

# **Поражения почек при лимфоплазмацитарных заболеваниях**

***Е.В. Захарова***

***Великий Новгород, 13 июня 2013***

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

## **Лимфопролиферативные заболевания и плазмноклеточные дискразии**

- В-клеточные опухоли и плазмноклеточные дискразии – группа заболеваний крови (злокачественных и не злокачественных), обусловленных с клональной экспансией клеток лимфоидного ряда
- Множественная миелома (плазмноклеточная миелома), макроглобулинемия Вальденстрема и болезни тяжелых цепей обозначены в «Классификации опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей» ВОЗ
- Классификация моноклональных гаммапатий (синоним ПКД) включает ММ, МВ, БТЦ, а также болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов («первичный амилоидоз и болезни отложения моноклональных легких/тяжелых цепей»), а также моноклональную гаммапатию неопределенного значения
- МГНЗ может трансформироваться в ММ (68%), МВ (11%), амилоидоз (13%) и др. формы (8%)
- Поражения почек при ЛПЗ и ПКД имеют общие клинические и морфологические особенности, спектр которых очень разнообразен
- Поражение почек может быть первым или ведущим проявлением заболевания крови

- ✓ Организованные депозиты парапротеинов
  - Cast-нефропатия (цилиндровая нефропатия)
  - Приобретенный синдром Фанкони (тубулопатия легких цепей)
  - Иммуноглобулиновый амилоидоз
  - Иммунотактоидный гломерулонефрит
  - Криоглобулинемический гломерулонефрит
- ✓ Не организованные депозиты парапротеинов
  - Болезнь отложения легких\тяжелых цепей
  - Проллиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG\IgA
  - Гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM
- ✓ Без депозиции парапротеинов
  - Паранеопластический гломерулонефрит (МН, МИ, ФСГС, БПН)
  - Специфическая лимфоидная и плазматочная инфильтрация
  - Гипервискозный синдром
  - Синдром лизиса опухоли (мочекислая или фосфатная нефропатия)
  - Гиперкальциемическое ОПП
  - Преренальное ОПП
  - Тромбоз почечных вен
  - Тромботическая микроангиопатия
  - Обструкция мочевых путей
  - Осложнения терапии
  - Пиелонефрит

*A. Cohen, Am J Kidney Dis 1998  
 P. Ronco, KI 1999  
 S. Korbet, M. Schwartz, JASN 2006  
 E. Heher, N. Goes, T. Spitzer et al, Blood 2010  
 P. Ronco, NDT 2010  
 J-F Cambier, P. Ronco, CJASN 2012*

Какова частота различных ЛПЗ\ПКД с преимущественным поражением почек, какие морфологические варианты поражения почек встречаются у больных, госпитализированных в нефрологическую клинику в связи с нефротическим синдромом и\или почечной недостаточностью

227 больных (1.6%) с ЛПЗ\ПКД за период 1994-2013гг.

Обследование:

- Биопсия почки с МФ+ИФ\ИГХ± ЭМ
- Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи
- Стерильная пункция и\или трепанобиопсия к\м с ИГХ
- Биопсия лимфоузлов

105 (46.2%) больных с морфологически верифицированным поражением почек, 60 (57.2%) мужчин и 45 (42.8%) женщин, возраст 58 [17; 78] лет

### Морфология (n105)

С депозитами парапротеинов 85 (81%)		Без депозитов парапротеинов 20 (19%)	
Организованные депозиты 77 (73.3%)	Не организованные депозиты 9 (8.5%)	Паранеопластические ГН 9 (8.5%)	Прочие 12 (11.4%)
AL-амилоидоз 72 (68.5%)	Болезнь отложения легких\тяжелых цепей 5 (4.7%)	Мембранозная нефропатия 4 (3.8%)	Лимфоидная инфильтрация 5 (4.7%)
АН-амилоидоз 1 (0.9%)			
Цилиндр-нефропатия 3 (2.8%)	ГН с депозитами IgM 2 (1.9%)	Фокальный сегментарный гломерулосклероз 3 (2.8%)	Тубуло-интерстициальный нефрит 4 (3.8%)
Криоглобулин-емический нефрит 1 (0.9%)	Пролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgG/IgA 2 (1.9%)	Минимальные изменения 2 (1.9%)	AA-амилоидоз 3 (2.8%)

