

# ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Томск*

*6 сентября 2019*

*Е.В. Захарова*



*Конфликт интересов отсутствует*

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### Без депозиции парапротеинов

паранеопластические гломерулонефриты (МН, БМИ, ФСГС, БПГН)

специфическая лимфоидная и плазматочная инфильтрация

гипервискозный синдром

метаболические нефропатии

гиперкальциемическое ОПП

синдром лизиса опухоли (мочекислая или фосфатная нефропатия)

преренальное ОПП (гиповолемия)

тромботические повреждения

тромбоз почечных вен

тромботическая микроангиопатия

обструкция мочевых путей

ретроперитонеальный фиброз

сдавление опухолевыми узлами

сепсис, пиелонефрит

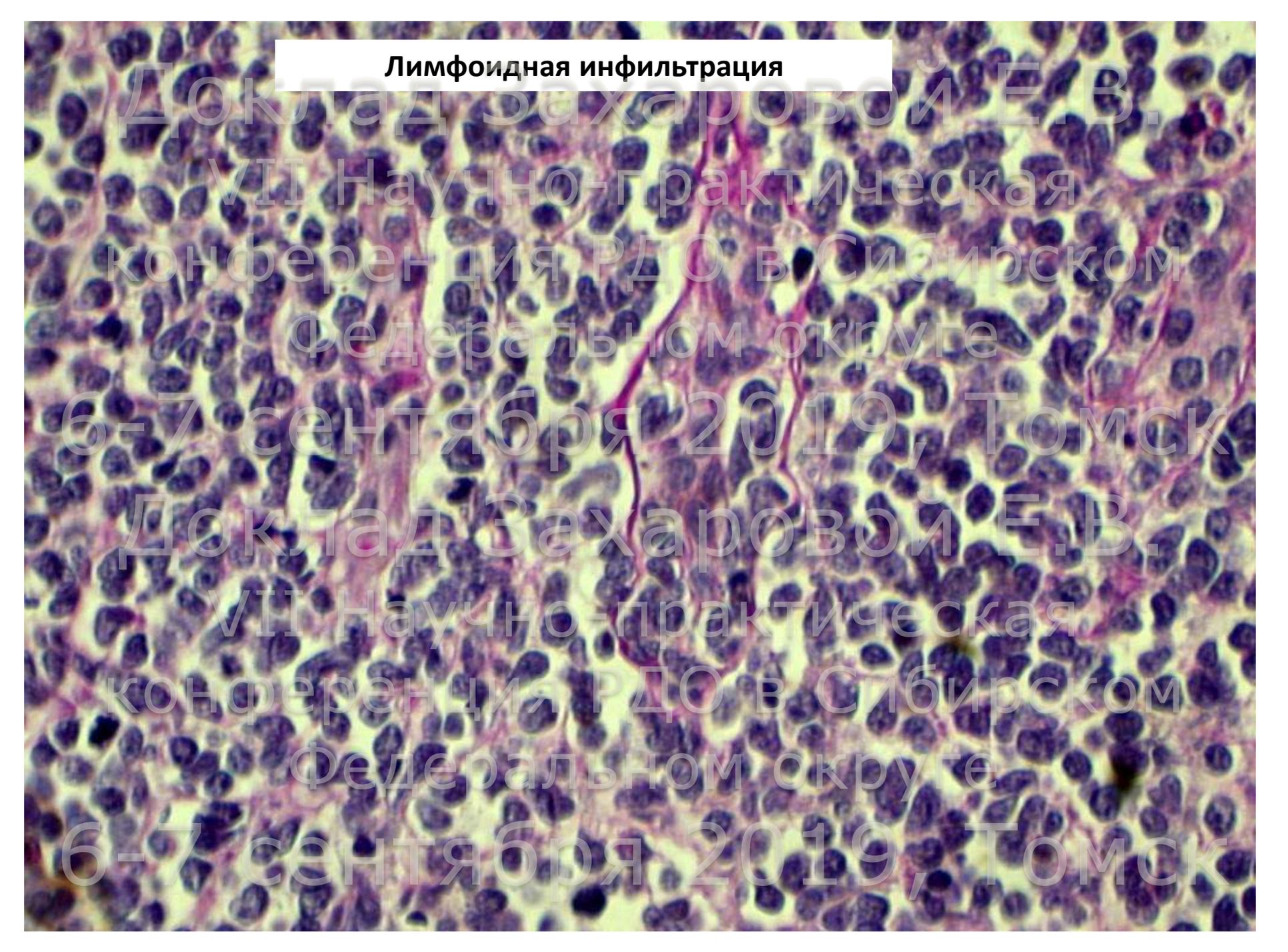
радиационный нефрит

лекарственные нефропатии (БМИ, МН, интерстициальный нефрит)

Дата результата: 15.10.2018  
 Отделение: 7 Гематология  
 Направивший врач: Чернобай Светлана Ивановна

Параметр	Значение	Ед-ца изм	Норма
Билирубин общий (TBIL)	35	мкмоль/л	5 - 21
Билирубин прямой (DBIL)	20	мкмоль/л	0 - 4
Билирубин не прямой (NDVIL)	15	мкмоль/л	2 - 17
Мочевина	47.6	ммоль/л	2,8 - 7,1
Креатинин	355	мкмоль/л	72 - 120
Глюкоза (в сыворотке)	6.11	ммоль/л	4,1 - 5,6
АЛТ	61	ед/л	0 - 40
АСТ	83	ед/л	0 - 37
ЛДГ	1854	ед/л	0 - 250
Мочевая кислота	737	мкмоль/л	208,3 - 416,6
Калий	5.3	ммоль/л	3,5 - 5,5
Натрий	139	ммоль/л	136 - 146
Магний	1.15	ммоль/л	0,73 - 1,05
Фосфор	5.48	ммоль/л	0,81 - 1,47
Кальций	1.68	ммоль/л	2,2 - 2,6
Общий белок	56	г/л	60 - 80
Альбумин (б/х)	29	г/л	30 - 50
Параметр	Значение	Ед-ца изм	Норма

врач КЛД Бударина Марина Сергеевна

A histological slide showing a dense population of cells with dark, round nuclei and light-colored cytoplasm, characteristic of lymphoid infiltration. A white rectangular box is overlaid at the top center, containing the title in black text.

