

www.fisiokinesiterapia.biz

Patologia renale nel Mieloma

(Rene da Mieloma)

Patologia Renale nel Mieloma

- **Condizione in cui la presenza di catene leggere di immunoglobuline monoclonali porta ad insufficienza renale acuta o cronica.**
- **Le catene leggere hanno un p.m. di 22.000. Sono filtrate dal glomerulo e riassorbite dai tubuli prossimali. La normale escrezione è inferiore a 30 mg/die.**
- **Le catene leggere filtrate e riassorbite vengono degradate dagli enzimi lisosomiali.**

Patologia renale nel Mieloma

- Quando la capacità di riassorbimento e degradazione viene superata, catene leggere compaiono nelle urine.
- Le catene leggere non vengono rivelate dalle normali strisce reattive

Patologia Renale nel Mieloma

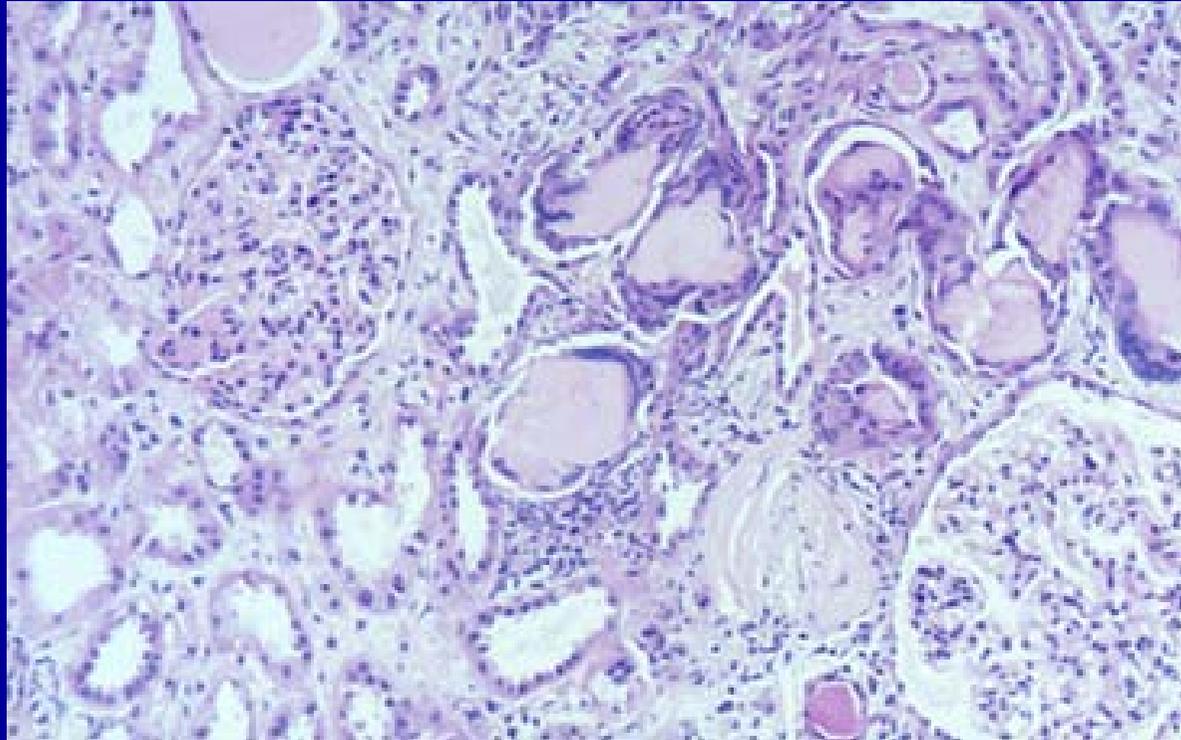
- 1) Rene da Mieloma (Myeloma Cast Nephropathy)
- 2) Disfunzione tubulare
- 3) Amiloidosi
- 4) Malattia da deposizione di catene leggere (Randall's disease)

Patologia Renale nel Mieloma

(1 - Myeloma Cast Nephropathy)

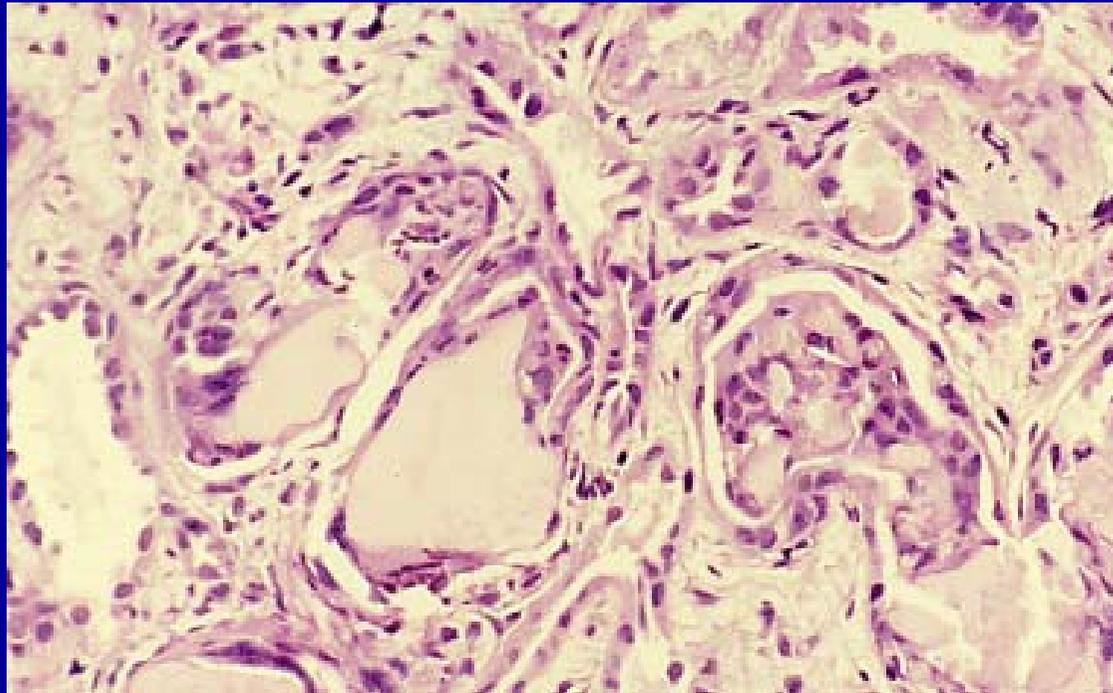
- Più frequente lesione in pazienti con mieloma e più frequente causa di insufficienza renale
- Caratterizzata dalla presenza di cilindri tubulari associata a severe alterazioni dell'epitelio tubulare
- I cilindri sono grandi e numerosi, prevalentemente nei tubuli distali e collettori, di aspetto rigido e fratturato, con policromasia alla colorazione tricromica (Masson)
- I cilindri sono circondati da cellule mononucleate e da cellule giganti multinucleate, di origine macrofagica

