

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

Моноклональные парапротеинемические нефропатии

26-27 апреля 2019 г.
Гистологическая диагностика

Доклад Воробьевой О.А.



Национальный Центр

Клинической Морфологической

Диагностики

Конференция РДО в

Краснодаре

Санкт-Петербург

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



- ЭФ белков крови и мочи
- ИХА белков крови и мочи
- Free-Light-Chain-тест
- Стернальная пункция
- Трепановх костного мозга
- (!) Вх органа



Diseases With Monoclonal Immunoglobulin Deposits

Катанез (!)

Disease	Light Microscopy	Congo Red	IF	EM	Underlying Diseases
AL or AH amyloid	Amorphous eosinophilic material in GBM, mesangium; sometimes interstitium, vessels	+	Monotypic light (AL) or heavy (AH) chains	Fibrils, abundant, 8-12 nm, nonperiodic	Multiple myeloma in ~ 18%, MGUS in some cases, less commonly B-cell lymphoma
Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)	Mesangial nodules, thickened GBM, TBM	-	Monotypic light chains &/or monotypic heavy chains	Amorphous, dense, granular material GBM, TBM, mesangium	Dysproteinemia in > 70%, myeloma in ~ 40% of pure MIDD
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)	Acute, membranoproliferative (MPGN) or membranous glomerulonephritis (MGN)	-	Monotypic light chains, gamma heavy chain; C3, ± C1q	Usually amorphous, electron-dense "immune complex-type" deposits; subepithelial, subendothelial, mesangial	Dysproteinemia present in ~ 30%; myeloma rare
Type I cryoglobulinemia	MPGN, "pseudothrombi" in glomerular capillaries	-	Monotypic light chain and heavy chain	Fibrillary or tubular deposits, variable dimensions; occasionally amorphous	Chronic lymphocytic leukemia, Waldenström macroglobulinemia, other lymphoid-derived neoplasms
Light chain ("myeloma") cast nephropathy	Eosinophilic, PAS negative, fractured casts with giant cell reaction	-	Monotypic light/heavy chains	Granular, crystalline, or fibrillar casts	Multiple myeloma in ~ 90%
Light chain Fanconi syndrome (light chain proximal tubulopathy)	Crystalline structures within proximal tubular cytoplasm	-	Monotypic light chains in proximal tubular cytoplasm	Electron-dense crystalline structures within tubular epithelial cytoplasm	Multiple myeloma in ~ 50%, dysproteinemia in most
Light chain tubulopathy without crystals	Acute proximal tubular injury	±	Monotypic light chains in proximal tubular cytoplasm; may require pronase digestion of paraffin sections	Sometimes fibrillary aggregates in cytoplasm; Congo red positive (amyloid) or negative	> 90% with plasma cell dyscrasia but often unknown at time of biopsy
Diseases Sometimes Having Monotypic Immunoglobulin					
Immunotactoid glomerulopathy (GP)	Thickened GBM	-	Sometimes monotypic light chains	Tubular fibrils 20-80 nm	Monoclonal gammopathy in ~ 67%, myeloma in ~ 30%
Fibrillary GP	Thickened GBM, mesangial hypercellularity, crescents	-	Usually polyclonal; IgG4	Fibrils 10-30 nm	Monoclonal gammopathy in ~ 17%

PP ???
MM ≈ 18%

PP > 70%
MM ≈ 40%

PP ≈ 30%
MM редко

MM ≈ 90%

PP > 80%
MM ≈ 50%

PP > 90%

PP < 70%
MM ≈ 30%

PP < 20%



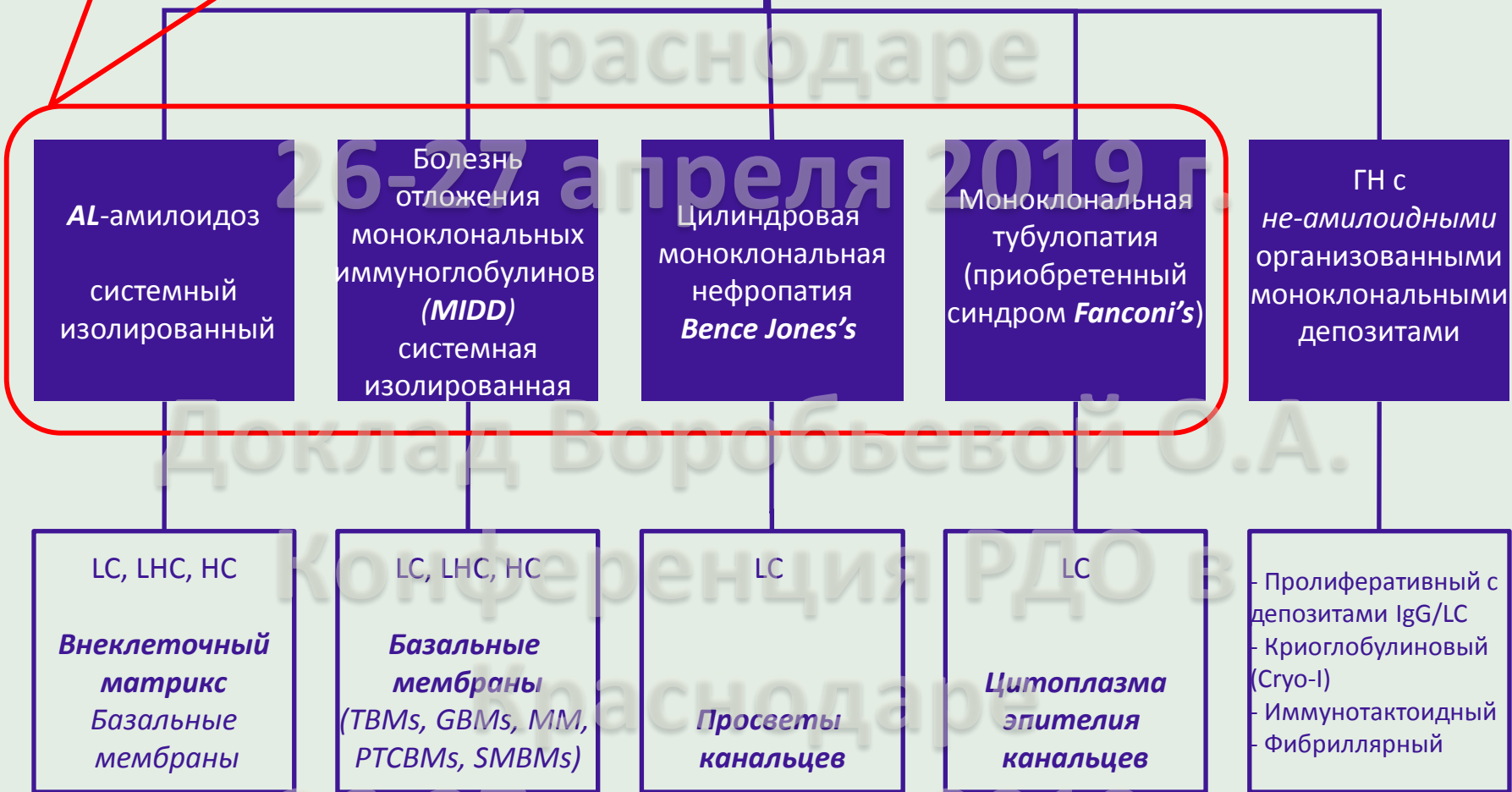
NB!

- Часто являются клиническим дебютом ЛПЗ

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

- В ткани почки возможны любые сочетания нескольких гистологических вариантов

(!) Физико-химические свойства парапротеина



ИФ определяет гистологический диагноз!



Доклад Воробьевой О.А.

technical notes

<http://www.kidney-international.org>

© 2006 International Society of Nephrology

Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: A valuable salvage technique for renal biopsies

SH Nasr¹, SJ Galgano¹, GS Markowitz¹, MB Stokes¹ and VD D'Agati¹

¹*Department of Pathology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, New York, USA*

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Table 2 | Percentage of cases in which diagnostic IF-P findings^a were obtained

Diagnosis	% of cases with diagnostic findings on IF-P
Membranous glomerulopathy	4/8 (50%)
Membranoproliferative glomerulonephritis	3/5 (60%)
Lupus nephritis	5/5 (100%)
Acute post-infectious glomerulonephritis	5/5 (100%)
IgA nephropathy	7/8 (88%)
Cryoglobulinemic glomerulonephritis	5/5 (100%)
Fibrillary glomerulonephritis	5/5 (100%)
Anti-GBM disease	1/5 (20%)
Myeloma cast nephropathy	5/5 (100%)
Primary amyloid	5/5 (100%)
Light-chain deposition disease	4/5 (80%)
Light-chain Fanconi syndrome	10/10 (100%)
All cases	59/71 (83%)

GBM, glomerular basement membrane; IF-P, immunofluorescence on deparaffinized, pronase-treated tissue; Ig, immunoglobulin.

^aIF-P pattern was considered diagnostic based on the intensity and regularity of the distribution of staining, interpreted in the context of the clinical history, light microscopic, and ultrastructural findings.

technic

Imm
secti
biop

SH Nasr

¹Departme

ational.org

Nephrology

in

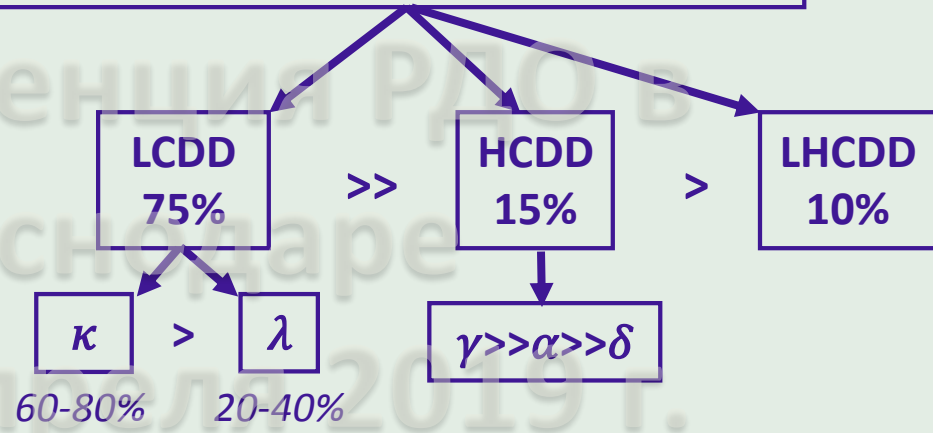


Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD)
локализация – базальные мембраны

М : Ж ≈ 2 : 1
30% моложе 50 лет

ОПН
ХПН
Протеинурия ≈ 60%
- Нефротическая ≈ 40%
- Нефротический синдром
↓[C] при HCDD/γ

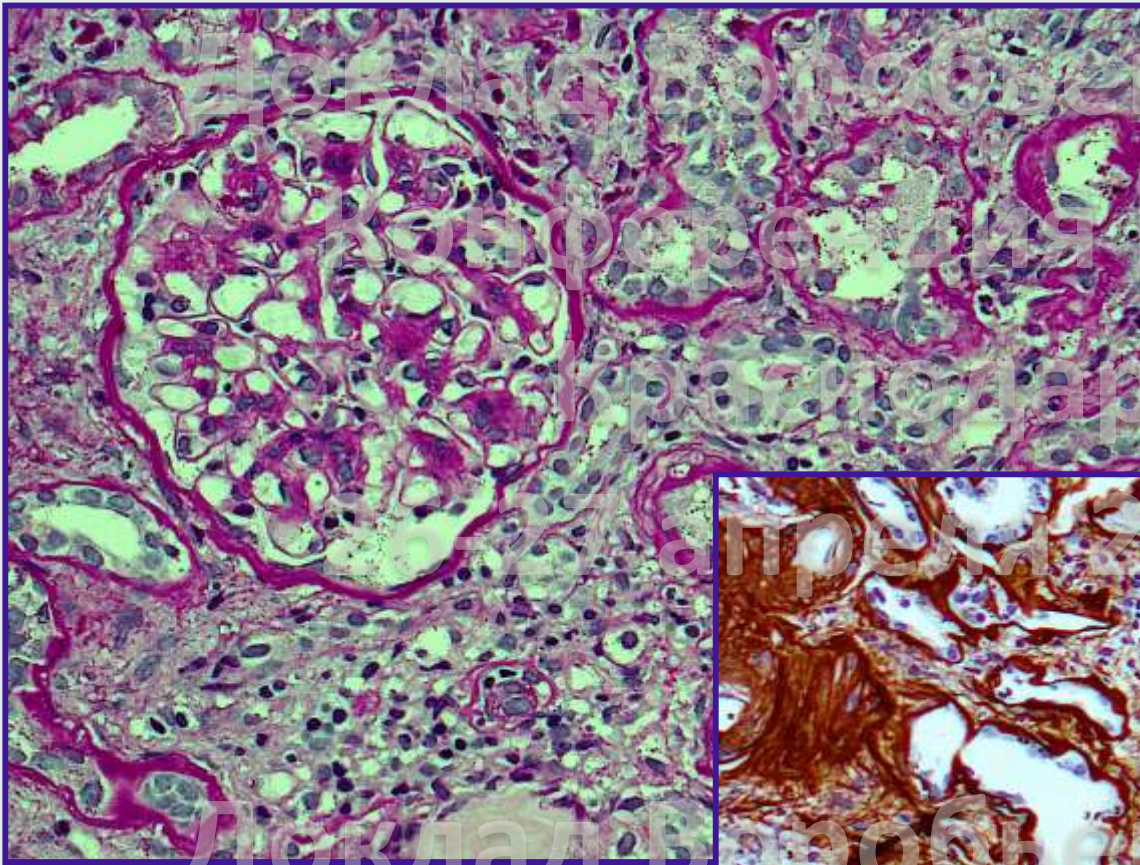
На момент Вх/диагноза:
MM ≈ 40%
ИХА(+) ≈ 70%
FLC-тест ≈ 90% нарушено «κ/λ»
(!) В 15-30% случаев
парапротеин не поддается
лабораторной детекции