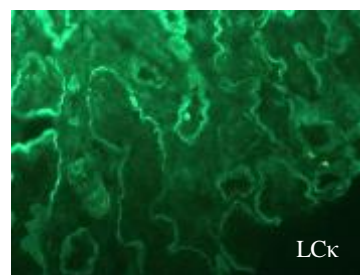
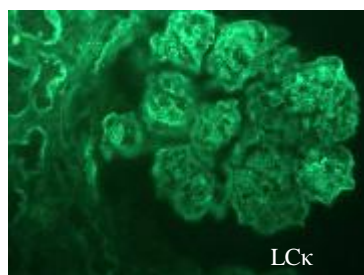
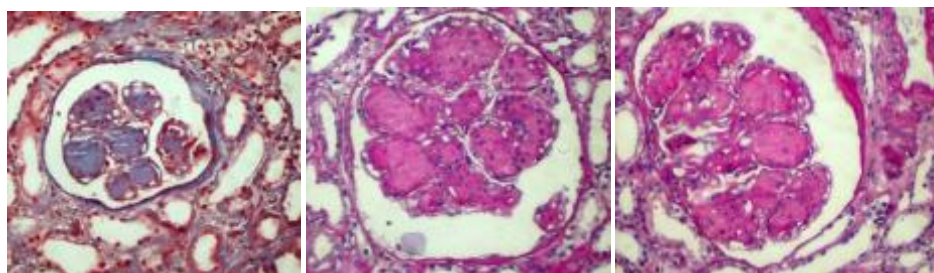
### Клинические диагнозы (n 105)

- «Первичный» амилоидоз 53 (50,4%)
- Множественная миелома 21 (20%)
- Неходжкинские лимфомы\лейкозы 11 (10.4%)
- Лимфома Ходжкина 5 (4.7%)
- Макроглобулинемия Вальденстрема 5 (4.7%)
- Болезнь Франклина (болезнь тяжелых цепей) 1 (0.9%)
- Болезнь Кастлемана (атипичная лимфома) 1 (0.9%)
- “Первичная” болезнь отложения легких цепей 3 (2.8%)
- Моноклональная гаммапатия неопределенного значения 5 (4.7%)

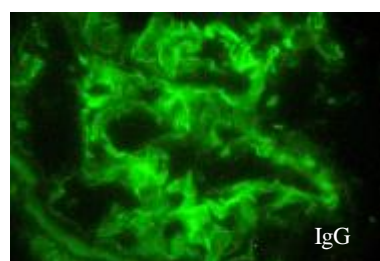
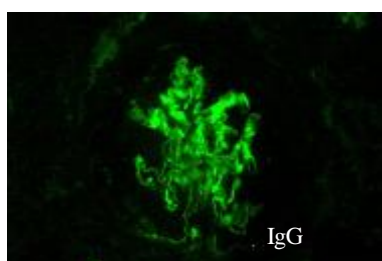
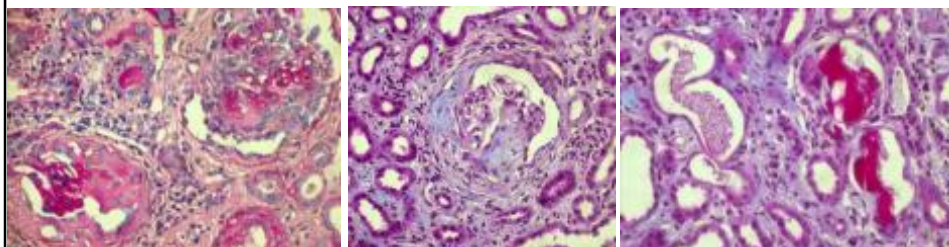
Клинико-морфологические корреляции n=105

