

# Клинический разбор

XX Северо-западная нефрологическая школа РДО

Санкт-Петербург

29 мая 2021

Е.В. Захарова, Е.С. Столяревич, Е.С. Леонова, Т.Р. Жилинская, Е.А. Никитин



## Больная Ж., 1957г.р.

### Анамнез:

- Семейный анамнез отягощен – у отца пациентки крапивница
- С 2015г. - рецидивирующие отеки и покраснение кожи пальцев рук, проходившие самостоятельно
- С 2016г. - рецидивирующие ярко-розовые зудящие высыпания на коже шеи, лица, рук, также купировавшиеся самостоятельно
- В 2017г. появились генерализованные высыпания - мелкие ярко-розовые зудящие и крупные бледно-возовые без зуда, отеки кистей и лица, прием антигистаминных препаратов без эффекта
- Консультирована аллергологом **диагностирована рецидивирующая крапивница, рецидивирующий ангиоотек.** Клинический и биохимический анализ крови в норме, **С3 82мг/дл (90-170), С4 22мг/дл (10-40), АЦЦП, СРБ, АНФ, а/т к ДНК, IgG 675 (1000-1400), IgA 148 (210-290), IgM 48 (130-170) мг/дл. В ан. мочи белок 0,3г/л, осадок скудный.** Получала антигистаминные препараты, выявлен Нр-ассоциированный гастрит, рекомендована эрадикационная терапия
- В 2019г. - **Нв 111-101г/л, Л 6,15тыс, Тр 295тыс, сыв. железо 13,2мкмоль/л, креатинин 101мкмоль/л, С4 в норме. С3 0,72г/л, РФ в норме, ПУ 0,92-0,62г/л, Эр 8-10 в п/зр**
- Госпитализирована в нефрологический стационар. **Нв 109г/л, Л 7,2тыс, Тр 328тыс, креатинин 117-132мкмоль/л, общий белок 60г/л, сыв. железо 10мкмоль/л, ЛДГ 147Ед, печеночные пробы, глюкоза и электролиты в норме, С3 78 (90-170), С4 25 (10-40) мг\дл, АНФ, антитела к ДНК, аКЛ, АНЦА, криоглобулины, РФ - в норме, снижены иммуноглобулины всех классов. ПУ 0,7г/л, Эр до 100 в п/зр**
- Выполнена биопсия почки, выявлен **очаговый пролиферативный иммунокомплексный ГН со свечением IgG+++**, **С3++**, **С1q+**, **каппа и лямбда следы**
- Исследована кровь на антитела к С1q – отр
- Выставлен диагноз гипокплементемического уртикарного васкулита, проведены "пульсы" МП суммарно 1500мг, начата терапия преднизолоном 40 мг\сутки**

- ❑ На фоне приема преднизолона высыпания на коже не возобновлялись
- ❑ Наблюдались нефрологом, отмечались колебания креатинина крови, гиперурикемия, анемия, назначались ЭСА, аллопуринол, доза преднизолона постепенно снижена до 15 мг/сутки
- ❑ С февраля 2020г. – назначен азатиоприн 100 мг/сутки, в этот период креатинин 137мкмоль/л, Нв 105г/л, Л 12тыс, Тр 275тыс, ПУ 1,55г/сут, Эр 10-20 в п/зр.
- ❑ В марте 2020г. – **Л 1,9тыс, Тр 116тыс, Нв75г/л, креатинин 178мкмоль/л.** Аллопуринол и азатиоприн отменены, показатели периферической крови постепенно улучшились, сохранялся мочевого синдром, повышение креатинина
- ❑ Направлена к гематологу (консультация не осуществлена), дообследована амбулаторно, **выявлена парапротеинемия IgGкаппа с СЛЦ каппа, суммарно 1г/л, и белок Бенс-Джонса в моче**
- ❑ Консультирована нефрологом КДЦ ГKB им. С.П. Боткина, 09.10.2020 госпитализирована в нефрологическое отделение

**Жалобы:** только на слабость

**Объективно:** Состояние ближе к относительно удовлетворительному. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы не изменены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 18 в мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД 120/70 мм рт. Ст., ЧСС 91 в мин. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Дизурий нет. Диурез адекватный, моча обычного цвета. Стул в норме