Myeloma Cast Nephropathy



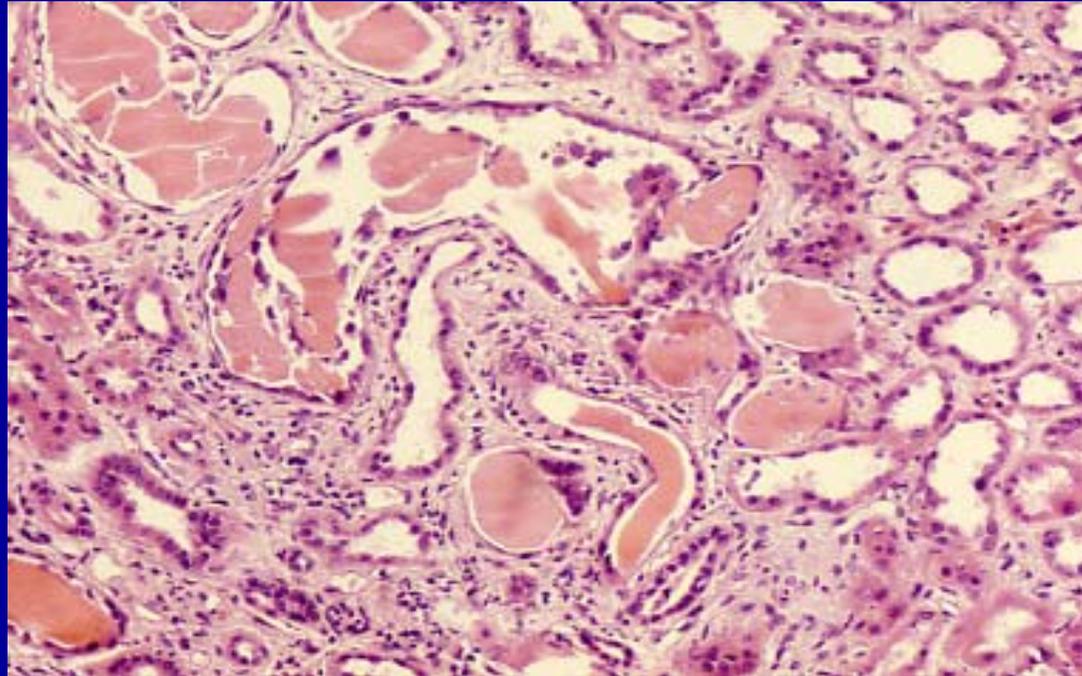
Larghi cilindri intratubulari circondati da reazione cellulare

Myeloma Cast Nephropathy



Cilindri intratubulari di catene leggere circondati da reazione cellulare

Myeloma Cast Nephropathy

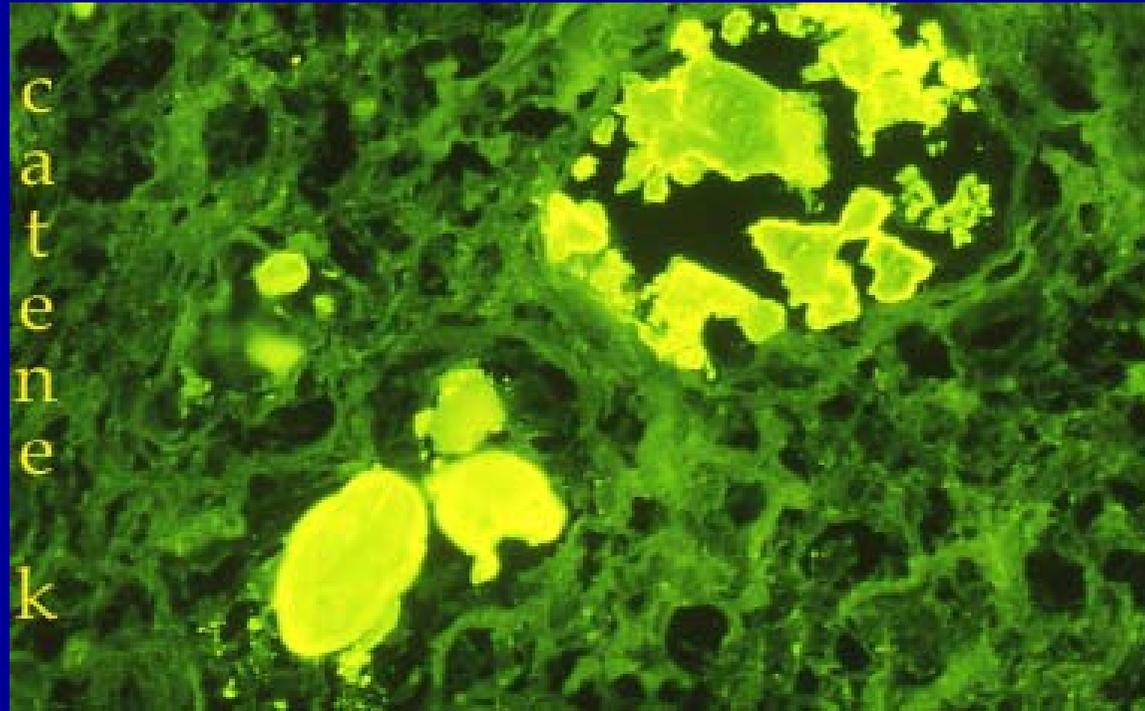


Cilindri intratubulari frammentati

Myeloma Cast Nephropathy

- Alla immunofluorescenza i cilindri appaiono composti da catene leggere monoclonali (generalmente kappa) e proteina di Tamm-Horsfall
- Lesioni interstiziali associate: infiltrati infiammatori, edema, atrofia tubulare.
- Glomeruli generalmente normali
- La cast nephropathy si verifica generalmente in presenza di una larga massa tumorale

