



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ –ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «Νεοπλασματική Νόσος στον
Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

Πτυχιακή-Διπλωματική εργασία

Οι ιστοπαθολογικές παρνεοπλασματικές εκδηλώσεις στο νεφρό

Ειρήνη Χρυσοβαλάντου Μπίλιου , ΑΜ 20180822,
ειδικευόμενη ιατρός

Επιβλέπων Γακιοπούλου Χαρίκλεια, Αναπληρώτρια
καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Γακιοπούλου Χαρίκλεια	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	
Νόννη Αφροδίτη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	
Τσελένη -Μπαλαφούτα Σοφία	Καθηγήτρια	

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	5
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ	6
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΝΑ	8
ΠΑΡΑΝΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟ	9
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ	
ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ	10
ΝΟΣΟΣ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ	14
ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	18
ΜΕΜΒΡΑΝΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ	23
IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ	29
ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΜΕ ΜΗΝΟΕΙΔΕΙΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥΣ	32
ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ	35
ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΟΓΚΟΥΣ	35
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ	36
ΛΥΣΟΖΙΜΙΟΥΡΙΑ	36
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	36
ΘΡΟΜΒΟΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ	37
ΟΓΚΟΙ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ RENINΗ	37
ΥΠΟΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ	38
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	38
ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ	38
ΕΚΤΟΠΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ	38
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	39
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	40
ABSTRACT	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	42

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

- (APS) Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- (CEA) Καρκινικό εμβρυικό αντιγόνο
- (CLL) Χρόνια λεμφογενή λευχαιμία
- (c Mip) C –Maf-inducing πρωτεΐνης
- (DLBCL) Διάχυτο από μεγάλα κύτταρα λέμφωμα
- (FGF-23) Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών
- (FSGS) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
- (MCD) Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων
- (MN) Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
- (MPGN) Μεμβρανουπερπλαστική σπειραματοπάθεια
- (PLA2R) Υποδοχέας φωσφολιπάσης A2
- (SIADH) Σύνδρομο απρόσφορης παραγωγής αντιδιουρητικής ορμόνης
- (tumor induced osteomalacia -TIO) Οοστεμαλακία σχετιζόμενη με όγκους
- (TMA) Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- (TNF a) Παράγοντας νέκρωσης όγκου
- (THSD7A) Thrombospondin type-1 domain-containing 7A

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορισμός των παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων αναφέρεται σε ένα σύνολο συμπτωμάτων, τα οποία προκύπτουν όταν ουσίες (όπως ορμόνες, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες ή αντιγόνα του όγκου)(5), οι οποίες απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα και διαταράσσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες των ιστών και των κυττάρων (61). Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις δε σχετίζονται με το φορτίο του όγκου, τη διήθηση ή δευτεροπαθείς εντοπίσεις του όγκου(5).

Η ύπαρξη παρανεοπλασματικού συνδρόμου θα πρέπει να ελέγχεται όταν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική αιτία, όταν υπάρχει χρονική συσχέτιση της διάγνωσης της παρανεοπλασματικής εκδήλωσης και της νεοπλασίας, όταν εμφανίζεται ύφεση του παρανεοπλασματικού συνδρόμου (κλινικά ή ιστολογικά) μετά από επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση κατά της νεοπλασματικής νόσου και αντίστοιχα όταν επανεμφανίζεται το σύνδρομο ή σχετικά συμπτώματα μετά από υποτροπή του όγκου/της νόσου(5,61).

Έχουν αναφερθεί διάφορα παρανεοπλασματικά σύνδρομα που σχετίζονται με το νεφρό, όπως σπειραματονεφρίτιδες (μεμβρανώδης, μεμβρανοπερπλαστική, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, σπειραματοπάθεια με μηννοειδούς σχηματισμούς), Ig A νεφρίτιδα, αμυλοείδωση (5), θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), ηλεκτρολυτικές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, σύνδρομο λύσης όγκου, αγγείτιδες, παραγωγή ρενίνης, αντιδιουρητικής ορμόνης (σύνδρομο απρόσφορης παραγωγής αντιδιουρητικής ορμόνης-SIADH) (61) και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF-23), ο οποίος μέσω του συνδρόμου απώλειας φωσφόρου προκαλείται οστεομαλακία.

Σκοπός της εργασίας είναι να εξηγήσει και να αναλύσει μέσω ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, τις παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις στο νεφρό και την παθολογοανατομική εκδήλωσή τους. Θα αναλυθεί εν συντομία η ιστολογία του νεφρού και η λειτουργία του νεφρώνα. Εν συνεχεία θα αναλυθούν τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, οι τύποι νεοπλασιών που σχετίζονται και η παθολογοανατομική και κλινική εικόνα που παρουσιάζουν, αρχίζοντας με τις σπειραματονεφρίτιδες, κάποιες ηλεκτρολυτικές διαταραχές και έπειτα θα αναφερθούν περιπτώσεις έκτοπης παραγωγής ορμονών και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Για την εκπόνηση της εργασίας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed.gov-National Library of Medicine με λέξεις κλειδιά paraneoplastic AND renal, που απέδωσε 986 άρθρα από τα οποία 83 επιλέχθηκαν για την εργασία καθώς σχετίζονται με το θέμα της πτυχιακής εργασίας.

Η αναζήτηση στη Cochrane Library με τα ίδια κριτήρια αναζήτησης απέδωσε 5 άρθρα από τα οποία κανένα δεν επιλέχθηκε

Επίσης έγινε χρήση και πανεπιστημιακών συγγραμμάτων και της ηλεκτρονικής πλατφόρμας Uptodate για επιπρόσθετες πληροφορίες

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

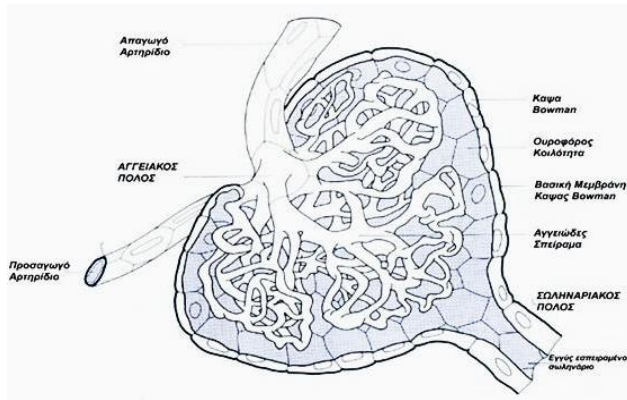
Ο νεφρός μακροσκοπικά αποτελείται εξωτερικά από το φλοιό και εσωτερικά από το μυελό. Ο φλοιός αποτελείται από τα νεφρικά σωμάτια και μέρος από τα εσπειραμένα σωληνάρια. Ο μυελός αποτελείται από μυελικές πυραμίδες που περιέχουν τα σκέλη της αγκύλης του Henle, τα ευθέα αγγεία και το τελικό τμήμα των αθροιστικών σωληναρίων. Μέρος του φλοιού, οι στήλες του Bertini διαιρούν τις μυελικές πυραμίδες. Οι μυελικές πυραμίδες έχουν τη βάση τους στη φλοιομυελική συμβολή και η κορυφή τους καταλήγει στη νεφρική θηλή. Ένωση θηλών δημιουργεί ελάσσονες κάλυκες, η ένωση ελασσόνων, δημιουργούν τις μείζονες κάλυκες και αυτές με τη σειρά τους τη πύελο. (39,93)

Ο νεφρώνας, που αποτελεί τη στοιχειώδη λειτουργική και ανατομική μονάδα του νεφρού, επιτελεί τη διήθηση και αποτελείται από το νεφρικό σωμάτιο και το ουροφόρο σωληνάριο. Το νεφρικό σωμάτιο αποτελείται από τη κάψα του Bowman και το αγγειώδες σπείραμα, του οποίου τα τριχοειδικά αγγεία αποτελούν τη συνέχεια του προσαγωγού αρτηριδίου και συνεχίζουν στο απαγωγό αρτηρίδιο εκτός της κάψας του Bowman. Η κάψα του Bowman χωρίζεται στο περισπλάχνιο και το περίτονο πέταλο (93). Το περισπλάχνιο πέταλο εφάπτεται στο αγγειακό σπείραμα και αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα, ενώ το περίτονο αποτελείται από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο. Τα ποδοκύτταρα παρουσιάζουν αποφυάδες. Ανάμεσα στα δύο πέταλα σχηματίζεται η ουροφόρος κοιλότητα. Ο αγγειακός πόλος είναι το σημείο εισόδου και εξόδου του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριδίου, ενώ στον ουρικό πόλο αρχίζει τη πορεία του το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Στο αγγειώδες σπείραμα, τα τριχοειδή αποτελούνται από θυριδωτά ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ το μεσάγγειο αποτελείται από μεσαγγειακά κύτταρα τα οποία περιβάλλονται από θεμέλια ουσία. Το τριχοειδικό επιθήλιο και τα ποδοκύτταρα με τη βασική μεμβράνη δημιουργούν το διηθητικό φραγμό. Ανάμεσα στις αποφυάδες των ποδοκυττάρων εμφανίζονται σχισμές διήθησης (39).

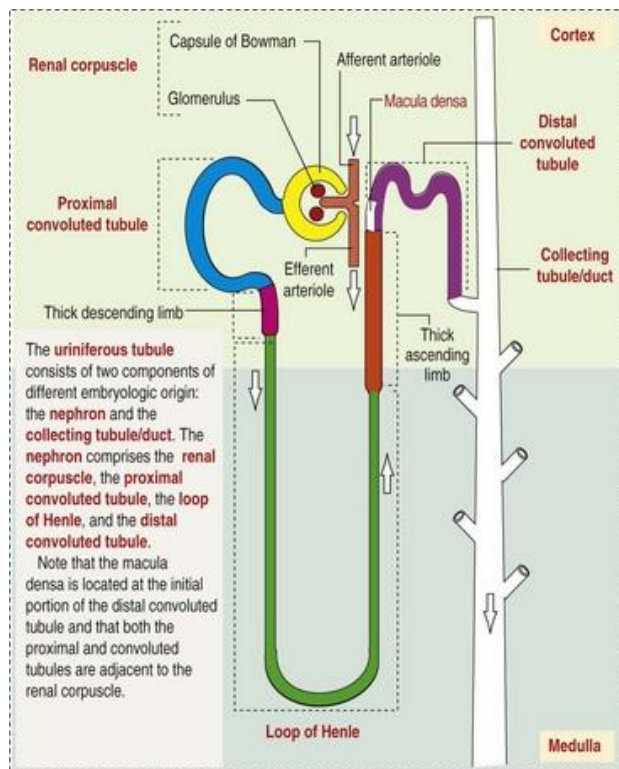
Το ουροφόρο σωληνάριο αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και καταλήγει στο αθροιστικό σωληνάριο, όπου εκβάλουν και άλλοι νεφρώνες. Τα αθροιστικά σωληνάρια συνεχίζουν στο μυελό σε ευρύτερα σωληνάρια και καταλήγουν στη πύελο (93). Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αποτελείται από μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο με ψηκτροειδή παρυφή αποτελούμενο από μικρολάχνες. Η καμπύλη του Henle περιλαμβάνει το παχύ και λεπτό κατιόν σκέλος (στο οποίο συμβαίνει η απορρόφηση του νερού), την αγκύλη και το λεπτό και παχύ ανιόν σκέλος. Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αποτελείται από μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο χωρίς ψηκτροειδή παρυφή και βραχύτερο μέγεθος συγκριτικά με το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το αθροιστικό σωληνάριο αποτελείται από τα κύρια κύτταρα που φέρουν κυβοειδές επιθήλιο με πρωτογενή κροσσό και τα εμβόλιμα κύτταρα, που φέρουν κυβοειδές επιθήλιο με κορυφαίες μικρολάχνες.

Στο νεφρό εμφανίζονται διάμεσα κύτταρα, οι μυελικές και οι φλοιώδεις ινοβλάστες, που παρουσιάζουν δομικό ρόλο και σχετίζονται με την παραγωγή της ερυθροποιητίνης.

Πέριξ του νεφρικού σωματίου υπάρχει και η παρασπειραματική συσκευή, μια ενδοκρινική δομή που αποτελείται από την πυκνή κηλίδα, η οποία είναι μια επιθηλιακή περιοχή στο αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, τα εξωσπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα και τα κύτταρα που παράγουν ρενίνη του προσαγωγού, κυρίως, και του απαγωγού αρτηριδίου (παρασπειραματικά κύτταρα) (39).



Εικόνα 1 Το νεφρικό σωματίο(94)



Εικόνα 2 Το ουροφόρο σωληνάριο (39 .p514)

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΝΑ

Στο νεφρικό σωμάτιο γίνεται η διήθηση , κατά προσέγγιση, 1200ml/min νεφρικής ροής αίματος. (49).

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο γίνεται η επαναρρόφηση 60-65% του ύδατος, του νατρίου και του καλίου. Επίσης γίνεται επαναρρόφηση συστατικών όπως γλυκόζης, χλωρίου, γαλακτικού, αμινοξέων, φωσφόρων και διττανθρακικών. Η επαναρρόφηση είναι ισοτονική. (16)

Στην αγκύλη του Henle συμβαίνει η επαναρρόφηση του 30-40% του νατρίου και 20% του καλίου. Το λεπτό κατιόν σκέλος είναι διαπερατό στο νερό και σε μικρομόρια ενώ το ανιόν σκέλος δεν επαναρροφά νερό αλλά μονό μόρια/ουσίες. Στο κορυφαίο τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους βρίσκεται ο συμμεταφορέας $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. Οι ηλεκτρολύτες απορροφούνται στο διάμεσο ιστό και η υπέρτονη επαναρρόφηση προκαλεί την επαναρρόφηση νερού από το λεπτό κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle .Έτσι υπάρχουν υπέρτονα ούρα στο λεπτό κατιόν σκέλος και υπότονα στο παχύ ανιόν σκέλος (16, 49)

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στο αθροιστικό σωληνάριο γίνεται η απορρόφηση περίπου 8% του νατρίου . Το αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου δεν είναι διαπερατό στο νερό και σχετίζεται με επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου, ενώ στο τελικό τμήμα του άπω εσπειραμένου και στο αθροιστικό σωληνάριο, γίνεται επαναρρόφηση νατρίου, νερού με ταυτόχρονη απέκκριση καλίου, όπου δρα η αλδοστερόνη και η αντιδιουρητική ορμόνη. Στα εμβόλιμα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου γίνεται επαναρρόφηση καλίου και μέσω της δράσης της αλδοστερόνης εκκρίνονται ιόντα H^+ .(16)

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟ

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα	Τύποι νεοπλασματικής νόσου
Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (5,54,61,87)	Κάτω γνάθου,πλακώδες ,φάρυγγα ,οισοφάγου,οισφαγικού,γαστρικού καρκινώματος γαστρικού,ήπατοκυτταρικού καρκινώματος,ήπατοκυτταρικού αδενώματοςπαγκρέατος ,χοληδόχου κύστης ,χολαγγειοκαρκίνωμα ,φύματος του Vater ,παχέως εντέρου, ήπατος ,Λάρυγγα,λαρυγγικό σάρκωμα ,πνευμονικό και βρογχικό καρκίνωμα ,μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος ,μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος ,αναπλαστικό βρογχικό καρκίνωμα ,βρογχικό καρκινοειδές ,μεσοθηλίωμα , θύμωμα ,μελάνωμα ,σάρκωμα ,όγκοι εγκεφάλου ,χόρδωμα,ιεροκοκκυγικών περιοχών,διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού ,όγκος παρασπειραματικών κυττάρων?,προστάτου ,ουροθηλιακό καρκίνωμα σεμίνωμα όρχεων, ,μαστός ,ωοθηκών ,εξαρτημάτων ,μικροκυτταρικού καρκινώματος του ενδομητρίου ,καρκίνωμα πλακώδων κυττάρων του τραχήλου της μήτρας,χοριοκαρκινώματος ,θυρεοειδούς ,καρωπιδικού σωματίου,παρωπιδικό αδενολέμφωμα,επινεφριδιακό γαγγλιονεύρωμα ,μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο(η πιο συχνή νεφρολογική πάθηση στο MDS είναι η οξεία διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα),χρόνια μυελογενής λευχαιμία,χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, λεμφώματα Hodgkin και non-Hodgkin
Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (5,54,61)	Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού, ογκοκύττωμα νεφρικό , καρκίνωμα οισοφάγου, γαστρικό καρκίνωμα, παγκρεατικό καρκίνωμα, χολαγγειοκαρκίνωμα, καρκίνωμα παχέως εντέρου, καρκίνωμα ωοθηκών και σαλπίγγων, καρκίνωμα μαστού, ουροθηλιακό, καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως, μελάνωμα, αναπλαστικό βρογχικό καρκίνωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και βρογχικό, μεσοθηλίωμα, θύμωμα, αγγειομυολίπωμα, οπισθοπεριτοναϊκό σάρκωμα, σβάννωμα μεσοθωρακίου, σάρκωμα, Hodgkin, μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, ΧΛΛ, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, non Hodgkin, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
Εσιακή σκληρυντική σπειραματοσκληρίωση (61)	Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού, ογκοκύττωμα νεφρικό ,σαρκοματοειδές καρκίνωμα του νεφρού ,θηλώδες καρκίνωμα το νεφρού ,φαιοχρωμοκύττωμα , καρκίνωμα οισοφάγου, καρκίνωμα γαστρικό, παγκρεατικό καρκίνωμα, χολαγγειοκαρκίνωμα, καρκίνωμα κυστικού πόρου, τροφοβλαστική νόσος, καρκίνωμα μαστού, μελάνωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και βρογχικό, μεσοθηλίωμα, θύμωμα,σάρκωμα, Hodgkin, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα, ΧΛΛ, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, non Hodgkin, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
Μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα(5,61)	Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού,ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, καρκινοειδές πνεύμονος,μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό ,καρκίνωμα του πνεύμονα,οισοφάγου ,γαστρικό , καρκίνωμα παχέως εντέρου, αδενοκαρκίνωμα του σιγμοειδούς, ουροθηλιακό, κοιλιακό δεσμοπλαστικός μικροστρογγυλοκυτταρικός όγκος, καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως ,προστάτου, μαστού, μελάνωμα, Hodgkin και non Hodgkin λέμφωμα,CLL , μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, λέμφωμα μανδύα ,λευχαιμία εκ τριχζωτών κυττάρων,μυελοίνωση ,θύμωμα ,καρκινώματα των ωοθηκών και των εξαρτημάτων ,κακοήθης όγκος ωοθηκών βλαστικών κυττάρων,όγκος του Wilms
IgA Νεφρίτιδα/Αγείτιδα(5 ,63)	(Αδενοκαρκίνωμα) καρκίνωμα νεφρού, ογκοκύττωμα νεφρικό , καρκίνωμα οισοφάγου, γαστρικό αδενοκαρκίνωμα ,καρκίνωμα λεπτού εντέρου, αδενοκαρκίνωμα μαστού,,αδενοκαρκίνωμα προστάτου , αναπλαστικό βρογχικό καρκίνωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και βρογχικό, Hodgkin, DLBCL , , μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, πολλαπλό μυέλωμα
Σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς(5,64,76)	καρκίνωμα νεφρού, καρκίνωμα οισοφάγου, γαστρικό καρκίνωμα, καρκίνωμα θυρεοειδούς, καρκίνωμα ήπατος, καρκίνωμα παχέως εντέρου, καρκίνωμα ωοθηκών και σαλπίγγων, καρκίνωμα μαστού, ουροθηλιακό, καρκίνωμα προστάτου, πλακώδες καρκίνωμα δέρματος,καρκίνωμα φάρυγγα και λάρυγγα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και βρογχικό, θύμωμα, μεσοθωρακίου, σάρκωμα Kaposi, non Hodgkin, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Πίνακας 1 παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νεφρού και τύποι νεοπλασματικής νόσου που συσχετίζονται

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ως σπειραματονεφρίτιδα ορίζεται η φλεγμονή των σπειραματικών τριχοειδών(67). Νεοπλασίες που σχετίζονται συχνά με παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες είναι τα καρκινώματα του γαστρεντερικού και του πνεύμονα (61). Ωστόσο, λόγω των πολλαπλών συννοσηροτήτων των ογκολογικών ασθενών, η πραγματική επίπτωση δεν είναι γνωστή (61). Μερικοί συγχυτικοί παράγοντες μπορεί να είναι ότι οι σπειραματονεφρίτιδες και η νεοπλασματική νόσος εμφανίζονται σε ηλικιωμένο πληθυσμό ή καπνιστές, ότι οι ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδες μπορεί να παρακολουθούνται τακτικότερα και ότι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά ή φάρμακα που σχετίζονται με την ογκογένεση(62), ή ύπαρξη ιογενούς λοίμωξης που προκαλεί ταυτόχρονα σπειραματονεφρίτιδα και νεοπλασματική νόσο μέσω ογκογονικής δραστηριότητας και/ή μειωμένης κάθαρσης παραγόντων που σχετίζονται με την ογκογένεση (5). Έχει φανεί ότι περίπου 11% του ενήλικου πληθυσμού με σπειραματικές παθήσεις εμφανίζει και κακοήθεις όγκους(71)

1 Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα

Η πιο συχνή σπειραματονεφρίτιδα σε στερεούς όγκους είναι η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (MN) και εμφανίζεται συνήθως ως νεφρωσικό σύνδρομο. Το νεφρωσικό σύνδρομο αναφέρεται σε πρωτεϊνουρία (>3,5 γρ/24ωρο), υποαλβουμιναιμία (<3,5 γρ/dl) και περιφερικά οιδήματα. Υπερλιπιδαιμία και θρομβωτική νόσος(η οποία αποτελεί και συχνή επιπλοκή των κακοήθων όγκων) επίσης παρατηρούνται (61). Η MN σχετίζεται με θρόμβωση της νεφρικής φλέβας(5)

Η MN είναι η πιο συχνή μορφή νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικους. Χαρακτηρίζεται από πάχυνση του τοιχώματος της βασικής μεμβράνης των σπειραματικών τριχοειδών εξαιτίας διάχυτων υποεπιθηλιακών εναποθέσεων σε απουσία φλεγμονωδών και υπερπλαστικών αλλαγών. Οι εναποθέσεις βρίσκονται στη βασική μεμβράνη κάτω απ'τα επιθηλιακά κύτταρα και χωρίζονται μεταξύ τους από αντιδραστικές προεκβολές της θεμέλιας ουσίας, σχηματίζοντας το πρότυπο αιχμής θόλου (5,42). Υπάρχουν 4 παθολογοανατομικά στάδια της MN(Chung and Ehrenreich). Στο στάδιο 1, υπάρχουν υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου τύπου ανοσοσυμπλέγματος. Στο στάδιο 2, υπάρχουν προσεκβολές της θεμέλιας ουσίας της βασικής μεμβράνης γύρω από τις εναποθέσεις. Στο στάδιο 3, η θεμέλια ουσία της μεμβράνης περικλείει τις εναποθέσεις (και μπορεί να υπάρχει εξάλειψη των ποδοκυττάρων)και στο στάδιο 4 υπάρχει απώλεια της πυκνότητας ηλεκτρονίων των εναποθέσεων και ασαφείς ζώνες με κοιλότητες μέσα σε ακανόνιστα πεπαχυσμένη βασική μεμβράνη (43)

Οι πιο συχνοί όγκοι που σχετίζονται με τη MN είναι οι γαστρικοί (γαστρικό αδενοκαρκίνωμα) και το βρογχογενές καρκίνωμα. Ακολουθούν το καρκίνωμα του προστάτη, το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού και το θύμωμα (5,61). Σε αιματολογικές κακοήθειες έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά, τα οποία σχετίζονται κυρίως με μη Hodgkin λεμφώματα (61), ενώ περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία(87) και μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων(70). Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συνήθως το πρώτο σημείο(61). Η διάγνωση του όγκου φαίνεται να γίνεται ταυτόχρονα με την MN ή μέσα σε ένα χρόνο(23)

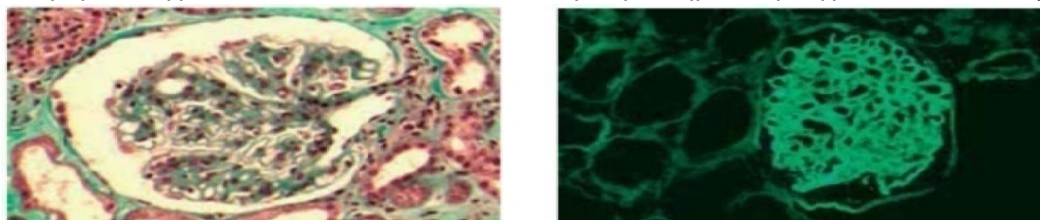
Από ανοσολογικούς μηχανισμούς, υπάρχει συσχέτιση με ύπαρξη εναποθέσεων καρκινικών αντιγόνων -αντισωμάτων. Μερικά καρκινικά αντιγόνα είναι το καρκινικό εμβρυικό αντιγόνο(CEA), το προστατικό αντιγόνο (PSA), το αντιγόνο του μελανώματος(77). Επίσης αναφέρεται η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα που δημιουργούνται είτε στο αίμα είτε στο σπείραμα (61). 3 πιθανοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί: η δημιουργία του ανοσοσυμπλέγματος στο αίμα και η τοποθέτηση αργότερα ή η δημιουργία κατευθείαν στο σπείραμα ή η δημιουργία αντισωμάτων εναντίων αντιγόνων του νεφρού(5).

