

# «Миеломная нефропатия»: взгляд нефролога

Саратов

3 октября 2020

Е.В. Захарова



## Варианты почечного повреждения, ассоциированные с парапротеинами

(по Merlini G. et Pozzi C. и Ronco P.M. et Aucouturier P.)

Депозиты	Ультраструктура	Локализация	Вариант почечного заболевания	Состав депозитов
О Р Г А Н И З О В А Н Н Ы Е	микротубулярная (Д 20-60 нм), расположение параллельное	клубочки	ГН с организованными микротубулярными депозитами моноклональных Ig/ иммунотактоидный ГН	IgG к или λ
	гранулярная, с микротубулярной субструктурой (при КГ I типа)	клубочки	Криоглобулинемический ГН	тип I: IgG к или λ тип II: IgM к и
	фибрилярная В-складчатая, (Д 8-12нм), расположение беспорядочное, не-ветвящееся	клубочки сосуды канальцы	Амилоидоз	AL - легкие цепи к:λ 1:3 АН - тяжелые цепи γ или μ
	кристаллическая, кристаллы внутриклеточные	канальцы проксимальные	Проксимальная тубулопатия ЛЦ	легкие цепи к:λ 9:1
	электронно-плотные цилиндры ± кристаллы	канальцы дистальные	Цилиндр-нефропатия	белок Тамма-Хорсфала+ЛЦ
Н о р г а н и з о в а н н ы е	гранулярная электронно-плотная	клубочки сосуды, канальцы	Болезнь отложения ЛЦ	к:λ 3:1
		клубочки	Болезнь отложения ТЦ, болезнь отложения ЛЦ и ТЦ	γ + к или λ преимущественно γ
	гранулярная	клубочки	Пролиферативный ГН с моноклональными депозитами Ig	IgG к или λ
	гранулярная, массивные интракапиллярные депозиты	клубочки	ГН при макроглобулинемии Вальденстрема	IgM к или λ

## Поражения почек при множественной миеломе

Цилиндр-нефропатия

Проксимальная тубулопатия легких цепей

Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов

Амилоидоз

Пролиферативный ГН с депозитами моноклональных иммуноглобулинов

С3-гломерулопатия, ассоциированная с парапротеинемией (С3-ГН и DDD)

Фибриллярный ГН

Иммунотактоидный ГН

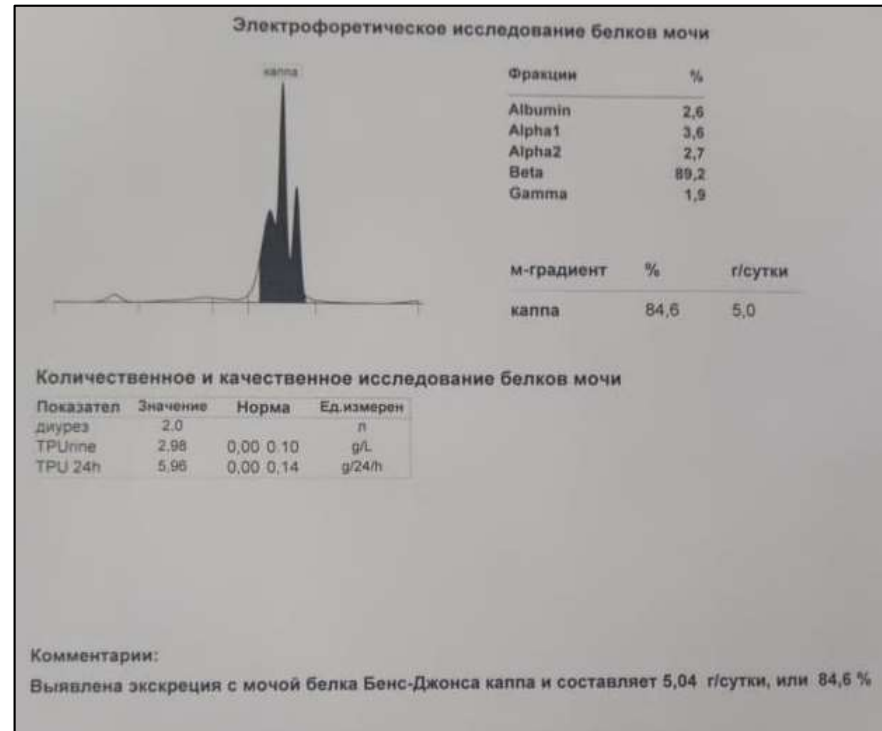
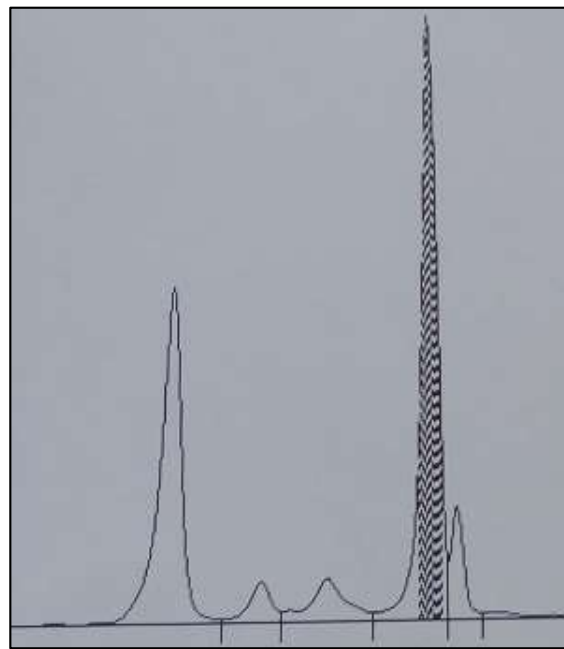
Криоглобулинемический ГН

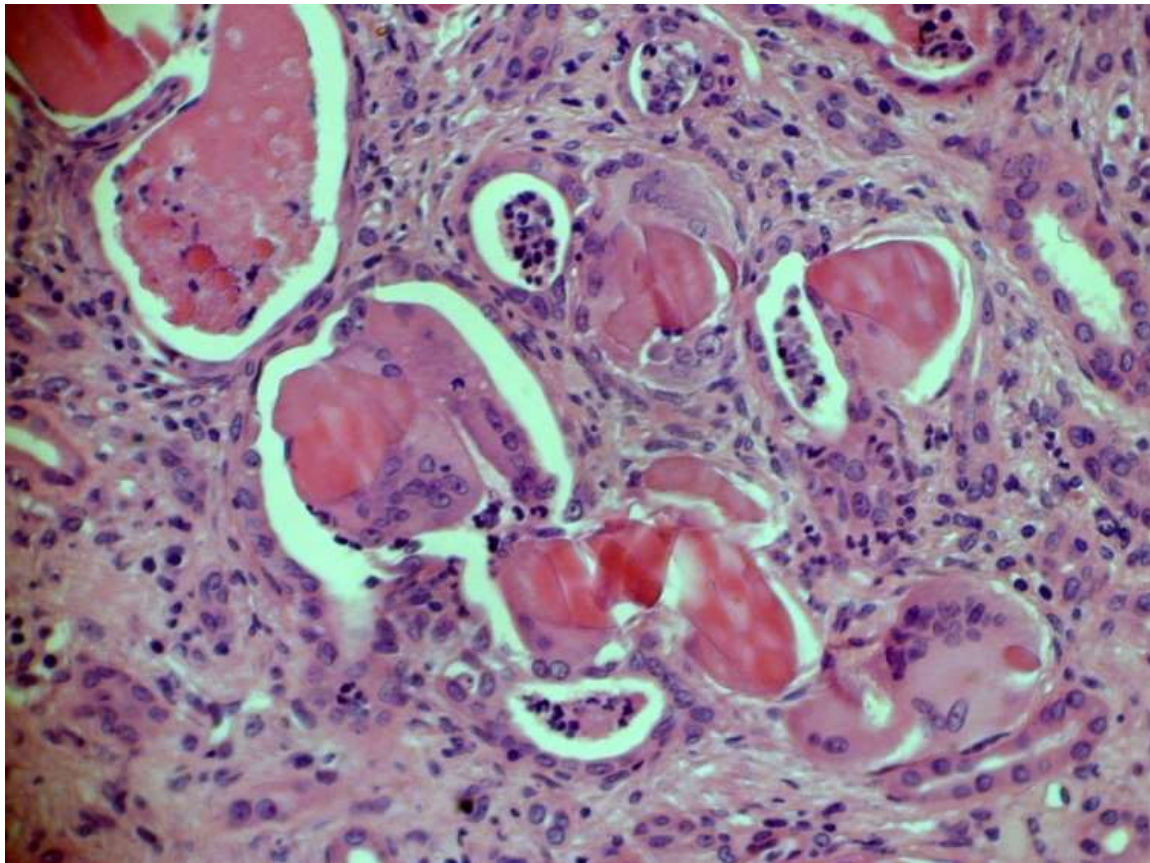
Кристаллические нефропатии

Кристалл-глобулиновые нефропатии

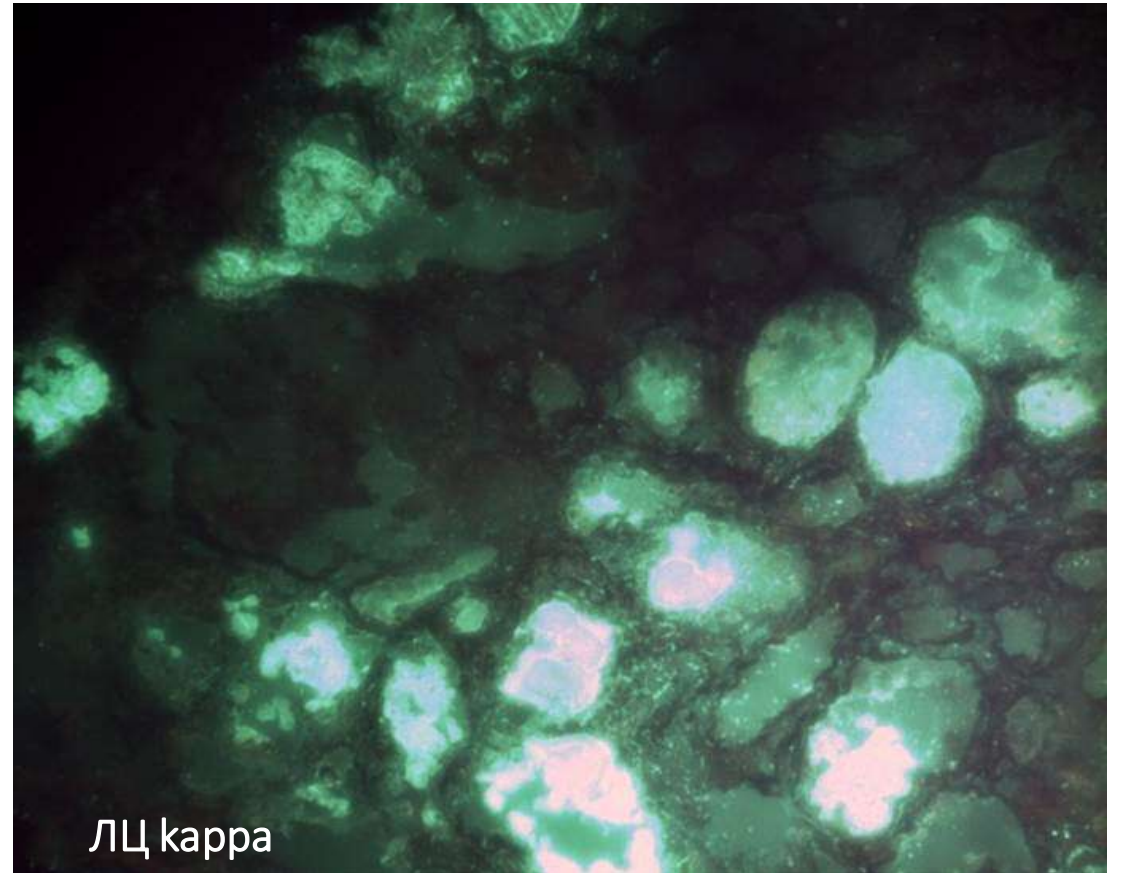
IgA-миелома (имитирует IgA-нефропатию)

Мембранозная нефропатия, обусловленная моноклональными IgG-к к рецепторам фосфолипазы A2

