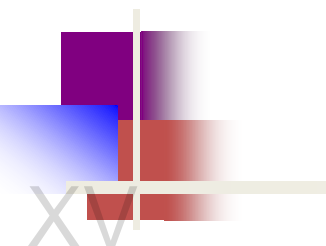


СЗГМУ им. И.И. Мечникова

- Кафедра внутренних болезней и нефрологии



**Поражение почек при хроническом
лимфолейкозе: клинический случай и
литературный обзор**

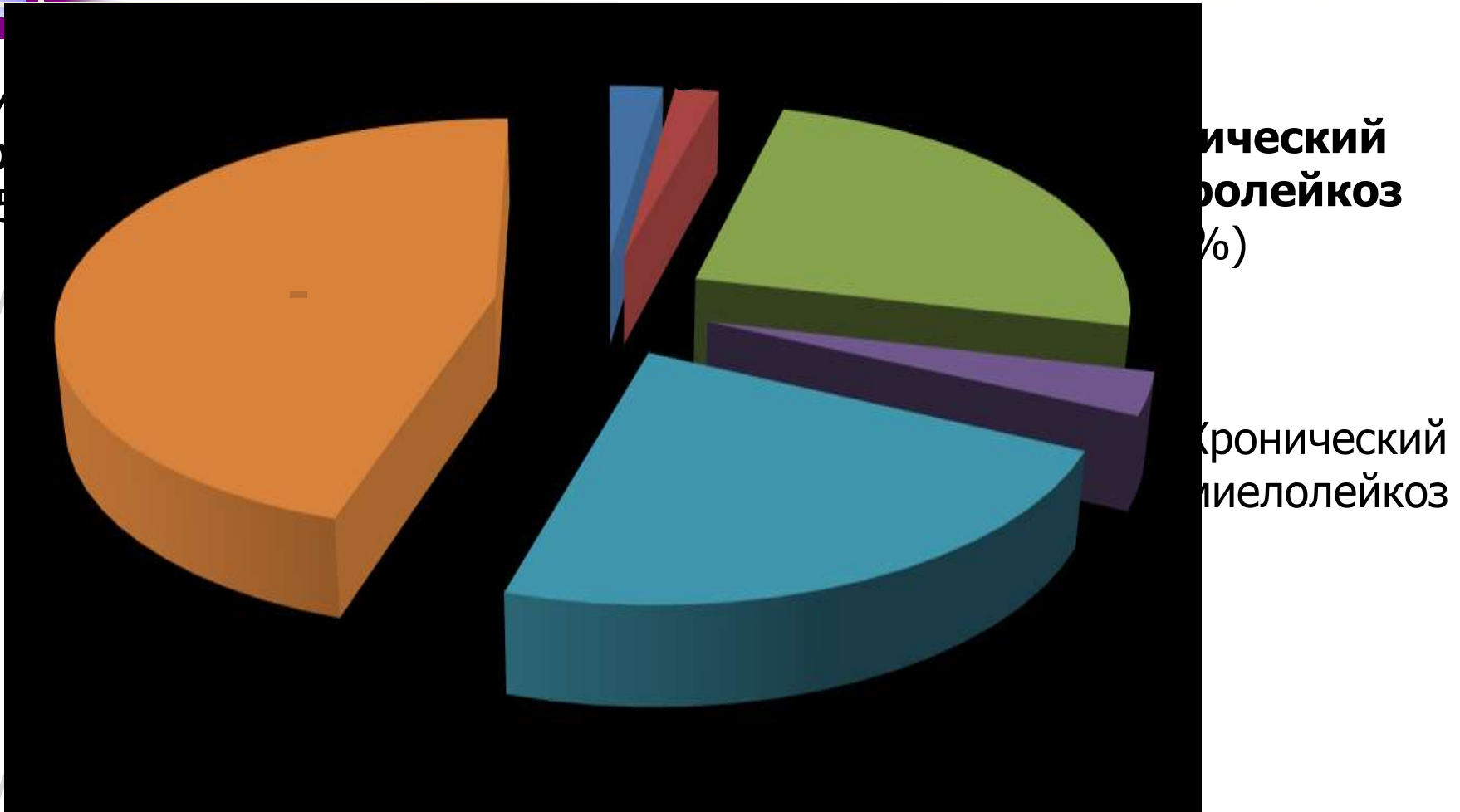
Л.И. Аниконова, В.Ю. Ряснянский

XV Северо-Западная нефрологическая школа РДО

7-10 июня 2016

Встречаемость нефротического синдрома при лейкозах и лимфомах

(анализ 214 случаев; амилоидоз из анализа исключен)



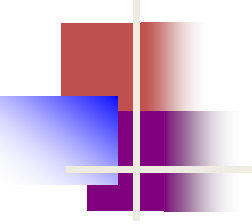
Mallouk A, et al. Clin Exp Nephrol (2006) 10:284-89

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- ХЛЛ – самый частый вид лейкозов у взрослых
- Заболеваемость в Европе 4-30/100 000/год
- Медиана возраста на момент установления диагноза - 69 лет (меньше в России)
- ХЛЛ - В-клеточная опухоль из мелких лимфоцитов с примесью пролимфоцитов и параиммунобластов
- Диагноз устанавливается на основе анализа крови и иммунофенотипического исследования
- Критерии диагноза:
 - $>5,0 \times 10^9/\text{л}$ В-лимфоцитов в периф. крови
 - экспрессия клетками Ag CD5 и В-клеточных маркеров CD19, CD20 и CD23

XV

Клинический случай



Мужчина 51 года госпитализирован в отделение нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова 22.09.2015

XV

Жалобы при поступлении

- на массивные отеки нижних конечностей,
- прибавку веса в 15 кг за 2 недели, одышку при незначительной физической нагрузке, ортопноэ,
- общую слабость.

XV

-

XV Anamnesis morbi

- В 2009 г. при диспансеризации выявлен лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом - $69 \times 10^9/\text{л}$ (при $N < 4,0 \times 10^9/\text{л}$)
- Стационарное обследование в ноябре 2009 в отделении гематологии ГБ №31;

Диагноз:

**В-клеточный хронический лимфолейкоз
II стадия (Rai).**

Диагноз подтвержден следующими результатами обследования

Проточная цитофлюориметрия:

В периферической крови трансформированные клетки с общим суммарным иммунофенотипом **CD45** (*moderate*), **CD5⁺**, **CD19⁺**, **CD20⁺**, **CD23⁺** с коэкспрессией на части клеток **CD22** (CD10-, CD11c-, CD25-, CD103-, HLA-DR-)

Заключение: Описываемые клетки соответствуют иммунофенотипическому диагнозу В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз.

МСКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза: Увеличение л/узлов в подмышечных, паховых областях, по ходу подвздошных сосудов (*мах.* 1,8 см).

Цитогенетическое (FISH) исследование:

Нормальный кариотип 46 XY

XV



- В дальнейшем наблюдался гематологом по месту жительства, специфическое лечение не проводилось.
- В течение 6 лет (март 2009-сентябрь 2015) существенных изменений в состоянии не отмечал (число лимфоцитов периферической крови: $35-108-66 \times 10^9/\text{л}$, при норме $<4 \times 10^9/\text{л}$).

XV

- С 05.09.2015 стал отмечать нарастание отеков, одышки, прибавку веса до 15 кг; в анализах мочи выявлена протеинурия.
- 22.09.15 г. госпитализирован в связи с признаками нефротического синдрома

XV

XV

-



Anamnesis vitae

Профессия: журналист, работает главным редактором районной газеты.

Женат, детей нет.