Клинический ДЗ/ морфология (n)	MM (21)	MB (5)	Болезнь Франклина (1)	НХЛ/ ХЛЛ (11)	Лимфома Ходжкина (5)	Болезнь Кастлемана (1)	«первичный AL-амилоидоз (53)	«первичная» БО.Ц (3)	МГНЗ (6)
AL-амилоидоз (72)	16	1				1	53	1	
АН-амилоидоз (1)			1						
Криоглобулин- емический ГН (1)		1							
Cast-нефропатия (3)	3								
LCDD/HCDD (5)	2							3	
ГН с депозитами IgM(2)		2							
Проплиферативный ГН с моноклональными депозитами IgG/IgA (2)				1					1
Лимфоидная инфильтрация (5)				5					
Мембранозная нефропатия (4)				2					2
Минимальные изменения (2)					2				
Фокальный сегментарный гломерулосклероз (3)		1			1				1
Тубулоинтерстици- альный нефрит (4)				3					1
AA-амилоидоз (3)				1	2				

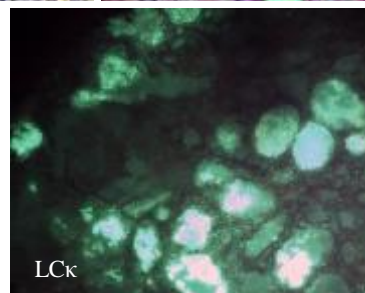
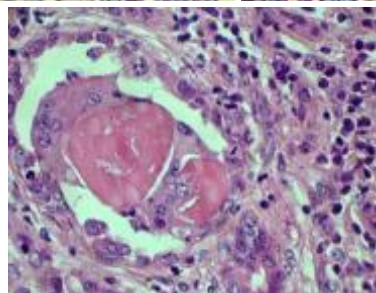
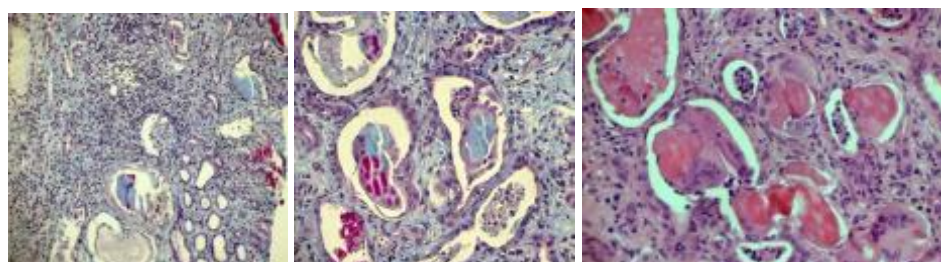
Множественная миелома, LCDD, нодулярная гломерулопатия,  
Моноклональная секреция РВК 980mg/l, в костном мозге ПК 12%, деструкция костей



**Множественная миелома, HCDD, полунный ГН**  
Общий белок 107 g/l, M-градиент 22%, моноклональная секрция P<sub>lgG</sub>κ 3.7 g/l, в костном мозге ПК 16%,  
CD20+, CD38+, CD138+