Myeloma Cast Nephropathy



Immunofluorescenza: cilindri intratubulari di catene k

Myeloma Cast Nephropathy

Fisiopatologia

- La cast nephropathy si verifica soprattutto in presenza di elevata escrezione di catene leggere (> 1 g/die) per: **a) formazione di cilindri e ostruzione tubulare**; **b) tossicità tubulare diretta**
- a) interazione fra catene leggere e proteina di Tamm-Horsfall
- b) le catene leggere riassorbite interferiscono con la funzione lisosomiale delle cellule tubulari prossimali

Myeloma Cast Nephropathy

Fisiopatologia

- La disfunzione tubulare prossimale riduce il riassorbimento di catene leggere, aumentando il carico a livello del tubulo distale
- Le catene leggere interferiscono con la funzione tubulare nell'ansa di Henle: l'aumento di cloruro di sodio (non riassorbito) aumenta la aggregazione con la mucoproteina di Tamm-Horsfall

Myeloma Cast Nephropathy

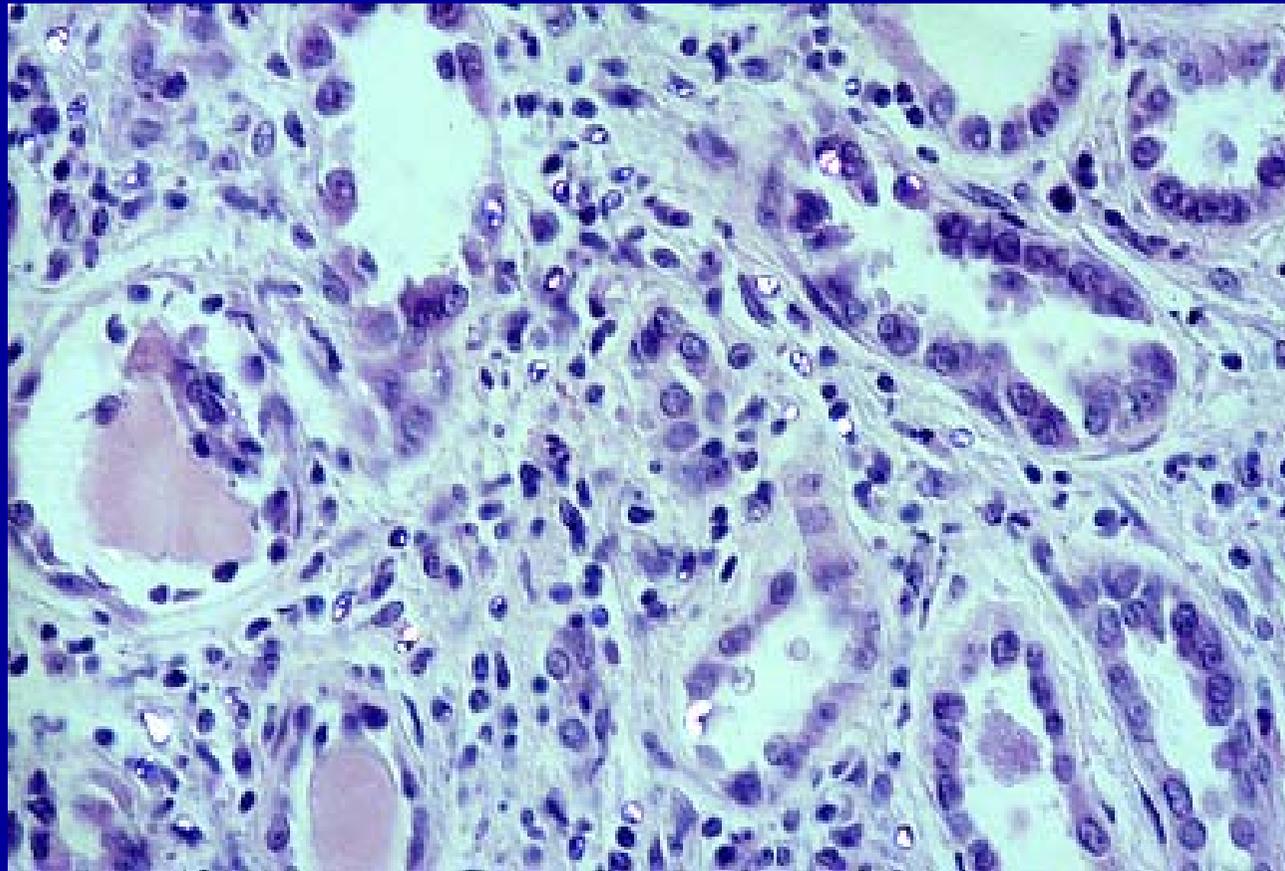
Fisiopatologia

- I diuretici dell'ansa (furosemide) possono aumentare la formazione di cilindri.
- La aggregazione viene aumentata dal calcio, dal pH acido, dalla disidratazione.
- Ostruzione tubulare e lesioni tubulari sono potenzialmente reversibili

2) Disfunzione Tubulare (Sindrome di Fanconi)

- Complicanza rara: alterazione del tubulo prossimale responsabile di glicosuria, aminoaciduria, ipofosfatemia, acidosi, ipouricemia, ipopotassemia.
- Frequentemente la diagnosi di S.di Fanconi precede quella di discrasia plasmacellulare, quasi sempre mieloma secernente catene leggere k, a bassa massa tumorale e lenta progressione.
- Caratterizzata da cristalli nel citoplasma delle cellule tubulari prossimali (M.E., IF, luce polarizzata)