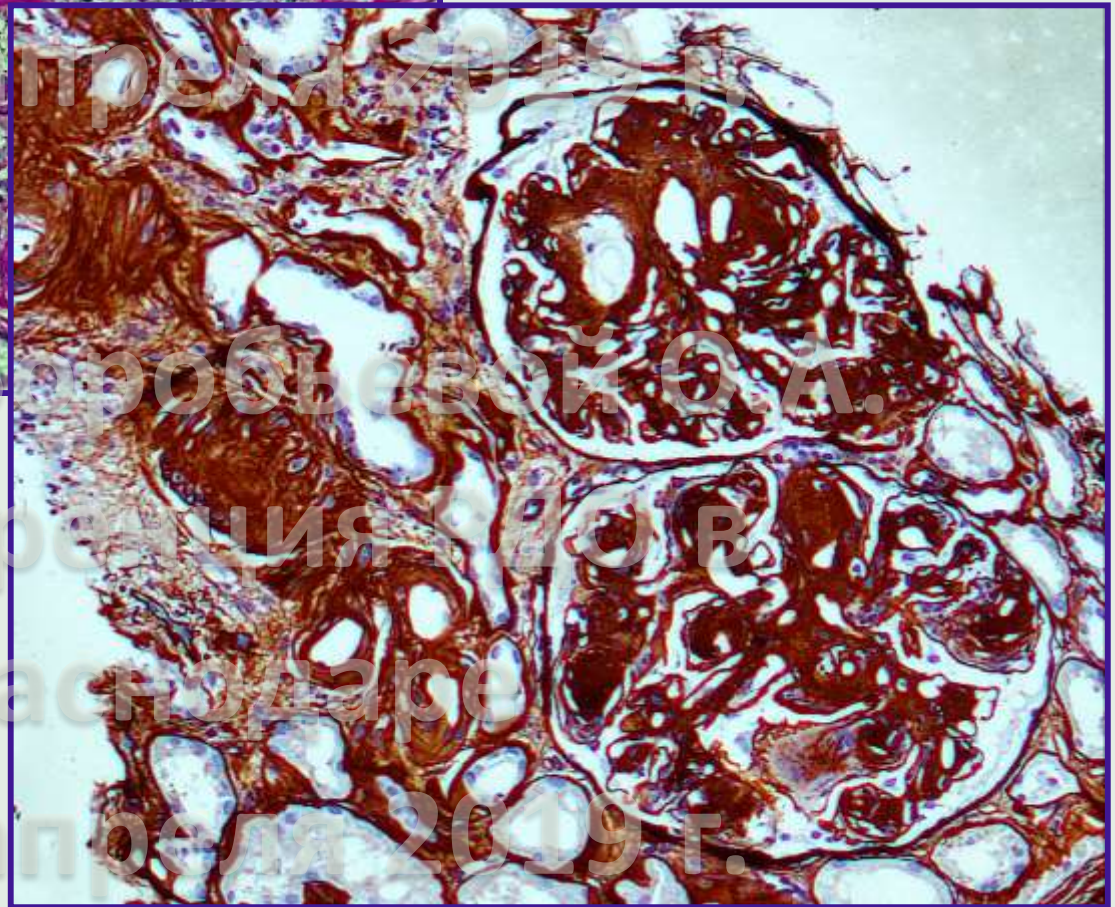
СМ – факультативные изменения(!):
Нодулярная гломеруллопатия 60-70%
Редко – картина МПГН; полулунный ГН
Утолщение ТБМ / ТИФ
Утолщение БМГК / Артериолосклероз

ИФ – **обязательные изменения(!):**
Линейная экспрессия патологической цепи
- **в ТБМ (облигатный признак)**
- в ГБМ и/или БМГК (факультативные)
- *Для LC* – рестрикция второй легкой цепи

ЭМ – факультативные изменения(!):
Мелкогранулярные электроплотные депозиты



PAS, x200



Jones, x100

Доклад В.А. Прокофьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.
Хроническая ретроградная
диссеминация РДО в
крупном лимфоузле

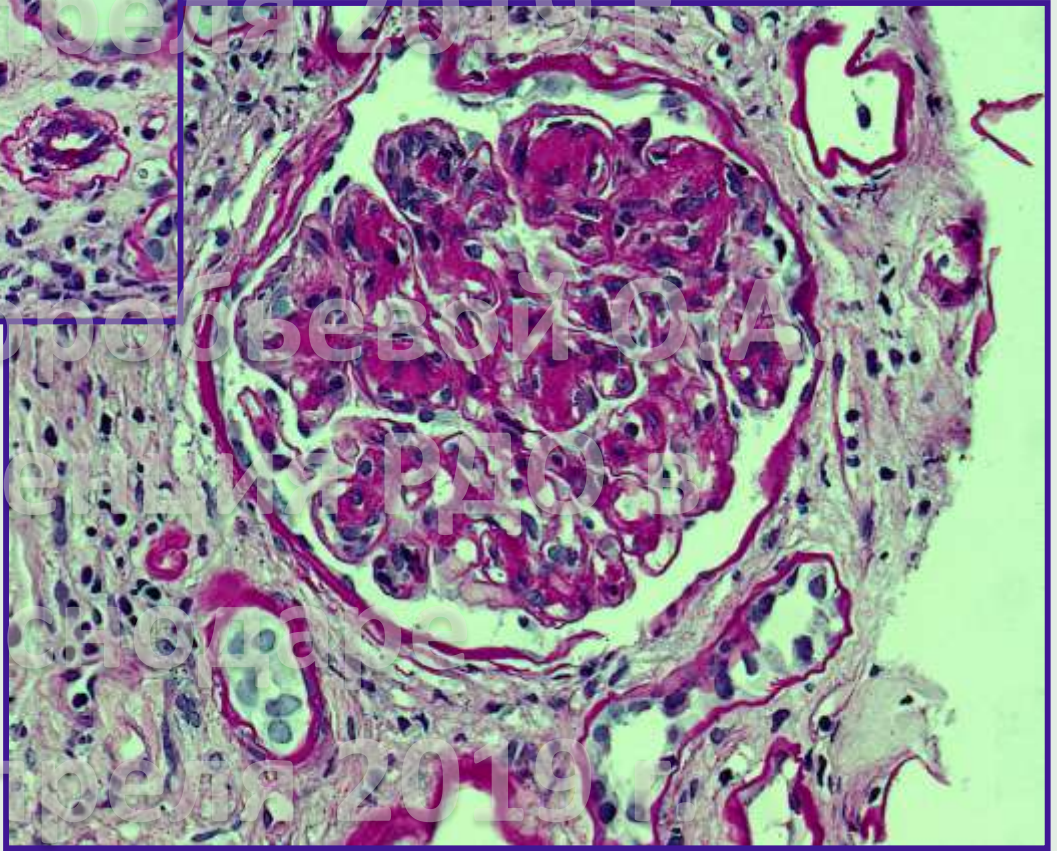
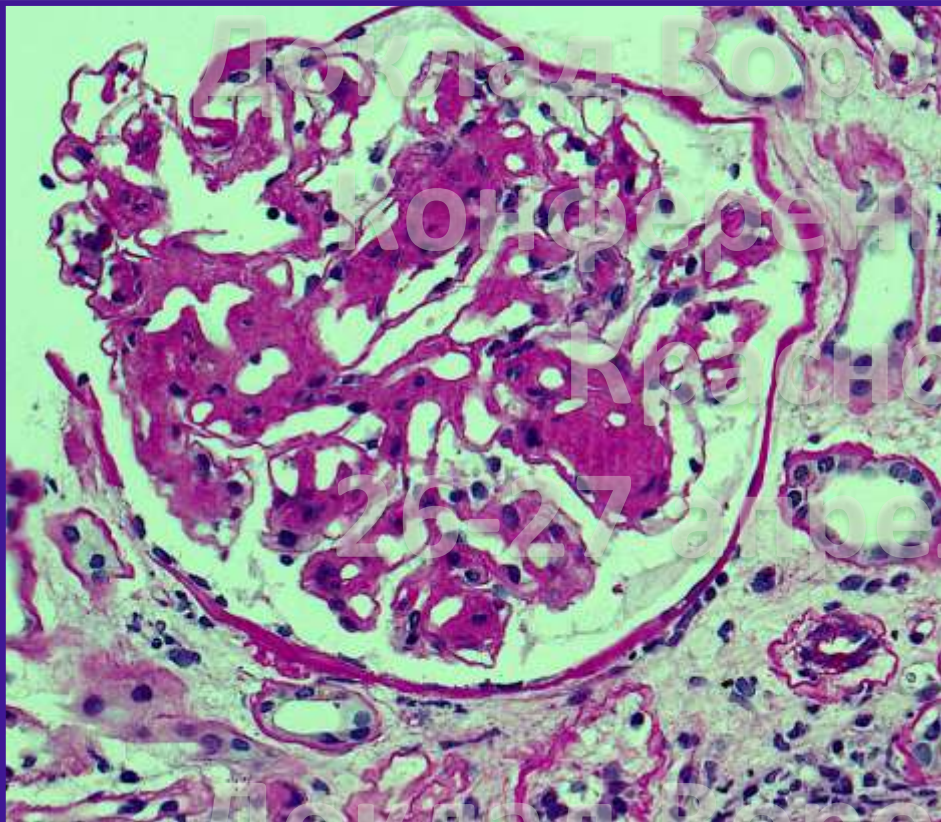
25-27 августа 2019

Доклад Воробьевой О.А.