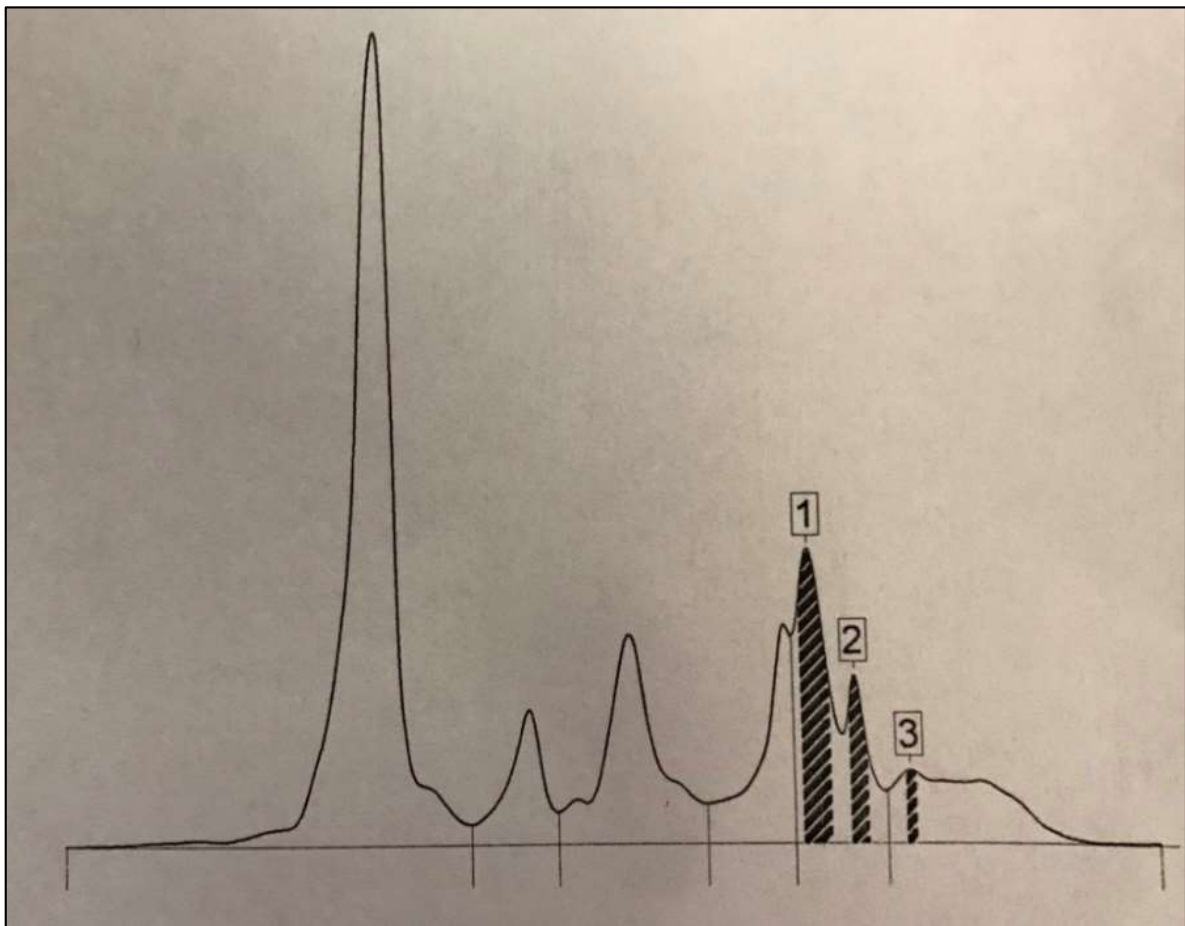




## Цилиндр-нефропатия



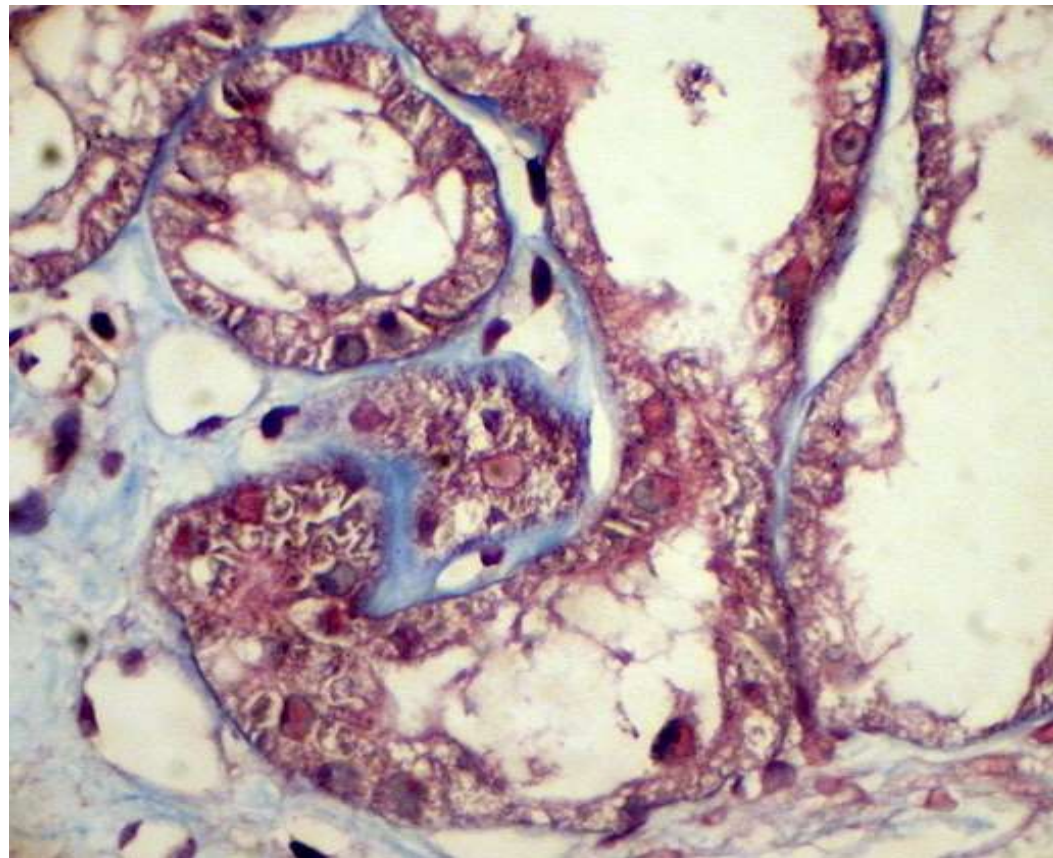
ЛЦ карра



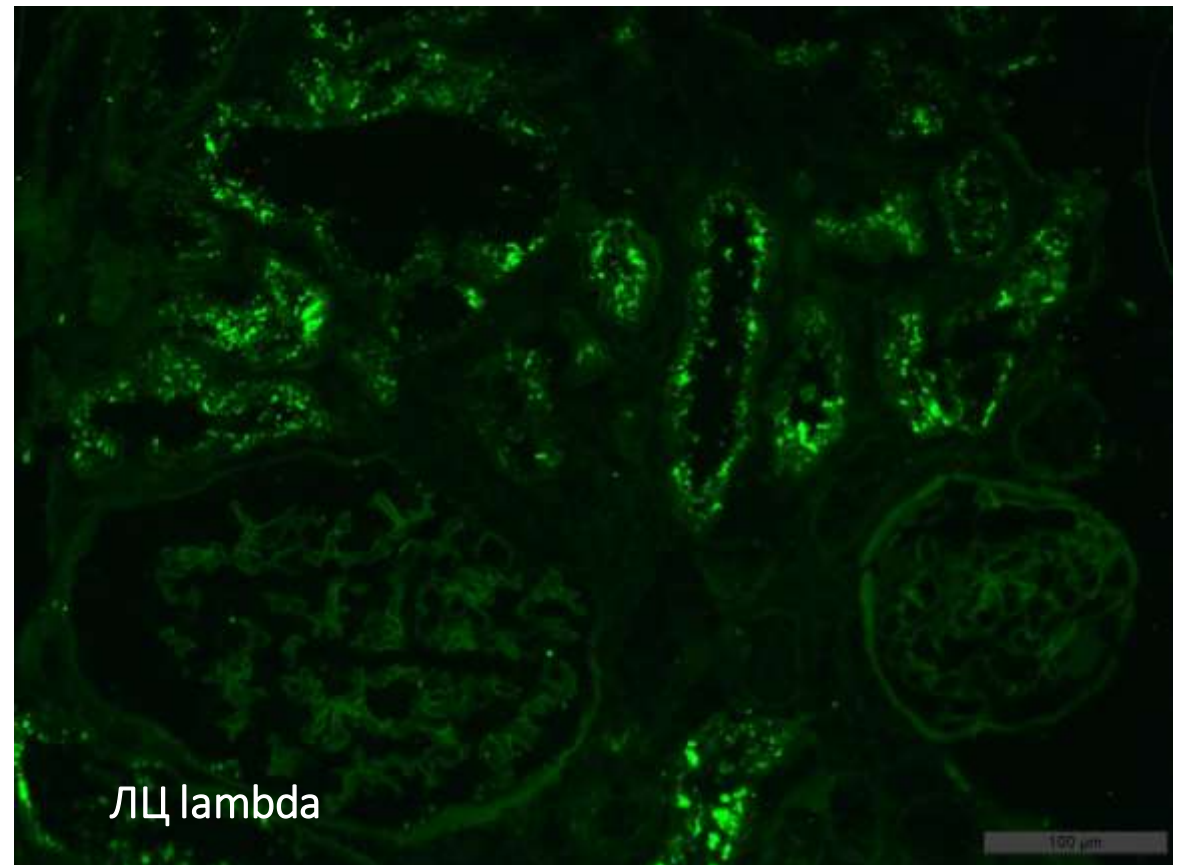
Ф. И. О. больного .....  
 Номер истории болезни : 63313  
 Стделение ..... : 24 нефрологическое  
 Номер пробы ..... : 3  
 < Диагноз >  
 -----  
 < Текст >  
 -----

Код	Название	Результат	Пределы нормы	Пат.
28050	JgA	369.4	0.8-3.5 г/л	Б
2	JgM	0.3	0.5-3.2 г/л	
3	JgG	6.	5.6-18.8 г/л	

Подпись врача : \_\_\_\_\_

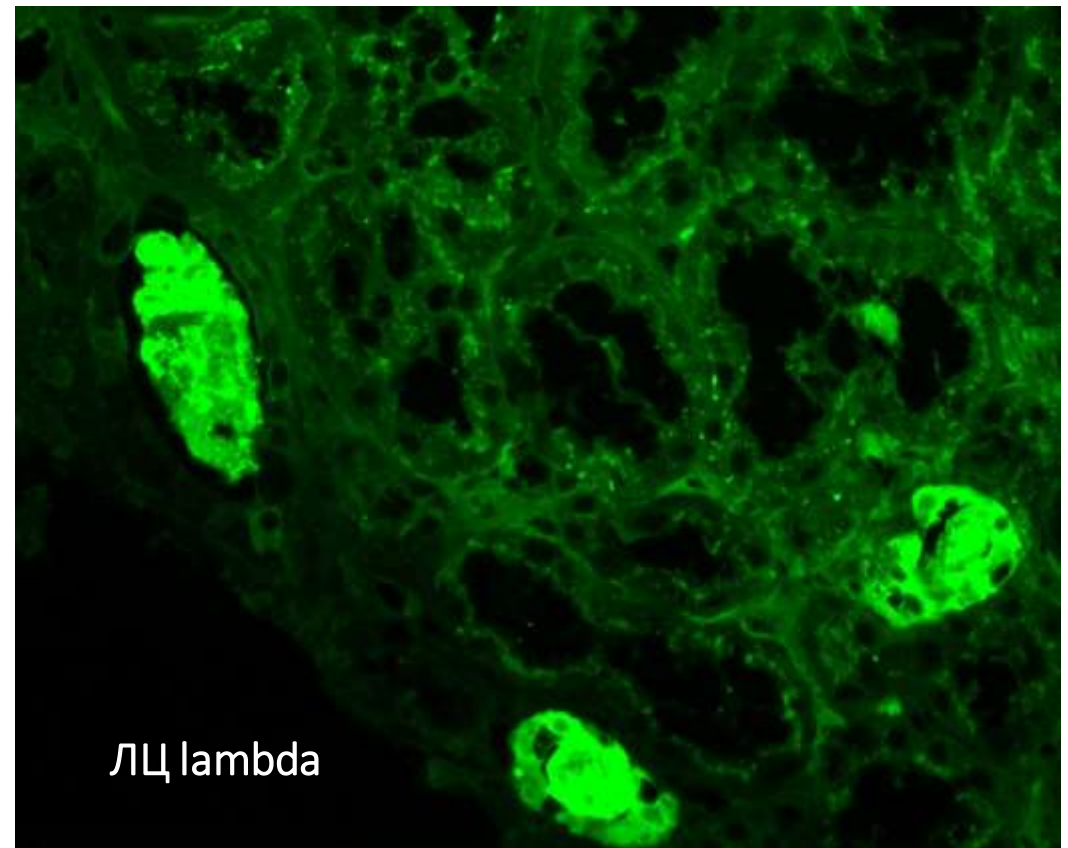
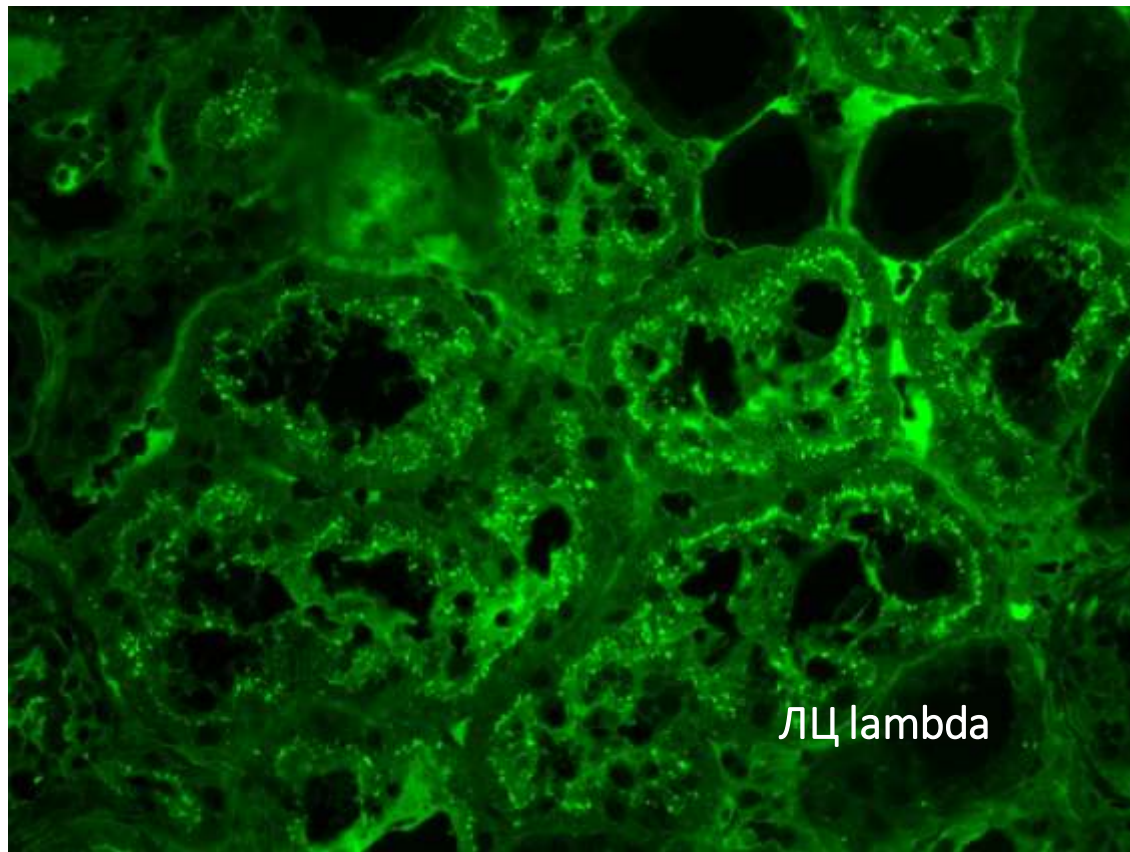


# Проксимальная тубулопатия легких цепей



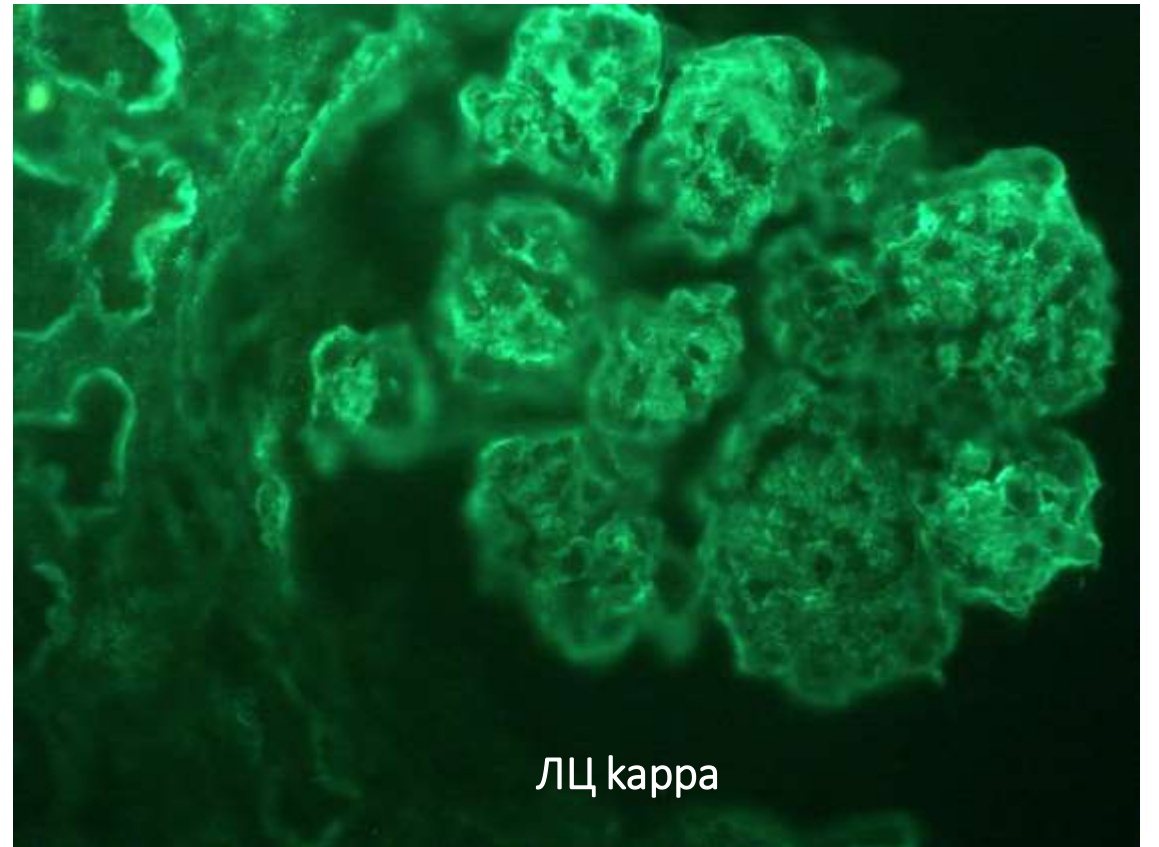
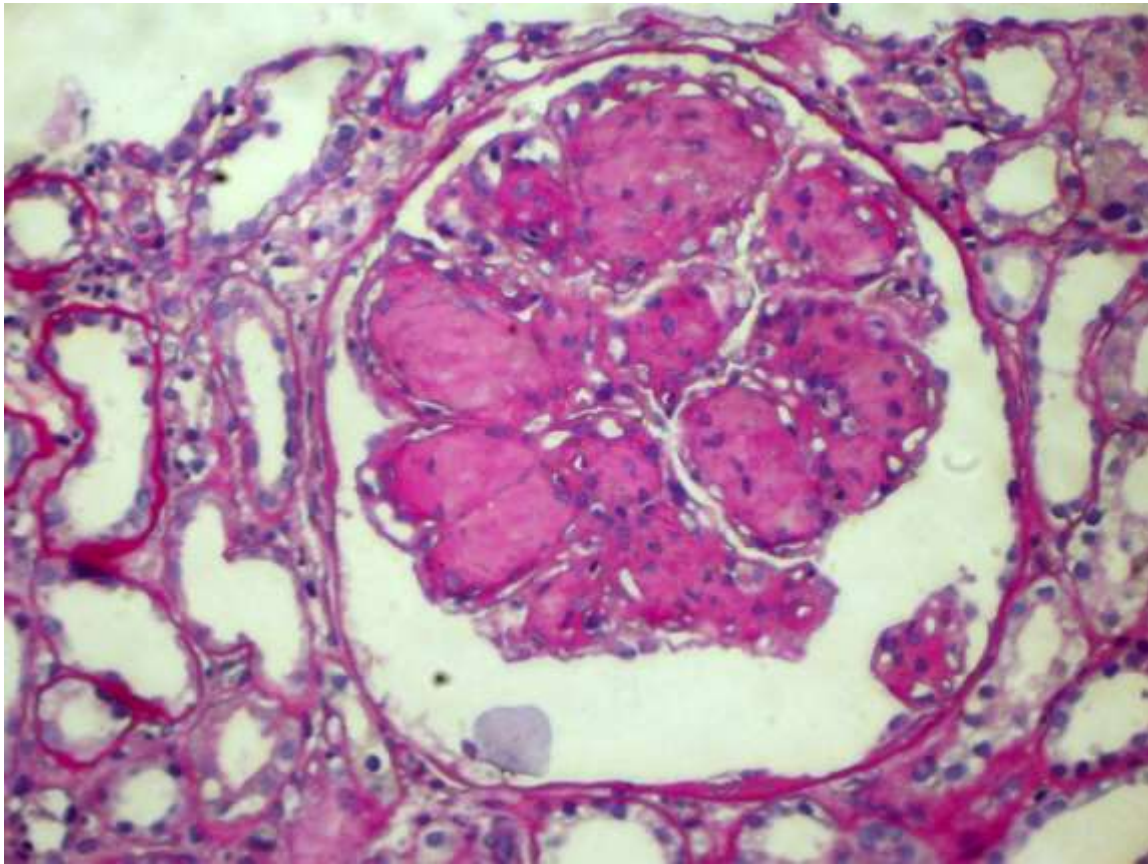
ЛЦ lambda