**Лимфоидная инфильтрация**

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

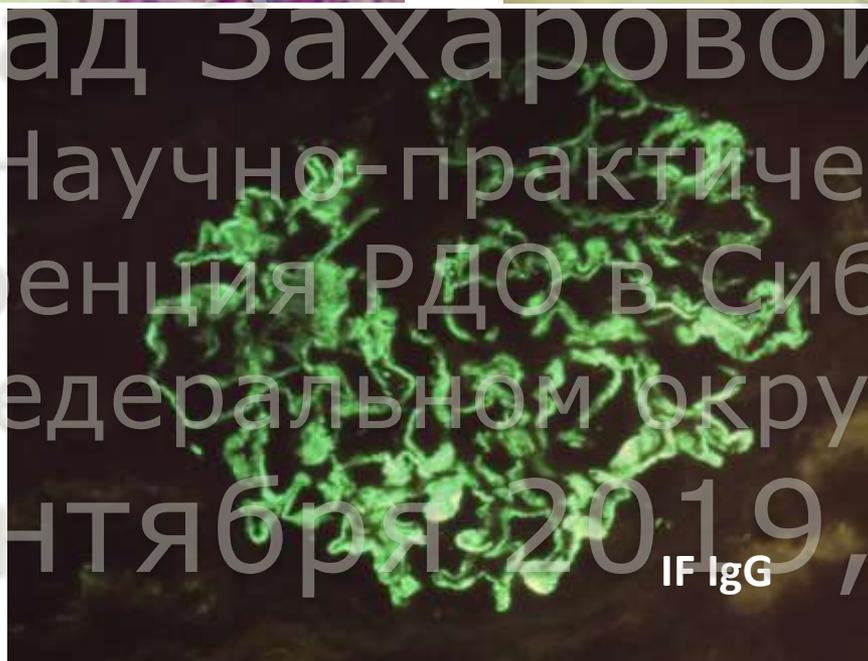
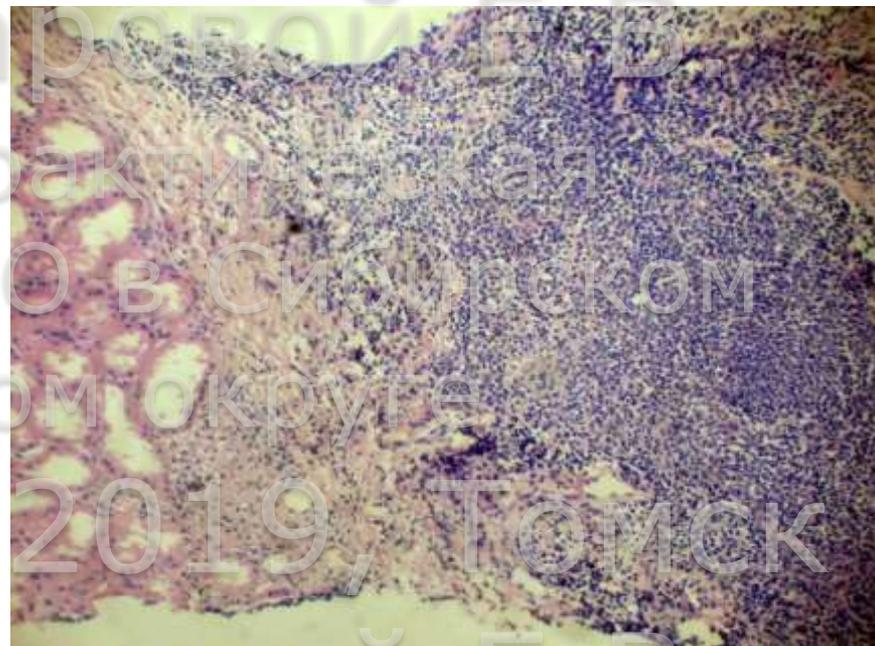
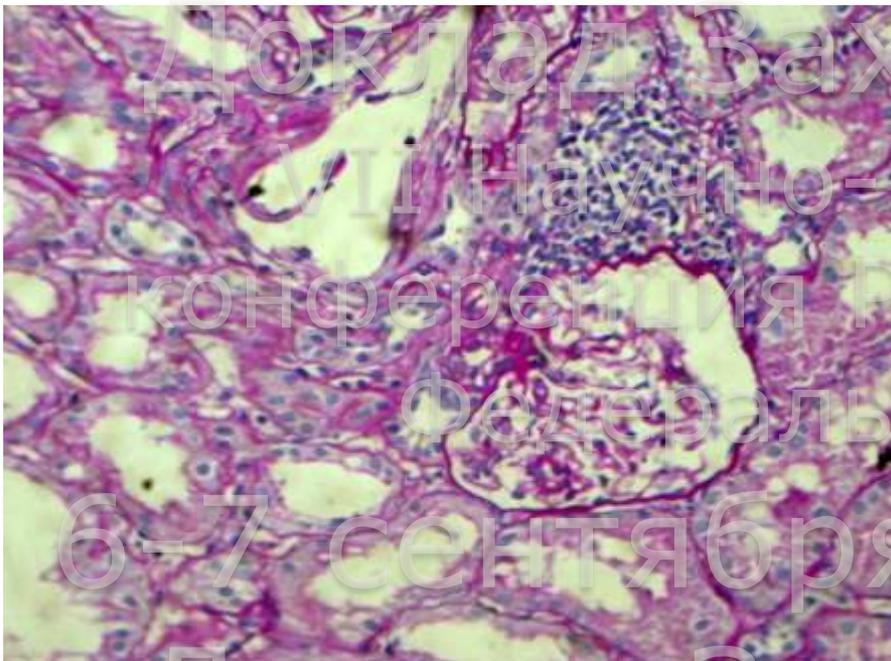
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

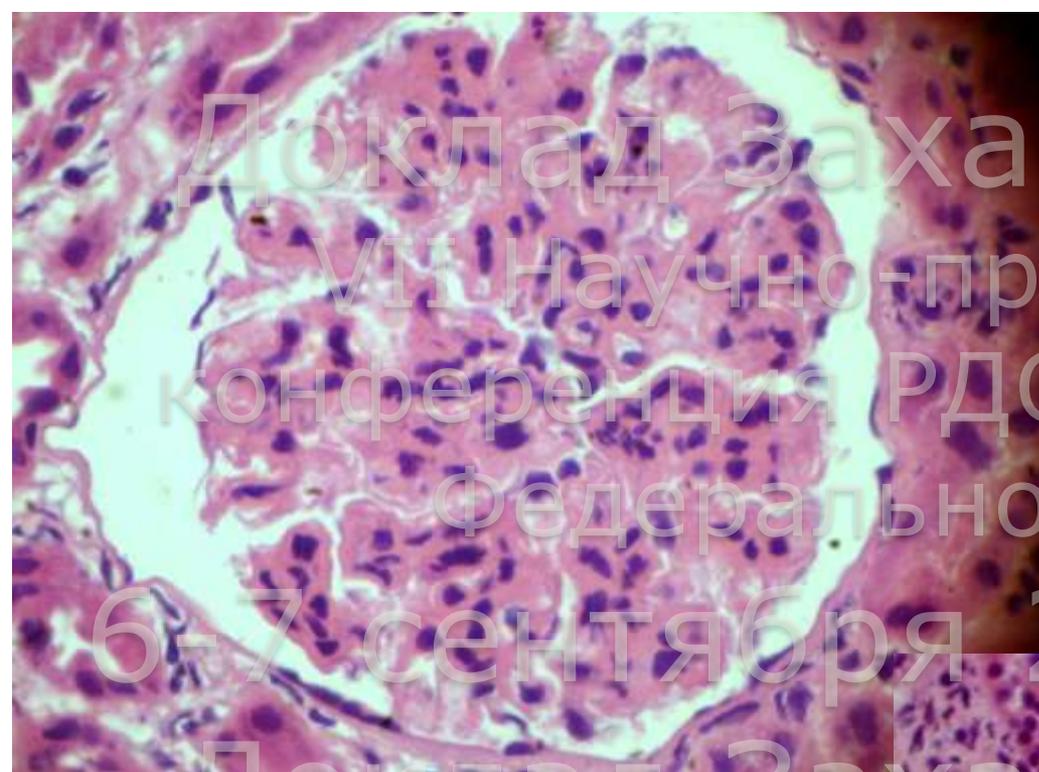
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# Мембранозная нефропатия + лимфоидная инфильтрация