Sindrome di Fanconi



Patologia Renale nel Mieloma

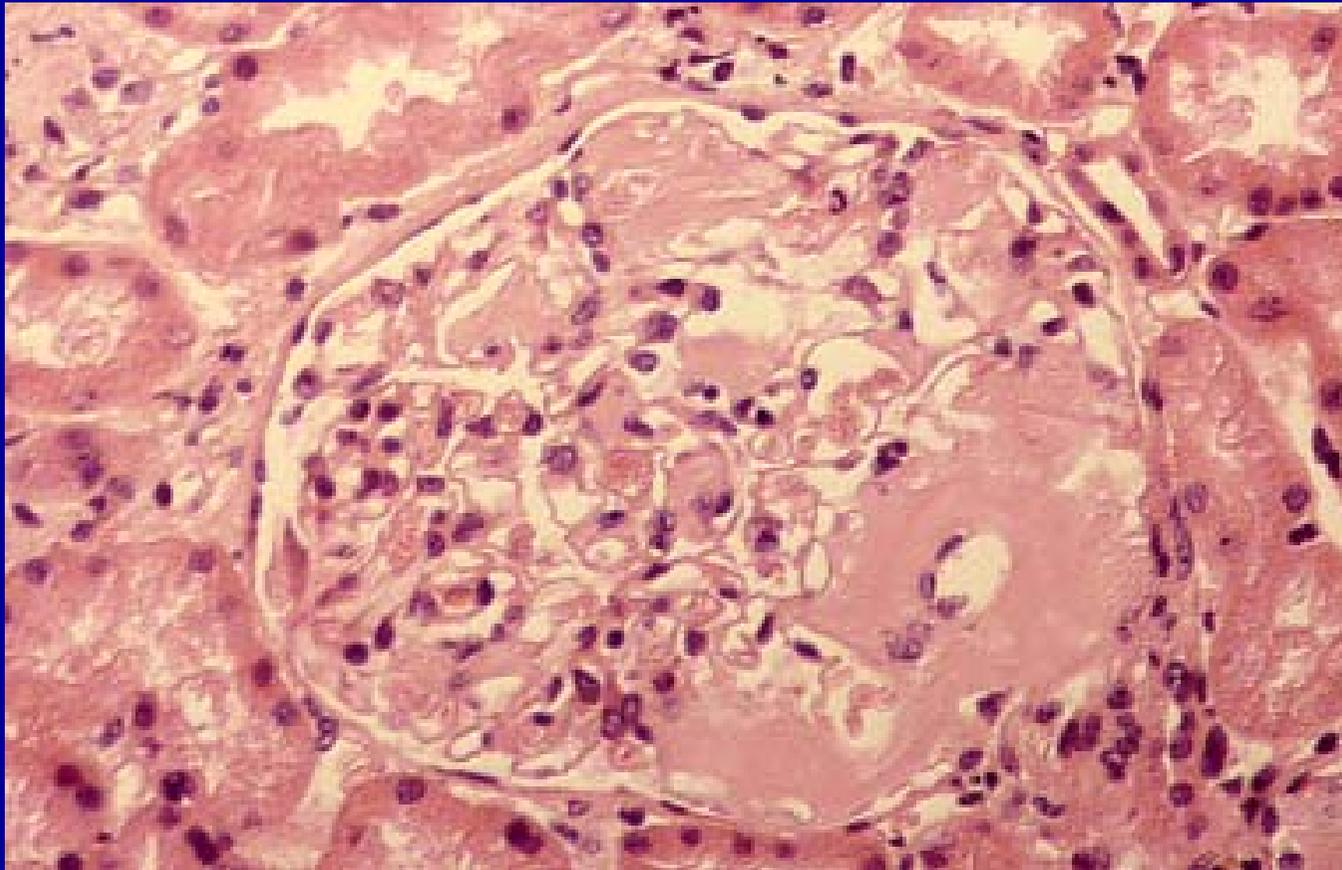
3) Amiloidosi

- Deposizione extracellulare di fibrille composte da una sub-unità a basso peso molecolare (5-25 kD) di varie proteine sieriche. Le fibrille hanno un caratteristico aspetto alla M.E.; si colorano con Rosso Congo (birifrangenza verde a luce polarizzata) e Tioflavina T (birifrangenza giallo-verde)