Η ιστοπαθολογία της MN στη CLL είναι άτυπη. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ανιχνεύονται εστίες υπερτροφίας του μεσάγγειου, μονοκλωνικές εναποθέσεις ελαφρών αλύσων και ίσως εναποθέσεις ινώδους (28)

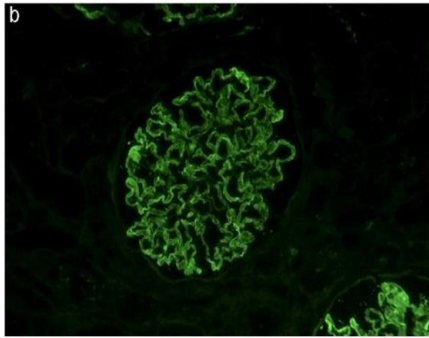
Σε ένα case report(80) αναφέρεται ότι ενώ ο υποδοχέας φωσφολιπάσης A2(PLA2R) και ο thrombospondin type-1 domain-containing 7A(THSD7A) είναι αντιγόνα του σχετίζονται με ιδιοπαθή MN ,το δεύτερο έχει συσχετιστεί και με παρανεοπλασματική MN(80) Η ύπαρξη THSD7A ,IgG1 και IgG2 θετικής χρώσης και η αρνητική PLA2R και IgG4 φαίνεται να σχετίζεται με παρανεοπλασματική MN(80). Επιπλέον υπάρξη πάνω από 8 φλεγμονωδών κυττάρων στο σπείραμα σχετίζεται με παρανεοπλασματική και όχι με ιδιοπαθή MN(77). Η ύπαρξη IgG1 και IgG2 θετικών υποτύπων μπορεί να αιτιολογηθεί στην ενεργοποίηση TH1 και TH2 κυτταροκινών που ενεργοποιούνται λόγω των θετικών καρκινικών αντιγόνων και οδηγούνται σε αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων.(74)

Ο Rees et al παρουσιάζει μια περίπτωση ασθενούς με καρκίνου του παχέως εντέρου με παρανεοπλασματικό συστηματικό ερυθματώδη λύκο και μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα η οποία πιθανώς προκλήθηκε από τα αντιγόνα του όγκου. Ο ασθενής αρχικά ήταν οροαρνητικός , επείτα όμως από εμφάνιση μεταστατικής νόσου παρουσίασε κεραυνοβόλο συστηματικό ερυθματώδη λύκο με νεφρική, πνευμονολογική(νεφροπνευμονολογικό σύνδρομο),αγγειακή και νευρική προσβολή και οροθετικότητα. Οι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου παρουσιάζουν στον ορό χαμηλό C3 ,C4 και αυξημένο antidsDNA (68)

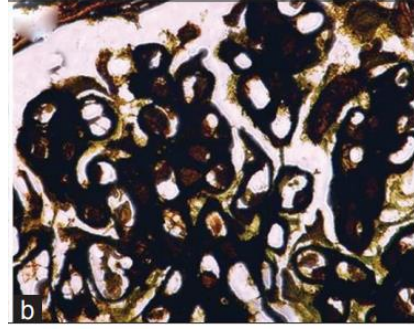
Οι παρανεοπλασματικές ρευματικές παθήσεις μπορεί να προκύψουν από επίδραση κυτταροκινών εκλυόμενων από τους όγκους και οδηγούν σε φλεγμονή σημείων στόχων ή μπορεί η ρευματική πάθηση και η νεοπλασία να προκύψουν από κοινό αίτιο ή η ρευματολογική πάθηση μπορεί να προέρχεται από την αντίδραση του ανοσοποιητικού στα καρκινικά κύτταρα που οδηγεί στη παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων όπως τα αντιγόνα που εκφράζονται από αποπτωτικά κύτταρα.(68)Οι τυποί της νεφρίτιδας του λύκου είναι : τύπου/τάξης I (minimal mesangial) ,τύπου ii μεσαγγειακή υπερπλαστική ,τύπου III εστιακή νεφρίτιδα του λύκου ,τύπου IV διάχυτη νεφρίτιδα του λύκου ,τύπου V μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα του λύκου, τύπου VI εκτεταμένη σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου,(10)



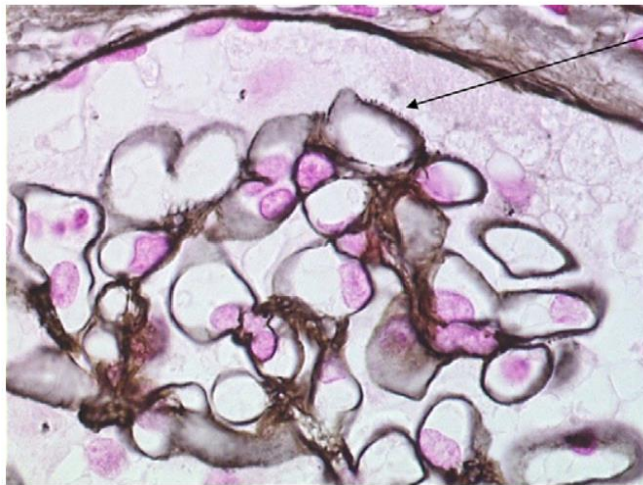
Εικόνα 3 α πάχυνση μεσάγγειου με εξοιδηματικά ποδοκύτταρα –χρώση Masson β IgG εναπόθεση στα σπειραματικά τριχοειδή(83)



Εικόνα 4 Θετικός ανοσοφθορισμός για C3 (78) και
×200
τριχοειδικές θηλίες (74)



Εικόνα 5 Periodic acid- Schiff,
αναδεικνύει πάχυνση της βασικής μεμβράνης με σκληρηνητικές

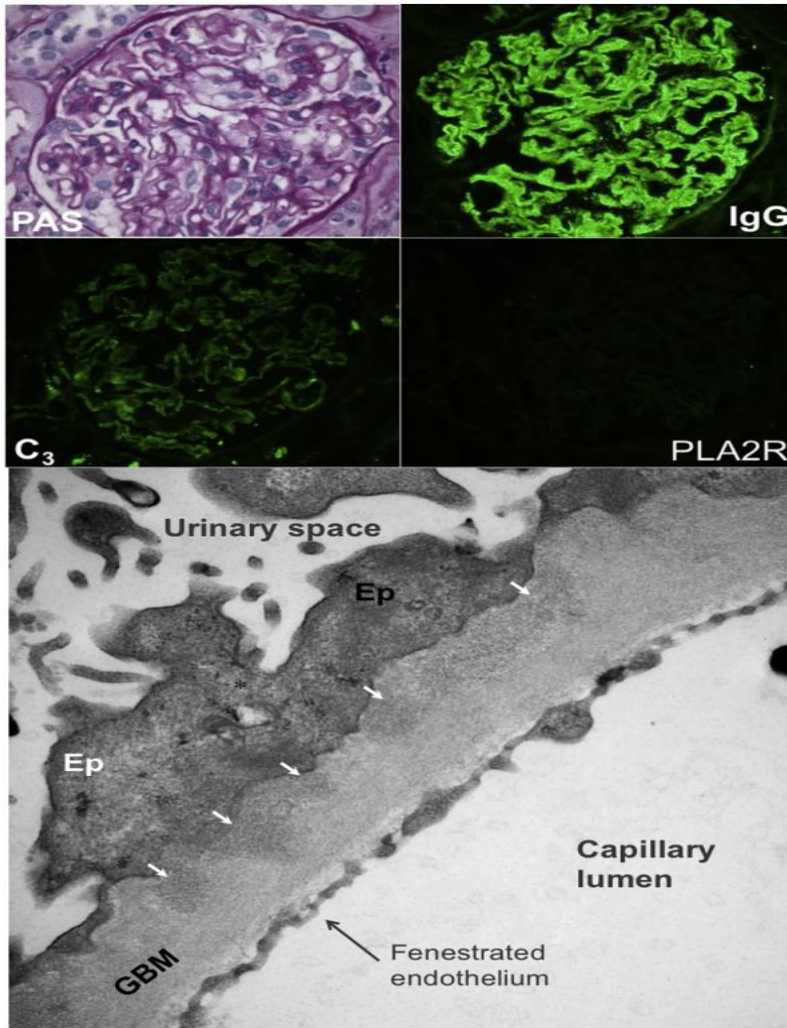


deposits

Εικόνα 6 Διάχυτες
υποεπιθηλιακές εναποθέσεις που οδηγούν σε πάχυνση της μεμβράνης του αγγειώδους
σπειράματος (5)

Συγγραφείς	Τυπος νεοπλασίας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Ανοσοφθορισμός
Texier et al ,2004	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (στα πλαίσια αλκοολικής κίρρωσης, ινσουλινοεξαρτώμενου σακχ. διαβήτη)	65	Ολιγουρία, αυξημένη ουρία και κρεατινίνη, υποαλβουμιναιμία	Σταδίου 2 MN ,πάχυνση μεσάγγειου με εξοιδηματικά ποδοκύτταρα (+πρωίμη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση)	IgG εναπόθεση στα σπειραματικά τριχοειδή
Song et al, 2020	Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού	69	Οίδημα βλεφάρων και κάτω άκρων, αφρώδη ούρα, μακροσκοπική αιματοουρία, ΑΠ 155/91 mmHg ,Αλβουμίνη 22g/l, υπερχληστεριναιμία, υπερτριγλυκερίδια, κρεατινίνη 0,74mg/dl, πρωτεΐνη ούρων 24,8g/24h	Εσιακή τμηματική υπερπλασία του μεσαγγείου, διάχυτη πάχυνση της βασικής μεμβράνης, σφαιροειδής σκλήρυνση Εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στο μεσάγγειο και τριχοειδικός αγγειόσπασμος, turbidity? σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων , και κοκκιδώδης εκφύλιση με σωληνώδους τύπου πρωτεΐνη εσωτερικά??	IgA ++ ,IgG + ,IgM+,C3+,Fibrin ++, C1q ++
Schneider et al, 1995	Σεμίνωμα οσχέου	56	ΑΠ 136/80mmHg ,πρωτεϊνουρία 2++, κρεατινίνη 1,2 mg /dl ,πρωτεΐνη ούρων 6,5γ/24ωρο	Σταδίου 2 MN, χωρίς μεσαγγειακές εναποθέσεις ή υπερπλασία, Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου	Κοκκιδώδεις εναποθέσεις IgA ,IgG ,IgM,C3 στο σπείραμα
Sakamoto et al, 2020	Κακοήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα	52	Πρωτεϊνουρία, αναιμία ,υπεργαμμασφαιριναιμία	Διάχυτη πάχυνση της βασικής μεμβράνης	Εναποθέσεις IgA στη βασική σπειραματική μεμβράνη
Sardhara et al ,2018	Μηνιγγίωμα σφηνοειδούς	60	Αλβουμίνη 1,8g/dl, πρωτεΐνη ούρων 16,6γ/24ωρο	Πάχυνση της βασικής μεμβράνης με σκληρά θηλοειδή τριχοειδή ,η χρώση silver methanamine δείχνει αργυρόφιλες ακίδες	
Iwanaga, 2007	Non-Hodgkin λέμφωμα	62	Οίδημα κάτω άκρων με πορφύρα και ερυθρότητα ,πρωτεΐνη ούρων 4,4γ/24ωρο, Αλβουμίνη 2,5mg/dl, BUN 18mg/dl	Σκληρυντικά σπειράματα, με εσπιαή πάχυνση και μέτρια μεσαγγειακή υπερπλασία (proliferation)	Κοκκιδώδεις εναποθέσεις IgG , C3 ,C1q στο σπείραμα
Sultan-Bichat et al 2011	Melanoma	61	Αρτηριακή υπέρταση, οίδημα , αύξηση βάρους, υποαλβουμιναιμία 14g/l ,πρωτεϊνουρία 5γρ/24ωρο	Σταδίου 1 MN	Εναποθέσεις IgG και C3 κατά μήκος του εξωτερικού άκρου της σπειραματικής βασικής μεμβράνης
Taniguchi et al ,2019	Καρκίνωμα του ορθού	77	Πρωτεϊνουρία ,Οιδήματα ,υπερχοληστεριναιμία ,ολ. πρωτεΐνες ορού 5,3 g/dl ,αλβουμίνη 3g/dl ,κρεατινίνη 1,07mg/dl ,αιμοσφαιρίνη hb 12,3 ,πρωτεΐνες ούρων 10,1γ/24ω , THSD7A , ποσοτικός ανοσοφθορισμός ορού IgG 891mg/dl , IgA 176 mg /dl , IgM 90mg/dl , C3 149 mg/d , C4 41mg /dl	Υπαρξη μερικών σπειραμάτων με σκληρυντικά σπειράματα ,πεπαχυσμένη βασική μεμβράνη Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου, Χρώση THSD7A + και στο νεφρό και στους λεμφαδένες	IgG 2+ ,C3 2+ , διαχυτες κοκκιδώδεις IgG1 ,IgG2 ,IgG4
Fang et al ,2001	Γαστρικό αδενωκαρκίνωμα	52	Οιδήματα κάτω άκρων ,BUN 14mg/dl, κρεατινίνη 1,3mg/dl ,αλβουμίνη 2,4gm/dl ,ολ. Πρωτεΐνες ορού 5,4 gm/dl, υπερχοληστεριναιμία ,πρωτεϊνουρία, ποσοτικός ανοσοφθορισμός ορού IgG 690mg/dl ,IgA 298 mg /dl ,IgM 39,7mg/dl ,	Περινεφρικός λιπώδης ιστός με έμβολα όγκου στα λεμφαγγεία Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου	Κοκκιδώδεις εναποθέσεις IgG 4+ και C3 4+ σε θηλώδη διάταξη και στη tubular βασική μεμβράνη
Zhang et al ,2018	Σβαννωμα	69	Αφρώδη ούρα , οίδημα κάτω άκρων ,παλαιό ιστορικό νόσου ελαχίστων αλοιώσεων προ 13ετίας, BUN 21mg/dl, κρεατινίνη 1 mg/dl, αλβουμίνη 2,2gm/dl, υπερχοληστεριναιμία, πρωτεϊνουρία 3,5γρ/24ωρο	Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου ,Χρώση THSD7A +	Κοκκιδώδεις εναποθέσεις IgG , C3 στο τοίχωμα των σπειραματοειδών τριχοειδών
Rees et al ,2018	Καρκίνωμα παχέους εντέρου	64	με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας ,οιδήματα ανά σάρκα, πρωτεϊνουρία, 8,74γ/24ωρο, σπειραματικά ερυθρά ,μήνες μετά πορφύρα κάτω άκρων με κηλοδοβλαπιδώδες εξάνθημα	Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίδα συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου τύπου V με εκτεταμένες μεσαγγειακές και υποεπιθηλιακές ανοσολογικές εναποθέσεις	IgG ,C3,C1q

Πίνακας 2 Περιστατικά με παρανεοπλασματική μεμβρανώδη σπειραματονεφρίδα(MN)



Εικόνα 7 Ελαχίστως πεπαχυσμένη βασική μεμβράνη,εναποθέσεις διαχύτως κοκκίωδεις igg και c3 στους τοίχους των αγγείων, υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πικνότητας ηλεκτρονίου κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, απαλοιφή των αποφάδων ποδοκυττάρων (92)

2 ΝΟΣΟΣ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD) παρουσιάζεται συνήθως σαν νεφρωσικό σύνδρομο. Στο οπτικό μικροσκόπιο δεν εμφανίζονται βλάβες, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρούνται δομικές αλλαγές στα σπειραματικά επιθηλιακά κύτταρα όπως απολοιφή των ποδίσκων των ποδοκυττάρων (5) δίνοντας την εικόνα επιπεδωμένων ποδοκυττάρων. Άλλα ευρήματα είναι κενोटόπια σε επιθηλιακά κύτταρα, ύπαρξη μικρολαχνών και εστίες αποκόλλησης. Τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μπορεί να περιέχουν πρωτεϊνικά σταγονίδια και λιπίδια.(42)

Είναι η πιο συχνή παρανεοπλασματική νεφρίτιδα /σπειραματοπάθεια στο λέμφωμα Hodgkin (κλασσικό λέμφωμα Hodgkin)(5, 54,70), σχετίζεται κυρίως με τον υπότυπο της οζώδους σκλήρυνσης (54) και στο θύμωμα. Σχετίζεται λιγότερο συχνά με άλλες λεμφουπερπλαστικές διαταραχές, την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (28), τα non-Hodgkin λεμφώματα όπως και με στερεούς όγκους (54,70).

Η MCD εμφανίζεται σε περίπου 1% των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin. Συνήθως διαγιγνώσκονται ταυτόχρονα ή η MCD μπορεί να προηγείται του λεμφώματος κάποιους μήνες (28). Στις μισές περιπτώσεις ασθενών με θύμωμα και MCD, η MCD διαγιγνώσκεται μετά τη διάγνωση του θυμώματος(54)

Ένας εικαζόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η έκκριση λεμφοκινών από T κύτταρα και μακροφάγα, τοξικών για το σπείραμα (5,70), αυξάνοντας τη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης(59). Για τους στερεούς όγκους υπάρχει η υπόθεση ότι η φλεγμονή του όγκου οδηγεί στη δημιουργία κοκκιωμάτων με παραγωγή κυτοκινών (5). Έχουν παρατηρηθεί διαταραχές ανοσολογικές που αφορούν τα μακροφάγα και τα TH2 λεμφοκύτταρα(5). Για την ύπαρξη πρωτεϊνουρίας έχουν προταθεί μηχανισμοί που σχετίζονται με ηλεκτροχημικές διαταραχές της βασικής μεμβράνης (5) και το ρόλο των σχισμών διήθησης ανάμεσα στα ποδοκύτταρα

Στην ιδιοπαθή MCD, κυτοκίνες (IL 2, IL4,IL13) και αυξητικοί παράγοντες (συγκεκριμένα ο VEGF) σχετίζονται με την αυξημένη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης σε πρωτείνες (5)

Από case reports(81) ένας ασθενής με αδενοκαρκίνωμα ορθού και MCD παρουσίασε αύξηση του VEGF, το οποίο επιβεβαιώθηκε με ανοσοιστοχημεία. Η MCD και η παραγωγή VEGF υφέθηκαν με την επιτυχή θεραπεία του όγκου και προτάθηκε η χρήση ανταγωνιστών για ανεγχείρητους όγκους. Από νεότερα δεδομένα έχει παρατηρηθεί ότι υπερπαραγωγή VEGF από τα ποδοκύτταρα οδηγεί σε υπερπλαστικά ποδοκύτταρα και καταστρευτική(collapsing) σπειραματοπάθεια ενώ λιγότερη παραγωγή VEGF οδηγεί σε πρωτεϊνουρία (5)

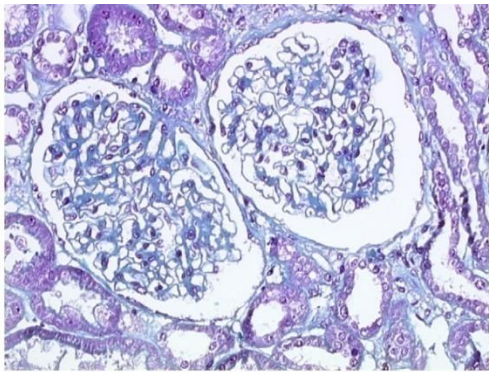
Η παρανεοπλασματική MCD έχει προταθεί ότι πιθανώς προκαλείται από ανοσιακή ανταπόκριση κυτοκινών σχετιζόμενη με τα (TH2) T βοηθητικά κύτταρα, που αυξάνει τα επίπεδα της IL13 (28). Άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι η ενεργοποίηση της C – Maf-inducing πρωτεΐνης (c Mip) στα κύτταρα Reed –Stenberg και στα ποδοκύτταρα.

