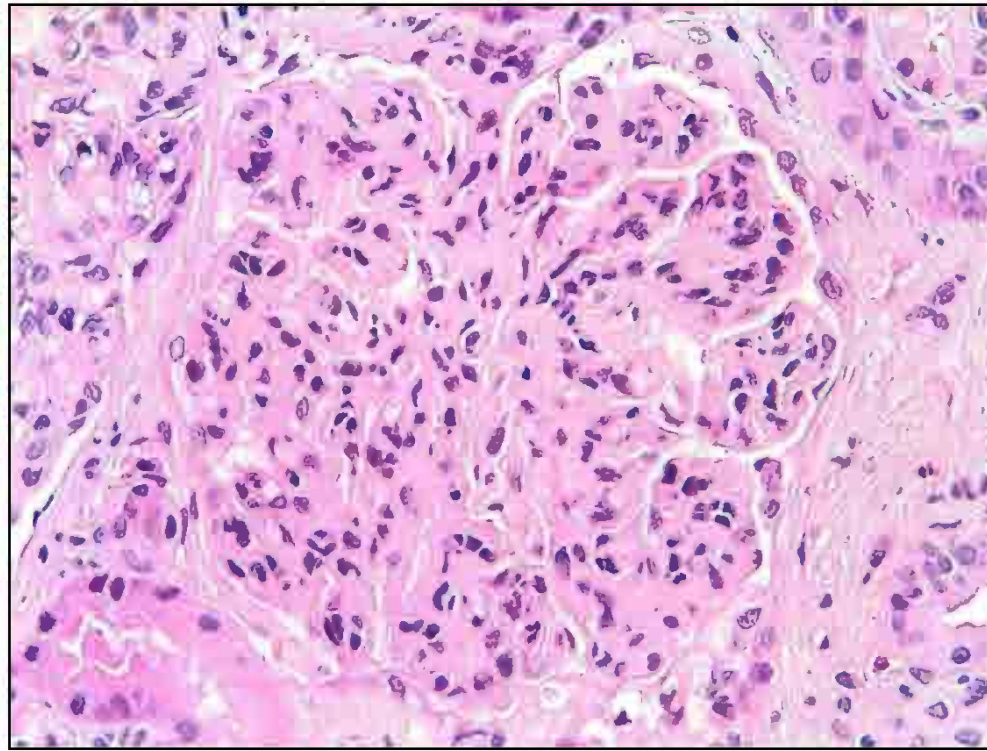
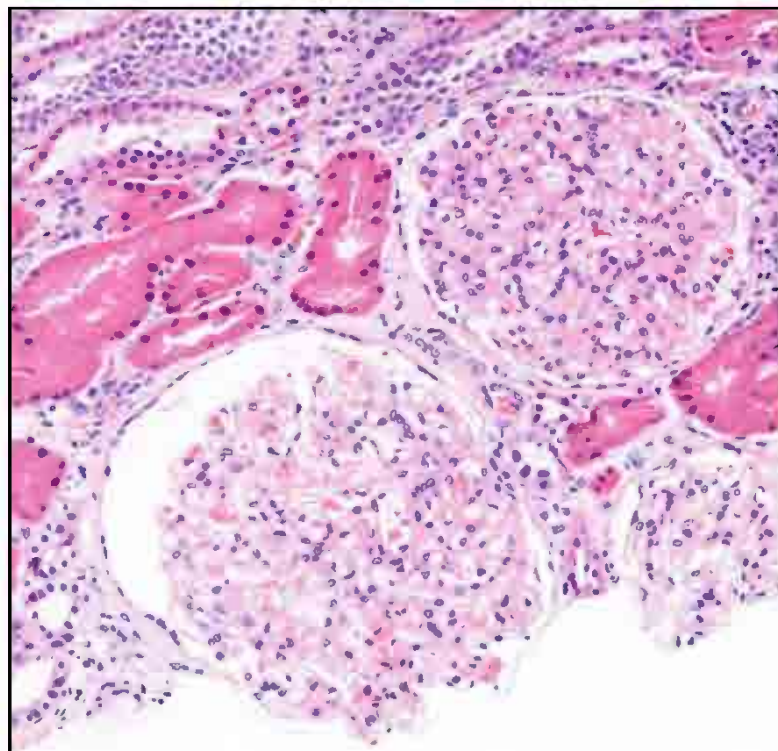


sitari

GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

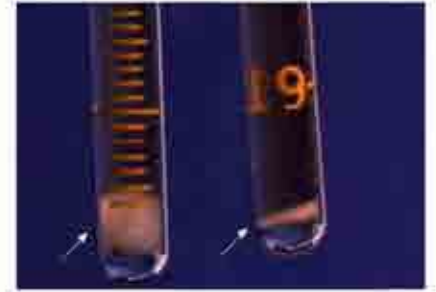
GN CRIOGLOBULINÈMICA



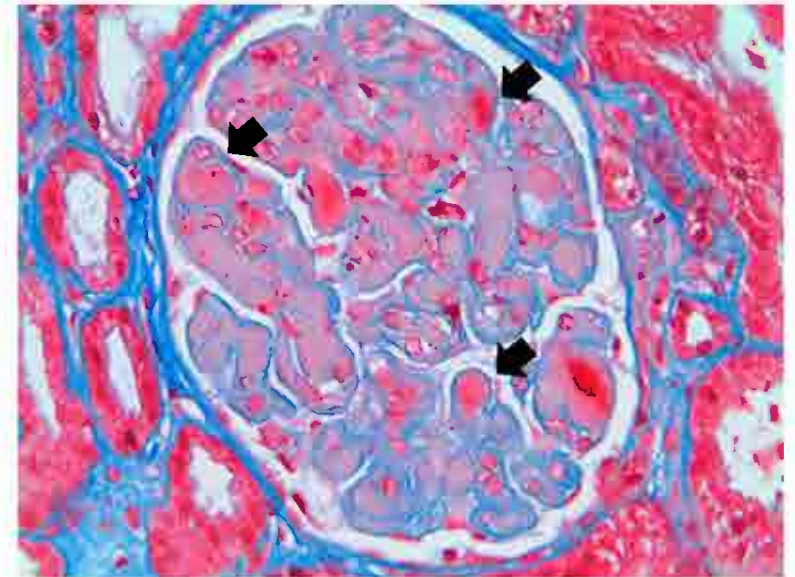
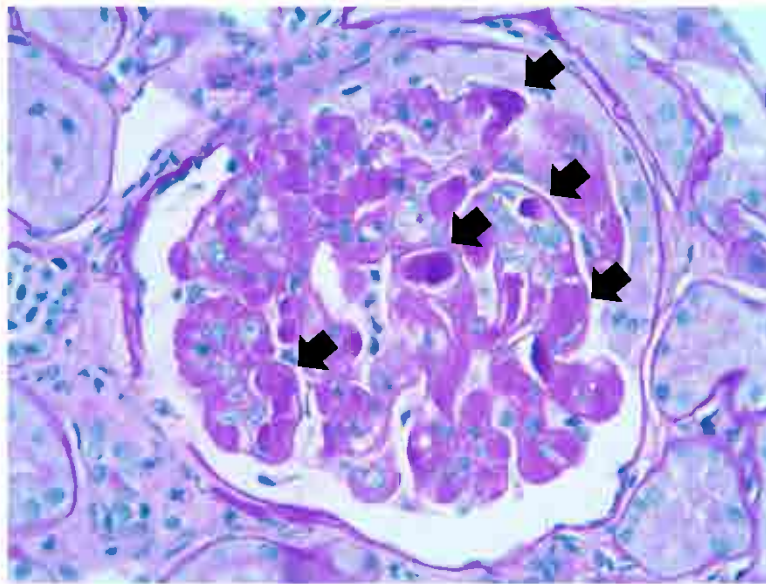
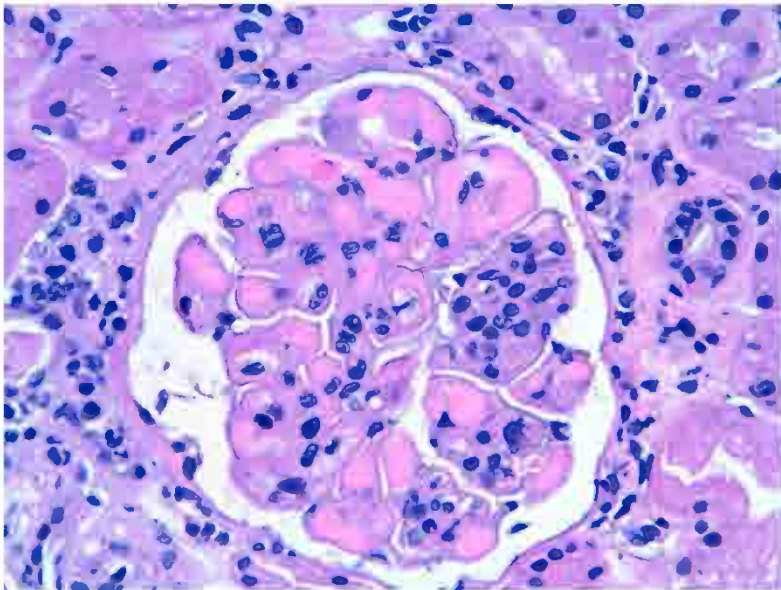
Totes poden tenir patrons morfològics molt variables semblants entre sí

GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE



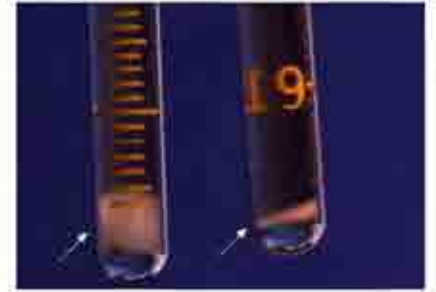
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



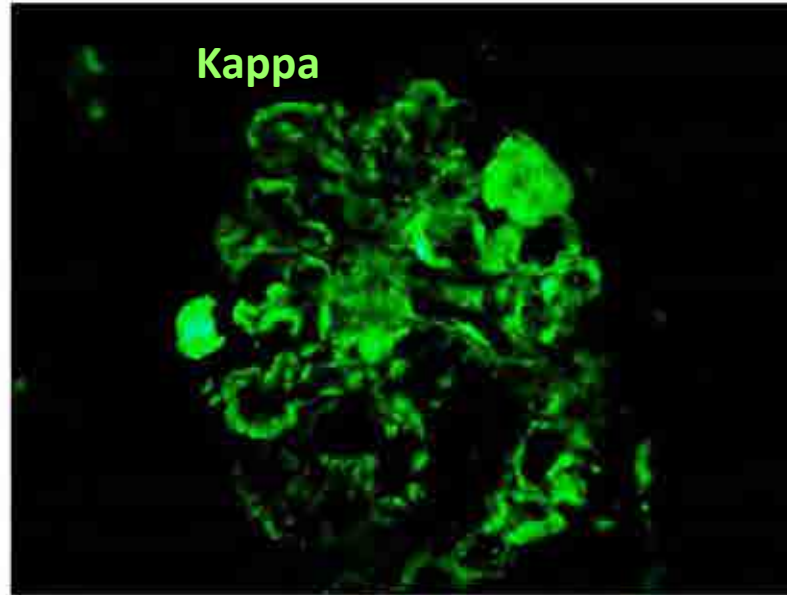
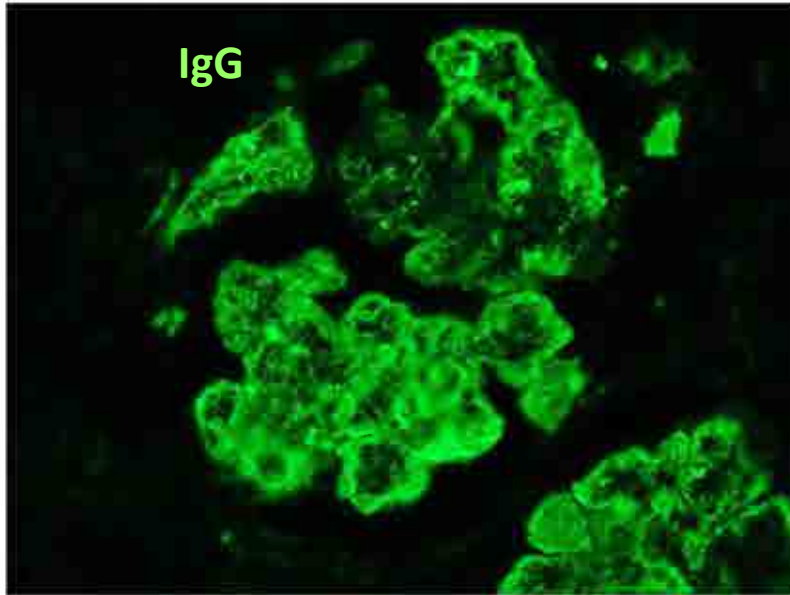
- **CR Tipus 1: MIg (IgG > IgM kappa) associada a malaltia hematològica : MM (15%) , WM (25%), LLC (3%), MGUS (45%), LnH's (15%)**
- CR Tipus 2: MIg + PIg (**mixta**) associada a VHC/ VHB, disproteinèmies o malalties autoimmunes
- CR Tipus 3: PIg infeccions o malalties autoimmunes

GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE



GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



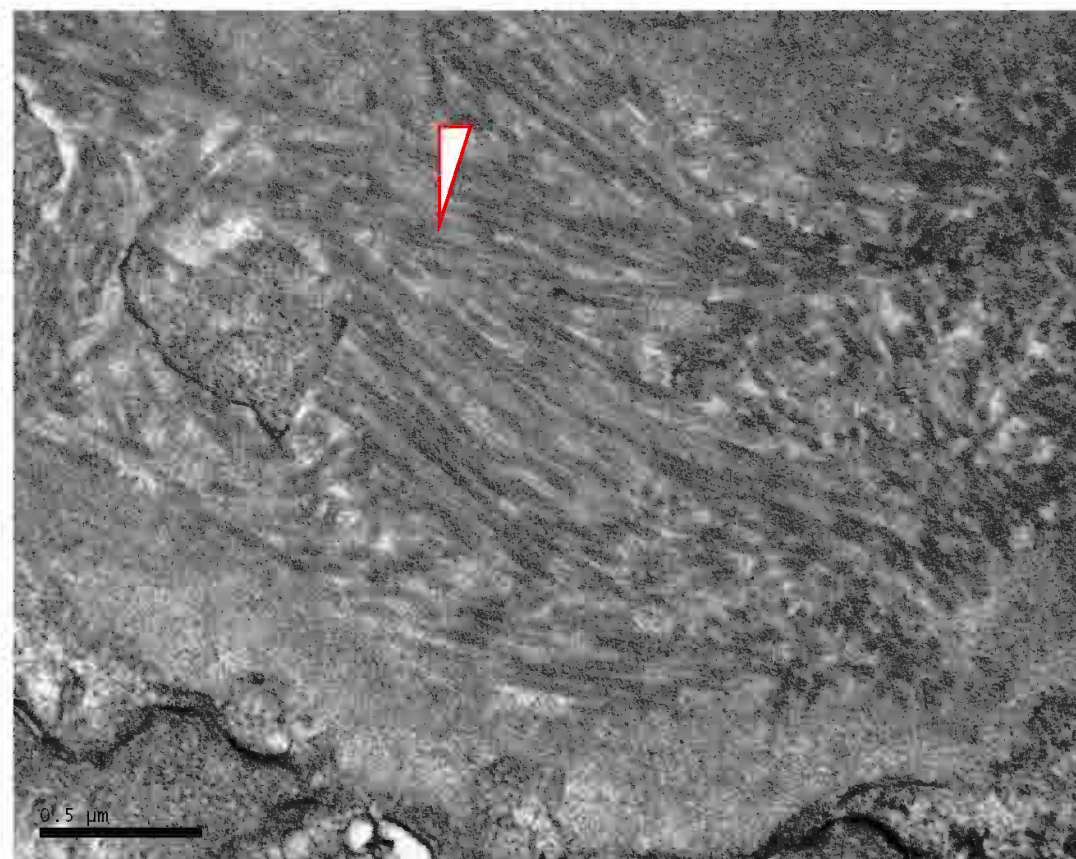
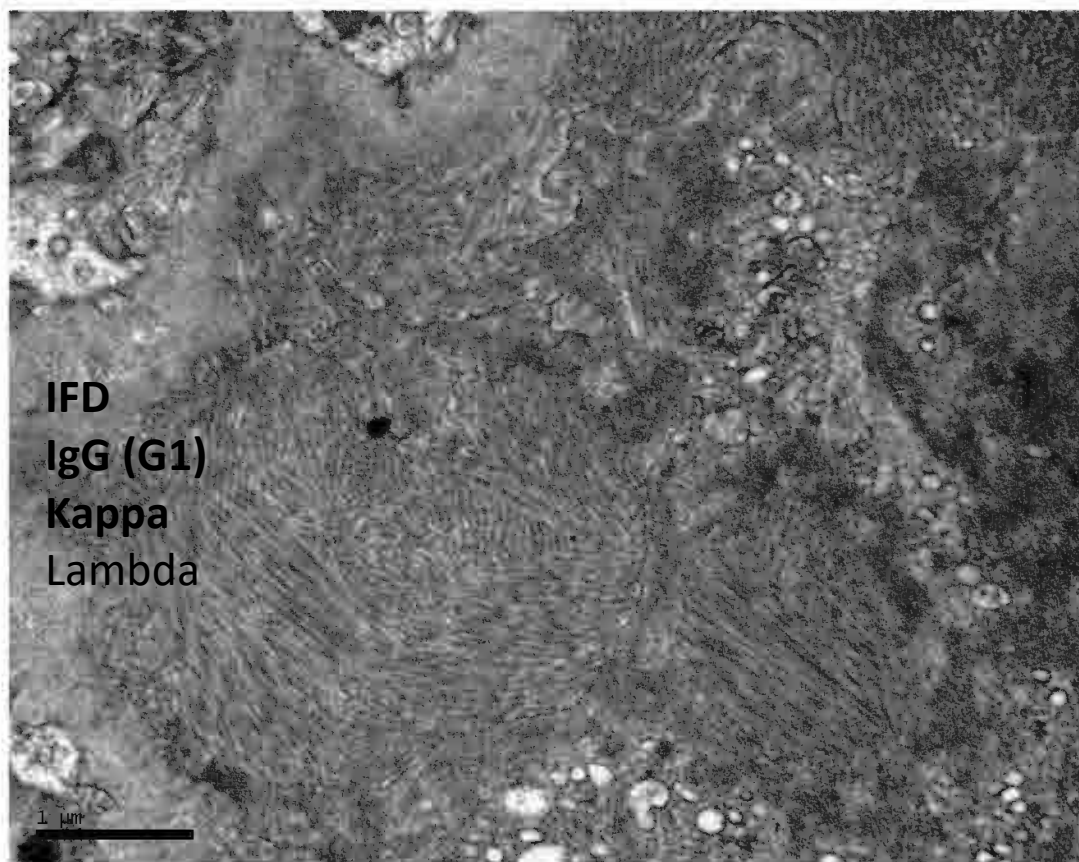
IFD	
IgG (IgG3)	85%
IgM	15%
IgA IgG	Rar
Kappa	>90%
Lambda	<10%

