

# **РЕДКИЙ ВАРИАНТ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

**ХАБАРОВСК, 30 ОКТЯБРЯ 2015  
Е.В. ЗАХАРОВА, О.А. ВОРОБЬЕВА**



**Больной М, 52 лет.** Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина 14 июля 2015 г.

**Жалобы** на слабость, головокружение, одышку, боли в поясничной области

**Анамнез:**

- В 1988 г. при случайном обследовании выявлен вирусный гепатит В
- В 2010 г. обследован перед операцией – удаление базалиомы кожи, патологии не выявлено
- В марте 2015 г. – эпизод лихорадки в течение недели, с этого времени появились слабость, одышка, сердцебиение, боли и тяжесть в животе
- В мае 2015 г. обследован амбулаторно по месту жительства: АД 120/80 мм рт.ст., Hb 131 г/л, Тр  $222 \times 10^9$ /мкл, СОЭ 14 мм/час, креатинин 439 мкмоль/л, мочевины 20.8 ммоль/л, К<sup>+</sup> 5.9 ммоль/л, АСТ 35 Ед/л, АЛТ 50 Ед/л, ГГТП 135 Ед/л, ЩФ 113 Ед/л, протеинурия 1,03 г/л, осадок скудный. ЭГДС – 2 язвы желудка и ДПК
- Получал омепразол, бета-блокаторы, состояние не улучшилось

В июне 2015 г. госпитализирован в нефрологическое отд. по месту жительства

- Нб 94 г/л, Тр  $106 \times 10^9$ /мкл, креатинин 634 мкмоль/л, мочевины 26 ммоль/л, мочевины к-та 520 мкмоль/л, фосфор 2.2 ммоль/л, К<sup>+</sup> 6.5 ммоль/л, рН 7.27, ВЕ -12,9 ммоль/л.
- Все остальные стандартные показатели клин. и б/х ан. крови в норме
- Протеинурия 1.08 г/сутки, осадок скудный
- Снижены уровни IgA, IgG и IgM, криоглобулины 1+, СРБ 23,2 мг/л
- Электрофорез белков сыворотки крови: М-градиент 3.4%-2.2 г/л в  $\gamma$ -зоне
- IgE, РФ, С-3, С-4, антиядерные а/т, ANCA и ПТГ в норме
- Положительные анти-НВV-core IgG, анти-НСV IgG/IgM, анти-НСV-core IgM и анти-НСV-NS3-антиген. Остальные маркеры НВV и НCV отрицательные
- ПЦР НВV: вирусная нагрузка <750 копий/мл; ПЦР НCV: вирусная нагрузка  $4 \times 10^6$  копий/мл; генотип НCV 3a/3b
- ЭКГ и ЭХО-КГ: гипертрофия правого и левого желудочков
- УЗИ брюшной полости: единичный перипортальный лимфоузел 12x9 мм, остальное в норме
- УЗИ почек: размеры до 128x54 мм, паренхима до 22 мм, ЧЛС не расширены, конкрементов и объемных образований нет
- КТ грудной клетки: небольшое увеличение медиастинальных лимфоузлов (максимально до 13 мм)

В связи с подозрением на БПГН, возможно в рамках криоглобулинемического васкулита, выполнена биопсия почки.

**Световая микроскопия:** 8 клубочков, клубочки гипертрофированы, с заметной гиперклеточностью за счет инфильтрации капилляров лейкоцитами. Интерстиций расширен за счет фиброза и выраженной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Атрофия канальцев около 30% площади. В просвете сохранных канальцев – массивные гиалиновые цилиндры. Стенки сосудов артериального типа с отеком, вакуолизацией клеток мышечного слоя. Окраска на амилоид отрицательная

**Иммунорфологически:** IgA в клубочках отрицательно, в канальцах отрицательно; IgG в клубочках отрицательно, в канальцах отрицательно; IgM в клубочках отрицательно, в канальцах отрицательно; C3 отрицательно; Каппа - единичные цилиндры; Лямбда – в базальных мембранах клубочков и канальцев яркое линейное, а также цилиндры

**Электронная микроскопия:** клубочках в базальных мембранах тотальные, плотные, линейные и зернистые интрамембранные депозиты. Такие же депозиты в базальных мембранах большей части канальцев. Обращает внимание вакуолизация, деструкция и десквамация нефротелиоцитов, исчезновение базального лабиринта

**Заключение:** картина в наибольшей степени соответствует болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов (lambda)

- Пункция костного мозга: плазматических клеток 1.8%, лимфоцитов 22.9% (пунктат разведен периферической кровью)
- Иммунофенотипирование клеток КМ: выявлена популяция плазматических клеток в количестве 1,5% от клеточного состава КМ со следующим иммунофенотипом: CD45+dim, CD38+(высокая плотность экспрессии), CD138+, CD56-, CD28+, CD200-, CD117-, CD20-.
- Консультация гематолога: данных за множественную миелому нет, диагностирована «первичная» болезнь отложения легких цепей
- Сыворотка и моча больного направлены в лабораторию гуморального иммунитета ГНЦ
- **Пациент консультирован нефрологом ГKB им. С.П. Боткина, предположительный диагноз «Множественная миелома, цилиндр-нефропатия», госпитализирован для подтверждения диагноза**
- Биопсийный материал (стеклопрепараты и парафиновые блоки) направлены на консультацию в Национальный центр клинической морфологической диагностики для пересмотра и дополнительного исследования

**При поступлении:** состояние средней тяжести, температура 37,2, кожа чистая, бледная с серо-желтым оттенком. Пастозность голеней и стоп. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 98 в 1 мин. АД 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Поясничная область чувствительна при пальпации. Мочеиспускание свободное, моча обычного цвета. Диурез до 1000 мл\сутки

**Экстренное обследование:**

- Креатинин 1100 мкмоль/л, рН 7.25, К<sup>+</sup> 5.8 ммоль/л, белок Бенс-Джонса в моче +
- УЗИ: почки значительно увеличены в размерах - 148x66 и 142x68 мм, паренхима 25 мм; гепатоспленомегалия, перипортальная лимфаденопатия (12,8 и 6 мм); гипозоногенные лимфоузлы с нарушенной дифференциацией в подмышечной области справа

**Диагностическая концепция:** диагностировано ОПП, с учетом данных предыдущего обследования, вероятнее всего в рамках цилиндр-нефропатии у больного с множественной миеломой и двойным механизмом поражения почек