XV

-

Сопутствующая патология:

ИБС, постинфарктный кардиосклероз (не-Q-ИМ в 2002).

Гипертоническая болезнь III ст., (АГ 2ст.).

Хронический тонзиллит.

XV

-

Периферические отеки

Одышка, ортопное

Асцит, гидроторакс

Лимфоузлы: подчелюстные, подмышечные, брюшной полости, паховые, внутригрудные

Печень

Селезенка

Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (N 1,0-4,8)

Гемоглобин, г/л

Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$

СПБ, г/24 ч

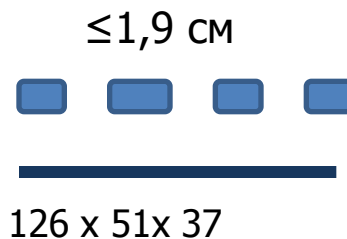
Альбумин крови, г/л

Креатинин, ммоль/л

рСКФ-ЕРІ, мл/мин

Холестерин, ммоль/л

АД, мм Hg



$69 \times 10^9/\text{л}$

143

216

N

38

0,08

98

5,1

150-130/100-90

Анасарка

КТ: в плевр.полостях слой 24-22мм

до 6,8 см (КТ: л/у, деформирующие мочевой пузырь; сдавление v.portae)

>3см

по Курлову 16x11x10 см

146x109x63 мм (УЗИ)

$84 \rightarrow 144 \times 10^9/\text{л}$

160

290

5,2 \rightarrow 32,7

22 \rightarrow 20

0,108 \rightarrow 0,320

69 \rightarrow 18 (?)

9,8

150/100

XV

ЭКГ 23.09.15

Синусовый ритм. Косвенные признаки ГЛЖ. Местные нарушения внутрижелудочковой проводимости

УЗИ почек 29.09.15

RD 128×52 мм

RS 130×54 мм

Паренхима 21 мм

20 мм

Заключение: увеличение размеров почек без изменения эхоструктуры и деформации ЧЛС.

МСКТ грудной клетки и брюшной полости 29.09.15

Заключение: КТ картина внутригрудной, забрюшинной и тазовой лимфаденопатии. Двусторонний гидроторакс. Отек подкожножировой клетчатки. Добавочный сегмент печени? V.portae 17 мм. Селезенка 146×109×63 мм.

XV

Результаты дополнительного обследования

<i>Показатель</i>	<i>15.10.201</i>	<i>Рефер.знач.</i>
	<i>5</i>	
Комплемент С3, г/л	0,99	0,9-1,8
С4, г/л	0,37	0,1-0,4
АНЦА к протеиназе -3	1,3	0-5
АНЦА к миелопероксидазе	2,67	0-5
Свободные κ-цепи Ig в моче, мкг/мл	3,12	3-8
Свободные λ-цепи Ig в моче, мкг/мл	11,03	0,3-4,2
Свободные κ-цепи Ig в сыворотке крови, мкг/мл	11,0	3,35-27,3
Свободные λ-цепи Ig в сыворотке крови, мкг/мл	27,0	
Криоглобулины, мкг/мл	Не обнаружены	

Тесты на маркеры вирусов гепатита В и С – отрицательные

XV

Диагноз

Основной диагноз:

В-клеточный хронический лимфолейкоз, стадия В по Vinet, прогрессирование.

ХЛЛ- ассоциированная нефропатия. Нефротический синдром. ОПП стадия 3.

Сопутствующий диагноз:

ИБС, постинфарктный кардиосклероз (2002).

Гипертоническая болезнь III ст., АГ 2ст. Риск ССО4.

Хронический тонзиллит.

XV

-

XV

-

Миелограмма 15.10.15

- Костномозговой пунктат гиперцеллюлярный.
- Субтотальная лимфоидная инфильтрация (78,8%), преимущественно за счет зрелых форм (77,4%), единичных переходных (1,4%).
- Единичные лимфоидные элементы с неправильными ядрами, сглаженной структурой хроматина, серо-голубой цитоплазмой.
- Гранулоцитарный росток подавлен (13,6%), эритроидный - сужен (4,8%).

Заключение. Данные миелограммы и периферической крови свидетельствуют о лейкемизации зрелой лимфоидной опухоли, можно думать о прогрессировании заболевания

Проточная цитофлюориметрия

- В периферической крови лимфоциты составляют около 65% от всех ЯСК ($L 162,0 \times 10^9/\text{л}$). Среди лимфоцитов выявлена В-клеточная популяция (90,56% от лимфоцитов) с aberrantным фенотипом.
- **Суммарный иммунофенотип:** CD19⁺ CD5⁺ sKappa⁺ CD23⁺ CD200⁺ CD22dim⁺ CD20dim^{-/+} CD79b⁻ FMC7^{+/-} CD38dim⁺.

Заключение. Суммарный иммунофенотип наиболее соответствует В-клеточному хроническому лейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов

FISH-исследование

Заключение. Патология не обнаружена
[отсутствуют del(17p), t(11,14), t(11q,v), del(11q), del(13q)]

Показания к началу терапии ХЛЛ

1. Один или более симптомов интоксикации

- Потеря массы тела >10 кг за 6 мес
- Субфебрильная лихорадка без признаков инфекции
- Ночные поты без признаков инфекции

2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга

3. Аутоиммунная анемия и/тромбоцитопения, резистентные к преднизолону

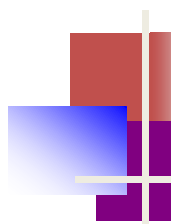
4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное ее увеличение

5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия

6. Прирост лимфоцитов более, чем на 50% за 2 мес

XV

-



- С учетом развитие вторичного ГН на фоне ЛПЗ, принято решение о начале специфической терапии - индукционного курса Ритуксимабом (монотерапия)

- **Ритуксимаб (375мг/м²) по 800мг**

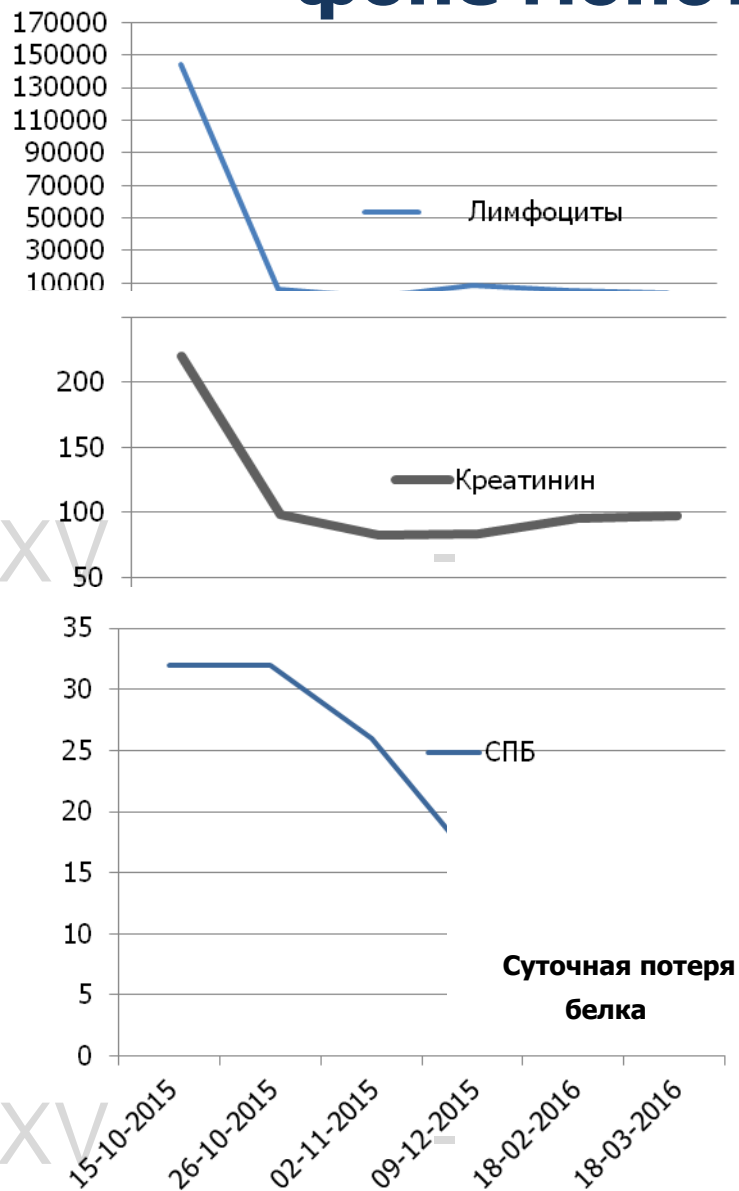
- 1 раз в неделю №4 (15.10, 22.10, 29.10, 05.11.2015)
- 1 раз в 2 нед №1 (23.12.15)

