

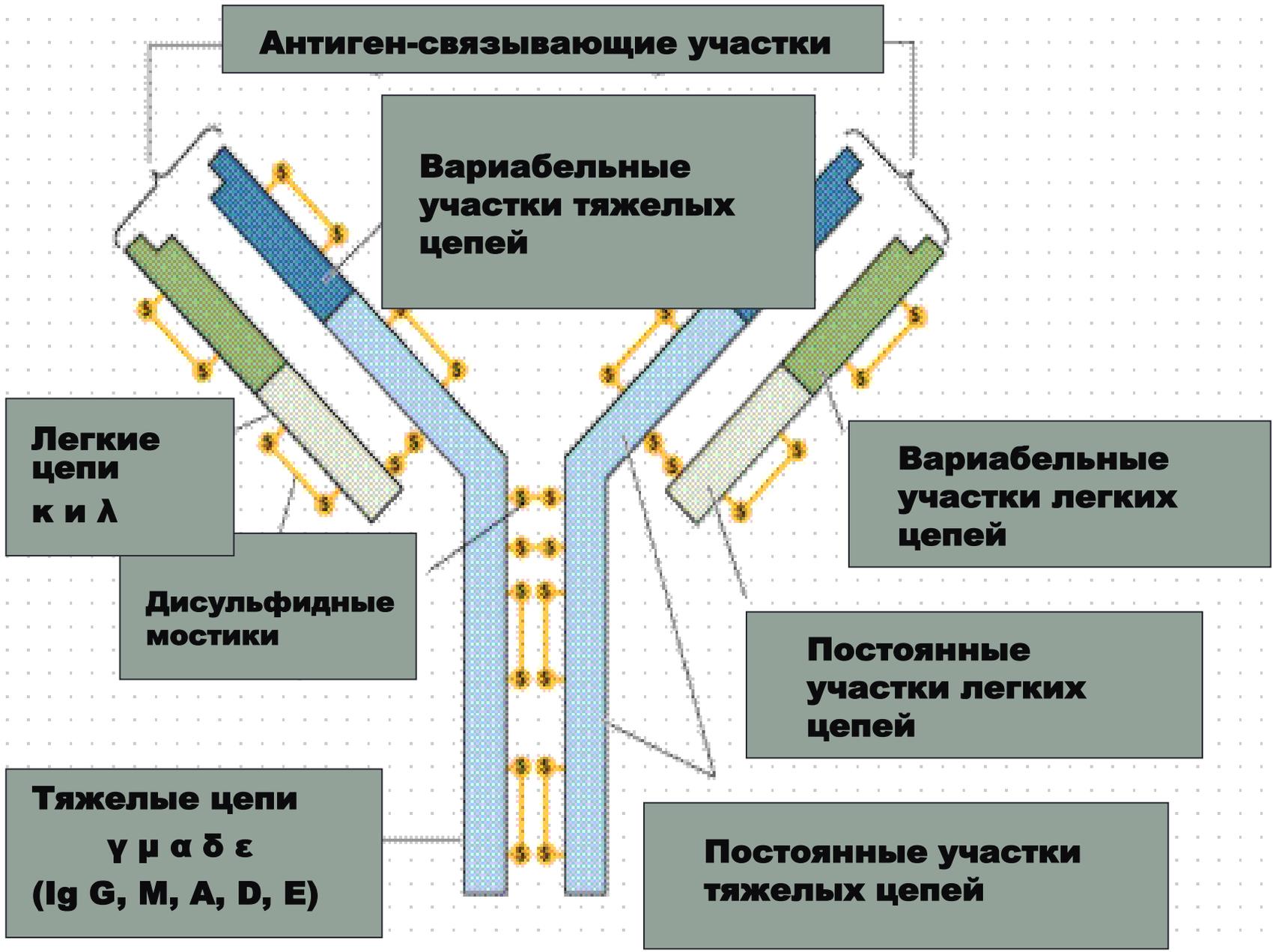
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ ПОЧЕЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

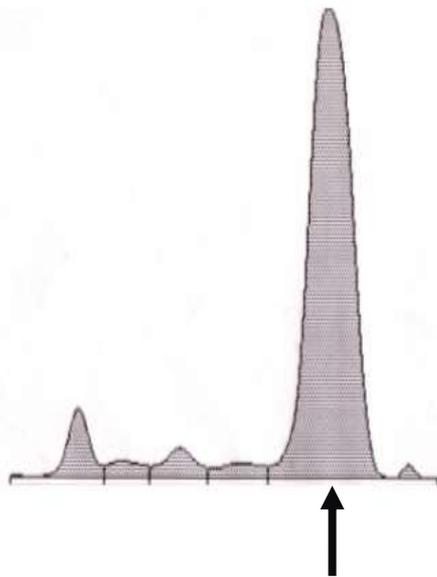
Москва

27 октября 2016

Е.В. Захарова







M-градиент

"OKINES"		ML 22 NOV 8	
1 / 6	ECH: 011211700		
Y	COR: 04/05/26		
CE HEMATOLOGIE			
PROTEINES TOTALES		0.54 G/L	
A/G		0.07	
	NOM	0/0	G/L
ALBUMINE	6.7	0.04	
ALPHA 1	2.4	0.01	
ALPHA 2	4.2	0.02	
BETA	2.9	0.02	
GAMMA	03.0	0.45	