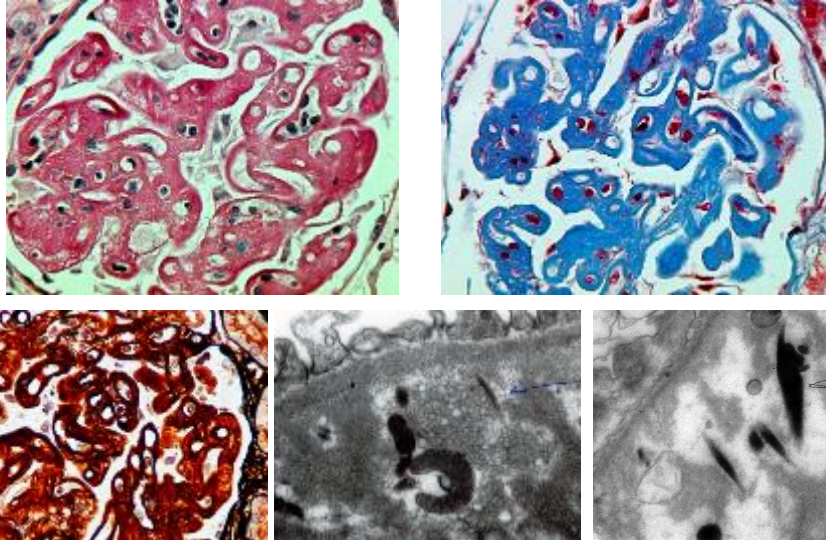


**Множественная миелома, cast-нефропатия**  
Моноклональная секрция P<sub>B<sub>1</sub>κ</sub> 3.0 g/l, в костном мозге ПК 12%,  
деструктивные изменения костей черепа

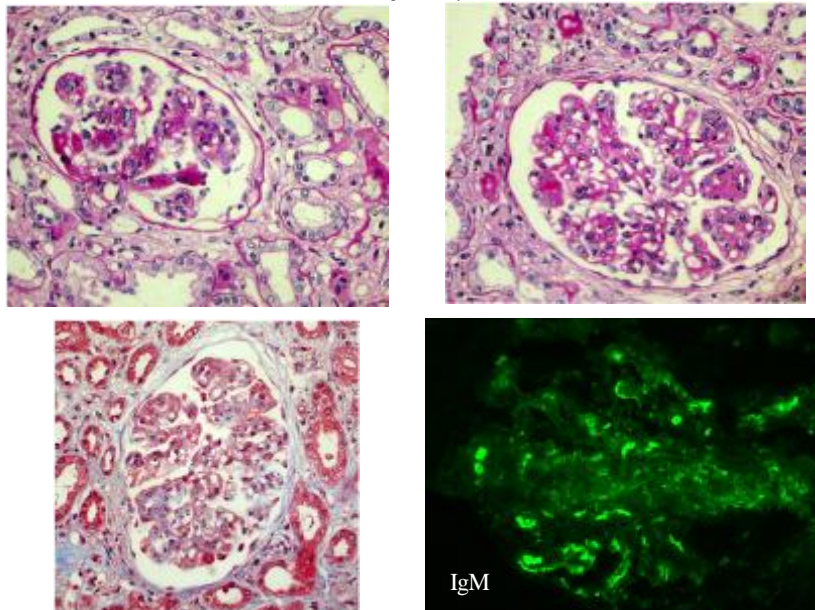


**Макроглобулинемия Вальденстрема, ГН с депозитами IgM**

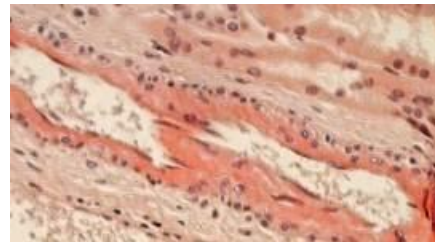
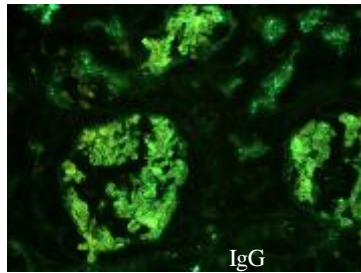
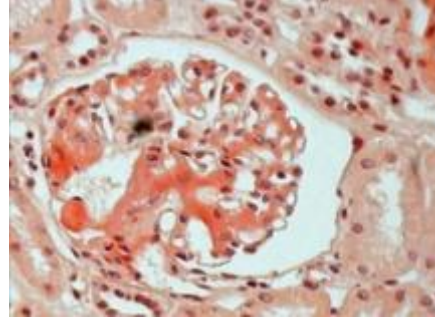
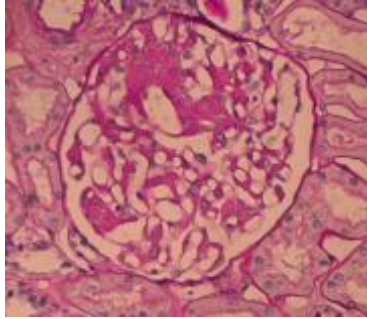
ИГХ: массивные субэндотелиальные депозиты IgM и к  
В периферической крови Л до  $19.7 \times 10^9$ , лц 67%, иммунофенотипирование: CD19+, CD19/38+, IgM/19+, kappa/19+  
В костном мозге ПК 4%, лимфоциты 28%, массивная лимфоидная инфильтрация, ИГХ: CD20+ клетки, немногочисленные CD79a+, все CD38-, CD138-, некоторые Plasma cell+ cells, единичные Ki67+. Плазматические клетки IgM+, депозиты IgM+ масс в зонах нодулярной пролиферации и вне их. Все клетки IgA-, IgG-, IgD-