XV

XV

-

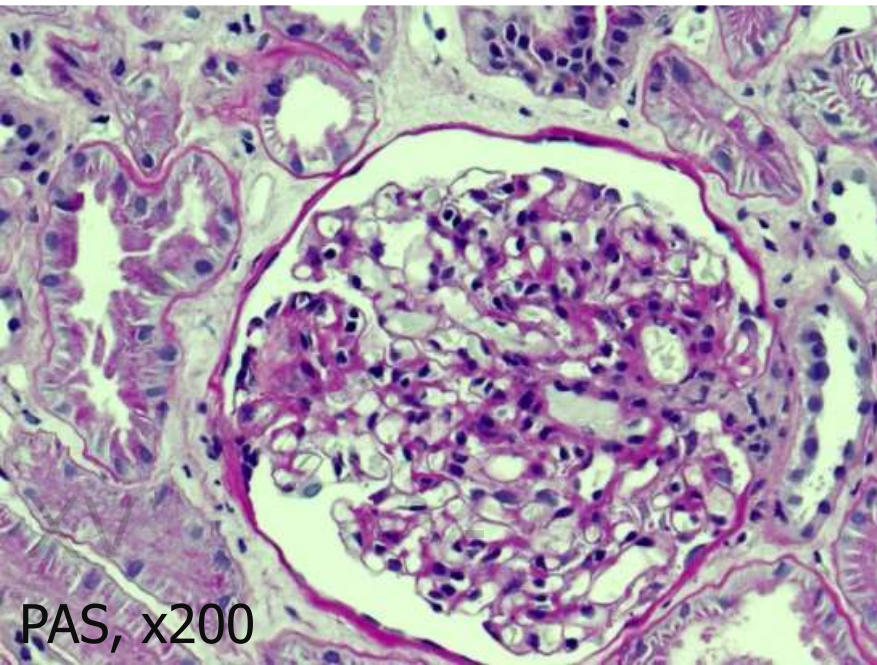
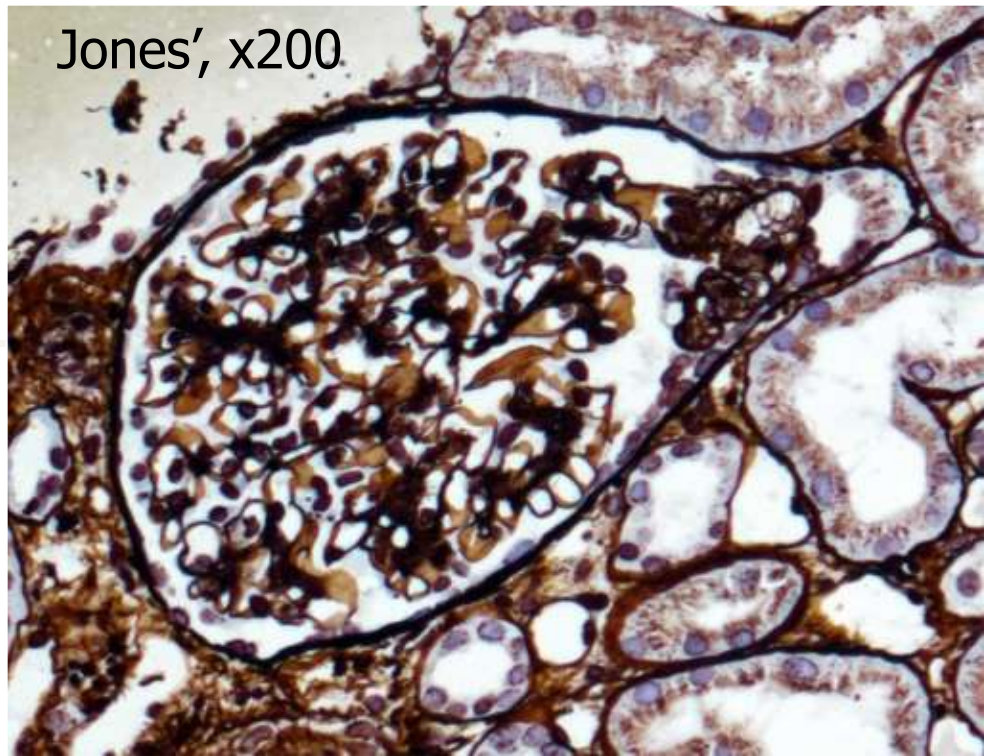
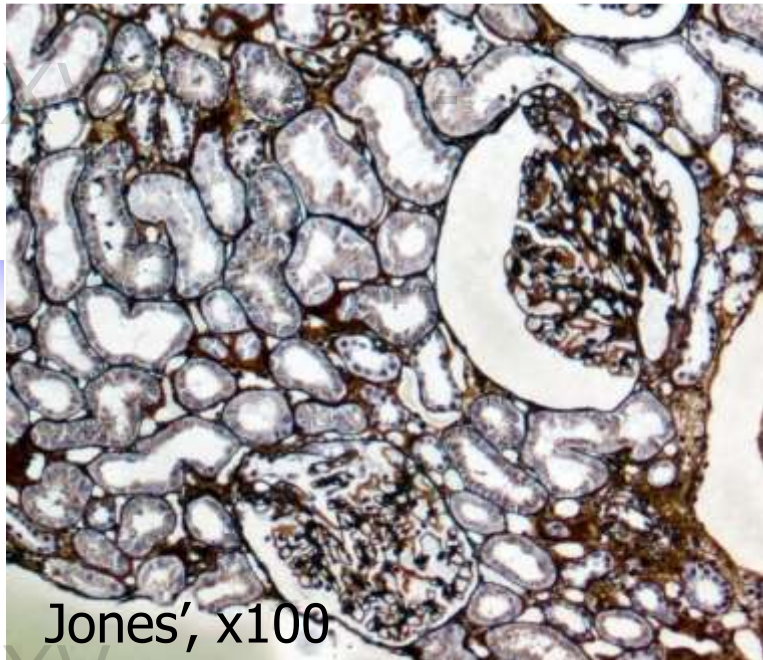
Динамика лабораторных показателей на фоне монотерапии ритуксимабом