Η ενεργοποίηση του α c Mip επηρεάζει τη downstream σηματοδότηση και οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή νεφρίνης και συνεπώς απαλοιφής των αποφυάδων των ποδοκυττάρων (28). Έχει αποδειχθεί ότι η α c mip επάγεται επιλεκτικά, μεταξύ άλλων στα ποδοκύτταρα και στα κύτταρα Reed-Sternberg των ασθενών με κλασσικό λέμφωμα Hodgkin και MCD και όχι σε ασθενείς χωρίς MCD(54).

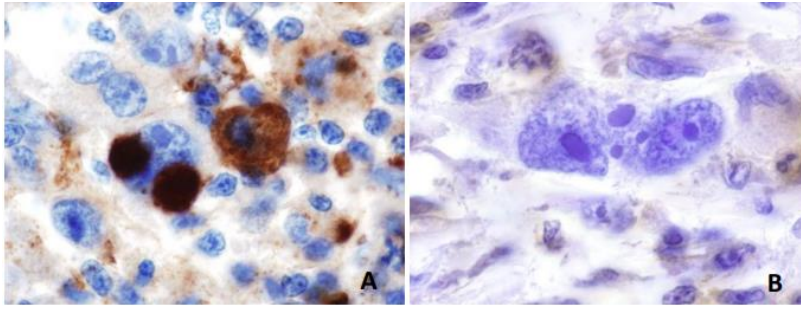
Επιπλέον, οι Nakayama et al έδειξαν την υπερπαραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF α σε υποτροπιάζων κλασσικό λέμφωμα Hodgkin με ύπαρξη πρωτεϊνουρίας (54,57). Επιπλέον έχει προταθεί η παραγωγή IL13 από τα κύτταρα Reed-Sternberg του κλασσικού λεμφώματος Hodgkin. IL13 φαίνεται να εκφράζεται και στο νεφρώνα των ασθενών και εικάζεται ότι η IL13 διεγείρει διακυτταρικούς μεταφορείς ιόντων στα ενεργοποιημένα ποδοκύτταρα, χωρίς να επηρεάζει τη διαπερατότητα των μακρομορίων(54)

Σε ένα ακόμη case report έχει αναφερθεί η ύπαρξη μεσαγγειακών εναποθέσεων IgA στην MCD(46)

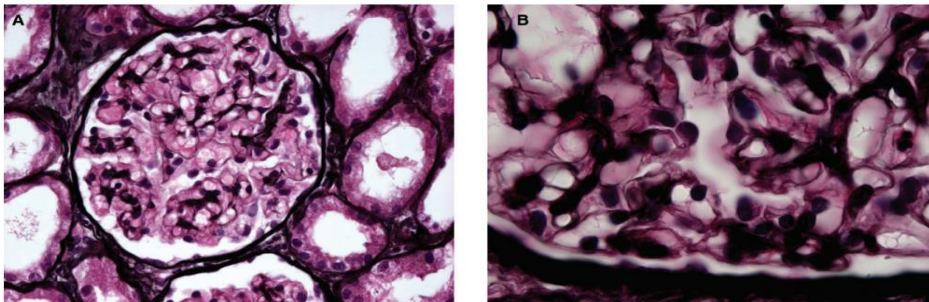
Η παρανεοπλασματική MCD συχνά δεν ανταποκρίνεται σε γλυκοκορτικοειδή και κυκλοσπορίνη, οπότε πρέπει να κινείται η υποψία και να γίνεται διερεύνηση για νεοπλασματική νόσο. Αναφέρεται ότι στους μισούς ασθενείς με μη θεραπευόμενο λέμφωμα Hodgkin που δεν ανταποκρίνεται σε χημειοθεραπεία, η MCD δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή (28,70). Αντιθέτως, η MCD που σχετίζεται με θύμωμα φαίνεται να είναι ευαίσθητη στα κορτικοστεροειδή (54 ,55)



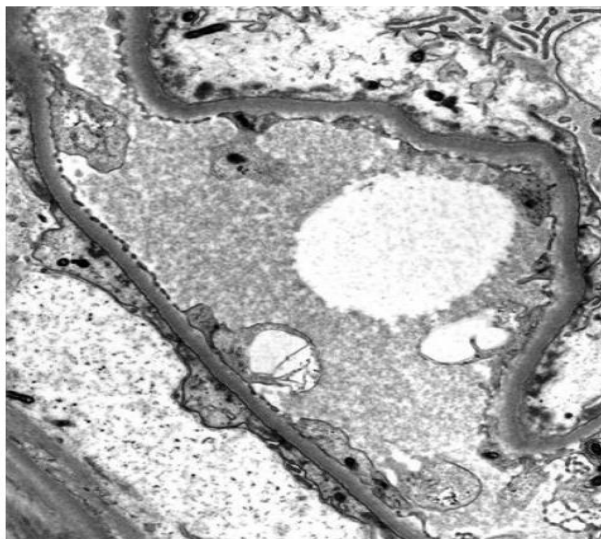
Εικόνα 8 MCD απεικονίζονται φυσιολογικά σπειραματα (6)



Εικόνα 9 Έκφραση cMip σε ασθενείς με cHL και MCD συγκριτικά με ασθενείς χωρίς MCD (54)



Εικόνα10 Α Σπείραμα φυσιολογικού μεγέθους χωρίς εστιακές βλάβες . Ήπια σωληναριακή ατροφία (χρώση αργύρου 400x) β λεπύτωση βασικής μεμβράνης χωρίς αποφύδες/ακίδες(χρώση αργύρου 1000x(11)



Εικόνα 11 διάχυτη εξάλειψη ποδίσκων (46)

Συγγραφείς	Τύπος νεφροπάθειας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά αιτιατα/εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Ανοσοφθορισμός
Farmer et al 2001	Κακόηθες μεσοθηλιώμα (εργασιακή έκθεση σε αμίαντο)	66 ετών	Οιδήματα κάτω άκρων ταχέως εξελισσόμενα, αδυναμία, δύσπνοια, ΑΥ 90/60mmHg, πρωτεϊνουρία 30g/L, αλβουμίνη 15g/L, ΤΚΕ 110 mlh, Hgb 11.2mg/dl, Cr 1.3mg/dl	Στο οπτικό μικροσκόπιο: φυσιολογικά νεφρικά σωμάτια. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο : απουσία εναποθέσεων, εκτεταμένη διαταραχή αρχιπεκτονικής αποφύδων των ποδοκυττάρων	Αρνητικός
Ngoh et al, 2019	Θύμωμα	65 ετών	Αρτηριακή υπέρταση, ασκήτης, οιδήματα κάτω άκρων με εντύπωμα, Αλβουμίνη 17g/L, Ολικές πρωτεΐνες ούρων 14,7g/day, Cr 2,4mg/dl, BUN 144 mg/dL, ANA 1:320	Χωρίς ιστολογική παθολογία στο οπτικό μικροσκόπιο	
Dhanapriya et al, 2018	Non Hodgkin λέμφωμα	22 ετών	Οιδήματα κάτω άκρων και προσώπου, πρωτεϊνουρία. Hgb 10.2g/dL	Στο οπτικό μικροσκόπιο: φυσιολογική δομή και μεσάγγειο	
Li et al, 2010	Κακόηθες μεσοθηλιώμα υπεζωκότος (έκθεση σε αμίαντο)	58 ετών	Οιδήματα άκρων με επιδείνωση σε ανά σάρκα οίδημα, αδυναμία, υπερκαλιαιμία, υπέρταση, αλβουμίνη ορού 15g/L, πρωτεϊνουρία >3g/L	Στο οπτικό μικροσκόπιο: Διατηρημένα σπειράματα με ήπια αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας. Υπήρχε τοπική σωληναριακή αύξηση του ενδοκυτταρικού περιεχομένου διάταξη των σωληναρίων και επιπέδωση των επιθηλιακών κυττάρων. Παρατηρήθηκαν διάμεσο οίδημα και σποραδική διήθηση μονοκυττάρων στο διάμεσο ιστό (ευρήματα συμβατά με οξεία σωληναριακή νέκρωση). Ήπια εναπόθεση IgA στο μεσάγγειο με ανοσοφθορισμό. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: διάχυτη απώλεια αρχιπεκτονικής των ποδοκυττάρων, με απαλοιφή αποφύδων και λείπωση της βασικής μεμβράνης.	Ήπια εναπόθεση IgA στο μεσάγγειο.
Bonkain et al, 2010	Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μαστού	79 ετών	Οιδήματα ανά σάρκα, Bun 344mg/dL, Cr 2,9 mg/dL, Υπαλβουμιναιμία 24,9 g/L, Υπερχοληστερολαιμία	Στο οπτικό μικροσκόπιο: σπειράματα φυσιολογικού μεγέθους, χωρίς εστιακές βλάβες, με ήπια σωληναριακή ατροφία. Λείπωση ήπιας βασικής μεμβράνης χωρίς αποφύδες.	Απουσία εναποθέσεων συμπληρώματος ή ανοσοσφαιρίνων.
Taniguchi et al, 2004	Καρκίνωμα ορθού	55 ετών	Οιδήματα με εντύπωμα. Πρωτεϊνουρία με σταδιακή επιδείνωση, Υποαλβουμιναιμία, TP 5,7g/dL, Alb 3,1g/dL, Cr 0.65mg/dL, Bun 10,2mg/dL.	Στο οπτικό μικροσκόπιο: φυσιολογικά νεφρικά σωμάτια.	Αρνητικός ανοσοφθορισμός για IgG, IgA, IgM, C3, C4, C19
Diaz et al, 2017	Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα, ALK θετικό	14 ετών	Αδυναμία, υποαλβουμιναιμία, λευκοπενία	Στο οπτικό μικροσκόπιο: σωληναριακή διάταξη με διάμεση βλάβη και φυσιολογικά σπειράματα	
Montague et al, 2019	Νευροενοκρινής όγκος δωδεκαδακτύλου	76 ετών	Οιδήματα άκρων. Πρωτεϊνουρία 11,7g/day, Αλβουμίνη ορού 23g/L, Cr 0,95mg/dL.	Στο οπτικό μικροσκόπιο: φυσιολογική εικόνα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: διάχυτη διαταραχή της αρχιπεκτονικής των ποδοκυττάρων. Απαλοιφή αποφύδων/μίσχων	
Khurana et al, 2020	Διαυγκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού	73 ετών	Οιδήματα ανά σάρκα. Αλβουμίνη ορού 1.9g/dL, Υπερτριγλυκεριδαίμια, BUN/Cr : 27,3	Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: διαταραχή της δομής των ποδοκυττάρων (απαλοιφή μίσχων) χωρίς εναποθέσεις. Στο οπτικό μικροσκόπιο: σπείραμα χωρίς τμηματική ίνωση.	Χρώση αργύρου χωρίς υποεπιθηλιακές ακίδες (εναπόθεση)
Hirokawa et al, 1986	Θύμωμα και καρκίνωμα παγκρέατος (εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου πριν, και ανακάλυψη νεφροπάθειας στην αυτοψία)	68 ετών	Οιδήματα βλεφάρων και κάτω άκρων. Πρωτεϊνουρία, BUN 125mg/dL.	Το οπτικό μικροσκόπιο: ύπαρξη λίγων σκληρυντικών και υπερτροφικών νεφρώνων, χωρίς υπερπλασία μεσαγγείου ή της θεμέλιας ουσίας, χωρίς υποεπιθηλιακές εναποθέσεις. Το επιθήλιο των τριχοειδών έδειχνε κατά τόπους εκφυλισμό της υαλίνης. Δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.	Ανοσοφθορισμός αρνητικός
Miyoga et al, 2017	Οπισθοπεριτοναϊκή μάζα, θύμωμα	68 ετών	Hgb 13.1g/dL, BUN 65mg/dL, TP 4,6g/dL, Alb 1.9 g/dL	Οπτικό μικροσκόπιο: περιφερική σωληναριακή ατροφία, φυσιολογικά σπειράματα. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: χωρίς εναποθέσεις στη βασική μεμβράνη, με επιπέδωση των ποδοκυττάρων	Ανοσοφθορισμός αρνητικός
Macahovic et al, 2000	Αδενοκαρκίνωμα μαστού	74 ετών	Οίδημα έξω σφυρών. Πρωτεϊνουρία 18,4g/day, BUN 174,17mg/dL, Alb 18g/L, υπερχοληστερολαιμία	Οπτικό μικροσκόπιο: φυσιολογικά σπειράματα χωρίς σκληρυντικά στοιχεία ή εναποθέσεις	
Baccheta, case report 2009	Μεσοθηλιώμα όρχεως και tunica vaginalis	63 ετών	TP 48g/L, Alb 9,7g/L, Υπερχοληστερολαιμία, φυσιολογική κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία 9g/24h		Χωρίς εναποθέσεις ανασσφαιρίνης συμπληρώματος (ανασοιστοχημεία)
Teoh et al, 2008	Θύμωμα	37 ετών	Οιδήματα σφυρών. Alb 15g/L, Cr 1.95mg/dL, Πρωτεϊνουρία.	Οπτικό μικροσκόπιο: MCD και βαυμός σωληναριακής σκλήρυνσης	

Πίνακας 3. περιστατικά με παρανεοπλασματική νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

Η Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) χαρακτηρίζεται από εστιακές (μόνο μερικά σπειράματα επηρεάζονται) και τμηματικές (μόνο τμήμα του σπειράματος επηρεάζεται) βλάβες των σπειραματικών νεφρώνων με περιοχές σπειραματικής σκλήρυνσης, αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας απόφραξη του αυλού των τριχοειδών και εναπόθεση μαζών υαλίνης και λιπποσταγονιδίων αρχικά σε σπειράματα πλησίον της μυελώδους μοίρας και με τη πρόοδο της νόσου σε όλο τα επίπεδα της φλοιώδους μοίρας. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν ατροφία και ίνωση διάμεσου ιστού(5,42). Η FSGS εμφανίζεται μετά από διαταραχή των ποδοκυττάρων και οδηγεί σε ποδοκυτταρικές βλάβες, εξάλειψη των ποδίσκων και ίνωση (5). Η FSGS αποτελεί το 20% των νεφρωσικών συνδρόμων στους ενηλίκους, εμφανίζεται με πρωτεϊνουρία (νεφρωσικό σύνδρομο), αρτηριακή υπέρταση και προοδευτική νεφρική επιδείνωση και συνεπώς νεφρική ανεπάρκεια περίπου στο 20% των ασθενών (5). Η αιματοουρία στην FSGS είναι συνήθως μικροσκοπική(47)

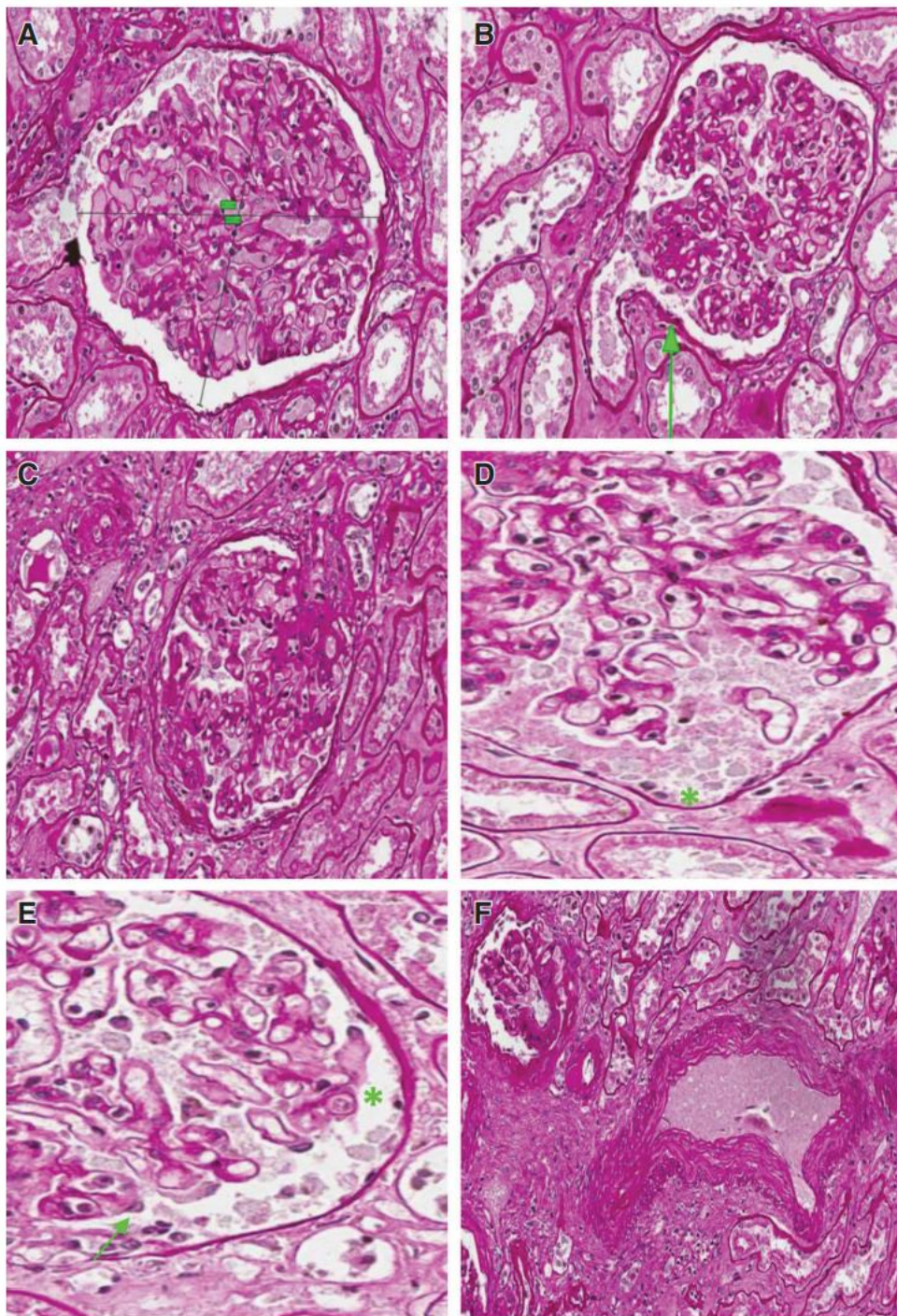
Ένας υπότυπος της FSGS είναι η ρυκνωτική σπειραματοπάθεια. Χαρακτηρίζεται από συρρίκνωση όλου του σπειράματος, από υπερπλασία των ποδοκυττάρων και έχει κακή πρόγνωση(42)

Η συσχέτιση της FSGS και της κακοήθειας είναι σπάνια και σχετίζεται με αποκόλληση των ποδοκυττάρων από τη βασική μεμβράνη, οι παθολογικοί μηχανισμοί όμως δεν είναι ξεκάθαροι(84). Η FSGS σχετίζεται με αιματολογικές κακοήθειες-λεμφώματα (Hodgkin), λευχαιμίες, σπογγοειδή μυκητίαση και καρκίνωμα του νεφρού.(5,48)

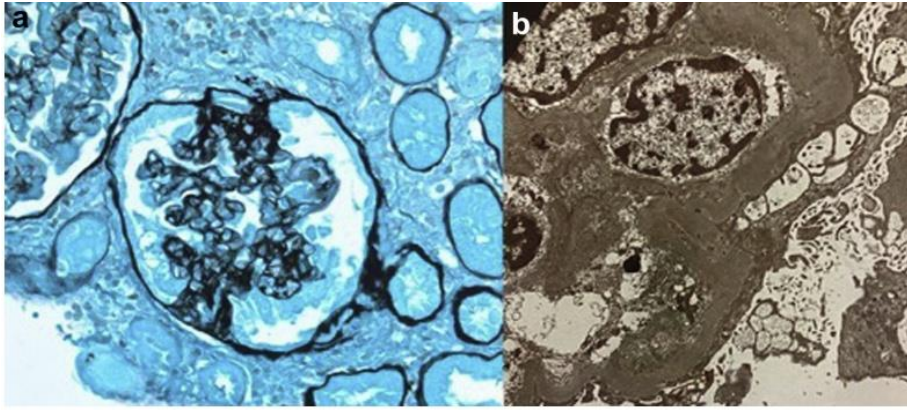
Σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μια από τις πιο συχνές σπειραματοπάθειες είναι η FSGS(28). Το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να προηγείται της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας έως και 1 χρόνο και είναι συνήθως ανθεκτική η σπειραματονεφρίτιδα σε στεροειδή αλλά φαίνεται να ανταποκρίνεται σε αναστολείς καλσινευρίνης(28)

Από μελέτη των Dingli et al φαίνεται η FSGS να εμφανίζεται με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και να σχετίζεται με διαταραχές της διαπερατότητας των σχισμών /του φραγμού διήθησης του σπειράματος. Ο VEGF και η ηπαρινάση που εκκρίνονται σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα φαίνεται να επηρεάζουν τη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης(21).

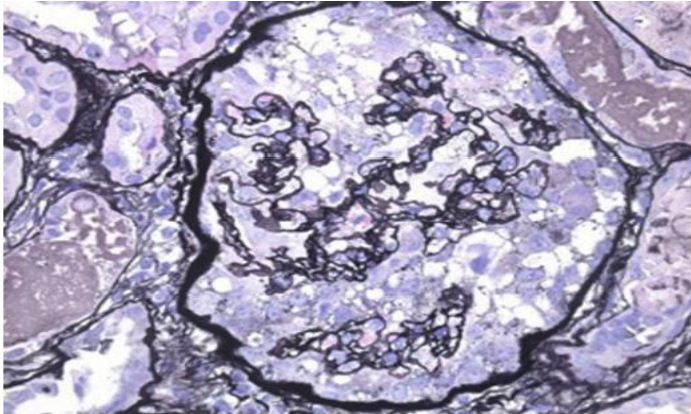
Οι Tadokoro et al προτείνουν το ρόλο του TGFβ στην απόπτωση των ποδοκυττάρων, την παραγωγή TGFβ από καρκινώματα του πνεύμονα και άρα τη συσχέτιση του καρκινώματος και της FSGS σαν παρανεοπλασματική νόσο των ποδοκυττάρων(79).