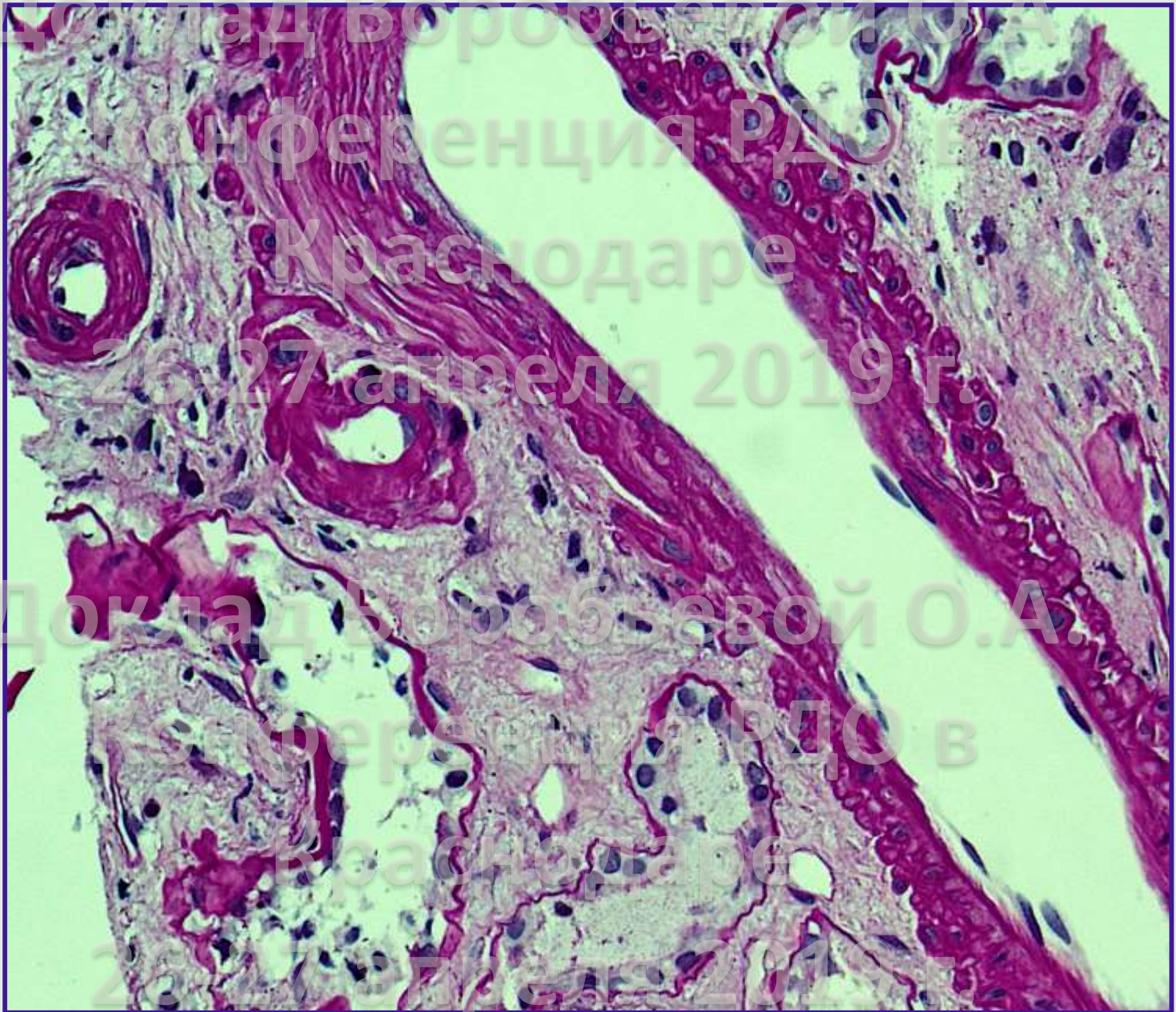
Конференция РДОН

Красноярск

26-27 августа 2019

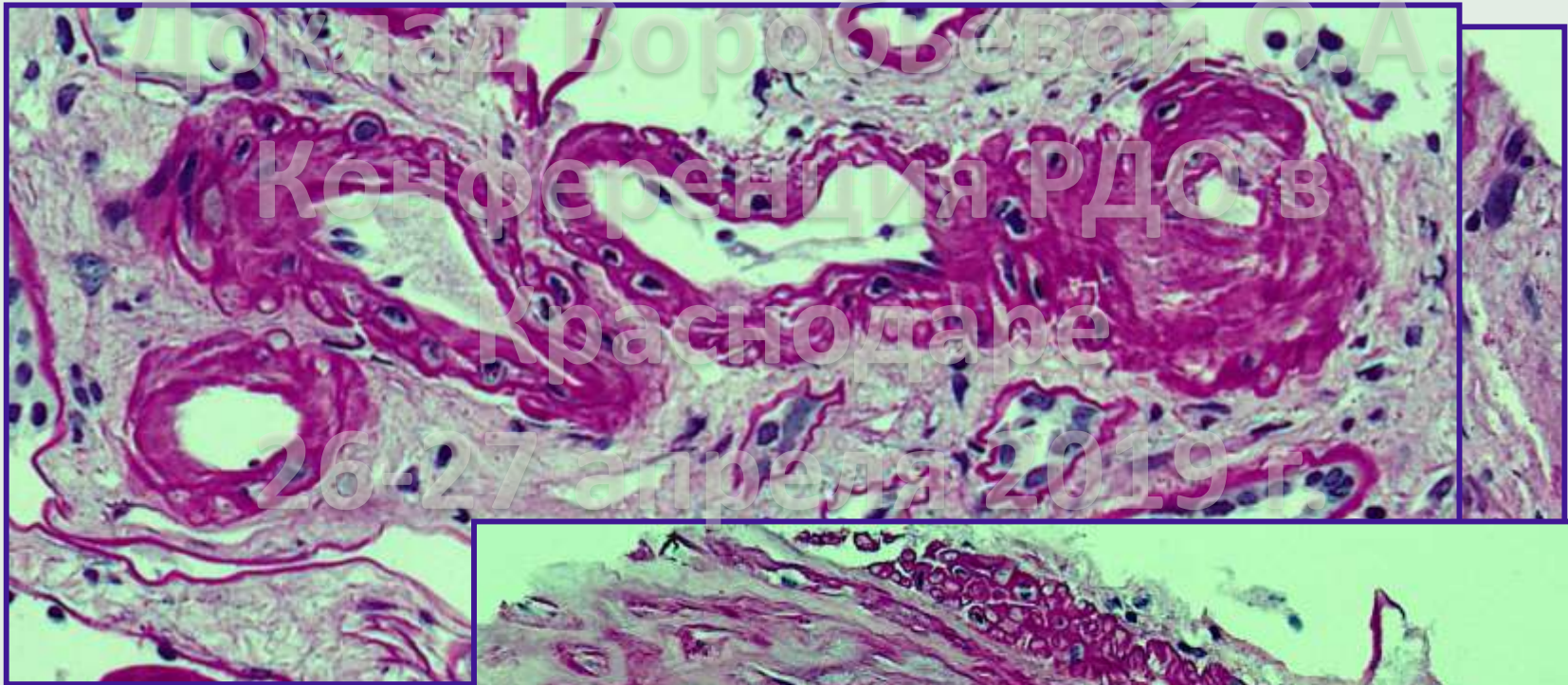


PAS, x200

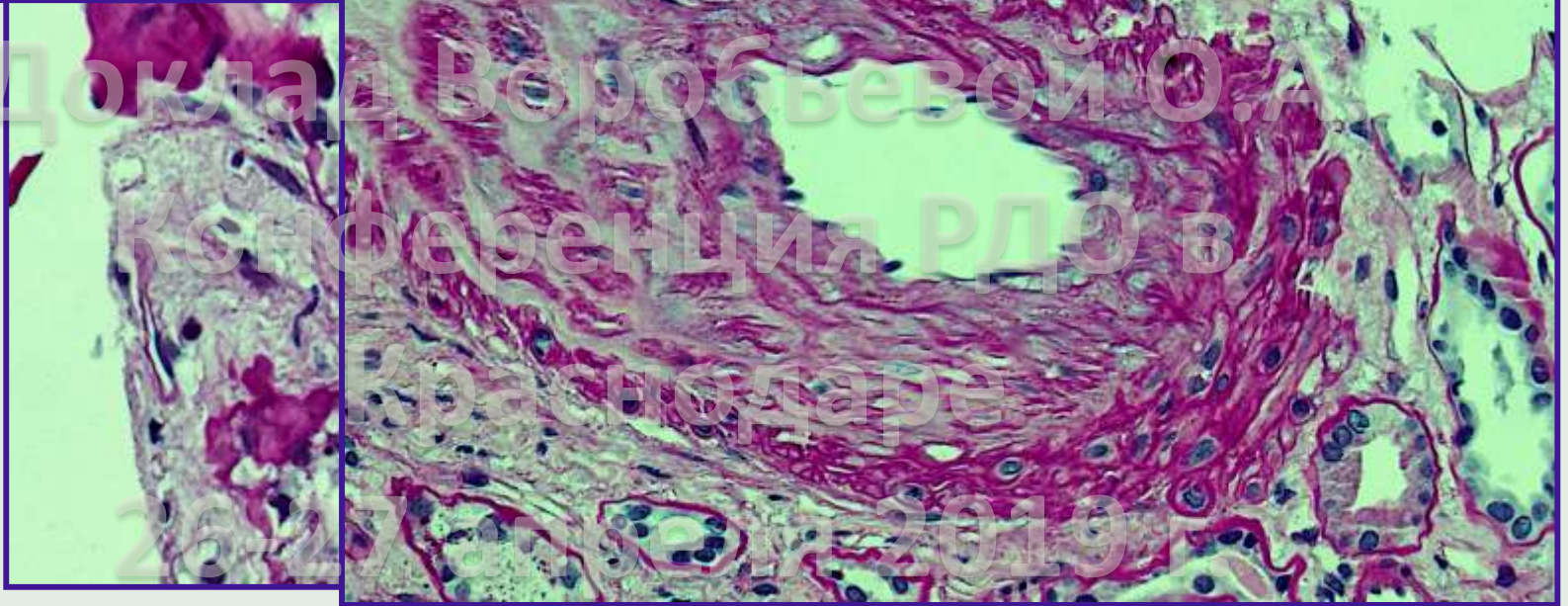


PAS, x200

Доклад Воробьева О.А.
конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.
Доклад Воробьева О.А.
конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

PAS, x200



Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.





Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.

Патологическая цепь

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Рестрикция

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.





Доклад Воробьевой О.А.

Модификация РДО в

Краснодаре

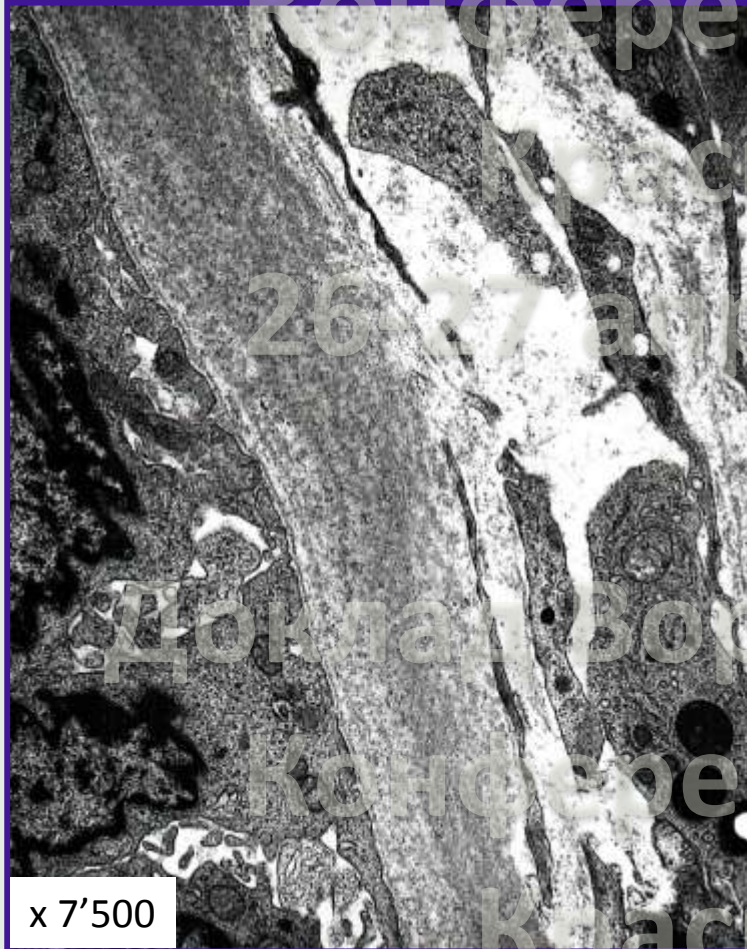
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.

Модификация РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



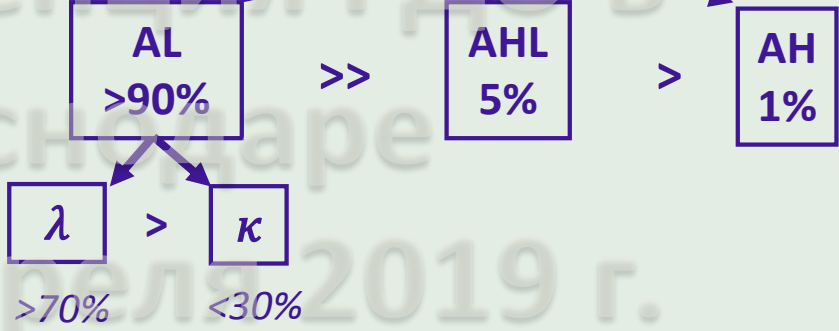


AL-Амилоидоз
локализация – внеклеточный матрикс

Преимущественно >50 лет

Протеинурия >95%
Нефротический синдром ≈40%
Почечная недостаточность

На момент Вх/диагноза:
ММ/ЛПЗ ≈20%
ИХА&FLC более чувствительны,
чем при MIDD



СМ:
Congo-позитивные депозиты(!)

ИФ:
- Гомогенная экспрессия патологической цепи
в депозитах амилоида
- Для LC – рестрикция второй легкой цепи

ЭМ:
Фибриллярная ультраструктура
Фибриллы 7-12 nm в диаметре

NB! Для типирования амилоида должен выполняться весь имеющийся
в арсенале лаборатории спектр ИГХ/ИФ-реакций



СМ

- Конго-красный (6-9 μm)
 - + поляризация
 - + зеленый ИФ-фильтр
- Тиофлавин T&S
- Кристалвиолет, анилиновый синий и др.

ИГХ

- ИФ- и ИП-реакции с антителами к разным типам амилоида, к легким и тяжелым цепям Ig
- SAP – дополнительная верификация наличия амилоида (не типирование)

ЭМ

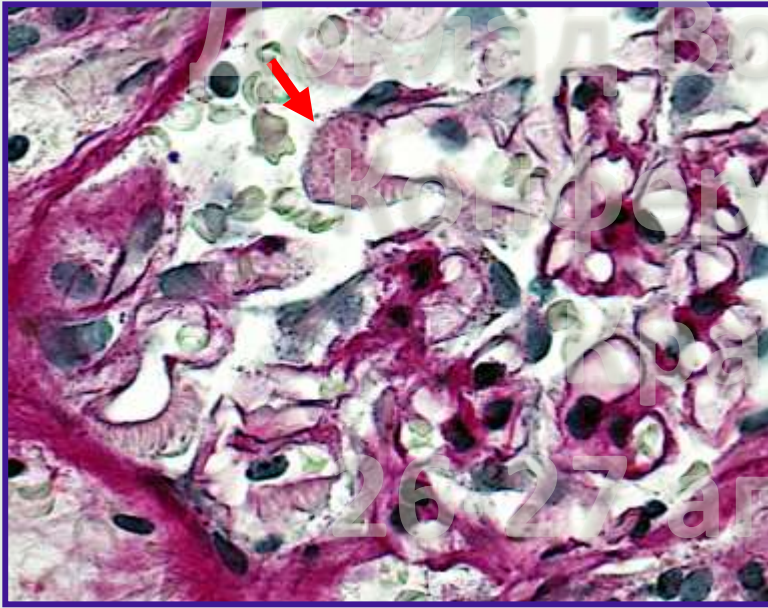
- Фибриллы 7-12 nm в диаметре, хаотично расположенные
- Иммуно-ЭМ (а/т конъюгированы с частицами золота)

Масс-спектрометрия и протеомика

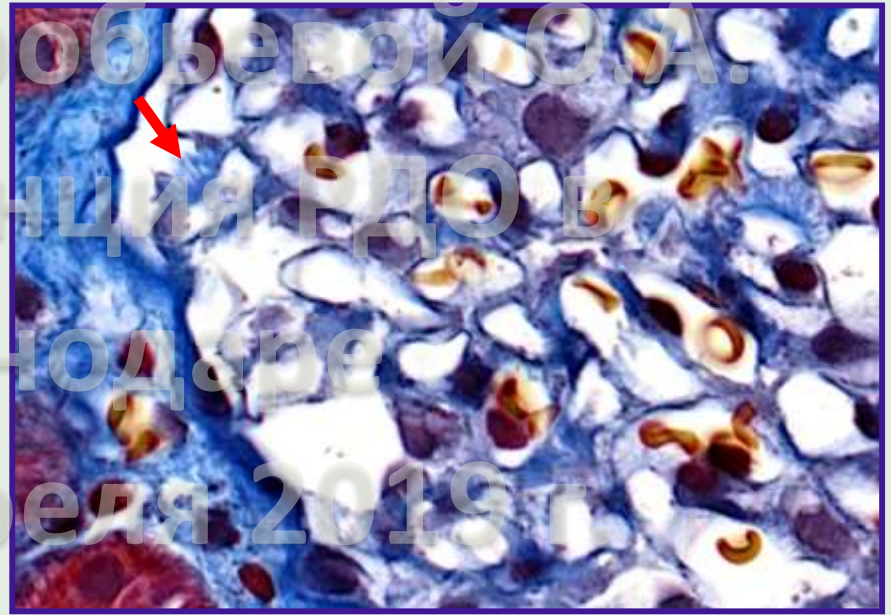
- Лазерная микродиссекция (LMD)
- Tandemная масс-спектрометрия (MS)

Чувствительность Вх-локализаций

Почка (>90%) > ЖКТ > Печень > ПЖК/Ротовая полость (<20%)



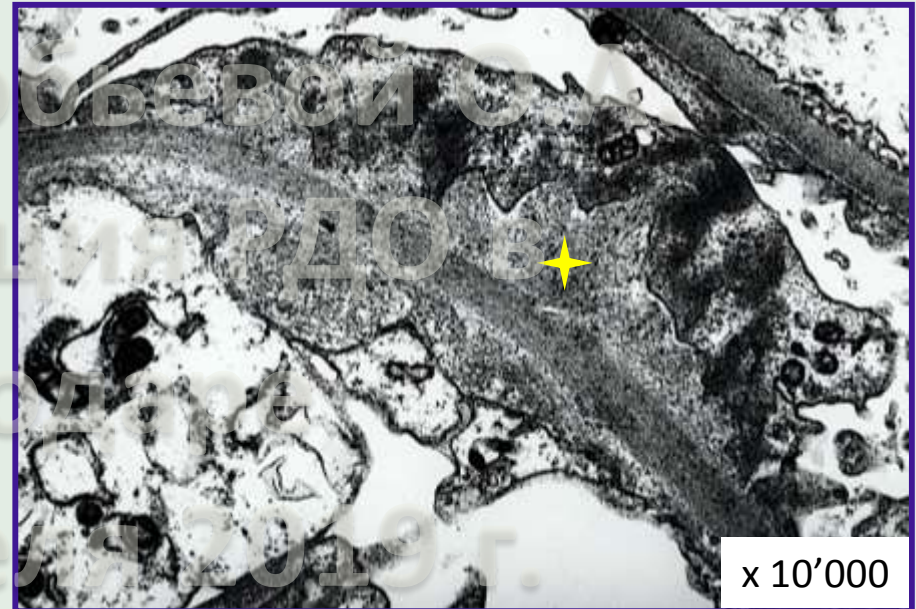
PAS, x400



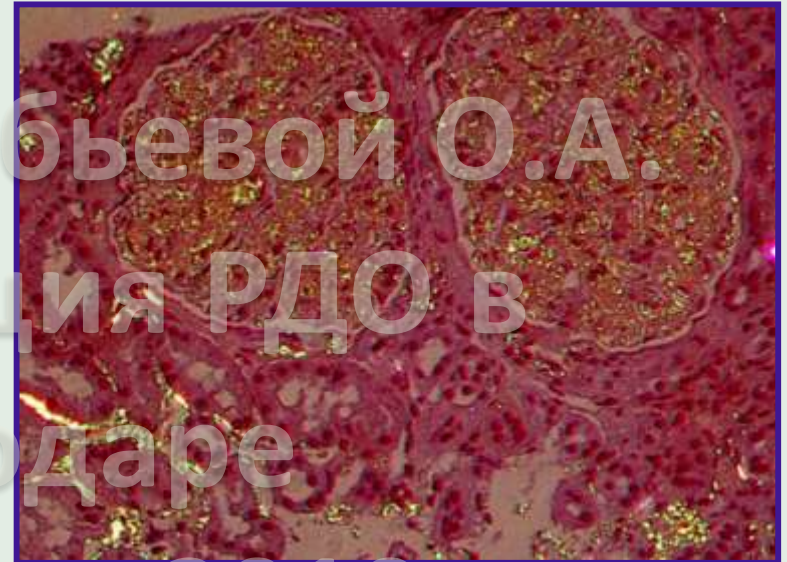
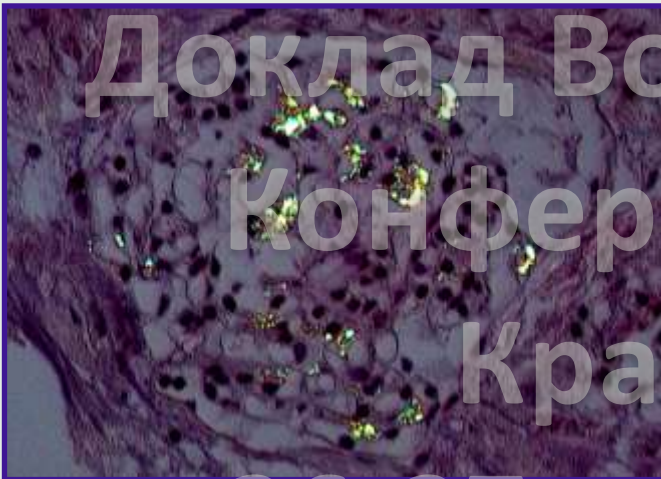
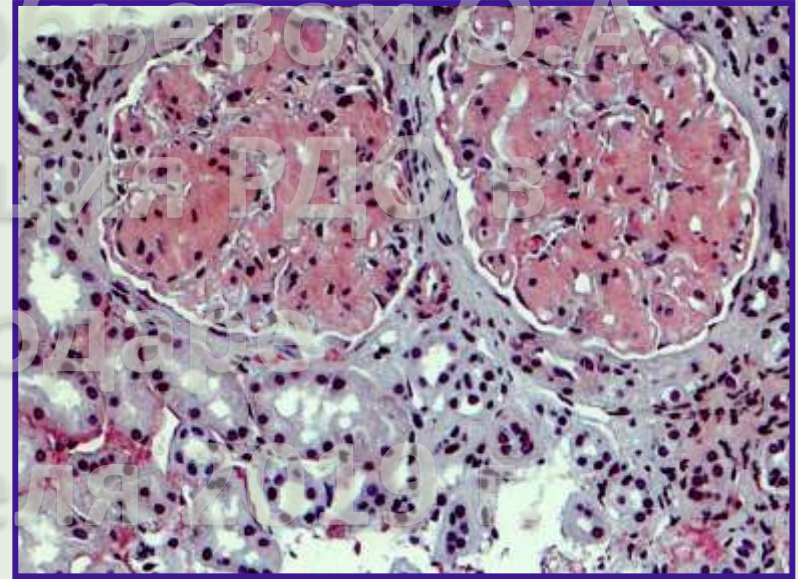
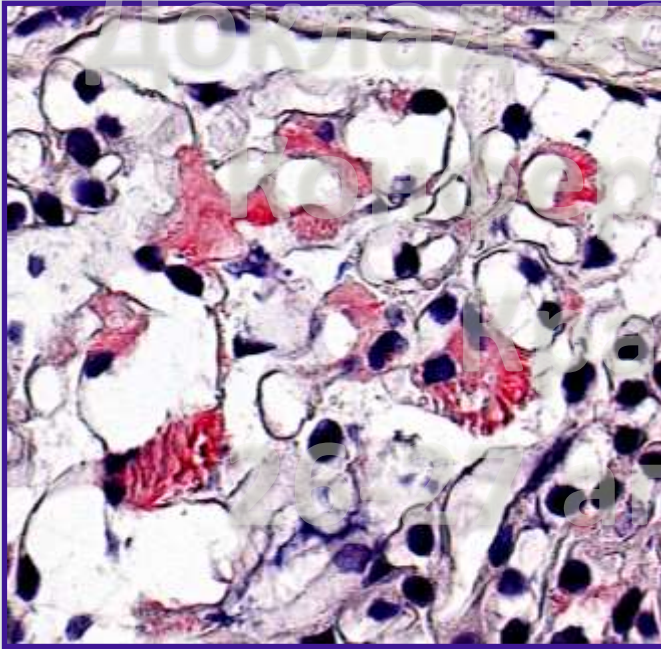
Masson's, x400