После 2-х введений РТХ -

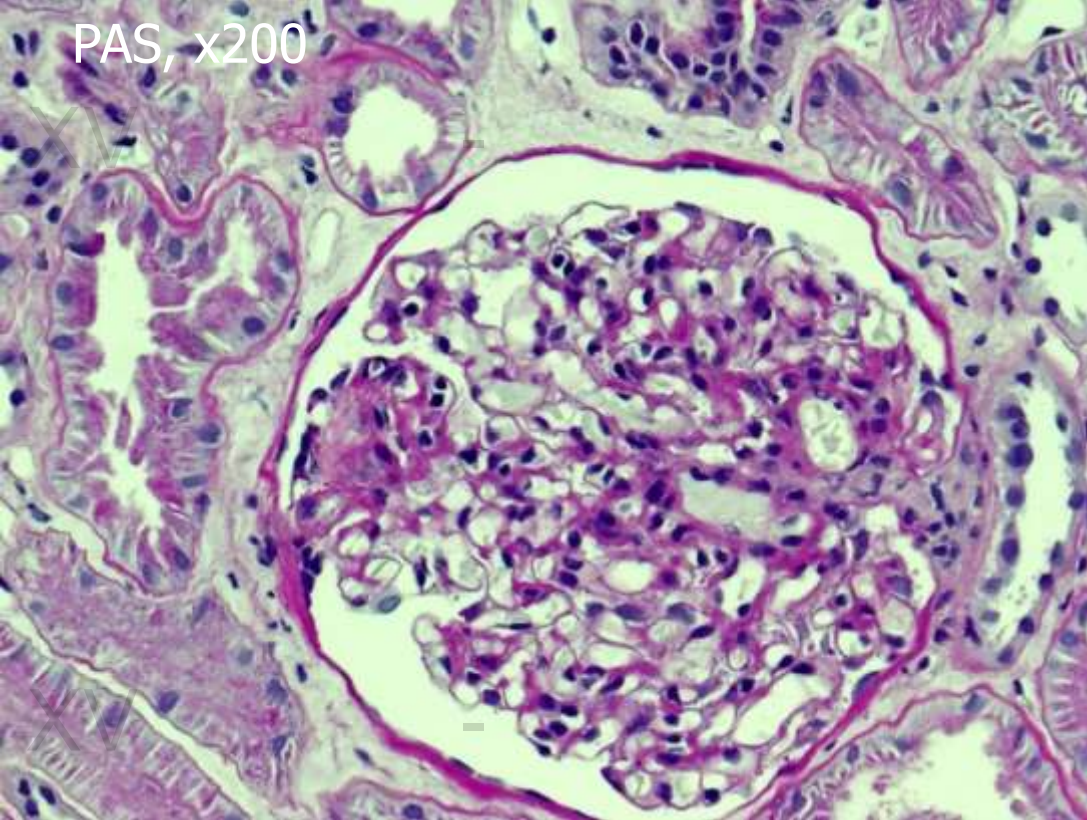
- лимфоциты 144 → 6,4 × 10⁹/л,
- sCr 320 → 100 мкмоль/л,
- регрессия отечного синдрома.

В связи с сохраняющейся протеинурией нефротического уровня 15.12.15 г. пациенту выполнена нефробиопсия



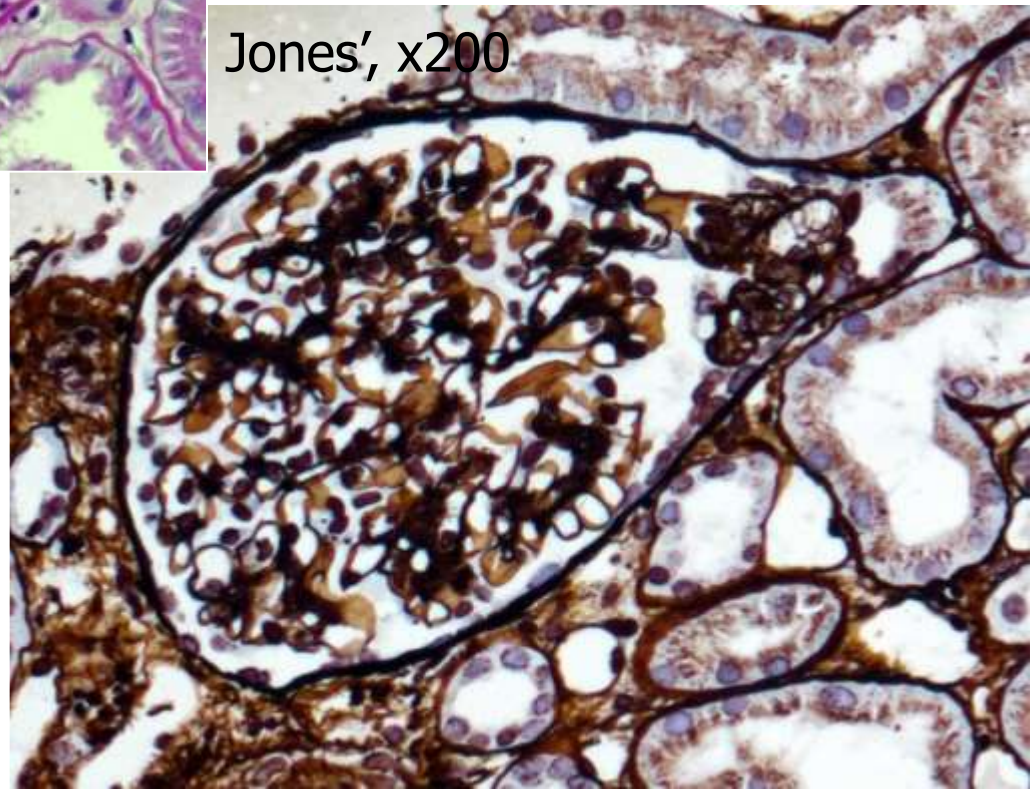
*Световая микроскопия пациента К, 51.
Получены 23 клубочка; полностью
склерозированы 3 (13%).*

PAS, x200

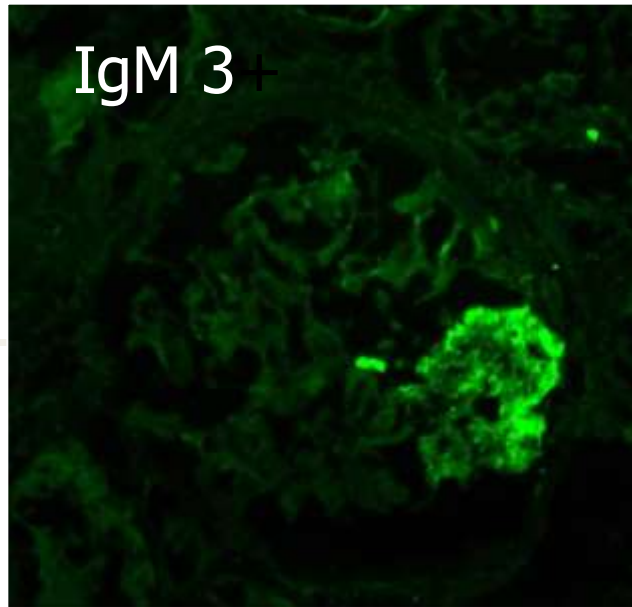
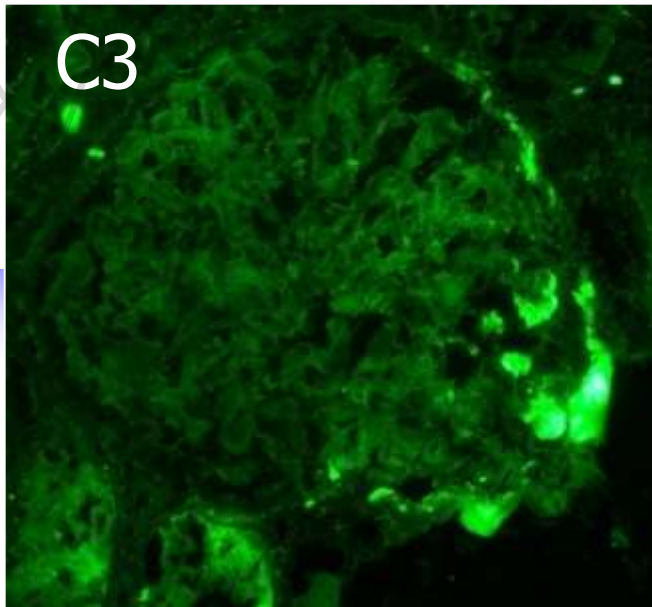