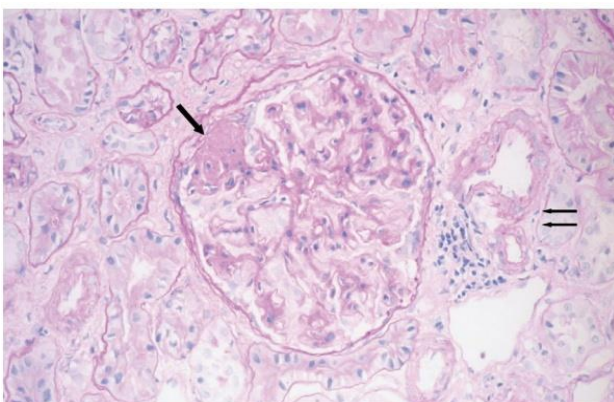
Εικόνα 12(84-Tucci et al)



Εικόνα 13 (a) επικόλληση της κάψας,(tuft retraction), συρρίκνωση του σπειράματος και επιθηλιακή υπερτροφία (Jones silver χρώση, μεγέθυνση 400) και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (b) εξάλειψη ποδίσκων και εξαλλαγή μικρολαχνών (μεγέθυνση 8000)(35)



Εικόνα 14 Συρρικνωμένο σπείραμα, επιθηλιακή υπερτροφία και υπερπλασία (Jones silver stain, original magnification 400). (35)



Εικόνα 15 Τμηματική σκληρυντική βλάβη και επικόλληση στη κάψα του Bowman με σημαντική ρίκνωση(Pas χρώση x 400). (3)

Συγγραφείς	Τύπος νεοπλασίας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Αντικείμενο
Loi et al, 2007 (case 1)	Μελάνωμα	72 ετών	Οιδήματα κάτω άκρων σταδιακά επιδεινούμενο, Cr 0,6mg/dl, πρωτεϊνουρία 13g/24h, Alb 1,9g/dl,	Οπτικό μικροσκόπιο: FSGS με οξεία σωληναριακή νέκρωση, ήπια σωληναριακή διάμεση σκλήρυνση, διατεταμένα σωληνάρια, με περιοχές τμηματικής σκλήρυνσης, επιθηλιακή αντίδραση και αποδιοργάνωση των τριχοειδών. 3/32 σκληρυντικά σπειράματα. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: ολική εξέλιξη των αποφυάδων των ποδοκυττάρων	ΕΛΜ IgM C3 στα
Loi et al, 2007 (case 2)	Σάρκωμα	60 ετών	Cr 0,17 mmol/l, Alb 7g/l, πρωτεϊνουρία 30g/l	Οπτικό μικροσκόπιο: 5/32 καθολικά σκληρυντικά σπειράματα, επιθηλιακή κυτταρική υπερτροφία και κενοτοπιώδη εκύλιση του κυτταροπλάσματος ήπια σωληναριακή διάμεση σκλήρυνση, διαχύτως διατεταμένα σωληνάρια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάχυτη υπερπλασία μεσαγγείου. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: ολική εξέλιξη αποφυάδων ποδοκυττάρων	Τμ C3
Loi et al, 2007 (case 3)	Αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής	56 ετών	Πρωτεϊνουρία 7,5g/24h, Cr 0,15mmol/l	Οπτικό μικροσκόπιο: 4/26 σπειράματα με καθολική σκλήρυνση, ήπια διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: Καθολική εξέλιξη αποφυάδων ποδοκυττάρων	Τμ C3
Loi et al, 2007 (case 4)	Καρκίνωμα μαστού	43 ετών	Πρωτεϊνουρία, σταδιακά επιδεινούμενη Cr, υποαλβουμιναιμία, περιφερικά οίδημα	Οπτικό μικροσκόπιο: Ρυκνωτική σπειραματοπάθεια, που περιλαμβάνει την πλειοψηφία του σπειράματος, διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: ανομοιομορφη εξέλιξη των αποφυάδων των ποδοκυττάρων. τμηματική ρύκνωση και εξέλιξη της δομής του τριχοειδικού σπειράματος	Ανεστ C1
Tucci et al, 2015	Σαρκωματοειδές καρκίνωμα νεφρού	68ετών	Αδυναμία,οίδημα ανα σάρκα,αρτηριακή υπέρταση. κρεατινίνη 3,1mg/dl, ουρία 95 mg/dl,ολικές πρωτείνες 4,8g/dl,πρωτεϊνουρία 33g/24h	Αυξημένος όγκος περιγράμματος, παρουσία περιοχών ισχαιμίας και ατροφίας,παρεγχύματος και παρουσία σπειραμάτων με τμηματική σκλήρυνση και αντιδραστική επικόλληση ποδοκυττάρων στη κάψα του Bowman,απταλοψή των αποφυάδων των ποδοκυττάρων με ύπαρξη κενοτοπιών με λυσοσώματα στα ποδοκύτταρα και αποκόλληση από τη βασική μεμβράνη, αγγεία με εσωτερική ίνωση και σταγόνες υαλίνης	Αρ
Jayabalan et al 2019	Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία	11ετών και 22 ετών, 2 βιοψίες στον ίδιο ασθενή	Οιδήματα βλεφάρων και κάτω άκρων, κρεατινίνη 0,7mg/dl,έπειτα 1,67	Σπειραματική σκλήρυνση σε 2 από τα 8 σπειράματα, επικόλληση στη κάψα, υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων, συρρίκνωση του σπειράματος (tuft retraction), σπειράματα με διαφορετικού βαθμού μεσαγγειακή επέκταση Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: εκτεταμένη εξέλιξη των αποφυάδων των ποδοκυττάρων χωρίς ανοσολογικές εναποθέσεις Βιοψία 2η 8/18 ολοκληρωτικά σκληρυντικά σπειράματα, υπερτροφία, υπερπλασία ποδοκυττάρων(ψευδομνηνοειδείς σχηματισμοί), οξεία σωληναριακή βλάβη, διάμεση σκλήρυνση Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: διάχυτη εξέλιξη των ποδοκυττάρων χωρίς εναποθέσεις Ρυκνωτική σπειραματοπάθεια	Αρ Βιοψία IgG και αλυ
Tadokoro et al, 2013	Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος	68 ετών	Πρωτεϊνουρία, αρτηριακή υπέρταση, κρεατινίνη 0,97mg/dl, αλβουμίνη 3g/dl, πρωτεϊνουρία, αιματοουρία, κύλινδροι υαλίνης	Εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνση Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: εξέλιξη των αποφυάδων των ποδοκυττάρων	Αρ
Lin Fang Chi et al, 2002	Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος	61 ετών	Σταδιακώς επιδεινούμενο οίδημα κάτω άκρων με εντύπωμα, αιματοουρία, αλβουμίνη 3g/dl, πρωτεϊνουρία	1 σπείραμα με εστιακή τμηματική επικόλληση στη κάψα του Bowman, ισομερή επέκταση της θεμέλιας ουσίας Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: τμηματική επέκταση της θεμέλιας ουσίας και εξοίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων με τμηματική καταστροφή των τριχοειδικών αυλών	Ήπια ενδοτριχοειδική IgG κοκκίωση με αγγ
Arampatzis et al, 2011	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	53 ετών	Αρτηριακή υπέρταση, περιφερικά οίδημα, Hb 11.4g/dl	3/21 σπειράματα εμφανίζουν καθολική σκλήρυνση και 4/21 σπειράματα εμφανίζουν εστιακή και τμηματική σκλήρυνση και συρρίκνωση του σπειράματος. Τα μη σκληρυντικά σπειράματα ανεδείξαμ ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία και κυτταροβρίθεια, διάχυτη ίνωση στο διάμεσο ιστό και ήπια χρόνια φλεγμονή	Αρ
Dabrowski et al, 2020	Θηλώδες (χρωμόφιλο) καρκίνωμα νεφρού	58ετών	Ιστορικό ΧΝΑ και FSGS(1,5 χρόνο πριν)	Εστιακή σκλήρυνση, τριχοειδικές δομικές ανωμαλίες, σπανιότερα καθολικά σκληρυντικοί νεφρώνες παρατηρήθηκαν στη χρώση αργύρου, διαταραχή-άνοιγμα των αγκυλών του σπειράματος, εστιακά ήπια/μέτρια διάμεση ίνωση, ήπια πάχυνση των τριχοειδών Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: διάχυτη απταλοψή των ποδοκυττάρων, αποκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων από τη βασική μεμβράνη και τριχοειδική ρύκνωση, ήπια αύξηση της θεμέλιας ουσίας	Δε πρ ε

Πίνακας 4. Περιστατικά εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης.

Μεμβρανουπερπλαστική σπειραματοπάθεια(MPGN)

Η Μεμβρανουπερπλαστική σπειραματοπάθεια(MPGN) είναι ένα πρότυπο σπειραματικής βλάβης χαρακτηριζόμενο από κυτταροβρίθεια και πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης .Είναι ιστολογική βλάβη και όχι συγκεκριμένη πάθηση.Σχετίζεται με λοιμώξεις(HBV,HCV) και αυτοάνοσες διαταραχές.Στο οπτικό μικροσκόπιο χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια, ενδοτριχοειδική κυτταρική βλάβη, υπερπλασία και εμφάνιση διπλού περιγράμματος (γραμμές τρένου-double-countour)στα τριχοειδικά τοιχώματα /βασική μεμβράνη.Οι κύριες χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλαγές είναι πεπαχυσμένη βασική μεμβράνη εξαιτίας εναποθέσεων ανοσοσυμπλεγμάτων ή παραγόντων του συμπληρώματος, αλλαγή δομικής αρχιτεκτονικής με παρεμβολή μεσαγγειακών κυττάρων ανάμεσα στη βασική μεμβράνη και τα επιθηλιακά ενδοθηλιακά κύτταρα και αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης, κυτταροβρίθεια μεσαγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων,οδηγώντας σε λοβώδη εμφάνιση του σπειράματος. Η κυτταροβρίθεια σχετίζεται τόσο με την υπερπλασία του μεσαγγείου όσο και με την ύπαρξη μονοκυττάρων .Η παθογένεια της MPGN φαίνεται να σχετίζεται με εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων ή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης που οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπληρώματος και με απορρύθμιση και ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος(26)

Η MPGN ταξινομείται σε τύπο i,ii,iii ανάλογα με τα ευρήματα του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου(26).Με βάση αυτή τη σταδιοποίηση μπορεί να συμβεί αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των τύπων .Η σταδιοποίηση με βάση τη παθογένεια είναι περισσότερο χρήσιμη για τη θεραπεία ,έτσι κατηγοριοποιείται σε MPGN που διαμεσολαβείται από 1) ανοσοσυμπλέγματα 2)μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες ,3) ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος 4)ή σπανιότερα MPGN που σχετίζεται με ενδοθηλιακό τραυματισμό. Οι πρώτες δύο κατηγορίες σχετίζονται με εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και στοιχείων του συμπληρώματος, ενώ η MPGN που σχετίζεται με το συμπλήρωμα χαρακτηρίζεται από εναποθέσεις συμπληρώματος χωρίς εναπόθεση ανοσοσφαιρινών(26).Με βάση το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο : MPGN τύπου 1 διακριτές ανοσολογικές εναποθέσεις στο μεσάγγειο και υποενδοθηλιακό χώρο όπως και εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων , MPGN τύπου 2 συνεχείς έντονες σαν κορδέλες εναποθέσεις στη βασική μεμβράνη ,τα σωληνάρια και τη κάψα του Bowman , MPGN τύπου 3 υποενδοθηλιακές και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις .Περαιτέρω υπάρχουν δύο έκδοχα του τύπου 3 με βάση την ιστολογική εικόνα ,το Strife and Anders και το Burkholder(26)

Η MPGN μπορεί να εμφανιστεί με χρόνια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια ,πρωτεϊνουρία ή αιματουρία ως νεφρωσικό ή νεφριτιδικό (34)

Η παρανεοπλασματική MPGN σχετίζεται συχνότερα με λεμφουπερπλαστικές διαταραχές(5) ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με καρκίνωμα του πνεύμονα(71),μελάνωμα και διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού(61)

Η MPGN μπορεί να παρουσιαστεί στα πλαίσια κρουσφαιριναιμίας ή μονοκλωνικής γαμμοπάθειας(91) Η μονοκλωνική πρωτεΐνη μπορεί είτε άμεσα να βλάψει το νεφρό όπως στην ινώδη σπειραματονεφρίτιδα, στην ανοσοτακτοειδή νεφροπάθεια, στη

κρουσφαιριναιμία τύπου i,ii και στην αμυλοείδωση ελαφρών αλυσίδων ή έμμεσα με MPGN που δε σχετίζεται με κρουσφαιριναιμία (87)

Η MPGN είναι η σπειραματική νόσος που έχει περιγραφεί συχνότερα στα nonHodgkin λεμφώματα ,με αίτιο δυσλειτουργία κυτταροκινών .Επίσης έχει περιγραφεί συνύπαρξη λοίμωξης με ηπατίτιδα C ή με EBV(28) .Σε ασθενείς με nonHodgkin λέμφωμα το οποίο έχει χαρακτηριστικά αλληλοεπικάλυψης με ΧΛΛ και λεμφοπλαστικό λέμφωμα,η ιστοπαθολογία που παρατηρήθηκε συχνότερα είναι μεσαγγειακή σπειραματοπάθεια με ενδοτριχοειδικούς και υποεπιθηλιακούς IgM θρόμβους και χωρίς υπερπλαστικές αλλαγές το οποίο σχετίζεται με τύπου 1 μονοκλωνική κρουσφαιριναιμία(νόσος ενδοτριχοειδικών μονοκλωνικών εναποθέσεων)(28).Υπάρχουν και αναφορές και για κρουσφαιριναιμία τύπου II(25)

Η MPGN είναι η πιο συχνή σπειραματοπάθεια σε ασθενείς με CLL και μπορεί να προκληθεί από ύπαρξη συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος στο σπείραμα,παρουσιάζεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαν κοκκιώδεις εναποθέσεις και συνήθως είναι πολυκλωνικά αντισώματα με κάππα και λάμδα αλυσίδες(34).Επίσης μπορεί να προκληθεί από ύπαρξη κρουσφαιριναιμίας κυρίως μικτού τύπου II με μονοκλωνικό IgM ,με ενεργότητα ρευματοειδή παράγοντα και πολυκλωνικής IgG ,και λιγότερο συχνά με τύπου 1 κρουσφαιριναιμία με μονή μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (13,28) .Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις MPGN και με ενεργοποίηση συμπληρώματος σε ασθενείς με CLL(87)

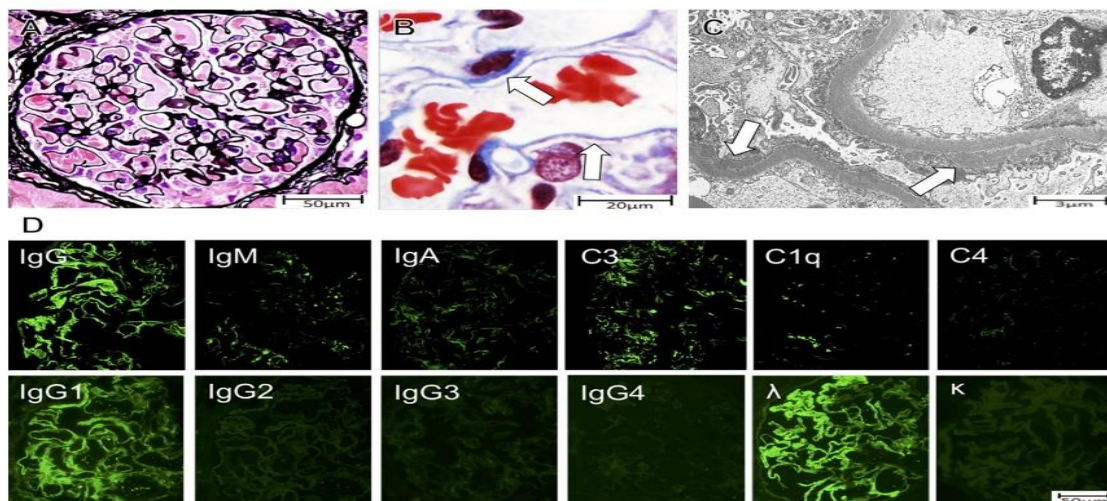
Σε ασθενείς με κρουσφαιριναιμία που παρουσιάζουν πρότυπο MPGN παρουσιάζονται σπειραματικοί ενδοθηλιακοί θρόμβοι υαλίνης στη χρώση αργύρου(45) , η ύπαρξη σωληναριακών εναποθέσεων και η θρόμβωση μικρών αγγείων(56)

Σε ασθενή με Lupus-like νεφρίτιδα(δηλαδή ιστοπαθολογικά ευρήματα που ομοιάζουν νεφρίτιδα του λύκου αλλά με απουσία άλλων κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων) με MALT λέμφωμα στην ανοσοκαθήλωση αναδείχθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων IgG kappa .Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ νεφρίτιδας του λύκου και Lupus-like νεφρίτιδας σε ασθενή με νεοπλασία είναι σημαντική για τη θεραπεία καθώς η πρώτη χρήζει επιπλέον ανοσοκαταστολής(91)

Η ανοσοτακτοειδής (immunotactoid) σπειραματονεφρίτιδα και ινωτική σπειραματονεφρίτιδα(μη αμυλοειδικές ινωτικές εναποθέσεις) : Η ανοσοτακτοειδής σπειραματονεφρίτιδα χαρακτηρίζεται από αρνητικές εναποθέσεις μικροσωληνίσκων ερυθρού του κονγκο και έχει παρουσιαστεί σαν παρανεοπλασματικό σύνδρομο στο B κυτταρικό λέμφωμα και στο πολλαπλό μύελωμα.Είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση ,μεταξύ ανοσοτακτοειδούς σπειραματονεφρίτιδας ,ινώδους σπειραματοπάθειας και τύπου 1 κρουσφαιριναιμικής νεφροπάθειας λόγω παρόμοιων κλινικών και ιστολογικών ευρημάτων.Σχετίζεται με πολλαπλό μύελωμα,λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα και DLBCL ,T λέμφωμα,ΧΛΛ και σπογγωειδή μυκητίαση(28,56).Σε περιπτώσεις ινωτικής και ανοσοτακτοειδούς σπειραματονεφρίτιδας παρουσιάζεται ιστοπαθολογική εικόνα MPGN με κυκλοφωρούσα μονοκλωνική πρωτεΐνη(87),Η ινωτική σπειραματονεφρίτιδα είναι μια σπανία σπειραματονεφρίτιδα, εμφανίζει παχιά ινίδια και επικρατούσα IgG(91).Έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα. Σε ένα περιστατικό με χολαγγειοκαρκίνωμα αναφέρεται οίδημα

κάτω άκρων και προσώπου με υπέρταση ,πρωτεινουρία και μικροσκοπική αιματουρία(67).

Η παρaneoπλασματική αγγειίτιδα συνήθως παρουσιάζεται σε αιματολογικές κακοήθειες(65). Περίπου το 5% των ασθενών με αγγειίτιδα εμφανίζουν και κακοήθεια. Η λευκοκύτταροκλαστική αγγειίτιδα είναι η πιο συχνή αγγειίτιδα στη νεοπλασία. Παρουσιάζεται ιστολογικά με leucocytoclasia(εκφύλιση ουδετεροφίλων), ουδετερόφιλα στα αγγειακά τοιχώματα. Ινωτική νέκρωση και εξαγγείωση ερυθρών και μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η λευκοκύτταροκλαστική αγγειίτιδα μπορεί να διαγνωστεί ταυτόχρονα ή μετά τη διάγνωση του όγκου(29) Η αγγειίτιδα μπορεί να συμβεί σε λεμφώματα μέσω διήθησης των τριχοειδών των αγγείων από καρκινικά κύτταρα, μέσω βλάβης του ενδοθηλίου από κυτταροκίνες που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα, μέσω παραγωγής αντισωμάτων που αντιδρούν με τα αντιγόνα του όγκου ή με την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση λόγω της σπληνικής διήθησης (25) .