**Макроглобулинемия Вальденстрема, криоглобулинемический нефрит**  
Моноклональная секрция P-IgMк, криоглобулины++++ с активностью РФ,  
в костном мозге лимфоидные узлы CD20+, CD79a+, bcl2+



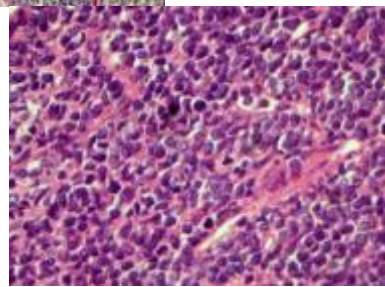
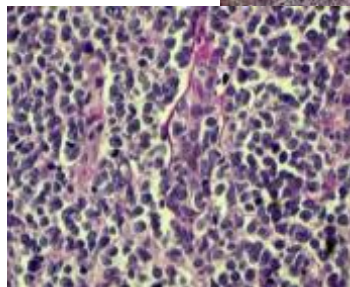
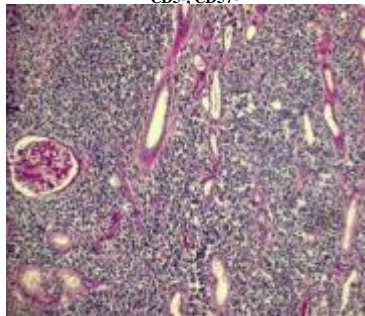
Болезнь тяжелых цепей  $\gamma$  (Болезнь Франклина), АН-амилоидоз  
 Срленомегалия, моноклональная секреция ТЦу 16.3 г/л, в костном мозге ПК 6%, лимфоциты 32%,  
 CD20+, CD38+, CD138+



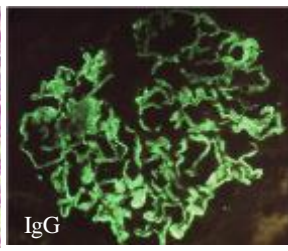
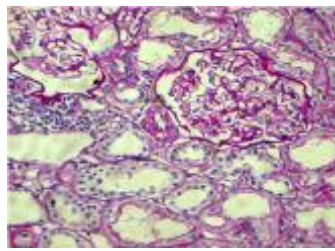
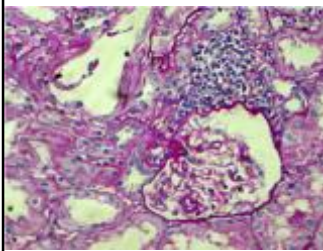
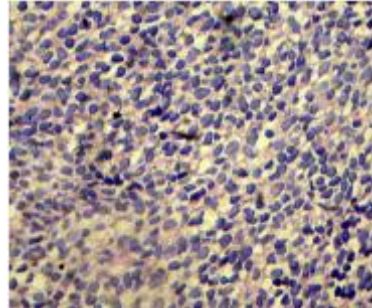
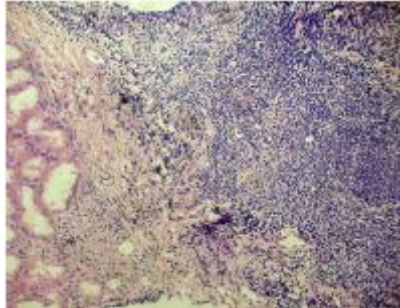
*AH-amyloidosis described: Mai et al Am J Surg Pathol; 2003, Copeland et al Am J Surg Pathol 2003, Yazaki et al Am J Kidney Dis 2004*