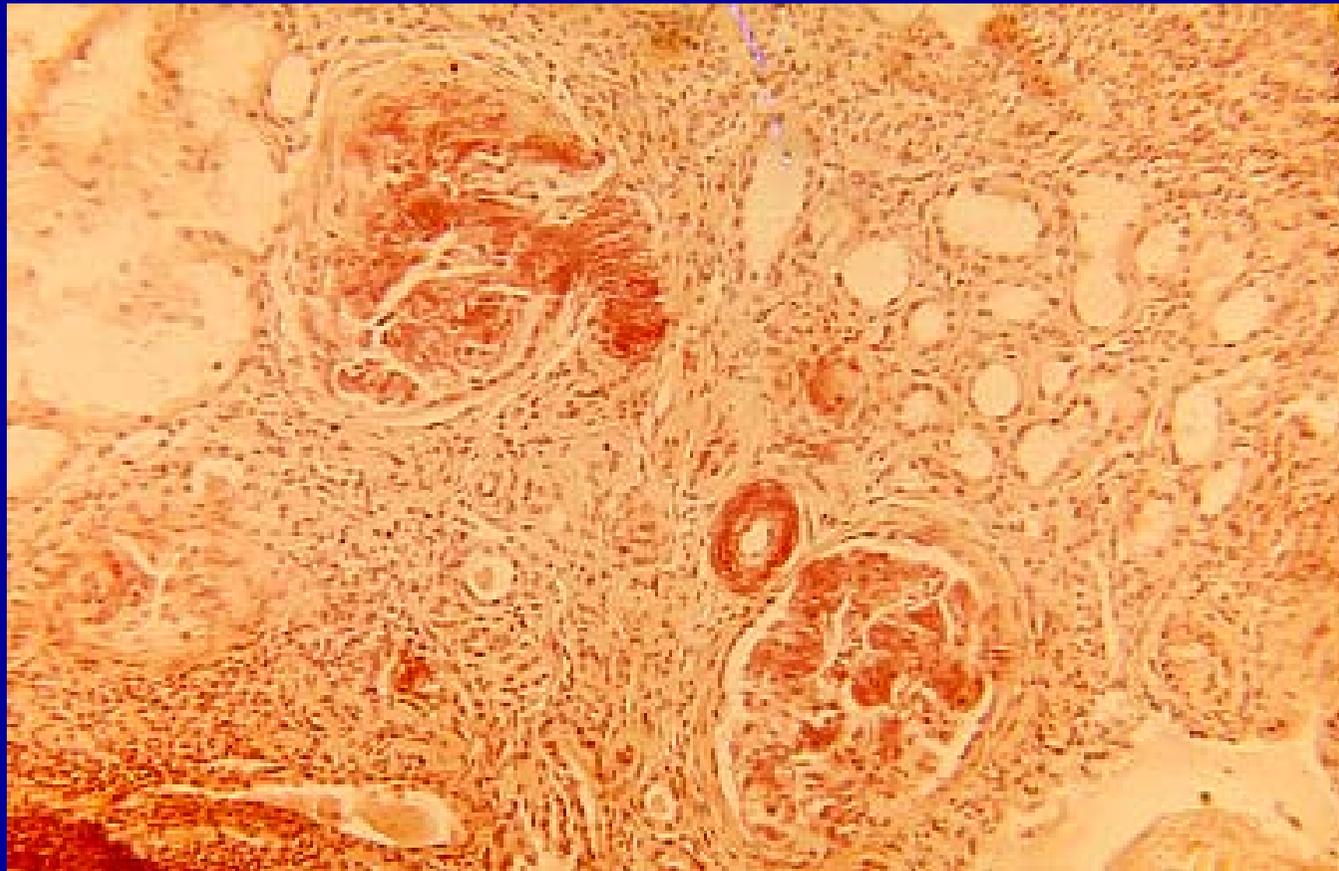
Amiloidosi

- Quindici proteine a basso peso molecolare possono formare fibrille di amiloide. Le più frequenti sono:
 - Catene leggere delle immunoglobuline (amiloidosi AL)
 - Proteina amiloide sierica (amiloide AA)
 - Beta-2 microglobulina (amiloide in dialisi)