В тубулярном полюсе 5 (22%) клубочков (СМ-3, ИФ-2) сегментарный склероз в промежуточной и поздней стадиях эволюции: умеренная гипертрофия подоцитов, «пенистые» клетки в просветах вовлеченных капилляров, инсудативные изменения и формирование сращений с капсулой клубочков. Мультифокальное о. повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и уплощения клеток

Jones', x200



- Клубочки значительно увеличены;
- с одноконтурной капиллярной стенкой;
- с фокальным и сегментарным незначительным расширением Мз пространства за счет Мз матрикса и слабовыраженной гиперклеточности;
- без признаков эндокапиллярной гиперклеточности и
- без формирования полулуний.



Иммунофлюорисценция
В участках сегментарного гломерулосклероза экспрессия IgM 3+ и C3 4+.
В стенках артериол – диффузная субэндотелиальная экспрессия C3 3+.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Гистологическая картина ФСГС (22%), вариант "tip-lesion", с мультифокальным острым повреждением канальцев, незначительным тубулоинтерстициальным фиброзом (20%) и выраженным артериоло-артериосклерозом; полный склероз 13% клубочков.

Комментарий: развитие tip-варианта ФСГС вторично по отношению к ХЛЛ-ассоциированной диффузной подоцитопатии, сопровождающейся тяжелой протеинурией и гиперфилтрацией.

Признаков иммунокомплексного и парапротеинемического поражения в представленном материале нет.

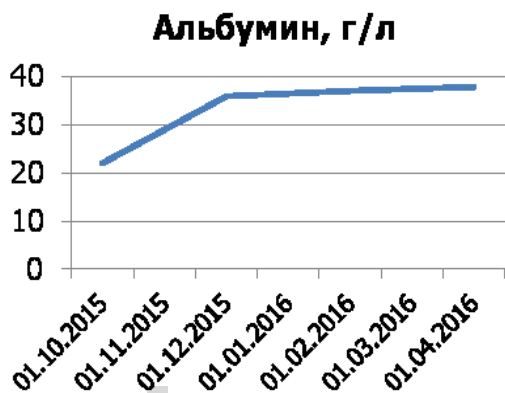
Гематологическая динамика на фоне монотерапии ритуксимабом

Показатель	22.09.15	15.10.15	18.02.16 (2 мес после курса РТХ)	18.03 (3мес после курса РТХ)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	83,8	105,3	5,18	3,96
Гемоглобин, г/л	144	190	153	169
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	243	290	211	222

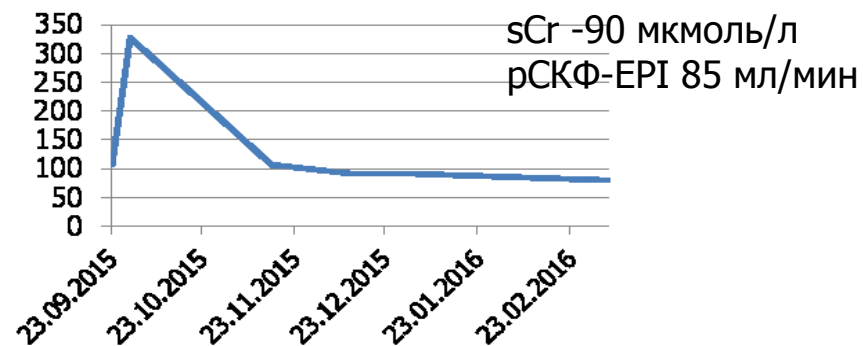
Критерии полной гематологической ремиссии (*Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛПЗ, 2014*):

- 1) л/узлы $\leq 1,5$ см;
- 2) отсутствие гепато-/спленомегалии;
- 3) лимфоциты крови $< 4 \times 10^9/\text{л}$;
- 4) лимфоциты костного мозга $< 30\%$

Динамика лабораторных показателей на фоне монотерапии ритуксимабом



Креатинин, мкмоль/л



Клинический диагноз

Основной:

В-клеточный хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet (11.2009).

ХЛЛ- ассоциированный ФСГС, вариант "tip-lesion".
Нефротический синдром от IX-2015.

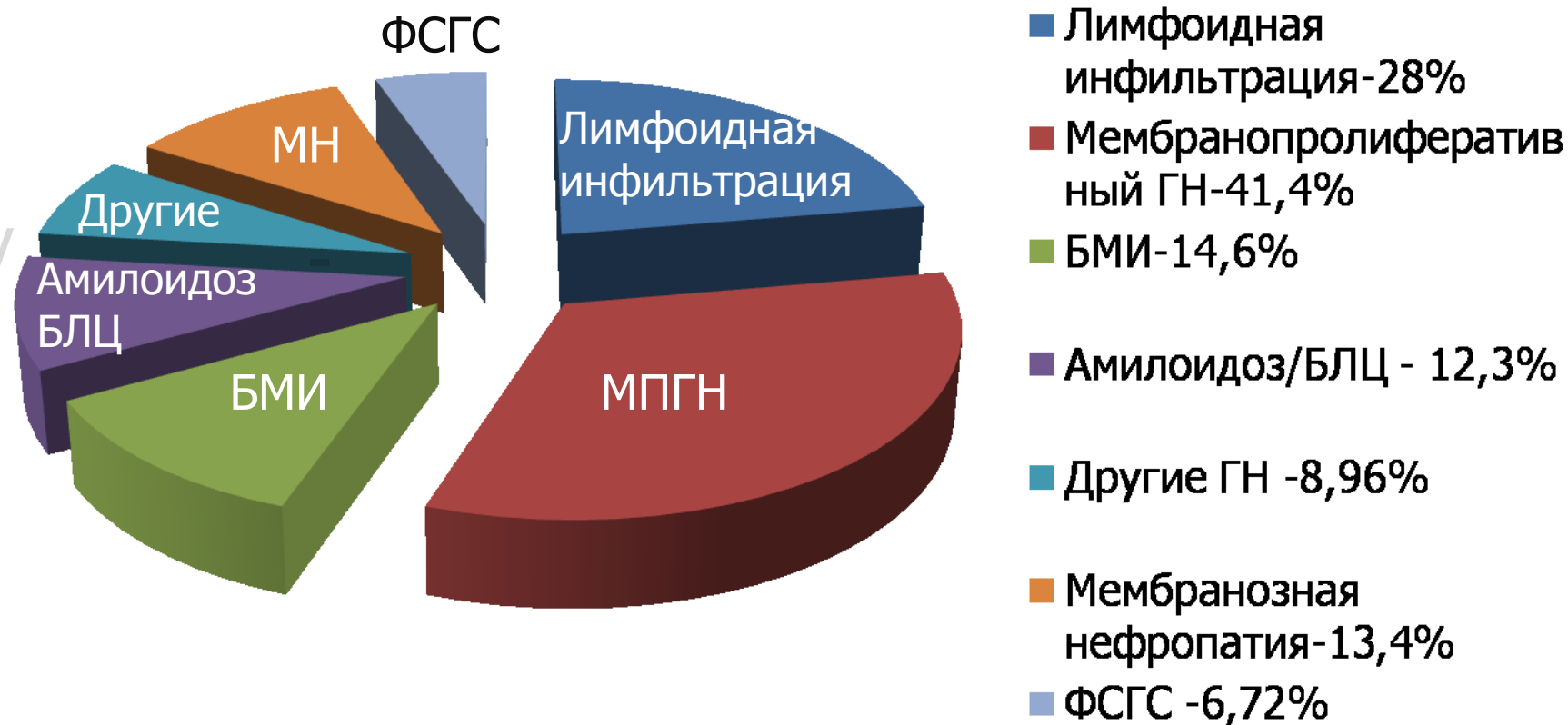
ОПП стадия 3 от IX-2015.