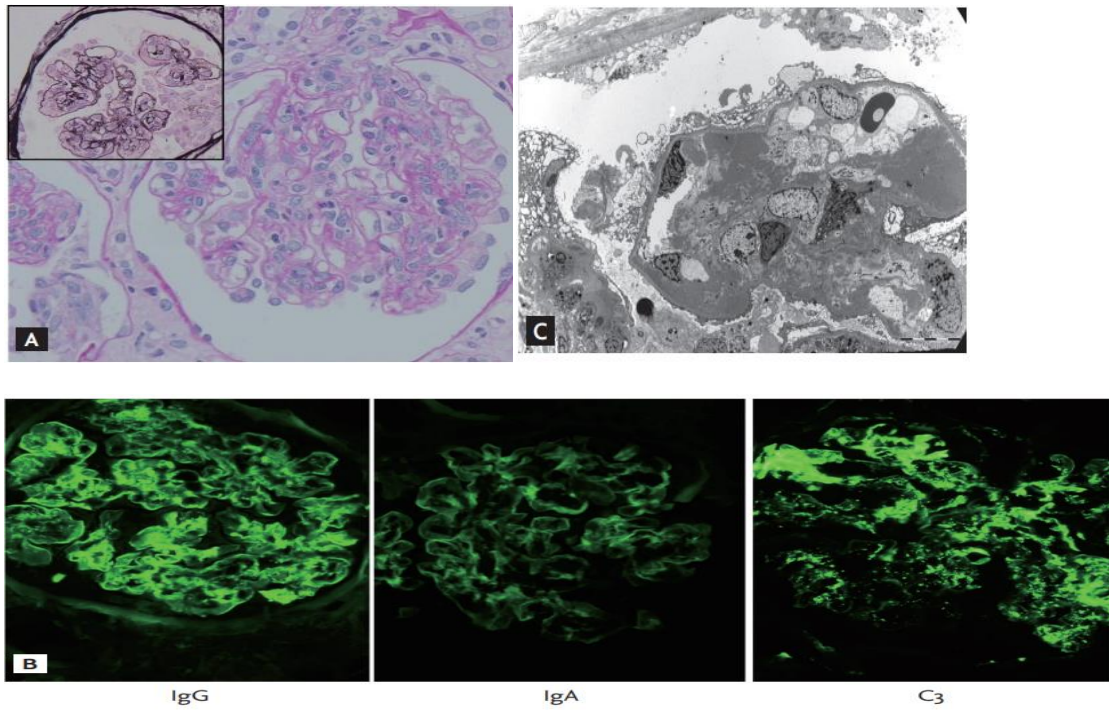


Εικόνα 16 ΑΒ ακανόνιστες υποεπιθηλιακές εναποθέσεις χωρίς υπερπλασία μεσαγγείου ή διπλό περίγραμμα της βασικής μεμβράνης Α Χρώση αργύρου x600 Β χρώση Masson x1500 Γ ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ακανόνιστες υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πικρότητας ηλεκτρονίου Δ Ανοσοφθορισμός θετικός για IgG1-λ στα σπειραματικά τριχοειδή, με ακανόνιστες εναποθέσεις C3 ,c1q x600 (31)

Συγγραφείς	Τύπος νεοπλασίας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά αι εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
Vankalaku nti et al		3 περιπτώσεις		Κυτταρική υπερπλασία ,αύξηση της θεμέλιας ουσίας ,ετερογένεια βλαβών σπειραμάτων,ενδοτριχοειδική υπερπλασία και ανωμαλίες του μεσαγγείου περισσότερο εμφανείς από το διπλό περίγραμμα της βασικής μεμβράνης,η οποία ήταν τμηματική
Nagaharu et al ,2021	Hodgkin λεμφώμα	59	Immunotactoid υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με εναποθέσεις,ανοσοκαθήλωση IgG kappa ,πρωτεϊνουρία 1,36γ/24ω ,	μεσαγγειακή υπερπλασία ,πάχυνση βασικής μεμβράνης ,αρνητικές εναποθέσεις στη χρώση ερυθρού του κονγκο και θετικές στη PAS στα τριχοειδικά τοιχώματα,ανοσοιστοχημείς + για κάππα ελαφρές αλυσίδες,στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σωληνώδεις δομές μεσαγγειακές και υποενδοθηλιακές
Li Jennifer et al ,2018	Λέμφωμα T κυττάρων(T βοηθητικών)	43	Κρουσφαρινική αγγειίτιδα,μικτή κρουσφαιρινική σπειραματονεφρίτιδα με μεμβρανουπερπλαστικό πρότυπο,+ANA,+ RF ,+antidsDNA,χαμηλό C3,C4,μικρή ποσότητα IgM-λαμδα ελαφρας αλυσίδας,παραπρωτεϊναιμία και κρουσφαιριναιμία στο αίμα,σε ελάχιστο βαθμό οίδημα βλεφάρων,κρεατινίνη 1,25mg/dl,υπαλβουμιναιμία	Ενδοτριχοειδική υπερπλασία μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια και φλεγμονώδη κύτταρα,πάχυνση των σπειραματικών τριχοειδών και διπλό περίγραμμα βασικής μεμβράνης και ενδοαυλικό ψευδοθρόμβοι υαλίνης σε χρώση αργύρου,διάχυτα πολυμορφωπύρηνα,διάμεσα διηθήματα Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίων υποενδοθηλιακές,ενδομεμβρανώδης ,μεσαγγειακές και υποεπιθηλιακές,μικροσωληνώδεις δομές ,πυκνές καμπυλόγραμμες-cunvilinear και δαχτυλοειδείς- annular δομές ,εστιακά ινώδεις αλλαγές ,εξάλειψη αποφυάδων ποδοκυττάρων
Yeo et al ,2013	MALT λεμφώμα	58	Πρωτεϊνουρία,πυουρία,αιματοουρία ,μονοκλωνική IgG kappa,	Διάχυτη υπερπλαστική εξοιδηματική νεφρίτιδα (lupus-like),οξεία σωληναριακή βλάβη,υπερτροφία σπειραμάτων,βλάβη ενδοθηλιακών κυττάρων και υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων,εωσινοφιλικές εναποθέσεις και διηθήματα μονοπύρηνων και ουδετερόφιλων,υπερπλασία μεσαγγείου και υποενδοθηλιακές εναποθέσεις ,διπλό περίγραμμα,σωληνάρια με επιθηλιακή βλάβη ,διάμεσο οίδημα και φλεγμονώδη διηθήματα Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στένωση αυλού σπειραματικών τριχοειδών,διηθήματα μακροφάγων ,ουδετεροφίλων με υποενδοθηλιακές και ενδοαυλικές κοκκιώδεις εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίων, μερικές με λεπτά ινίδια,διπλασιασμός βασικής μεμβράνης που εμπεριέχει/περικλείει τις εναποθέσεις .Κατα τόπους αποκόλληση των μεσαγγειακών κυττάρων από τη βασική μεμβράνη
Ponge et al,1998	Μικροκυτταρικός νευροενδοκρινής βρογχικός καρκίνος	75	Πορφύρα κάτω άκρων και έπειτα οίδημα ,πρωτεϊνουρία 8γρ/24ωρο ,ANA ελαφρώς θετικά ,λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα	εστιακή τμηματική υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μεσαγγειακή υπερπλασία ,τμηματικά κυτταρικοί μνηοειδείς σχηματισμοί με ίνωση
Farrell et al ,1999	Σπληνικό λέμφωμα	69	Πορφύρα κάτω άκρων και οίδημα έξω σφυρών ,λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα,ανιχνεύθηκε κρουσφαιρινή(τύπος 2) και η ανοσοκαθήλωση ανέδειξε IgM kappa με πολυκλωνική IgG	Η βιοψία του νεφρού ανέδειξε μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου 1 με ενδοαυλικές εναποθέσεις IgM και IgG με κρουσφαιριναιμία ,εξοιδηματικά ,ενδοθηλιακά κύτταρα , ύπαρξη μονοπύρηνων ,ουδετερόφιλων ή θρόμβων στους τριχοειδικούς αυλούς.Εστιακές ,υποενδοθηλιακές εναποθέσεις με διπλό περίγραμμα βασικής μεμβράνης Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εστιακή ύπαρξη εξάλειψης των ποδοκυττάρων ,λίγες εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου υποενδοθηλιακές και μεσαγγειακές
Quenneville and Magil,2000	B CLL	53	Μικροσκοπική αιματοουρία ,κρεατινίνη 5,33 mg/dl	Αγγειακά διάμεσα διηθήματα μονοπύρηνων και με λεμφοκύτταρα,ελάχιστα ηωσινόφιλα και μυελοειδή κύτταρα,σωληναριακή ατροφία και διάμεσο οίδημα,στένωση αρτηριών και ίνωση Ανοσοιστοχημεία β κύτταρα +(L26)στα διάμεσα διηθήματα Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τμηματική πλάτυνση (broadening) των ποδοκυττάρων
Reshi et al, 1995	Νεφρωσικό ουροθηλιακό καρκίνωμα	50 ετών	Ολιγουρία, οίδημα κάτω άκρων και προσώπου7βλεφάρων. ΑΠ : 160/100mmHg, πρωτεϊνουρία 3.1g/24h, αιματοουρία, BUN 209mg/dl, Cr 5,8 mg/dl, πυουρία.	Βιοψία μεμβρανουπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας
Safadi , 1997	Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα	66 ετών	Υπέρταση, ONA, Cr 1,5mg/dl->15 mg/dl θετικά ANA, παραπρωτεϊναιμία, IgG/K	Δεν έγινε βιοψία λόγω άρνησης ασθενούς
Dhanapriy	Μυελίνω	60	Οιδήματα προσώπου, πρωτεϊνουρία,	Στο μικροσκόπιο μεσαγγειακή υπερπλασίαμε εστιακή αύξηση/πάχυνση

a et al, case 2 2018	ση	ετών	Hb 9,5g/dl, Bun 16mg/dl, Cr 1,32mg/dl	των τοιχωμάτων των τριχοειδών. Ήπια αύξηση της θεμέλιας ουσίας και εστίες αιμοποίησης
Chan et al, 2016	Καρκίνωμα παχέος εντέρου	54 ετών	Οίδημα κάτω άκρων, αρτηριακή υπέρταση, αύξηση κρεατινίνης, μικροσκοπική αιματοουρία, πρωτεинуρία 2,4g/24h, υποαλβουμιναιμία 21g/L	MPGN 1, κυτταροβρίθεια μεσαγγειακή, ενδοτριχοειδική υπερπλασία με διπλό περίγραμμα τριχοειδών. Ίνωση διάμεσου ιστού και σωληναριακή ατροφία και ύπαρξη στο διάμεσο ιστό ηωσινόφιλων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με εναποθέσεις στο μεσάγγιο, παραμεσαγγειακά και υποενδοθηλιακά. Διπλό περίγραμμα βασικής μεμβράνης και ήπια αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας
Etta et al, 2020	Λέμφωμα μανδύα	58 ετών	Οίδημα και ολιγουρία, Hb 9g/dl, Cr 2,6 mg/dl, Alb 2,7 mg/dl	Λεμφωματώδης διάμεση νεφρίτιδα και μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς. Οι 6 από τους 14 νεφρώνες εμφάνισαν μηνοειδείς σχηματισμούς, μεσαγγειακή και ενδοτριχοειδική υπερπλασία και πάχυνση της βασικής μεμβράνης και εστιακά διπλό περίγραμμα. Διηθήματα λεμοκυττάρων στο διάμεσο ιστό. Ύπαρξη σωληναριακής ατροφίας στο 30% της βιοψίας.
Dhanapriya et al, case 3 2018	Λέμφωμα Hodgkin	20 ετών	Πρωτεинуρία 1,035g/d, Cr 2,3mg/dl	MPGN type 1, υπερπλασία και ευμεγέθη μεσαγγειακά κύτταρα με επέκταση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας και πάχυνση, ήπιος εστικός διαχωρισμός της βασικής μεμβράνης.
Jain et al, 2017	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	78 ετών	Αδυναμία, Cr 8,1mg/dl, Hb 8,9g/dl, πρωτεинуρία 1,98g/24h, χαμηλό επίπεδο συμπληρώματος, ολιγουρία, αιματοουρία, κύλινδροι υαλίνης, μικροσκοπική αιματοουρία	Μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: MPGN τύπου 1. εναποθέσεις στο μεσάγγιο, παραμεσαγγειακά και υπενδοθηλιακά. διπλό περίγραμμα βασικής μεμβράνης και ήπια αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας.
Abboud, 2010	Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων	35 ετών	ΑΠ: 135/95mmHg, πρωτεинуρία, μικροσκοπική αιματοουρία, χαμηλό C3 στο αίμα	MPGN τύπου 1, με υπερπλασία μεσαγγείου και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις και διάμεση ίνωση
Higashihara et al, 2020	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος	66 ετών	Νεφρωσικό σύνδρομο, πρωτεинуρία, Hb 8.9g/dl, Cr 0,95mg/dl, BUN 14,1mg/dl, Alb 2.29 g/dl	Υπερπλαστική σπειραματοπάθεια με λχαιή μονοκλώνικη εναποθέση ανοσοσφαιρίνης. Ακανόνιστες εναποθέσεις χωρίς μεσαγγειακή υπερπλασία της βασικής μεμβράνης με διπλό περίγραμμα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: ακανόνιστες υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνώσεις ηλεκτρονίων.
Chu et al, 2013	Λέμφωμα μανδύα	68 ετών	Ολιγουρία, οίδημα άκρων με εντύπωμα, ΑΠ: 170/100mmHg, Cr 3,2mg/dl ->4.8mg/dl, BUN 94 mg/dl-> 104mg/dl, χάσμα ανιόντων 14mEq/l, πρωτεинуρία	Οπτικό μικροσκόπιο: Ήπια διάχυτη αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας και μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια με εστιακή πάχυνση των τοιχωμάτων των τριχοειδών, με ήπια οξεία βλάβη του επιθηλίου των σωληναρίων. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: μεσαγγειακές και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίων και τμηματική εναπόθεση στο περίγραμμα της βασικής μεμβράνης.
Ryu et al, 2012	Αδενοκαρκίνωμα σιγμοειδούς	58 ετών	ΑΠ: 140/70mmHg, BUN 68mg/dl, Cr 2,2mg/dl, οίδημα με εντύπωμα, ολική πρωτεΐνη 5,4mg/dl, Alb 2,5 g/dl, πρωτεинуρία, μικροσκοπική αιματοουρία, ολιγουρία.	Οπτικό μικροσκόπιο: υπερτροφία/αύξηση μεγέθους του σπειράματος λόγω διάχυτης ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας. Πάχυνση του τριχοειδικού σπειράματος με διπλό περίγραμμα. Υποεπιθηλιακές και μεσαγγειακές διηθήσεις ουδετεροφίλων επίσης βρέθηκαν κυτταρικοί μηνοειδείς σχηματισμοί σε 4 από τα 24 σπειράματα. Ήπια σωληναριακή ατροφία, ενδάμεσο οίδημα, ίνωση και ήπια διήθηση μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων. MPGN 1

Πίνακας 5 περιστατικά με μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα



Εικόνα 17 (Α) Μembrανουπερπλαστικό πρότυπο βλάβης στο σπείραμα .Κυτταροβρίθεια λόγω διάχυτης μεσαγγειακής και ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας με διήθηση ουδετεροφίλων (periodic acid-methenamine silver stain, x 400). Πεπαχυσμένες τριχοειδικές αγκύλες και διπλό περίγραμμα (inlet, Jones methenamine silver stain, x 400). (Β) Κυρίως IgG, C3 και ήπιες IgA εναποθέσεις στο mesάγγειο και στις τριχοειδικές αγκύλες στον ανοσοφθορισμό. (C) Συρρέουσες εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίου στο mesάγγειο και στο υποενδοθηλιακό χώρο των τριχοειδών (x 3,000). (71)

IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η IgA νεφροπάθεια είναι μια σπειραματονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από διάχυτες σπειραματικές εναποθέσεις αποτελούμενες κυρίως από IgA στο μεσάγγειο(επικρατεί ή συνεπικρατεί με ύπαρξη C3 ,προπερδίνης ή μικρών ποσοτήτων IgG, IgM)(88) ή σπανιότερα υποενδοθηλιακά.Υπάρχει κυτταροβρίθεια/υπερπλασία στο μεσάγγειο και διεύρυνση του μεσαγγειακού χώρου ,τμηματική φλεγμονή και σπανιότερα μπορεί να παρουσιαστεί με μηνοειδείς σχηματισμούς ως ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα(τύπου 2)(42). Εμφανίζεται συνήθως με μικροσκοπική αιματοουρία ,πρωτεινουρία και έχει αναφερθεί συνύπαρξη μακροσκοπικής αιματοουρίας με λοίμωξη ανώτερου ουροποιητικού .Σπανίως εμφανίζεται σαν νεφρωσικό σύνδρομο ,οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή αρτηριακή υπέρταση. Είναι μια νεφροπάθεια με αργή πρόοδο νόσου (5). Παρόλα αυτά η IgA νεφροπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (88). Είναι η πιο συχνή σπειραματονεφρίτιδα(58) και συνδέεται με τη πορφύρα Henoch Schoenlein.

Η παρανεοπλασματική IgA νεφρίτιδα σχετίζεται συχνά με το διαυγοκυταρικό καρκίνωμα νεφρού. Άλλες νεοπλασίες είναι το καρκίνωμα του μαστού, μεσοθηλίωμα, καρκίνωμα του ορθού ,γαστρικό ,βρογχικό, βασαλοειδές (basaloid) πλακώδες και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του οισοφάγου (88).Επίσης έχουν περιγραφεί αρκετά περιστατικά με καρκίνωμα του αναπνευστικού συστήματος, του ρινοφάρυγγα,του στοματοφάρυγγα ,ενώ έχει αναφερθεί η ύπαρξη μη διαγνωσμένων περιπτώσεων IgA νεφρίτιδας σε νεκροψίες ασθενών με όγκους του γαστρεντερικού (5). Για τους όγκους του γαστρεντερικού έχει προταθεί ότι η καρκινική διήθηση του εντερικού επιθηλίου οδηγεί σε αύξηση της IgA στο αίμα , δημιουργώντας εναποθέσεις στο μεσάγγειο(5).

Παθοφυσιολογικά φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση επίσης και με το HLADR4 (5).Στη πρωτοπαθή IgA νεφρίτιδα παρατηρείται αυξημένη IgA στο αίμα ,αύξηση των ενεργοποιημένων Τ βοηθητικών κυττάρων και IgA φέροντα Β λεμφοκυττάρων και υπερέκφραση TGFβ και IL4 στα CD4 κύτταρα(5).

Η IgA αγγειίτιδα ή Henoch Schoenlein πορφύρα είναι μια συστηματική νόσος ,αγγειίτιδα ,η οποία επηρεάζει τα μικρά αγγεία. Είναι η πιο συχνή αγγειίτιδα στα παιδιά. Παρουσιάζει εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων IgA. Εμφανίζεται σαν ψηλαφητή πορφύρα στα άκρα ,αρθρίτιδα ,με γαστρεντερικές και νεφρικές διαταραχές (82).Διαγνωστικά κριτήρια είναι η παρουσία ψηλαφητής πορφύρας ή πετεχιών με επικράτηση στα κάτω άκρα και ένα από τα εξής: διάχυτο κοιλιακό άλγος ,ιστολογικά ευρήματα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας ή υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας με εναποθέσεις IgA,αρθρίτιδα ή νεφρική προσβολή με πρωτεινουρία ή αιματοουρία(82)

Το πιο συχνό καρκίνωμα που φαίνεται να συσχετίζεται με την IgA αγγειίτιδα είναι το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα(έχουν αναφερθεί επίσης πλακώδες,αδeno καρκίνωμα και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (82).

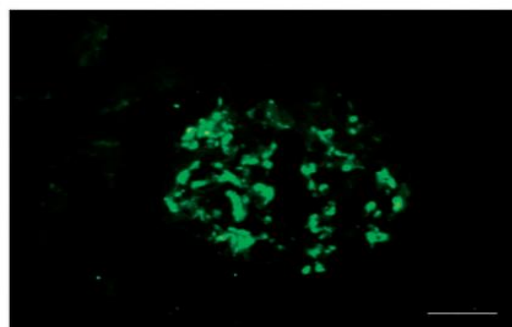
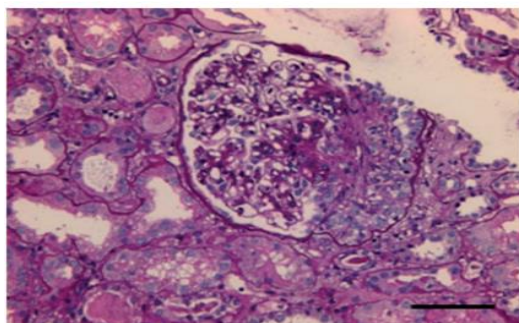
Η αγγειίτιδα και η νεοπλασία μπορεί να διαγνωστούν ταυτόχρονα ή να προηγηθεί η αγγειίτιδα ή να ανευρεθεί η αγγειίτιδα με τη πρόοδο νόσου, πιθανώς λόγω έκφρασης καρκινικών αντιγόνων, τα οποία οδηγούν στη παραγωγή αντισωμάτων, τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων και εναποθέσεων στα αγγειακά τοιχώματα.

Επιπλέον τα αντιγόνα σχετίζονται με μείωση της κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων και με δυσλειτουργία των λεμφοκυττάρων. Υπάρχει απελευθέρωση κυτταροκινών και επομένως αγγειακή φλεγμονή. IgA αγγειίτιδα εμφανίζεται και μετά τη λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων.

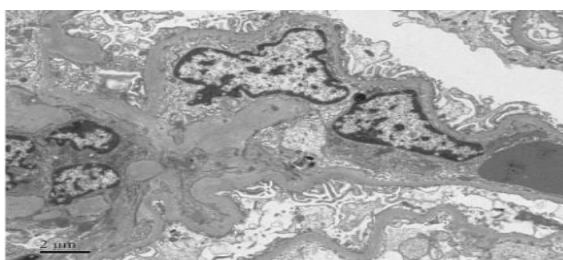
Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός σχετίζεται την IL6. Περιγράφεται θετική ανοσοιστοχημεία για IL6 και διήθηση λεμφοκυττάρων που θα μπορούσε να συμβάλει στην μεσαγγειακή εναπόθεση IgA και μεσαγγειακή κυτταρική υπερπλασία(51)

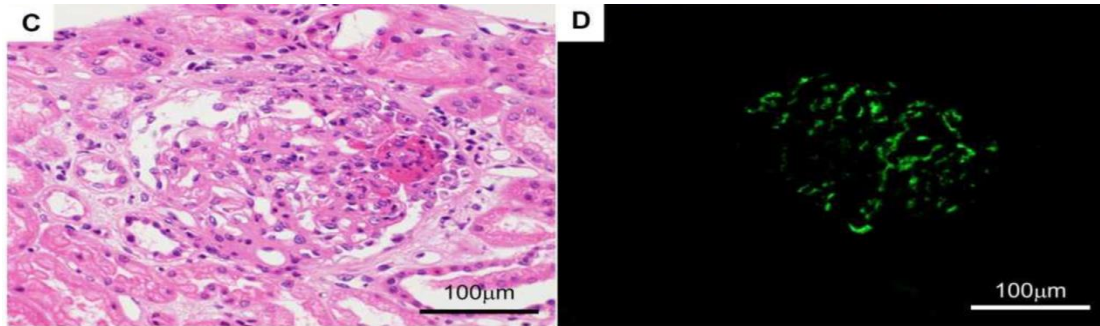
Οι Magyarlaci et al μελέτησαν 60 ασθενείς με καρκίνωμα νεφρού για συνύπαρξη παρανεοπλασματικής σπειραματοπάθειας. 11 ασθενείς είχαν IgA νεφροπάθεια και 5 FSGS. Σε 3 από τις περιπτώσεις με IgA νεφροπάθεια υπήρχε θετική χρώση στον ανοσοφθορισμό για IgA και στην ανοσοιστοχημεία για τη πρωτεΐνη von Hippel – Lindau ταυτόχρονα και στον όγκο και στα σπειράματα. Σε αυτούς τους ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκε ανοσολογική βλάβη μέσω ανοσολογικής απάντησης καρκινικού αντιγόνου-αντισώματος, τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα αρνητικοποιήθηκαν μετά την νεφρεκτομή.(50)

Συνήθως η παρανεοπλασματική αγγειίτιδα είναι ανθεκτική σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία.