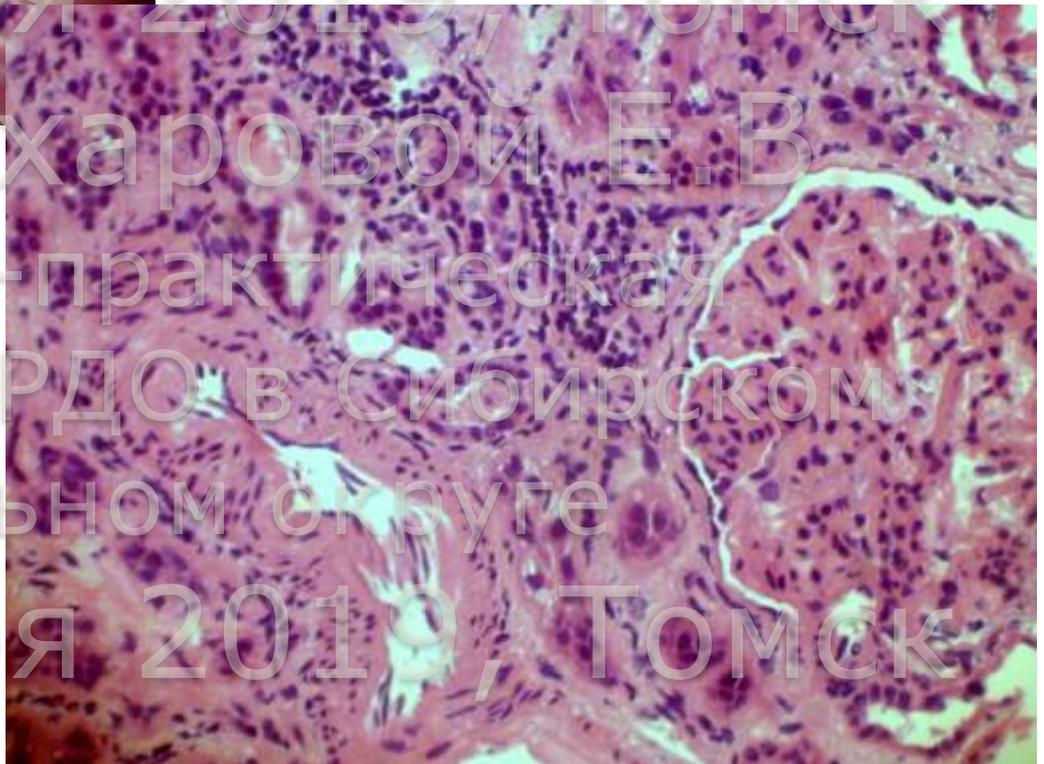


Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



**Мембранопрролиферативный  
гломерулонефрит**

Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

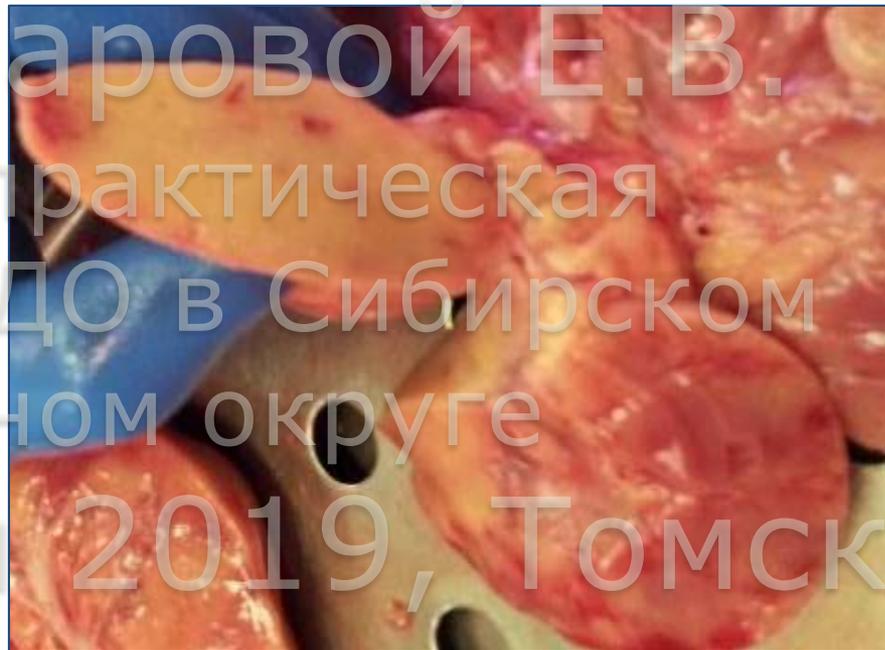
## Поражения почек, ассоциированные с парапротеинами

- ❑ Тип поражения определяется физико-химическими характеристиками патогенных моноклональных белков
- ❑ Поражение почек может быть осложнением ранее диагностированного В-клеточного заболевания или являться первым проявлением гематологического заболевания
- ❑ 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

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



## 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

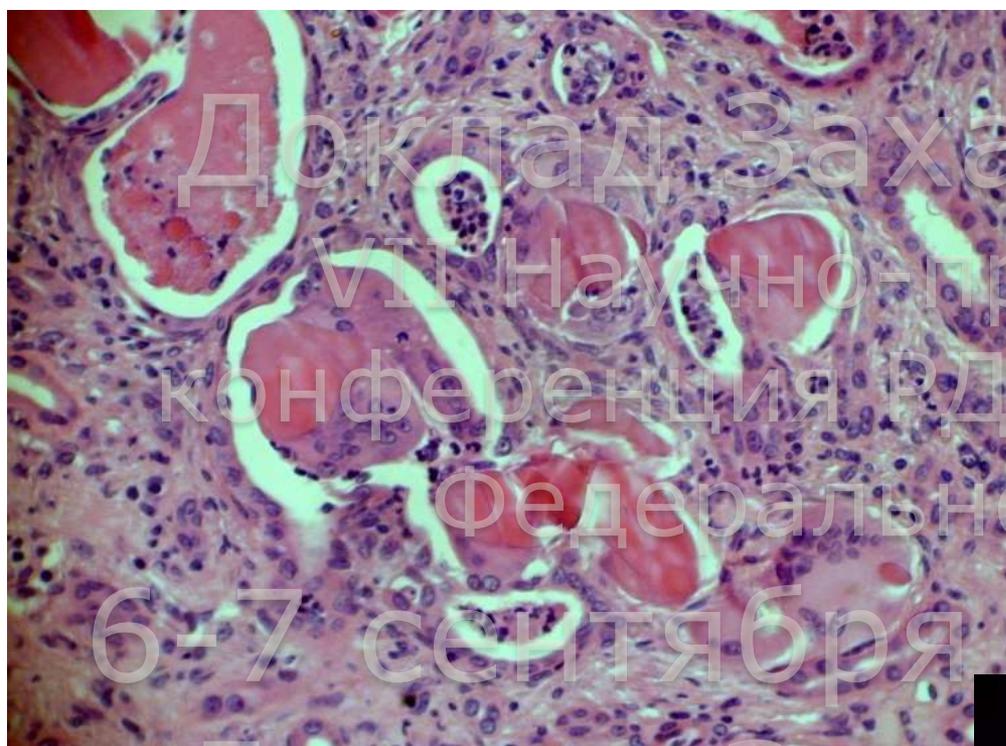
Кристаллические нефропатии

Кристалл-глобулиновые нефропатии

IgA-миелома (имитирует IgA-нефропатию)

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

**Цилиндр-нефропатия  
(множественная миелома)**



## 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 cryoglobulinemia. 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

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

Nelson Leung, Frank Bridoux, Colin A. Hutchison, Samih H. Nasr, Paul Cookwell, Jean-Paul Feraud, 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 its entirety may be found online at:  
[http://www.bloodjournal.org/site/misc/rights.xhtml#repub\\_requests](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>

**Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance**

Michelle H. Rosser,<sup>1</sup> Amaka Ghani,<sup>2</sup> Munako Yanagita,<sup>3</sup> Ilya G. Glezerman,<sup>4</sup> and Nelson Leung,<sup>1,5,6</sup> for the American Society of Nephrology Chro-Nephrology Forum

**Abstract**  
Paraprotein-related kidney disease represents a complex group of diseases caused by an abnormal paraprotein secreted by a clone of B cells. The disease manifestations range from tubulopathies, such as the Fanconi syndrome, to a spectrum of glomerular diseases that can present with varying degrees of proteinuria and renal dysfunction. Diagnosis of these diseases can be challenging because of the wide range of manifestations as well as the relatively common finding of a serum paraprotein, especially in elderly patients. Thus, renal biopsy along with detailed hematologic workup is essential to link the presence of the paraprotein to the associated renal disease. Recent advances in treatment with more effective and targeted chemotherapies, as well as stem cell transplantation, have improved the renal and overall prognosis for many of these disorders.

Clin J Am Soc Nephrol 11: 2280-2287, 2016. doi: 10.2215/CJN.02920316

**Introduction**  
Paraproteins are monoclonal Igs (or their components) produced by clones of the B cell lineage. Monoclonal gammopathy (MG) occurs in all five Ig isotypes (A, G, M, D, and E). IgG, the most abundant Ig, makes up the majority of MG, whereas IgD is the rarest (1-3). Ig light

resulting in light-chain cast nephropathy (LCCN) also increases, which is a myeloma-defining event (8). The second scenario is hyperviscosity syndrome caused by the high levels of monoclonal protein most commonly observed in WM, but they can occur in MM (9). These disease-defining events signify a tumor burden suffi-

<sup>1</sup>Division of Nephrology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia; <sup>2</sup>Kidney Diseases Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>4</sup>Renal Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York,

**kidney INTERNATIONAL** ISN Official Journal of the International Society of Nephrology

Journal Home | Archive | Review | About ISN

**Journal Home**  
Advance online publication  
About ACP  
Current Issue  
Archive  
Browse by Category  
About Supplements  
Focuses  
In the Press

**Review**  
Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance

Frank Bridoux<sup>1</sup>, Nelson Leung<sup>1,2</sup>, Colin A. Hutchison<sup>3</sup>, Guy Touchard<sup>4</sup>, Sarjeev Sethi<sup>5</sup>, Jean-Paul Feraud<sup>6</sup>, Maria M. Picken<sup>7</sup>, Guillermo J. Hernandez-Elstathios Kassis<sup>8</sup>, Giampaolo Merlini<sup>9</sup>, Murielle Roussaki<sup>10</sup>, Fernando C. Ferraz<sup>11</sup>, Angela Dispenzieri<sup>12</sup>, Robert A. Kyle<sup>13</sup> and Samih H. Nasr<sup>14</sup> on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