Jones', x400



x 10'000



Congo-Red, x200

Congo-Red, x100

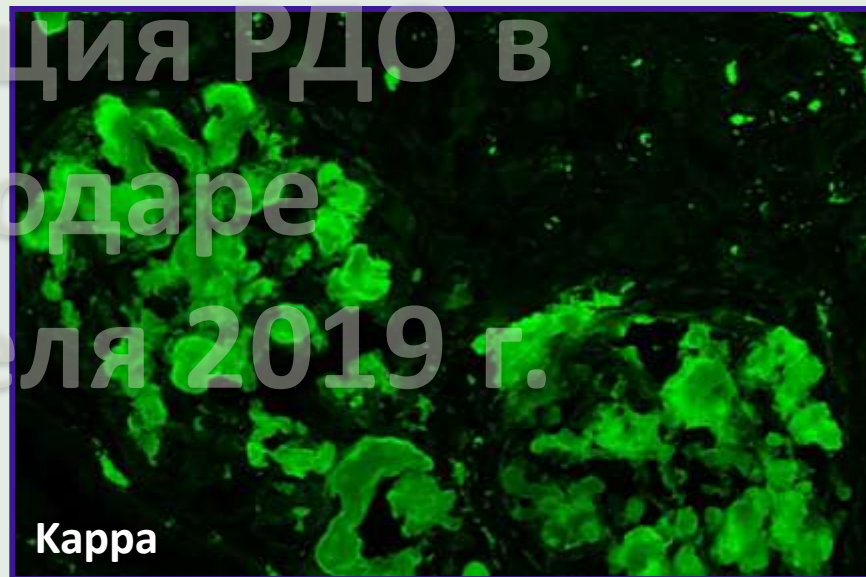
Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



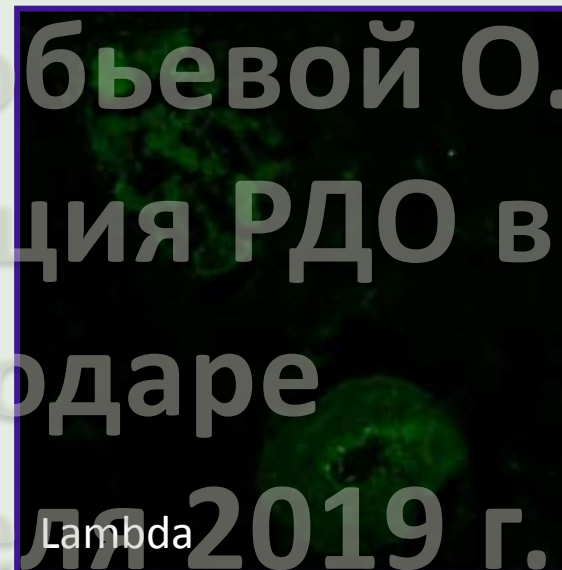
Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



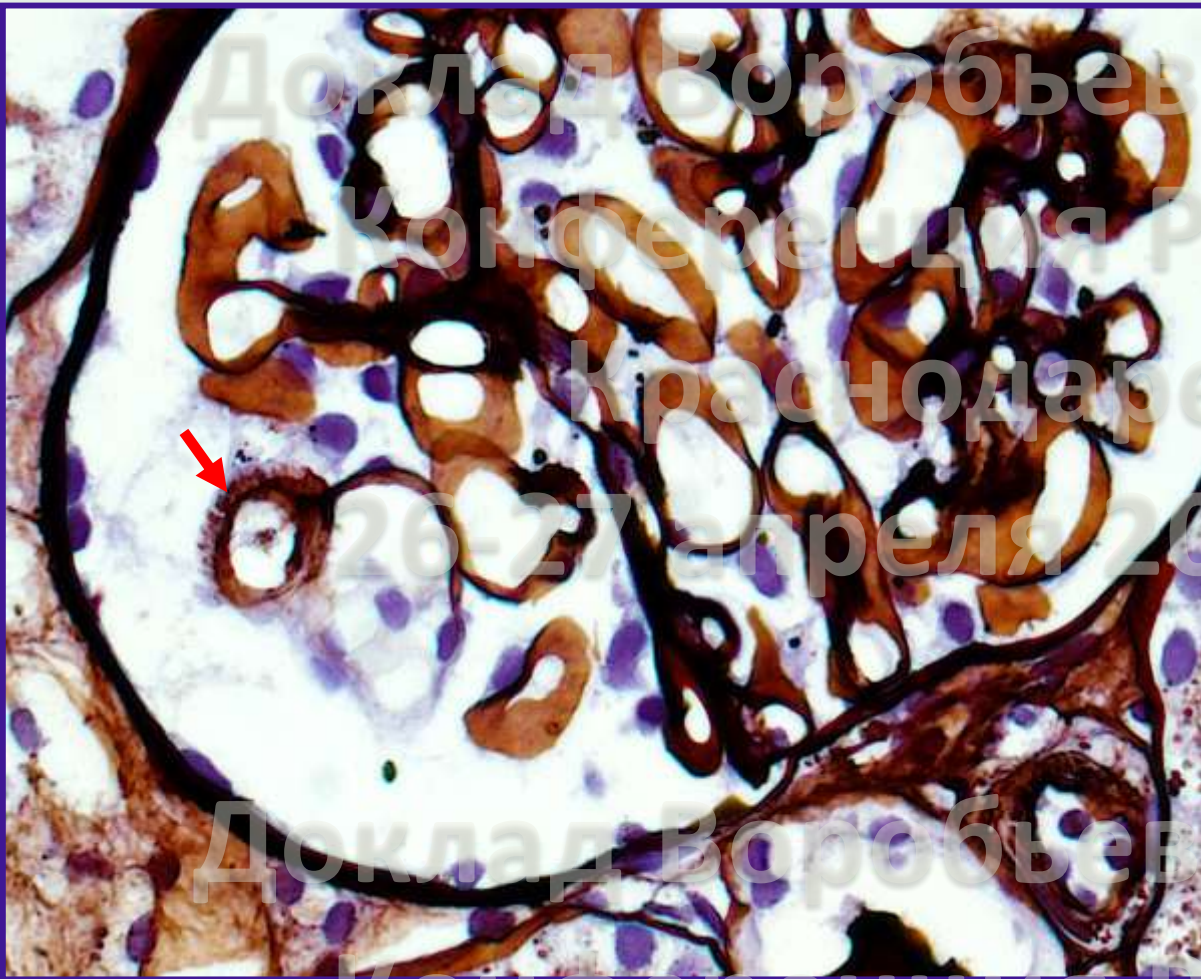
Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.





Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

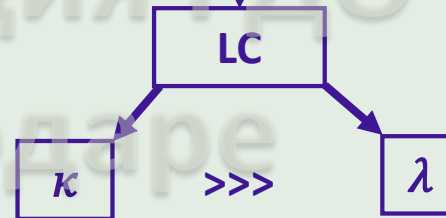


Ценность диагноза –
его своевременность!



Моноклональная проксимальная тубулопатия (LCPT)

локализация – цитоплазма эпителия канальцев



<1% – гиподиагностика(?!)

#

- Приобретенный синдром Fanconi's – чаще для кристаллической формы
- Медленная прогрессия ХПН

#

На момент Вх/диагноза:

MGUS (+/-)

VJ-протеинурия (+/-)

ЛПЗ (+/-)

ММ (+/-)

СМ:

Включения в цитоплазме эпителия канальцев PAS(-), Jones'(-), Masson's (+/-)

Кристаллы / Фибриллы / Капли

ИФ – обязательные изменения(!):

- *Гранулярно-капельная* экспрессия патологической легкой цепи **в цитоплазме эпителия канальцев**

- *Рестрикция второй легкой цепи*

ЭМ:

- Кристаллы
- Фибриллярные агрегаты
- Без определенной суборганизации

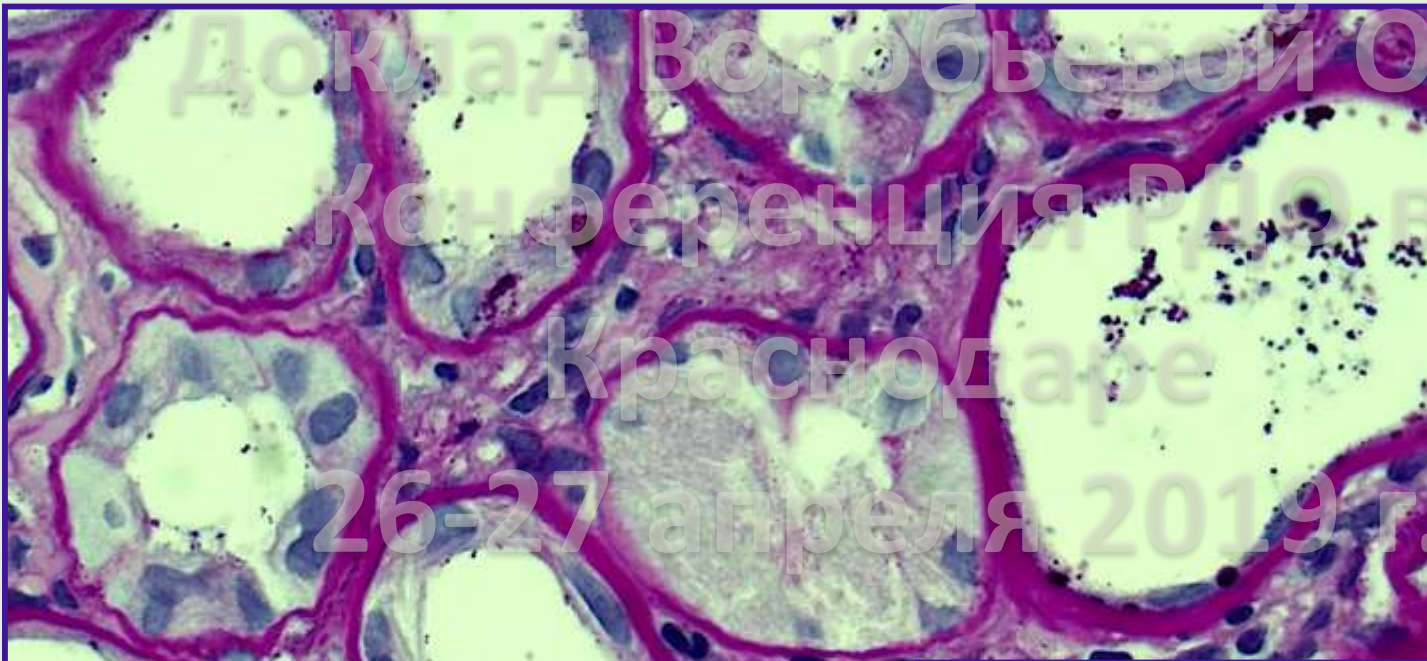


Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Норма; PAS, x200

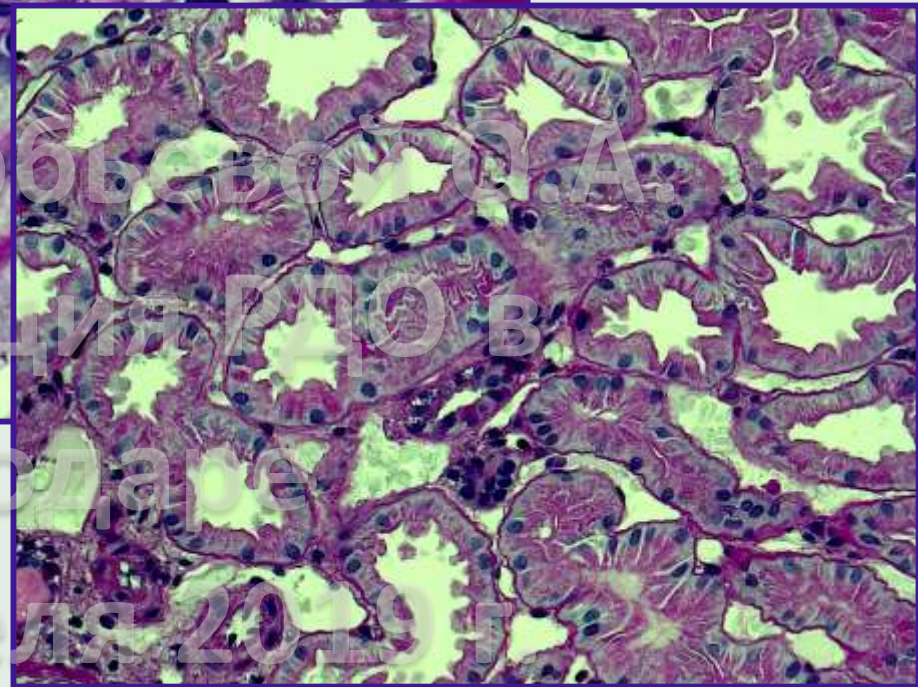
Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