Microscopia electrònica

GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)

Malaltia molt **rara** (<0'1% de biòpsies ronyó natiu):

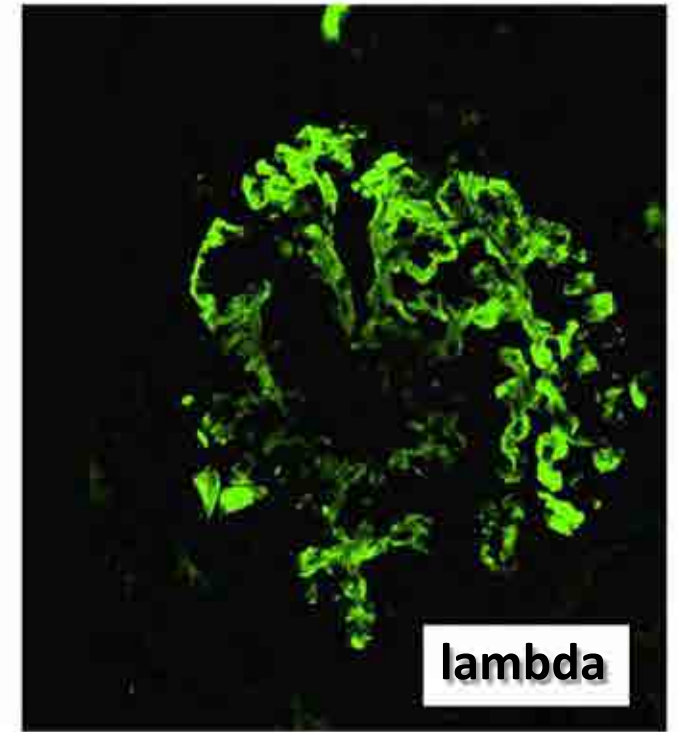
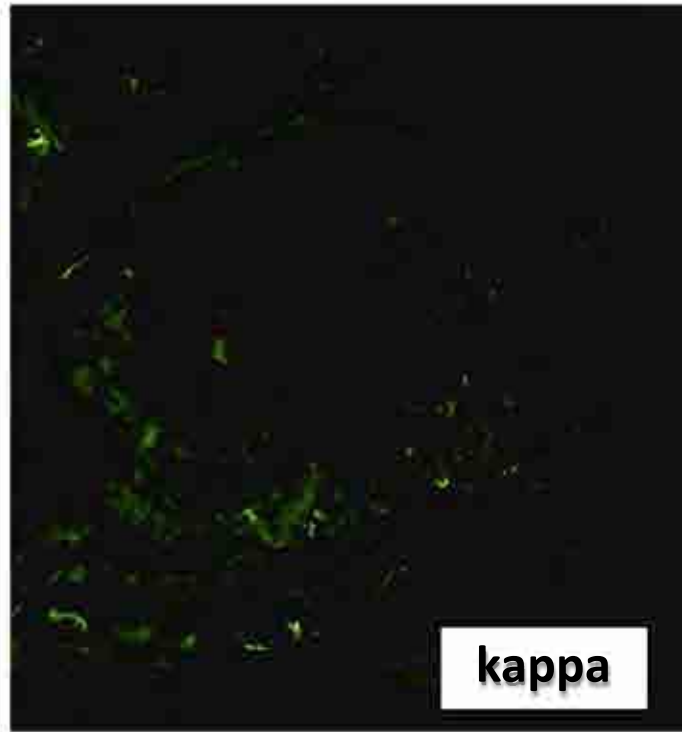
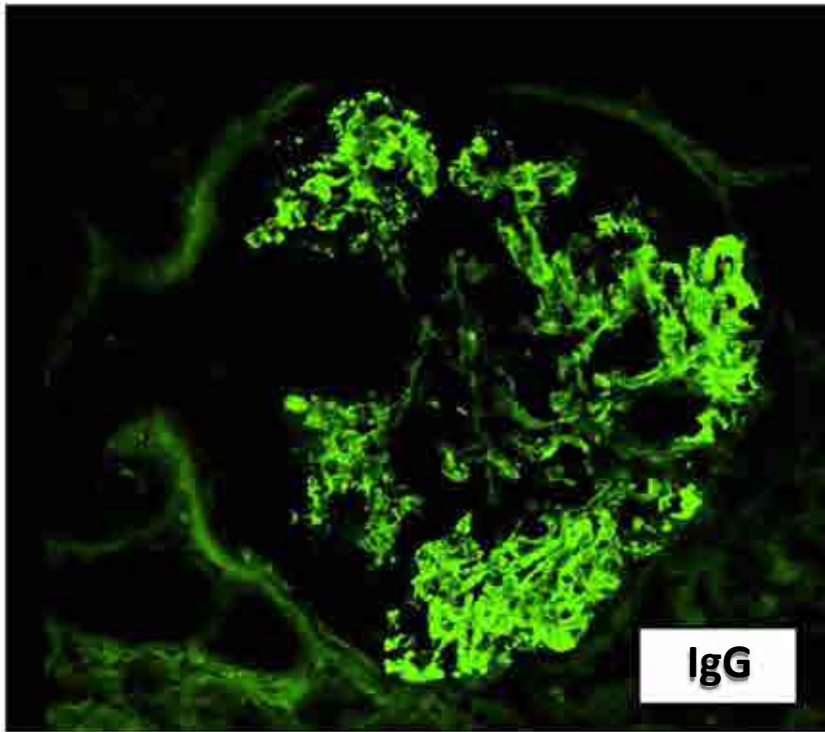
- 63% casos associada a gammapatia monoclonal)
- 38% malaltia hematològica (MM 13%, LLC 19%, limfoma 13%)