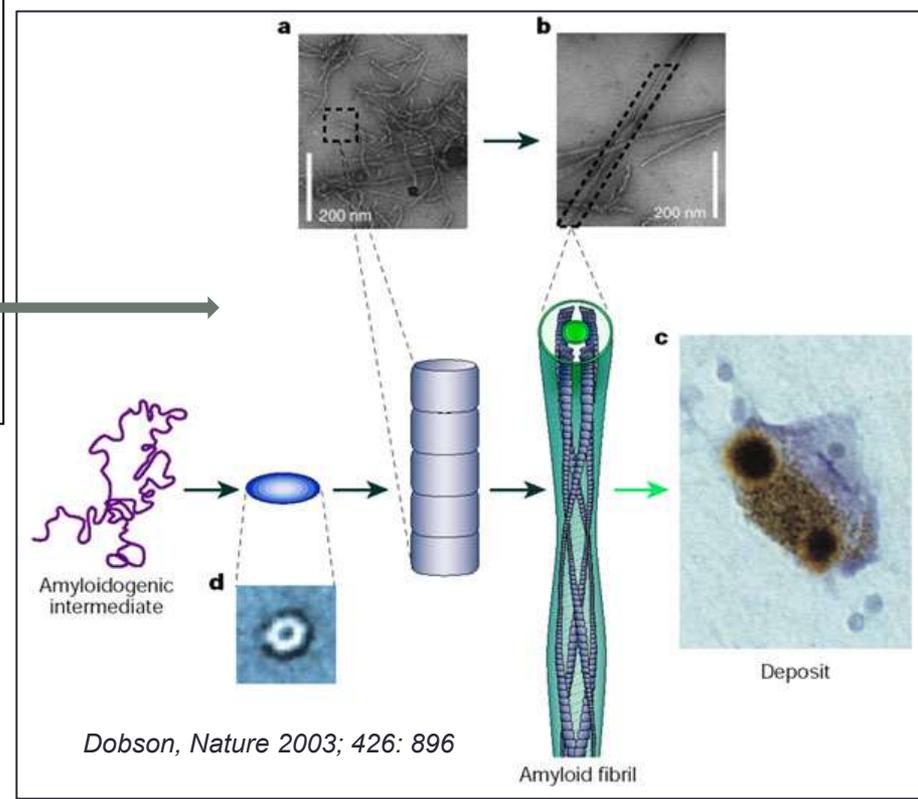
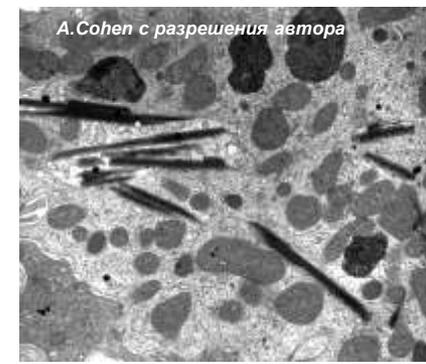
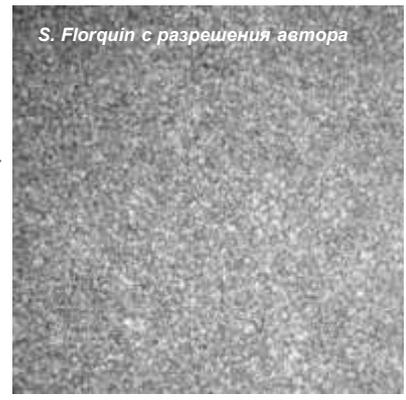
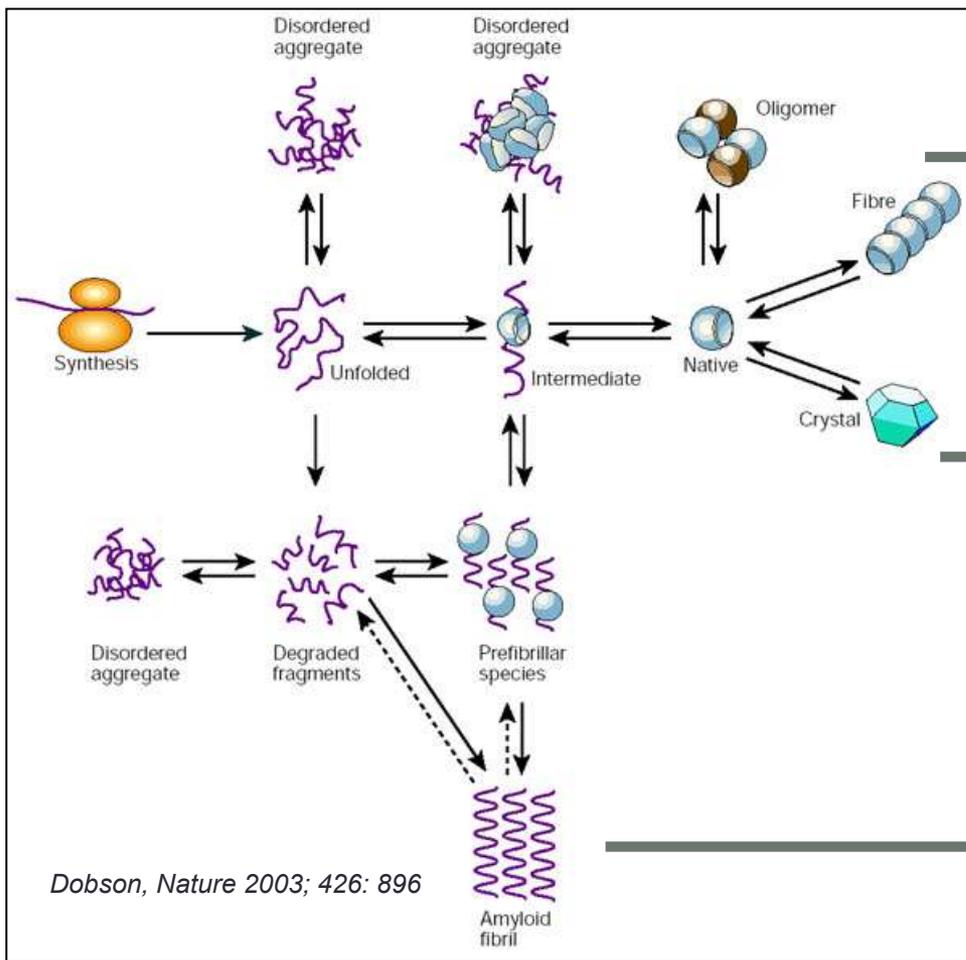
норма



M-градиент

В настоящее время доступны методики измерения концентрации свободных легких цепей в крови и моче

(immunoassay с поликлональными а/т к легким цепям)



Депозиты	Ультраструктура	Локализация	Вариант почечного поражения	Состав депозитов
ОРГАНИЗОВАННЫЕ	микротубулярная (Д 20-60 нм), расположение параллельное	клубочки	ГН с организованными микротубулярными депозитами моноклональных ИГ (GOMMID)/иммунотактоидный ГН	IgGк или IgGλ
	гранулярная, с микротубулярной субструктурой (при КГ I типа)	клубочки	Криоглобулинемический ГН	тип I: IgGк или IgGλ тип II: IgMк и поликлональный IgG
	фибриллярная В-складчатая, (Д 8-12нм), расположение беспорядочное, не-ветвящееся	клубочки сосуды каналы	Амилоидоз	AL LCк:LCλ 1:3 АН HСγ или HСμ
	кристаллическая, кристаллы внутриклеточные	каналы проксимальные	Синдром Фанкони	LCк:LCλ 9:1
	электронно-плотные цилиндры ± кристаллы	каналы дистальные	Cast-нефропатия	белок Тамма-Хорсфала+LC
НЕОРГАНИЗОВАННЫЕ	гранулярная электронно-плотная	клубочки сосуды каналы	Болезнь отложения ЛЦ (LCDD)	LCк:LCλ 3:1
		клубочки	Болезнь отложения ЛЦ и ТЦ (LHCDD) Болезнь отложения ТЦ (HCDD)	HСγ + LCк или LCλ преимущественно HСγ
	гранулярная	клубочки	Пролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgG (редко IgA)	IgGк или IgGλ
	гранулярная, массивные интракапиллярные депозиты	клубочки	Непролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgM	IgMк или IgMλ

- ❑ Вариант поражения почек определяется физико-химическими характеристиками моноклональных белков

- ❑ Клинически, в зависимости от выраженности клональной экспансии, можно выделить две основные категории
 - При большой массе опухоли происходит секреция значительного количества моноклональных Ig или их фрагментов
 - При заболеваниях с низкой пролиферативной активностью и низкой степенью злокачественности патогенность моноклональных белков определяется не их количеством, а структурными особенностями

- ❑ Поражение почек может быть осложнением ранее диагностированного В-клеточного заболевания или являться первым проявлением гематологического заболевания

MGUS

- Моноклональная гаммапатия неопределенного значения – состояние характеризующееся наличием моноклональной гаммапатии (моноклональный белок <3г/дл, ПК <10%) без признаков поражения органов-мишеней

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-1369.