Проксимальная  
тубулопатия легких цепей +  
цилиндровая нефропатия



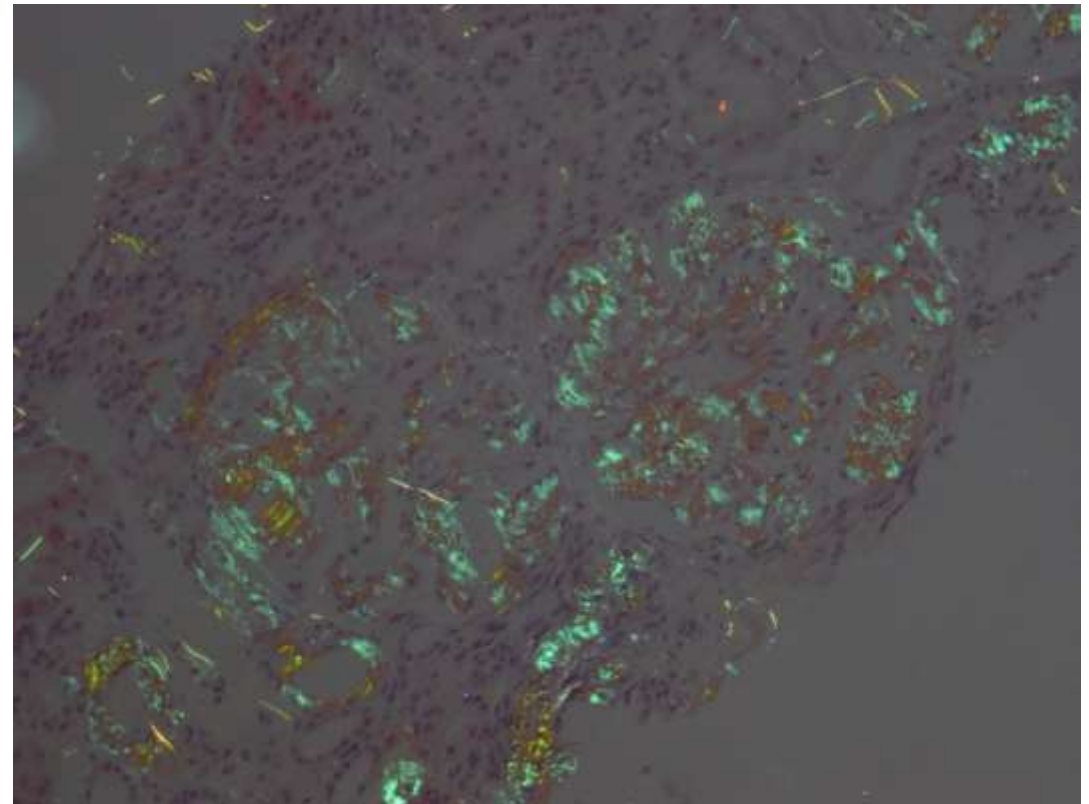
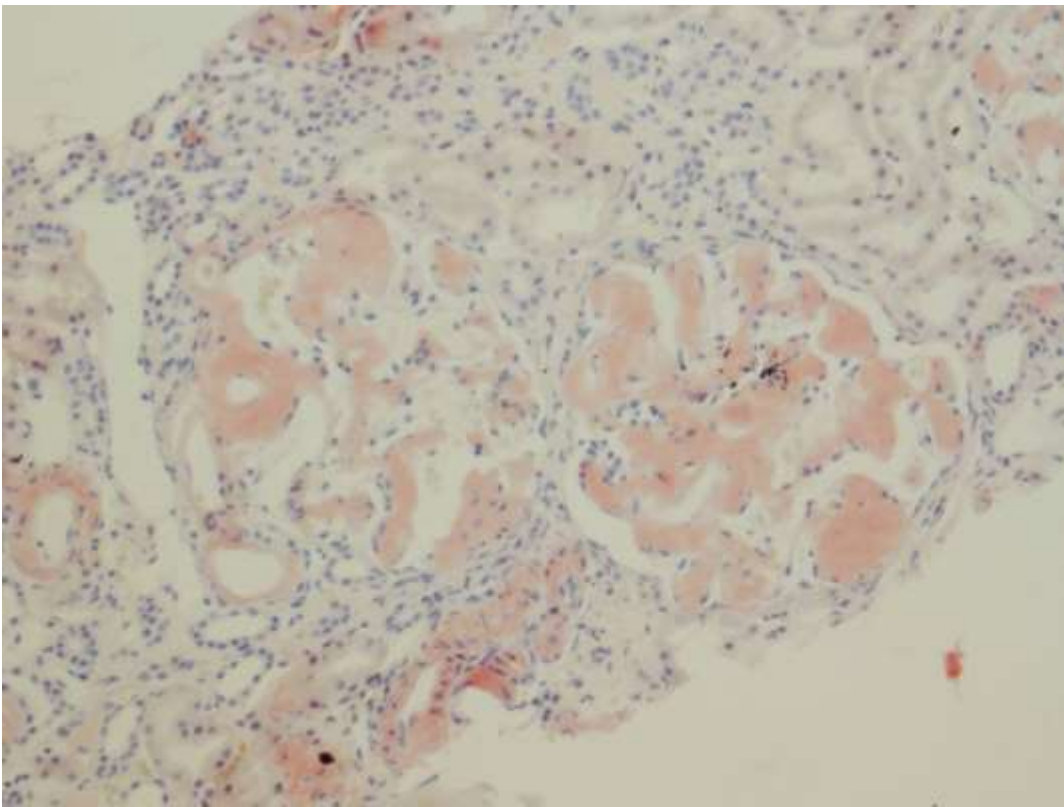


# Болезнь отложения легких цепей

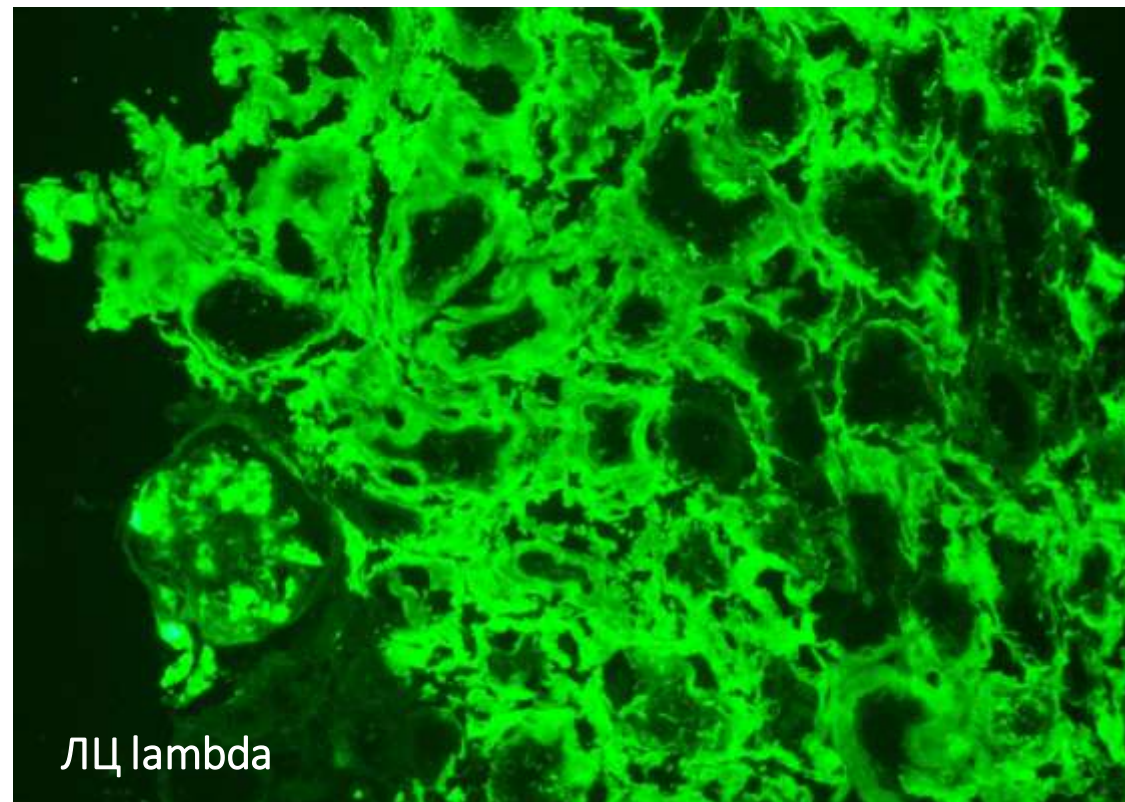
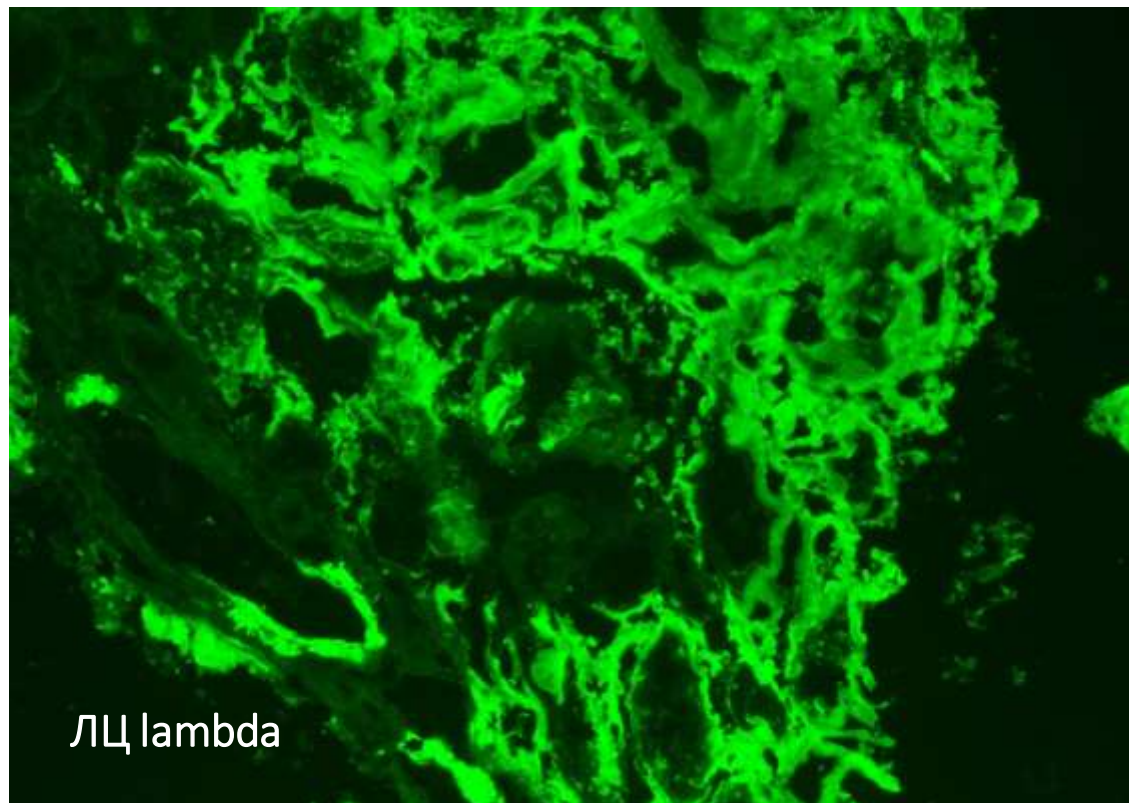


ЛЦ карра

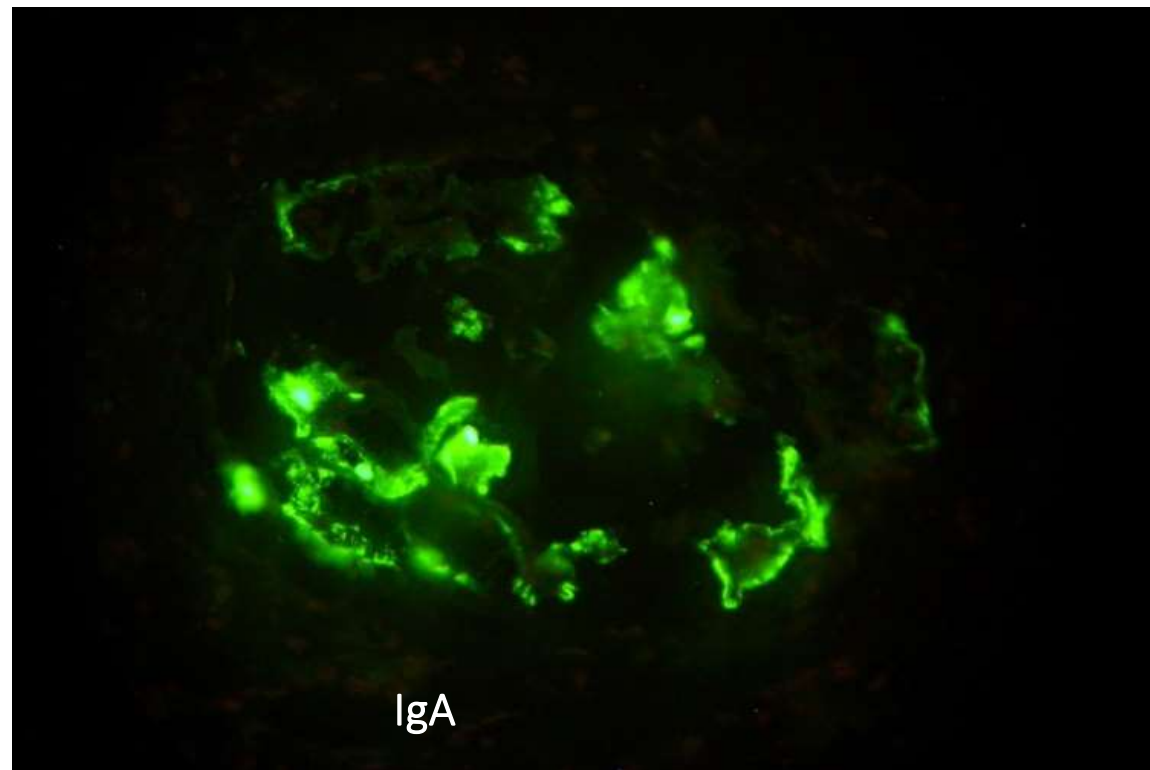
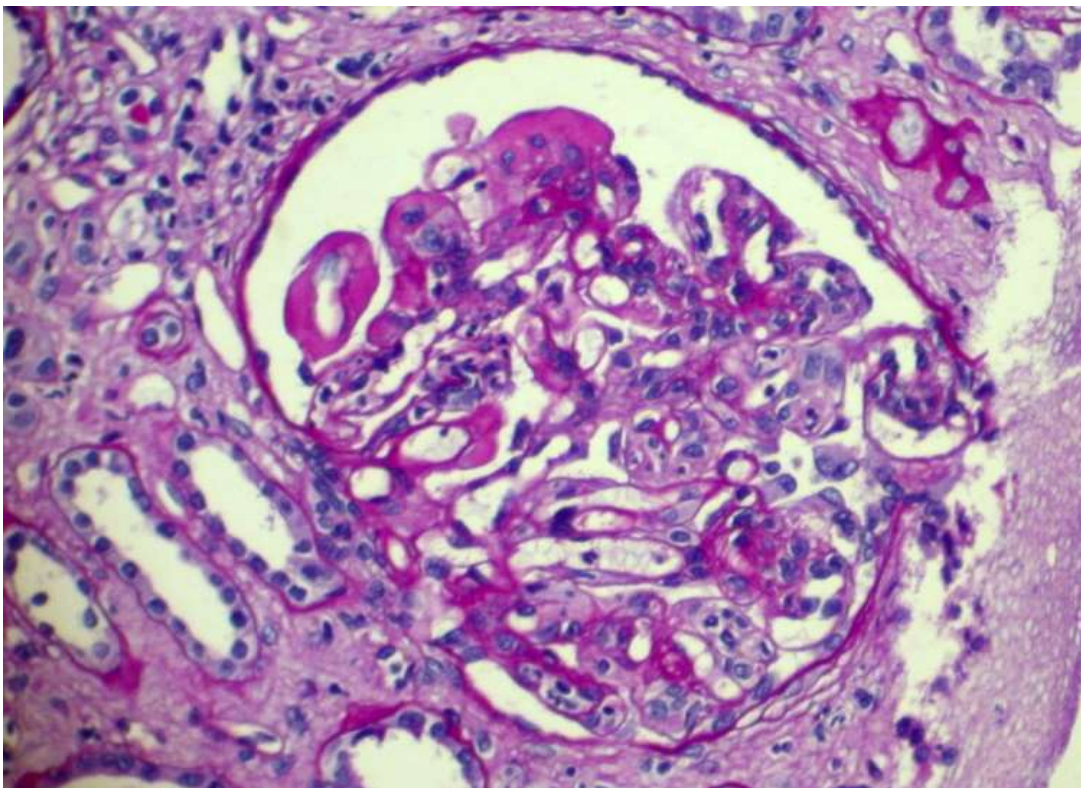
# AL амилоидоз