Department of Nephrology and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux and Centre National de Référence multiples myéomes AL et autres maladies à dépôt d'immunoglobulines monoclonales; Université de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>2</sup>Division of Nephrology and Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; <sup>3</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; <sup>4</sup>Department of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, West Scotland; <sup>5</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; <sup>6</sup>Department of Nephrology and Immunology, University Hospital Dr. Lúcio Rios, France; <sup>7</sup>Department of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA; <sup>8</sup>Department of Pathology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, USA; <sup>9</sup>Department of Clinical Therapeutics, Alessandro Hospital, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece; <sup>10</sup>Department of Hematology, University of Paris, Paris, France; <sup>11</sup>Hematologie Clinique, Hôpital Purpan, Toulouse, France; <sup>12</sup>Compendium, Nelson Leung, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, 505 First Street, Rochester, Minnesota 55905, USA; E-mail: [leung@mayo.edu](mailto:leung@mayo.edu)

Received 28 February 2014; Revised 17 July 2014; Accepted 24 July 2014  
Advance online publication 21 January 2015

**ABSTRACT**  
Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) regroups all renal disorders caused by a monoclonal immunoglobulin (MIg) secreted by a nonmalignant B-cell clone. By definition, patients with MGRS do not meet the criteria for overt multiple myeloma. B-cell proliferation, and the hematologic disorder is generally consistent with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). However, MGRS is associated with high morbidity due to the severity of renal and sometimes systemic lesions

**Journal of Blood Disorders** Austin Publishing Group

**Editorial**  
Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Why is it Significant?

Ana Caldeira<sup>1</sup>  
Nephrology Department, Centro Hospitalar do Alentejo, Portugal

<sup>1</sup>Corresponding author: Ana Caldeira, Nephrology Department, Centro Hospitalar do Alentejo, Rua Cast. Portugal, Rua Leão Pereira, 8000-388, Faro, Portugal; Email: [acaldeira@cpal.com](mailto:acaldeira@cpal.com)

Received: September 16, 2014; Accepted: September 16, 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 damage, 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 extra structural organization [2]. The resulting glomerulopathy can have organized deposits or non-organized deposits. Those with organized deposits can be either fibrillar like immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis, Heavy chain (AH) and immunoglobulin Light and Heavy chain (AL2H) amyloidosis or more tubular, such as in type I and type II cryoglobulinemia and immunotactoid glomerulopathy [2]. Band-like type monoclonal immunoglobulin deposition disease and non-Band-like type proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits are examples of glomerulopathies with non-organized deposits [2]. Also, in MGRS, deposits of different extra-structural patterns develop from the same MIg clone.

Light-chain proximal tubulopathy (with or without Fanconi syndrome) can also be included in MGRS [3,4,5].

Myeloma cast nephropathy, which almost always complicates

light-chain MGUS. Each of this clinical subtype is characterized by unique intermediate signs 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 lesser extent, other myeloproliferative 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 Waldenström's Macroglobulinemia (WM) or other lymphoproliferative disorders [13]. Light-chain MGUS is the precursor of light-chain MM and is defined by an abnormal all 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 immunoelectrophoresis [4].

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 [1].

In MGRS-related kidney disease treatment is mandatory and sometimes urgent to prevent renal deterioration. Treatment of MGRS should only be considered in patients with ESRD without other organ involvement if the patient is being considered for kidney transplantation [1], because the risk of patients dying from their disease is rare [2]. However, there are no data to suggest that small B-cell clones are truly curable and so the risk of disease recurrence imposes

## 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 ИГ 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, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood. 2013; 122: 3583-3590*

- ❑ Объединяет группу поражений почек, вызванных моноклональными ИГ, 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 гломерулонефриты с моноклональной гаммапатией, и многое другое

*Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al on behalf of International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Kidney International (2015) 87, 698-711*

## MGRS

- ❑ 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)

*Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al on behalf of International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Kidney International (2015) 87, 698-711*

- ❑ Согласно недавно опубликованному консенсусу IKMG, термин MGRS теперь следует применять по отношению к любым состояниям с В- или плазматочной пролиферацией, удовлетворяющим 2 характеристикам: «Один или более вариант поражения почек, связанный с моноклональными иммуноглобулином; и наличие клона В-лимфоцитов или плазматических клеток, не вызывающего опухолевых осложнений и не удовлетворяющего гематологическим критериям для специфической терапии»
- ❑ К этим состояниям относятся «тлеющая» миелома, «тлеющая» макроглобулинемия Вальденстрема, и В-клеточные неходжкинские лимфомы/лейкозы низкой активности, если они ассоциированы с поражением почек

*Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nature Reviews Nephrol 2019; 15(1): 45-59.*

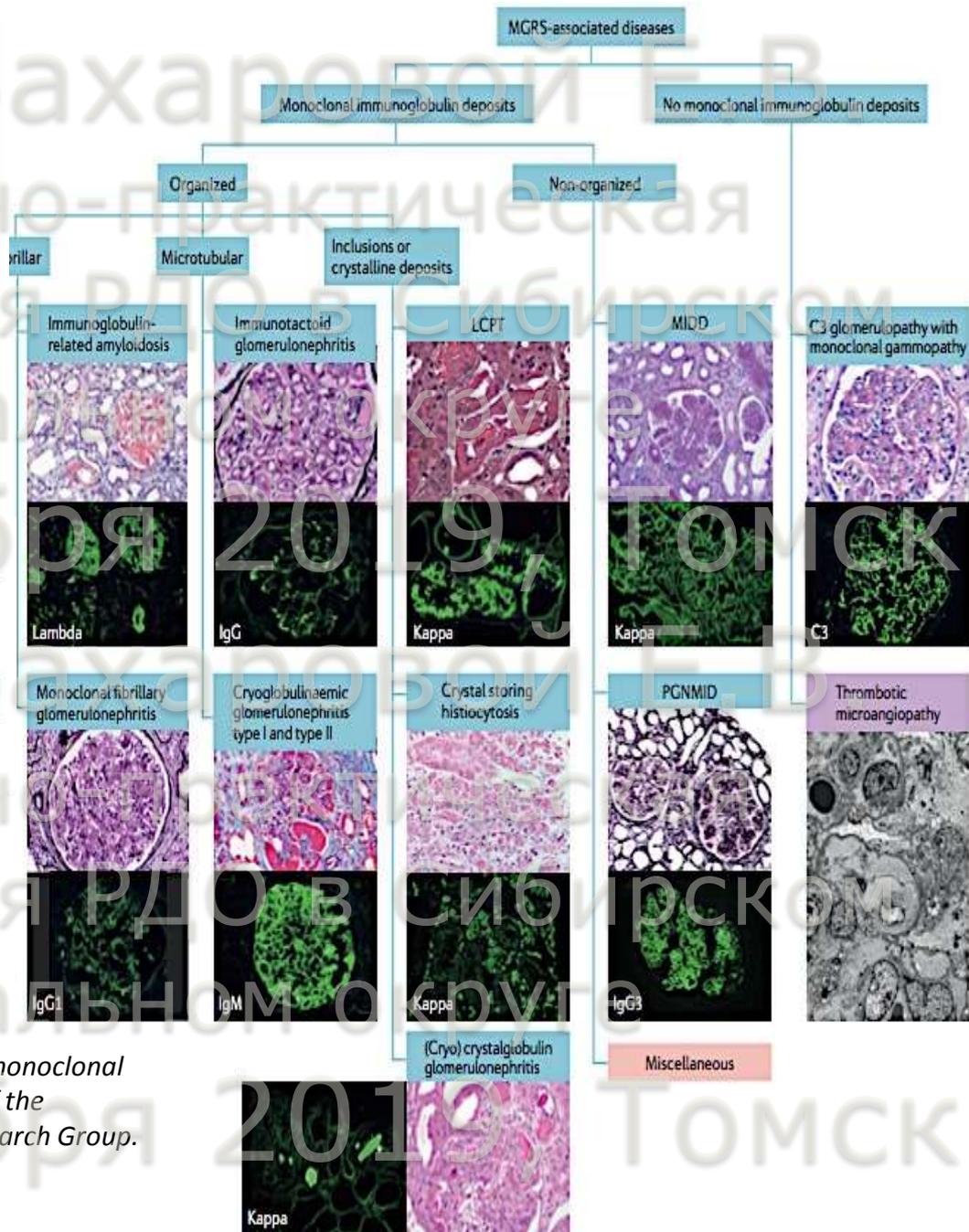
# CONSENSUS STATEMENT

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

Оценка моноклональных гаммапатий почечного значения: консенсус Международной исследовательской группы

Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrol* 2019; 15(1): 45-59.