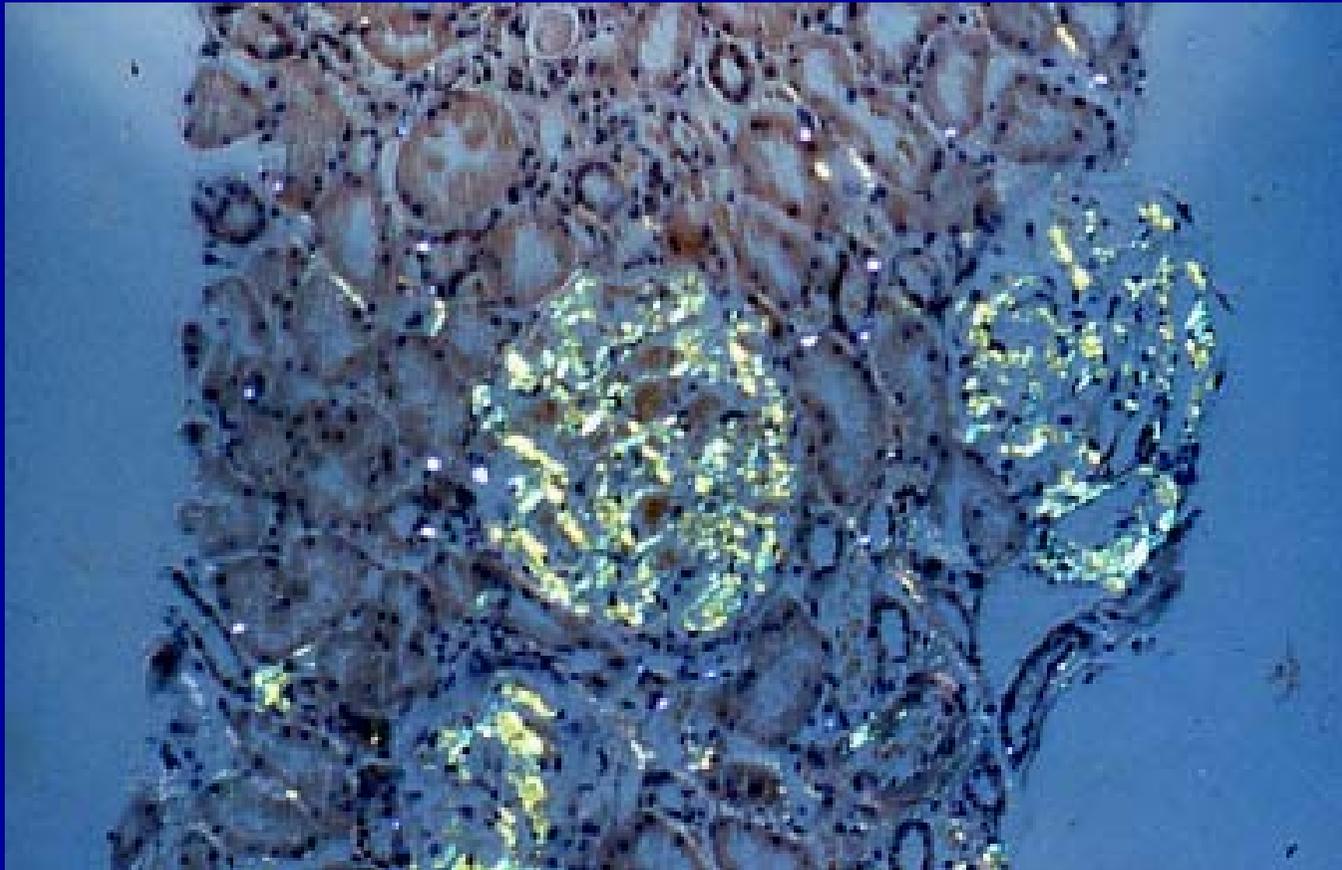
Amiloidosi



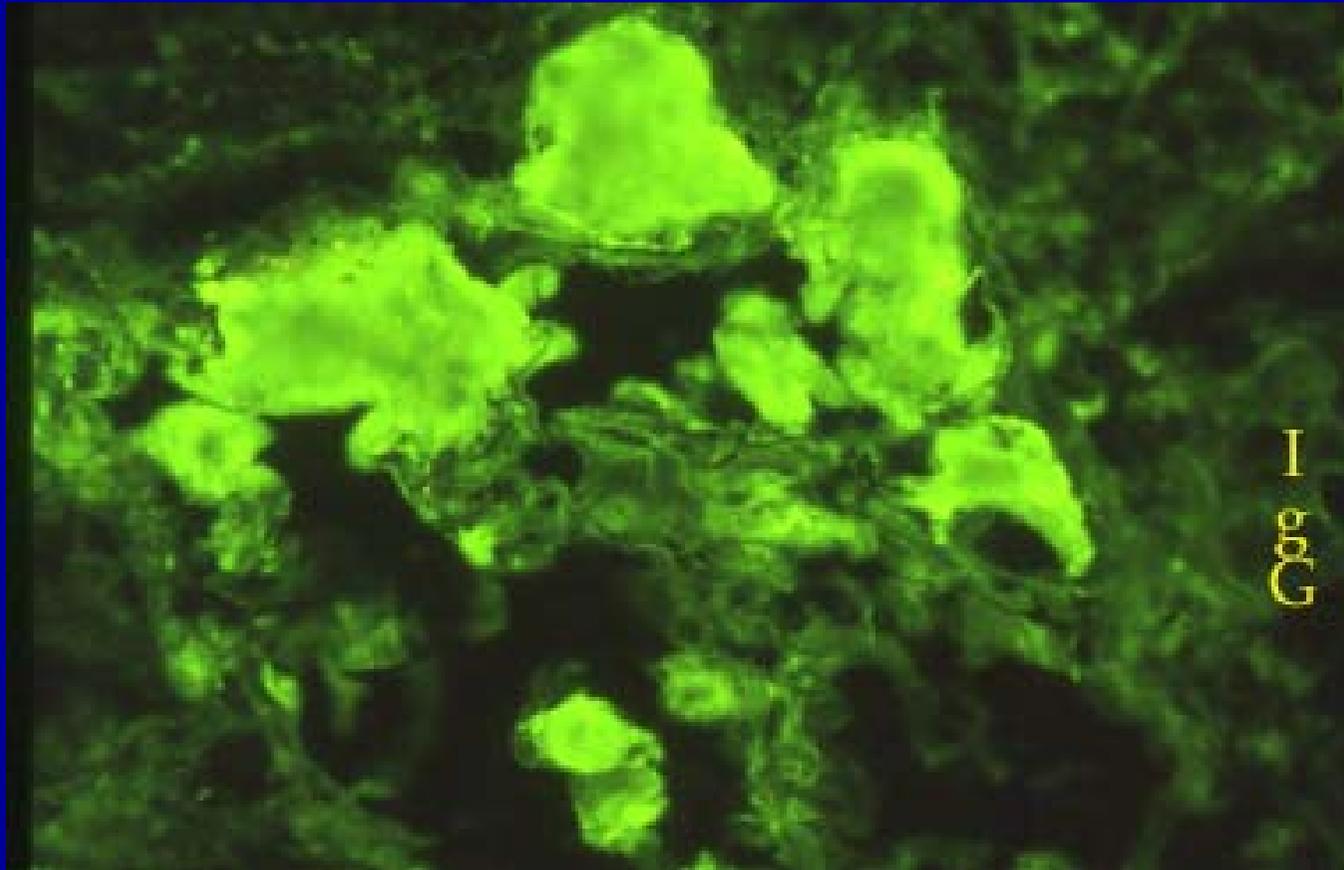
Amiloidosi



Amiloidosi



Amiloidosi



Patologia renale nel Mieloma

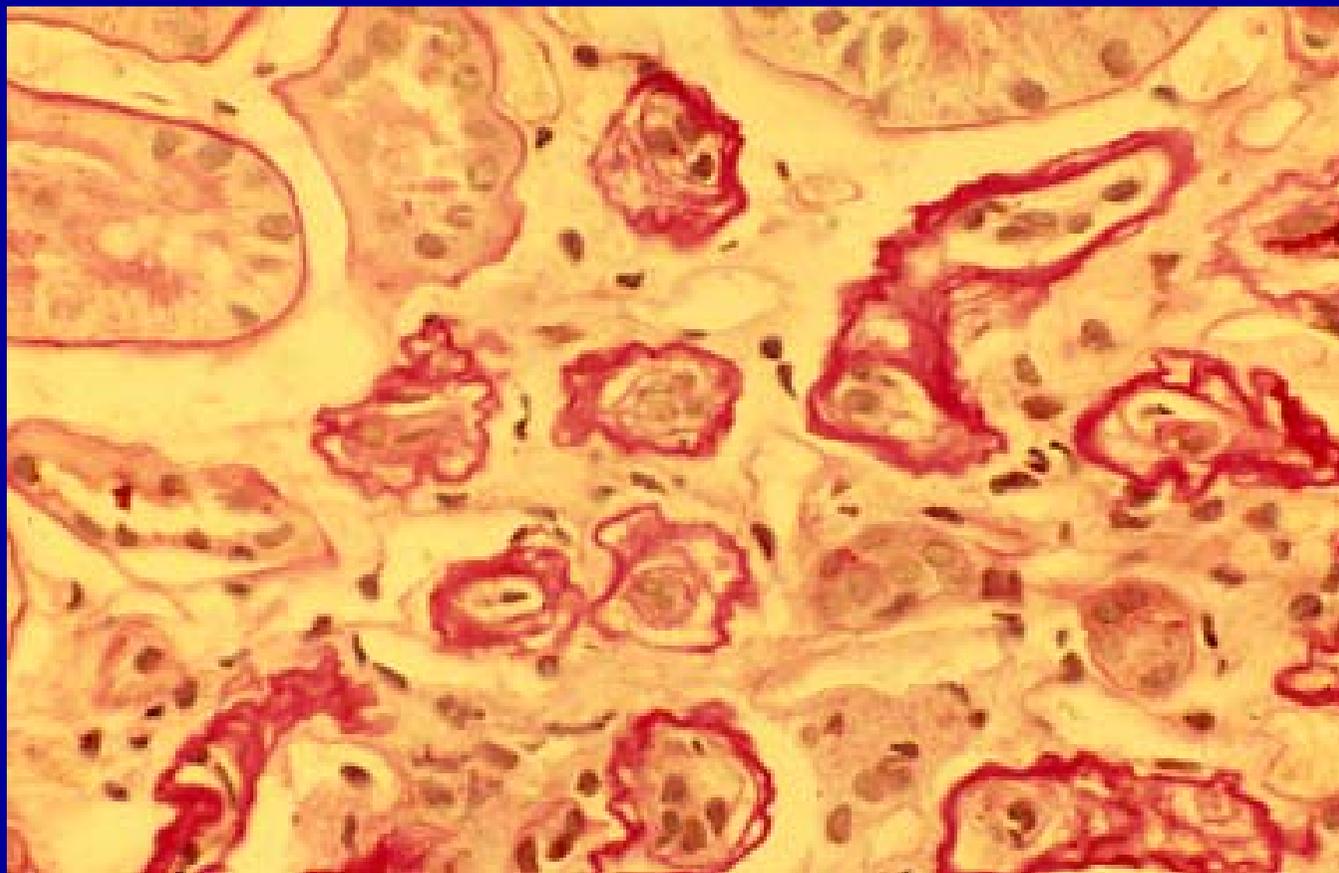
4) Malattia da deposizione di catene leggere (LCDD) - Randall's Disease