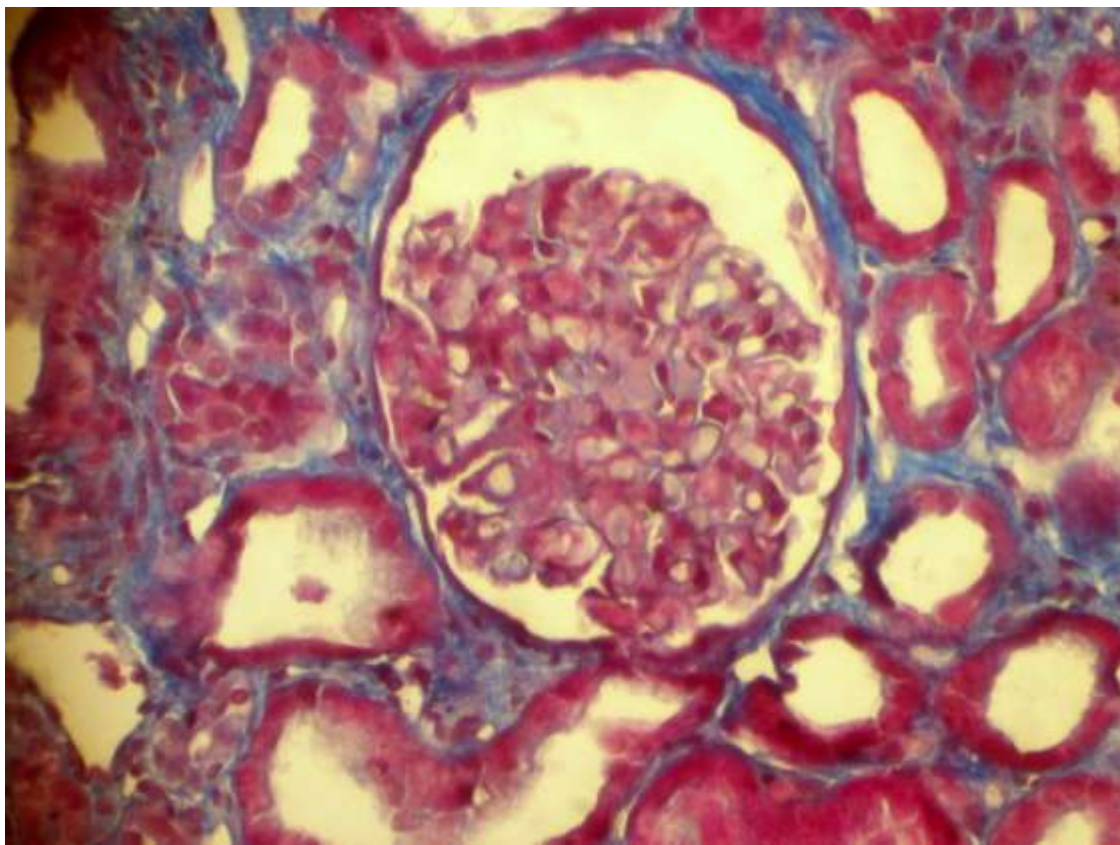


# AL амилоидоз

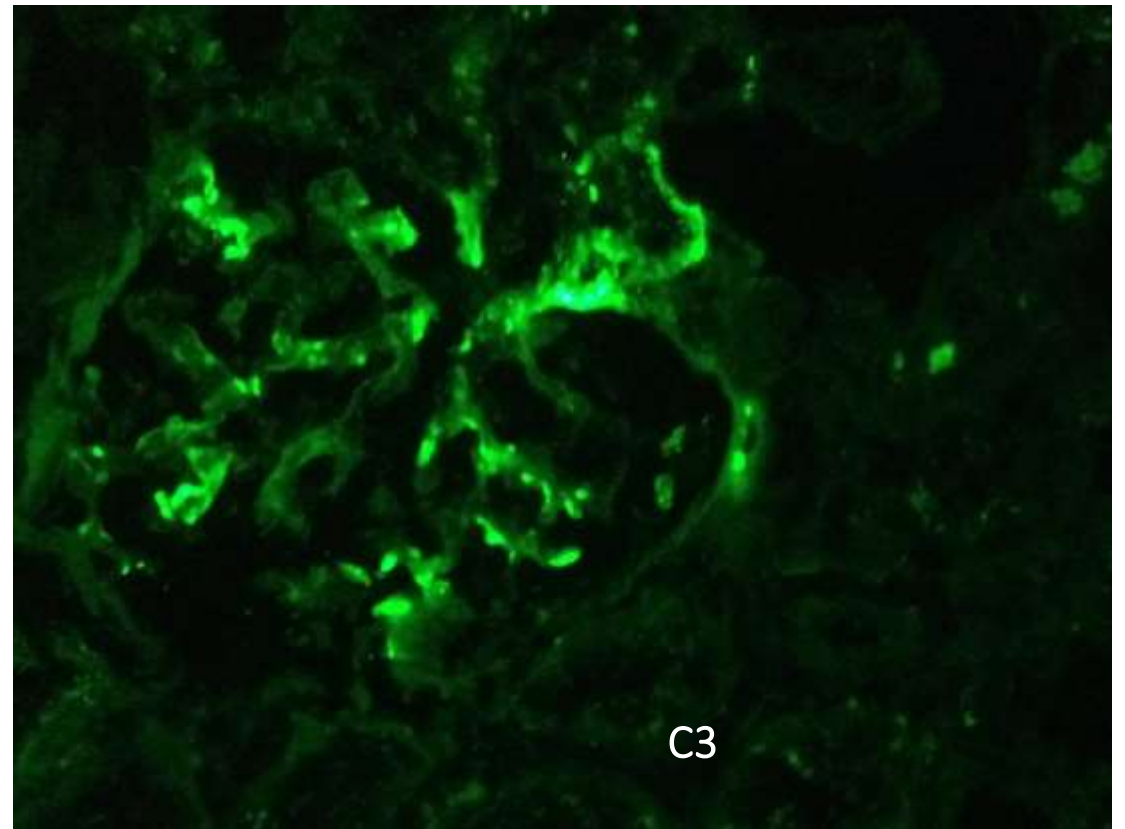


Пролиферативный  
гломерулонефрит с  
депозитами  
моноклональных Ig

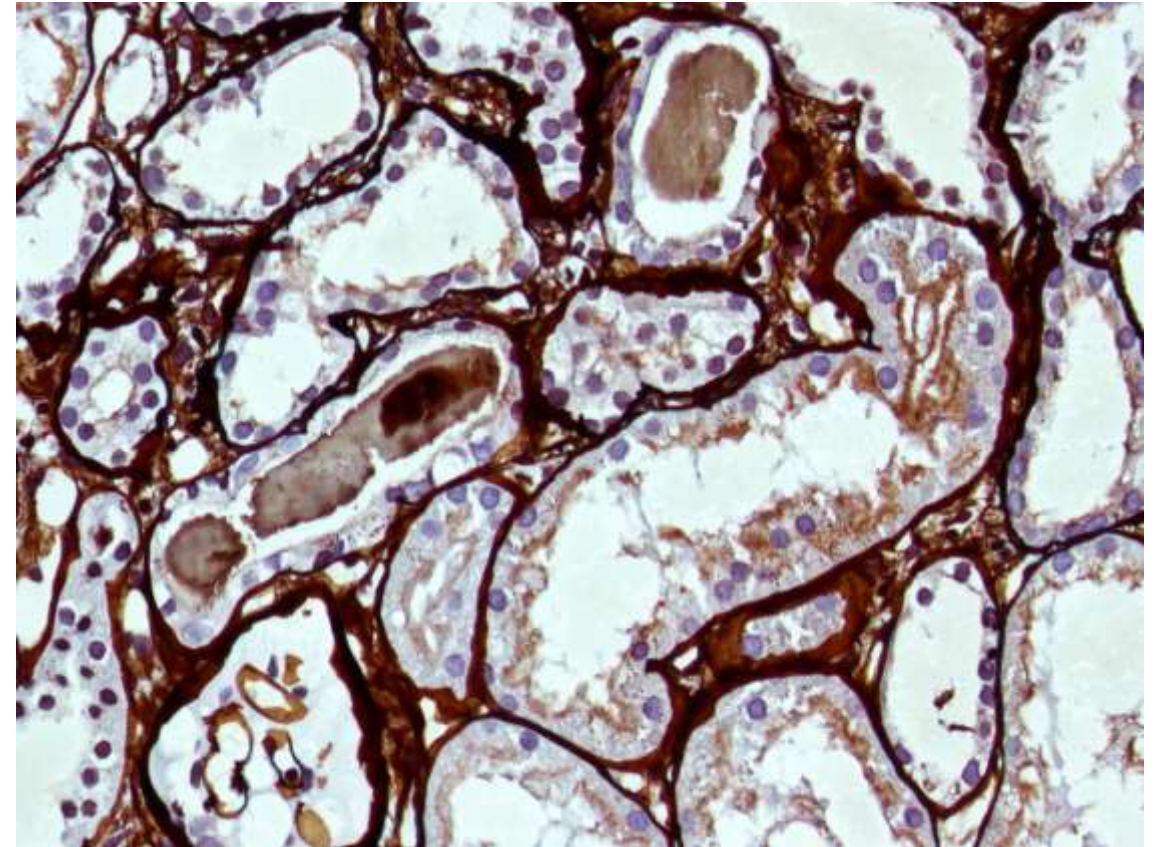
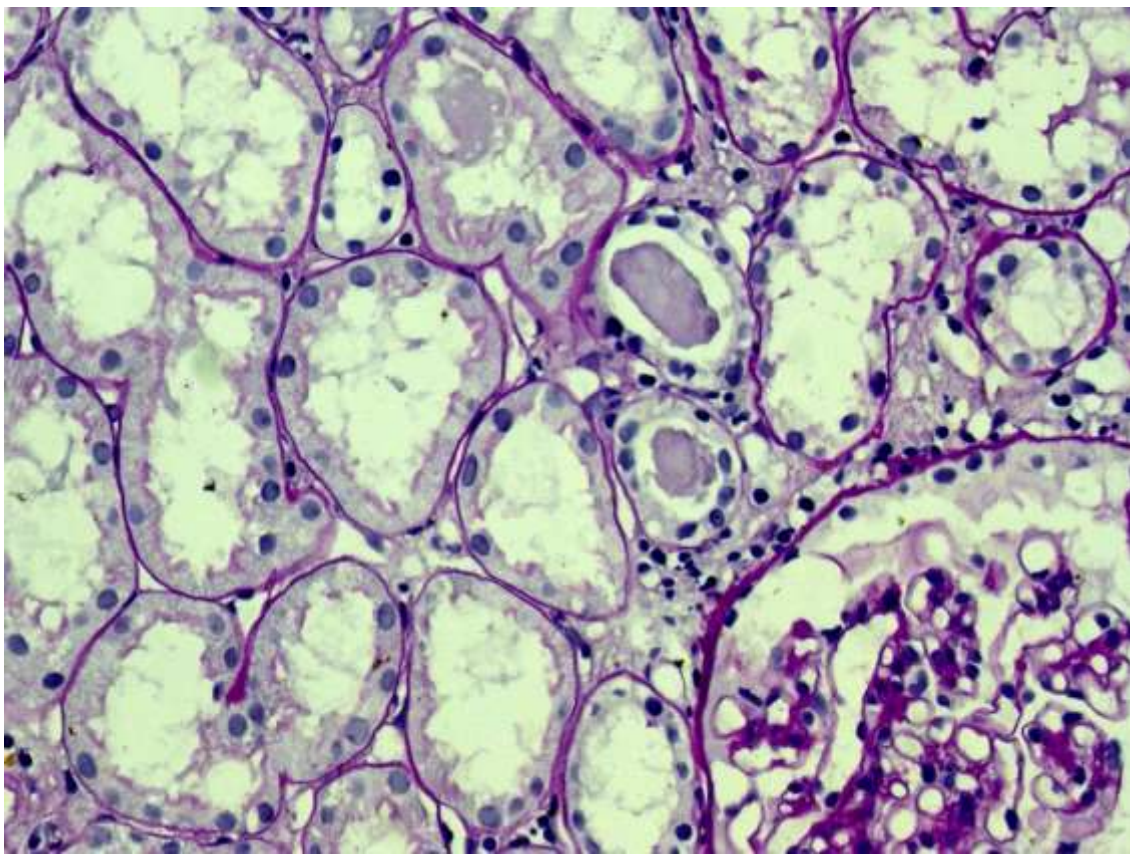