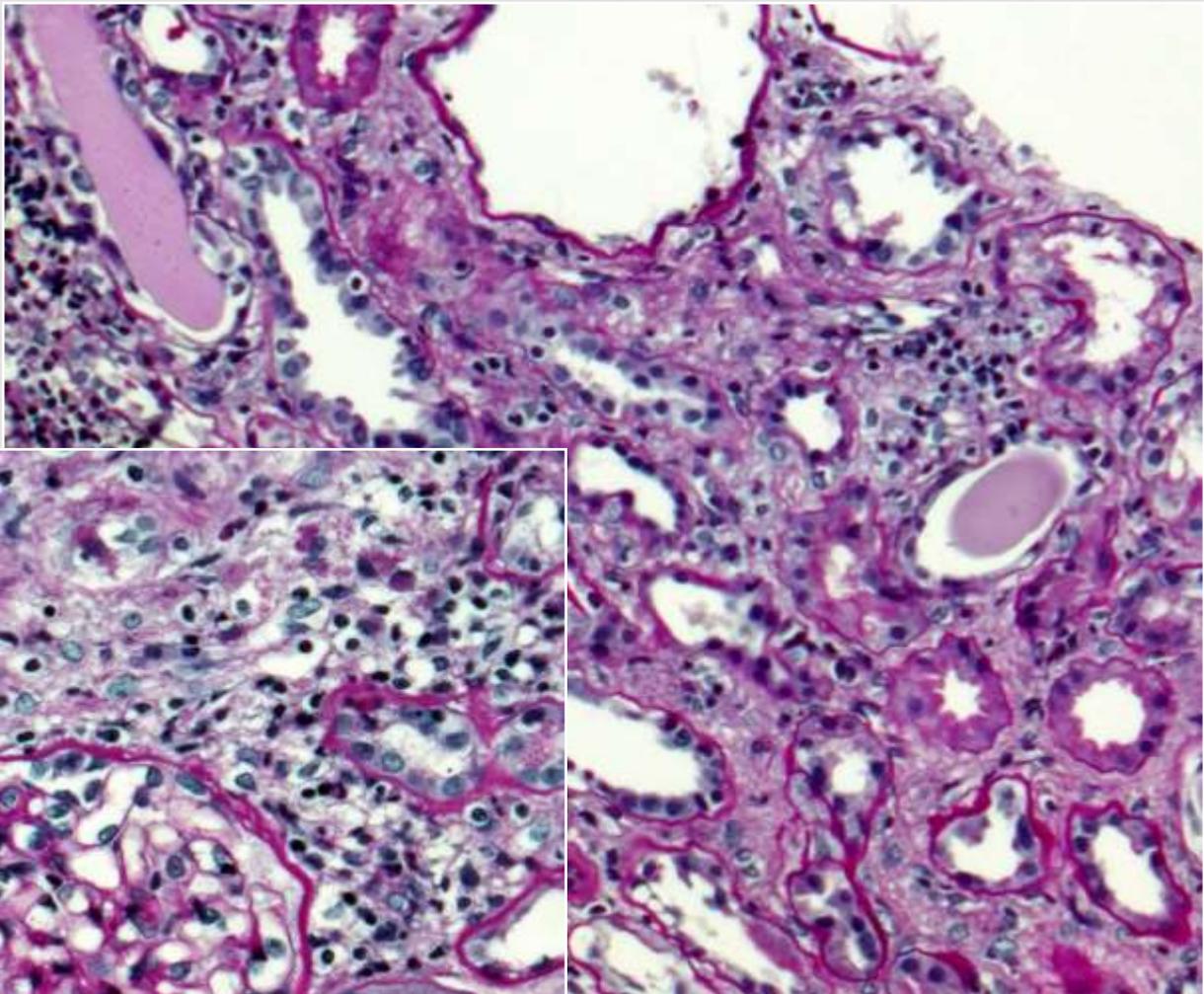
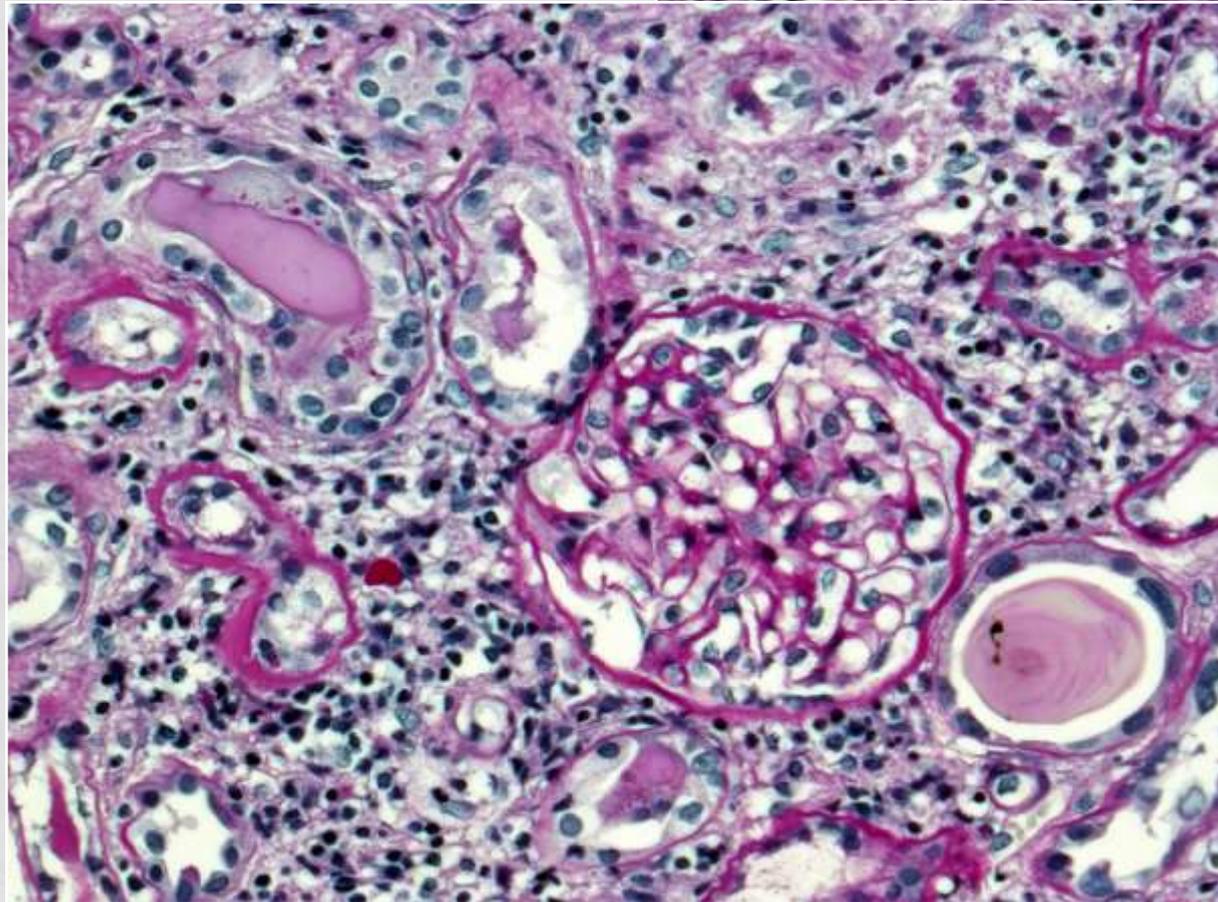
**Лечение:** установлен ЦВК, экстренно начаты процедуры гемодиализа, проводилась инфузионная терапия