	Hb	Er	PLT	L	H, %	Э, %	Б, %	М, %	Л, %	СОЭ, Мм/ч
12.10.20	100	3.40	313	10.18	39.4	0.5	0.7	5.0	52.8	38
20.10.20	101	3.41	311	11.00	41.4	0.4	0.7	5.1	50.2	24
22.10.20	98	3.30	308	10.57	38.5	0.4	0.4	5.1	54.1	23

	GLU	BELOK	UA	Ca	Fe	UREA	CREA	CHOL	K	Na
12.10.20	5.12	56	468	2.45		9.9	168	6.01	4.1	141
15.10.20		50								
20.10.20					9.3	12.5	165			
20.10.20		59								
22.10.20	4.69	54	395		11.1	11.2	168		4.4	142

	Протромбиновое время	МНО	АЧТВ	Фибриноген	Д-димер
12.10.20	11.2	1.02	26.6	5.16	
20.10.20	11.0	1.00	25.8	3.88	0,27

АТ к ДНК (денатурированной): 0,58 (0-20), АТ к ДНК (нативной): 0,25 (0-20), Криоглобулины: отр., **С3: 0,77 (0,9-1,7)**, С4: 0,33 (0,1-0,4), **Ig A: 0,48 (0,7-4)**, **Ig M: 0,22 (0,4-2,3)**, **Ig G: 1,82 (7-16)**, РФ: 3,1 (0-14), СРБ: 12,6 (0-7)  
 Albumin %: 62.1, Alpha 1 %: 7.0, Alpha 2 %: 14.5, Beta 1 %: 7.4, Beta 2 %: 3.2, **Gamma %: 5.8**, Albumin: 31.05, Alpha 1: 3.50, Alpha 2: 7.25, Beta 1: 3.70, Beta 2: 1.60, Gamma: 2.90, Белок общий: 50. М-градиент не обнаружен

	Уд. вес	Реакция	Белок	Сахар	Лейкоциты	Эритроциты
12.10.20	1.005	7,50	+-	-	3	18
22.10.20	1.011	5,50	0,7	-	4	48

Суточная моча. Белок в моче: 0.347г/л, **Суточный белок в моче: 0,86г/сут**, Суточный диурез: 2.5л/сут

- ❑ **Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови – подозрение на M-градиент G-lambda** в гамма-зоне, концентрации M-белка недостаточно для подтверждения
- ❑ **Стернальная пункция, цитограмма:** Кол-во миелокариоцитов: в пределах нормы, Кол-во мегакариоцитов: в пределах нормы, Нейтрофильные миелоциты: 19,0, Нейтрофильные метамиелоциты: 5,5, Палочкоядерные нейтрофилы: 9,5, Сегментоядерные нейтрофилы: 22,0, Эозинофильные миелоциты: 0,5, Эозинофилы: 1,0, **Лимфоциты: 21,5, Плазматич. клетки: 2,0**, Моноциты: 2,5, Базофильные нормобласты: 1,0, Полихроматофильные нормобласты: 12,5, Оксифильные нормобласты: 3,0, Все эритрокариоциты: 16,5, Лейко-эритрокариоцитарное отношение: 5,06, Индекс созревания нейтрофилов: 0,77, Соотношение эритрокариоцитов (Баз:Пх:Окс): 1,0:12,5:3,0
- ❑ Rg-графия костей таза: Видимых костно-травматических изменений не выявлено
- ❑ R-графия черепа: Видимых костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено
- ❑ **УЗИ почек и надпочечников:** контуры ровные, чёткие, эхогенность паренхимы повышена, кортико-медуллярная дифференциация сохранена; ПП длина 101 мм (норма до 75-120мм), ширина 37 мм (норма до 35-50мм), паренхима 15мм, ЛП длина 100 мм (норма до 75-120мм), ширина 44 мм (норма до 35-50мм), паренхима 15мм; чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты и объемные образования не выявлены, мочеточники не расширены
- ❑ **УЗИ ОБП:** печень и селезенка без особенностей, конкремент желчного пузыря
- ❑ **ЭГДС:** Дуодено-гастральный рефлюкс. Поверхностный гастрит антрального отдела. Участки гиперплазии тела желудка

**Диагноз гипокплементемического уртикарного васкулита вызывал сомнения, заподозрено лимфопролиферативное заболевание, выполнена повторная пункционная биопсия почки**

28-29 мая 2021



Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021



Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

A microscopic image of kidney tissue, likely a cross-section of a renal cortex. The image shows numerous glomeruli (clusters of capillaries) and surrounding tubules, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The glomeruli appear as dense, rounded structures, while the tubules form a network of channels. The overall color palette is dominated by shades of pink and purple.

