



Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова

СТРУКТУРА И ПРОГНОЗ НЕАМИЛОИДНОГО ВАРИАНТА МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Авторы: Храброва М.С., Смирнов А.В., Добронравов В.А.

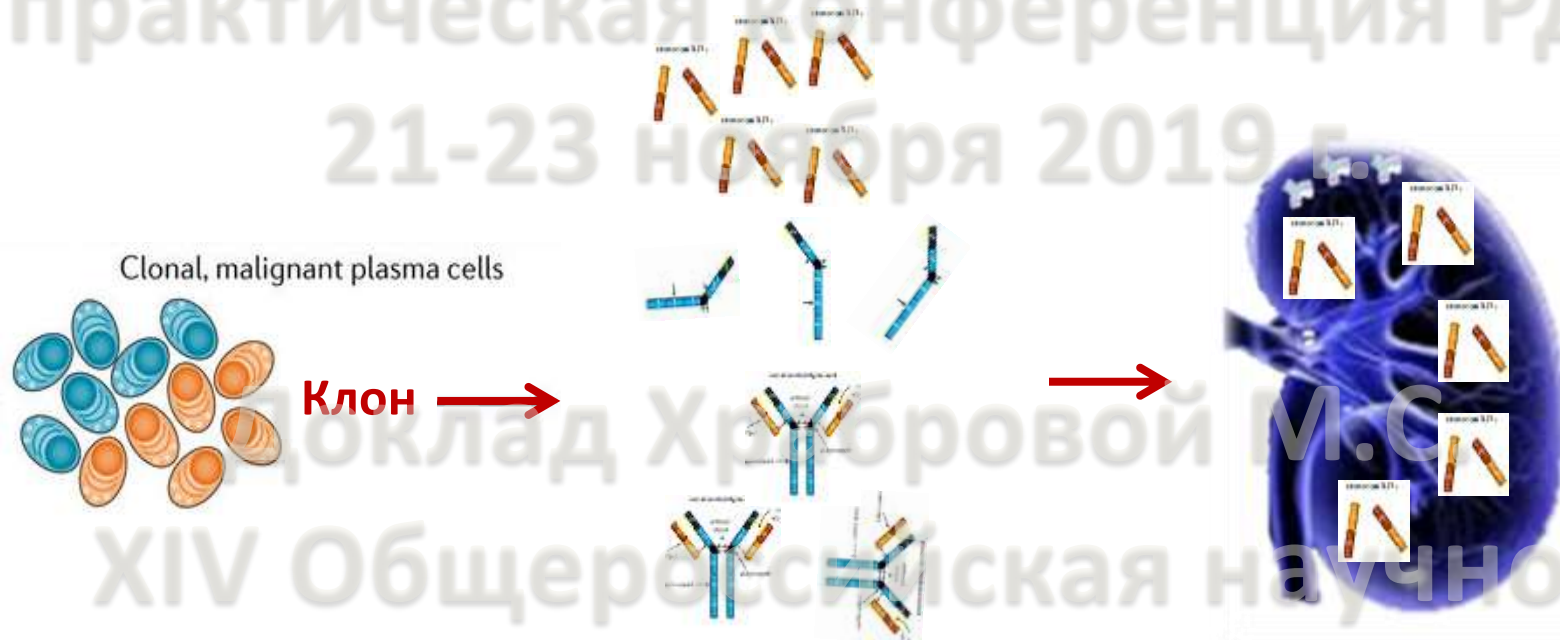
Докладчик: Храброва М.С., доцент кафедры пропедевтики
внутренних болезней, к.м.н.

«XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
Москва, 21-23 ноября 2019 г