**Дообследование:**

- Рентгенография плоских костей - костно-деструктивных изменений не найдено
- Получен результат иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи: **следовая парапротеинемия D-λ и Бенс-Джонс-λ. Экскреция белка Бенс-Джонса-λ с мочой 1.22 г/сутки.** Криоглобулины не обнаружены. Уровень IgG, IgA, IgM и соотношение κ/λ снижены, значительное повышение СРБ и β2-микроглобулина в сыворотке крови
- Трепанобиопсия костного мозга: увеличено количество плазматических клеток. Иммуногистохимическое исследование – большинство плазматических клеток экспрессируют CD138+, рестрикция по легким цепям λ, очаговая экспрессия CD56+, некоторые плазматические клетки экспрессируют CD19 (**аберрантный иммунофенотип популяции плазматических клеток**)
- Получены результаты дополнительного исследования биопсийного материала

**Световая микроскопия**

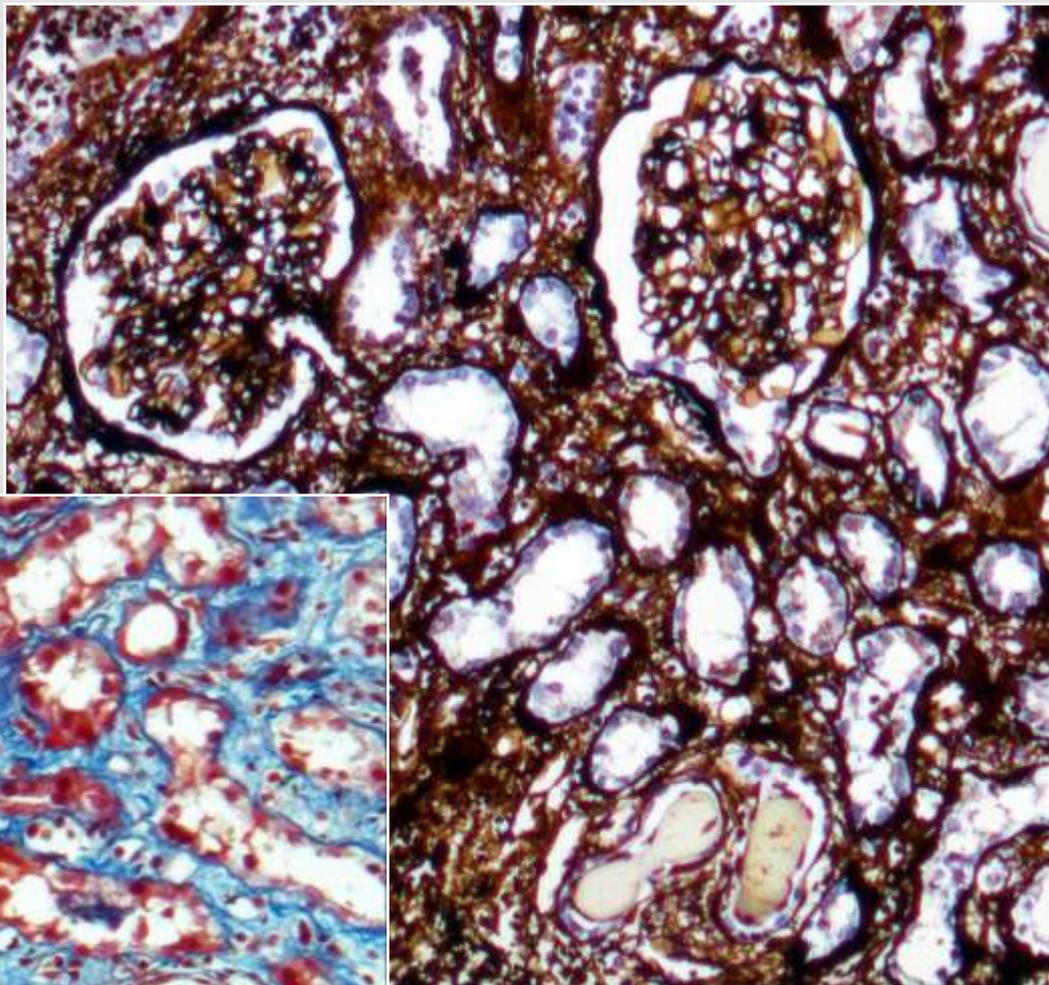
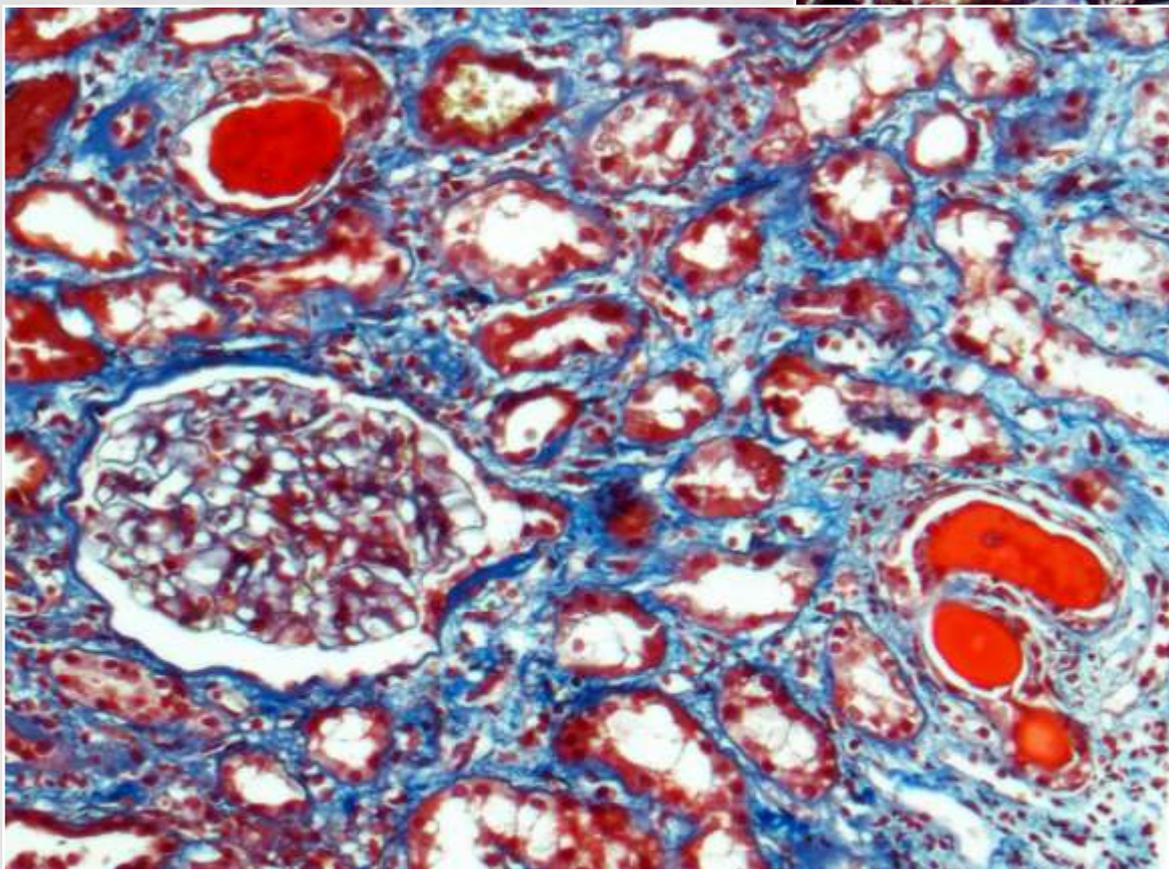
PAS, x200