- Риск прогрессирования MGUS с развитием множественной миеломы, лимфопролиферативных заболеваний или AL амилоидоза составляет 1% в год. Поражение почек может быть первым или ведущим проявлением лимфопролиферативного заболевания.

Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-1127.

Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22): 5412-5417.

MGUS → MGRS

- Использовались термины «MGUS с гломерулонефритом», «MGUS с болезнью отложения легких цепей» и т.д.

Leung N, Buadi F, Song KW, Magil AB, Cornell LD. A case of bilateral renal arterial thrombosis associated with cryocryoglobulinaemia. Nephrol Dial Transplant Plus. 2010;3:74-77.

Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J Am Soc Nephrol. 2001; 12(7):1482-1492.

Nagao T, Okura T, Miyoshi K, et al. Fibrillary glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance showing lambda-type Bence Jones protein. Clin Exp Nephrol. 2005;9(3):247-251.

- Несмотря на отсутствие признаков злокачественности, эти заболевания ассоциировались с неблагоприятными исходами, что позволило сформировать концепцию «Опасных малых клонов»

Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1154-1163.

Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108(8):2520-2530.

Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(10):3132-3137

- В 2009 г. была создана Международная Группа Изучения Почек и Моноклональных Гаммапатий (IKMG)

- В 2012 IKMG предложила термин «Моноклональная Гаммапатия Почечного Значения» (MGRS), или Моноклональная Гаммапатия с Почечными Последствиями

- Также как и MGUS, MGRS не исключает возможности прогрессирования с развитием гематологического заболевания



blood

2012 120: 4292-4295
doi:10.1182/blood-2012-07-445304 originally published
online October 9, 2012

Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant

Nelson Leung, Frank Bridoux, Colin A. Hutchison, Samih H. Nasr, Paul Cockwell, Jean-Paul Femand, Angela Dispenzieri, Kevin W. Song and Robert A. Kyle

Updated information and services can be found at:

<http://www.bloodjournal.org/content/120/22/4292.full.html>

Articles on similar topics can be found in the following Blood collections

Lymphoid Neoplasia (2122 articles)

Multiple Myeloma (287 articles)

Perspectives (175 articles)

Information about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:

http://www.bloodjournal.org/site/misc/rights.xhtml#repub_requests

Information about ordering reprints may be found online at:

<http://www.bloodjournal.org/site/misc/rights.xhtml#reprints>

Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:

<http://www.bloodjournal.org/site/subscriptions/index.xhtml>



Leading the way in experimental and clinical research in hematology

search [magnifying glass icon] Advanced Search

- Home
- About Blood
- Authors
- Submit to Blood
- Subscriptions
- Classifieds
- Current Issue
- First Edition
- Collections
- All Issues
- Abstracts
- Video Library



Home / November 21, 2013; Blood: 122 (22)

How I treat monoclonal gammopathy of renal significance

Jean-Paul Fermand¹, Frank Bridoux², Robert A. Kyle³, Efstathios Kastritis⁴, Brendan M. Weir⁵, Dispenzieri³, and Nelson Leung^{3,8,9}, on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Study Group

[+ Author Affiliations](#)

- 2014
- 2013
- 2012
- All Abstracts

ark T. Drayson⁷, Angela H Group

- Article
- Info & Metrics
- E-Letters
- PDF

Abstract

Recently, the term monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) was introduced to distinguish monoclonal gammopathies that result in the development of kidney disease from those that are benign. By definition, patients with MGRS have B-cell clones that do not meet the definition of multiple myeloma or lymphoma. Nevertheless, these clones produce monoclonal proteins that are capable of injuring the kidney resulting in permanent damage. Except for immunoglobulin light chain amyloidosis with

November 21, 2013 [Table of Contents](#)

[← Previous](#) | [Next Article →](#)

Volume: 122
Issue: 22
Pages: 3583 - 3590
DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-495929>

Email Save to My Folders

Editorial

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Why is it Significant?

Ana Cabrita*

Nephrology Department, Centro Hospitalar do Algarve, Portugal

*Corresponding author: Ana Cabrita, Nephrology Department, Centro Hospitalar do Algarve, Faro Unit, Portugal, Rua Leão Penedo, 8000-386, Faro, Portugal, Email: anacabrita2@gmail.com

Received: September 18, 2014; **Accepted:** September 19, 2014; **Published:** September 20, 2014

Editorial

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) is an entity recently emerging. It can be defined as a causal relationship between a small B-cell clone and renal damage¹, usually through the deposition of the secreted Monoclonal Immunoglobulin (MIg) or its fragment [1,2], and not directly related to cellular proliferation [2].

The majority of MGRS are the result of the deposition of the MIg fragment with distinct location and pattern of ultra structural organization [2]. The resultant glomerulopathies can have organized deposits or non-organized deposits. Those with organized deposits can be either fibrillar like immunoglobulin light chain (AL), immunoglobulin Heavy chain (AH) and immunoglobulin Light and Heavy chain (ALH) amyloidosis or micro tubular, such as in type I and type II cryoglobulinemias and immunotactoid glomerulopathy [2]. Randall type monoclonal immunoglobulin deposition disease and

light-chain MGUS. Each of this clinical subtype is characterized by unique intermediate stages and progression events [10].

MGUS is one of the most common pre-malignant disorders with an average risk of progression to Multiple Myeloma (MM) or, to a lesser extent, other lymphoproliferative disorders or AL amyloidosis, of 1% per year [11,12]. Typically, patients with IgG or IgA MGUS progress to MM and patients with IgM MGUS progress to Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) or other lymphoproliferative disorders [13]. Light-chain MGUS is the precursor of light-chain MM and is defined by an abnormal κ/λ free light chain ratio, increase in concentration of the involved light-chain and absence of expression of a monoclonal peak of immunoglobulin heavy-chain in the serum on immunofixation [9].

What is the purpose of making this distinction? Mainly because treatment is not recommended for MGUS but treatment is fundamental in MGRS.