# 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) Кристаллический гистиоцитоз Кристалл(криоглобулинемический) ГН
Цилиндры	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

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

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

**Амилоидоз**

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Congo red

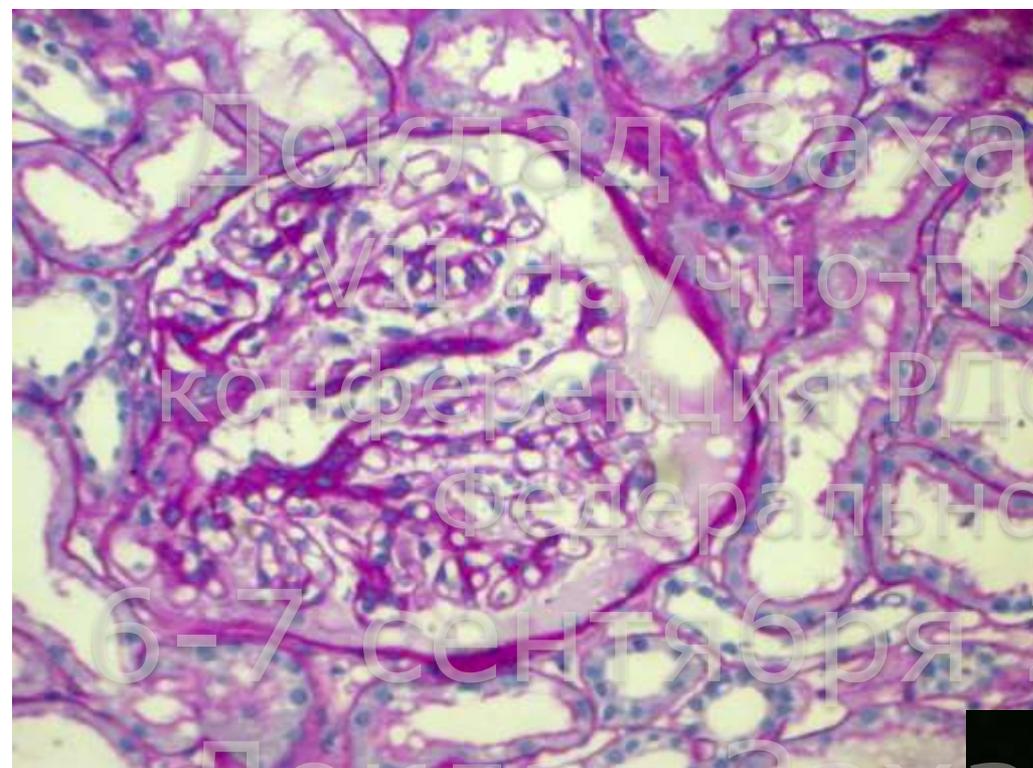
Congo red

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Congo red polarized



**Иммунотактоидный гломерулонефрит  
(без ЭМ – мембранозная нефропатия!)**

Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



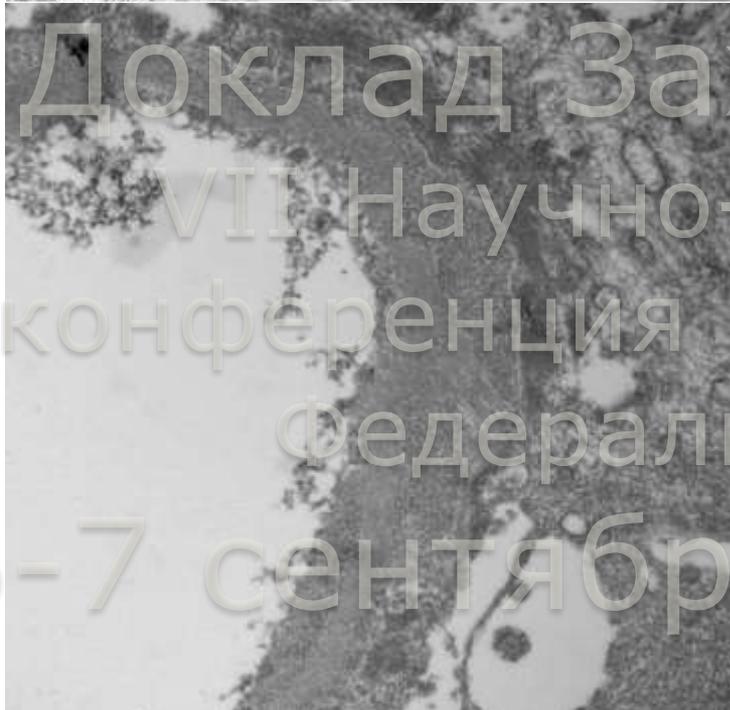
Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

IF IgG

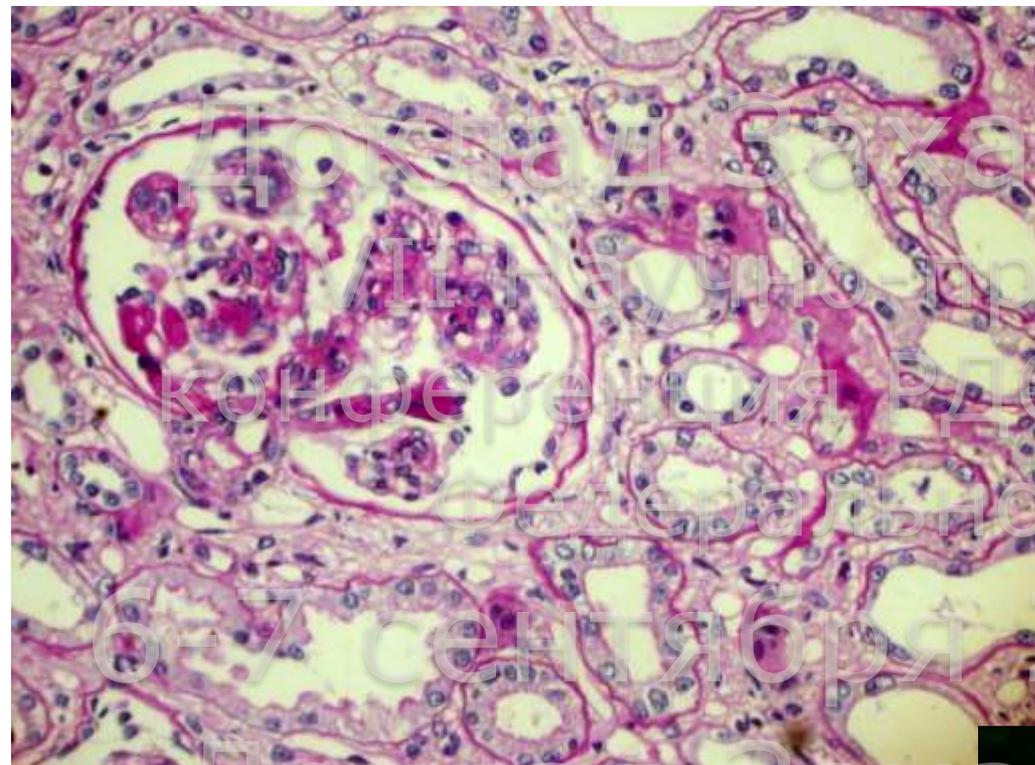
Иммунотактоидный гломерулонефрит  
(ЭМ!)