PAS, x100

# Световая микроскопия

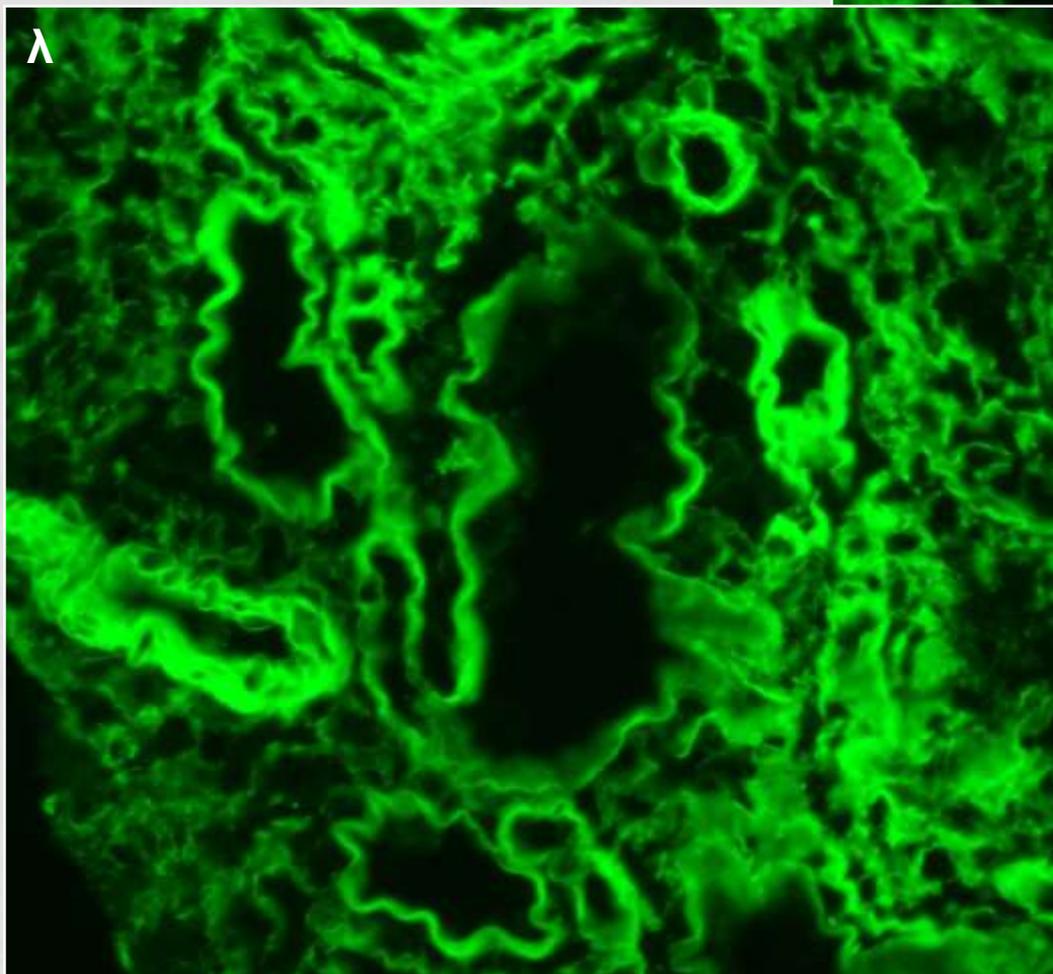
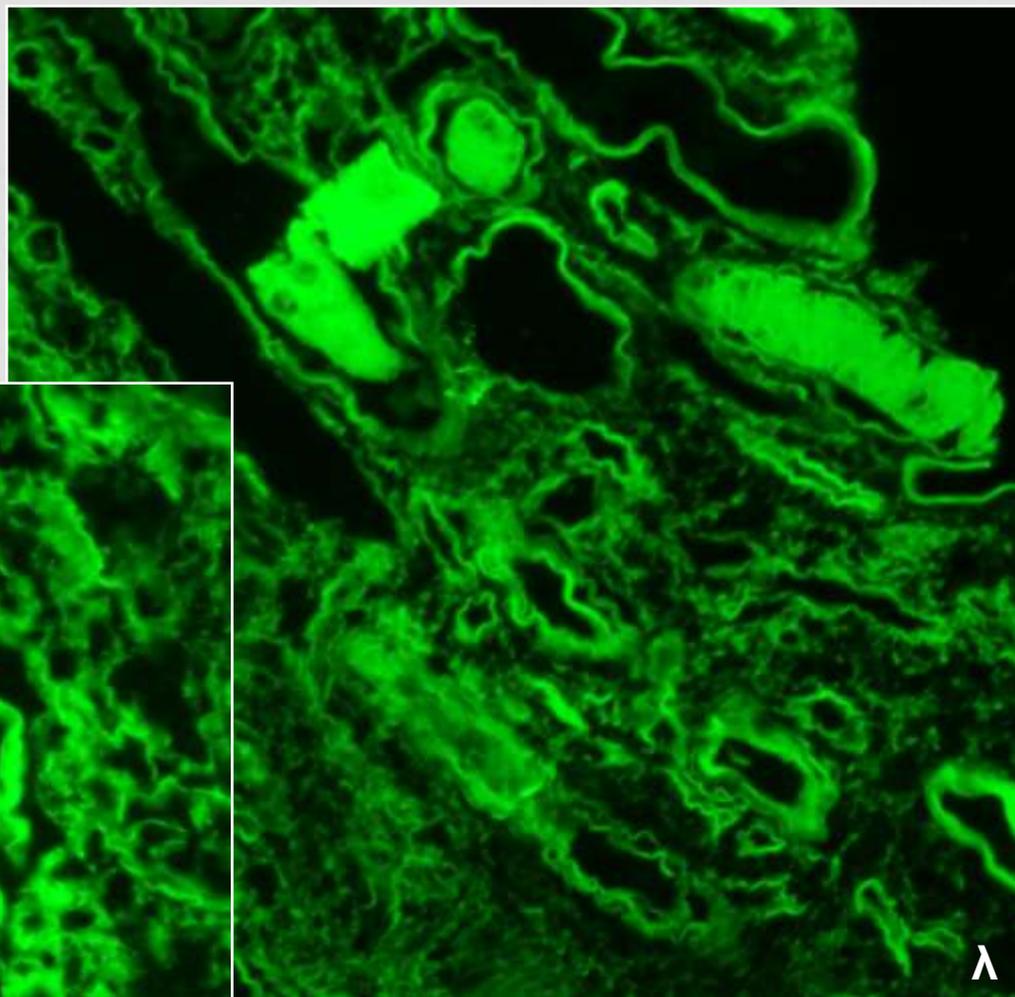
Masson's, x100