IFD
IgG (G1)
Kappa
Lambda

GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

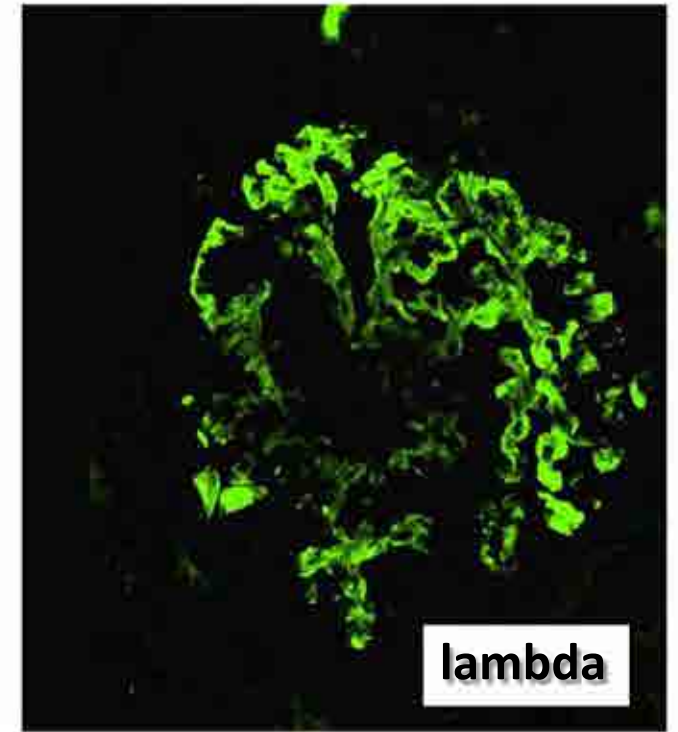
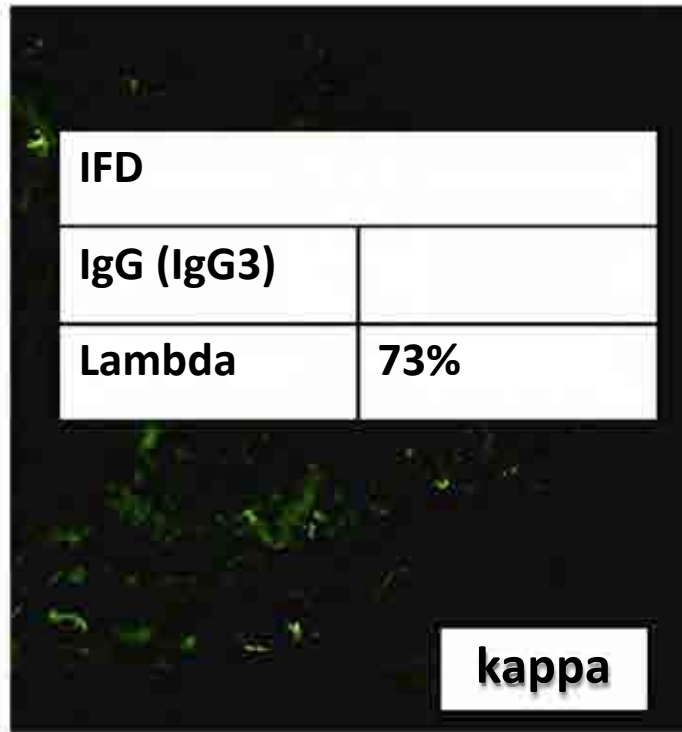
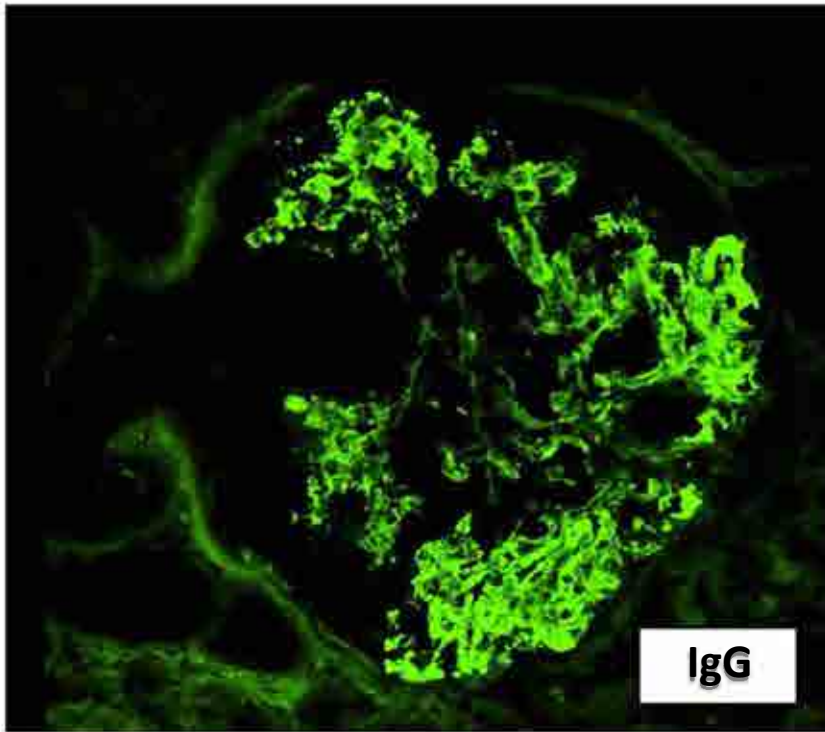
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

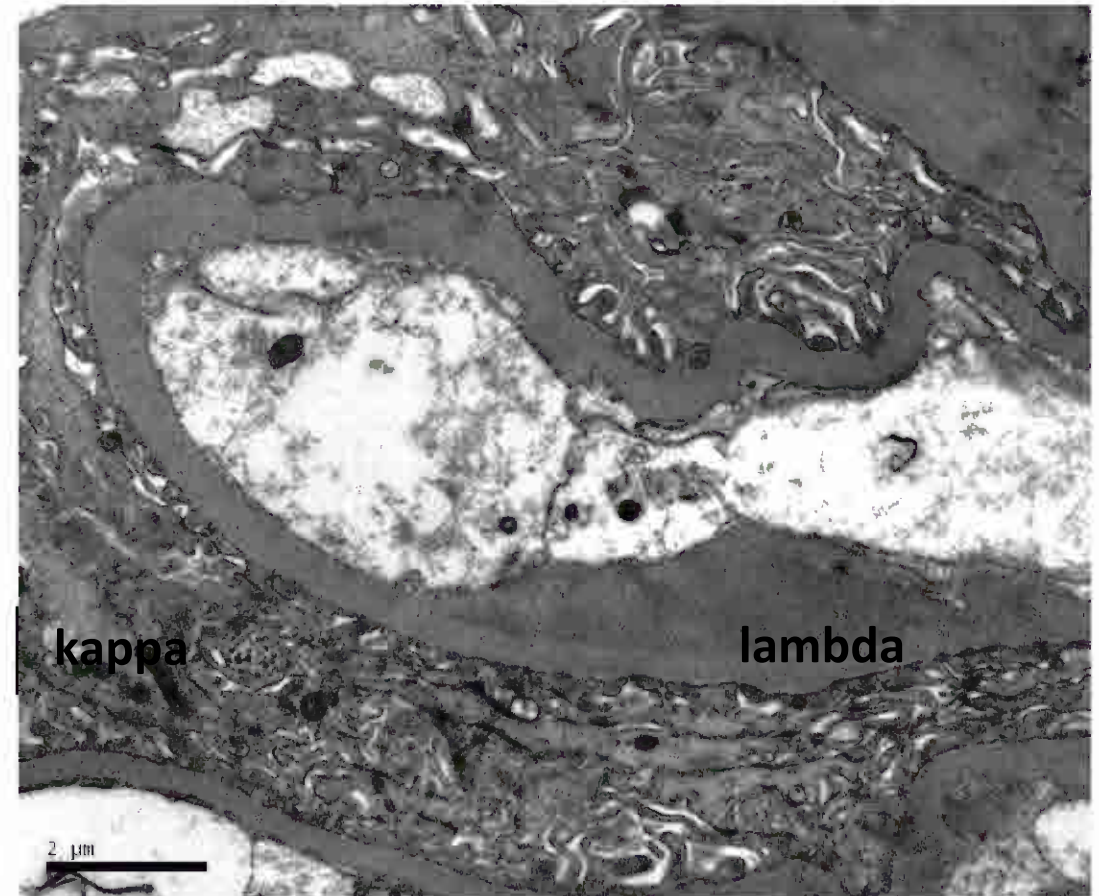
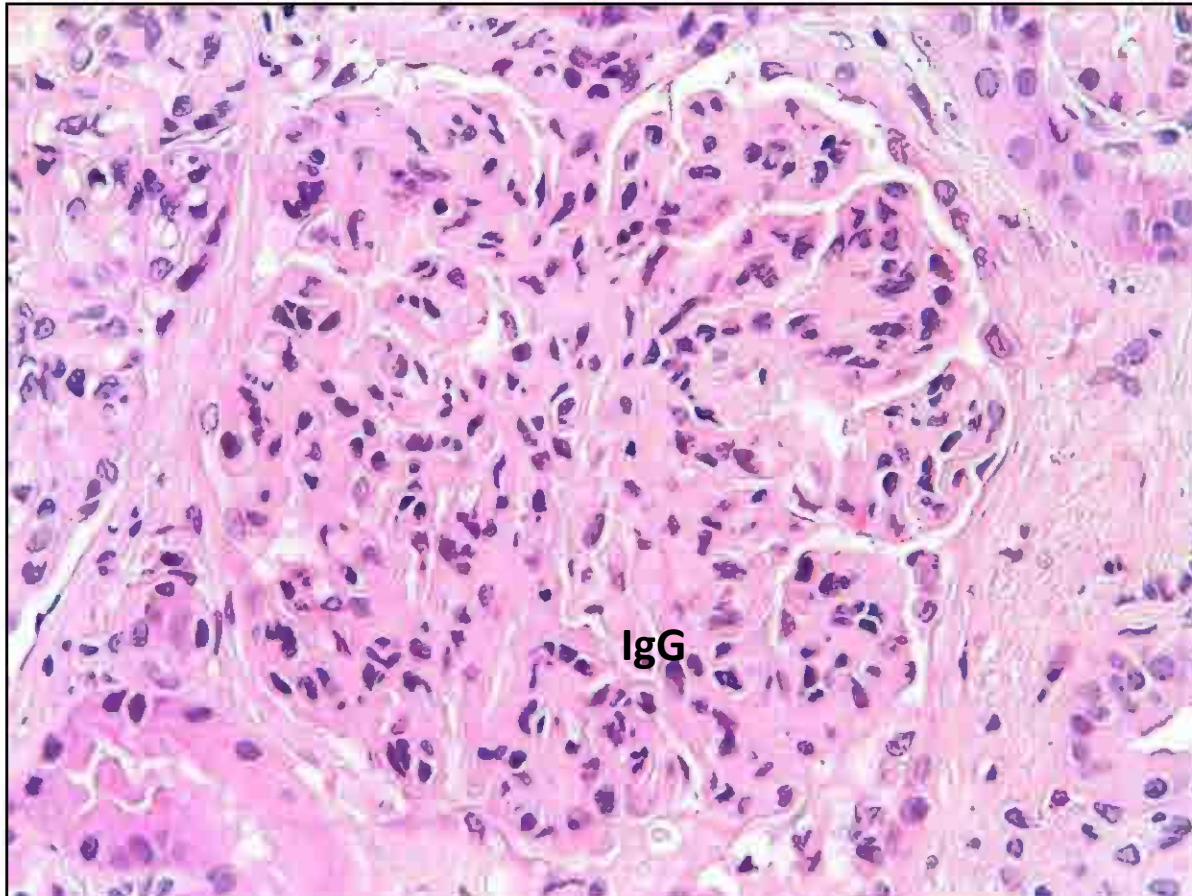
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