**Т-клеточная лимфобластная лимфома/лейкоз, lymphoid infiltration**

Увеличенные размеры почек, ОПН. В периферической крови  $1.38 \times 10^9$ , в костном мозге тотальная лимфоидная пролиферация, CD20-, CD 45RA-, CD79a-, CD19-, cyclinD1-, CD5-, некоторые bel 2+, all bel 10-, CD38-, CD138, CD3+, CD43+, CD4-, CD8+, Ki67+ 80-90%, эти клетки CD34-, TdT+, CD2+, CD7-, NK-, GranzymeB-, CD16-, CD1a+, CD56-, CD5-, CD57-



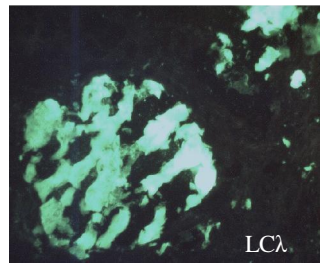
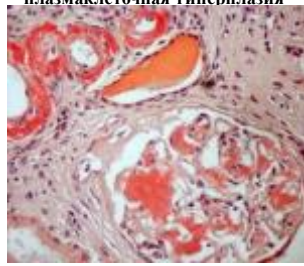
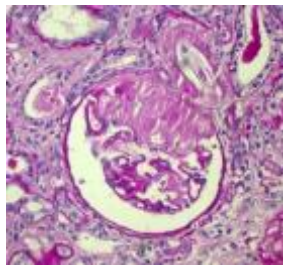
**В-клеточная лимфома, мембранозная нефропатия + лимфоидная инфильтрация**  
**Спленомегалия, лимфаденопатия. В костном мозге лимфоидные узлы CD20+, CD23+, CD5+,**  
**bcl2+, CyclinD1-, CD10-, bcl6-, IgM-**



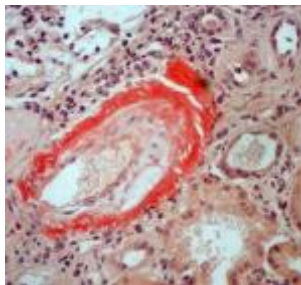
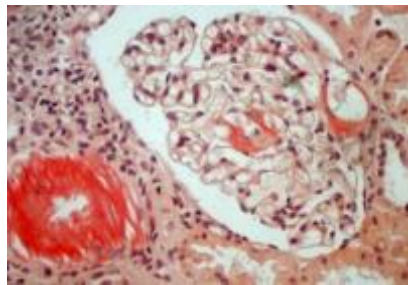
IgG



**Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов),**  
**Смешанный вариант, AL-амилоидоз**  
**Рефрактерная анемия, гипергаммаглобулинемия, конгломерат**  
**лимфоузлов средостения – поликлональная лимфоидная и**  
**плазматочная гиперплазия**