Jones', x100

**Иммунофлуоресцентная  
микроскопия**

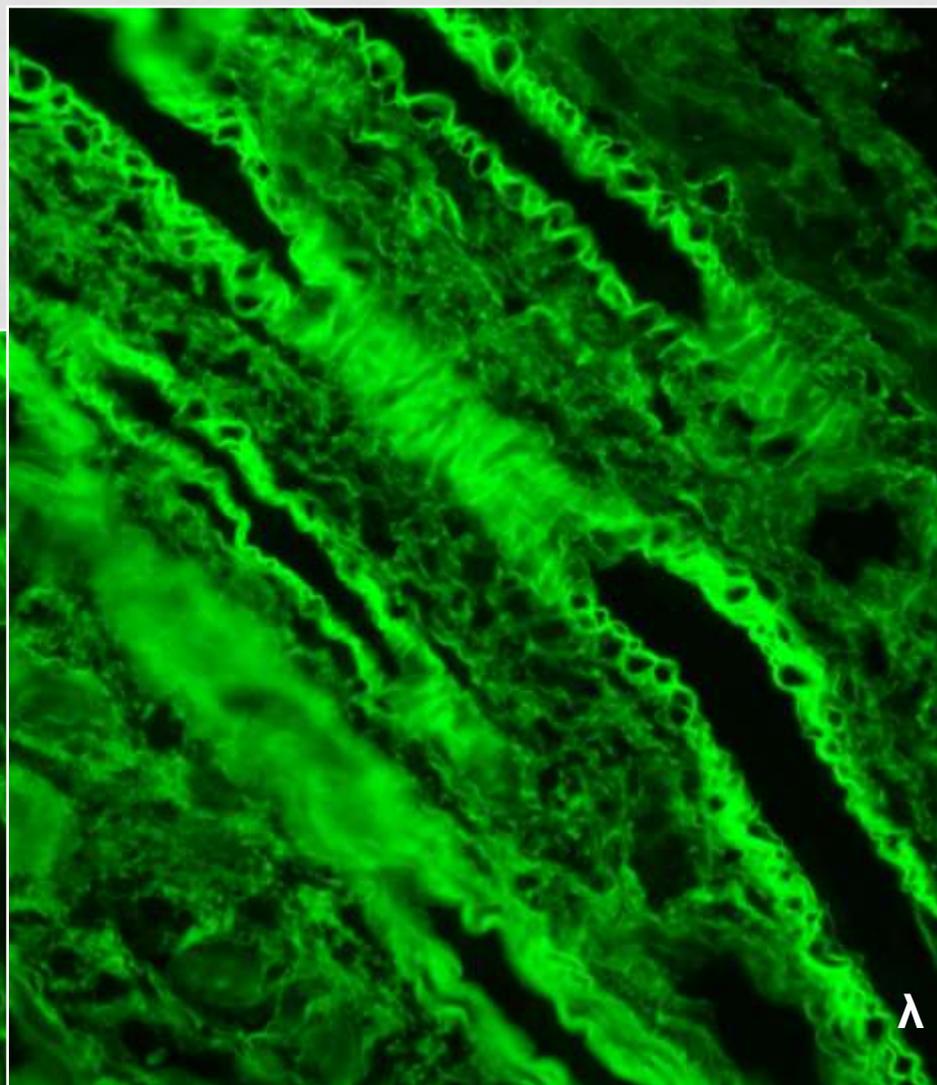
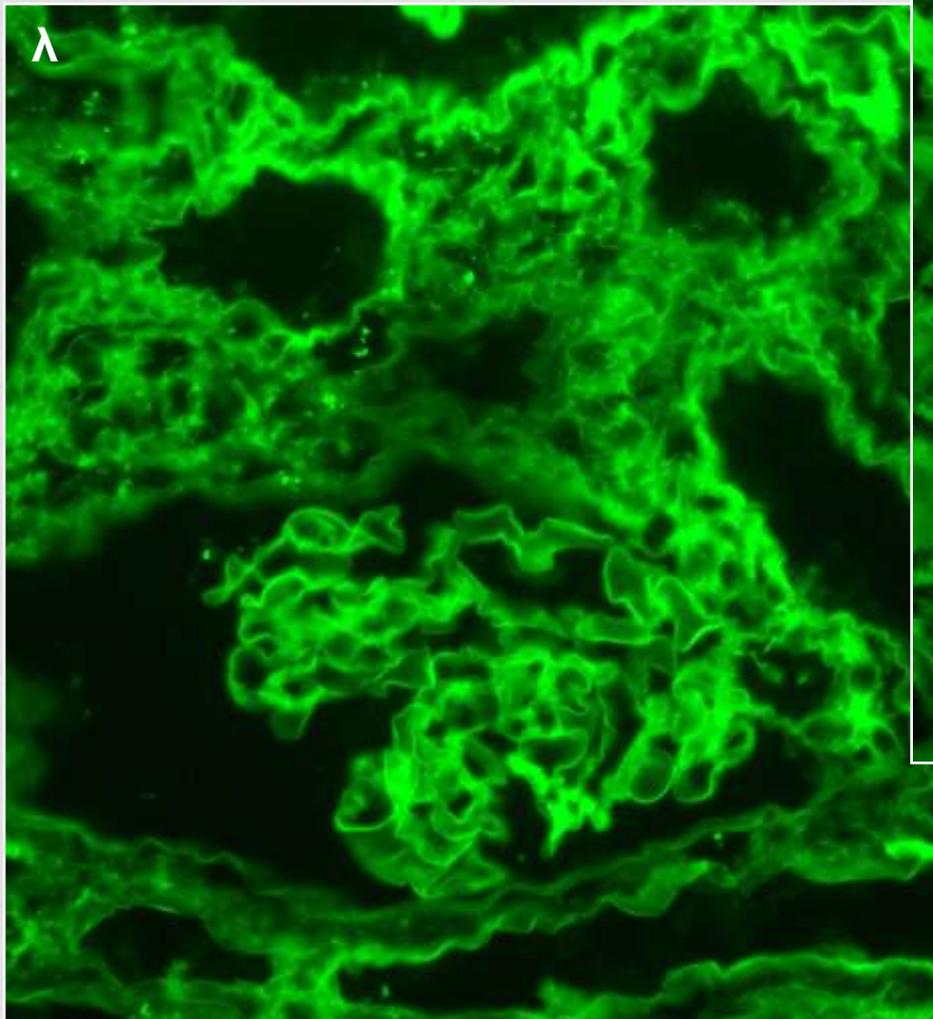
Lambda