МГРЗ: определение Консенсуса

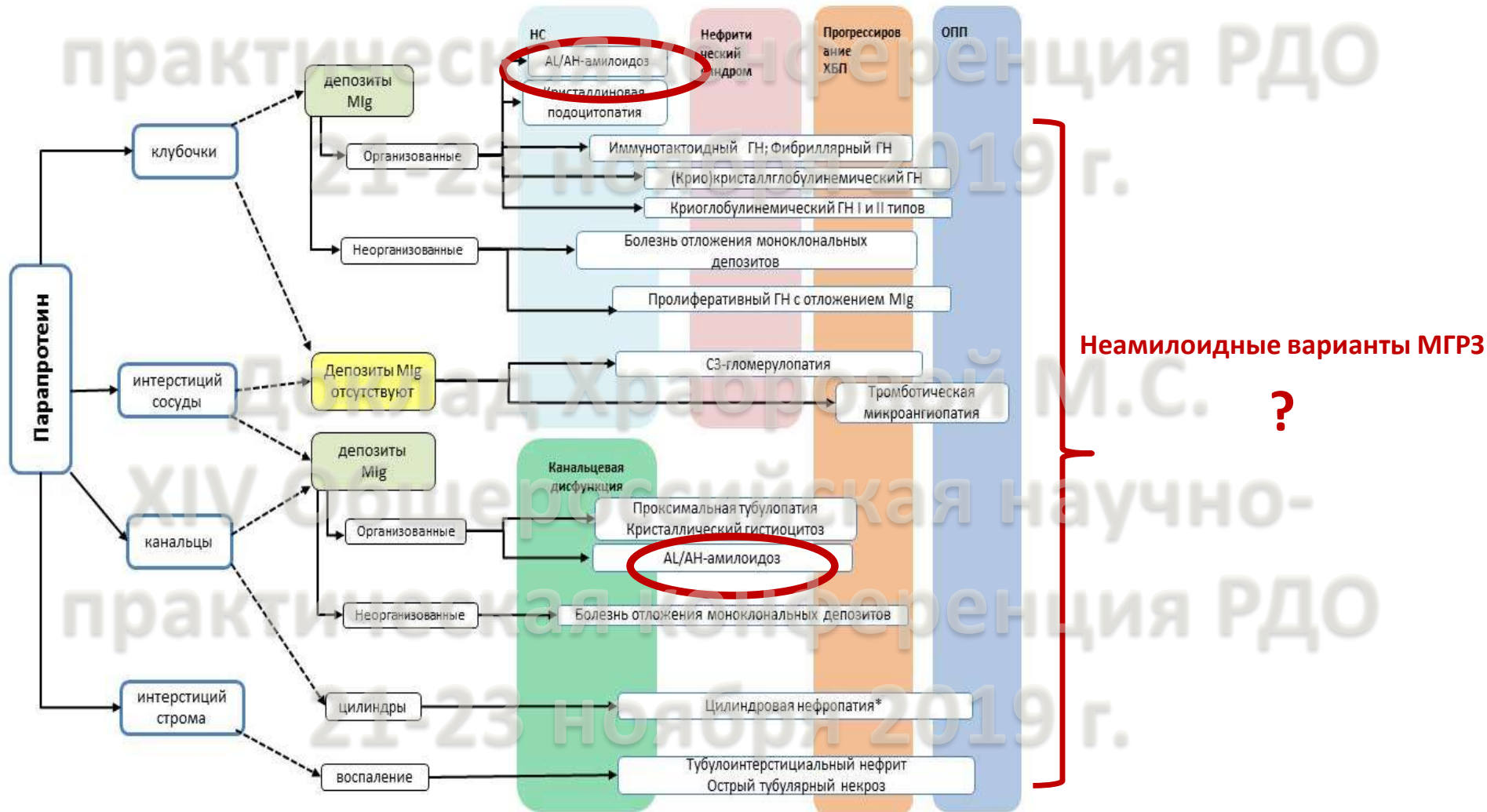
Моноклональная гаммапатия ренального значения –

патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, требующих лечения, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни



Распространенность и структура МГРЗ

- Данные литературы – Herrera GA, 2014: 2,5% (из 5410 нефробиопсий -126 случаев)
- Данные НИИ Нефрологии - 4,5%
- Данные ГКБ им.С.И.Боткина – 2,8% -
- Данные клиники им. Тареева – 3,4% -



Структура неамилоидных вариантов МГРЗ

Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: A large retrospective case series study from a single institute in China

XIAO-JUAN YU,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} and MING-HUI ZHANG^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

¹Naval Division, Department of Medicine, ²Laboratory of Electron Microscopy, Pathological Center, Peking University First Hospital; ³Institute of Nephrology, Peking University; ⁴Renal Pathology Center, Institute of Nephrology, Peking University First Hospital; ⁵Key Laboratory of Blood Diseases, Ministry of Health of China; ⁶Key Laboratory of CKD Prevention and Treatment, Ministry of Education of China; and ⁷Beijing Sanghua Center for Life Sciences, Beijing, China

N=187 (0,7% от всех выполненных нефробиопсий 1999-2017)