ХБП стадия 2, альбуминурия 3.

XV Литературный обзор по ХЛЛ-ассоциированным поражениям почек: спектр поражений почек

Источник	Пациенты	Лимфоидная инфильтрация	МПГН	БМИ	Амилоидоз/МIDD	ГН активные	Другие пролифер	МН	ФСГС
Poitou-Verkinder et al. 2015	15	5	5	2	1 (LH)				
Moulin et al. 1992	13	6	8		/1	1	1	1	
Kowalewska et al. 2011	7		2	2		1	1	1	
Seney et al. 1986	4	-		2			2		
Dabbs et al. 1986	12		1	2		5	1	3	
Da'as et al. 2001	3	1	1				1		
Hill et al. 2002	3		2						
Barbour et al. 2011	2				/2				
Cameron et al. 1974	2					1	1		
Audart et al. 2008	2		1		1				
Sethi et al. 2010	2		2						
Sanchorawala, 2010	2			2					
Nasr et al. 2012	3								
Kourelia et al. 2013	4				4				
Strati et al. 2015	35 (49)	10	10	5	3/3	2	2		
Arapatzis, 2011	1								1
Всего, n	112	25	37	13	7/4	8	12	6	

Спектр почечных поражений при хроническом лимфолейкозе



Strati, et al. doi: 10.3324/haematol.2015. 128793

Poitou-Verkinder, et al. PLoS One.2015;10(3):e0119156

Гломерулярные поражения, ассоциированные с ХЛЛ

- Мембранопролиферативный ГН (МПГН)
- Болезнь минимальных изменений (БМИ)
- Мембранозная нефропатия (МН)
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)
- AL-амилоидоз
- Болезнь отложения легких цепей (БЛЦ)

Встречаемость (n=4024 пациентов с ХЛЛ)

~0,5 - 1% больных с ХЛЛ (подтвержденные биопсиями)

Клиническая картина

ОПП или НС

Патогенетические варианты ХЛЛ-ассоциированного МПГН

МПГН

*Mutluay, et al. Clin Nephrol. 2008;70(6):527-531.
Hill, et al. Pathology. 2002;34(2):138-143.
Barbour, et al. NDT, 2011;26(8):2712-2714*

СМ+ИФ+ЭМ, электрофорез
с иммунофиксацией, кровь
на криоглобулины, ЛЦ, С3, С4

Криоглобулин-
емический ГН

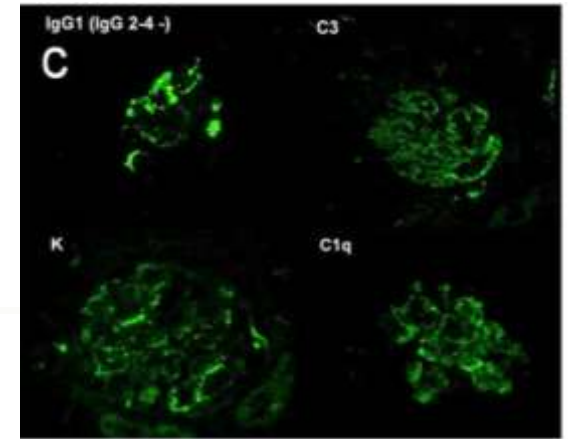
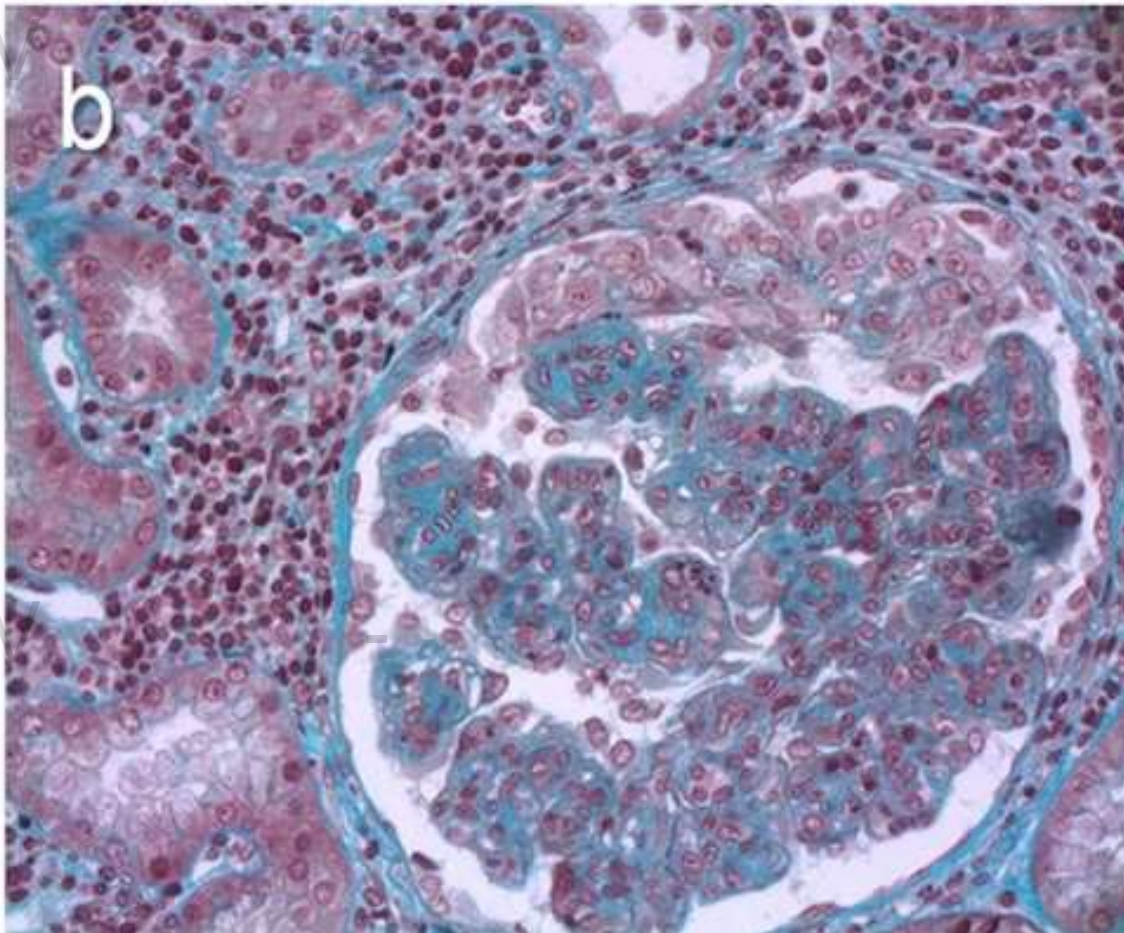
Пролиферативный ГН
с депозитами
моноклонального Ig