Lambda

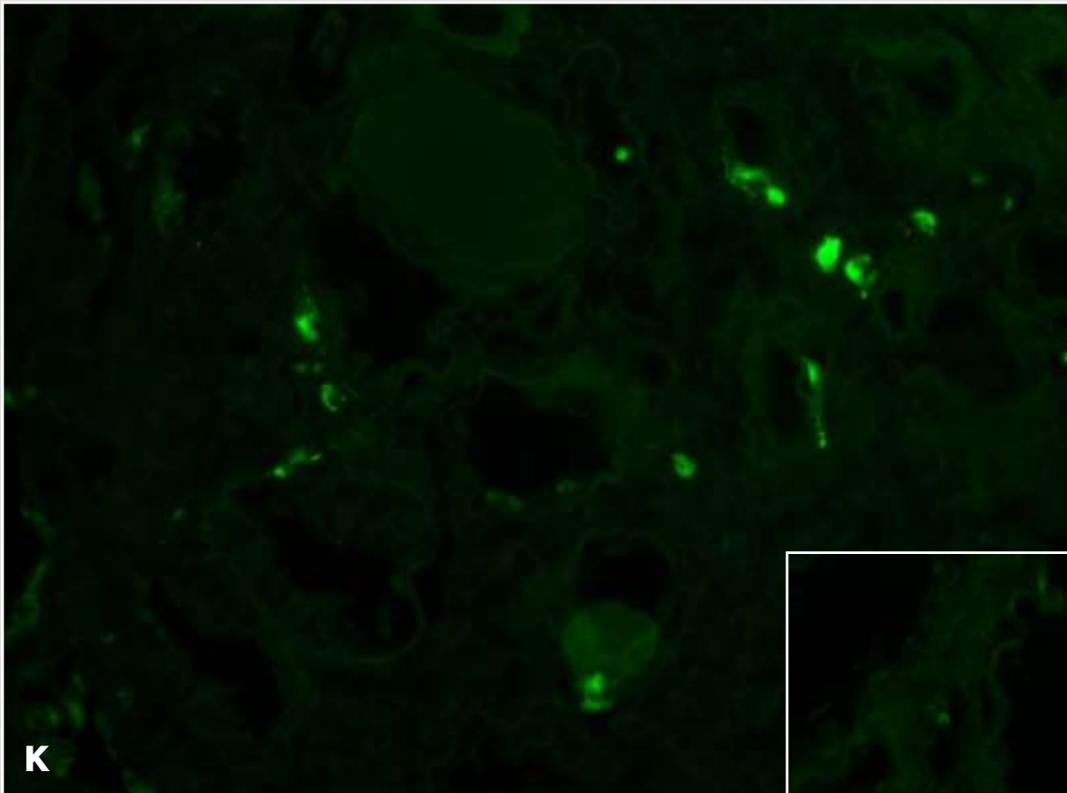
**Иммунофлуоресцентная  
микроскопия**

Lambda



Lambda

*Иммунофлюоресцентная  
микроскопия*