In the majority of cases, the overall survival of patients with MGRS is significantly better than that of MM, except for patients with AL amyloidosis with cardiac involvement in which death can occur rapidly [14]. However, renal outcomes are not [1]. In addition to End-Stage Renal Disease (ESRD), the persistence of the monoclonal Gammopathy is associated with high rates of recurrence after kidney transplantation in MGRS kidney diseases [1,2]. This is one of the most relevant clinical features and is associated with significant morbidity

Journal home

Advance online publication

[About AOP](#)

Current issue

Archive

Browse by Category

About Supplements

Focuses

In the Press



Online submission

[For authors](#)

[For referees](#)

[Contact editorial office](#)

[About the journal](#)

[About the ISN](#)

[For librarians](#)

[Subscribe](#)

[Advertising / Sponsorship](#)

[Reprints and permissions](#)

[Contact NPG](#)

[Customer services](#)

[Site features](#)

Review

Kidney International (2015) **87**, 698–711; doi:10.1038/ki.2014.408; published online 21 January 2015

Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance

Frank Bridoux¹, Nelson Leung^{2,3}, Colin A Hutchison⁴, Guy Touchard¹, Sanjeev Sethi⁵, Jean-Paul Fermand⁶, Maria M Picken⁷, Guillermo A Herrera⁸, Efsthios Kastiris⁹, Giampaolo Merlini¹⁰, Murielle Roussel¹¹, Fernando C Fervenza², Angela Dispenzieri³, Robert A Kyle³ and Samih H Nasr⁵ on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

¹Department of Nephrology and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers and Centre national de référence maladies rares: amylose AL et autres maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales; Université de Poitiers, Poitiers, France

²Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁴Department of Medicine, University of Otago, Wellington, New Zealand

⁵Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁶Department of Hematology and Immunology, University Hospital St Louis, Paris, France

⁷Department of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA

⁸Department of Pathology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, USA

⁹Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

¹⁰Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

¹¹Hématologie Clinique, Hôpital Purpan, Toulouse, France

Correspondence: Nelson Leung, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, 200 First Street, Rochester, Minnesota 55905, USA. E-mail: leung.nelson@mayo.edu

Received 28 February 2014; Revised 17 July 2014; Accepted 24 July 2014

Advance online publication 21 January 2015

ABSTRACT

[Top](#)

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) regroups all renal disorders caused by a monoclonal immunoglobulin (MIg) secreted by a

FULL TEXT

[Previous](#) | [Next](#)

[Table of contents](#)

-  [Download PDF](#)
-  [Send to a friend](#)
-  [View interactive PDF in ReadCube](#)
-  [Rights and permissions](#)
-  [Order Commercial Reprints](#)

- ▼ [ABSTRACT](#)
- ▼ [INDICATIONS AND TIMING OF KIDNEY BIOPSY](#)
- ▼ [HEMATOLOGIC EVALUATION](#)
- ▼ [RENAL PATHOLOGY](#)
- ▼ [SUMMARY](#)
- ▼ [DISCLOSURE](#)
- ▼ [REFERENCES](#)
- ▶ [Figures and Tables](#)

- ▶ [Export citation](#)
- ▶ [Export references](#)

- ▶ [Papers by Bridoux](#)

MGRS

- Термин предложен для того, чтобы подчеркнуть патогенетическую роль парапротеинемии и вывести целый ряд состояний из разряда «доброкачественной» MGUS

Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Feraud JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012; 120: 4292-4295.

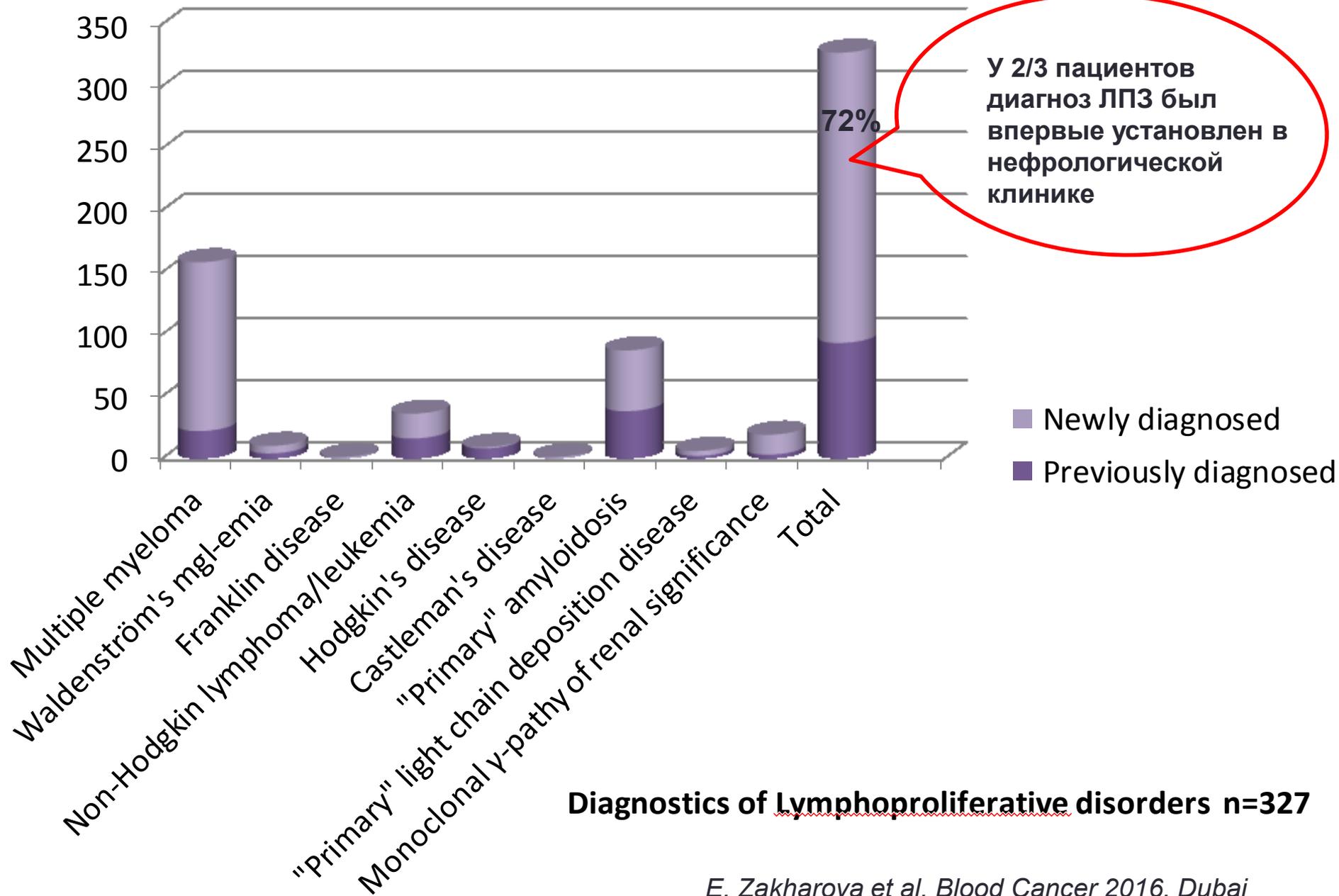
- Определяет причинно-следственные связи между малыми В-клонами и поражением почек, главным образом за счет секретируемых этими клонами Ig или их фрагментов, и без непосредственной связи с пролиферацией В-клеток