- Ispessimento delle membrane basali tubulari per deposizione di materiale nastriforme, eosinofilo, PAS-positivo lungo la parte esterna delle MBT (soprattutto tubuli distali e ansa di Henle)
- Nei glomeruli, glomerulosclerosi nodulare, ispessimento delle MBG

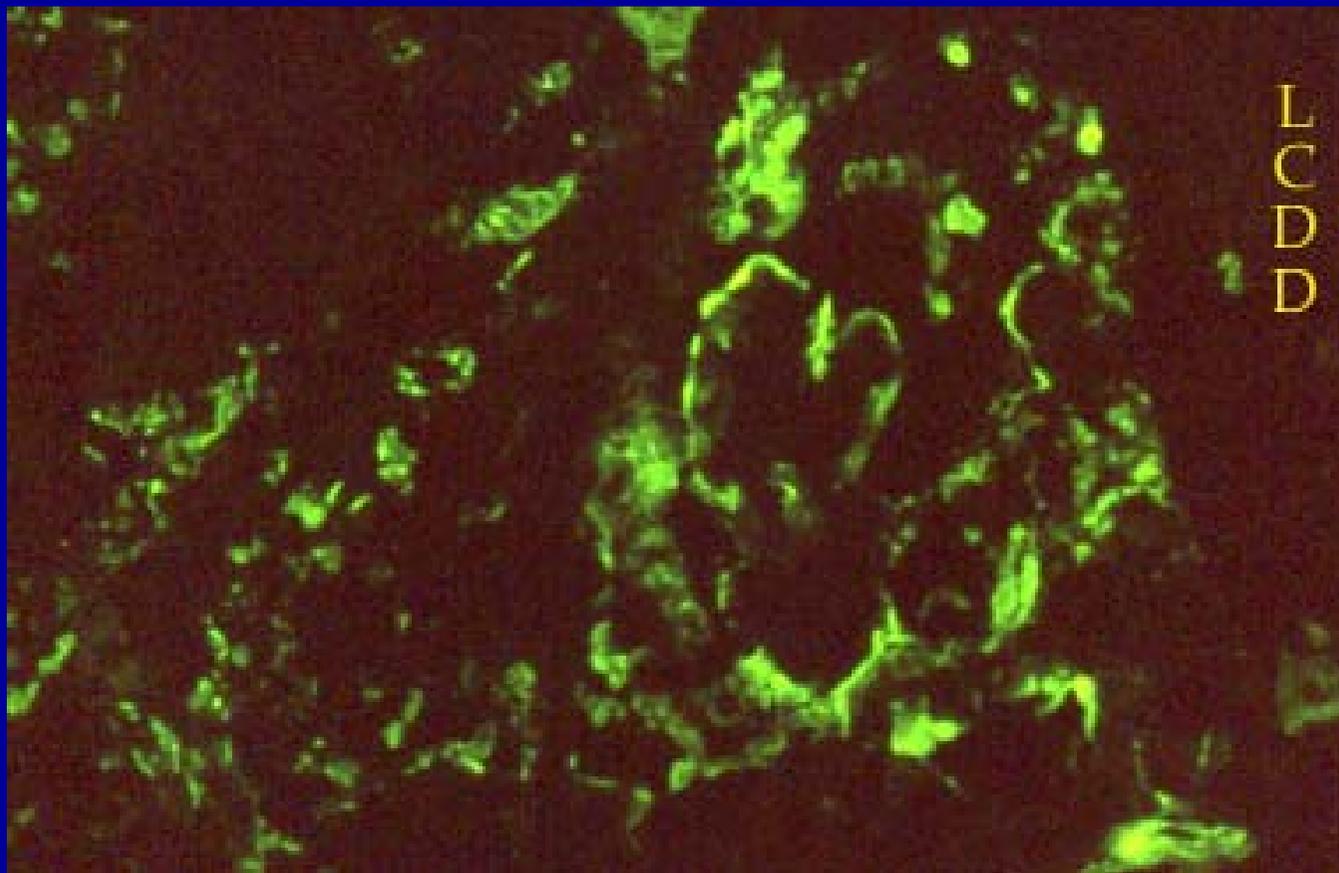
4) Malattia da deposizione di catene leggere (LCDD) - Randall's Disease