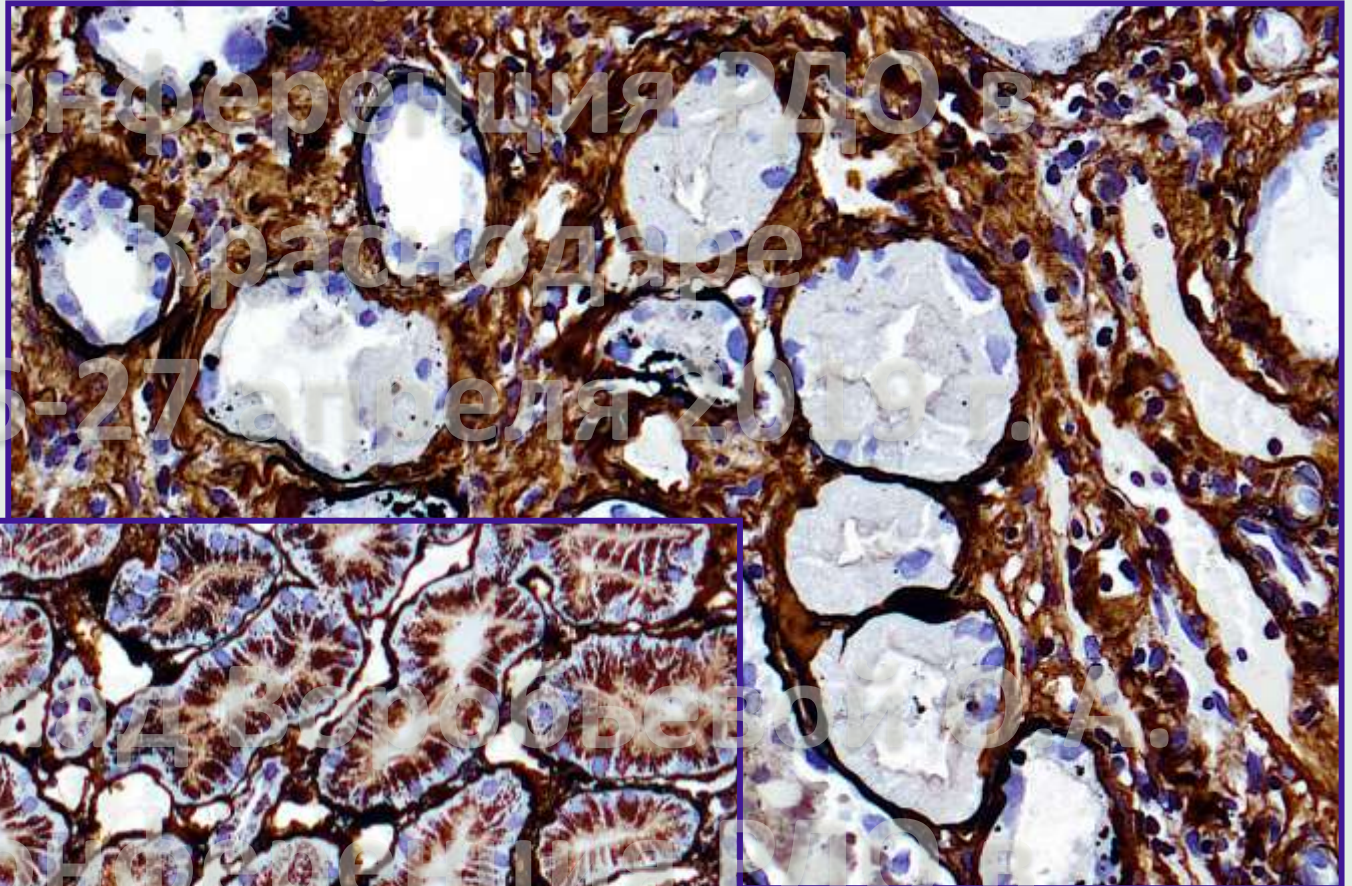
PAS, x400



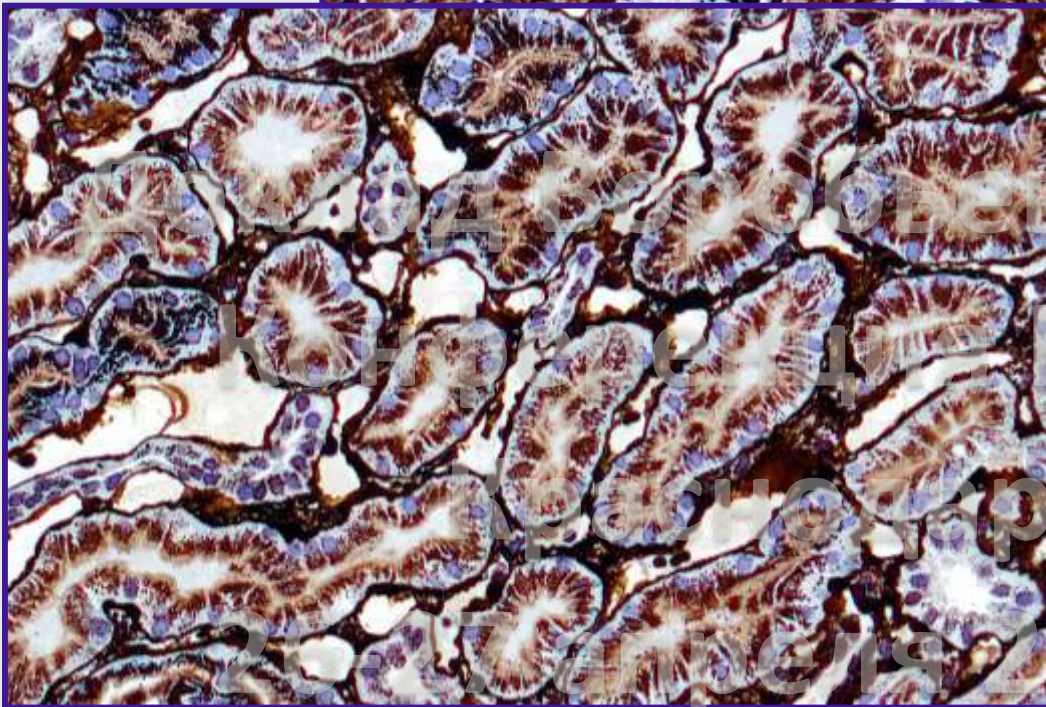


Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 сентября 2019 г.

Норма;
Jones', x200



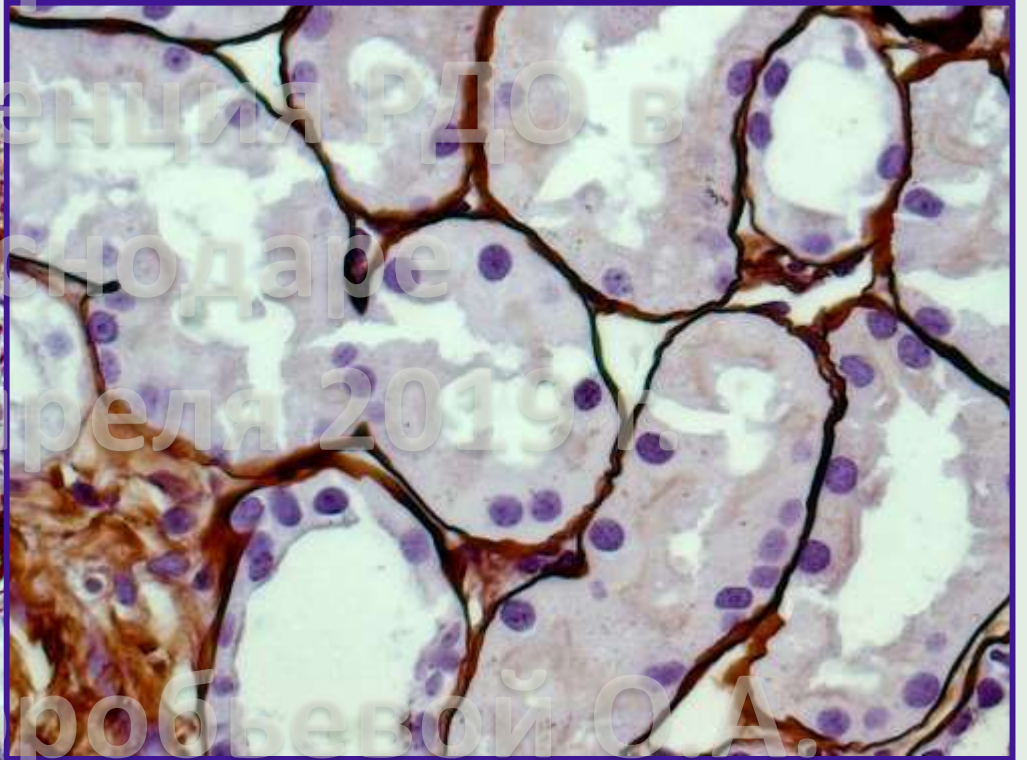
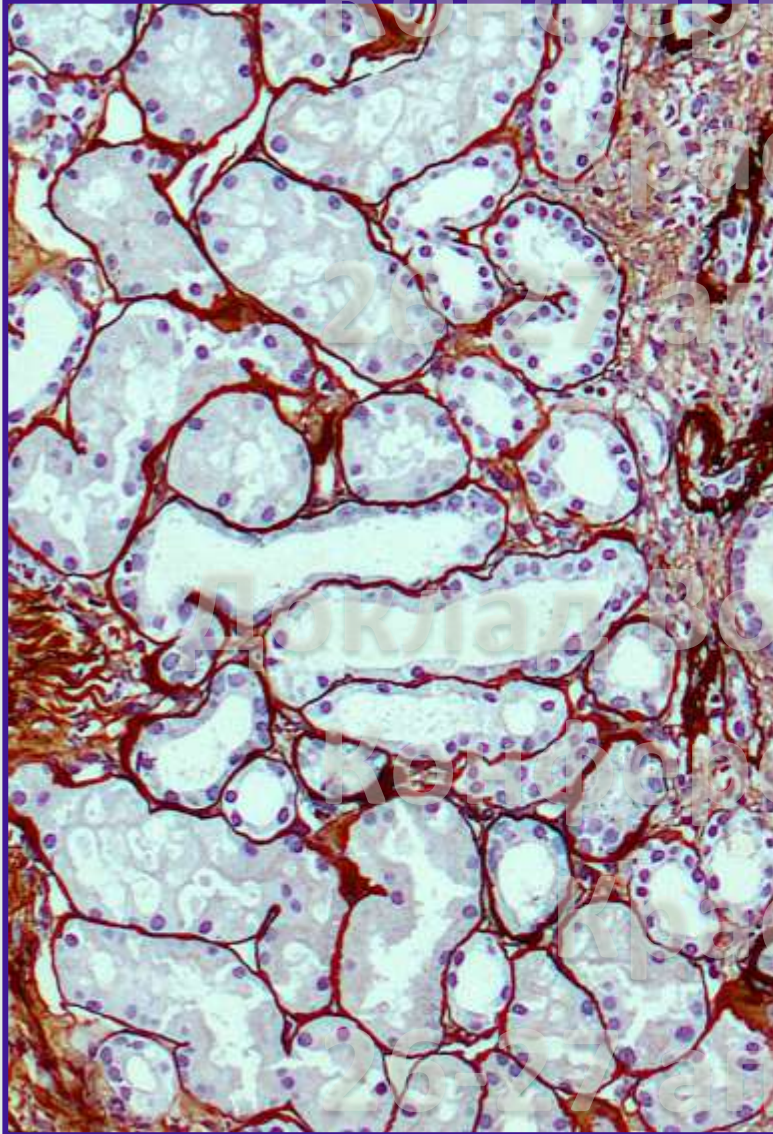
Jones', x200





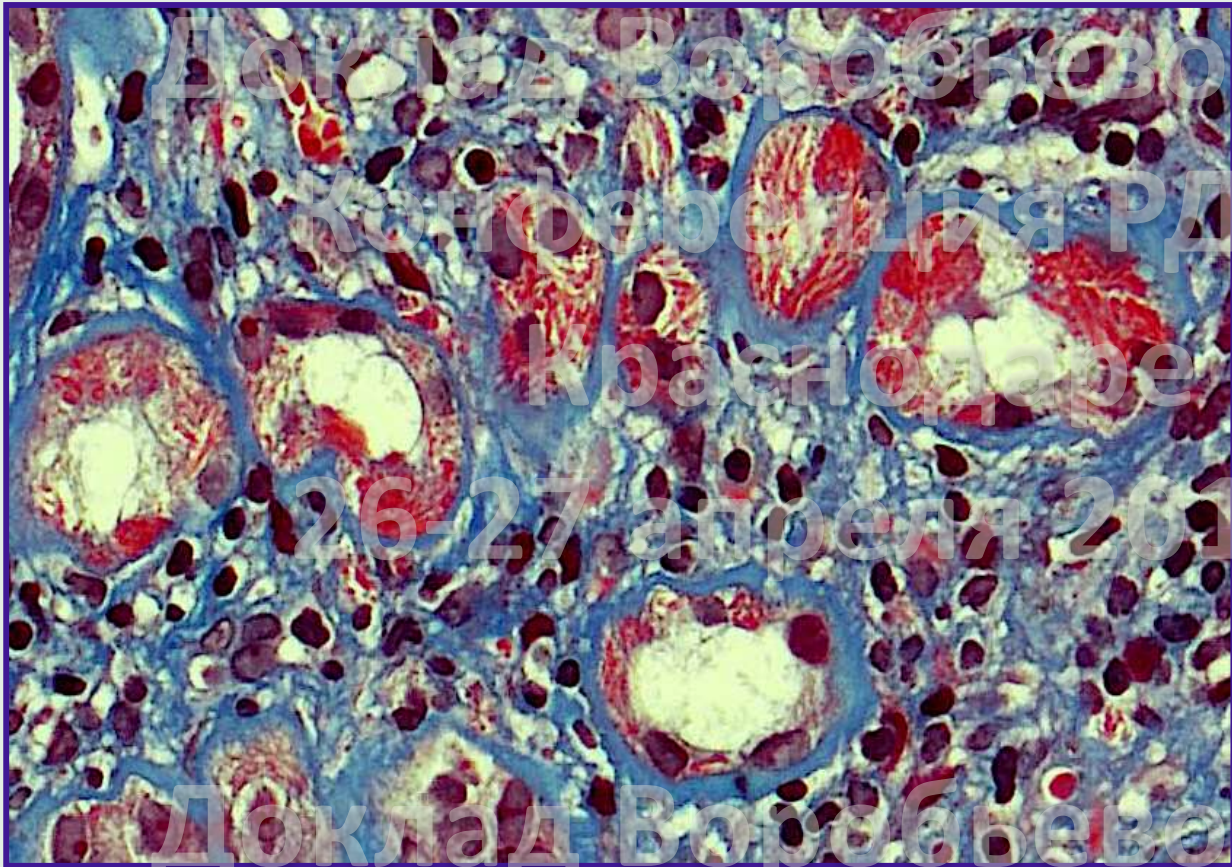
Доклад Воробьевой О.А.

Jones', x100

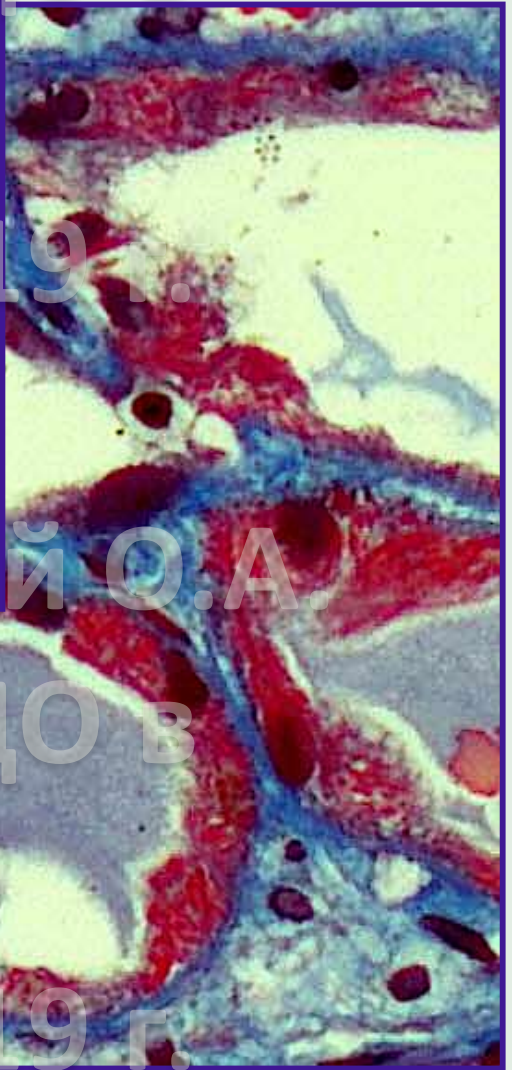


Jones', x400

Конференция РДО в
Юдаре
21 сентября 2019 г.
Доклад Воробьевой О.А.