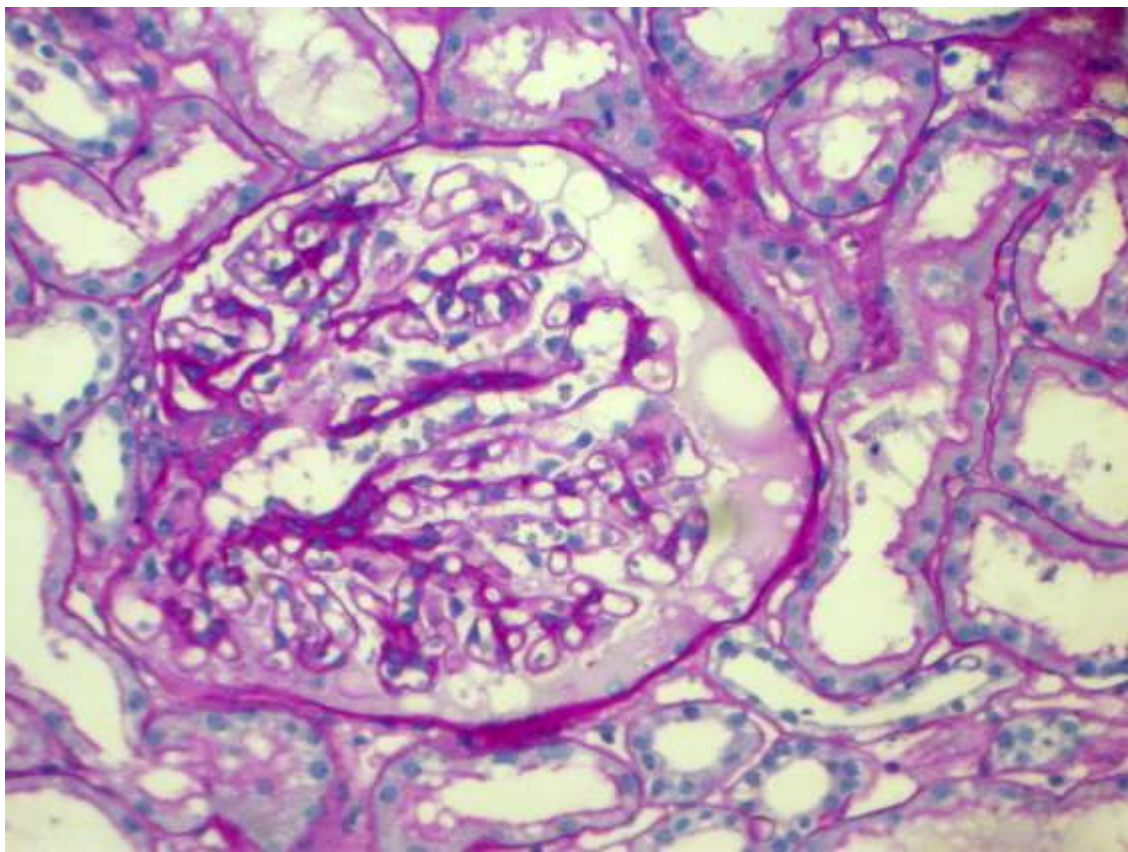


## C3-гломерулонефрит

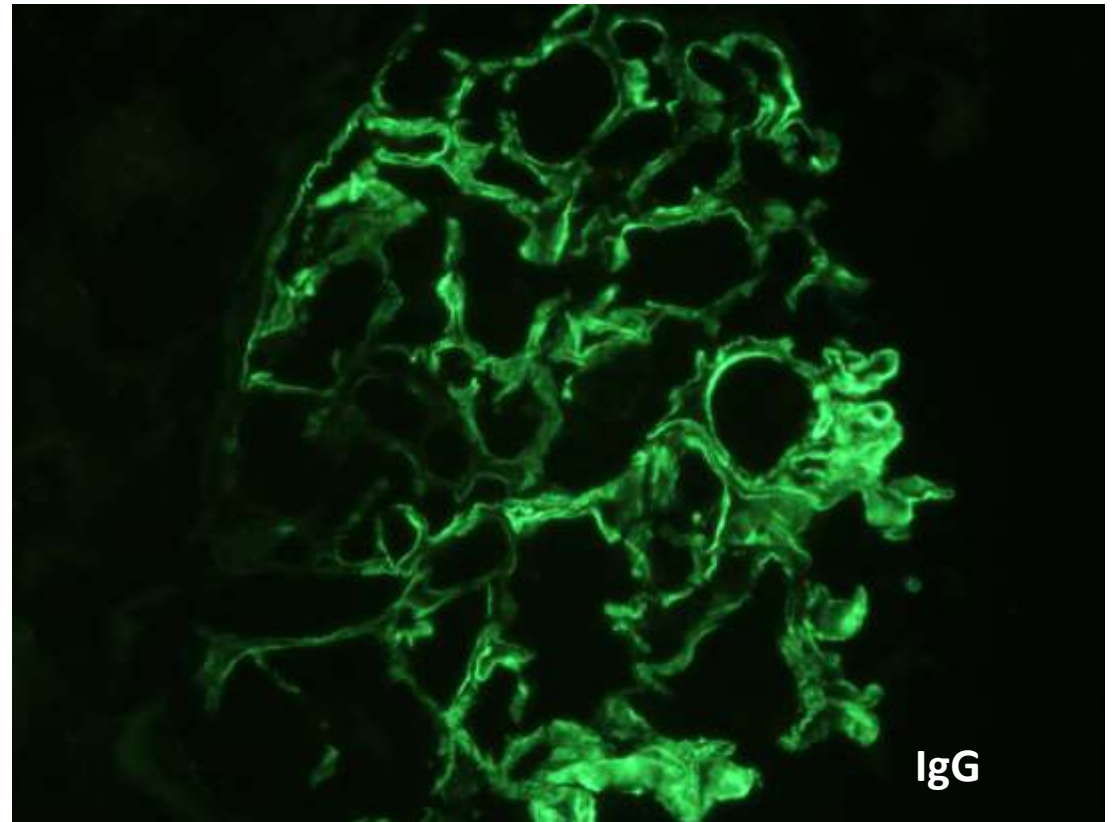


Проксимальная тубулопатия  
легких цепей +  
цилиндровая нефропатия

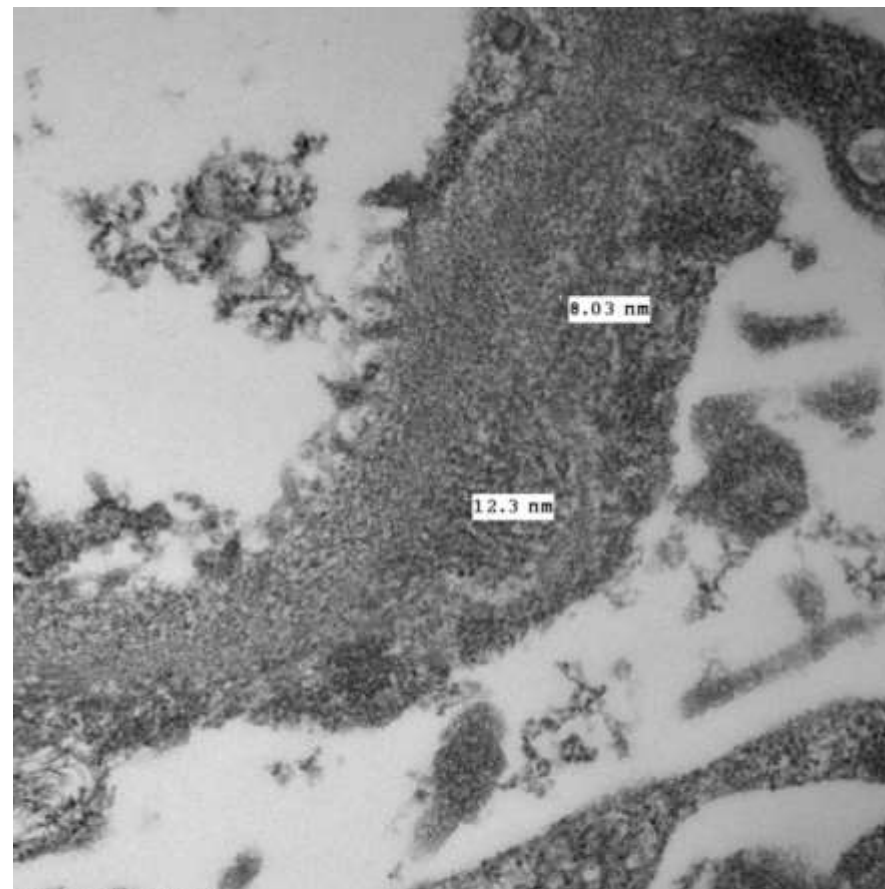
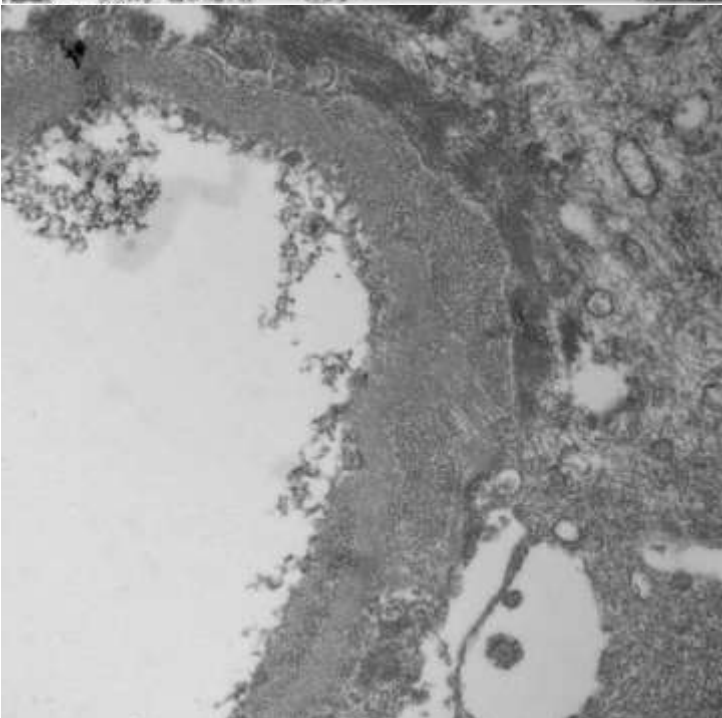
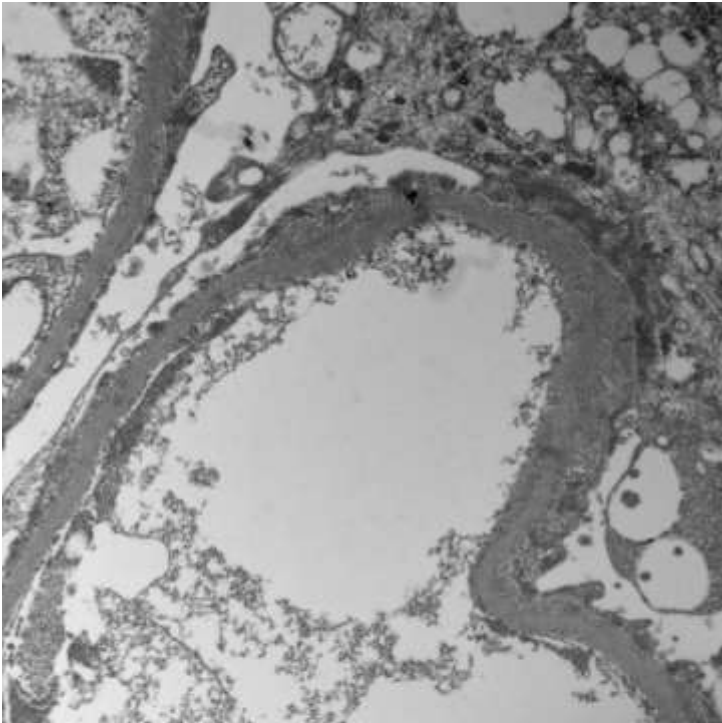




Иммунотактоидный  
гломерулонефрит  
(без ЭМ – мембранозная  
нефропатия!)

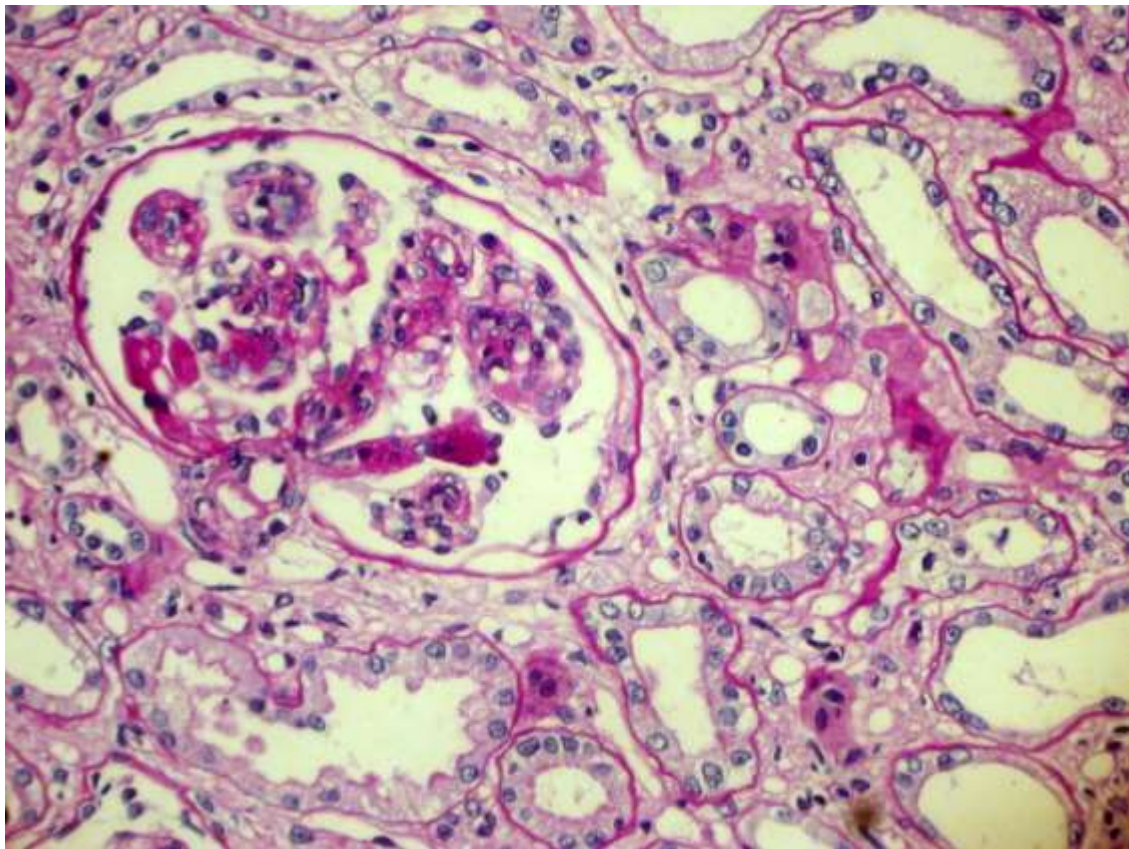


# Иммунотактоидный гломерулонефрит (ЭМ!)

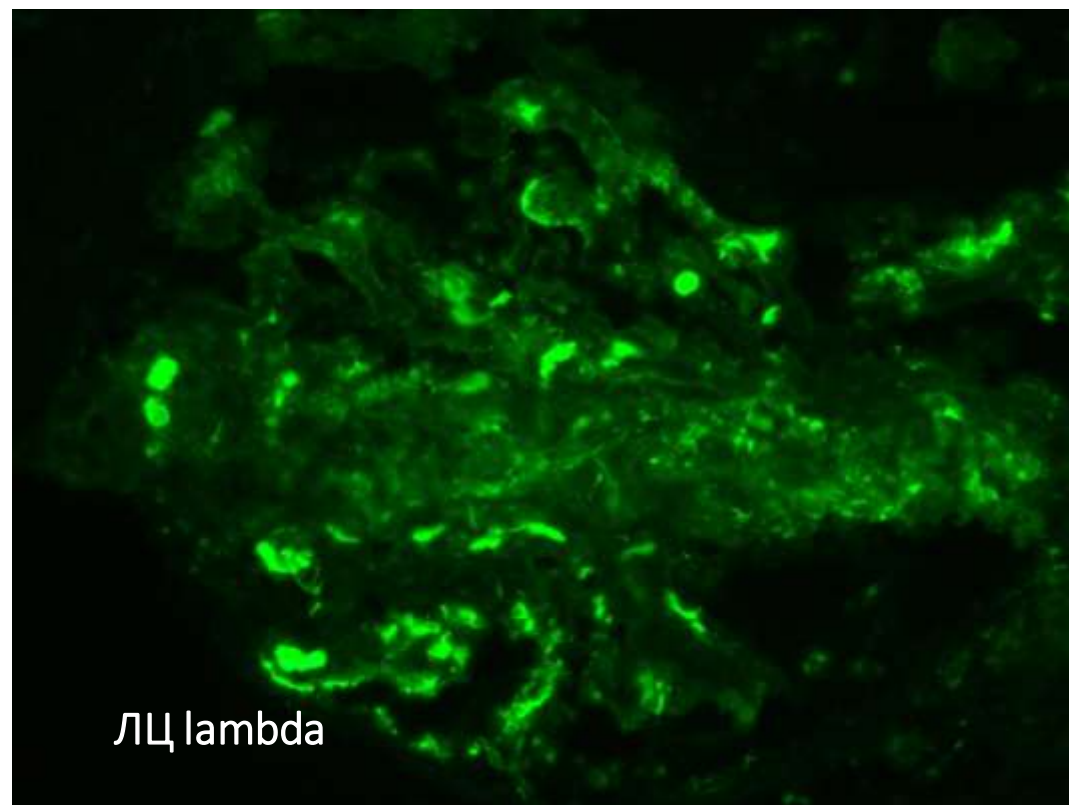


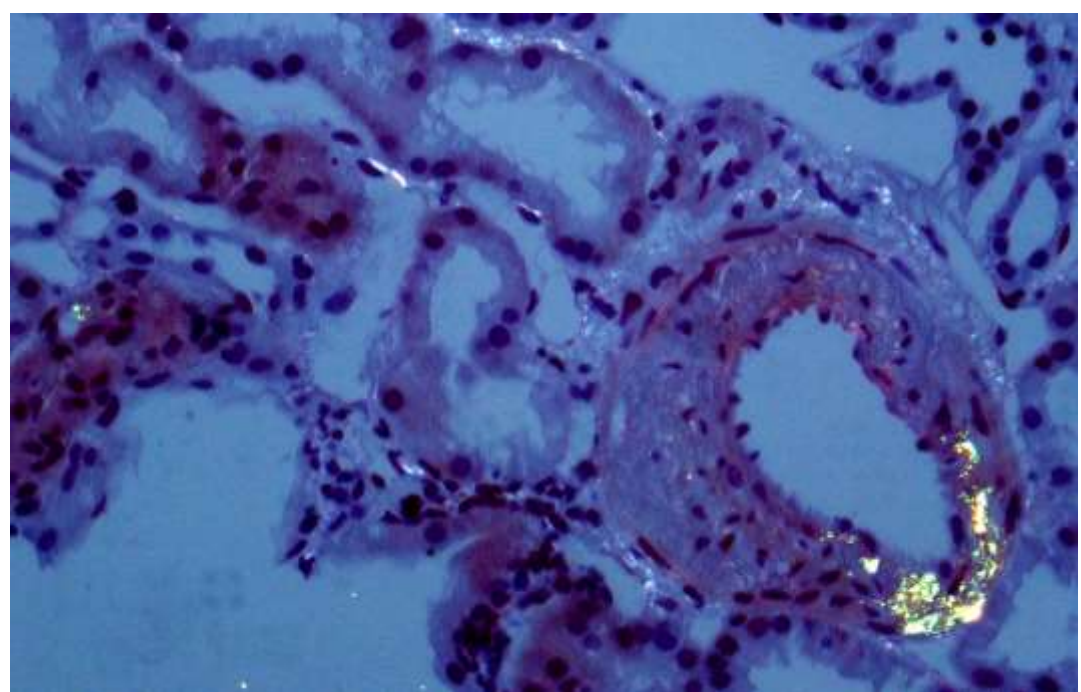
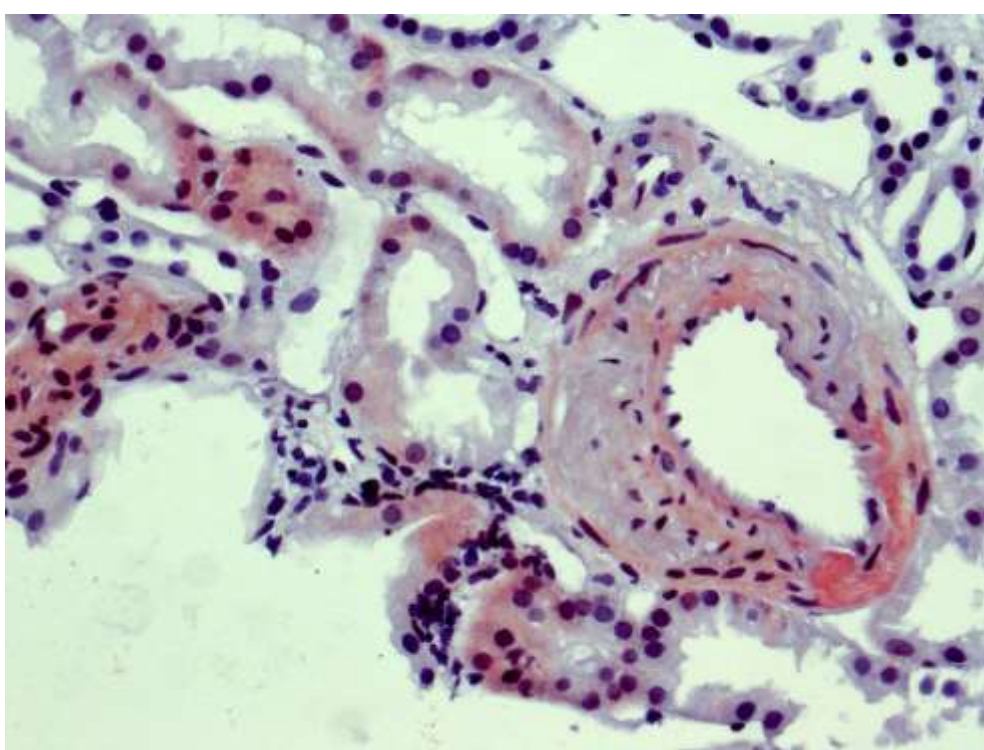
ЭМ