Εικόνα 18 α χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης, υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων και θεμέλιας ουσίας, β κοκκιώδεις εναποθέσεις IgA, γ εννοποίηση ποδοκυττάρων και εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίων (88)





Εικόνα 19 IgA Αγγείτιδα ,μεσαγγειακές εναποθέσεις ,θετικός ανοσοφθορισμός(82)

Συγγραφείς	Τύπος νεοπλασίας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά αι εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Ανοσο
Mimura et al ,2009	Διαυγοκυτταρικό Καρκίνωμα νεφρού	3 περιπτώσεις 58,59 και 66ετών	Μικροσκοπική αιματοουρία ,σπειράματικά ερυθρά	IgA νεφροπάθεια με εστιακή μεσαγγειακή υπερπλαστική νεφρίτιδα με ινώδεις μηνοειδείς σχηματισμούς,εστιακή ενδιάμεση ίνωση ,ανοσοιστοχημία + IgA ,+ IL6 στα διηθητικά λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα,μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια	IgA ενο
Taoka et al ,2021	Πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα	72ετών	Ψηλαφητή πορφύρα ,Hb 9.9 g/dl ,κρεατινίνη 1.81 mg/dl,BUN 37 mg/dl ,C4 34mg/dl,αλβουμίνη 28g/l ,πρωτεинуρία	IgA αγγείτιδα,διήθηση πολυμορφοκυττάρων ,μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια,αύξηση θεμέλιας ουσίας	Μεσαγγ
Pertuiset et al ,2000	DLBCL(Διάχυτο από μεγάλα Β κύτταρα λέμφωμα)	68ετών	Υποαλβουμιναιμία ,πρωτεинуρία ,αιματοουρία,πορφύρα ,κοιλιακό άλγος	IgA αγγείτιδα ,τμηματική και εστιακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα	Μεσαγγ
Suet Ying Ng et al ,2018	Λέμφωμα β κυτάρων	53 ετών	Οιδήματα έξω σφυρών με εντύπωμα,πρωτεинуρία, κρεατινίνη 0,79mg/dl, αλβουμίνη 32g/l	IgA νεφροπάθεια και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ,λήφθησαν 2 βιοψίες ,στη 1 ^η ήπια κυτταροβρίθεια ,στη 2 ^η ήπια υπερπλασία ,επέκταση του μεσαγγείου 1/11 σπειράματα με καθολική σκλήρυνση,3 σπειράματα με τμηματική σκλήρυνση και επικόληση στη κάψα του Bowman,ήπια σωληναριακή ατροφία και τριχοειδική υαλίνωση Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εκτεταμένη εξάλειψη των αποφυσίων των ποδοκυττάρων και λίγες εναποθέσεις πάχους ηλεκτρονίου στο μεσάγγειο	IgA + , ελαφρέ
Wang et al,2021	Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα	49ετών	Πρωτεинуρία 19γ/24ω,οίδημα κάτω άκρων,υποαλβουμιναιμία 31,5g/l	IgA νεφροπάθεια Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ενοποίηση αποφυσίων ποδοκυττάρων ,μικρός αριθμός εναποθέσεων υψηλής πυκνότητας ηλεκτρονίου υποεπιθηλιακά ,υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων και θεμέλιας ουσίας	Μεσαγγ
Bergman et al,2004	Hodgkin λέμφωμα	60 ετών	κρεατινίνη 0,8mg/dl-επιδείνωση 16 μέρες μετά 7,7 mg/dl, αλβουμίνη 25g/l ,ΑΠ : 160/100mmHg ,ουρία 154 mg/dl ,ολ.πρωτείνη 60 g/dl,πρωτεинуρία 2.3g/24h ,ελαφρώς αυξημένη IgA ,μικροσκοπική αιματοουρία ,χωρίς ακανθοκύτταρα ή κυλίνδρους	1 σπείραμα με ολική σκλήρυνση,κυτταροβρίθεια,με διάχυτη υπερπλασία μεσαγγείου,εν μέρει έξω τριχοειδική υπερπλασία που οδηγεί σε εστιακούς και περιφερικούς κυτταρικούς ή ινοβλαστικούς/ινοκυτταρικούς μηνοειδείς σχηματισμούς ,εξοίδημα ινικής και νέκρωση ινώδους .Παρατηρήθηκαν εκτεταμένα σωληνάρια και εκφυλισμούς επιθηλίου των σωληναρίων και σε μερικά σωληνάρια ύπαρξη ερυθροκυττάρων.Ελαχιστη υαλίνωση στα τριχοειδή ,διάμεσος χώρος με διάχυτο οίδημα και διήθηση μονοκύττάρων	Μεσαγγ

Πίνακας 6 περιστατικά με IgA Αγγείτιδα/Νεφροπάθεια

Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς

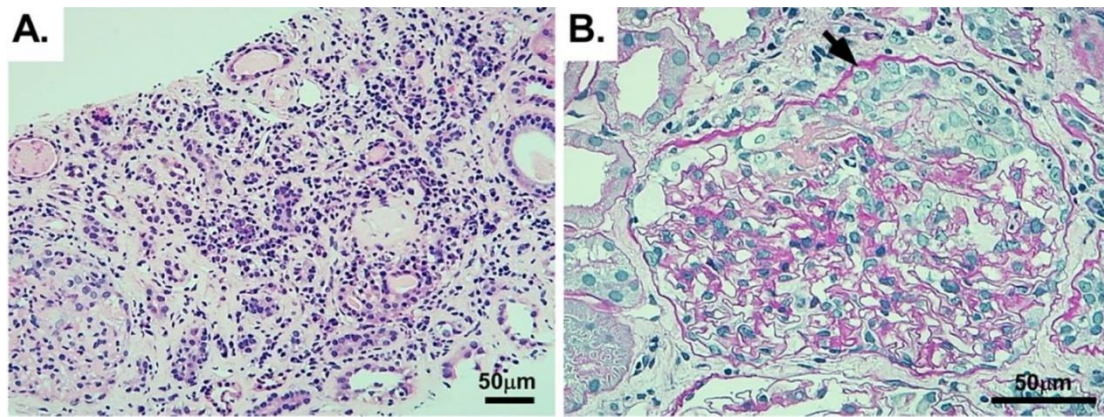
Ο όρος χαρακτηρίζει διάφορες μορφές σπειραματονεφρίτιδας που παρουσιάζουν μηννοειδείς σχηματισμούς(5). Οι μηννοειδείς σχηματισμοί δημιουργούνται από τη συλλογή ινικής στη περιοχή της κάψας του Bowman λόγω νέκρωσης ή βλάβης του τοιχώματος των σπειραματικών τριχοειδών με ή χωρίς ανοσολογικές εναποθέσεις. Έχουν περιγραφεί 3 τύποι : τύπος I σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης (χαρακτηριστική στον ανοσοφθορισμό γραμμική μορφολογία εναποθέσεων IgG και C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης), τύπος II σπειραματονεφρίτιδα με κοκκιώδεις εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης – ανοσοσυμπλέγματα, στην οποία τα τμήματα του σπειράματος που δεν έχουν νέκρωση ,παρασιάζουν στοιχεία της υποκείμενης σπειραματοπάθειας και τύπου III ANCA σχετιζόμενη σπειραματονεφρίτιδα χωρίς εναποθέσεις.(5,42)

Η ANCA σχετιζόμενη ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα(ανοσοπενικού τύπου) είναι νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα χωρίς ή με ελάχιστες ανοσολογικές εναποθέσεις στον ανοσοφθορισμό και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.(38,42)

Η ανοσοπενική αγγειίτιδα με νεφρική πρόσβολη με εστιακή νέκρωση και μηννοειδείς σχηματισμούς εμφανίζει σπειράματα με τμηματική νέκρωση και ρήξη της βασικής μεμβράνης του σπειράματος με δημιουργία μηννοειδών σχηματισμών. Τα μη προσβεβλημένα τμήματα είναι φυσιολογικά. Εμφανίζεται ,αιματοουρία ,πρωτεϊνουρία και εστιακή και τμηματική σπειραματική νέκρωση με συχνούς μηννοειδείς σχηματισμούς ,σωληναριακή βλάβη και ενδιάμεση φλεγμονή και σχετίζεται με αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων(ANCA) στη πλειοψηφία των περιστατικών (64) .Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματική αιματοουρία σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Μπορεί να εμφανίζει εμπύρετο ,αδυναμία ,απώλεια βάρους ,αρθραλγίες και μυαλγίες(38) .

Αναφέρονται περιστατικά με αρνητικά ANCA .τα οποία συνήθως έχουν λιγότερο οξεία εικόνα. Έχουν προταθεί μηχανισμοί που αφορούν ανοσοσφαιρίνες που αντιδρούν με τη μυελοπεροξεοδάση(MPO) και η σεουλοπλασμίνη μπορεί να απομακρύνει την ανίχνευση τους μέσω σύνδεσης με επίτοπο της MPO και άρα και την ανίχνευση των ANCA. Άλλη υπόθεση είναι ότι κυκλοφορεί μικρή ποσότητα αντιγόνων τα οποία δεν είναι δυνατόν να ανιχνευτούν(38) .

Το πιο συχνό καρκίνωμα που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη σπειραματονεφρίτιδα είναι το νεφρικό. Η διάγνωση της νεοπλασίας και της σπειραματονεφρίτιδας γίνεται συνήθως με διαφορά το πολύ ενός χρόνου, ενώ αναφέρεται ότι το καρκίνωμα του πνεύμονα μπορεί να διαγνωστεί και μετά από χρόνια από τη διάγνωση της νεφρίτιδας(4). Έχει προταθεί σαν παθοφυσιολογικός μηχανισμός διαταραγμένη ανοσιακή απάντηση ,η αυξημένη ύπαρξη κυτταροκινών ,η αλληλεπίδραση καρκινικών και ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω συμπληρωματικότητας αντιγόνου (antigen complementarity)(4).



Εικόνα 20 α διαμεσα φλεγμονώδη διηθήματα(αιματοξυλίνη -ηωσίνη) και β σπείραμα με μηννοειδή σχηματισμό(βέλος) (χρώση Periodic acid-Schiff-PAS) (4)

Συγγραφείς	Τυπος νεοπλασίας	Ηλικία ασθενούς	Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα	Ιστολογικά ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Ανοσοφθορισμός
Asakura et al ,2021	Καρκίνωμα πνεύμονος	70	Πρωτεинуρία, μικροσκοπική αιματοουρία ,κρεατινίνη 3,3mg/dl, αυξημένος τίτλος MPO-ANCA(pANCA), Hb 9.8g/dl, BUN 36mg/dl ,αύξηση στο ποσοτικό προσδιορισμό των IgG ,IgA	3/10 σπειράματα καθολικώς σκληρυντικά με κυτταρικούς μηννοειδείς σχηματισμούς και διάμεσα διηθήματα φλεγμονοδών κυττάρων	Χωρίς ευρήματα
Etta et al 2019	Λέμφωμα μανδύα	58		Λεμφοειδής διάμεση νεφρίτιδα και μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς	
Dhaou et al 2014	Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα	54	Οίδημα κάτω άκρων ,πρωτεинуρία 16γ/24ω, υποαλβουμιναιμία , ANCA -	Νεκρωτικές βλάβες με μηννοειδείς σχηματισμούς και τμηματική υπερπλασία σπειραμάτων ,ποδοκύτταρα με κενοτοπίωδη εκφύλιση, διάμεση ίνωση με πολυμορφωπή διηθήματα ,ενδοαγγείτιδα μεσαίου πάχους αγγείων	Τμηματικός εναποθέσει C3 ,αγγειακή εναποθέσει και ινωδογόνο
Hamidou et al ,2001	Τ λέμφωμα, ΧΛΛ	56,65	Αγγειακή πορφύρα κάτω άκρων, μικροσκοπική αιματοουρία, πρωτεинуρία ,cANCA + (λευκοκυτταροκλαστική αγγείτιδα)	χωρίς βιοψία νεφρού	Δεν πραγματοποιήθηκε
Kancharla et al 2018	Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα	64	ΑΠ 139/85mmHg ,κρεατινίνη 11.6 mg/dl, BUN 118 mg/dl, πρωτεинуρία 4,5γ/24ωρο, ANCA -	Σπειράματα εστιακός και τμηματικός σχηματισμός μηννοιδών σχηματισμών. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο υποεπιθηλιακές εναποθέσεις πυκνότητας ηλεκτρονίων	-
Abrich et al ,2013	Χρωμόφοβο καρκίνωμα νεφρού – ογκοκύττωμα και επιδεινωμένο σκληρόδερμα	75	ΑΠ 119/72mmHg ,πολυκλωνική αύξηση της IgG , cANCA + ,αιματοουρία	εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα με ινώδεις μηννοειδείς σχηματισμούς και διάμεση φλεγμονή	-
Pollock 1988	Non Hodgkin λέμφωμα	48	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα ,σπείραμα φραγμένο από ινική, διαταραχή δομής τριχοειδικού τοιχώματος και εξοίδημα των επιθηλιακών κυττάρων. Μικρή ινώδης σύμφυση στη καψά του Bowman .2 σπειράματα με ινώδη νέκρωση με επιθηλιακούς μηννοειδείς σχηματισμούς Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με εναποθέσεις πάχους ηλεκτρονίων στη μεσαγγειακή θεμέλια ουσία	Χωρίς ευρήματα
Soldarini et al ,2017	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	71	Hb 9.8g/dl ,ανοσοκαθήλωση ορού + IgG/Kappa, υποαλβουμιναιμία, υπογασμασφαιρραιμία, πρωτεинуρία 8,5g/24h	Μεμβρανουπερπλαστική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενο με ανοσοσπενική αγγείτιδα :Διάχυτη πάχυνση της βασικής μεμβράνης με διπλο περίγραμμα, περιστασιακά ήπια αύξηση της θεμέλιας ουσίας στο μεσάγγιο και ενδοτριχοειδική κυτταροβροθία. Τα σωληνάρια απεικονίζονται με βλάβες εστιακές ,διήθηση από λεμφοκύτταρα με	Θετικός για IgG στα σπειράματα τριχοειδών και κάππα αλβουμίνης στα σωληνάρια

				σκληρυντική πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος	
Ponge et al, 1998	Μικροκυτταρικός νευροενδοκρινής βρογχικός καρκίνος	75	Πορφύρα κάτω άκρων και έπειτα οίδημα ,πρωτεινουρία 8γρ/24ωρο ,ANA ελαφρώς θετικά ,λευκοκλαστική αγγειίτιδα	εσπιακή τμηματική υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μεσαγγειακή υπερπλασία ,τμηματικά κυτταρικοί μηννοειδείς σχηματισμοί με ίνωση	+IgA,C3 α
Etta et al , 2020	Λέμφωμα μανδύα	58 ετών	Οίδημα και ολιγουρία, Hb 9g/dl, Cr 2,6 mg/dl, Alb 2,7 mg/dl	Λεμφωματώδης διάμεση νεφρίτιδα και μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς . Οι 6 απο τους 14 νεφρώνες εμφάνισαν μηννοειδείς σχηματισμούς , μεσαγγειακή και ενδοτριχοειδική υπερπλασία και πάχυνση της βασικής μεμβράνης και εσπιακά διπλό περίγραμμα. Διηθήματα λεμοκυττάρων στο διάμεσο ιστό. Ύπαρξη σωληναριακής ατροφίας στο 30% της βιοψίας.	Ανοσοφθορισμικός για IgM 2+ , C3, C1q 3+, περιφερικοί μεσαγγειακοί εναποθέσεις Ανοσοιστοχημικά + CD5 , C3, cyclin d1,
Mimura et al ,2009	Διαυγοκυτταρικό Καρκίνωμα νεφρού	3 περιπτώσεις 58,59 και 66ετών	Μικροσκοπική αιματοουρία ,σπειράματικά ερυθρά	IgA νεφροπάθεια με εσπιακή μεσαγγειακή υπερπλαστική νεφρίτιδα με ινώδεις μηννοειδείς σχηματισμούς,εσπιακή ενδιάμεση ίνωση ,ανοσοιστοχημεία + IgA ,+ IL6 στα διηθητικά λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα,μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια	IgA εναποθέσεις μεσαγγειακές
Bergman et al,2004	Hodgkin λέμφωμα	60 ετών	κρεατινίνη 0,8mg/dl-επιδείνωση 16 μέρες μετά 7,7 mg/dl, αλβουμίνη 25g/l ,ΑΠ : 160/100mmHg ,ουρία 154 mg/dl ,ολ.πρωτεΐνη 60 g/dl,πρωτεινουρία 2.3g/24h ,ελαφρώς αυξημένη IgA ,μικροσκοπική αιματοουρία ,χωρίς ακανθοκύτταρα ή κυλίνδρους	1 σπείραμα με ολική σκλήρυνση,κυτταροβρίθεια,με διάχυτη υπερπλασία μεσαγγείου,εν μέρει έξω τριχοειδική υπερπλασία που οδηγεί σε εσπιακούς και περιφερικούς κυτταρικούς ή ινοβλαστικούς/ινοκυτταρικούς μηννοειδείς σχηματισμούς ,εξοίδημα ινικής και νέκρωση ινώδους .Παρατηρήθηκαν εκτεταμένα σωληνάρια και εκφυλισμούς επιθηλίου των σωληναρίων και σε μερικά σωληνάρια ύπαρξη ερυθροκυττάρων.Ελαχιστη υαλίνωση στα τριχοειδή ,διάμεσος χώρος με διάχυτο οίδημα και διήθηση μονοπύρηνων	Μεσαγγειακές εναποθέσεις και λιγότερες C3d ,IgG ,αντιγόνο σχετιζόμενα με ινωδογόνο τμηματική τριχοειδική αγκύλες, + για IgA κάποια σ
Ryu et al , 2012	Αδενοκαρκίνωμα σιγμοειδούς	58 ετών	ΑΠ: 140/70mmHg , BUN 68mg/dl, Cr 2,2mg/dl, οίδημα με εντύπωμα , ολική πρωτεΐνη 5,4mg/dl, Alb 2,5 g/dl, πρωτεινουρία, μικροσκοπική αιματοουρία, ολιγουρία.	Οπτικό μικροσκόπιο: υπερτροφία/αύξηση μεγέθους του σπειράματος λόγω διάχυτης ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας. Πάχυνση του τριχοειδικού σπειράματος με διπλό περίγραμμα. Υποεπιθηλιακές και μεσαγγειακές διηθήσεις ουδετεροφίλων επίσης βρέθηκαν κυτταρικοί μηννοειδείς σχηματισμοί σε 4 από τα 24 σπειράματα. Ήπια σωληναριακή ατροφία , ενδάμεσο οίδημα, ίνωση και ήπια διήθηση μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων . MPGN 1	Ο ανοσοφθορισμός ανέδειξε IgM , C3, C1q , c3, ινωδογόνο IgM και C3 μεσαγγειακές τριχοειδείς σπείραμα

Πίνακας 7 Περιστατικά με ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας με μηννοειδείς σχηματισμούς

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Η υπερασβεστιαίμια είναι συχνή επιπλοκή ,μεταβολική διαταραχή της νεοπλασματικής νόσου και ειδικά σε άτομα με εκτεταμένη νεοπλασματική νόσο και σχετίζεται με έκκριση PTHrP(πεπτιδίο που σχετίζεται με τη παραθορμόνη) ή από τοπική οστεόλυση (μέσω κυτταροκινών) ή από έκτοπη παραγωγή καλσιτριόλης(1,25 διυδροξύ βιταμίνης D3)με αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σύστημα. Η PTHrP αυξάνει την απορρόφηση του οστού και του ασβεστίου από το άπω εσπειραμένου σωληναρίου(70).

Οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με οστεόλυση είναι οι linfoxin,IL1,IL6,PTHrP,ο αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων-HGF , η φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροκυττάρων MIP(MIP-1 alfa) και ο RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κBLigand).Η πιο συχνή επιπλοκή της υπερασβεστιαίμιας της κακοήθειας είναι ο νεφρογενής άπποιος διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια .Η πολυουρία που προκαλείται από την υπερασβεστιαίμια συμβαίνει λόγω της αδυναμίας συμπίκνωσης των νεφρών, εξαιτίας μείωσης της δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης στα αθροιστικά σωληνάκια από το αυξημένο ασβέστιο. Η υπερασβεστιαίμια με εμπλοκή των οστών μπορεί να αυξήσει το φώσφορο και να οδηγήσει σε νεφροασβέστωση και διάμεση νεφρίτιδα(61)

Συνήθεις αιτίες υπερασβεστιαίμιας είναι ο υπερπαραθυρεοειδισμός και παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις .Το σύνδρομο Milk-alkali είναι μια λιγότερο συχνή αιτία που χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαίμια που σχετίζεται με μεταβολική αλκάλωση ,από αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου(όπως γαλακτομικά) ή μακροχρόνια χορήγηση αλκαλίων. Η υπερασβεστιαίμια μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη ,προκαλεί ασβεστιουρία και όταν εγκαθίσταται νεφρική βλάβη μειώνεται η διήθηση του ασβεστίου. Η μεταβολική αλκάλωση αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου(44).

ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΟΓΚΟΥΣ

Η οστεμαλακία σχετιζόμενη με όγκους(tumor induced osteomalacia -TIO) είναι ένα σπάνιο παρανεοπλασματικό σύνδρομο που προκαλείται από παραγωγή του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23(FGF23).Εργαστηριακά παρατηρείται υποφωσφαταιμία εξαιτίας νεφρικής απώλειας φωσφόρου, οριακά χαμηλή ή χαμηλή1,25 διυδροξύ βιταμίνη D3 ,-καθώς η FGF23 είναι ρυθμιστική πρωτεΐνη,και οριακά αυξημένη ή αυξημένη FGF23 .Οι όγκοι που παρουσιάζουν TIO είναι συνήθως όγκοι με αργή ανάπτυξη ,καλοήθεις φωσφατουρικοί μεσεγχυματικοί όγκοι.Υπάρχουν ,όμως και περιστατικά κακοήθειας . Ο FGF23 είναι ρυθμιστική ορμόνη που βοηθάει στη μείωση του φωσφόρου στον ορό ,δρα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια στους συμμεταφορείς Na-Pi-2a και NaPi-2c του γονιδίου SLC34A1 και 3,οπότε και προκύπτει μειωμένη επαναρρόφηση φωσφόρου και φωσφατουρία (27).Επιπλέον μειώνει την 1,25 διυδροξύ βιταμίνη D3 ,μειώνοντας την απορρόφηση του φωσφόρου από το γαστρεντερικό .Οι ασθενείς παρουσιάζουν οστικά άλγη ,καχεξία,αδυναμία(27)

Μερικοί ασθενείς με TIO ,φαίνεται να έχουν και σύνδρομο Fanconi ,δηλαδή σωληναριοπάθεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου με γλυκοζουρία,απώλεια

αμινοξέων και σωληναριακή πρωτεϊνουρία εκτός της φωσφατουρίας. Έχει δειχθεί ότι με αυτό συσχετίζονται πολυμορφισμοί των XPR1 και SCL34A3. Ο XPR1 (ξενότροπος και πολύτροπος ρετροϊκός υποδοχέας) είναι ένας μεταφορέας εκροής φωσφώρου στη βασικοπλάγια μεμβράνη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (36)

Σε μερικούς φωσφατουρικούς μεσεγχυματικούς όγκους η υπερέκφραση του FGF23 σχετίζεται με τη σύντηξη φιμπρονεκτίνης 1 υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 1 (FN1-FGFR1) και έχει παρατηρηθεί ένα translocation του FGFR1. (89)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (SIADH)

Η αντιδιουρητική ορμόνη παράγεται ως προορμόνη που μεταβολίζεται στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Επηρεάζεται από την ωσμωτική πίεση. Με την αύξηση της ωσμωτικής πίεσης εκκρίνεται αντιδιουρητική ορμόνη και περισσότερο νερό απορροφάται. Η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλεί επαναρρόφηση νερού στα αθροιστικά σωληνάκια. Τα κριτήρια της SIADH είναι η υπονατριαιμία, υπέρτονα ούρα, απουσία αφυδάτωσης και ωσμωτικότητα αίματος <280 mOsmol/κιλό. Νεοπλασίες που σχετίζονται με SIADH είναι: καρκινώματα του πνεύμονα, του τραχήλου, του μαστού, του παγκρέατος, ουρητήρων, του προστάτου, της ουροδόχου κύστης, ουδωδεκαδαχτύλου, γαστρικά καρκινώματα και λιγότερο συχνά λεμφώματα, λευχαιμίες, θυμώματα, νευροβλαστώματα, σάρκωμα Ewing, μεσοθηλίωμα, τεράτωμα ωθήκης και μελάνωμα. (61)

ΛΥΣΟΖΙΜΙΟΥΡΙΑ

Η λυσοζιμουρία είναι σπάνια οντότητα σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική, μονοκυτταρική ή χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία με υπερπαραγωγή λυσοζύμης που απορροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και οδηγεί σε βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Υπάρχει αύξηση της λυσοζύμης στον ορό και στα ούρα ενώ η βιοψία θα είναι θετική στην ανοσοιστοχημεία για λυσοζύμη και θα εμφανίζεται συγκέντρωση λυσοσωμάτων στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (70)

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η αμυλοείδωση χαρακτηρίζεται από εναπόθεση ινιδίων, θετικών στο ερυθρό του Κονγκό. Στην αμυλοείδωση που σχετίζεται με ανοσοσφαιρίνες, τα ινίδια αποτελούνται από μονόκλωνες ελαφρές αλυσίδες (AL), βαριές (AH) ή και τις δύο (AHL). Παρουσιάζεται πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια (70).

Έχει συσχετιστεί συχνότερα με λέμφωμα Hodgkin, CLL, πολλαπλό μυέλωμα και καρκίνωμα του νεφρού. Ο όγκος εκκρίνει είτε πρόδρομο αμυλοειδούς που συσσωρεύεται έπειτα στο σπείραμα, ή ένζυμα που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της αμυλοείδωσης (5). Αμυλοείδωση με αμυλοειδές λεπτών αλυσίδων έχει αναφερθεί σε ασθενείς με non Hodgkin λέμφωμα κυρίως σε ασθενείς με λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα στους οποίους η μονοκλωνική πρωτεΐνη είναι IgM ισότυπος με λάμδα λεπτή αλυσίδα. (28)

Σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο όπως η ΧΛΛ και συστηματική αμυλοείδωση είναι δύσχερής η διάκριση παρανεοπλασματικού συνδρόμου ή ύπαρξης δύο διαφορετικών παθήσεων .

Σύμφωνα με τους Kourelis et al οι ασθενείς με non AL αμυλοείδωση έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με AL αμυλοείδωση(41,87)

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) που σχετίζεται με νεοπλασία

Η ΤΜΑ αποτελεί μια πολυσυστηματική διαταραχή που οδηγεί σε θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία και ισχαιμία(λόγω θρομβοφιλίας) , με βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το νεφρό .Υπάρχει συσχέτιση με δυσλειτουργία του παράγοντα von Willebrand(ADAMTS13),ή δυσλειτουργία του συμπληρώματος (5,61). Στη νεοπλασματική νόσο, η παθοφυσιολογία δεν είναι διευκρινισμένη .Ρόλο διαδραματίζει η βλάβη του ενδοθηλίου και η παρουσία αναστολέα της πρωτεάσης ,Έχει εμφανιστεί ΤΜΑ σε ασθενείς με βλεννώδη καρκινώματα(γαστρικά, πνεύμονος και μαστού) (5,61), λέμφωμα non Hodgkin ,μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία . Ασθενείς με CLL και ΤΜΑ παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη, πρωτεинуρία, αιμόλυση και αναιμία (87) .

ΌΓΚΟΙ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΡΕΝΙΝΗ

Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και ηλεκτρολυτών .Η ρενίνη παράγεται κυρίως στα νεφρά .Οι όγκοι που παράγουν ρενίνη και αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος προκαλούν δευτεροπαθή υπέρταση, υποκαλιαιμία .Οι όγκοι κατηγοριοποιούνται σε ρενινώματα (από τη πυκνή κηλίδα), νεφρικούς όγκους και εξωνεφρικούς .Αν προκαλέσουν δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό ,επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία μέσω υποκαλιαιμίας και χρόνιας νεφρικής βλάβης από την αρτηριακή υπέρταση. Η αλδοστερόνη προκαλεί αποβολή ιόντων Η μέσω επαναρόφησης Na και συνεπώς ήπια μεταβολική αλκάλωση.Η πρωτεинуρία είναι επίσης συχνή(61)

ΥΠΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Το ουρικό οξύ επαναροφάται πλήρως στο πρώτο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου ,επανεκκρίνεται στο δεύτερο τμήμα κατά 30-50% και το 80% αυτού επαναροφάται ξανά στο τρίτο τμήμα. Η υποουριχαιμία μπορεί να συμβεί είτε λόγω βλάβης στα σωληνάρια είτε μέσω ουσιων που εμποδίζουν τη μεταφορά του ουρικού οξέος .Η υποουριχαιμία έχει συσχετιστεί με καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ,θυρεοειδούς, μαστού, πνεύμονος, ηπατικά , χολάγγειοκαρκίνωμα ,χοληδόχου κύστης ,παγκρέατος ,τραχήλου μήτρας, γλοιοβλαστώματα ,σαρκώματα ,με πιο συχνή εμφάνιση να έχει σε Hodgkin λέμφωμα. Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και οξεία μυελογενή λευχαιμία έχει περιγραφεί το σύνδρομο Fanconi που προκαλεί υποουριχαιμία ενώ σε περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και παρωτίδας συσχετίζονται με ξανθινουρία και ουροθηλιακού καρκινώματος που σχετίζεται με οικογενή νεφρική υποουριχαιμία. Άλλο αίτιο είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκφρασης της αντιδιουρητικής ορμόνης.Ο Morales et al, αναφέρει δύο περιπτώσεις με υποουριχαιμία σε έδαφος μεταστατικού καρκινώματος του μαστού και

οπισθοπεριτοναϊκού σαρκώματος. Οι ασθενείς είχαν μειωμένη επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μετά την επαέκκριση του ουρικού. Σε άλλες περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού και πολλαπλού μυελώματος υπήρχε μειωμένη επαναρρόφηση ουρικού οξέως πριν και μετά την επανέκκριση. Σε χολάγγειοκαρκίνωμα έχει αναφερθεί υποουριχαιμία λόγω αυξημένης έκκρισης ουρικού (προεκκριτικής βλάβης). (53)

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) συσχετίζεται σπανίως με τη νεοπλαστική νόσο. Μπορεί να προκαλέσει θρομβώσεις σε αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή, με εύρος εκδηλώσεων από πρωτεϊνουρία έως κακοήγη υπέρταση και φλοιική νέκρωση. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με αιματολογικές κακοήθειες και στερεούς όγκους. Οι Vigneu et al περιγράφουν περίπτωση με επιδερμοειδή όγκο του πνεύμονα, APS και αμφωτερόπλευρη νέκρωση φλοιού. Αναφέρεται αδυναμία, ολιγουρία, ανευρέθησαν στον ορό γαλακτική αφυδρογονάση σαν δείκτης κυτταρικής νέκρωσης, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα τύπου IgG, συμπεριλαμβανομένων IgG αντισωμάτων καρδιολιπίνης. Τα αντισώματα αρνητικοποιήθηκαν μετά την εκτομή του όγκου. Στη βιοψία νεφροφαίνεται νέκρωσή του φλοιού, μικρών αγγείων και σπεραμάτων. Προτείνουν να διενεργείται έλεγχος για παρανεοπλασματικό APS, σε ασθενείς με καρκίνο και θρομβωτικό επεισόδιο. (86)

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Οι Booton et al αναφέρουν ένα περιστατικό πορογενούς αδενοκαρκινώματος μαστού και νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, οίδημα κάτω άκρων με εντύπωμα, σκληροδαχτυλία και Raynaud. Η βιοψία νεφρού αναδεικνύει αύξηση μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, σκλήρυνση 1 σπειράματος, τμηματικές εναποθέσεις ινικής σχετιζόμενες με φλεγμονώδη κύτταρα. Υπήρχε εστιακή σωληναριακή νέκρωση με διάμεσο οίδημα και βλάβη των ενδο- και διαλοβιακών αρτηριών μεσαίου μεγέθους με εσωτερική πάχυνση και εστιακή ινωτική νέκρωση. Στον ανοσοφθορισμό φάνηκε μικρή ποσότητα IgM και C3 στα αγγειακά τοιχώματα χωρίς σπειραματική συμμετοχή. Η σχέση του σκληροδέρματος και του καρκίνου δεν είναι σαφής. Έχει προταθεί ότι ο transforming growth factor β θεωρείται υπεύθυνος για την αυξημένη δραστηριότητα των γονιδίων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στους ενεργοποιημένους ινοβλάστες στο σκληρόδερμα και φαίνεται ότι παράγεται και από κακοήθειες όπως καρκινώματα του νεφρού, των μαστών και των ωοθηκών (12)

ΕΚΤΟΠΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ

Το νεφρικό λέμφωμα είναι σπάνια οντότητα, καθώς το όργανο δε περιέχει λεμφικό ιστό. Συνήθως βλάπτεται δευτεροπαθώς. Οι Bhat et al περιγράφουν μια περίπτωση 14χρονου με οιδήματα άκρων και προσώπου, διογκωμένους νεφρούς –νεφρομεγαλία, πρωτεϊνουρία αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης και πολυκυτταραιμία. Στη βιοψία παρατηρήθηκαν διηθήματα άτυπων λεμφικών κυττάρων με μέσου μεγέθους πυρήνια και ήπιες μιτώσεις και λίγα μακροφάγα. Η ανοσοιστοχημεία ήταν θετική για ερυθροποιητίνη. Η πολυκυτταραιμία μπορεί να εξηγηθεί από έκτοπη παραγωγή ερυθροποιητίνης ή παραγωγή ερυθροποιητίνης λόγω τοπικής υποξίας (από βλάβη

νεφρικών και αγγειακών κυττάρων) Η πολυκυτταραιμία μπορεί να παρουσιαστεί σαν νεφρωσικό σύνδρομο. Άλλες κακοήθειες που παρουσιάζουν αύξηση της ερυθροποιητίνης είναι το νεφρικό καρκίνωμα, το ηπάτωμα, όγκοι φλοιού επινεφριδίων, φαιοχρωμοκυτώματα ,όγκοι ωοθηκών και ο όγκος του Wilms. (9)

ΣΥΜΠΕΡΑΜΑΤΑ

Ο νεφρός είναι ένα όργανο με ποικίλες λειτουργίες .Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις είναι ένα σύνολο συμπτωμάτων που προκαλούνται από ουσίες που παράγουν τα καρκινικά κύτταρα και διαταράσσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες. Η διάγνωση των παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων στο νεφρό δυσχεραίνεται από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες και τη βεβαρυμένη κλινική εικόνα των ασθενών. Η συχνότητα τους κυμαίνεται από λιγότερο συχνές έως σπάνιες ,παρόλα αυτά αποτελούν σημαντική αιτία θνητότητας, θνησιμότητας και νοσηρότητας. Η ακριβής επίπτωση και ο επιπολασμός είναι δύσκολο να προσδιοριστούν . Η κλινική τους εμφάνιση μπορεί να ποικίλλει από ασυμπτωματικές έως ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια . Συνήθως με τη θεραπεία της νεοπλασίας βελτιώνεται η νεφρική λειτουργία και τα συμπτώματα της παρανεοπλασματικής εκδήλωσης στο νεφρό . Σημαντική είναι η διάκριση της νεφρικής παρανεοπλασματικής εκδήλωσης από πιθανή πρωτοπαθή πάθηση του νεφρού καθώς απαιτείται διαφορετική θεραπεία . Διάφορες εκδηλώσεις έχουν αναφερθεί όπως σπειραματονεφρίτιδες , ηλεκτρολυτικές διαταραχές , συστηματικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις με νεφρική προσβολή, έκτοπη παραγωγή ορμονών . Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν ανοσιακοί μηχανισμοί, όπως αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα στις παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες . Οι παθολογικοί μηχανισμοί δεν είναι ξεκάθαροι για όλες τις εκδηλώσεις και υπάρχει έλλειψη ερευνών , πιθανώς λόγω της σπανιότητας των εκδηλώσεων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι εκδηλώσεις που προκαλούνται από ουσίες εκκρινόμενες από καρκινικά κύτταρα .Η χρονική τους εμφάνιση συνήθως σχετίζεται με τη διάγνωση της νεοπλασίας.Επηρεάζουν έμμεσα τη νεφρική λειτουργία και αρχιτεκτονική μέσω ανοσολογικών μηχανισμών –ανοσοσυμπλεγμάτων,αντισωμάτων,κυτοκινών ,ηλεκτρολυτικών διαταραχων ,συστηματικών εκδηλωσεων και έκτοπης παραγωγής ορμονων .Σκοπός της συγκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ,μέσω αναζήτησης δεδομένων σε βάσεις δεδομενων , είναι η περιγραφή των παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων στο νεφρό κα της παθολογοανατομικής τους εκδήλωσή τους ,καθώς και η αναφορά μερικών περιστατικών για κάθε εκδήλωση από τη βιβλιογραφία

Λέξεις κλειδιά : Παρανεοπλασματικές ,εκδηλώσεις ,σύνδρομα ,νεφρός , σπειραματονεφρίτιδες

Abstract

Paraneoplastic syndromes are manifestations caused by substances released by cancer cells .Neoplasia and paraneoplastic phenomena are usually diagnosed at the same time or with a short time difference between each other .These syndromes affect the renal function and histology indirectly by the production of antibodies ,immune complexes or cytokines or hormones or by causing electrolyte disorders .This review aims ,through research of medical databases ,to describe the renal paraneoplastic syndromes , analyze their pathology and to mention some case reports for each paraneoplastic syndrome.

Key-words:Paraneoplastic ,paraneoplastic syndrome ,renal ,kidney ,glomerulonephritis

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

1. Abboud, I., L. Galicier, A. De Labarthe, A. Dossier, D. Glotz, and J. Verine. "A Paraneoplastic Membranoproliferative Glomerulonephritis with Isolated C3 Deposits Associated with Hairy Cell Leukaemia." *Nephrology Dialysis Transplantation* 25, no. 6 (June 1, 2010): 2026–28. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq153>.
2. Abrich, V., S. Duvuru, and H. J. Swanson. "Limited Scleroderma with Pauci-Immune Glomerulonephritis in the Presence of Renal Cell Carcinoma." *Clinical Medicine & Research* 11, no. 3 (September 1, 2013): 117–19. <https://doi.org/10.3121/cmr.2013.1141>.
3. Arampatzis, Spyridon, Nikolaos Giannakoulas, Vassilios Liakopoulos, Theodoros Eleftheriadis, Panagiota Kourti, Foteini Karasavvidou, Panagiota Matsouka, and Ioannis Stefanidis. "Simultaneous Clinical Resolution of Focal Segmental Glomerulosclerosis Associated with Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab." *BMC Nephrology* 12, no. 1 (December 2011): 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-33>.
4. Asakura, Maki, Tetsu Akimoto, Ken Ohara, Takahiro Masuda, Yuko Ono, Osamu Saito, and Daisuke Nagata. "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis and Malignancy: A Case of a Patient Diagnosed with Renal Failure and Pulmonary Carcinoma Concurrently." *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 14 (January 2021): 117954762110046. <https://doi.org/10.1177/11795476211004604>.
5. Bacchetta, Justine, Laurent Juillard, Pierre Cochat, and Jean-Pierre Droz. "Paraneoplastic Glomerular Diseases and Malignancies." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 70, no. 1 (April 2009): 39–58. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.08.003>.
6. Bacchetta, Justine, Dominique Ranchère, Frédérique Dijoud, and Jean-Pierre Droz. "Mesothelioma of the Testis and Nephrotic Syndrome: A Case Report." *Journal of Medical Case Reports* 3, no. 1 (December 2009): 7248. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-7248>.
7. Barrett, Caroline M. F., Megan L. Troxell, Christopher P. Larsen, and Donald C. Houghton. "Membranous Glomerulonephritis with Crescents." *International Urology and Nephrology* 46, no. 5 (May 2014): 963–71. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0593-x>.
8. Bergmann, Jörg, Dieter Buchheidt, Rüdiger Waldherr, Ole Maywald, Fokko J. van der Woude, Rüdiger Heilmann, and Claude Braun. "IgA Nephropathy and Hodgkin's Disease: A Rare Coincidence. Case Report and Literature Review." *American Journal of Kidney Diseases* 45, no. 1 (January 2005): e16–19. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.007>.
9. Bhat, RiyazAhmad, Imran Khan, Ifan Khan, and MohdAshraf Mir. "Polycythemia, Increased Erythropoietin Levels in a Patient with Renal Lymphoma." *Advanced Biomedical Research* 3, no. 1 (2014): 147. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.135417>.
10. Bomback, S Andrew, MD, MPH, Gerald B Appel, MD. Lupus nephritis: Diagnosis and classification Update. This topic last updated: Nov 15, 2021.
11. Bonkain, F., G. Ena, M. Depierreux, F. D. Debelle, and J. L. Nortier. "Nephrotic Syndrome and Renal Failure as an Unusual Presentation of Solid Tumour." *Clinical Kidney Journal* 3, no. 1 (February 1, 2010): 51–53. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp119>.
12. Booton, Richard, Robin Jeffrey, and Prakash N. Prabhu. "Systemic Sclerosis and Scleroderma Renal Crisis in Association with Carcinoma of the Breast." *American Journal of Kidney Diseases* 34, no. 5 (November 1999): 937–41. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70054-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70054-5).
13. Cambier, J. F. & Ronco, P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1701–1712 (2012). [10.2215/CJN.03770412](https://doi.org/10.2215/CJN.03770412)
14. Chan, Samuel, Kimberley A. Oliver, and Nicholas A. Gray. "An Association between Membranoproliferative Glomerulonephritis and Metastatic Colorectal Carcinoma: A Case Report." *Journal of Medical Case Reports* 10, no. 1 (December 2016): 199. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0979-3>.
15. Chu, J. R., J. E. Dierksen, W. F. Glass, and G. M. Aisenberg. "Association of Membranoproliferative Glomerulonephritis with Mantle Cell Lymphoma." *Case Reports* 2013, no. oct07 1 (October 7, 2013): bcr2013009730–bcr2013009730. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009730>.
16. Constanzo S Linda ,sixth edition physiology 2015 wolter kluwer isbn 13: 9787469832005 p158-163
17. Dabrowski, Dominik, Ekin Ozluk, Silvia Barbeito, and Eric X. Wei. "Focal Segmental Glomerulosclerosis Preceding Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma." Edited by Hiroko Kuwabara. *Case Reports in Pathology* 2020 (October 15, 2020): 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/8811905>.
18. Dhanapriya, Jeyachandran, Thanigachalam Dineshkumar, Ramanathan Sakthirajan, Dhanikachalam Surendar, Natarajan Gopalakrishnan, and T Balasubramanian. "Paraneoplastic Glomerulopathies Associated with Hematologic Malignancies." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 29, no. 2 (2018): 452. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.229260>.
19. Dhaou, BesmaBen, Fatma Boussema, Zohra Aydi, Sonia Ketari, Lilia Baili, FatmaBen Moussa, and Lilia Rokbani. "Renal Paraneoplastic Vasculitis Complicating Lung Adenocarcinoma." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 25, no. 5 (2014): 1065. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.139942>.