ЭМ



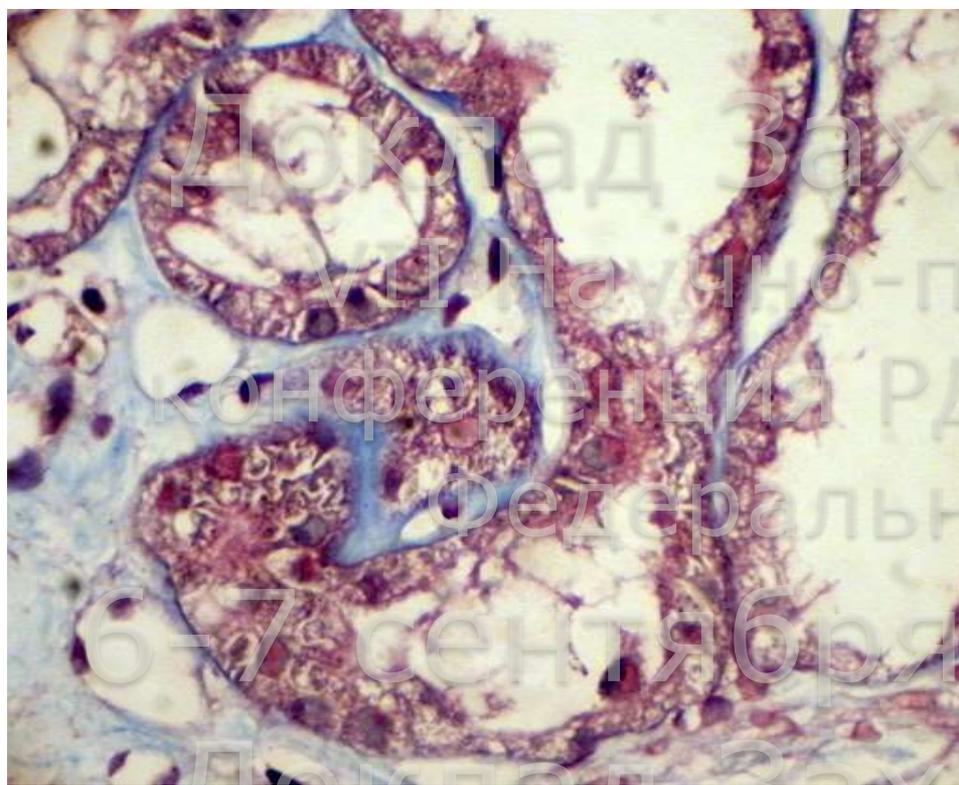
**Криоглобулинемический  
гломерулонефрит**



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

IF FLC Lambda

Проксимальная тубулопатия  
легких цепей



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

IF LC lambda

Болезнь отложения легких  
цепей (LCDD)

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

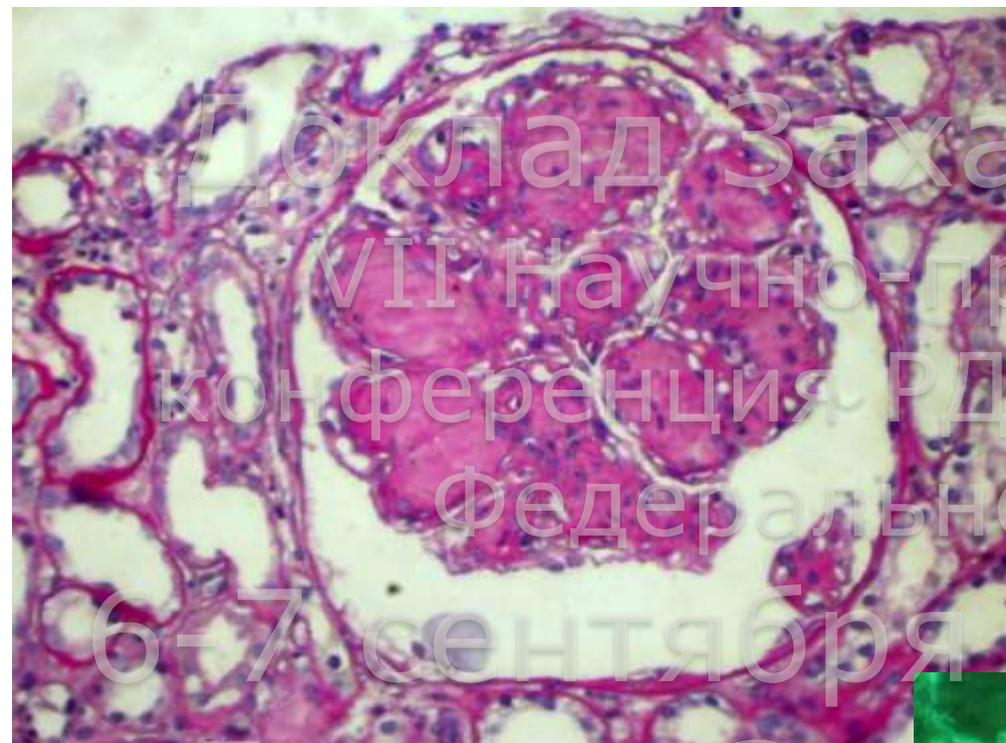
6-7 сентября 2019, Томск

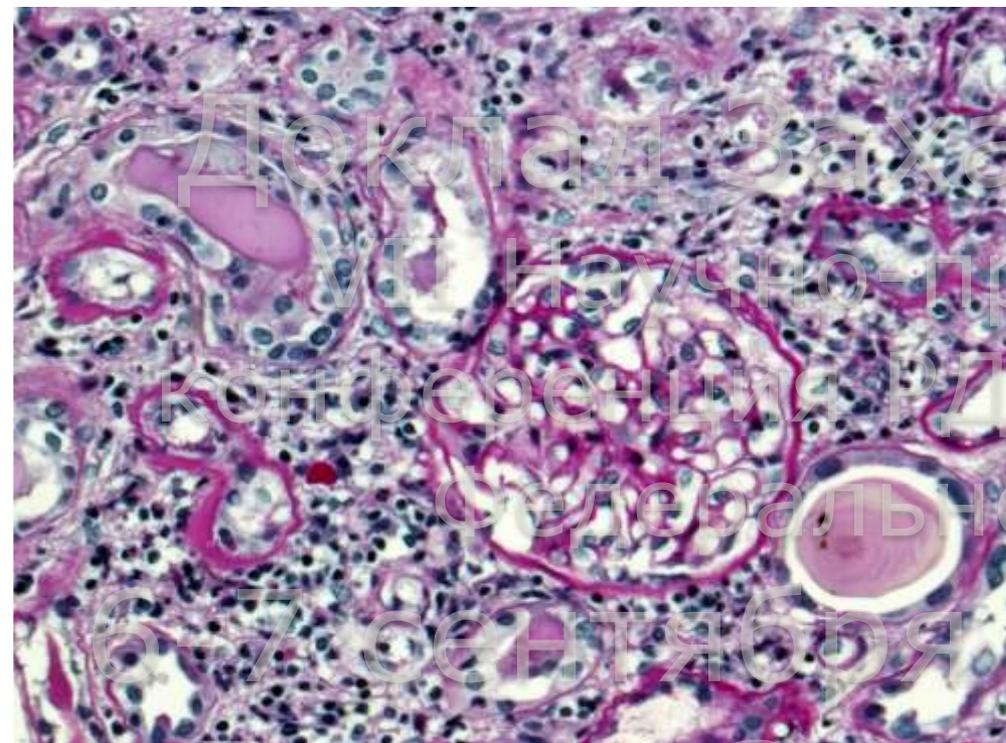
Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

IF FLC kappa



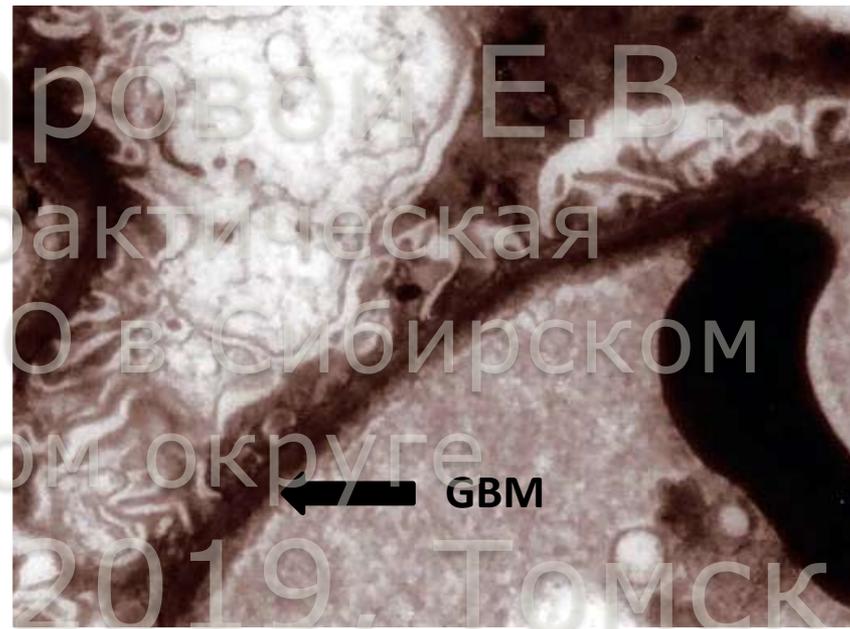
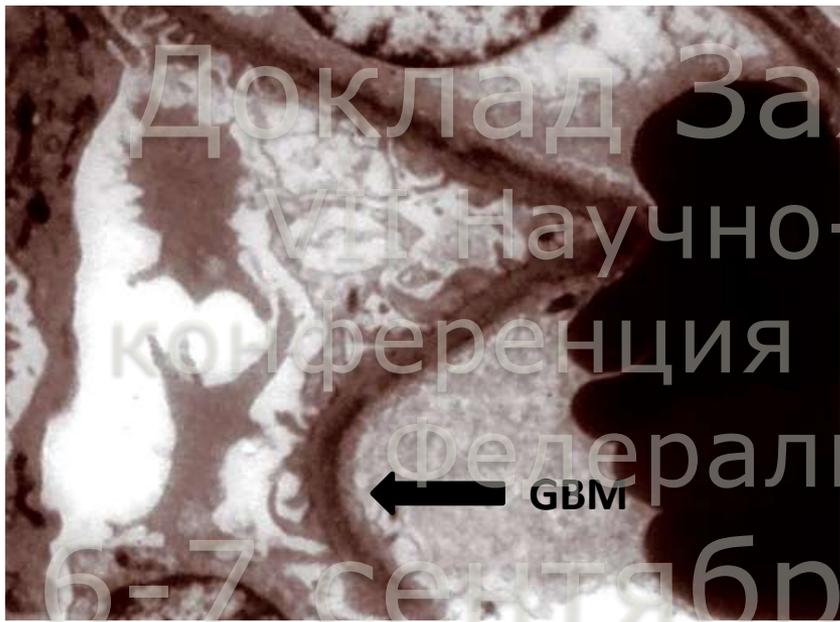