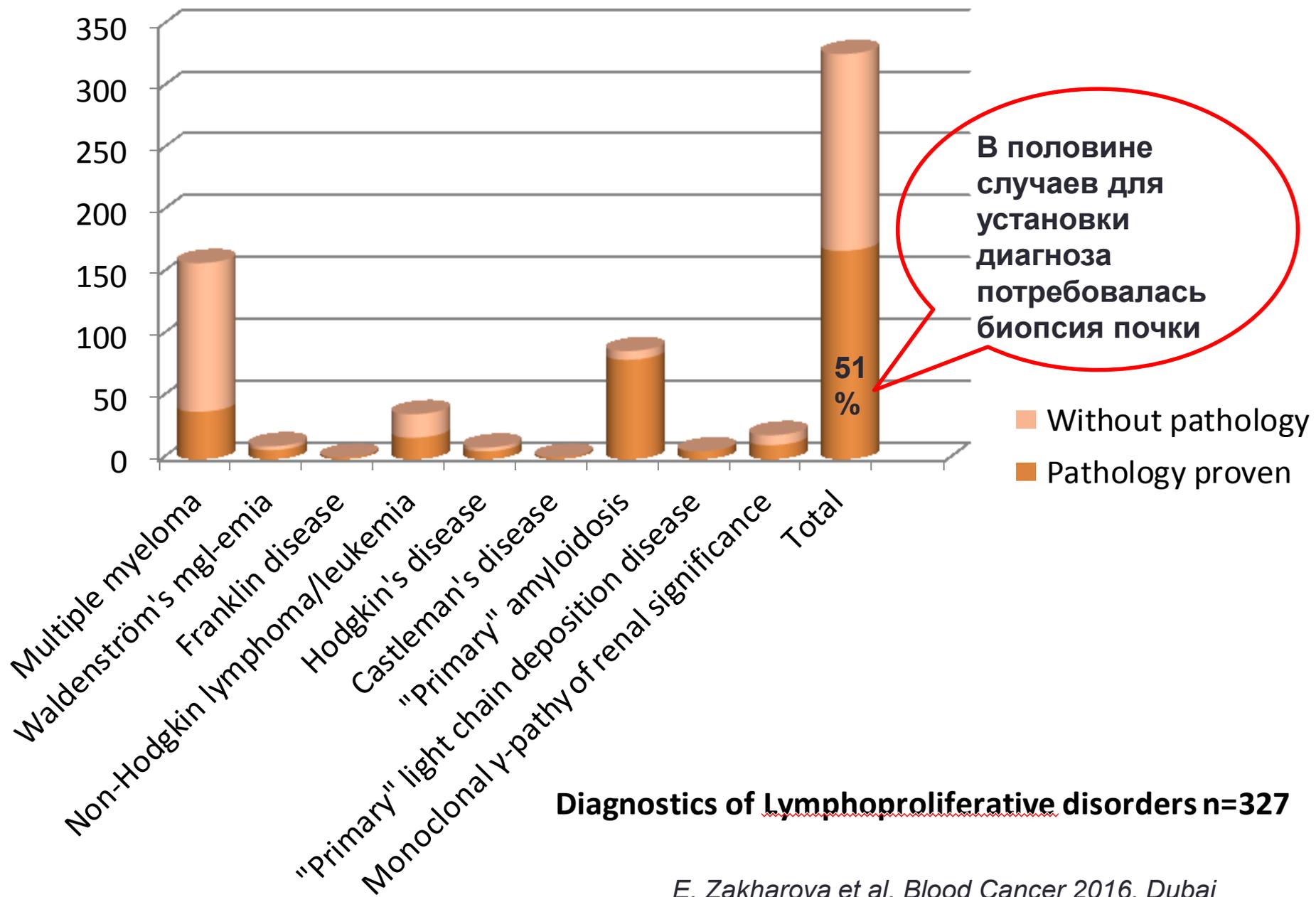
Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Feraud JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012; 120: 4292-4295.

Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood. 2013; 122: 3583-3590

MGRS

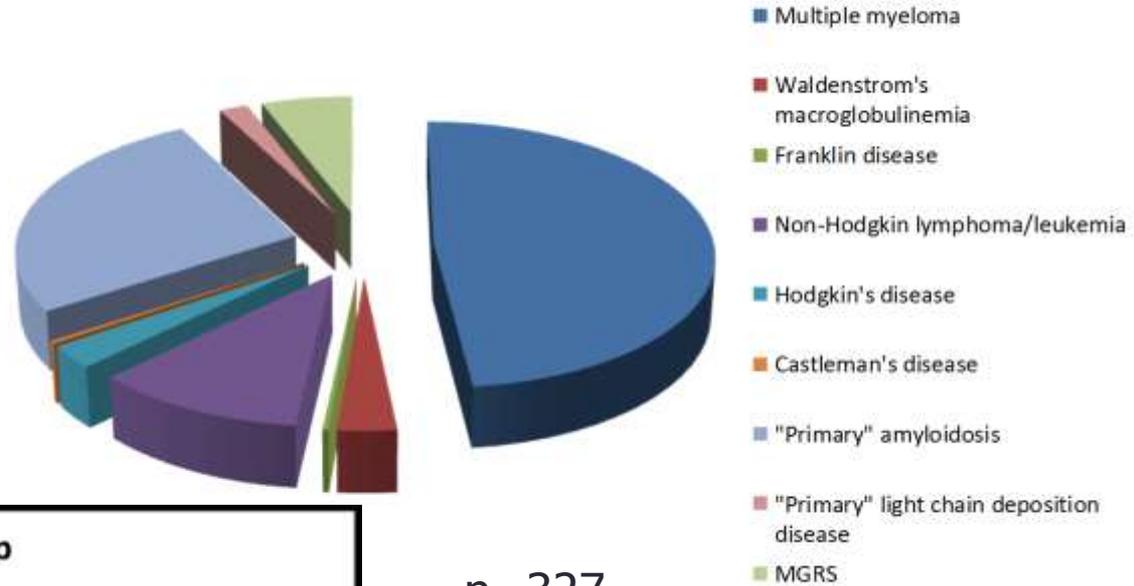
- Объединяет группу поражений почек, вызванных моноклональными Ig, секретируемыми не-злокачественными В-клонами
- Несмотря на отсутствие критериев, достаточных для диагностики множественной миеломы/В-клеточного ЛПЗ, MGRS ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью, связанной с поражением как собственно почек, так и других органов
- Спектр MGRS включает не только давно известный AL амилоидоз, но и относительно недавно описанные пролиферативные ГН с моноклональными депозитами Ig, С-3 гломерулупатии с моноклональной гаммапатией, и многое другое
- Для установки диагноза требуется биопсия почки с выполнением световой микроскопии, иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического исследования
- Необходимо полноценное гематологическое обследование с электрофорезом белков сыворотки крови и мочи, иммунофиксацией, исследованием методом фри-лайт (свободные легкие цепи Ig)