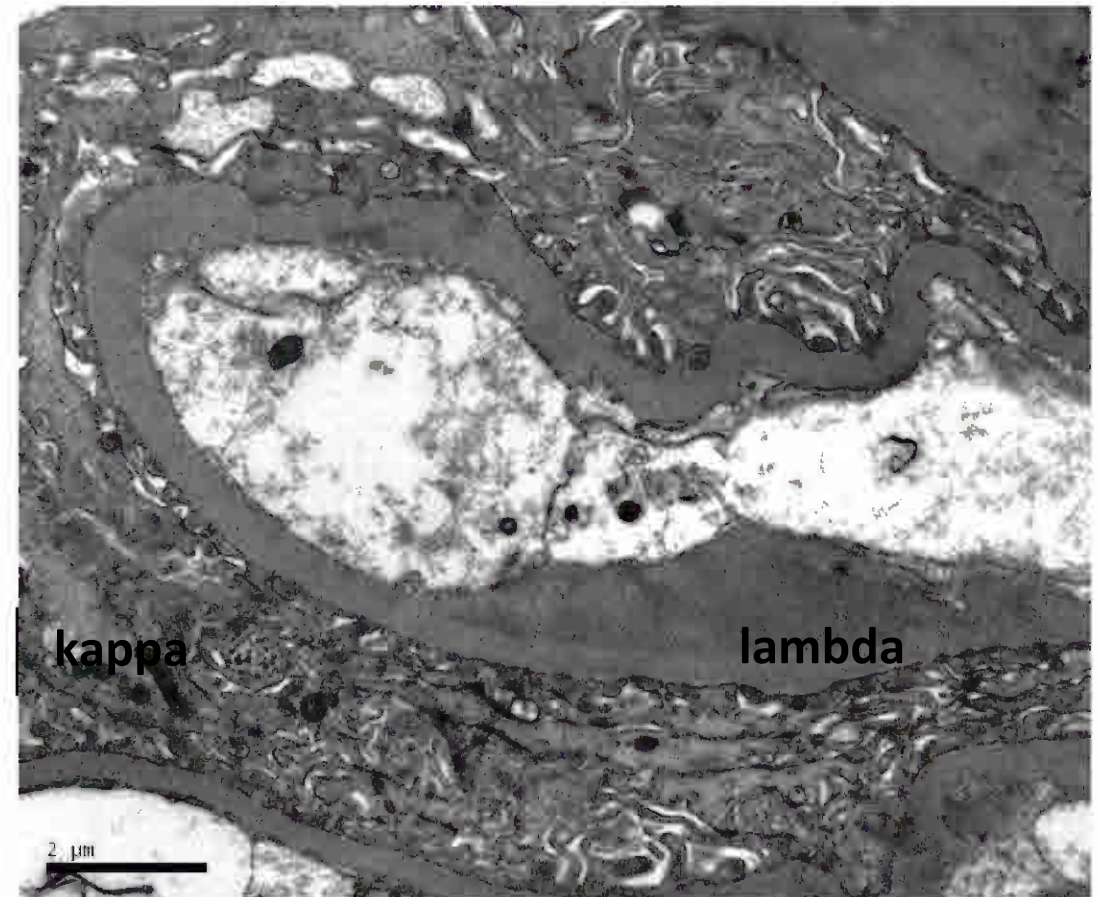
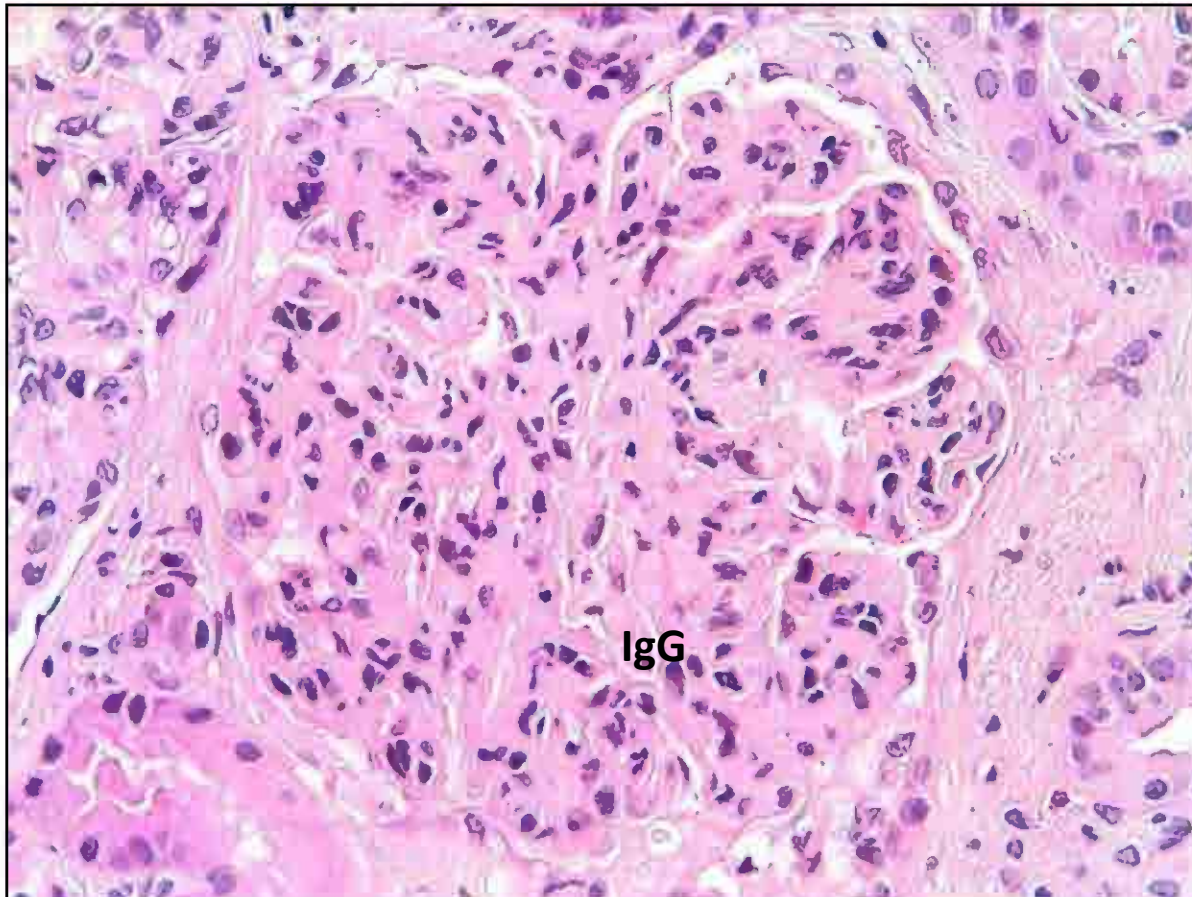
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