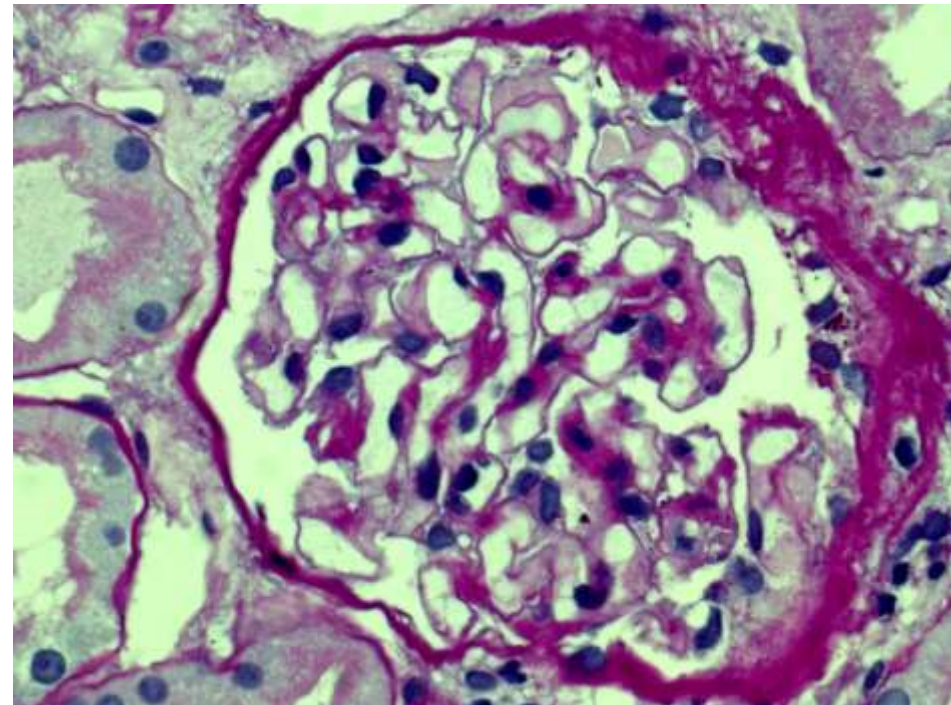


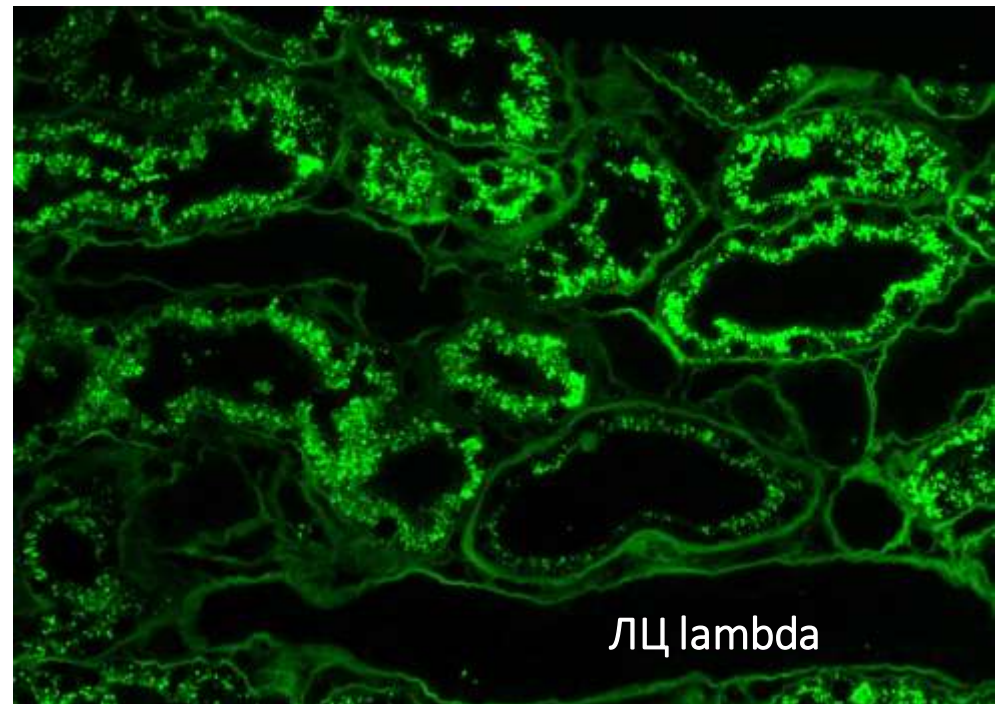
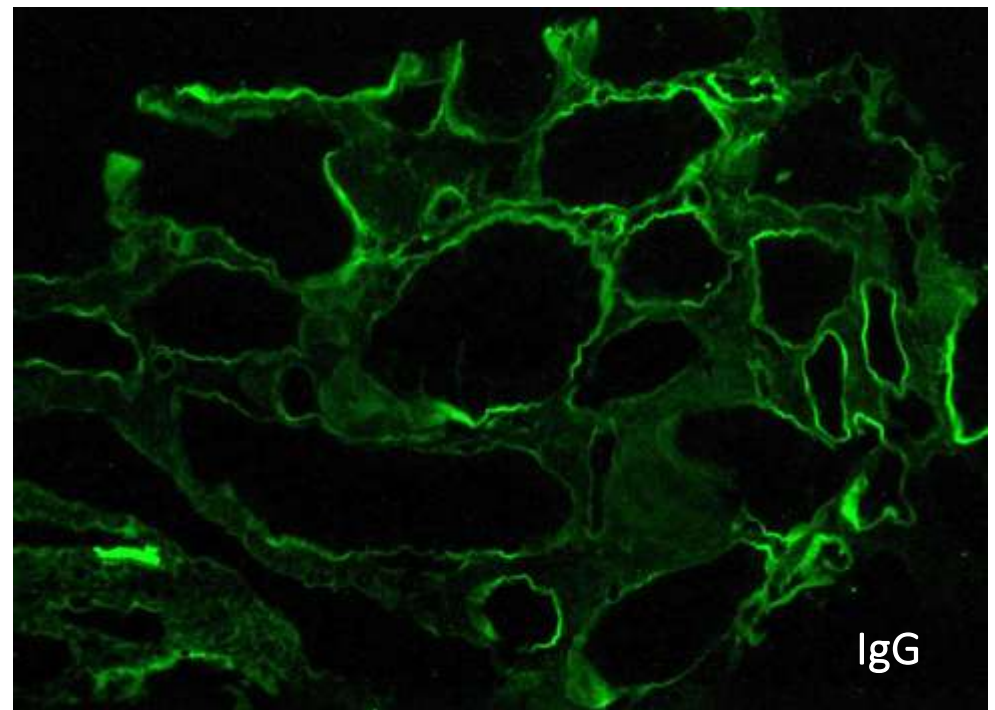
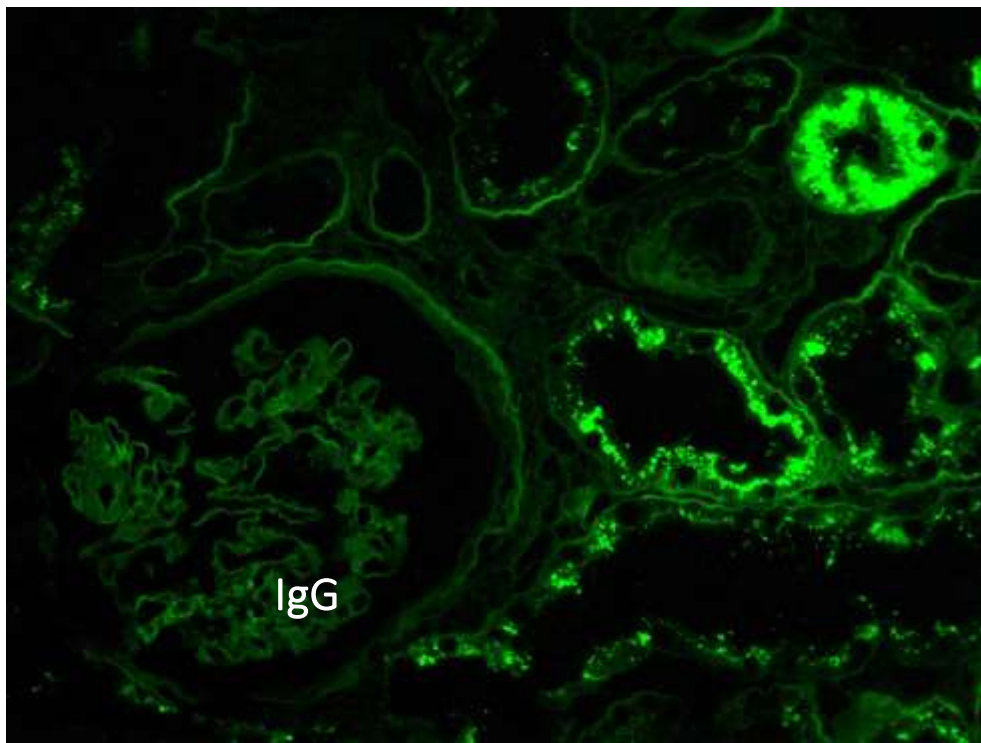
# Криоглобулинемический гломерулонефрит





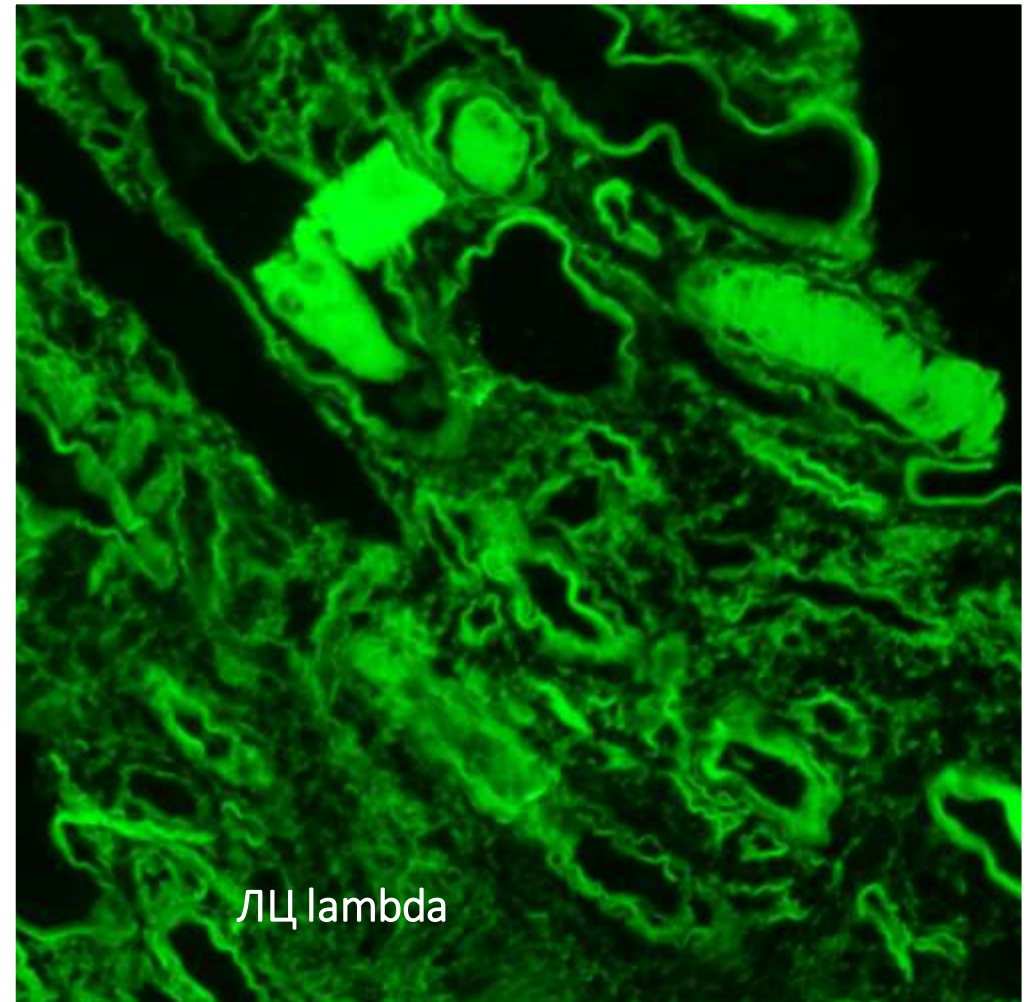
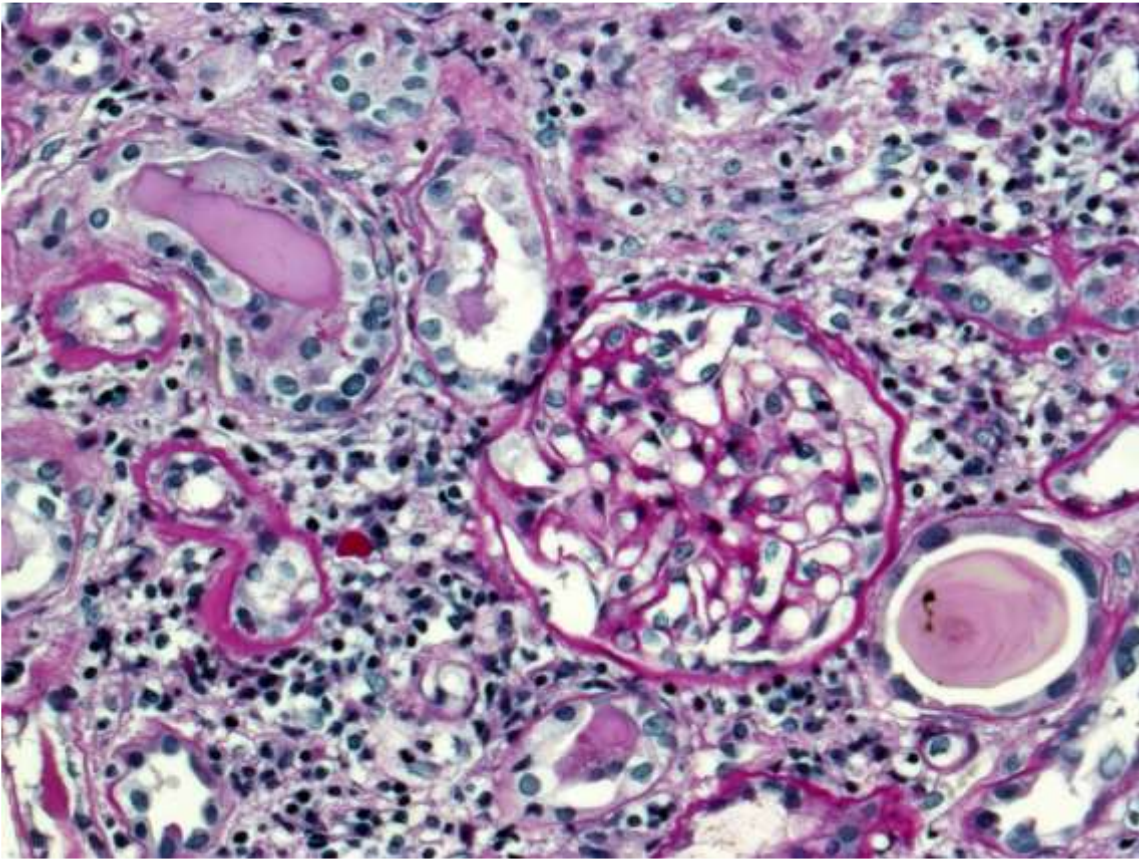
AL амилоидоз +  
болезнь отложения  
легких и тяжелых цепей



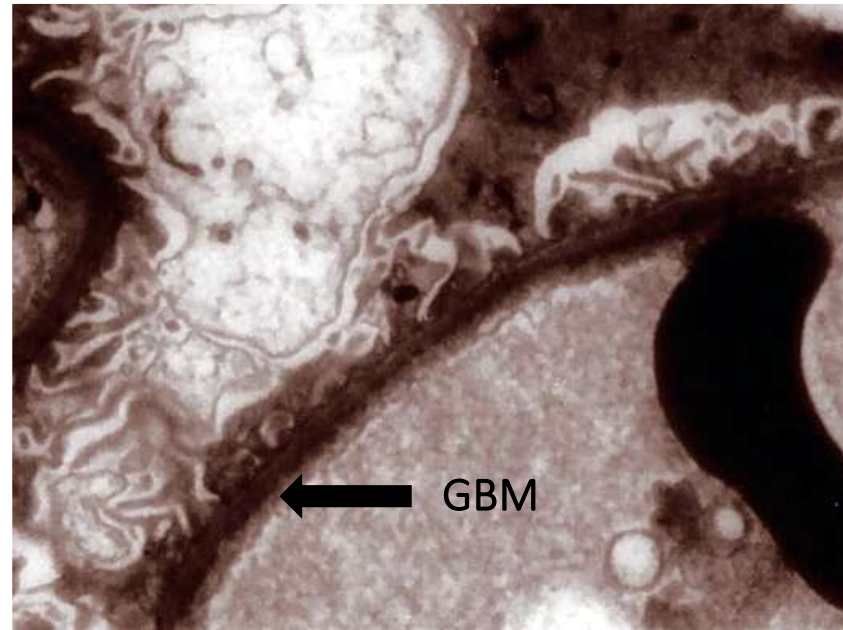
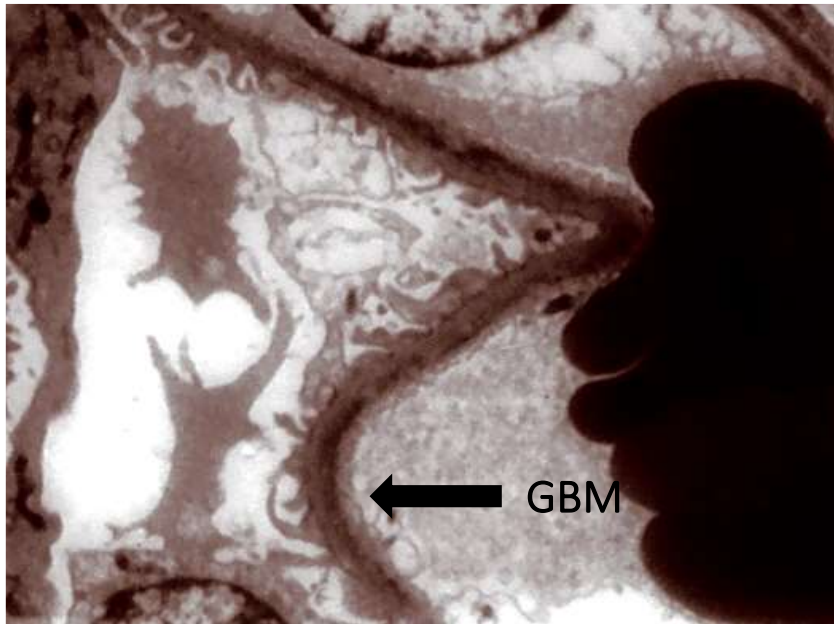