AL-амилоидоз – 7%

Не амилоидные варианты МГРЗ

- Болезнь отложения легких/тяжелых цепей – 9,6%
- Пролиферативный ГН с отложением Mlg – 5,3%
- Криоглобулинемический ГН – 3,7%
- Проксимальная тубулопатия, асс. с ЛЦ – 1,1%
- Фибриллярный ГН – 1,1%
- С3-гломерулопатия – 0,5%

Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance

Akhil Khanna,¹ Fátima Paisitas,² Faouzi Djedjoudi,³ Katja Kimberger,⁴ Simone Stern,⁵ John Quinn,⁶ Neil Rubin,⁷ Jamal Kotbors,⁸ Bassam Alchi,⁹ Richard Haynes,¹⁰ Christopher Winesels,¹¹ Ian Roberts¹² and Korluk Ramasamy¹³

Summary

Unlike AL amyloid and cast nephropathy, the long-term outcomes of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) patients with other renal histopathologies remain unclear. It is uncertain if early intervention improves renal outcomes, because of a lack of evidence from prospective studies. In this retrospective study, we examined outcomes of 41 MGRS

N=41 (5 центров UK/ Ireland 2004-2017)

Не амилоидные варианты МГРЗ

Pathological classification

MIDD	
Light chain deposition disease†	25 (61%)
Light heavy chain deposition disease	2 (4.9%)
Immunotactoid GN‡	1 (2.4%)
Cryoglobulinaemia	2 (4.9%)
Proliferative GN with monoclonal immunoglobulin deposits	3 (7.3%)
Light chain tubulopathy	6 (14.6%)
Monoclonal-associated membranoproliferative GN	
Monoclonal-associated C3 glomerulopathy	2 (4.9%)
Monoclonal-associated Thrombotic Microangiopathy	1 (2.4%)

Monoclonal immunoglobulin-mediated kidney disease: What is beyond amyloidosis in real practice?

Elena V Zakharova^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Tatyana A Makarova^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Ekaterina S Stolyarevich^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} and Olga A Vorobyeva^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

Table 2. Clinical setting and pathology findings.

Clinical setting/pathology	Subgroups, initial				Subgroups after regrouping		
	MGRS (N=16)	MM+SM (N=22)	WM+SWM (N=6)	B-cell NHL (N=1)	MGRS (N=31)	MM (N=13)	WM (N=1)
Organized Mlg deposits (N=11)							
CN (N=7)	-	7	-	-	2	5	-
LCPT (N=2)	-	2	-	-	-	2	-
CN+LCPT (N=1)	-	1	-	-	-	1	-
Cryo-GN (N=1)	-	-	1	-	1	-	-
Non-organized Mlg deposits (N=28)							
LCDD (N=15)	9	6	-	-	13	2	-
HCDD (N=1)	1	-	-	-	1	-	-
LHCDD (N=1)	-	1	-	-	1	-	-
PGNMID (N=4)	3	1	-	-	4	-	-
Anti-GBM GN (N=1)	-	1	-	-	-	1	-
MN (N=2)	2	-	-	-	2	-	-
Intracapillary MlgM deposits (N=4)	-	-	4	-	3	-	1
Combination of organized and non-organized Mlg deposits (N=3)							
CN+LCDD (N=2)	-	2	-	-	-	2	-
LCPT+LCDD (N=1)	-	1	-	-	1	-	-
Mlg-induced lesions without Mlg deposition (N=2)							
C3-GP (N=2)	-	-	1	1	2	-	-
Combination of organized Mlg deposits and Mlg-induced lesions without Mlg deposition (N=1)							
LCPT+C3-GP (N=1)	-	1	-	-	1	-	-

MGRS: monoclonal gammopathy of renal significance; MM: multiple myeloma; SM: smoldering myeloma; WM: Waldenström's macroglobulinemia; SWM: smoldering Waldenström's macroglobulinemia; NHL: non-Hodgkin lymphoma; Mlg: monoclonal immunoglobulin; CN: cast nephropathy; LCPT: light chain proximal tubulopathy; Cryo-GN: cryoglobulinemic glomerulonephritis; LCDD: light chain deposition disease; HCDD: heavy chain deposition disease; LHCDD: light and heavy chain deposition disease; PGNMID: proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits; anti-GBM GN: anti-glomerular basement glomerulonephritis; MN: membranous nephropathy; MlgM: monoclonal immunoglobulin M; C3-GP: C3 glomerulopathy; Numbers in bold: pathology patterns after re-grouping.

Почечный прогноз при неамилоидных формах МГРЗ

Доклад Храбровой М.С.