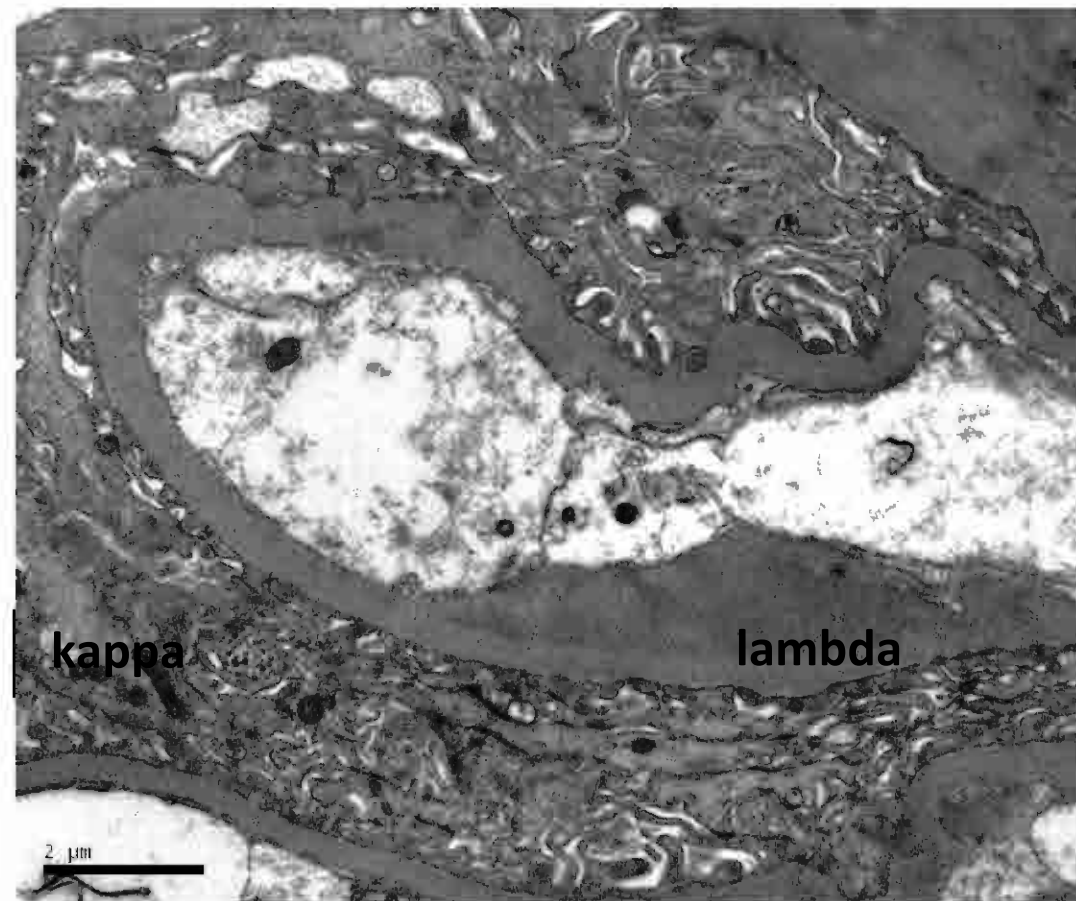
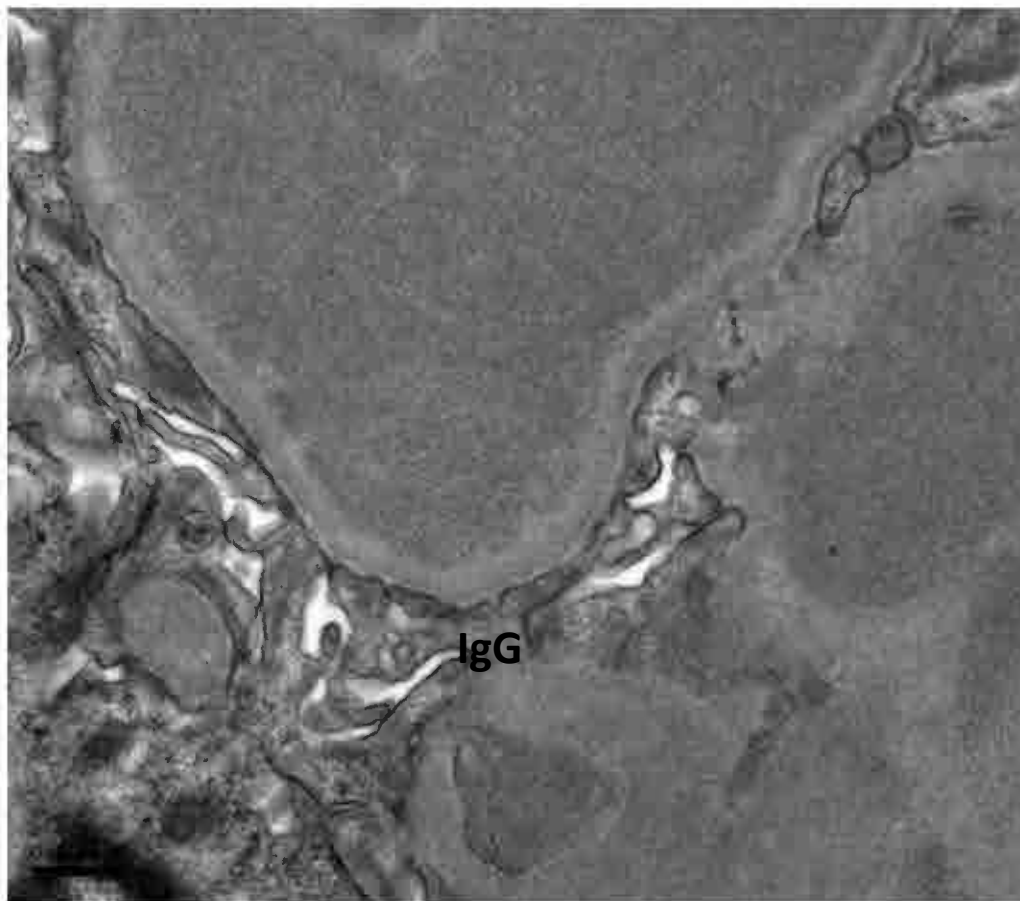
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



GN PROLIFERATIVA AMB DIPÒSITS MONOCLONALS (PGNMID)

GN IMMUNOTACTOIDE

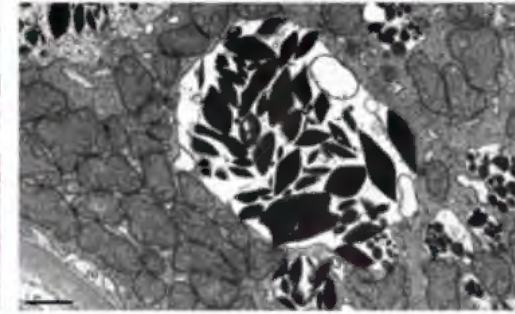
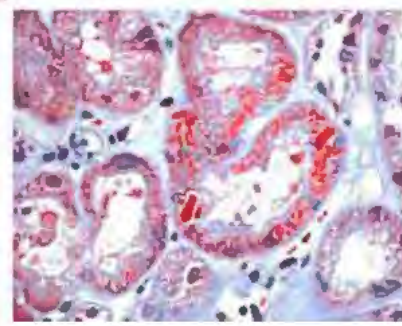
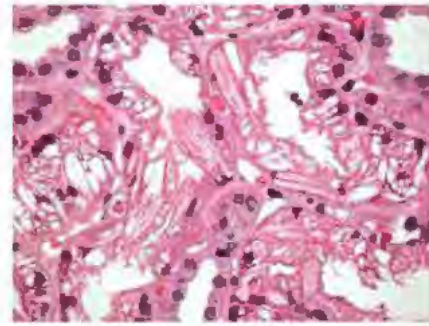
GN CRIOGLOBULINÈMICA crioglobulines (Ig circulants que precipiten amb el fred)



Altres formes d'afectació renal en la gammapatia monoclonal

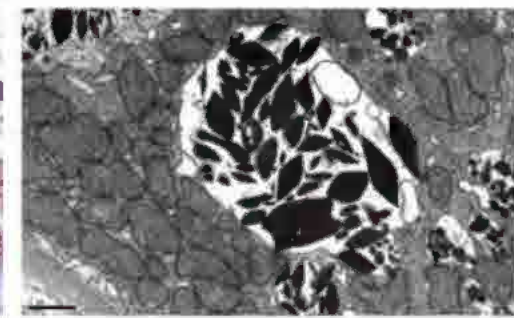
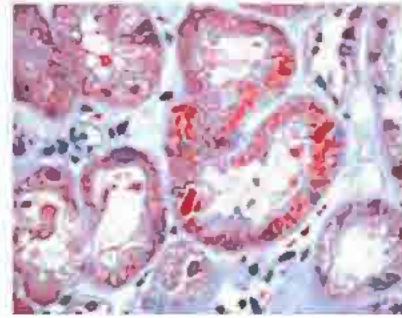
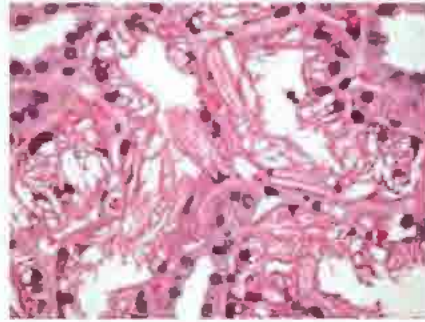
TUBULOPATIA PROXIMAL PER **CADENES LLEUGERES**