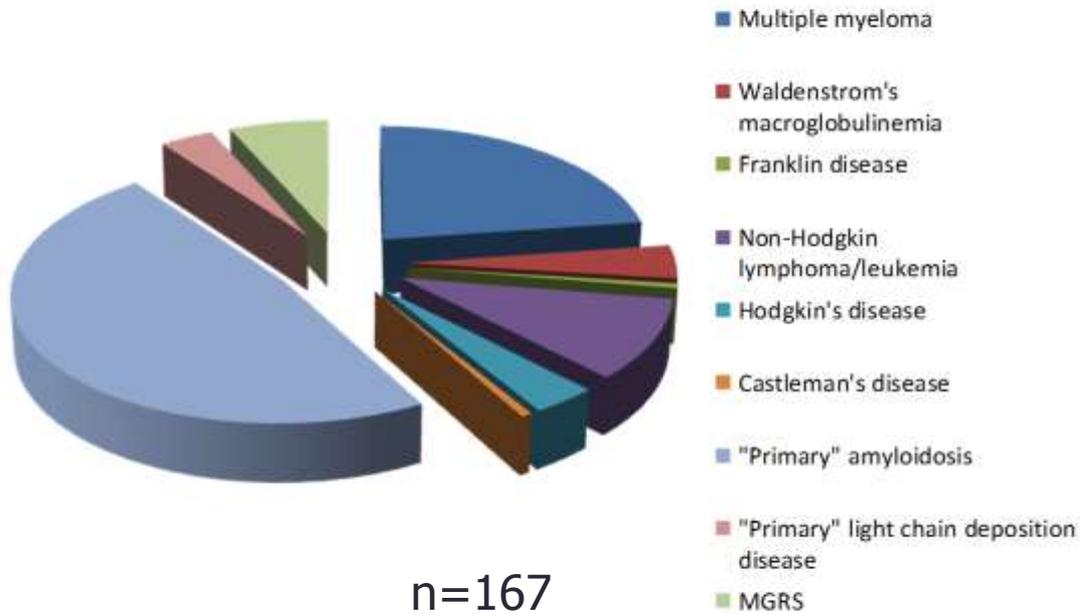


Diagnostics of Lymphoproliferative disorders n=327

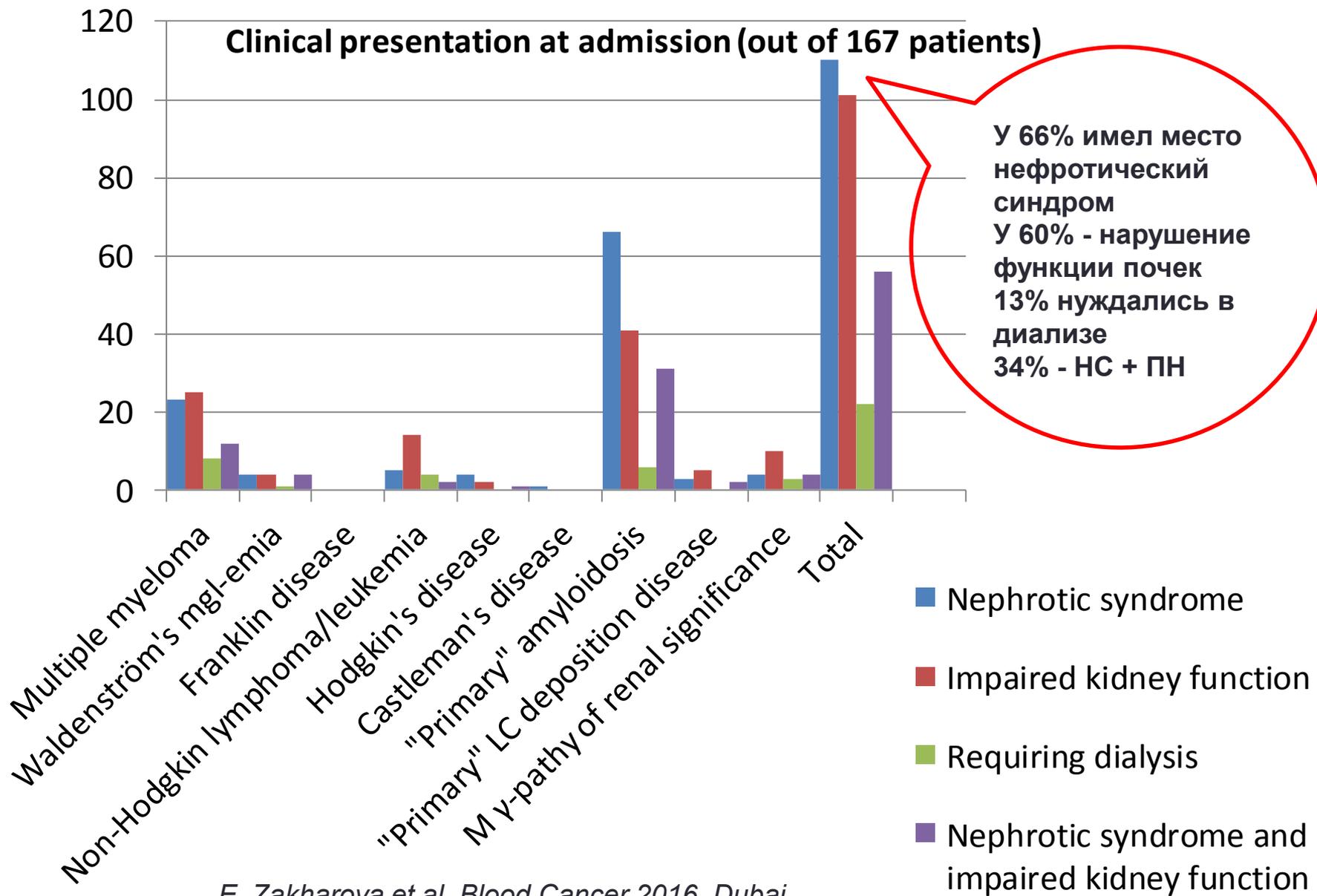
Main diagnosis total



Main diagnosis study group



Clinical presentation at admission (out of 167 patients)



У 66% имел место нефротический синдром
 У 60% - нарушение функции почек
 13% нуждались в диализе
 34% - НС + ПН

Клинико-морфологические корреляции 167 пациентов, 175 вариантов

Морфология/диагноз	ММ	МВ	Болезнь Франклина	НХЛ/ХЛЛ	Болезнь Ходжкина	Болезнь Кастлемана	Первичный AL	Первичная БОМИГ	МГПЗ	
AL амилоидоз	108	25	1	-	-	-	1	80	1	-
АН амилоидоз	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Цилиндр-нефропатия	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Тубулопатия Фанкони	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Крио ГН	2	-	1	-	-	-	-	-	-	1
БОМИГ (LCDD/HCDD)	14	8	-	-	-	-	-	-	6	-
ГН с депозитами IgM	3	-	3	-	-	-	-	-	-	-
ПГНМИД	5	-	-	-	2	1	-	-	-	2
МН	7	-	1	-	3	-	-	-	-	3
Полулунный ГН	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
ФСГС	3	-	1	-	-	1	-	-	-	1
БМИ	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Специфическая инфильтрация	10	1	-	-	9	-	-	-	-	-
ТИН	3	-	-	-	2	-	-	-	-	1
Нефросклероз	4	1	-	-	2	-	-	-	-	1
АА амилоидоз	3	-	-	-	1	2	-	-	-	-