Иммуно-
тактоидный
ГН

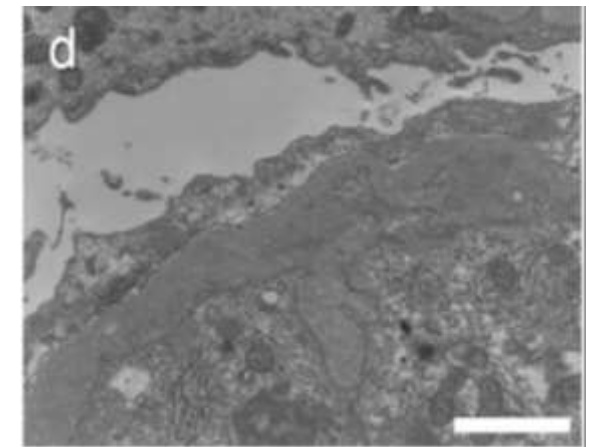
С3-
ГН

Неклассифицируемый
МПГН

Da'as, et al. J Haematol. 2001;67(3):158-164. Strati, et al. doi: 10.3324/haematol.2015. Poitou-Verkinder, et al. PLoS One.2015;10(3)



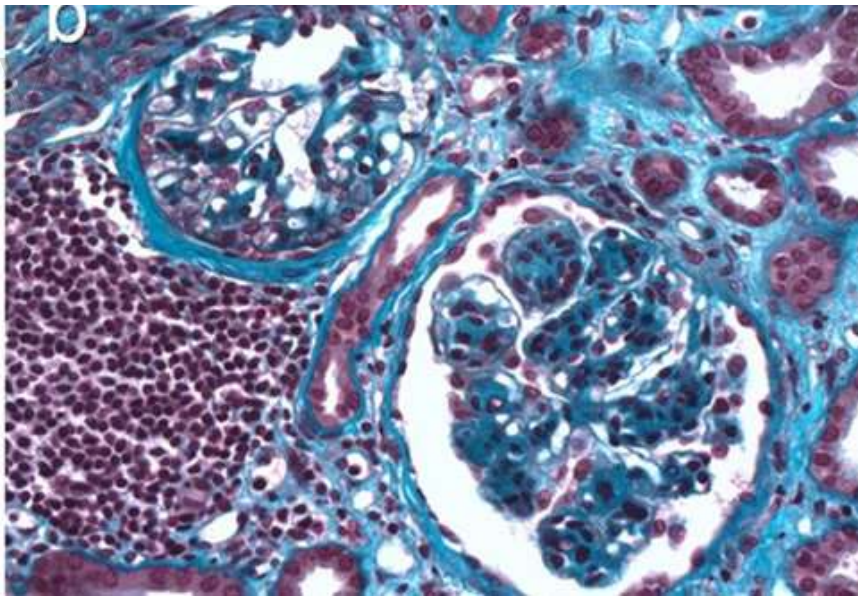
ИФ. Криоглобулинемический ГН (IgG каппа, тип I криоглобулин). Эндомембранозные депозиты IgG1, каппа, C3, C1q (X 20)



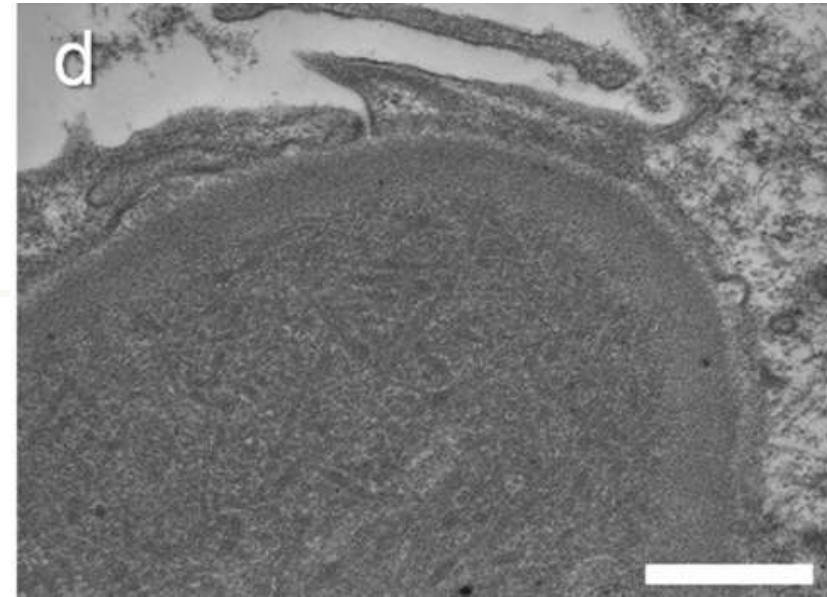
ЭМ. Субэндотелиальные гранулярные и фибриллярные депозиты (планка= 1200 нм)

СМ. Криоглобулинемический МПГН. Эндо- и экстракапиллярная пролиферация. Интенсивная инфильтрация мноморфными лимфоцитами (трихром по Masson, x40).

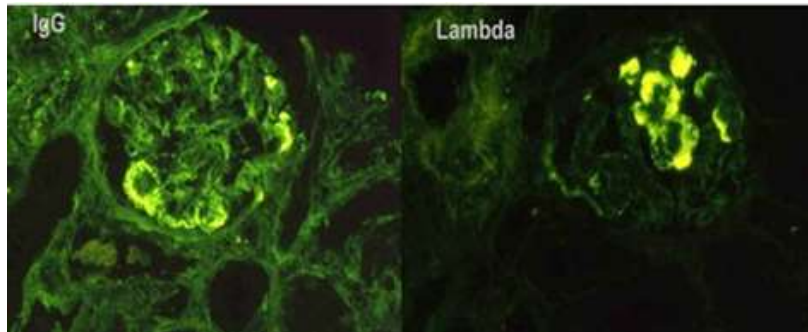
Наблюдение Poitou-Verkinder, et al. PLoS One.2015;10(3):e0119156



CM. ХЛЛ-ассоциированная гломерулопатия. Мезангиальный склероз с очаговой мезангиальной пролиферацией. Мономорфный инфильтрат в интерстиции. (трихром по Masson, $\times 40$).



ЭМ. ХЛЛ-ассоциированная гломерулопатия. Субэндотелиальные организованные депозиты в виде микротрубочек, D-30-нм (планка= 1200 нм).