Baixa càrrega tumoral
Síndrome de Fanconi



TUBULOPATIA PROXIMAL PER CADENES LLEUGERES

Baixa càrrega tumoral
Síndrome de Fanconi

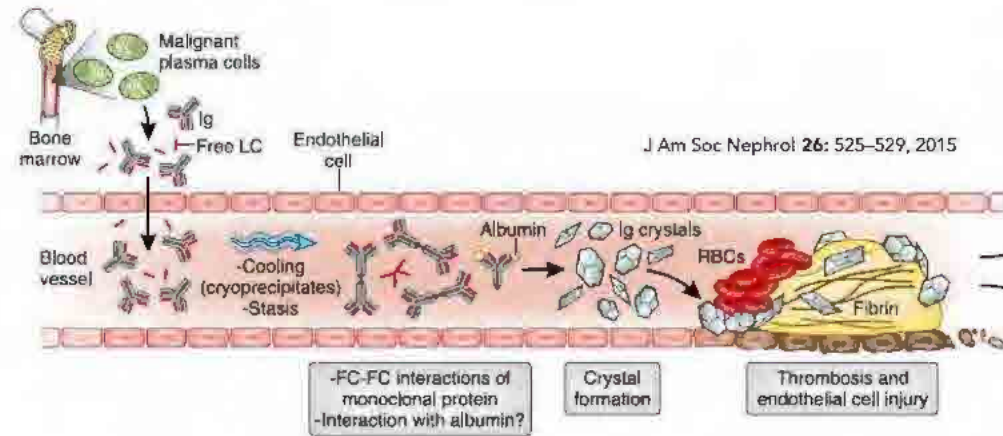


J Am Soc Nephrol 27: ●●●-●●●, 2015

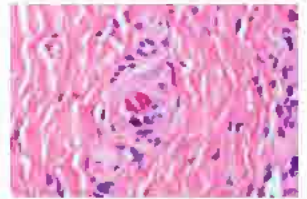
CRISTALGLOBULINÈMIA

Cristalls intravasculars :
trombosi oclusió i isquèmia

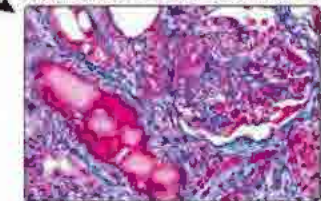
Rara complicació del MM



Cutaneous occlusive vasculopathy



Crystalglobulin-induced nephropathy



TUBULOPATIA PROXIMAL PER CADENES LLEUGERES

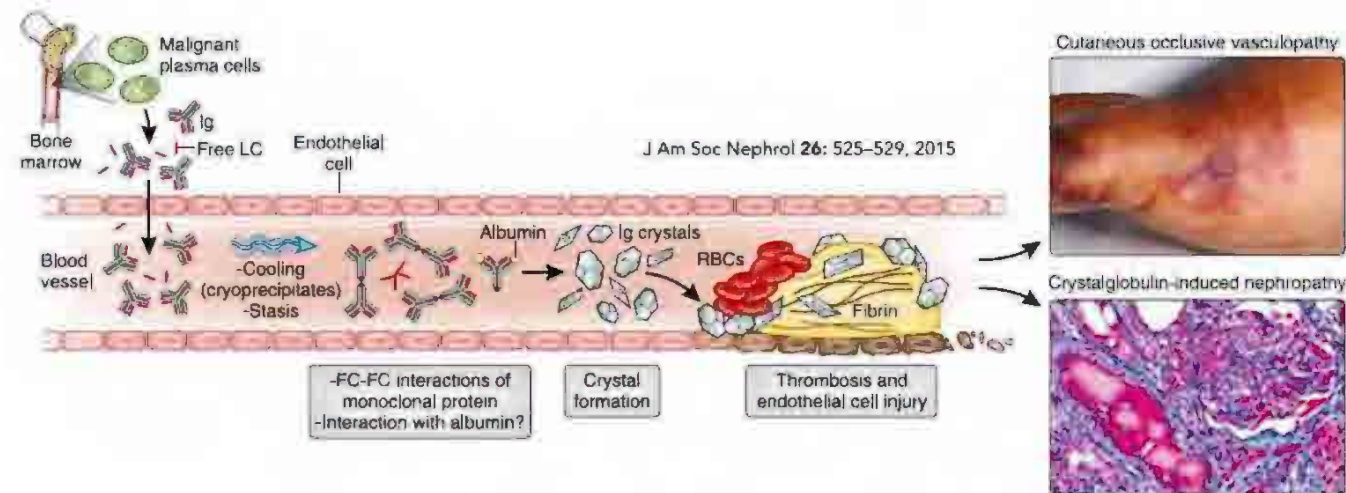
Baixa càrrega tumoral
Síndrome de Fanconi



CRISTALGLOBULINÈMIA

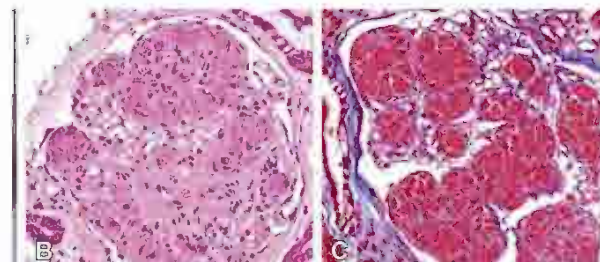
Cristalls intravasculars :
trombosi oclusió i isquèmia

Rara complicació del MM

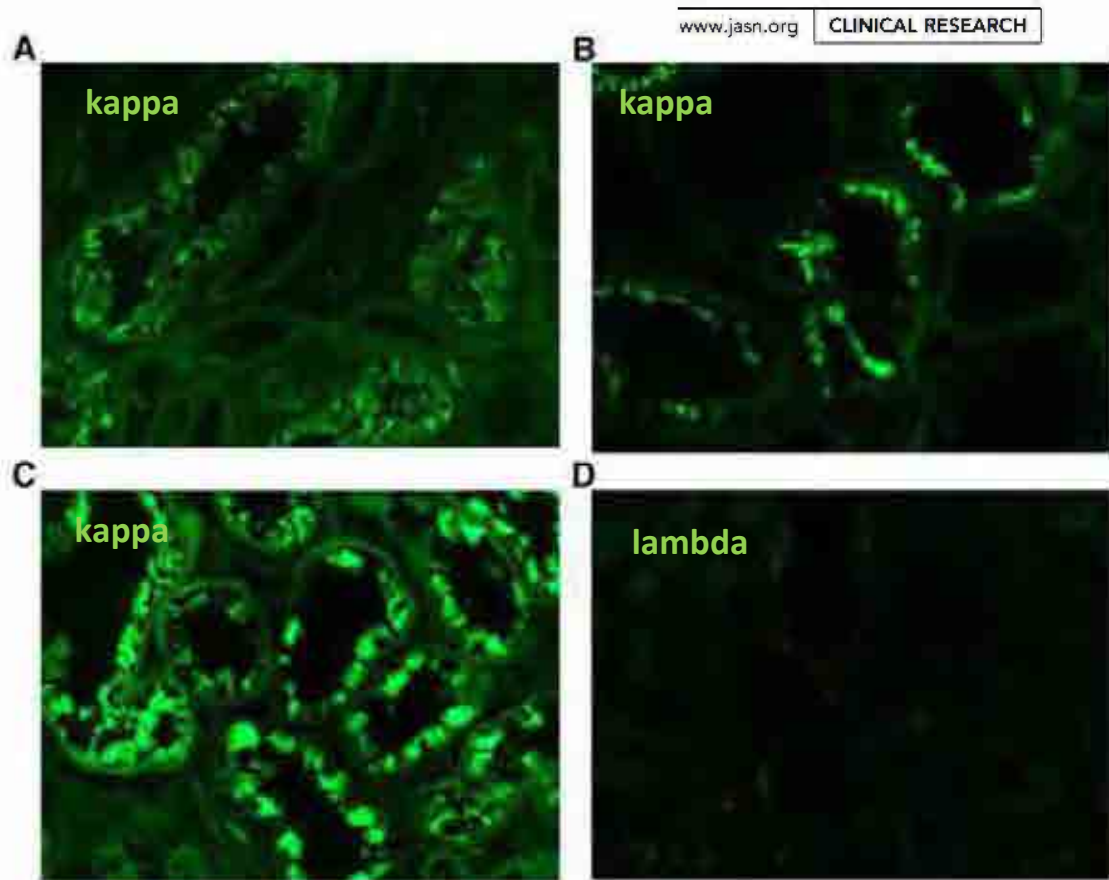


HISTIOCITOSI AMB ACÚMUL DE CRISTALLS MONOCLONALS

Glomèrul/ interstici



DEMOSTRACIÓ DE 'MONOCLONALITAT'



IFD convencional: no sempre demostra cristalls

IFD prèvia digestió amb pronasa/proteinasa K
(parafina): **RESTRICCIÓ DE CADENA LLEUGERA**
(kappa > lambda)