LCλ

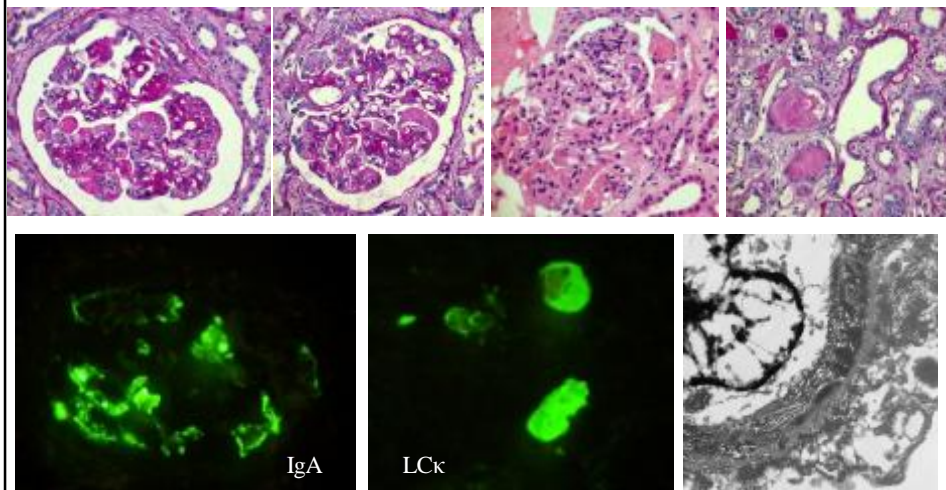


*AL-амилоидоз при болезни Кастлемана упоминается в работах:  
 Kuzimoto et al. J Nara Med As 1997  
 Lachmann et al. QJM, An International Journal of Medicine 2002: болезнь Кастлемана – группа редких лимфопролиферативных заболеваний, течение обычно сопровождается системным воспалительным ответом. Все варианты течения могут осложняться развитием амилоидоза, обычно AA типа, но в отдельных случаях AL типа.*



**Моноклональная гаммапатия неопределенного значения, пролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgA**

Моноклональная секреция P<sub>1</sub>IgAκ 2.3 g/l, криоглобулины – отр., в костном мозге ПК PC 1.5%



*Прролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgA описан в работе Soares et al, Am J Kidney Dis 2006*

**54 больных с первичным AL-амилоидозом**  
 29 мужчин (53,7% и 25 женщин (46,3%), возраст 57 [34;78] лет

Длительность до биопсии (месяцы)	12	[1;92]
НС (количество б-х)	46	85,1%
ПН (количество б-х)	29	53,7%
Креатинин мкмоль/л	140	[60;1200]
Изолированное поражение почек	15	27,7%
Поражение почек и сердца	14	25,9%
Полиорганное поражение	25	46,2%
ТАСК (количество б-х)	9	16,6%
Мелфалан+преднизолон (количество б-х)	13	24%
Мелфалан+дексаметазон (количество б-х)	6	11,1%
Велкейд (количество б-х)	9	16,6%
2 режима ХТ (количество б-х)	8	14,8%
Только поддерживающая терапия (кол-во б-х)	25	46,2%
Длительность наблюдения (месяцы)	5	[1;94]
Живы, не на диализе (количество б-х)	20	37%
Переведены на диализное лечение (кол-во б-х)	16	29,6%
Умерли (количество б-х)	18	33,3%

•Из 29 больных, получавших ХТ у 14 (48,2%) развилась гематологическая ремиссия, а у 11 из них (37,9% также и органный ремиссия, в 15 случаях (51,7%) терапия была безуспешной

•Различий между группами лечения не найдено

•У большинства пациентов диагноз был установлен поздно, на стадии нефротического синдрома, у половины имелась также почечная недостаточность и полиорганное поражение

•Проведение ХТ было лимитировано наличием ХПН и полиорганной недостаточности

#### **Заключение:**

■AL-амилоидоз диагностирован в 68% случаев морфологически верифицированных поражений почек при ЛПЗ, из них 3/4 пришлось на долю «первичного» амилоидоза. У пациентки со смешанным вариантом болезни Кастремана выявлен AL-амилоидоз, описания которого в литературе единичные

■Болезнь отложения легких цепей, мембранозная нефропатия, лимфоидная инфильтрация, тубулоинтерстициальный нефрит, cast-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз и AA-амилоидоз составляли 5-3% соответственно

■Необычной находкой в этой группе явился случай AA-амилоидоза у пациента с лимфомой Беркитта с поражением спинного мозга, дисфункцией тазовых органов, восходящим гнойным пиелонефритом и персистирующими пролежнями мягких тканей, а также интерстициальный нефрит, подтвержденный повторной биопсией почки у пациентки с моноклональной секрецией неопределенного значения РВЖк и РIgGк

■Еще более редкими были случаи ГН с моноклональными депозитами IgM, и криоглобулинемического ГН у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, пролиферативного ГН с коноклональными депозитами IgG и IgA deposits, минимальных изменений при лимфоме Ходжкина и АН-амилоидоза у пациентки с болезнью Франклина