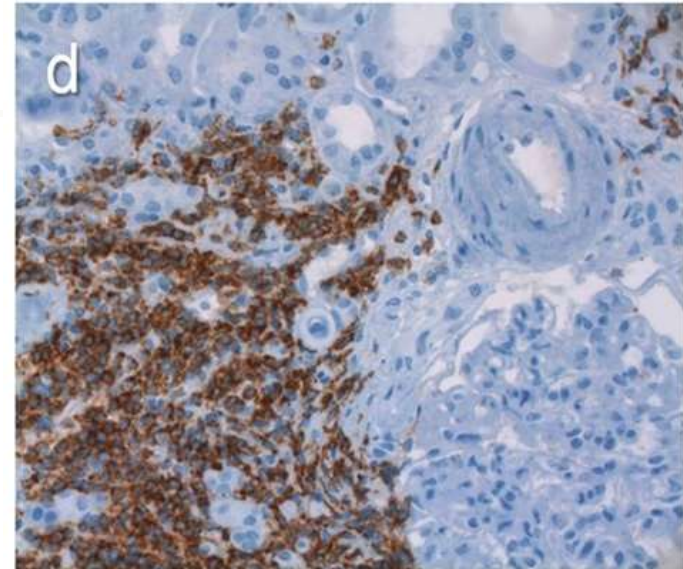
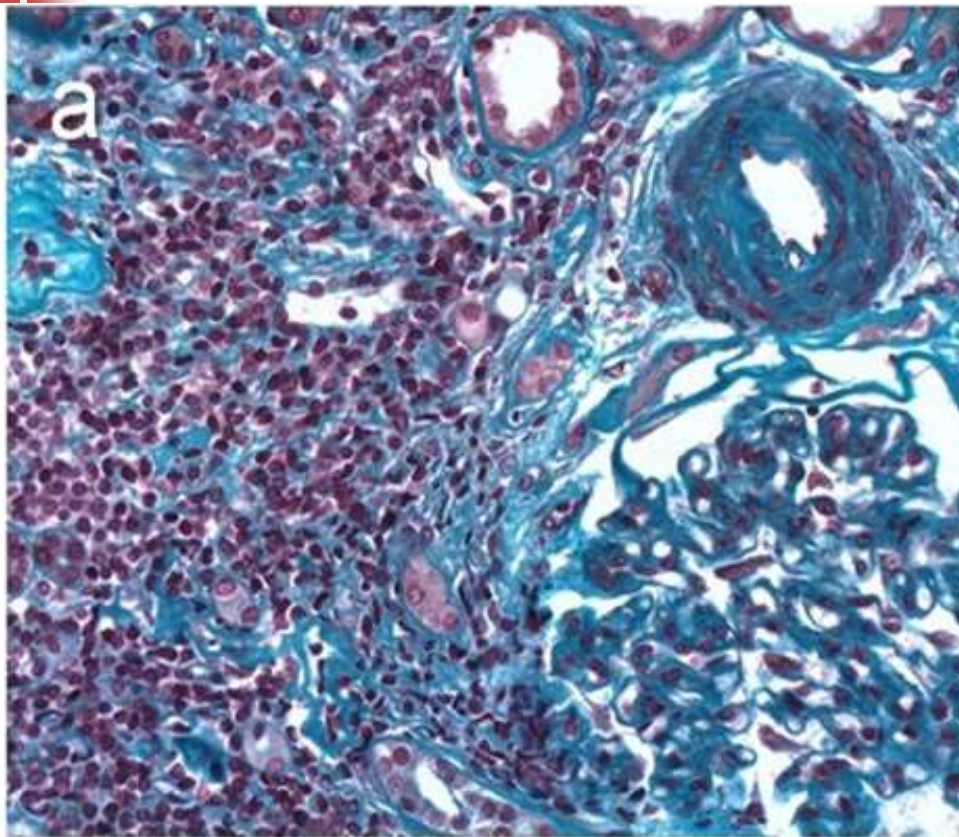
ИФ. ХЛЛ-ассоциированная гломерулопатия. Депозиты монотипного Ig (лямбда). Такой же тип свечения получен с анти-С3 антителами

Наблюдение Poitou-Verkinder, et al. PLoS One.2015;10(3):e0119156

- **Болезнь минимальных изменений** (14,6% биопсий при ХЛЛ) – встречается часто при ХЛЛ, самая частая причина НС при лимфоме Ходжкина.
- При В-клеточных опухолях (вкл. ХЛЛ) часто находят дисфункцию Т-клеток с нарушенной продукцией цитокинов. Циркулирующий фактор проницаемости не идентифицирован.
- Иммунный патогенез БМИ при ХЛЛ дополнительно подтверждается клиническими примерами с быстрым ответом и продолжительными ремиссиями при применении иммунодепрессантов.
- **Фокально-сегментарный гломерулосклероз** (6,7%) – 2-ая причина НС при лимфоме Ходжкина; в литературе 6 описаний ФСГС при ХЛЛ.

- **Мембранозная нефропатия** (13,4%) – типично является причиной НС при солидных опухолях.
- Все больше публикаций о случаях МН при ХЛЛ.
- Пациенты с МН при ХЛЛ хорошо отвечают на монотерапию флударабином, что дополнительно указывает на важность распознавания МН.

Инфильтрация интерстиция моноклональными лимфоцитами



а) Световая микроскопия. Лимфоцитарная инфильтрация интерстиция (окраска трихром по Массону, X 40). d) Иммуногистохимия. Иммунное окрашивание на CD20. *Наблюдение Poitou-Verkinder, et al. PLoS One.2015;10(3):e0119156*

XV Острое повреждение почек

Встречаемость

- 7,5% на момент диагноза ХЛЛ и еще в 16,2% в течение болезни

Причины ОПП при ХЛЛ

Связанные с ХЛЛ

- Инфильтрация интерстиция моноклональными лимфоцитами
- Гломерулонефриты и гломерулопатии

Другие потенциальные причины, не связанные с ХЛЛ

- Контраст-индуцированная нефропатия
- Tumor-lysis синдром (при лечении)
- Токсичность химиопрепаратов
- Обструкция мочеточников увеличенными лимфоузлами

Схемы лечения при ХЛЛ

FCR

- **Ритуксимаб** 375 мг/м² день 1 в 1-ый цикл, в последующие - 500 мг/м² в/в кап
- **Флударабин** 40 мг/м² внутрь, дни 1-3
- **Циклофосфамид** 250 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день (1-я линия терапии у соматически сохранных пациентов).

RCP

- **Ритуксимаб**
- **Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, кап. день 1
- **Преднизолон** 100 мг внутрь дни 1-5
- ± **Винкристин** 1,4 мг/м² в/в, кап. День 1

Лечение возобновляется на 22 день.

Лечение ХЛЛ-ассоциированных гломерулопатий

- Токсичность флударабина возрастает при снижении СКФ.
- В этой связи используют альтернативные схемы (ПЗ+хлорамбуцил, РТХ+бендамустин, РТХ+ЦФА)

Морфологический диагноз влияет на выбор терапии

МПГН: Схемы, содержащие алкилирующие средства, более эффективны: лечение по схеме, включающей РТХ+ЦФА+ПЗ приводило к восстановлению почечной функции у всех пациентов, в то время как лечение РТХ ±КС было неэффективным (*Strati, et al. doi: 10.3324/haematol.2015*)

БМИ: ПЗ, РТХ-содержащие схемы были эффективны [*Johnson. Clin Nephrol. 2000; 54 (6):492-497. Alzamora et al. Onkologie. 2006;29(4):153-156. Eur J Haematol. 2001;67(3):158-164. Da'as, et al. J Haematol. 2001;67(3):158-164*]

ФСГС: РТХ+ЦФА+ПЗ (*Arampatzis, et al. BMC Nephrol. 2011;12:33*)

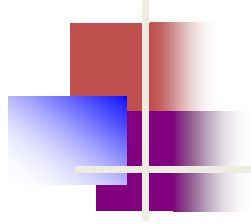
МН: монотерапия флударабином (*Rutecki. Am J Kidney Dis. 1999; 33 (2):E8. Rocca et al. Ren Fail. 2013;35(2):282-285.*

Выводы

- В литературе мало информации по почечным поражениям при ХЛЛ.
- Наиболее частыми морфологическими формами почечного поражения при ХЛЛ, приводящими к ОПП и/или нефротическому синдрому, является МПГН, за которым следует лимфоцитарная инфильтрация интерстиция, БМИ, МН.
- Разнообразие почечной патологии ХЛЛ-ассоциированных почечных болезней требует биопсии при клинике НС или неясного ОПП.
- Результаты биопсии помогают выбору оптимальной терапии.
- Нами представлен редкий случай гломерулопатии, ассоциированной с ХЛЛ - ФСГС, с регрессией нефротического синдрома на фоне монотерапии ритуксимабом.

XV

-



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

XV

-

XV

-