AL амилоидоз +  
болезнь отложения  
легких и тяжелых цепей

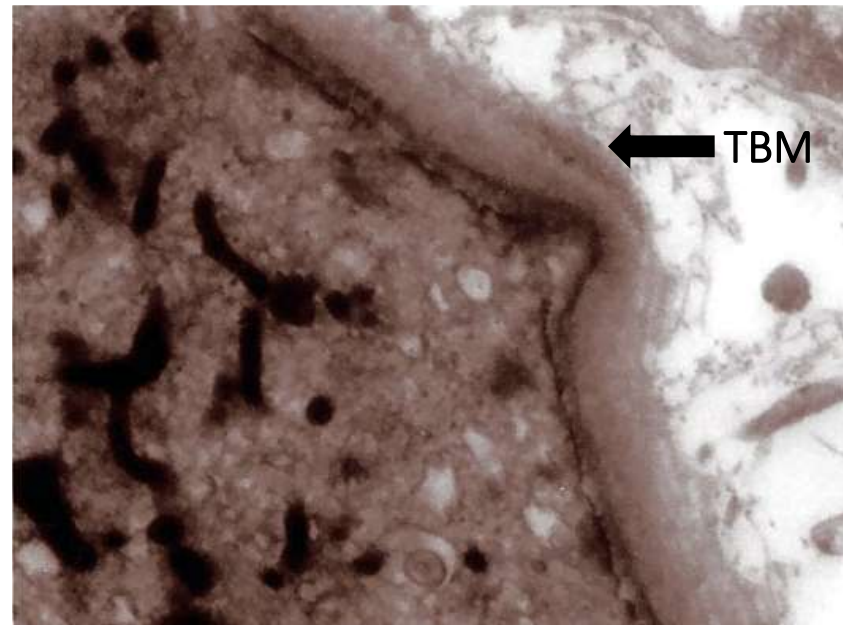
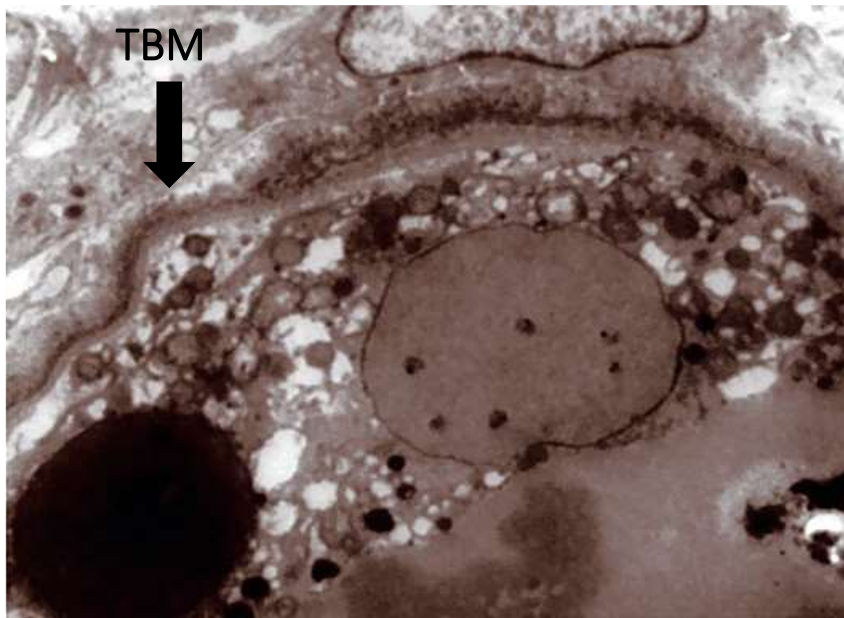
Болезнь отложения легких  
цепей +  
цилиндр-нефропатия

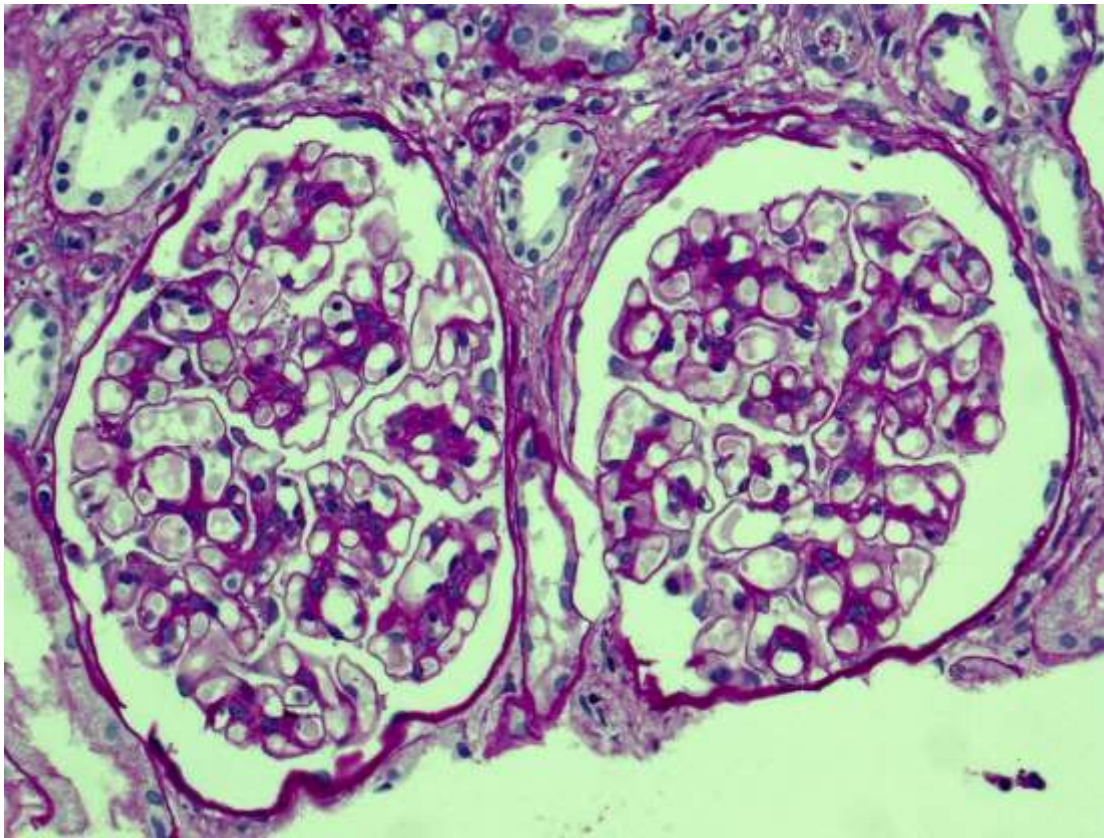


ЛЦ lambda

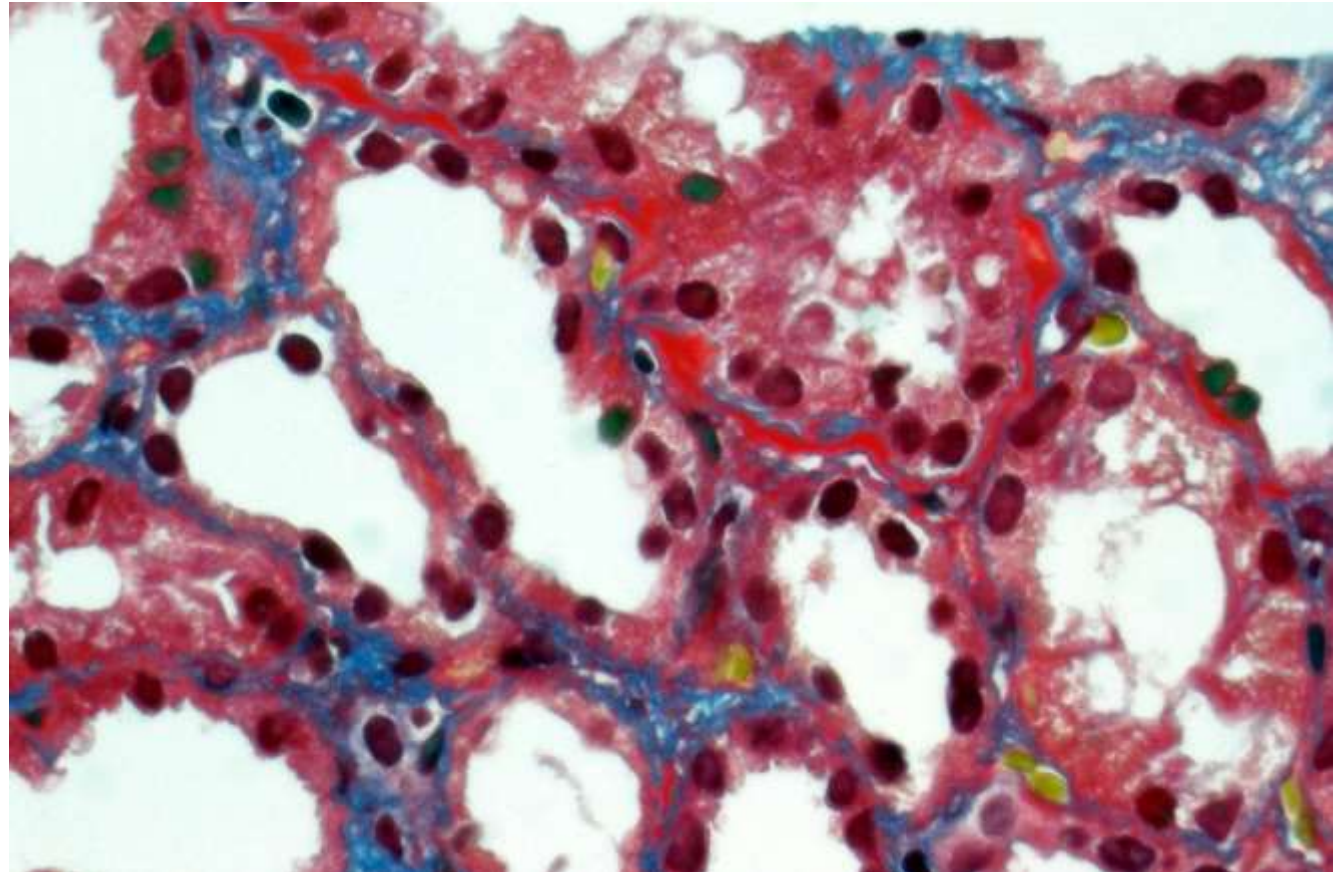


ЭМ Болезнь отложения легких цепей + цилиндр-нефропатия

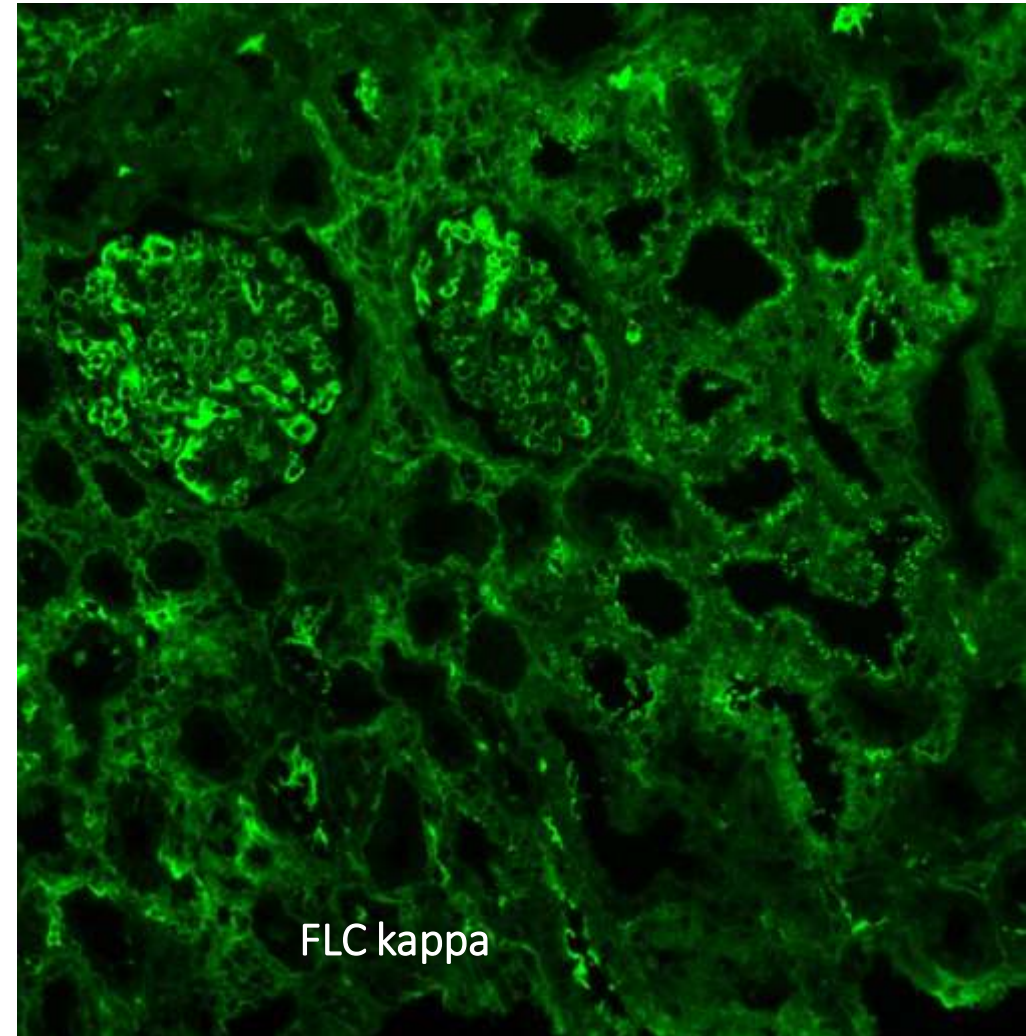
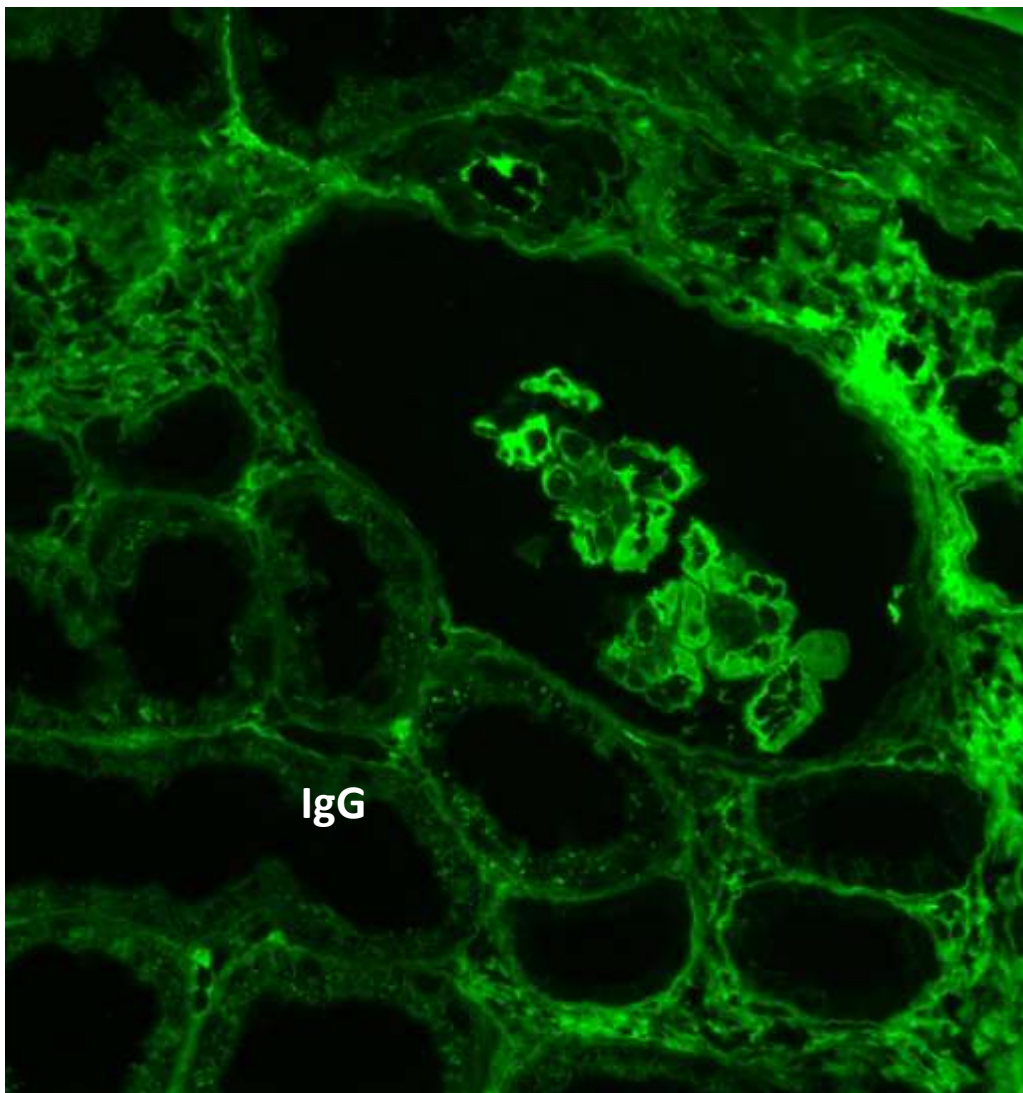