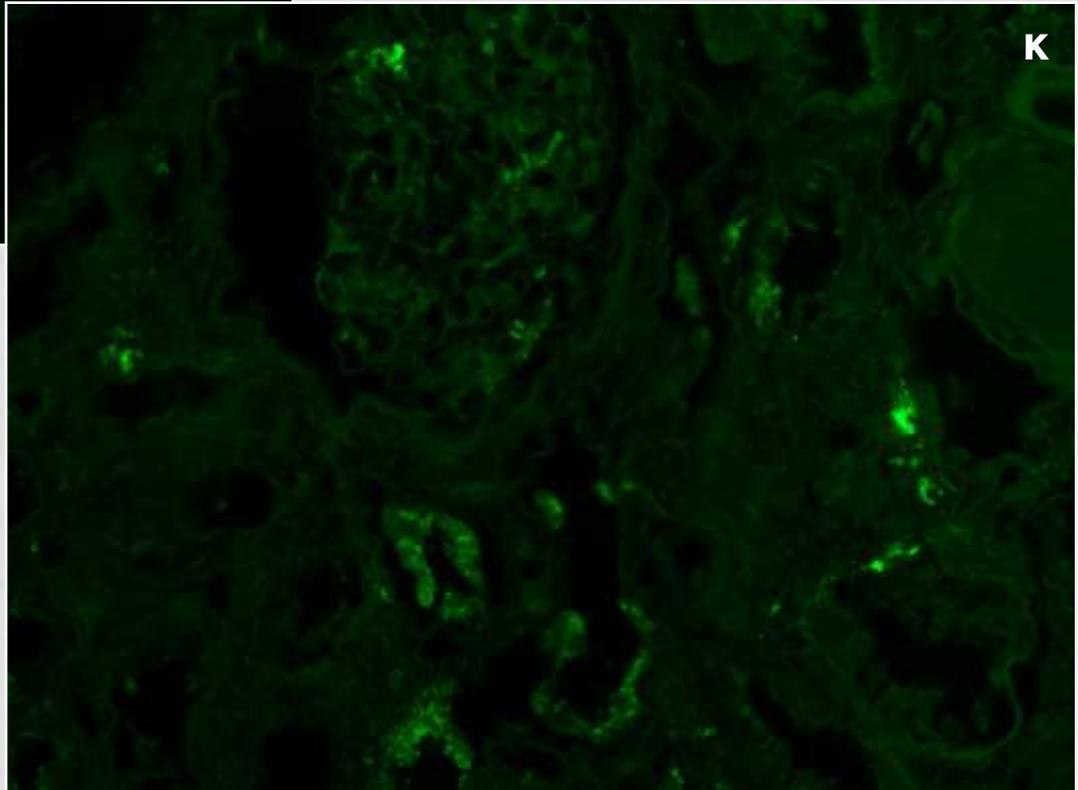


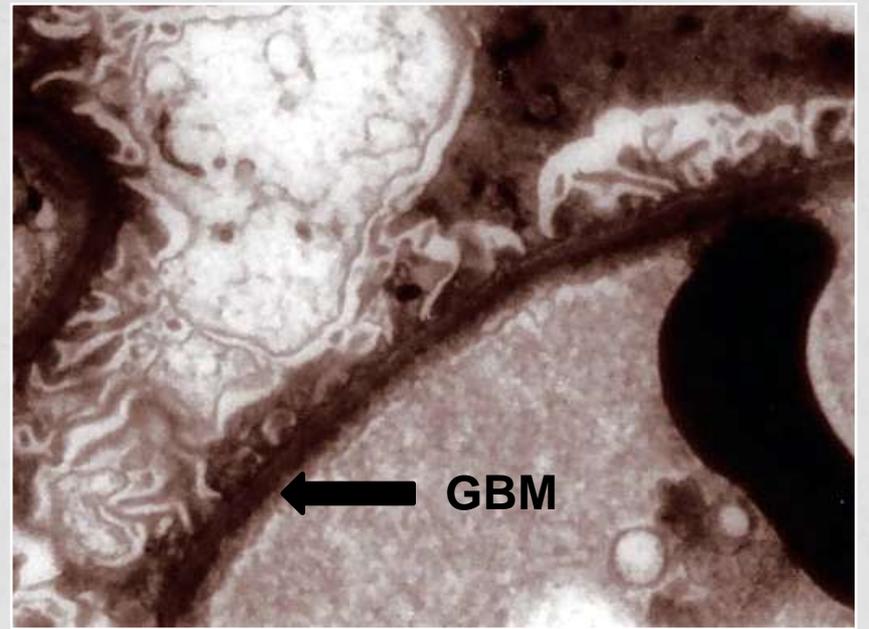
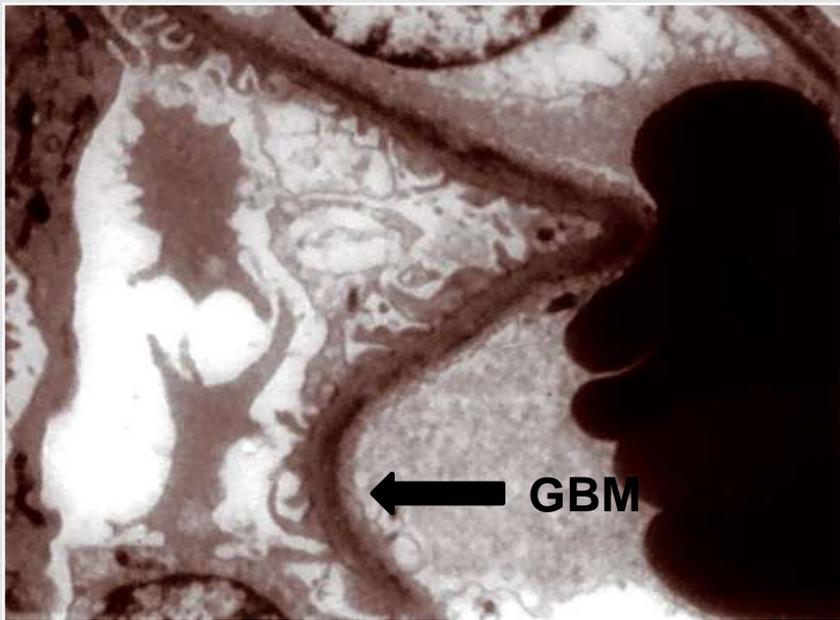
**κ**