Болезнь отложения легких цепей  
+ цилиндр-нефропатия

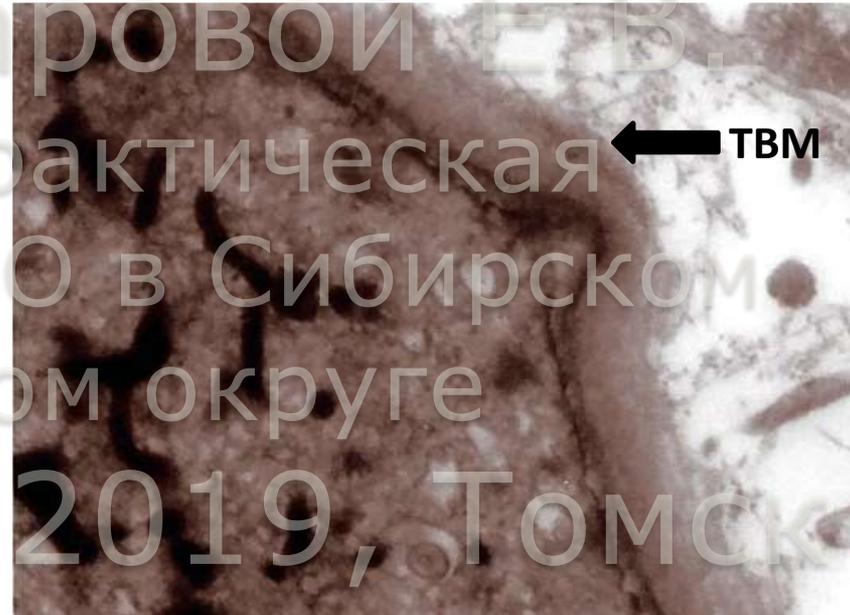


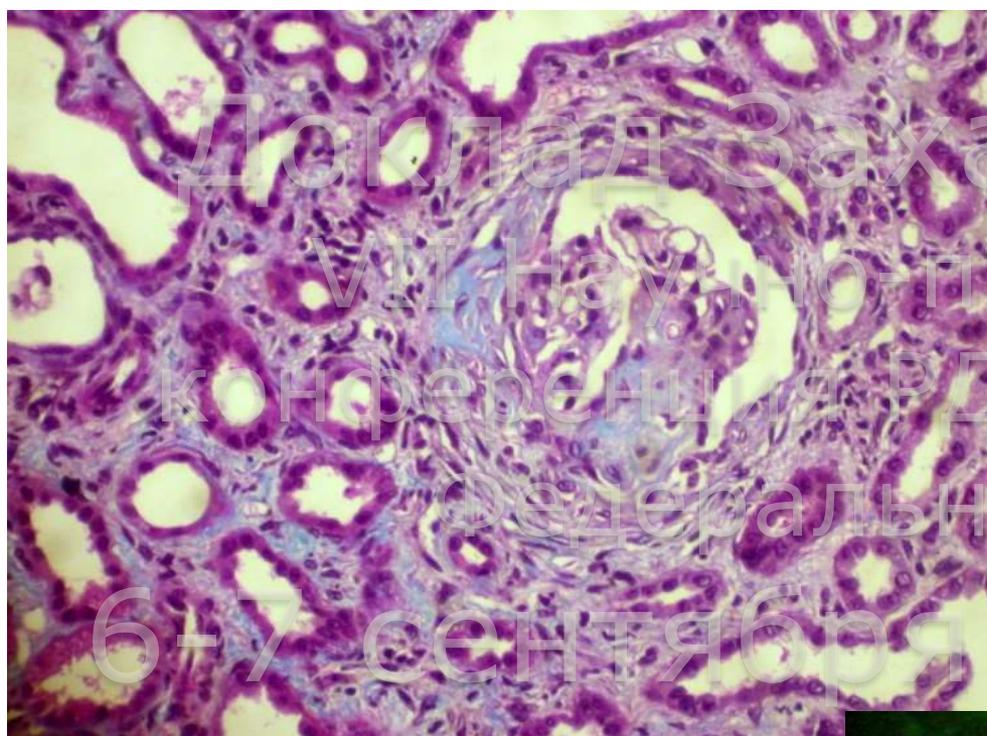
IF FLC lambda

Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



**ЭМ**    **Болезнь отложения легких цепей + цилиндр-нефропатия**





Полулунный гломерулонефрит  
(анти-ГБМ)