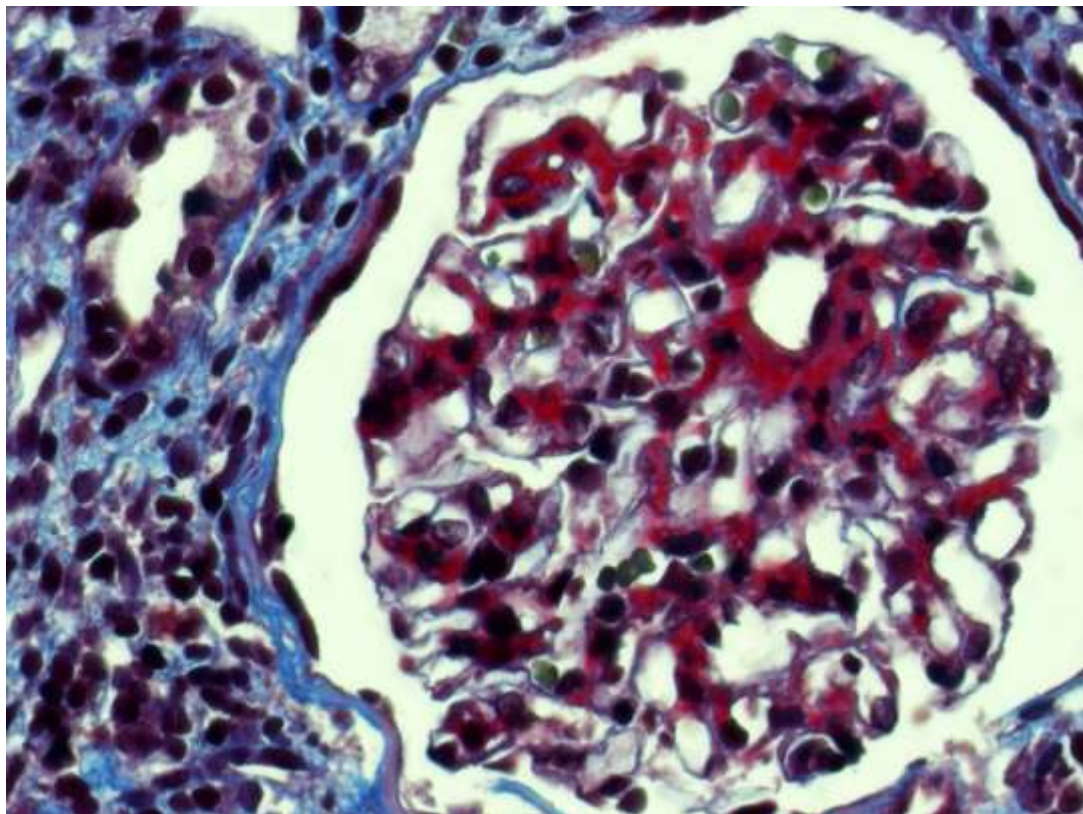


Болезнь отложения легких  
цепей +  
проксимальная тубулопатия  
легких цепей

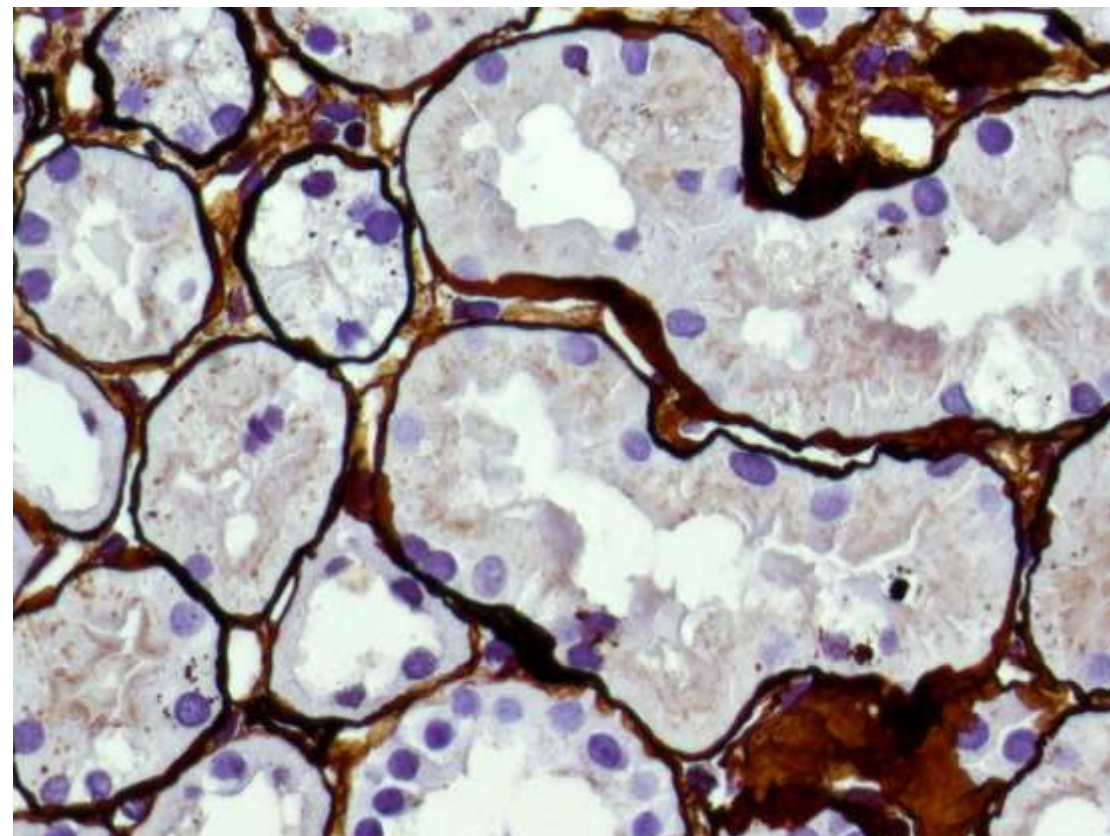


Болезнь отложения легких цепей +  
проксимальная тубулопатия легких  
цепей



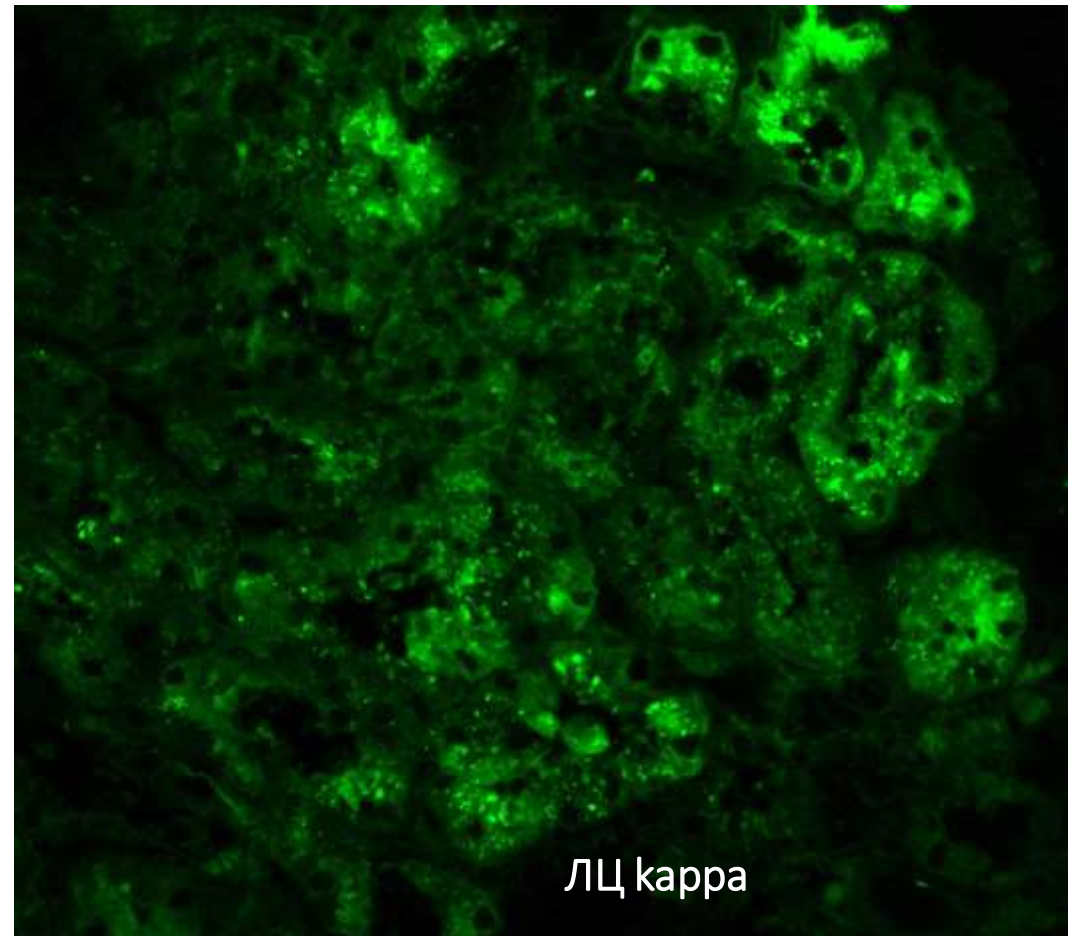
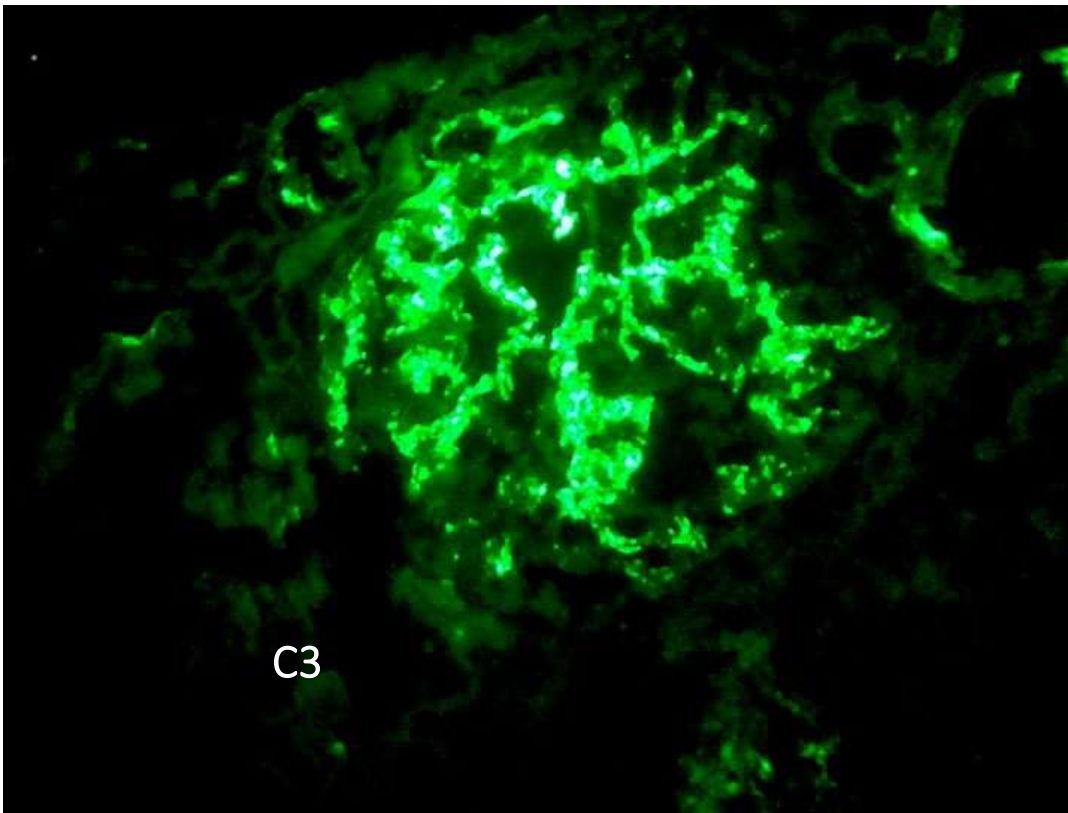


С3 гломерулонефрит +  
проксимальная  
тубулопатия легких цепей





С3 гломерулонефрит +  
проксимальная  
тубулопатия легких цепей



# Моноклональные гаммапатии почечного значения

## Организованные депозиты

Фибриллы	Иммуноглобулиновый амилоидоз
	Фибриллярный ГН, ассоциированный с моноклональными иммуноглобулинами
Микротрубочки	Иммунотактоидный ГН
	Криоглобулинемический ГН I и II типа
Кристаллы	Проксимальная тубулопатия легких цепей (с синдромом Фанкони взрослых и без него)
Классические	Кристаллический гистиоцитоз
Кристаллы Редкие	Кристалл(криоглобулинемический) ГН
Цилиндры Редкие	Цилиндровая нефропатия

## Неорганизованные депозиты

Классические	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
	Пролиферативный ГН с депозитами моноклональных иммуноглобулинов
Редкие	Не-пролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgM
	Анти-ГБМ нефрит, ассоциированный с моноклональными иммуноглобулинами
	Мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональными иммуноглобулинами

## Отсутствие депозитов

Редкие	С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональными иммуноглобулинами
	Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональными иммуноглобулинами

Поражения почек, ассоциированные с моноклональными иммуноглобулинами (без амилоидоза, 45 больных)

Диагноз/ морфология	До 2018				После 2018		
	МГПЗ	Множественная и «тлеющая» миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема и «тлеющая МВ	В-клеточная лимфома	МГПЗ	Множественная миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема
<b>Н больных</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>31</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
<b>Организованные депозиты, в т.ч. комбинированные N=11</b>							
ЦН N=7	-	7	-	-	2	5	-
ПТЛЦ N=2	-	2	-	-	-	2	-
ЦН + ПТЛЦ N=1	-	1	-	-	-	1	-
КриоГН N=1	-	-	1	-	1	-	-
<b>Не-организованные депозиты N=28</b>							
БОЛЦ N=15	9	6	-	-	13	2	-
БОТЦ N=1	1	-	-	-	1	-	-
БОЛТЦ N=1	-	1	-	-	1	-	-
ПГНМИД N=4	3	1	-	-	4	-	-
Анти-ГБМ ГН N=1	-	1	-	-	-	1	-
МН N=2	2	-	-	-	2	-	-
Непролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgM N=4	-	-	4	-	3	-	1
<b>Комбинация организованных и не-организованных депозитов N=3</b>							
ЦН + БОЛЦ N=2	-	2	-	-	-	2	-
ПТЛЦ + БОЛЦ N=1	-	1	-	-	1	-	-
<b>Индукцированные моноклональными ИГ без депозитов N=2</b>							
СЗ-ГП N=2	-	-	1	1	2	-	-
<b>Комбинация организованных депозитов и индуцированных моноклональными ИГ без депозитов N=1</b>							
ПТЛЦ + СЗ-ГП N=1	-	1	-	-	1	-	-

## Причины ОПП при множественной миеломе

Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов

Амилоидоз

Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами

С3-гломерулопатия, ассоциированная с парапротеинемией

Фибриллярный гломерулонефрит

Иммунотактоидный гломерулонефрит

Криоглобулинемический гломерулонефрит

Кристаллические нефропатии

Кристаллглобулин-индуцированные нефропатии

IgA-миелома (имитирует IgA-нефропатию)

Мембранозная нефропатия, обусловленная моноклональными IgG-к к рецепторам фосфолипазы A2

Цилиндр-нефропатия

### Проксимальная тубулопатия легких цепей

**Преренальное ОПП**

**Рвота, диарея; лекарственная тубулопатия с сольтеряющим синдромом (ХТ – платина)**

**ОКН**

**Эволюция преренального ОПП (гипотензия, гиповолемия), НПВС, рентгенконтрастные вещества**

**Метаболическая нефротоксичность**

**Гиперкальциемия, синдром лизиса опухоли**

**Лекарственная нефротоксичность**

**Традиционная ХТ; новые препараты - ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, ингибиторы протеин-киназ (BRAF, mTOR)**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ❑ Варианты поражения почек при множественной миеломе многообразны
- ❑ Массивная парапротеинемия и парапротеинурия с высокой долей вероятности ассоциированы с развитием цилиндровой нефропатии
- ❑ Менее массивная парапротеинемия с секрецией аномальных легких цепей, преимущественно лямбда-типа, ассоциирована с развитием AL амилоидоза
- ❑ Помимо «классической» цилиндровой нефропатии и иммуноглобулинового амилоидоза могут встречаться и другие, более редкие, парапротеинемические повреждения
- ❑ В ряде случаев именно морфологическое повреждение парапротеинемической нефропатии дает ключ к диагнозу множественной миеломы или «тлеющей миеломы», тем самым открывая путь для проведения химиотерапии
- ❑ Поражение почек в виде ОПП может быть обусловлено не только депозитами парапротеина, но и другими факторами – гиперкальциемией, синдромом лизиса опухоли, лекарственной токсичностью, гиповолемией, требующими не столько морфологической, сколько клинической оценки