Καρρα

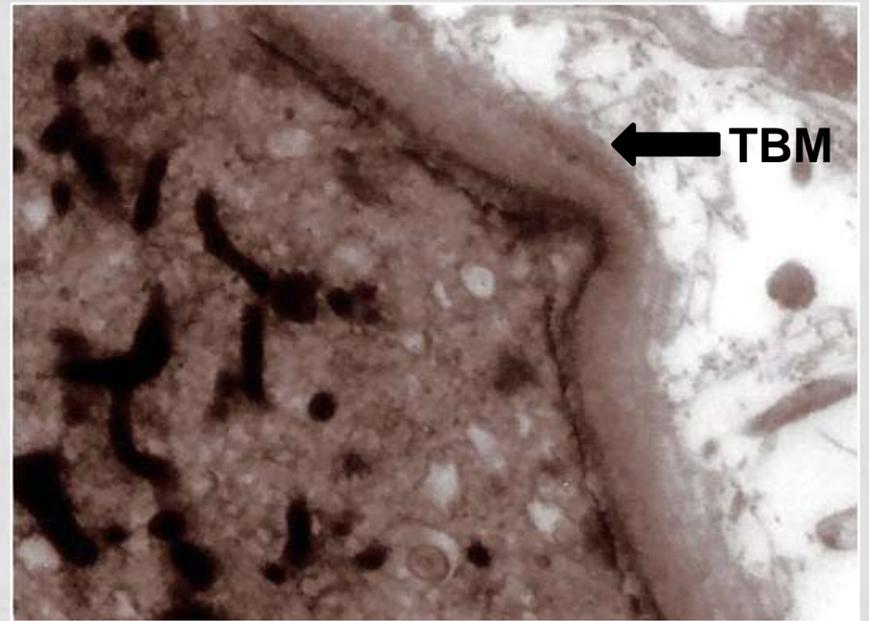
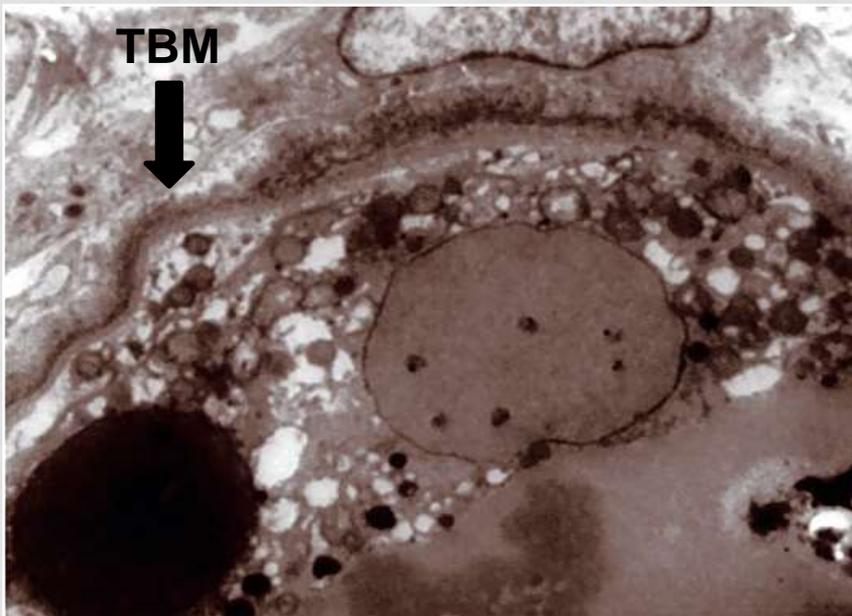
Καρρα

**κ**





*ЭМ*



## ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ***Сочетанная парапротеинемическая моноклональная нефропатия:***

- Диффузная выраженная цилиндровая нефропатия *Bence Jones* ( $\lambda$ ) с выраженным диффузным тубуло-интерстициальным воспалением и тотальным острым канальцевым некрозом.
- Отложение легких цепей моноклональных иммуноглобулинов (LCDD/ $\lambda$ ) с поражением всех базальных мембран ткани почки (ГБМ, ТБМ, БМГК), с умеренным тубуло-интерстициальным фиброзом (40%) и выраженным артериолосклерозом.

**Установлен диагноз:** Множественная миелома P<sub>IgDλ</sub> и P<sub>B<sub>1</sub>J<sub>λ</sub></sub>, цилиндр-нефропатия в сочетании с болезнью отложения легких цепей. ОПП, состояние на фоне процедур гемодиализа. Анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, периферическая, медиастинальная и перипортальная лимфаденопатия, вторичный иммунодефицит

Документы больного консультированы в ГНЦ д.м.н И.Г. Рехтиной и д.м.н. Л.С. Бирюковой, для проведения ХТ и продолжения лечения гемодиализом пациент переведен в ГНЦ

## Заключение

- IgD-миелома представляет собой редко встречающуюся агрессивную опухоль, и составляет 2-2.5% всех случаев множественной миеломы
- Диагностические проблемы связаны с тем, что у 60% больных рутинный электрофорез не выявляет M-градиент, а при иммуноэлектрофорезе концентрация парапротеина обычно менее 2 г/дл
- У 90-96% больных выявляется также гиперпродукция легких цепей, обычно  $\lambda$
- У пациентов с IgD-миеломой часто выявляется протеинурия ЛЦ и нередко развивается AL amyloidosis, тяжелая почечная недостаточность and выявляется в 33% случаев на момент установки диагноза
- Представленный случай демонстрирует характерные признаки IgD-миеломы: молодой возраст, низкий уровень парапротеинемии, гиперпродукцию не только моноклонального IgD, но также моноклональных свободных легких цепей и парапротеинурию ЛЦ, лимфаденопатию и ОПП

## Заключение

- Обнаружение при первом исследовании биопсийного материала типичных признаков болезни отложения легких цепей и неадекватный забор материала для исследования костного мозга привели к диагностическим затруднениям
- Развитие быстро прогрессирующей почечной недостаточности, не характерной для LCDD, и изменения, описанные в протоколе биопсии но не вынесенные в заключение, позволили заподозрить цилиндр-нефропатию
- Повторное исследование биопсийного материала подтвердило наличие цилиндр-нефропатии, а дополнительное исследование костного мозга позволило установить диагноз
- Двойной тип поражения почек при множественной миеломе является редким, но не эксклюзивным - как по данным литературы, так по нашим собственным наблюдениям
- В нашей группе из 139 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями имеются больные с сочетанием AL амилоидоза и LCDD, цилиндр-нефропатии, AL амилоидоза и LCDD, и другими сочетанными поражениями почек.