- Alla immunofluorescenza positività per catene leggere, prevalentemente kappa.
- In microscopia elettronica depositi densi finemente granulari.
- Manifestazioni cliniche: proteinuria (sindrome nefrosica in alcuni casi); elevata incidenza, precoce comparsa e rapidità di insufficienza renale

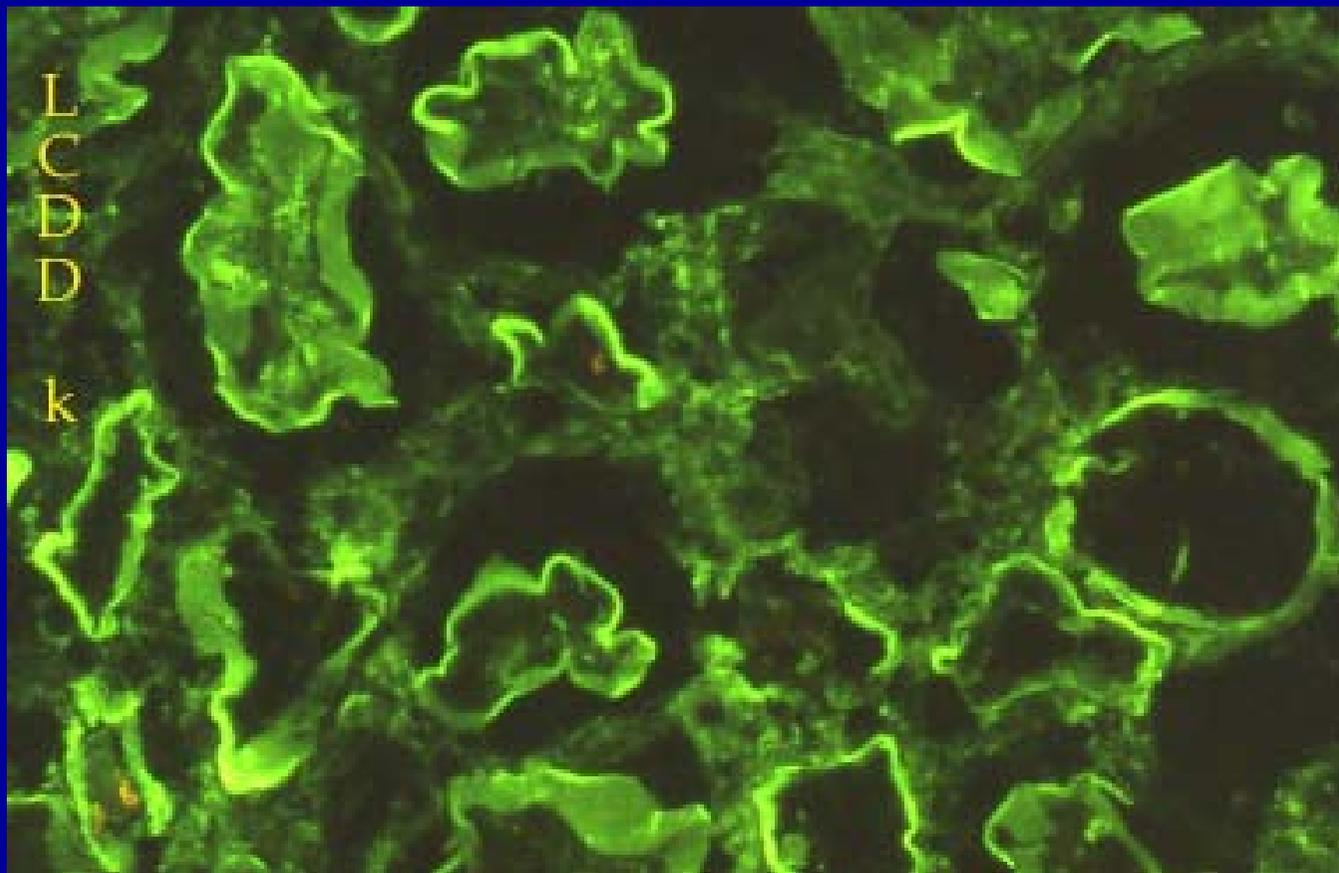
4) Malattia da deposizione di catene leggere
(LCDD) - Randall's Disease



4) Malattia da deposizione di catene leggere
(LCDD) - Randall's Disease



4) Malattia da deposizione di catene leggere
(LCDD) - Randall's Disease



Rene da Mieloma

Terapia

Due principali obiettivi:

- a) Evitare la precipitazione intratubulare di catene leggere (prevenzione)**
- b) Ridurre la produzione (trattamento specifico)**

Rene da Mieloma

Terapia (a)

- Evitare farmaci potenzialmente nefrotossici (es. aminoglicosidi, FANS), mezzi di contrasto, diuretici dell'ansa
- Alcalinizzare e diluire le urine
- Correggere ipercalcemia e iperuricemia che aumentano la coprecipitazione di catene leggere e THP
- Apporto moderato di sodio

Rene da Mieloma

Terapia (b)

Il classico trattamento con melfalan e prednisone (introdotto da Alexian 30 anni fa) è ancora indicato in pazienti sintomatici di recente diagnosi. Induce remissione nel 50% dei casi; durata media della remissione ~24 mesi. In pazienti con VFG < 25 ml/min la dose di melfalan dovrebbe essere ridotta del 50%

Rene da Mieloma

Terapia (b)

- In pazienti che recidivano durante o alla sospensione del trattamento, la associazione VAD (vincristina, adriamicina, desametasone) porta a risposta nel 75% dei casi. Il VAD può essere impiegato senza aggiustamento dei dosaggi in pazienti con insufficienza renale e viene utilizzato come primo impiego in pazienti con ipercalcemia e/o insufficienza renale