

PROPOSED SUBJECT OF DOCTORAL DISSERTATION

EVALUATION OF RENAL BIOPSY IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC DISEASE

CANDIDATE

KONSTANTINOS PALAMARIS

COUNCIL

HARIKLEIA GAKIOPOULOU (SUPERVISOR)

EFSTATHIOS KASTRITIS

ELEFThERIA LAKIOTAKI

ABSTRACT

Kidney involvement in the context of hematological diseases is common and can manifest with a wide range of histological changes, which are related to a variety of pathogenic mechanisms. These renal lesions can be observed either in the context of a clear hematological malignancy (eg multiple myeloma, lymphoma, etc.) or in the context of a monoclonal gammopathy without clear evidence of malignant biological behavior (monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS). The involvement of the kidney in the above hematological diseases is attributed to the presence of a cell clone, of B-lymphocytic/plasmacytic differentiation, which has the ability to produce monoclonal immunoglobulin molecules. The latter may concern either intact immunoglobulins, or parts of them, consisting exclusively of their light or heavy chain. The pathological physicochemical properties of these monoclonal immunoglobulins allow them to create aggregates, which are deposited in various tissues, causing pathological conditions. As the renal circulation constitutes approximately 20% of the total blood flow, the kidney is the main target organ for such deposits. The heterogeneity characterizing the composition/structure of monoclonal immunoglobulins is related to the variety of pathophysiological mechanisms of kidney damage, which consist of either direct toxicity and/or activation of an inflammatory response, mediated by complement, as well as by cell populations of the immune system. As kidney lesions are an important morbidity and mortality factor in these patients, it is important to understand their pathogenesis, in order to design better therapeutic schemes. The purpose of this study is to describe the histological patterns of renal lesions in patients with hematological diseases, mainly of plasma cell differentiation, as well as to investigate the expression pattern of complement factors in the renal parenchyma of these patients. In this way, the potential role of the complement cascade as a prognostic factor in these diseases will be investigated, while an attempt will be made to understand its possible pathogenic role.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΛΑΜΑΡΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΛΑΚΙΩΤΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προσβολή του νεφρού στο πλαίσιο αιματολογικών νοσημάτων είναι συχνή και μπορεί να εκδηλωθεί με ένα ευρύ φάσμα ιστολογικών αλλοιώσεων, οι οποίες σχετίζονται με μια ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών. Οι εν λόγω νεφρικές βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν είτε στο πλαίσιο μιας σαφούς αιματολογικής κακοήθειας (πχ. πολλαπλούν μυέλωμα, λέμφωμα κ.ά) ή στο πλαίσιο μιας μονοκλωνικής γαμμαπάθειας χωρίς σαφή στοιχεία κακοήθους βιολογικής συμπεριφοράς (π.χ. μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας-MGUS). Η προσβολή του νεφρού στις ανωτέρω αιματολογικές παθήσεις θεωρείται ότι οφείλεται στην παρουσία ενός κλώνου κυττάρων, B-λεμφοκυτταρικής/πλασματοκυτταρικής διαφοροποίησης, ο οποίος έχει την ικανότητα παραγωγής μορίων μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών. Τα τελευταία μπορεί να αφορούν είτε σε ακέραια μόρια, είτε σε τμήματα αυτών, αποτελούμενα αποκλειστικά από την ελαφρά ή τη βαριά αλυσο. Οι παθολογικές φυσικοχημικές ιδιότητες των εν λόγω μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, τους επιτρέπουν να δημιουργούν συσσωματώματα, τα οποία εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς, προκαλώντας παθολογικές καταστάσεις. Καθώς η νεφρική κυκλοφορία αποτελεί περίπου το 20% της συνολικής αιματικής ροής, ο νεφρός συνιστά το κυριότερο όργανο-στόχο των νοσημάτων αυτών. Η ετερογένεια που χαρακτηρίζει τη σύνθεση/δομή των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών σχετίζεται με την ποικιλία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών νεφρικής βλάβης, οι οποίοι συνίστανται είτε στην άμεση τοξική δράση ή/και στην ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης, διαμεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα, καθώς και από κυτταρικούς πληθυσμούς του ανοσοποιητικού συστήματος. Καθώς οι βλάβες του νεφρού αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας στους εν λόγω ασθενείς, είναι σημαντική η κατανόηση της παθογένειάς τους, με σκοπό να το σχεδιασμό καλύτερων θεραπειών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή των ιστολογικών προτύπων που προσλαμβάνουν οι νεφρικές βλάβες σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, κυρίως πλασματοκυτταρικής διαφοροποίησης, καθώς και η διερεύνηση της έκφρασης παραγόντων του συμπληρώματος στο νεφρικό παρέγχυμα των εν λόγω ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο θα διερευνηθεί ο ενδεχόμενος ρόλος του καταρράκτη του συμπληρώματος ως προγνωστικού παράγοντα στις εν λόγω παθήσεις, ενώ θα γίνει και προσπάθεια κατανόησης του πιθανού παθογενετικού του ρόλου.