Masson's, x400



Masson's, x200

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

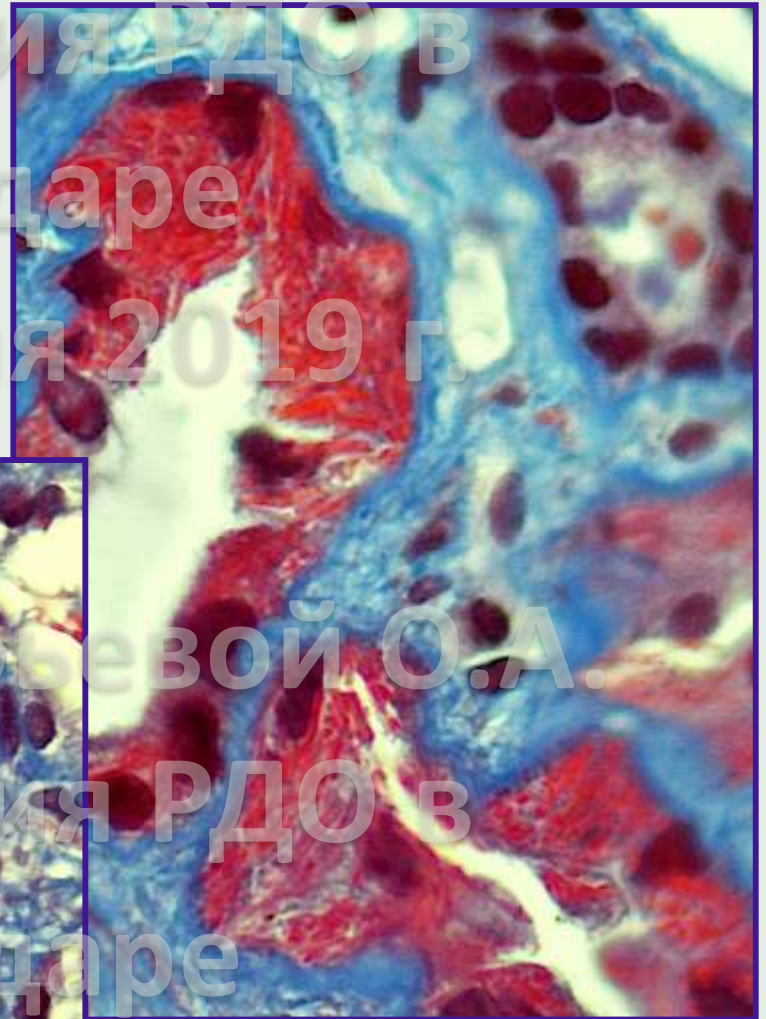
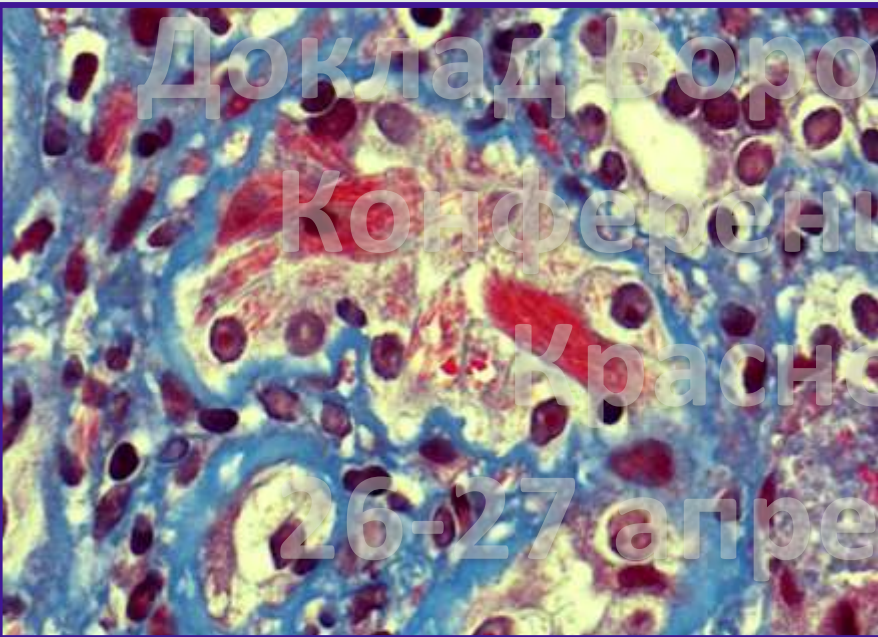


Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

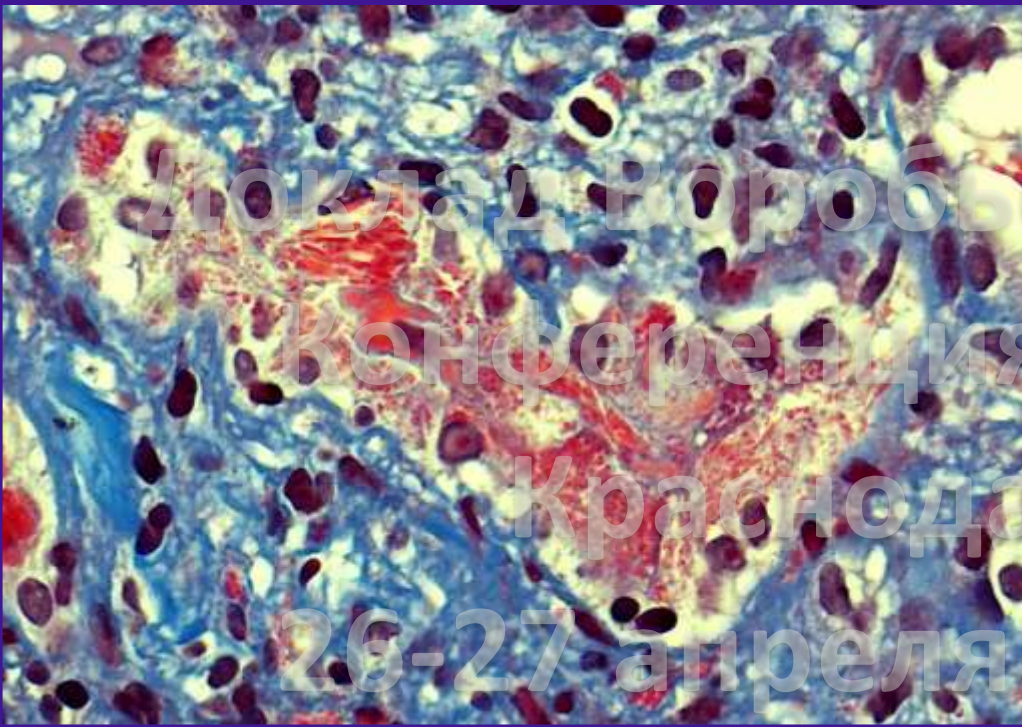


Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Masson's, x400

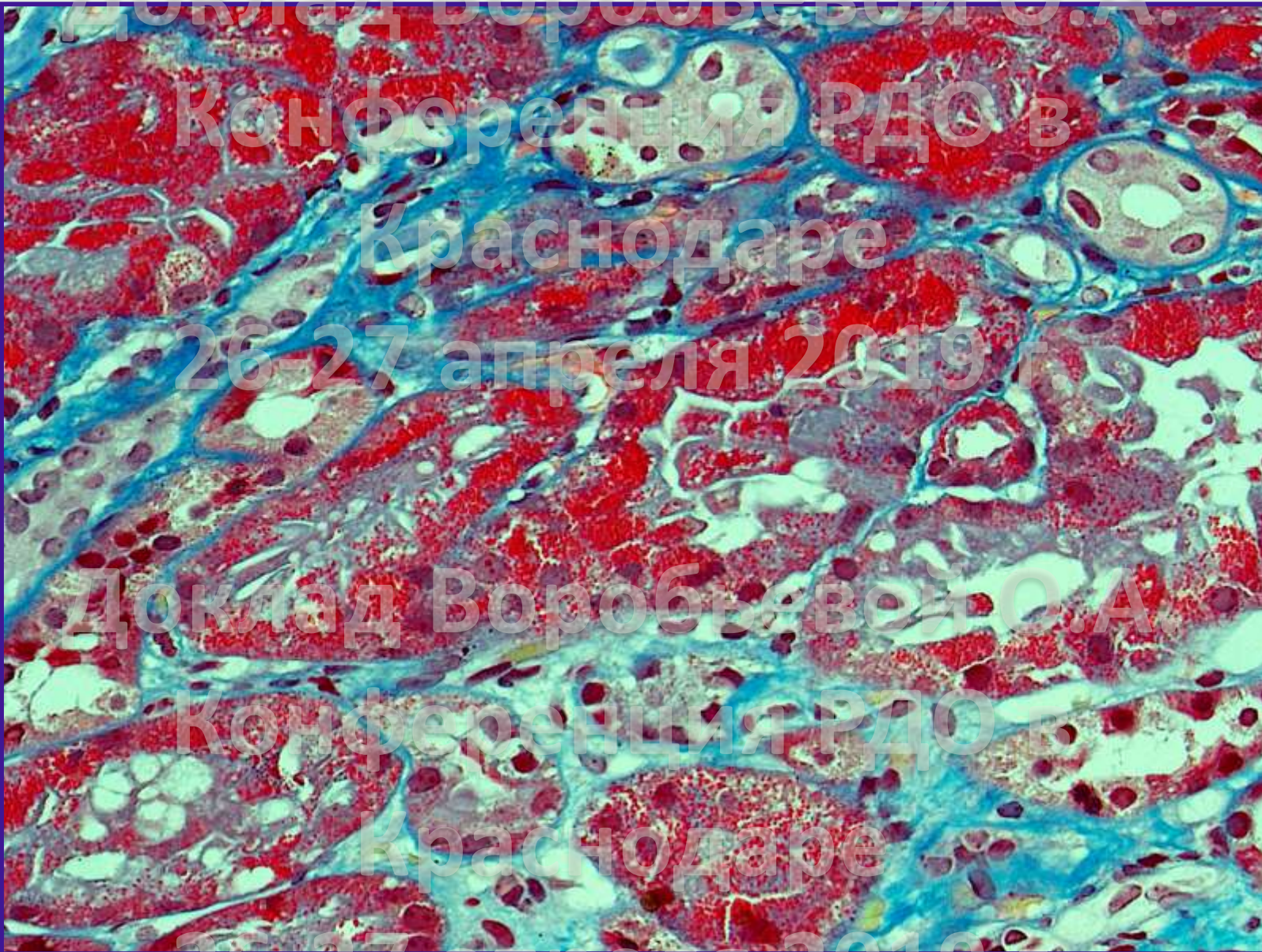


Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Masson's, x200



Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

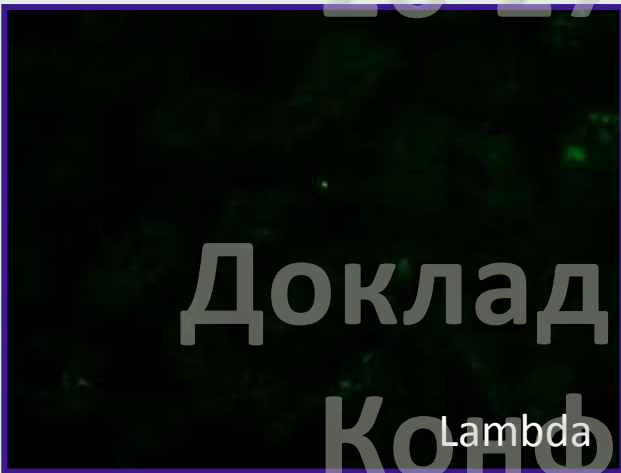


Карра



Lambda

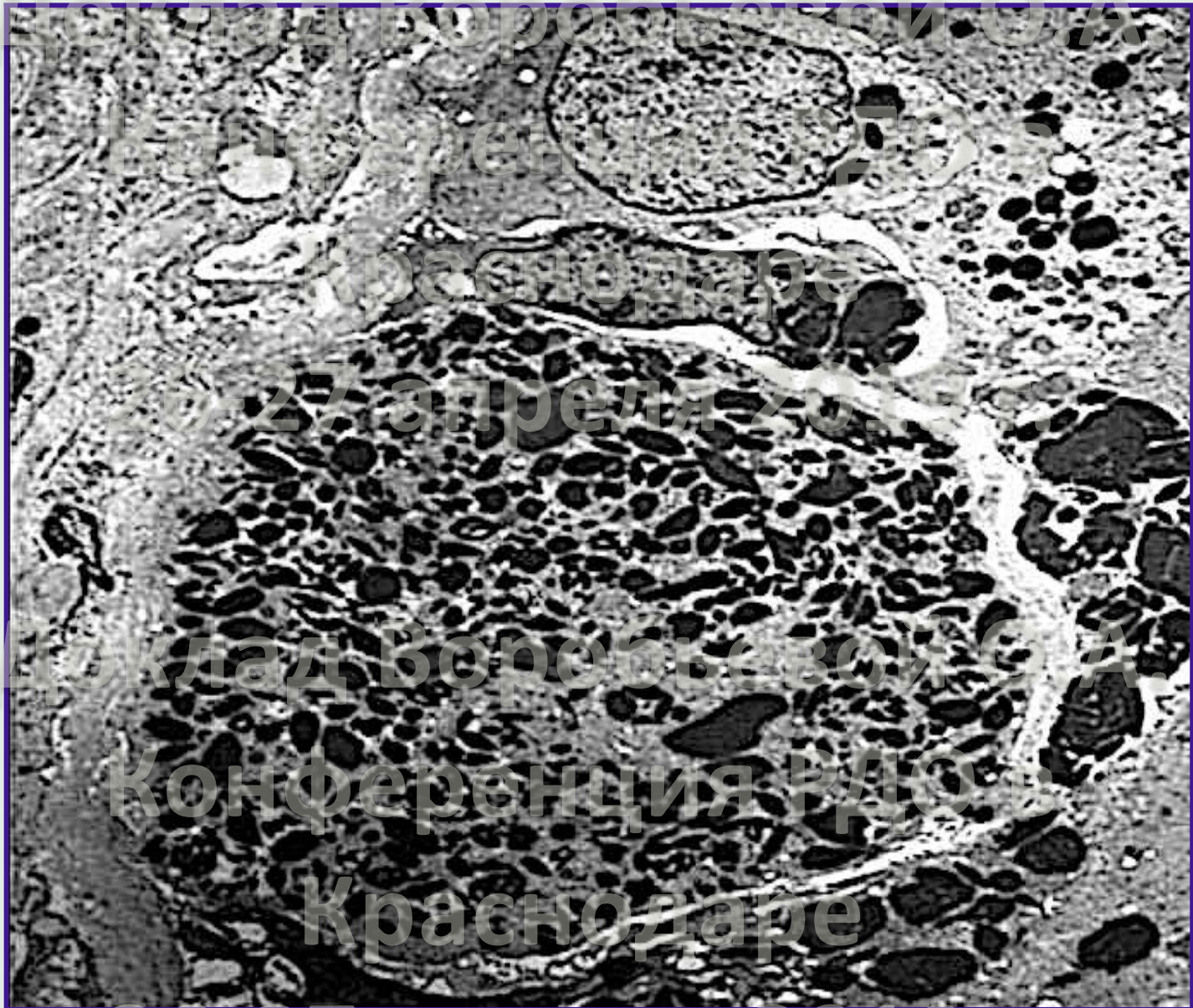
Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Lambda