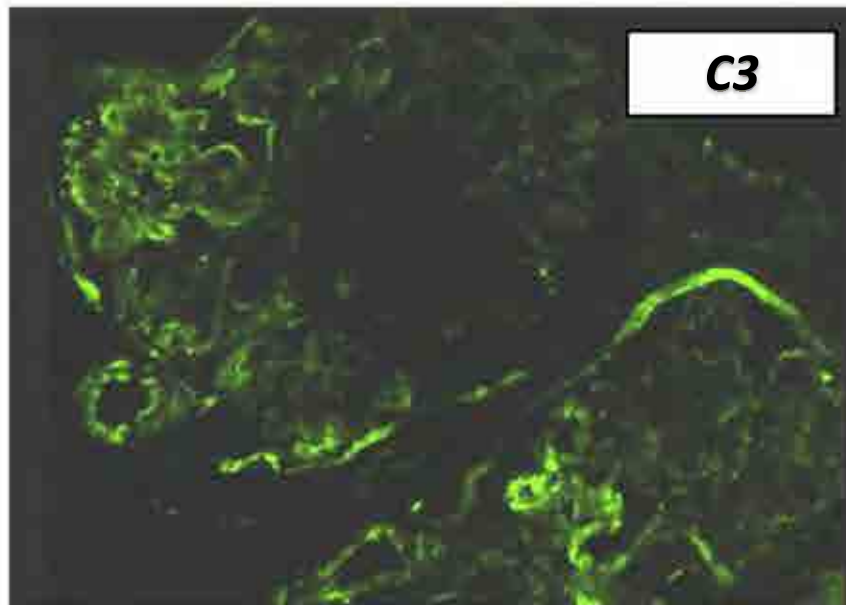
Subtipificació de cadenes IgG

Figure 3. Immunofluorescence characteristics of crystalline LCPT. (A) An instance with needle-shaped crystals of κ light chain seen by immunofluorescence performed on pronase-digested paraffin sections. These crystals were not visible by routine IF performed on frozen sections (not shown). (FITC-conjugated antisera to κ light chain, $\times 600$). (B) An instance with both needles and smaller granular inclusions is revealed after pronase digestion on paraffin-embedded formalin-fixed tissue (FITC-conjugated antisera to κ light chain, $\times 600$). (C) An instance with proximal tubular engorgement by granular inclusions staining for κ light chain after pronase digestion on paraffin-embedded tissue. These in-

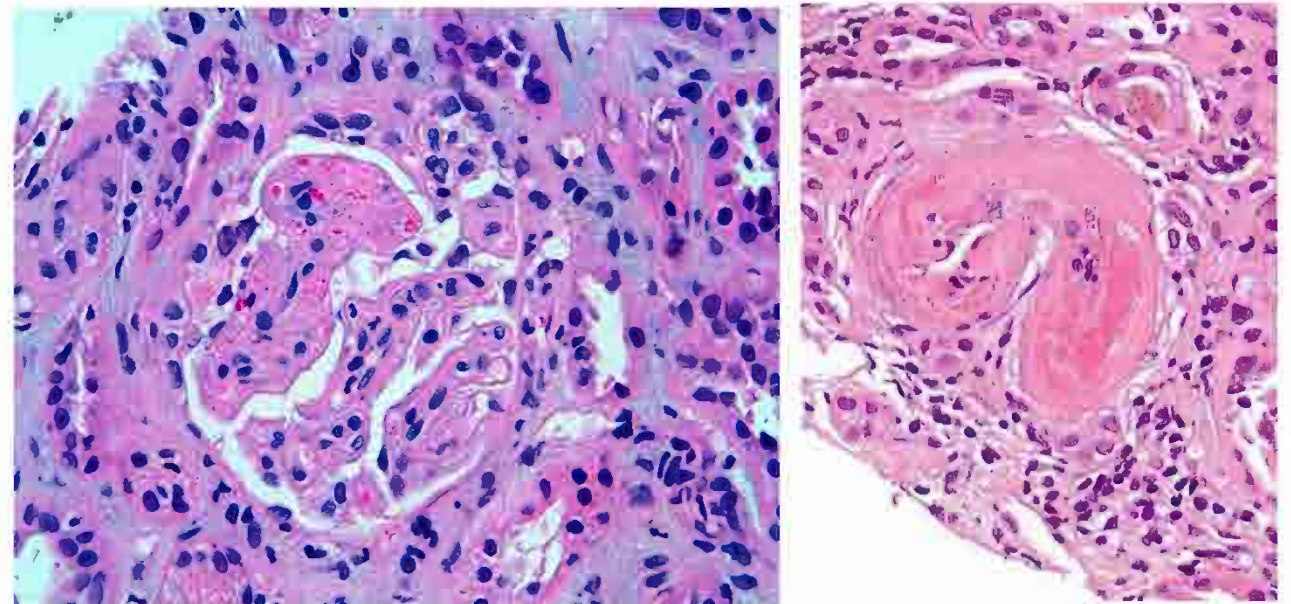
LESIONS RENALS PER MECANISME INDIRECTE

- No identificarem la cadena monoclonal en el teixit
- La paraproteïna actúa com a patògen i activa la cascada del complement, lesionant l'endoteli o bé mitjançant la sobreproducció de C3 (dipòsit al glomèrul).

GLOMERULOPATIA C3



MICROANGIOPATIA TROMBÒTICA (MAT)



I per què tot això?

I per què tot això?

- La identificació de dipòsits monoclonals o de qualsevol de les lesions descrites indica la presència d'una **clona de cèl·lules B**

Table 3 | Renal lesions associated with monoclonal gammopathy

Lesion	Proportion of lesions (%)					Refs
	Monoclonal immunoglobulin deposits	Detectable monoclonal immunoglobulin	MM	MGRS	Other ^a	
Light-chain cast nephropathy	100	100	99	0	~1	[2,3,11,12]
Immunoglobulin-related amyloid amyloidosis	96	99	16	80	1-4	[1,11,12,13,14]
MIDD	100	100	0-20	78-100	1-2	[3,5,11,12,13,14]
Light-chain proximal tubulopathy	100	97 ^b	12-33	61-80	3-8	[12,13,14,15]
Cryoglobulinaemic (type I) glomerulonephritis	100	90-100	6-8	47-52	24-56	[1,11-13]
Cryoglobulinaemic (type II) glomerulonephritis	100	49	0	20	7	[1,11-13]
PGNMID	100	30-32	4	96	~1	[14,15]
Crystal-storing histiocytosis	83	90	33	8	50	[16]
Cryocrystalglobulin or crystalglobulin nephropathy	91	82	61	18	4	[1,16]
Immunotactoid glomerulonephritis	69-93	63-71	0-13	25-50	25-50	[11,17]
C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy ^c	0	28-83 ^d	0-40 ^d	40-90	6-10	[15,16,17,18]

- Informar de la **necessitat d'identificar-la**: hematologia (diagnòstic i tractament)

MGRS: GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICAT RENAL

Terme proposat per la International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (2012) per descriure els casos que es podrien englobar en el **MGUS** però en els que es demostra **insuficiència renal** i dipòsits de **Ig monoclonals al ronyó**.

Table 1. Criteria for monoclonal gammopathy of underdetermined significance, monoclonal gammopathy of renal significance, smoldering multiple myeloma, and multiple myeloma

MGUS	MGRS	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
<10% Clonal BMPCs and	<10% Clonal BMPCs and	10%–60% Clonal BMPCs or	Clonal plasma cell disorder ($\geq 10\%$ clonal BMPCs or biopsy-proven plasmacytoma) and one or more of following MDEs: $\geq 60\%$ BMPCs, ≥ 100 FLC ratio, more than one MRI focal lesion, or CRAB features (see below)
<3 g/dl M protein	<3 g/dl M protein ^a and	≥ 3 g/dl Serum M protein or ≥ 500 mg/24 h urinary M protein	M protein in serum and/or urine present in all patients except true nonsecretory myeloma
No end organ damage	Monoclonal Ig-associated renal disease ^b	No end organ damage ^b	CRAB features ^b attributable to plasma cell disorder
No MDE	No MDE	No MDE	MDE present

MGUS, monoclonal gammopathy of underdetermined significance; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; BMPC, bone marrow plasma cell; MDE, myeloma-defining event; FLC, free light chain; MRI, magnetic resonance imaging; CRAB, hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; M protein, monoclonal protein.

^aIn small percentage of MGRS, there is a monoclonal Ig-associated renal disease but no detectable M protein, and in a small percentage of MGRS, there may be no detectable M protein but an abnormal FLC ratio.

^bAny of the renal disorders included under the term MGRS can occur in patients with smoldering multiple myeloma or multiple myeloma.

MISSATGES PER CASA

- Hem de conèixer els **patrons de lesió renal en les gammopaties monoclonals**. Els clínics estan més sensibilitzats i biopsien més.
- **Patologia complexa** però actualment ben descrita.
- **Valor de la biòpsia renal** en les gammopaties monoclonals per identificar de forma precoç l'afectació renal i poder suggerir inici de tractament específic onco-hematològic.

Gràcies

Montse Gomà