20. Diaz, Karla, William Slayton, and Nirupama Gupta. "Minimal Change Disease as Initial Presentation of ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma in a Pediatric Patient." *Case Reports in Oncology* 10, no. 3 (November 6, 2017): 964–72. <https://doi.org/10.1159/000481851>.
21. Dingli, David, Dirk R. Larson, Matthew F. Plevak, Joseph P. Grande, and Robert A. Kyle. "Focal and Segmental Glomerulosclerosis and Plasma Cell Proliferative Disorders." *American Journal of Kidney Diseases* 46, no. 2 (August 2005): 278–82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.004>.
22. Etta, PraveenKumar, Mv Rao, Sujeet Reddy, Swarnalata Gowrishankar, and Neha Agarwal. "Lymphomatous Interstitial Nephritis Coexistent with Paraneoplastic Crescentic Membranoproliferative Glomerulonephritis in a Case of Mantle Cell Lymphoma." *Indian Journal of Nephrology* 30, no. 3 (2020): 192. <https://doi.org/10.4103/ijn.IJN.160.19>.
23. Fang, Ji-Tseng, Yung-Chang Chen, and Swei Hsueh. "LYMPHATIC TUMOR EMBOLI OF PERIRENAL FAT IN PATIENT WITH NEPHROTIC SYNDROME RECEIVING RENAL BIOPSY, ULTIMATELY REVEALED GASTRIC ADENOCARCINOMA WITH MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS." *Renal Failure* 23, no. 5 (January 2001): 743–48. <https://doi.org/10.1081/JDI-100107373>.
24. Farmer, C K T. "Nephrotic Syndrome and Mesenteric Infarction Secondary to Metastatic Mesothelioma." *Postgraduate Medical Journal* 77, no. 907 (May 1, 2001): 333–34. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.907.333>.
25. Farrell, Stern, El-Ghariani, Frankel, Woodrow, Muller, and Cream. "Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes Presenting as Leucocytoclastic Vasculitis: Splenic Lymphoma Presenting as Leucocytoclastic Vasculitis." *Clinical and Experimental Dermatology* 24, no. 1 (January 1999): 19–22. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1999.00398.x>.
26. Fervenza [C Fernando, MD, PhD](#), [Sanjeev Sethi, MD, PhD](#) Membranoproliferative glomerulonephritis: Classification, clinical features, and diagnosis uptodate_{last updated: Jan 28, 2021.}
27. Florenzano, Pablo, Iris R. Hartley, Macarena Jimenez, Kelly Roszko, Rachel I. Gafni, and Michael T. Collins. "Tumor-Induced Osteomalacia." *Calcified Tissue International* 108, no. 1 (January 2021): 128–42. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6>.
28. Ganguli, Anirban, Deirdre Sawinski, and Jeffrey S. Berns. "Kidney Diseases Associated with Haematological Cancers." *Nature Reviews Nephrology* 11, no. 8 (August 2015): 478–90. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.81>.
29. Guerouaz, N., M. Alaoui, M. Raiss, B. Hassam, and K. Senouci. "Systemic Paraneoplastic Vasculitis Secondary to Papillary Carcinoma of the Thyroid." *Clinical and Experimental Dermatology* 41, no. 6 (August 2016): 655–58. <https://doi.org/10.1111/ced.12800>.
30. Hamidou, M A. "Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Vasculitis Associated with Lymphoid Neoplasia." *Annals of the Rheumatic Diseases* 60, no. 3 (March 1, 2001): 293–95. <https://doi.org/10.1136/ard.60.3.293>.
31. Higashihara, Takaaki, Akira Okada, Yasuna Nakamura, Hanako Saigusa, Shiko Homma, Mimiko Matsumura, Taiko Kusano, Akira Shimizu, and Hideki Takano. "Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits without Conspicuous Mesangial Proliferation, Complicated with Squamous Cell Lung Carcinoma." *Internal Medicine* 59, no. 4 (February 15, 2020): 557–62. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2993-19>.
32. Hirokawa, Mitsuyoshi, Takuya Moriya, and Toshiaki Manabe. "MINIMAL CHANGE RENAL DISEASE ASSOCIATED WITH THYMOMA AND PANCREATIC CARCINOMA." *Pathology International* 36, no. 7 (July 1986): 1075–81. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1986.tb00217.x>.
33. Iwanaga, Nozomi, Makoto Kamachi, Keita Fujikawa, Toshiyuki Aramaki, Yasumori Izumi, Kazuhiko Arima, Mami Tamai, et al. "Membranous Glomerulonephritis and Non-Hodgkin's Lymphoma in a Patient with Primary Sjogren's Syndrome." *Internal Medicine* 46, no. 4 (2007): 191–94. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.1835>.
34. Jain, Punit, Rashmi Kanagal-Shamanna, William Wierda, Alessandra Ferrajoli, Michael Keating, and Nitin Jain. "Membranoproliferative Glomerulonephritis and Acute Renal Failure in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia: Response to Obinutuzumab." *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 10, no. 3 (September 2017): 151–54. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2016.05.001>.
35. Jeyabalan, Anushya, Abdallah S. Geara, Noelle V. Frey, Matthew D. Palmer, and Jonathan J. Hogan. "Paraneoplastic Focal Segmental Glomerulosclerosis Associated With Acute Lymphocytic Leukemia." *Kidney International Reports* 4, no. 10 (October 2019): 1494–98. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.010>.
36. Jiang, Y., X. Li, J. Feng, M. Li, O. Wang, X.-P. Xing, and W.-B. Xia. "The Genetic Polymorphisms of XPR1 and SCL34A3 Are Associated with Fanconi Syndrome in Chinese Patients of Tumor-Induced Osteomalacia." *Journal of Endocrinological Investigation* 44, no. 4 (April 2021): 773–80. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01371-w>.
37. Joseph, Deepa, Dubashi Biswajit, Rajesh Nachiappa Ganesh, Sreejith Parameswaran, and Ankit Jain. "Paediatric T Cell Lymphoma with Nephrotic Syndrome: A Rare Association." *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 30, no. 1 (March 2014): 45–47. <https://doi.org/10.1007/s12288-012-0185-4>.
38. Kancharla, Pragnan, B.K. Surapaneni, M. Goldfinger, K. Hennrick, and David J. Ozeri. "Paraneoplastic Seronegative Pauci-Immune Glomerulonephritis Associated with Lung Adenocarcinoma Responds to Rituximab: A Case Report." *Case Reports in Oncology* 11, no. 2 (June 13, 2018): 372–77. <https://doi.org/10.1159/000490101>.

39. Kierszenbaum AL, Tress LL : *Histology and cell biology: an introduction to pathology*, ed 3, Elsevier inc ISBN 978-960-489-240-2.p514-531
40. Khurana, Arushi, Valentina Robila, Hugh D. Massey, and Asit K. Paul. "Paraneoplastic Glomerulonephropathy Associated With Renal Cell Carcinoma." *JCO Oncology Practice* 16, no. 2 (February 2020): 87–89. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00464>.
41. Kourelis TV, Gertz M, Zent C et al. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013; 88: 375–378 [10.1002/ajh.23413](https://doi.org/10.1002/ajh.23413)
42. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell, Robbins Βασική Παθολογική Ανατομία Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, 8^η έκδοση 2011, ISBN 978-960-394-682-3 ΣΕΛ 591-602
43. Lai, W.L., Yeh, T.H., Chen, P.M., Chan, C.K., Chiang, W.C., Chen, Y.M., Wu, K.D., Tsai, T.J., 2015. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of the Formosan Medical Association* 114, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.ifma.2014.11.002>
44. Lee, Hyo Jin, Seokho Yoon, Bong-Hoi Choi, Seunghye Lee, Sehyun Jung, Ha Nee Jang, Se-Ho Chang, and Hyun-Jung Kim. "Case Report: Acute Kidney Injury Due to Chronic Milk-Alkali Syndrome in a Patient With Colon Cancer." *Frontiers in Medicine* 9 (February 4, 2022): 834107. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.834107>.
45. Li, Jennifer, Marille Umakanathan, Chow Heok P'ng, Winny Varikatt, Fiona Kwok, Ming-Wei Lin, and Mirna Vucak-Dzumhur. "Cryoglobulinemic Glomerulonephritis Associated With Nodal and Renal Infiltration by T-Cell Lymphoma of T-Follicular Helper Phenotype: A Case Report." *American Journal of Kidney Diseases* 72, no. 4 (October 2018): 606–11. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.024>.
46. Li, Jordan Y.Z., Tuck Y. Yong, Bryone J. Kuss, Sonja Klebe, Dusan Kotasek, and Jeffrey A.J. Barbara. "Malignant Pleural Mesothelioma with Associated Minimal Change Disease and Acute Renal Failure." *Renal Failure* 32, no. 8 (September 2010): 1012–15. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.502275>.
47. Lin, Fang-Chi, Shi-Chuan Chang, Jinn-Yang Chen, and An-Hang Yang. "The Association of Non-Small Cell Lung Cancer, Focal Segmental Glomerulosclerosis, and Platelet Dysfunction." *The American Journal of the Medical Sciences* 324, no. 3 (September 2002): 161–65. <https://doi.org/10.1097/00000441-200209000-00008>.
48. Loi, Sherene, Gregory J Perry, Hugo Standish, and John Dowling. "Glomerulosclerosis: A Paraneoplastic Phenomenon?" *Nephrology* 9, no. 6 (December 2004): 387–91. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2004.00328.x>.
49. Madrazo-Ibarra Antonio, Vaitla Pradeep *Histology, Nephron StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Nov 21 PMID: 32119298 Bookshelf ID: [NBK554411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119298/)
50. Magyarlaki, T., B. Kiss, I. Buzogány, A. Fazekas, F. Sükösd, and J. Nagy. "Renal Cell Carcinoma and Paraneoplastic IgA Nephropathy." *Nephron* 82, no. 2 (1999): 127–30. <https://doi.org/10.1159/000045388>.
51. Mimura, Imari, Akihiro Tojo, Satoshi Kinugasa, Toshiro Fujita, and Hiroshi Uozaki. "Renal Cell Carcinoma in Association With IgA Nephropathy in the Elderly." *The American Journal of the Medical Sciences* 338, no. 5 (November 2009): 431–32. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ae1b12>.
52. Montague, Emily, Kimberley Hockenhull, Angela Lamarca, Tamer Al-Sayed, and Richard A Hubner. "Duodenal Neuroendocrine Tumour Associated with Minimal Change Glomerulonephritis." *BMJ Case Reports* 12, no. 8 (August 2019): e227987. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227987>.
53. Morales, Manuel, and Victor Garcia-Nieto. "Hypouricemia and Cancer." *Oncology* 53, no. 4 (1996): 345–48. <https://doi.org/10.1159/000227585>.
54. Morel, Antoine, Marie-Sophie Meuleman, Anissa Moktefi, and Vincent Audard. "Renal Diseases Associated with Hematologic Malignancies and Thymoma in the Absence of Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposits." *Diagnostics* 11, no. 4 (April 15, 2021): 710. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040710>.
55. Myoga, Hiroaki, Tetsu Akimoto, Naoko Mato, Takakiyo Nakaya, Takuya Murakami, Hiromichi Yoshizawa, Saki Nakagawa, et al. "Nephrotic Syndrome and a Retroperitoneal Mass: A Case Report of a Patient with Recurrent Invasive Thymoma." *Internal Medicine* 56, no. 24 (2017): 3317–22. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9224-17>.
56. Nagaharu, Keiki, Yuka Sugimoto, and Keiki Kawakami. "A Rare Case of Immunotactoid Glomerulopathy Associated with Hodgkin Lymphoma." Edited by Yoshihide Fujigaki. *Case Reports in Nephrology* 2021 (May 6, 2021): 1–4. <https://doi.org/10.1155/2021/5527966>.
57. Nakayama, S. Yokote, T. Kobayashi, K. Hirata, Y. Akioka, T. Hiraoka, N. Oka, S. Miyoshi, T. Takubo, T. Tsuji, M.; et al. Minimal-change nephrotic syndrome preceding Hodgkin lymphoma by 5 years with expression of tumor necrosis factor α in Hodgkin-Reed-Sternberg cells. *Hum. Pathol.* 2010, 41, 1196–1199. [10.1016/j.humpath.2010.01.021](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.01.021)
58. Ng, Monica Suet Ying, Leo Francis, Elango Pillai, and Andrew John Mallett. "Paraneoplastic Immunoglobulin A Nephropathy and Associated Focal Segmental Glomerulosclerosis in Asymptomatic Low Volume B-Cell Lymphoma – a Case Report." *BMC Nephrology* 19, no. 1 (December 2018): 224. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1034-y>.
59. Ngoh, C. L. Y., G. H. S. Goh, and W. K. Wong. "Paraneoplastic Relapsing Minimal Change Disease Associated with Type A Thymoma in an Elderly Patient: A Case Report and Literature Review." *The Medical Journal of Malaysia* 74, no. 1 (February 2019): 97–98. PMID: 30846674
60. Okada, Akira, Takaaki Higashihara, Taiko Kusano, Koji Takemura, Hanako Saigusa, Sayako Maruno, Mimiko Matsumura, Takeo Suzuki, Akira Shimizu, and Hideki Takano. "IL-6-Producing Renal Cell

- Carcinoma Causing Renal and Endocrine Paraneoplastic Syndromes." *Internal Medicine* 58, no. 13 (July 1, 2019): 1953–60. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2000-18>.
61. Oliveira Filgueira, Pedro Henrique de, Leonardo Fernandes Vasconcelos, Geraldo Bezerra da Silva, and Elizabeth De Francesco Daher. "Paraneoplastic Syndromes and the Kidney." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 21, no. 2 (March 2010): 222–31. PMID: 20228504
 62. Pani, Antonello, Camillo Porta, Laura Cosmai, Patrizia Melis, Matteo Floris, Doloretta Piras, Maurizio Gallieni, Mitchell Rosner, and Claudio Ponticelli. "Glomerular Diseases and Cancer: Evaluation of Underlying Malignancy." *Journal of Nephrology* 29, no. 2 (April 2016): 143–52. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0234-9>.
 63. Pertuiset, Edouard, Frédéric Lioté, Elisabeth Launay-Russ, Farid Kemiche, Isabelle Cerf-Payrastre, and Anne-Marie Chesneau. "Adult Henoch-Schönlein Purpura Associated with Malignancy." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 29, no. 6 (June 2000): 360–67. <https://doi.org/10.1053/sarh.2000.6988>.
 64. Pollock, C.A., L.S. Ibels, J.A. Levi, R. P. Eckstein, and P. Wakeford. "Acute Renal Failure Due to Focal Necrotizing Glomerulonephritis in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma." *Nephron* 48, no. 3 (1988): 197–200. <https://doi.org/10.1159/000184911>.
 65. Ponge, T., D. Boutoille, A. Moreau, P. Germaud, G. Dabouis, T. Baranger, and J. Barrier. "Systemic Vasculitis in a Patient with Small-Cell Neuroendocrine Bronchial Cancer." *European Respiratory Journal* 12, no. 5 (November 1, 1998): 1228–29. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12051228>.
 66. Quenneville, Louise A., and Alex B. Magil. "Renal Failure Due to T-Cell Mediated Lymphocytic Vasculitis: An Unusual Complication of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia." *American Journal of Kidney Diseases* 36, no. 3 (September 2000): e17.1-e17.5. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.16219>.
 67. Rahman, Saad Ur, Muhammad Khawar Sana, Zabreen Tahir, Aamir Ali, and Pir Ahmad Shah. "Paraneoplastic Syndromes in Cholangiocarcinoma." *World Journal of Hepatology* 12, no. 11 (November 27, 2020): 897–907. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.897>.
 68. Rees, Matthew J, Adam Steinberg, Evange Romas, Sharon Ford, Veena Roberts, and Francesco L Ierino. "Paraneoplastic Systemic Lupus Erythematosus Associated with Colorectal Cancer." *Oxford Medical Case Reports* 2019, no. 2 (February 1, 2019). <https://doi.org/10.1093/omcr/omy131>.
 69. Reshi, A. R., S. A. Mir, A. A. Gangoo, S. Shah, and K. Banday. "Nephrotic Syndrome Associated with Transitional Cell Carcinoma of Urinary Bladder." *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 31, no. 3 (January 1, 1997): 295–96. <https://doi.org/10.3109/00365599709070351>.
 70. Rosner H Mitchell, Perazella A Mark, Magee C Colm "Overview of kidney disease in the cancer patient" UpToDate^(This topic last updated: Sep 13, 2021)
 71. Ryu, Jung-Hwa, Soon Sup Chung, Dong-Ryeol Ryu, Seung-Jung Kim, Duk-Hee Kang, Sun Hee Sung, and Kyu-Bok Choi. "A Case of Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Metastatic Colon Cancer." *The Korean Journal of Internal Medicine* 28, no. 2 (2013): 254. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.2.254>.
 72. Safadi, Rifaat, Olga Gotsman, Michael Friedlaender, Dvora Rubinger, and Mordecai Popovtzer. "Renal Failure, Paraproteinemia, and Lung Squamous Cell Carcinoma." *Renal Failure* 19, no. 3 (January 1997): 495–98. <https://doi.org/10.3109/08860229709047737>.
 73. Sakamoto, Kazuhiro, Hiroharu Suzuki, and Tadao Jojima. "Membranous Glomerulonephritis Associated with Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma: Report of a Case." *Surgery Today* 30, no. 12 (December 10, 2000): 1124–26. <https://doi.org/10.1007/s005950070014>.
 74. Sardhara, Jayesh, Mukesh Shukla, Janmejay Jamdar, Awadhesh Kumar Jaiswal, Sushila Jaiswal, Anupma Kaul, Kamlesh Singh Bhaisora, Kuntalkanti Das, Anant Mehrotra, and Sanjay Behari. "Paraneoplastic Nephrotic Syndrome in a Patient with Planum Sphenoidale Meningioma." *Asian Journal of Neurosurgery* 13, no. 3 (2018): 864. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.238080>.
 75. Schneider, B. F., W. F. Glass, C. H. Brooks, and K. G. Koenig. "Membranous Glomerulonephritis Associated with Testicular Seminoma." *Journal of Internal Medicine* 237, no. 6 (June 1995): 599–602. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb00891.x>.
 76. Soldarini, Martina, Lucia Farina, Augusto Genderini, and Niccolo Bolli. "A Rare Case of Atypical Chronic Lymphocytic Leukaemia Presenting as Nephrotic Syndrome." *BMJ Case Reports*, July 14, 2017, bcr-2016-218850. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218850>.
 77. Song, Fei, Chuan Liu, Junyong Zhang, and Zili Hu. "Renal Cell Carcinoma with Nephrotic Syndrome: A Case Report and Literature Review." *Translational Andrology and Urology* 9, no. 3 (June 2020): 1459–65. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.41>.
 78. Sultan-Bichat, N., V. Vuible, A. Winckel, J. Journet, A.-L. Goedel, A. Khoury, P. Bernard, and F. Grange. "Glomérulonéphrite extramembraneuse paranéoplasique au cours d'un mélanome." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 138, no. 1 (January 2011): 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.jannder.2010.10.024>.
 79. Tadokoro, Akira, Tomoya Ishii, Takayuki Takahama, Naoki Watanabe, Koshiro Takano, Nobuhiro Kanaji, Osamu Imataki, Hiroaki Dobashi, Shuji Bandoh, and Takuya Matsunaga. "Paraneoplastic Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient with Lung Adenocarcinoma." *Internal Medicine* 52, no. 17 (2013): 1953–56. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0485>.
 80. Taguchi, Shinya, Yoshiki Koshikawa, Shoya Ohyama, Hiroko Miyachi, Hiroaki Ozawa, and Hiroaki Asada. "Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy after Resection of

- Rectal Cancer: A Case Report." *BMC Nephrology* 20, no. 1 (December 2019): 43. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1236-y>.
81. Taniguchi, Ken, Hikaru Fujioka, Yasuhiro Torashima, Junzo Yamaguchi, Kunihide Izawa, and Takashi Kanematsu. "Rectal Cancer with Paraneoplastic Nephropathy: Association of Vascular Endothelial Growth Factor." *Digestive Surgery* 21, no. 5–6 (2004): 455–57. <https://doi.org/10.1159/000083474>.
 82. Taoka, Masataka, Nobuaki Ochi, Ayaka Mimura, Naruhiko Ichiyama, Yasunari Nagasaki, Nozomu Nakagawa, Hidekazu Nakanishi, et al. "IgA Vasculitis in a Lung Cancer Patient During Chemoradiotherapy." *Therapeutics and Clinical Risk Management Volume 17* (June 2021): 571–75. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S308771>.
 83. Texier, Frédéric, Sébastien Dharancy, François Provot, David Augusto, Pierre-Eugène Mortier, Philippe Mathurin, Marie-Christine Copin, and Jean-Claude Paris. "Glomérulonéphrite extra-membraneuse paranéoplasique compliquant un carcinome hépato-cellulaire." *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 28, no. 6–7 (June 2004): 605–7. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(04\)95019-1](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(04)95019-1).
 84. Tucci, Marco, Stefania Stucci, Simona Vallarelli, Loreto Gesualdo, Oronzo Brunetti, Angelo Paolo Dei Tos, and Francesco Silvestris. "Paraneoplastic Focal Segmental Glomerulosclerosis in Sarcomatoid Renal Cell Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 14 (May 10, 2015): e66–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.0413>.
 85. Vankalakunti, M, S Vishwanath, A Rohan, S Rampure, R Bonu, K Babu, and Hs Ballal. "Spectrum of Renal Involvement in Hematolymphoid Neoplasms: Renal Biopsy Findings of 12 Cases." *Indian Journal of Nephrology* 25, no. 4 (2015): 201. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.139093>.
 86. Vigneau, C, E Dugas, E Maury, H Sokol, G Offenstadt, J Rossert, and B Guidet. "Renal Cortical Necrosis Related to Paraneoplastic Antiphospholipid Syndrome." *American Journal of Kidney Diseases* 47, no. 6 (June 2006): 1072–74. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.184>.
 87. Wanchoo, Rimda, Carolina Bernabe Ramirez, Jacqueline Barrientos, and Kenar D Jhaveri. "Renal Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia." *Clinical Kidney Journal* 11, no. 5 (October 1, 2018): 670–80. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy026>.
 88. Wang, Jing, Yang Liu, Nian Liu, Menghan Gao, and Hang Yuan. "Paraneoplastic Immunoglobulin A Nephropathy in a Patient with Lung Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review." *Journal of International Medical Research* 49, no. 4 (April 2021): 0300060521996866. <https://doi.org/10.1177/0300060521996866>.
 89. Wasserman, Jason K., Bibiana Purgina, Chi K. Lai, Denis Gravel, Alyssa Mahaffey, Diana Bell, and Simion I. Chiosea. "Phosphaturic Mesenchymal Tumor Involving the Head and Neck: A Report of Five Cases with FGFR1 Fluorescence In Situ Hybridization Analysis." *Head and Neck Pathology* 10, no. 3 (September 2016): 279–85. <https://doi.org/10.1007/s12105-015-0678-1>.
 90. Yangui, I., S. Msaad, M. Smaoui, S. Makni, K. Kammoun, A. Khébir, T. Boudawara, and A. Ayoub. "Carcinome à petites cellules du poumon et syndrome néphrotique d'évolution rapidement fatale." *Revue de Pneumologie Clinique* 63, no. 5 (October 2007): 331–34. [https://doi.org/10.1016/S0761-8417\(07\)74212-8](https://doi.org/10.1016/S0761-8417(07)74212-8).
 91. Yeo, See Cheng, Khoon Leong Chuah, Hwei Yee Lee, and Adrian Liew. "An Unusual Case of Glomerulonephritis in a Patient with Non-Hodgkin Mucosal Associated Lymphoid Tissue (MALT) B-Cell Lymphoma." *BMC Nephrology* 14, no. 1 (December 2013): 158. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-158>.
 92. Zhang, Zao, Ting Gong, Helmut G. Rennke, and Rick Hayashi. "Duodenal Schwannoma as a Rare Association With Membranous Nephropathy: A Case Report." *American Journal of Kidney Diseases* 73, no. 2 (February 2019): 278–80. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.003>.
 93. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΗΣ Γ ΙΩΑΝΝΗΣ ,ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ,2009 ,ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΧ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ ISBN 978-960-399-928-7 ΣΕΛ 13-14
 94. Σακελλαρίου Στρατηγόυλα Βασικά στοιχεία λειτουργικής ανατομίας και ιστολογίας ανά σύστημα διαλεξι μεταπτυχιακού διαφάνεια v85 νεφρώνας