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021



A microscopic image of kidney tissue, likely a section through the renal cortex. The image shows numerous glomeruli, which are spherical clusters of capillaries, surrounded by tubules. The glomeruli are stained a deep red, while the surrounding tubules and interstitial tissue are stained a lighter, pinkish-purple. The overall appearance is that of a dense, organized network of renal structures.

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная  
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Световая микроскопия: Проведены окраски: Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Массону.

В препарате 6 клубочков, клубочки немного увеличены в размерах, отмечается расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией различной выраженности в том числе с образованием PAS-позитивных бесклеточных узлов в 3 из них. В 2 клубочках имеются небольшие участки солидификации капиллярных петель с остаточной эндокапиллярной пролиферацией. Имеются синехии с капсулой Боумена. Стенки капиллярных петель фокально утолщены, преимущественно одноконтурные.

Диффузно-очаговый фиброз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев, занимающие около 15-20% площади паренхимы. Небольшая диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза. В просвете отдельных канальцев определяются белковые и эритроцитарные цилиндры

Артерии и артериолы – без особенностей.

Окраска Конго красным – негативна

Иммунофлюоресценция (БП 34305-12):

**IgG – мезангий и периферия капиллярных петель +++**

IgM – негативно

IgA – негативно

**C3 – то же, что IgG +++**

**C1q – то же, что IgG +**

Карра – то же, что IgG следы

**Lambda – то же, что IgG ++**

Фибриноген – негативно

**Заключение:** Фокальный пролиферативный иммунокомплексный гломерулонефрит со свечением моноклонального IgGλ.

**Комментарии:** Учитывая данные иммунофлюоресценции, морфологическая картина характерна для поражения почек при лимфопролиферативном заболевании. Дифференциальный диагноз между криоглобулинемическим нефритом 1 типа (моноклональная криоглобулинемия), и пролиферативным гломерулонефритом с отложением моноклональных иммуноглобулинов (болезнь Насера)

- ❑ **Трепанобиопсия костной мозга, цитограмма.** Кол-во миелокариоцитов: в пределах нормы, Кол-во мегакариоцитов: снижено, Бласты: 1,0, Нейтрофильные миелоциты: 27,0, Нейтрофильные метамиелоциты: 8,0, Палочкоядерные нейтрофилы: 13,0, Сегментоядерные нейтрофилы: 14,0, Эозинофилы: 1,0, **Лимфоциты: 23,5**, Плазматич. клетки: 1,5, Моноциты: 1,0, Базофильные нормобласты: 0,5, Полихроматофильные нормобласты: 7,5, Оксифильные нормобласты: 2,0, Все эритрокариоциты: 10,0, Лейко-эритрокариоцитарное отношение: 8,9, Индекс созревания нейтрофилов: 1,4
- ❑ **Гистологическое исследование:** Морфологическая картина специфического поражения при лимфоме/ЛПЗ. Проводится ИГХ
- ❑ **Иммуногистохимическое исследование:** При ИГХ диффузная реакция CD20. Реакции с CD23, CD5, cyclinD1, Cd10 - отрицательные. Заключение: **ИГХ данные за наличие маргинальной лимфомы. Проводится определение клональности**
- ❑ **Клиническое суждение:** у пациентки пожилого возраста при повторных обследованиях в течение 3 лет по поводу рецидивирующих полиморфных кожных высыпаний неоднократно выявлялось **снижение уровня С3** при нормальном уровне С4, снижение уровня иммуноглобулинов всех классов, протеинурия, микрогематурия, и прогрессирующие ухудшение функции почек. Выполненная в 2019г. биопсия почки выявила очаговый пролиферативный иммунокомплексный ГН со свечением IgG+++ , С3++ , С1q+ , и следовым свечением каппа и лямбда ЛЦ. Исследована кровь на антитела к С1q – результат отрицательный. Выставлен диагноз гипокомплементемического уртикарного васкулита, начата кортикостероидная терапия с эффектом в отношении кожных высыпаний, но без эффекта в отношении мочевого синдрома и функции почек. Попытка применения азатиоприна осложнилась эпизодом панцитопении, при дополнительном обследовании выявлена низокуровневая парапротеинемия. При настоящем обследовании – тяжелый иммунодефицит, снижение С3 при нормальном С4, персистирующий нефритический синдром, подозрение на моноклональную секрецию. Диагноз гипокомплементемического уртикарного васкулита вызывал сомнения, выполнена повторная нефробиопсия, выявлен фокальный пролиферативный иммунокомплексный гломерулонефрит со свечением моноклонального IgGλ, и трепанобиопсия костного мозга – по данным ИГХ – лимфома маргинальной зоны. Иммунофенотипирование клеток костного мозга в работе, планируется консультация гематолога