Карра



26-27 апреля 2019 г. Фото Arthur H. Cohen



Моноклональная цилиндровая нефропатия Vence Jones' (BJCN) *локализация – просветы канальцев*

М > Ж

Частота развития у пациентов с ММ 30-50%

#

ОПН

Протеинурия

ХПН

#

Состав цилиндров:

- LC

- Уромодулин Tamm-Horsfall's

#

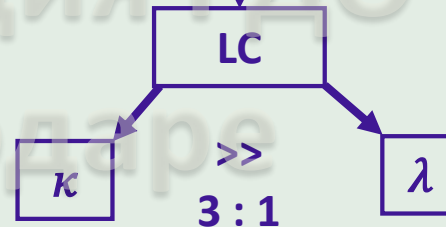
Факторы риска:

Дегидратация, диуретики, гиперкальциемия, НПВП, контрасты, инфекции

#

На момент Вх/диагноза:

ММ ≈90%



СМ:

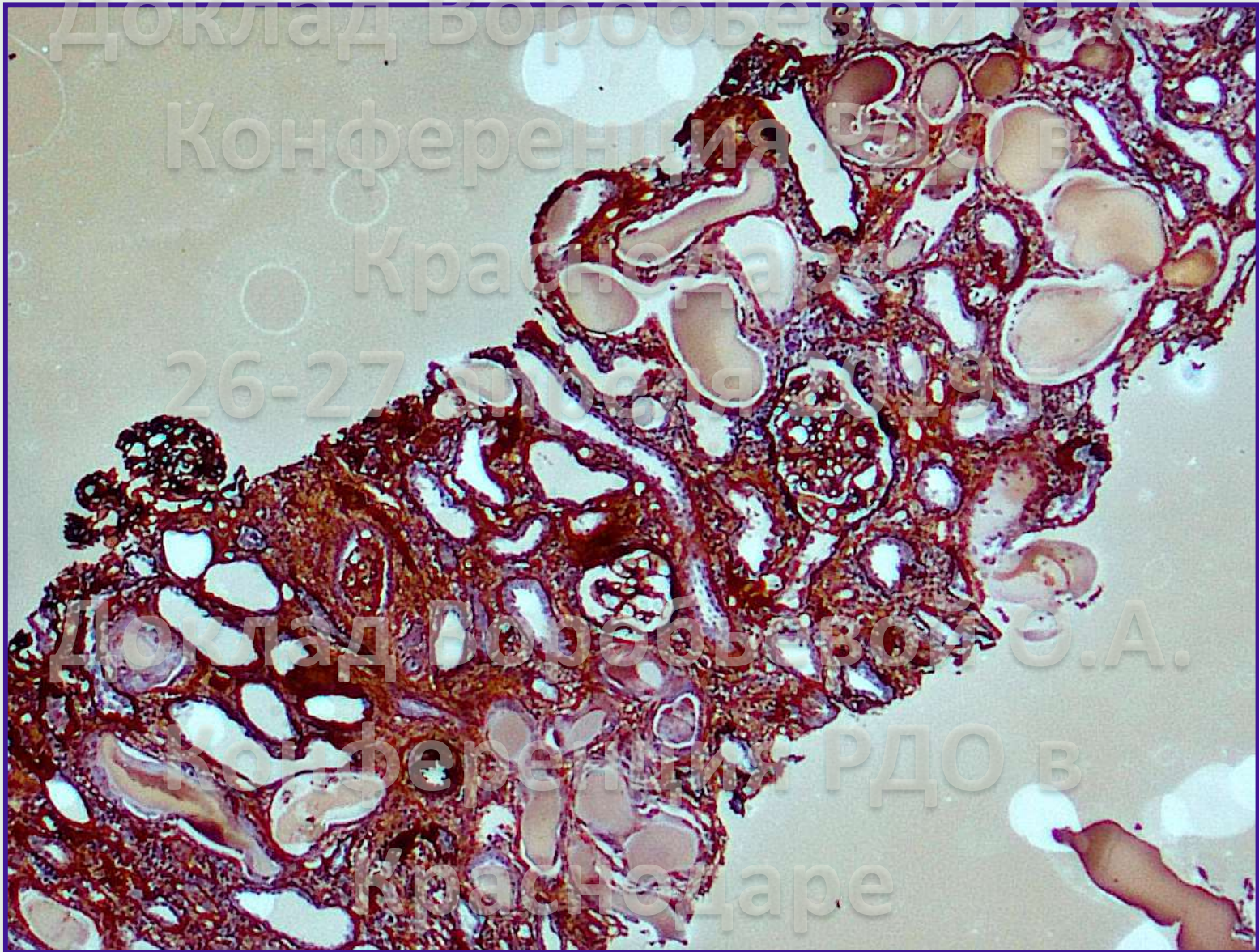
- Цилиндры *PAS(-), Jones(-)*
- Геометрическая фрагментация
- Изрытые края, разломы
- Кристаллоидные конгломераты
- Гигантоклеточная реакция

ИФ – обязательные изменения(!):

- Экспрессия патологической легкой цепи
 - *Рестрикция второй легкой цепи*
- (!) В «старых» цилиндрах – ненадежно
В норме kappa=lambda=(3-4+)

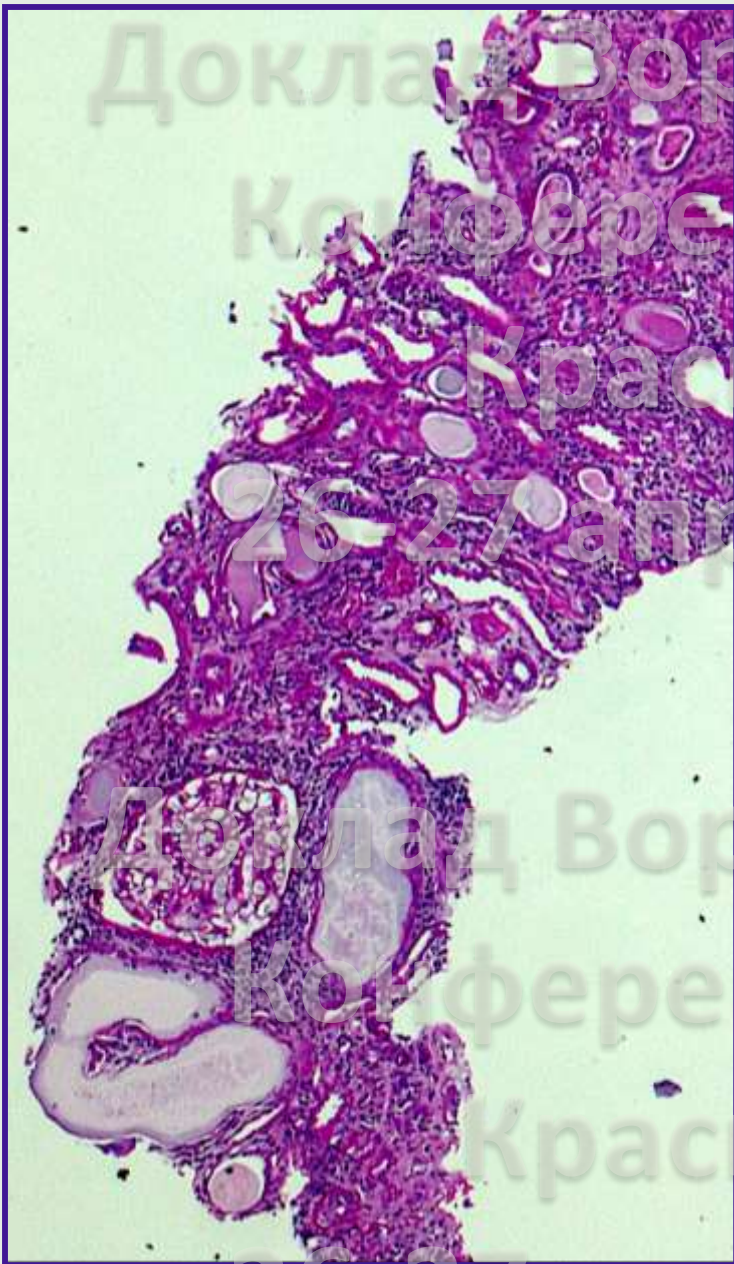
ЭМ:

Иммуно-ЭМ

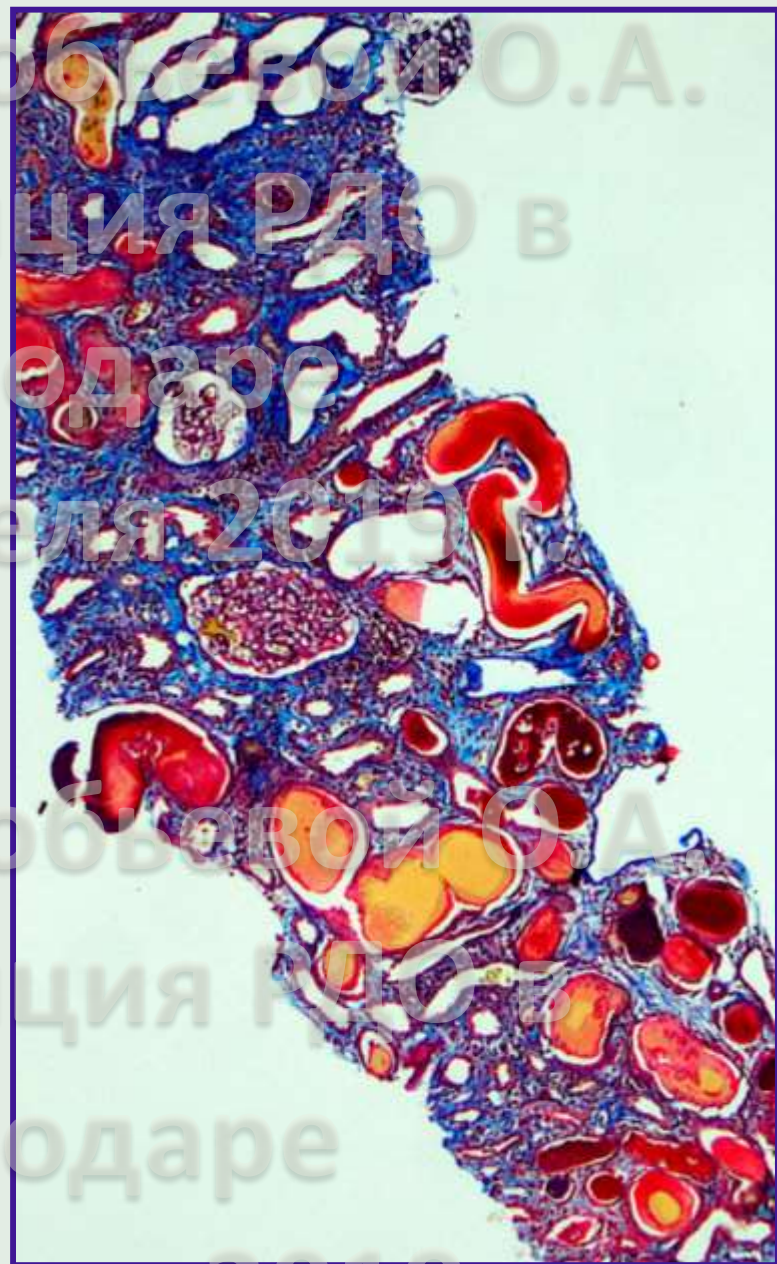


Jones', x40

26-27 апреля 2019 г.



PAS, x40



Masson's, x40

Доклад Воробьева О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьева О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Воробьева О.А.

конференция РДО в

Краснодаре

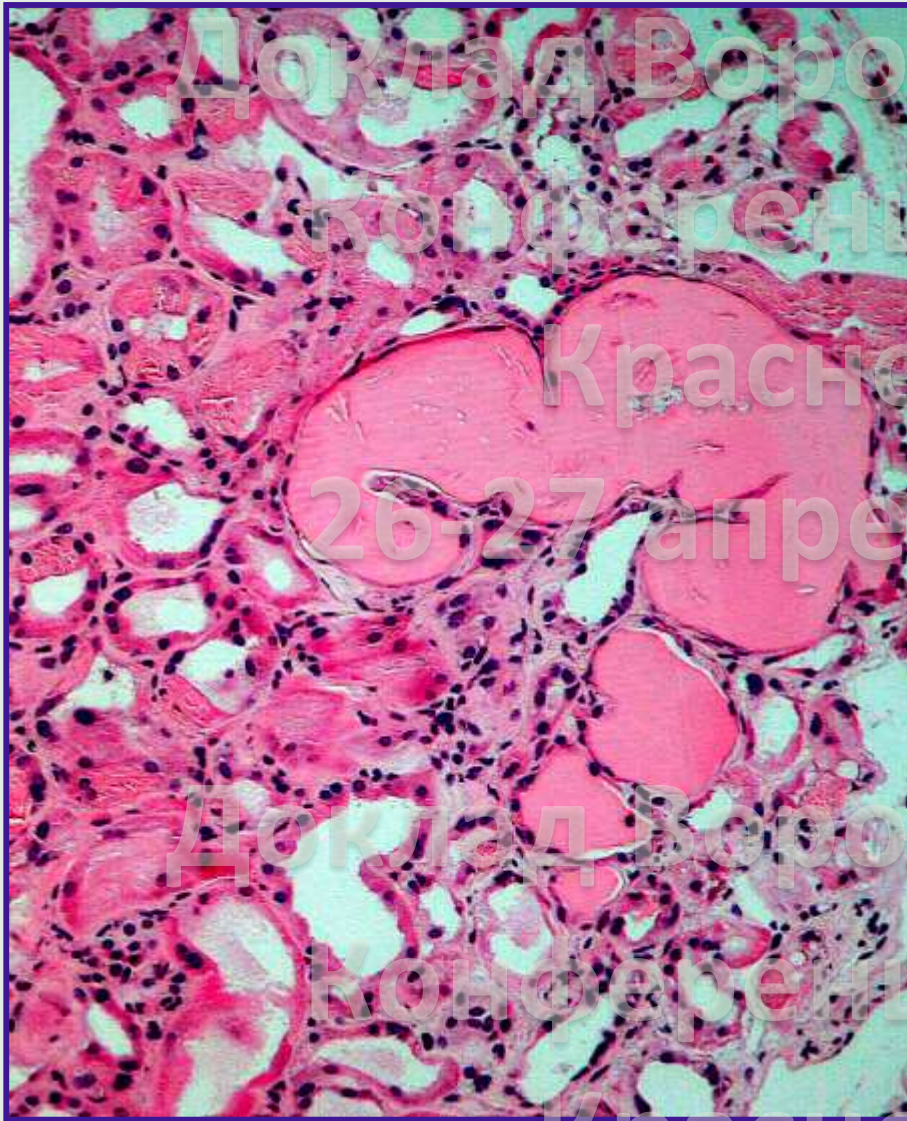
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьева О.А.