How To

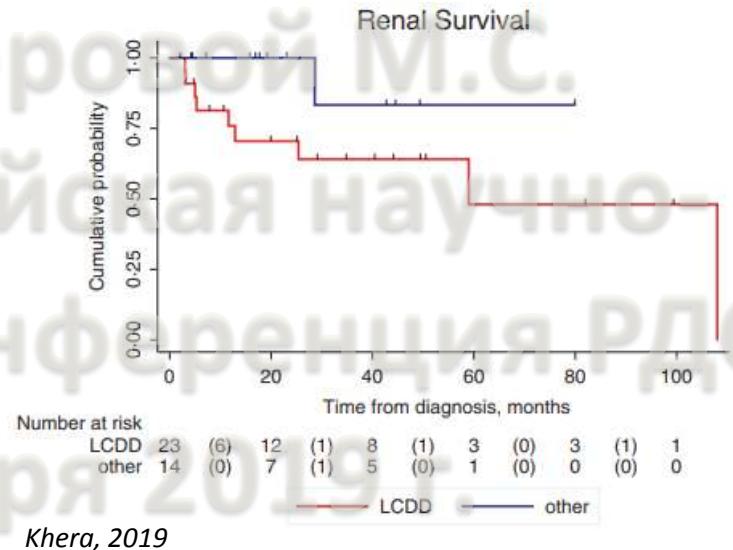
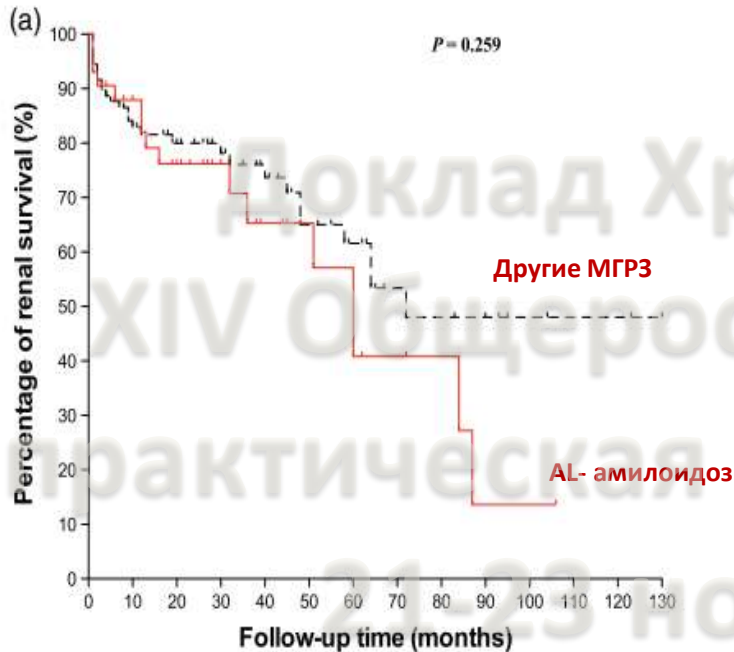
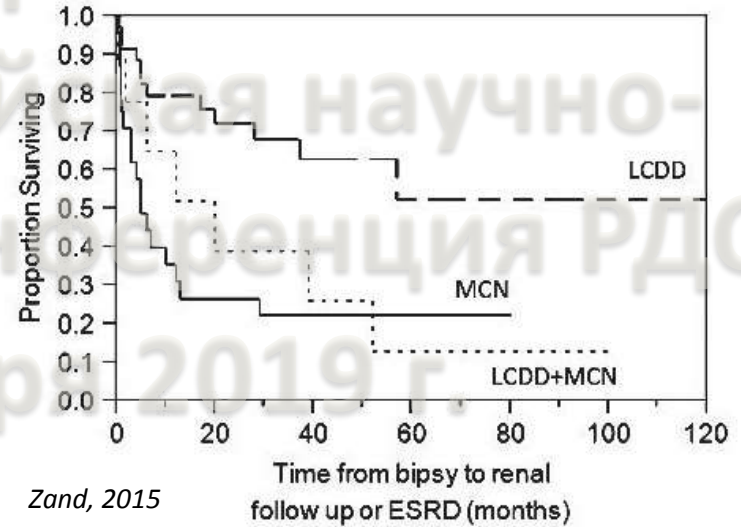
PubMed MGRS renal survival

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Search results

Items: 15



Цель ретроспективного исследования

- анализ распространенности, структуры и почечного прогноза при неамилоидных вариантах МГРЗ на примере опыта клиники нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Пациенты и методы