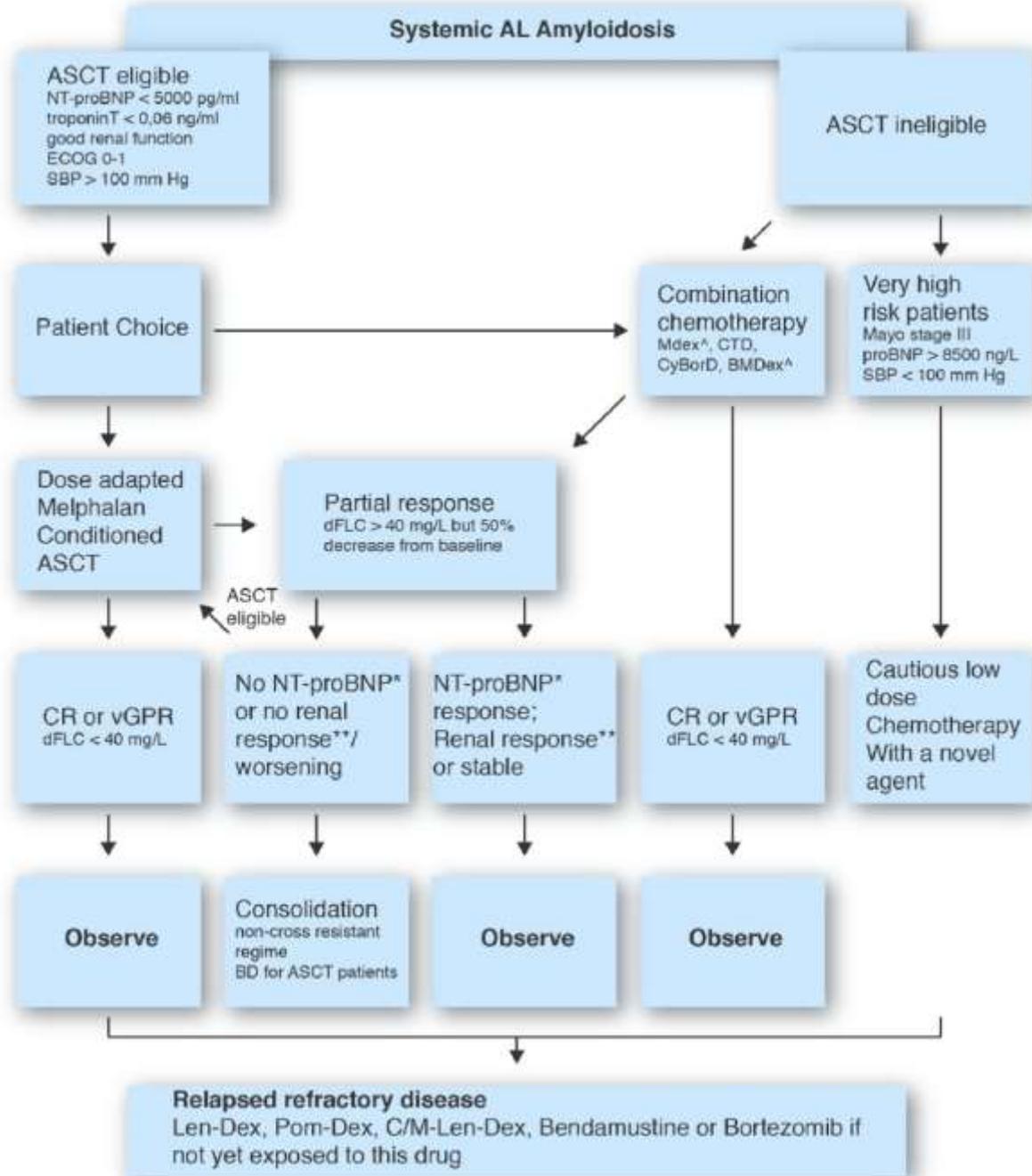
How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) [Jean-Paul Fermand](#), [Frank Bridoux](#), [Robert A. Kyle](#), [Efstathios Kastritis](#), [Brendan M. Weiss](#), [Mark A. Cook](#), [Mark T. Drayson](#), [Angela Dispenzieri](#), and [Nelson Leung](#)