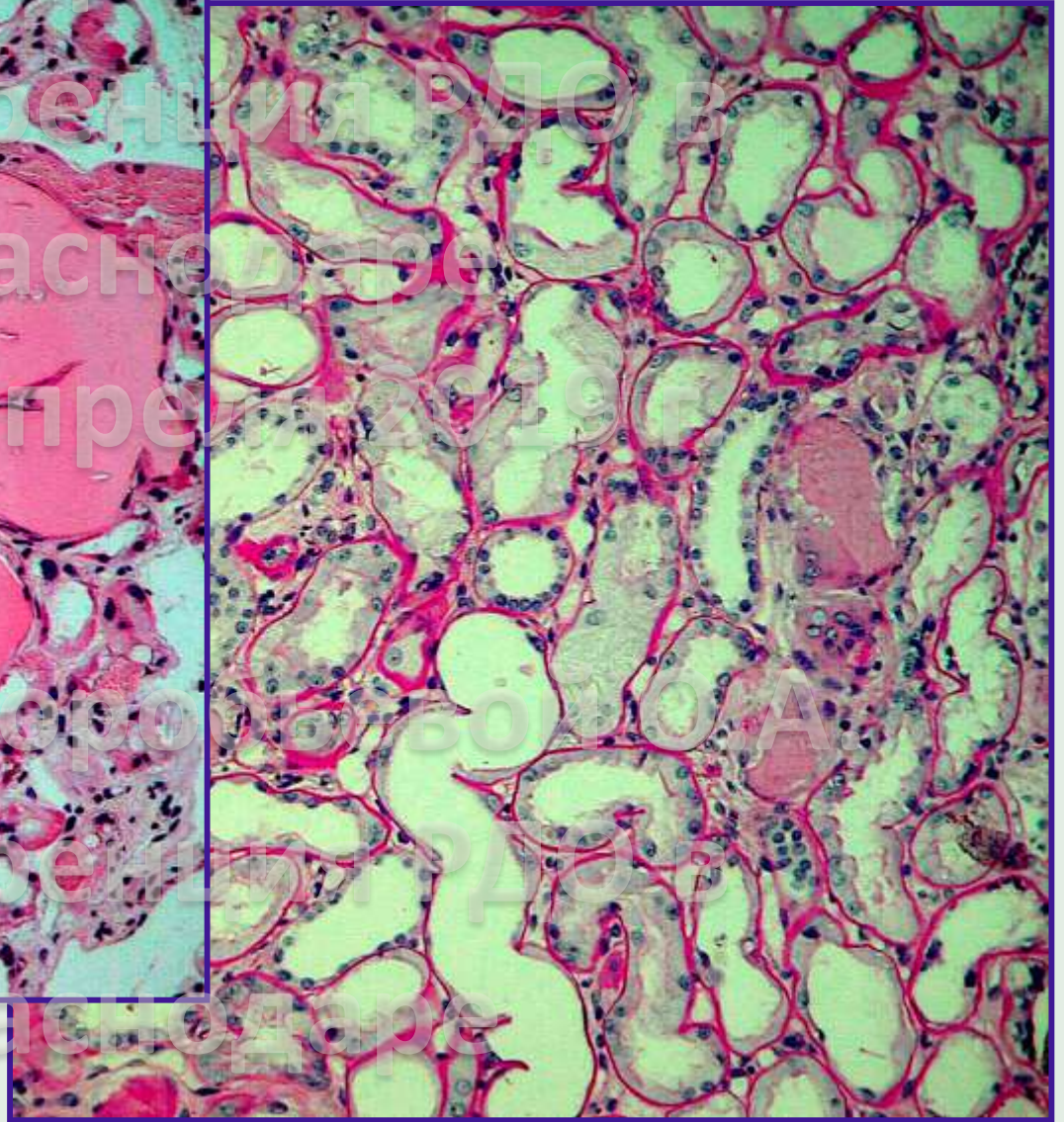
конференция РДО в

Краснодаре

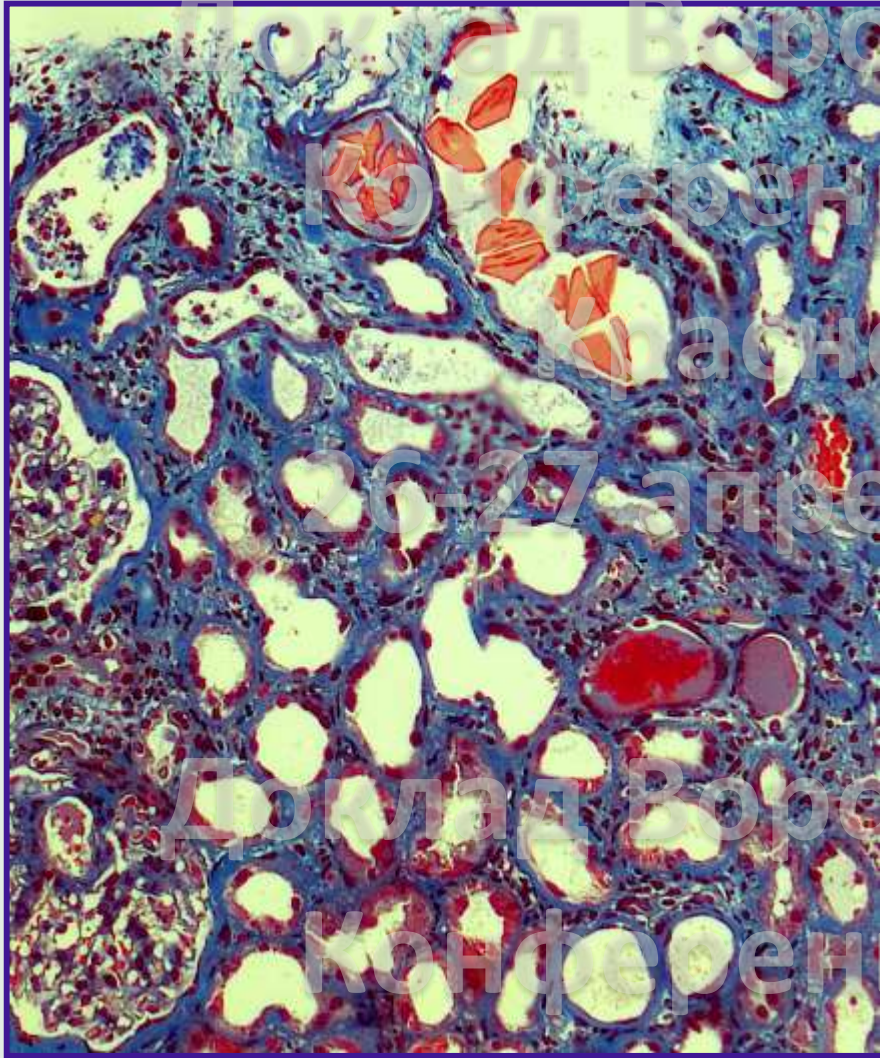
26-27 апреля 2019 г.



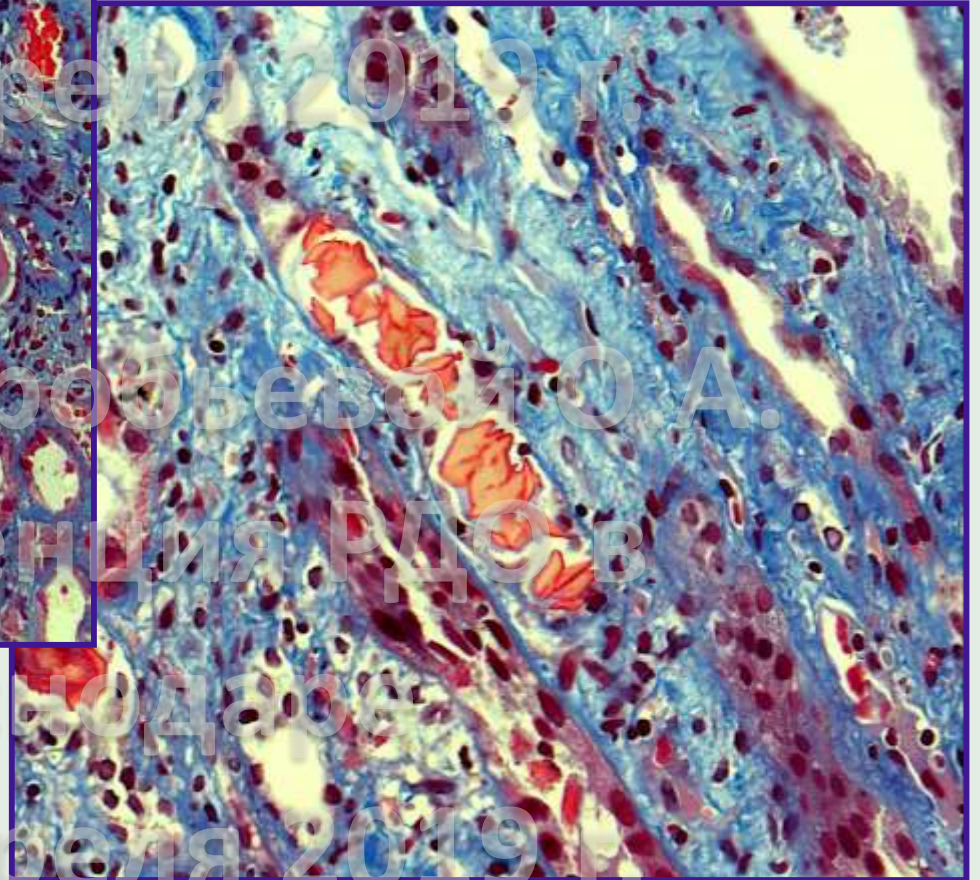
H&E, x100



PAS, x100



Masson's, x100



Masson's, x100

Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре

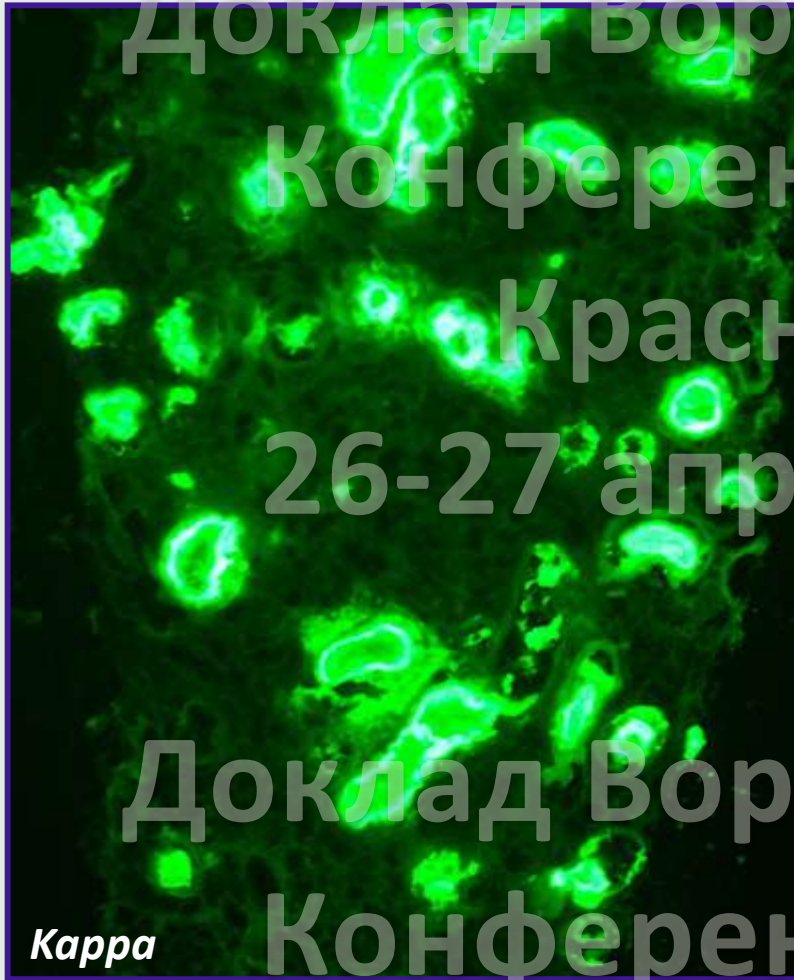
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в

Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

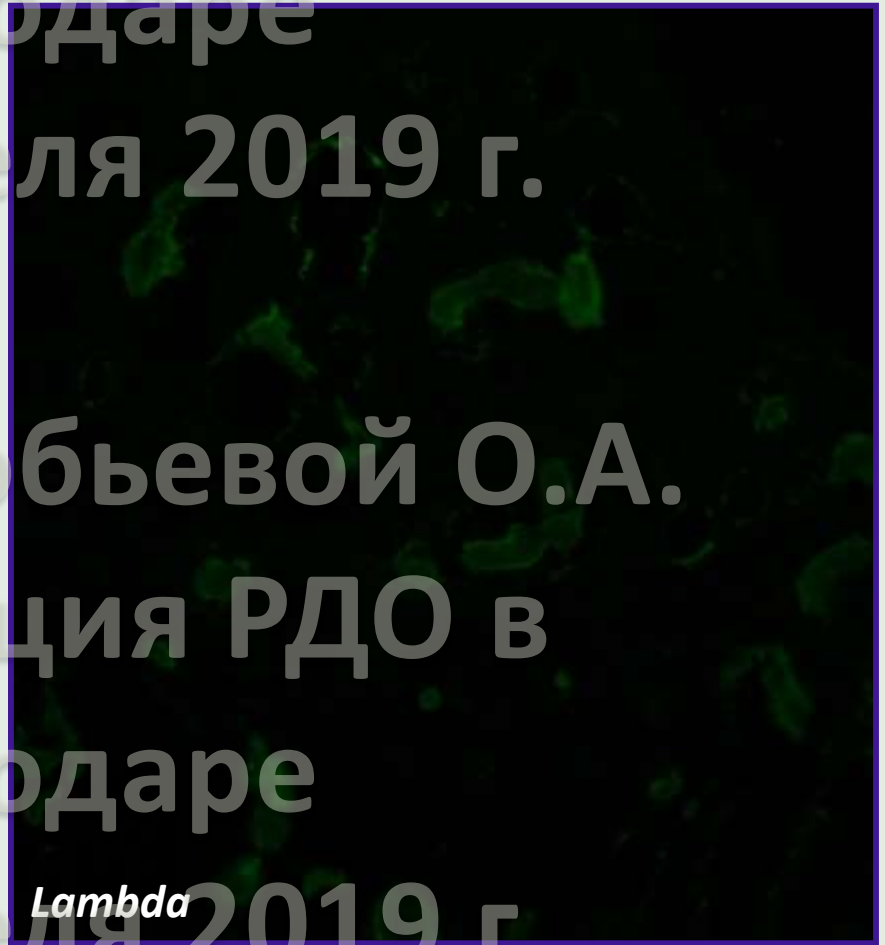


Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Карра

Доклад Воробьевой О.А.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Lambda



ПАРАПРОТЕИНОМИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

NB!

- Часто являются клиническим дебютом ЛПЗ

- В ткани почки возможны любые сочетания нескольких гистологических вариантов

(!) Физико-химические свойства парапротеина

AL-амилоидоз
системный
изолированный

Болезнь отложения
моноклональных
иммуноглобулинов
(MIDD)
системная
изолированная

Цилиндровая
моноклональная
нефропатия
Bence Jones's

Моноклональная
тубулопатия
(приобретенный
синдром **Fanconi's**)

ГН с
не-амилоидными
организованными
моноклональными
депозитами

LC, LHC, HC
Внеклеточный матрикс
Базальные мембраны

LC, LHC, HC
Базальные мембраны
(TBM's, GBM's, MM, PTCBM's, SMBM's)

LC
Просветы канальцев

LC
Цитоплазма эпителия канальцев

- Пролiferативный с депозитами IgG/LC
- Криоглобулиновый (Cryo-I)
- Иммунотактоидный
- Фибриллярный

ИФ определяет гистологический диагноз!



Доклад Воробьевой О.А.

Конференция

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

ЧАЩЕ:

LCDD & LCPT

LCDD & BJCN

BJCN & LCPT

LCDD & LCPT & BJCN

LCDD & BJCN / Kappa

LCDD & LCPT / Lambda

РЕЖЕ:

AL & LCPT

AL & LCDD

AL & BJCN

AL & LCDD & LCPT

AL & LCDD & LCPT & BJCN

Доклад Воробьевой О.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