Морфологическое исследование почечной ткани:

Световая микроскопия

(гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна)

Иммуноморфология (ИФ/ИГХ панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, kappa, lambda, C3, C1q)

+ дигестивные методики демаскиции антигенных эпитопов

Ультроструктурное исследование

Морфологическое исследование почечной ткани (2011-2018)

n=1580

МГРЗ (n= 72)

Неамилоидные формы МГРЗ
n=17

Критерии МГРЗ

- наличие клона В-клеточной линии, не требующего начала специфической терапии по гематологическим показаниям
- морфологически верифицированное поражение почек, опосредованное продукцией моноклонального белка

AL-амилоидоз
n=55

Распространенность

Спектр

Характер терапии

Гематологический ответ в зависимости от типа Mlg:

- Легкие цепи, IgG, IgA
- IgM-MGUS

Почечный ответ

Критерии почечного ответа по рСКФ:

- Нет ответа** – снижение рСКФ >25 % от начального уровня или начало ЗПТ
- Наличие ответа** – повышение рСКФ >25 % от начального уровня или прекращение ЗПТ
- Другие случаи – **стабильная функция почек.**

Почечный ответ по протеинурии (СПБ):

снижение СПБ >30% от начального уровня при стабильной функции почек

Почечный прогноз

Почечный исход - начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73м² на момент конца наблюдения

Почечную выживаемость оценивали методом Каплана-Мейера

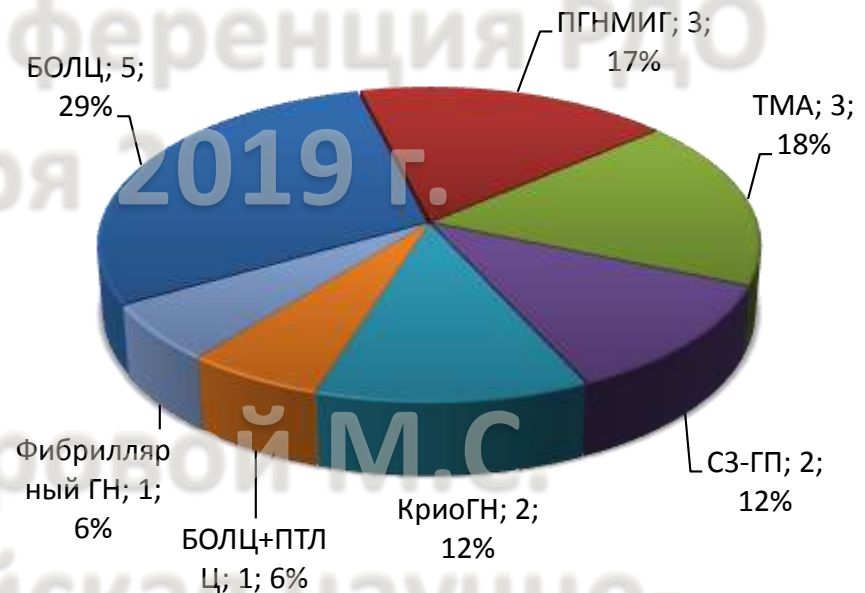
Медиана периода наблюдения составила 12 (2; 22) месяцев

Результаты

Распространенность – 1%

Спектр

Показатель	МГРЗ (n=17)
Пол ж/м	5/12
Возраст, г (m±SD)	53±10
рСКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73м ² (М, 25-75%)	46 (21; 61)
СП, г/сутки (М, 25-75%)	8,4 (2,2; 17)
Альбумин сыворотки, г/л, (М, 25-75%)	28 (23; 32)
% плазматических клеток по данным миелограммы, (М, 25-75%)	1,9 (1; 4,8)
Парапротеин сыворотки, г/л (М, 25-75%)	1,56 (0,16; 5,95)
Парапротеин мочи, г/л (М, 25-75%)	0,3 (0; 1,56)
Тип парапротеина, %	
IgG/k	23,6
IgM/k	17,6
k	58,8



Результаты: характер лечения пациентов с МГРЗ и гематологический ответ n=17



Гематологический ответ, %	МГРЗ
Полный ответ	20
Очень хороший частичный ответ	0
Частичный ответ	26,7
Стабилизация	20
Прогрессия	0
Умерли, %	0
Выход из-под наблюдения, %	33,3