- Иммунофенотипирование лимфоцитов костного мозга:** выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ CD5- CD23+ CD20 (низкая плотность)- CD43- CD10- CD200- CD38- и 0,03% моноклональных плазматических клеток
- FISH** – выявлена транслокация t(11,14)
- КТ ОГК:** увеличения внутригрудных лимфоузлов не найдено
- КТ ОБП:** гепатомегалия, селезенка не увеличена, внутрибрюшные и забрюшинные лимфоузлы не увеличены
- Гематолог:** выявленные изменения характерны для В-клеточного ЛПЗ (лейкемизации лимфомы маргинальной зоны или лимфоплазмацитарной лимфомы), процесс ограничен почками и костным мозгом

**Клинический диагноз:**

**Основной.**

Мелкоклеточная диффузная лимфома (лимфома маргинальной зоны) с поражением костного мозга и почек. Хронический гломерулонефрит (очаговый пролиферативный с депозитами моноклонального IgGλ и C3)

**Осложнения.** ХБП 4 стадии (pСКФ=28мл\мин по формуле СКД-EPI). Рецидивирующая крапивница.

Вторичный иммунодефицит. Анемия легкой степени.

**Сопутствующий.** Дуодено-гастральный рефлюкс. Поверхностный гастрит антрального отдела. ЖКБ. Камень желчного пузыря.

**Лечение:** с декабря 2020г получает ритуксимаб с последующим переходом на бендамустин

**Наблюдение:** через 6 месяцев (по данным обследования от 18.05.2021) Нв 114г/л, Л 4,4тыс, Тр 162 тыс, общий белок 59г/л, альбумин 39г/л, креатинин 136мкмоль/л, протеинурия 0,3г/л, Эр 6 в п/зр

### Заключение:

- ❑ Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (PGNMID, болезнь Насера) – редкий вариант моноклональной гаммапатии почечного значения и еще более редкое осложнение лимфопролиферативных заболеваний, характеризующееся депозицией моноклональных белков в клубочках
- ❑ С3 гломерулопатия – группа заболеваний, характеризующихся преимущественным отложением С3 компонента комплемента в клубочках, и ассоциированная с дефектами регуляторных белков, альтернативного пути комплемента, эти дефекты могут быть ассоциированы как с генетическими мутациями так и с наличием антител к компонентам альтернативного пути активации комплемента, причем моноклональные белки могут выступать в качестве мини-антител
- ❑ В представленном случае свечение С3 не являлось преобладающим, поэтому установлен диагноз PGNMID, вместе с тем, с высокой долей вероятности, в патогенез гломерулонефрита вовлечена и активация альтернативного пути комплемента
- ❑ Кожные проявления характерны для лимфопролиферативных заболеваний, в представленном случае уртикарные высыпания нельзя считать проявлением гипокомплементемического уртикарного васкулита, поскольку отсутствуют признаки активации классического пути – не выявлены антитела к С1q, нормальный уровень С4
- ❑ Проводимая химиотерапия позволила добиться снижения протеинурии и уровня креатинина крови (в настоящее время ХБП 3б стадии, рСКФ 36мл/мин), что подтверждает ассоциацию между ЛПЗ и гломерулонефритом, и свидетельствует о сложных взаимоотношениях между хроническими и острыми повреждениями почек