on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy
Research Group

Blood November 21, 2013 vol. 122 no. 223583-3590

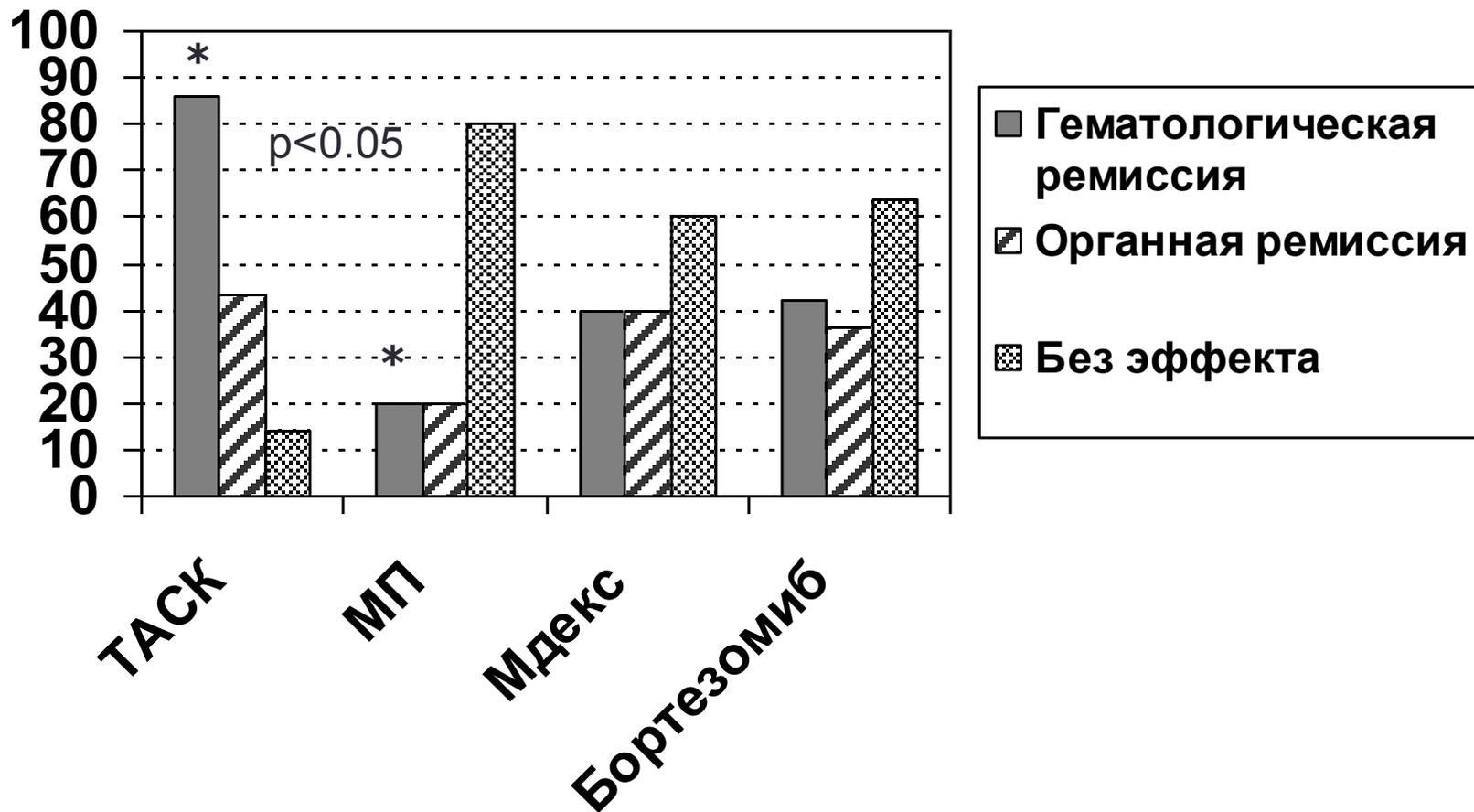
AL амилоидоз

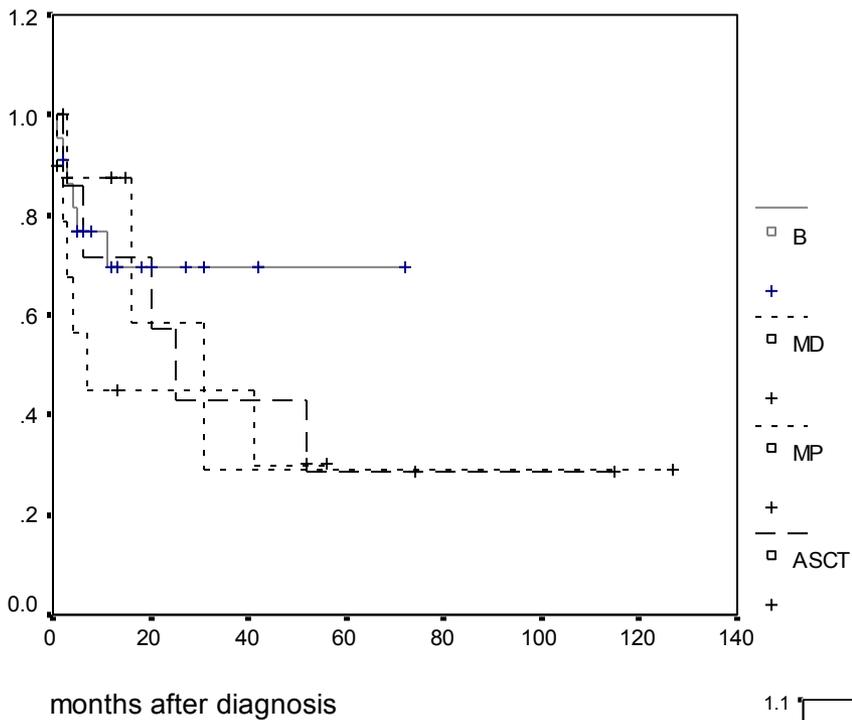
- Для пациентов с I и II стадией заболевания, терапия первой линии должна проводиться по схеме мелфалан-дексаметазон (M-Dex). Вероятно усиление этого режима за счет бортезомиба повышает частоту гематологического и органного ответа. В настоящее время проводится международное исследование III фазы, сравнивающее M-Dex с M-Dex + bortezomib ([NCT01277016](#)). До получения результатов этого исследования подход такой – быстрое подключение бортезомиба после 1-2 курсов M-Dex если гематологического ответа. У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП циклофосфамид предпочтительнее мелфалана, показана эффективность режима циклофосфамид-бортезомиб-дексаметазон (CBD или CyBorD). Возможно также применение талидомида вместо бортезомиба (CTD)
- Лечение пациентов с III стадией поражения сердца затруднено т.к. в этой группе выживаемость остается низкой. Предварительные обнадеживающие результаты получены при использовании CBD режима, при использовании которого по данным небольших серий наблюдений существенно снижается ранняя смертность. У специально отобранных молодых пациентов следует иметь в виду возможность трансплантации сердца после достижения гематологической ремиссии
- У некоторых пациентов (в основном с I и II стадией заболевания), при отсутствии почечной недостаточности и тяжелого поражения других органов, может использоваться высокодозная ХТ/ТСК



Результаты ХТ при AL амилоидозе, n=49

- Гематологическая ремиссия 42,8%
- Органная ремиссия 34,6%



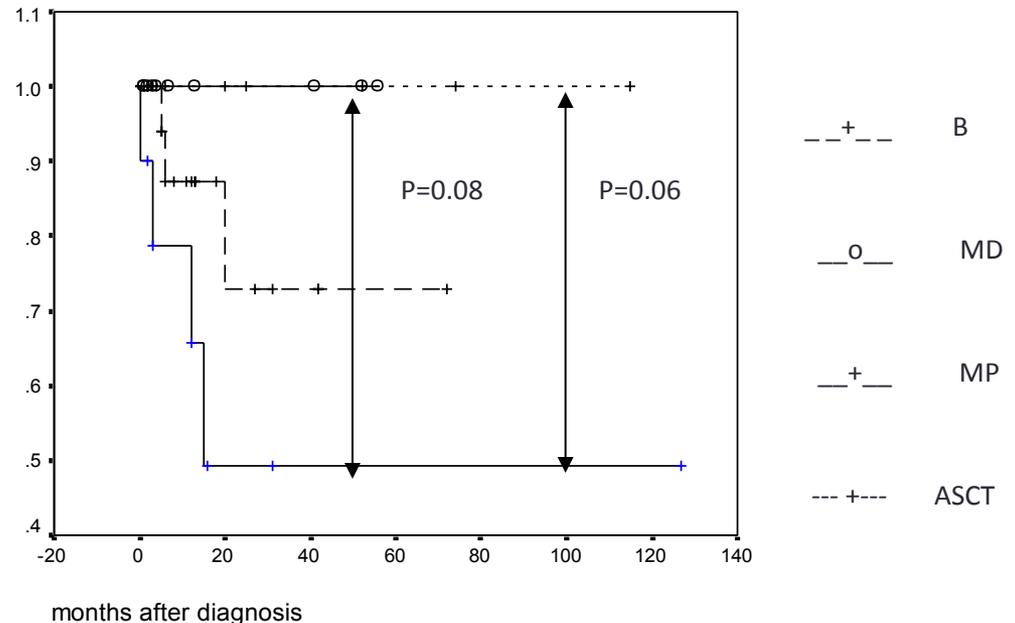


5-летняя выживаемость пациентов:

- Бортезомиб 69%
- Мдекс 30%
- МП 29%
- ТАСК 29%

5-летняя почечная выживаемость:

- Бортезомиб 72%
- Мдекс 100%
- МП 49%
- ТАСК 100%



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Диагностика поражений почек при ЛПЗ при наличии признаков гломерулярного поражения и почечной недостаточности неуточненного генеза требует морфологической верификации и детального гематологического обследования
- Введенный в 2012г. термин МГПЗ существенно облегчает подход к проблеме
- Учитывая сложность и пограничность проблемы, и необходимость одновременного нефрологического и гематологического обследования и комплексной оценки, введенное в последние годы понятие **гемато-нефрология**, также как и **онко-нефрология**, представляется **обоснованным и необходимым**
- Подходы к лечению МГПЗ, аналогичные лечению множественной миеломы, рекомендованные Международной Группой Изучения Почек и Моноклональных Гаммапатий позволяют существенно улучшить прогноз пациентов с заболеваниями, входящими в спектр МГПЗ