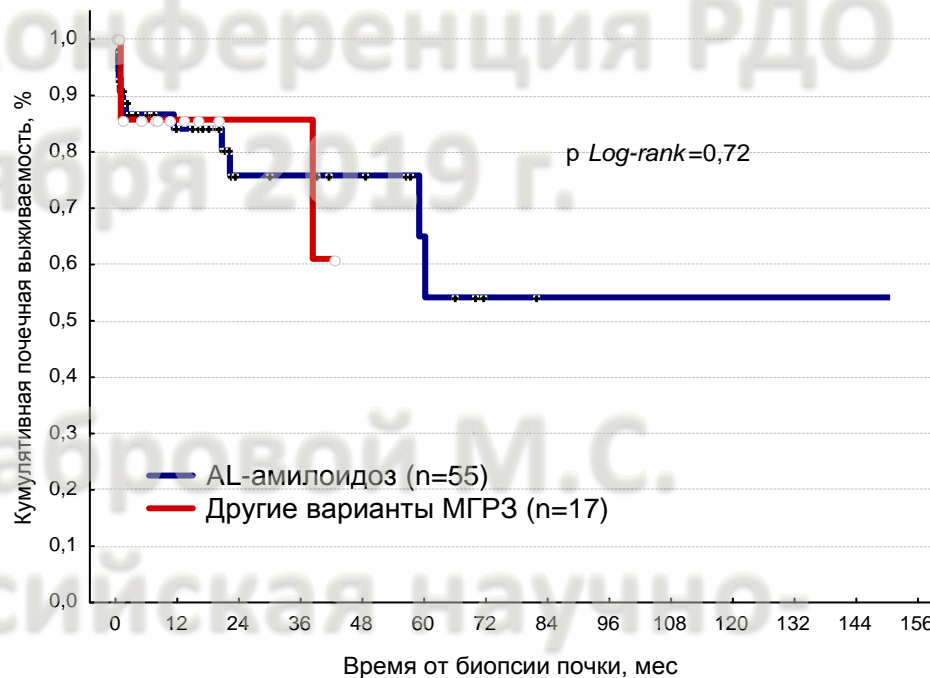
↓

В течение первого года наблюдения у 1 пациента произошла трансформация в множественную миелому

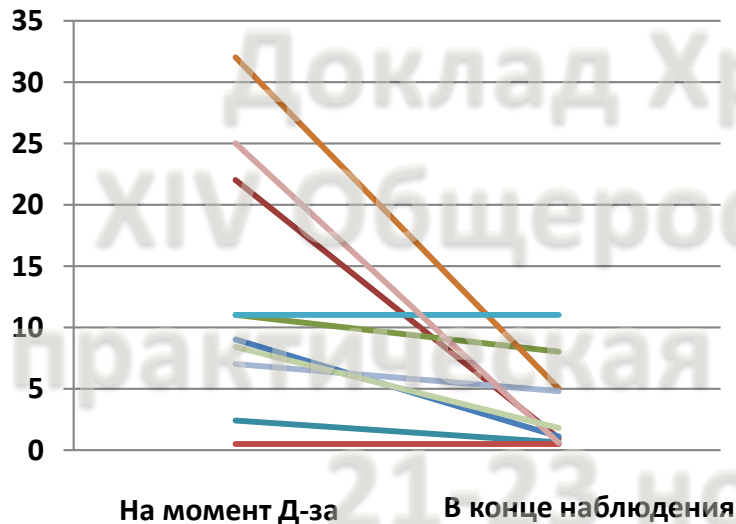
Почечный ответ у пациентов с МГРЗ и почечный прогноз

n=17

Почечный ответ по рСКФ	МГРЗ
Прогрессирование дисфункции, %	0
Улучшение функции, %	20
Стабильная функция почек, %	80
Наличие ответа по протеинурии, %	50



Почечный ответ по протеинурии:
индивидуальная динамика



Выводы

- 1) Неамилоидные варианты МГРЗ – морфологически разнородная группа, составляющая небольшую долю в структуре общей ренальной патологии
- 2) Среди неамилоидных форм преобладает болезнь отложения легких цепей, также могут быть случаи сочетания различных форм
- 3) Диагностика неамилоидного варианта МГРЗ требует полноценного морфологического исследования почечной ткани и гематологического обследования
- 4) Неамилоидные варианты МГРЗ ассоциированы с неблагоприятным почечным прогнозом, сравнимым с таковым при AL-амилоидозе почек
- 5) МГРЗ требует мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и обязательного лечения таких пациентов, что позволяет улучшить прогноз в отношении функции почек и препятствует прогрессированию клональной пролиферации