6-7 сентября

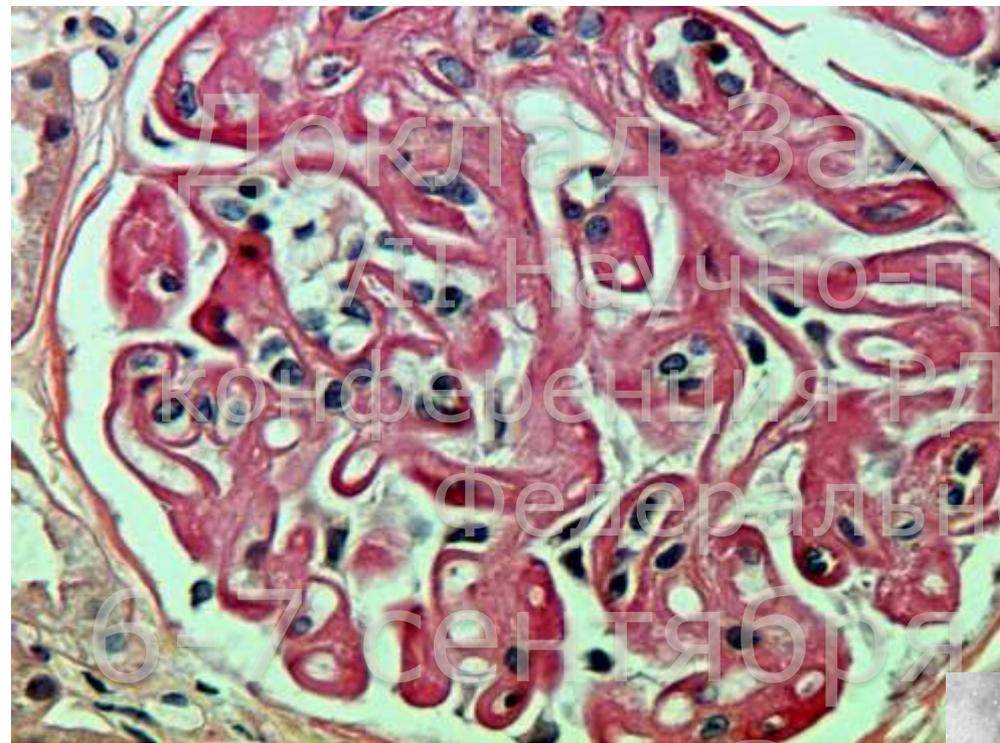
2019, Томск



IF IgG

Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

Гломерулонефрит с моноклональными  
депозитами IgM



EM

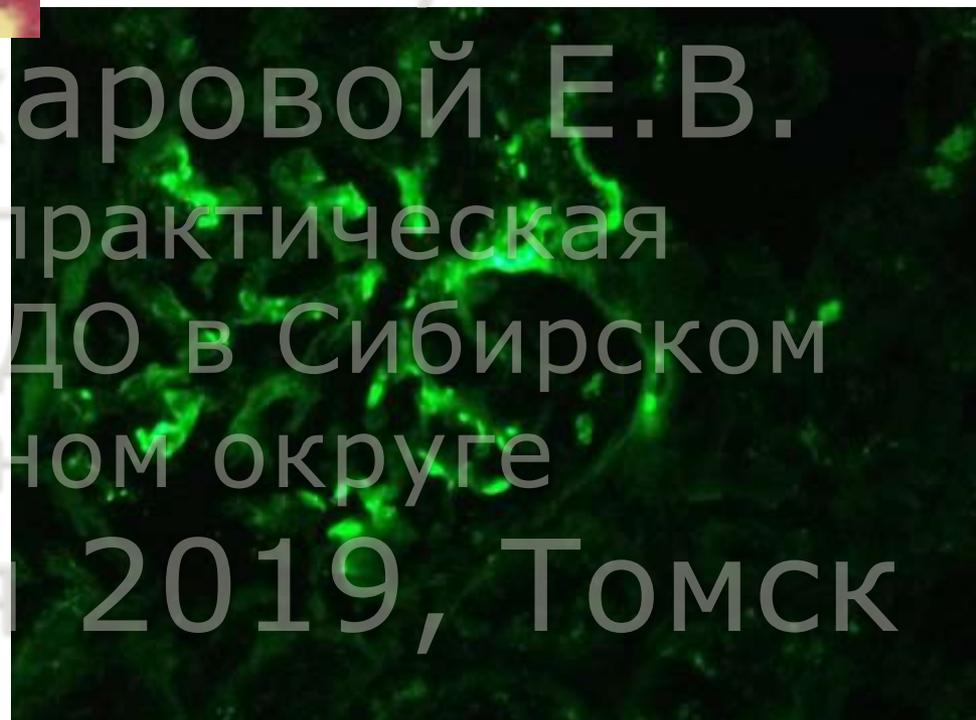


**C3-гломерулонефрит**

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

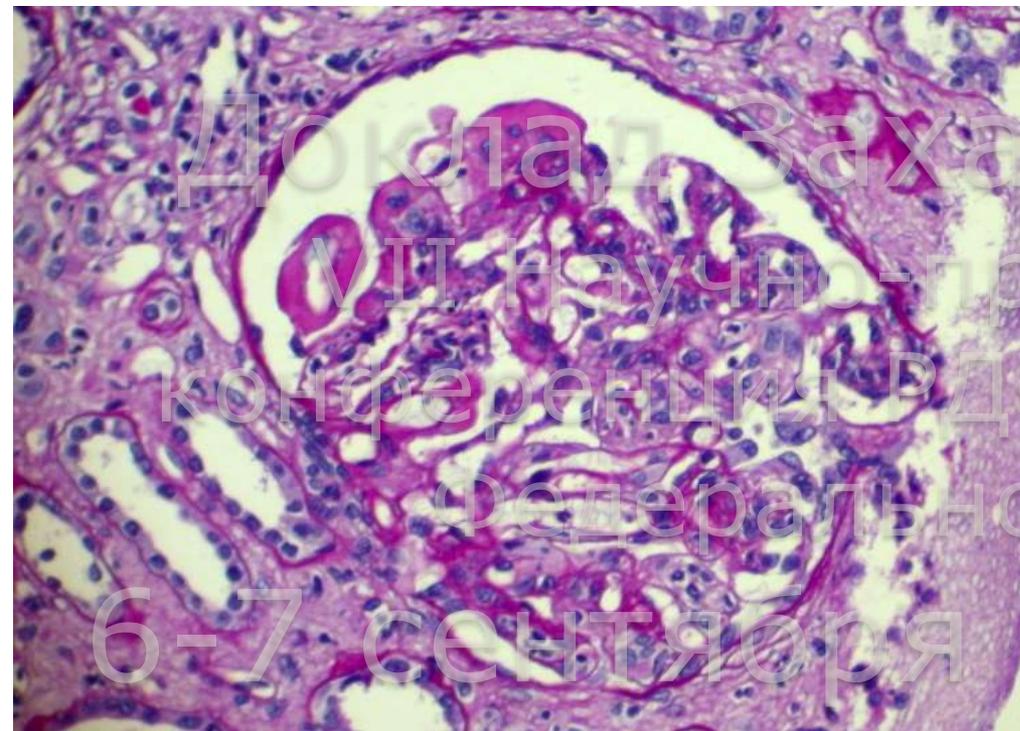
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

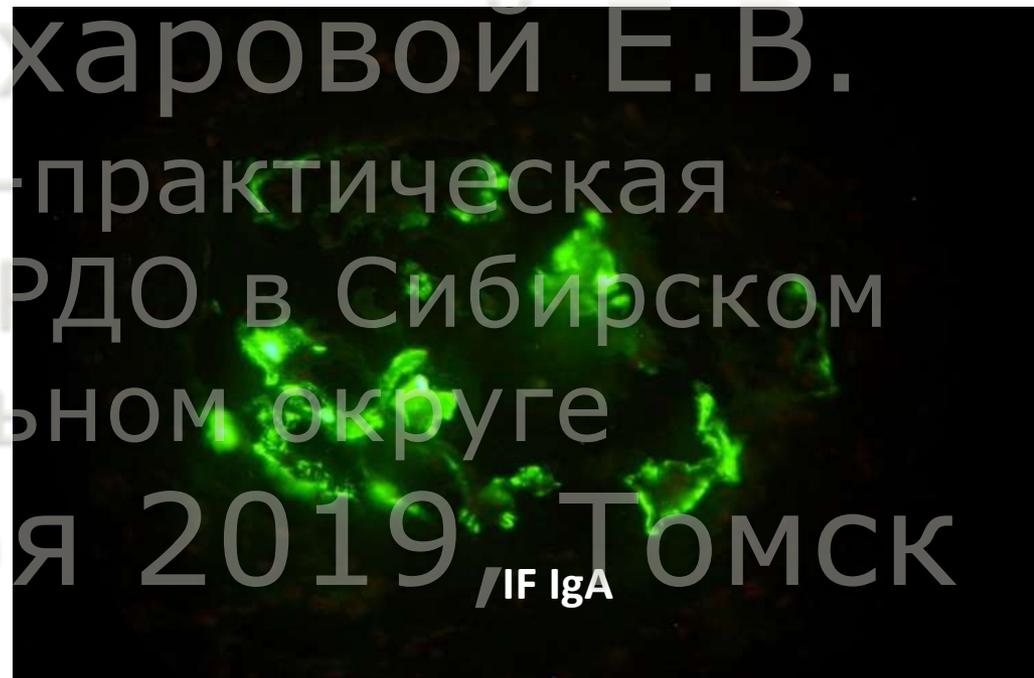
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Проллиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклонального IgA

Доклад Захаровой Е.В.  
VII научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

IF IgA

## МГПЗ, 149 больных (собственные данные)

Вариант повреждения	N	%
<b>Организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов</b>		
AL амилоидоз	117	78.5
АН амилоидоз	1	0.7
Криоглобулинемический гломерулонефрит	1	0.7
Цилиндровая нефропатия	2	1.3
<b>Не-организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов</b>		
Болезнь отложения легких цепей	12	8.0
Болезнь отложения тяжелых цепей	1	0.7
Болезнь отложения легких и тяжелых цепей	1	0.7
Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG и IgA	4	2.6
Непролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgM	3	2.0
Мембранозная нефропатия с моноклональной гаммапатией	3	2.0
<b>Без депозиции моноклональных иммуноглобулинов</b>		
С3-гломерулопатия с моноклональной гаммапатией	1	0.7
<b>Сочетанные варианты повреждения</b>		
AL амилоидоз и болезнь отложения легких цепей	1	0.7
Проксимальная тубулопатия легких цепей и болезнь отложения легких цепей	1	0.7
Проксимальная тубулопатия легких цепей и С3-гломерулопатия	1	0.7

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

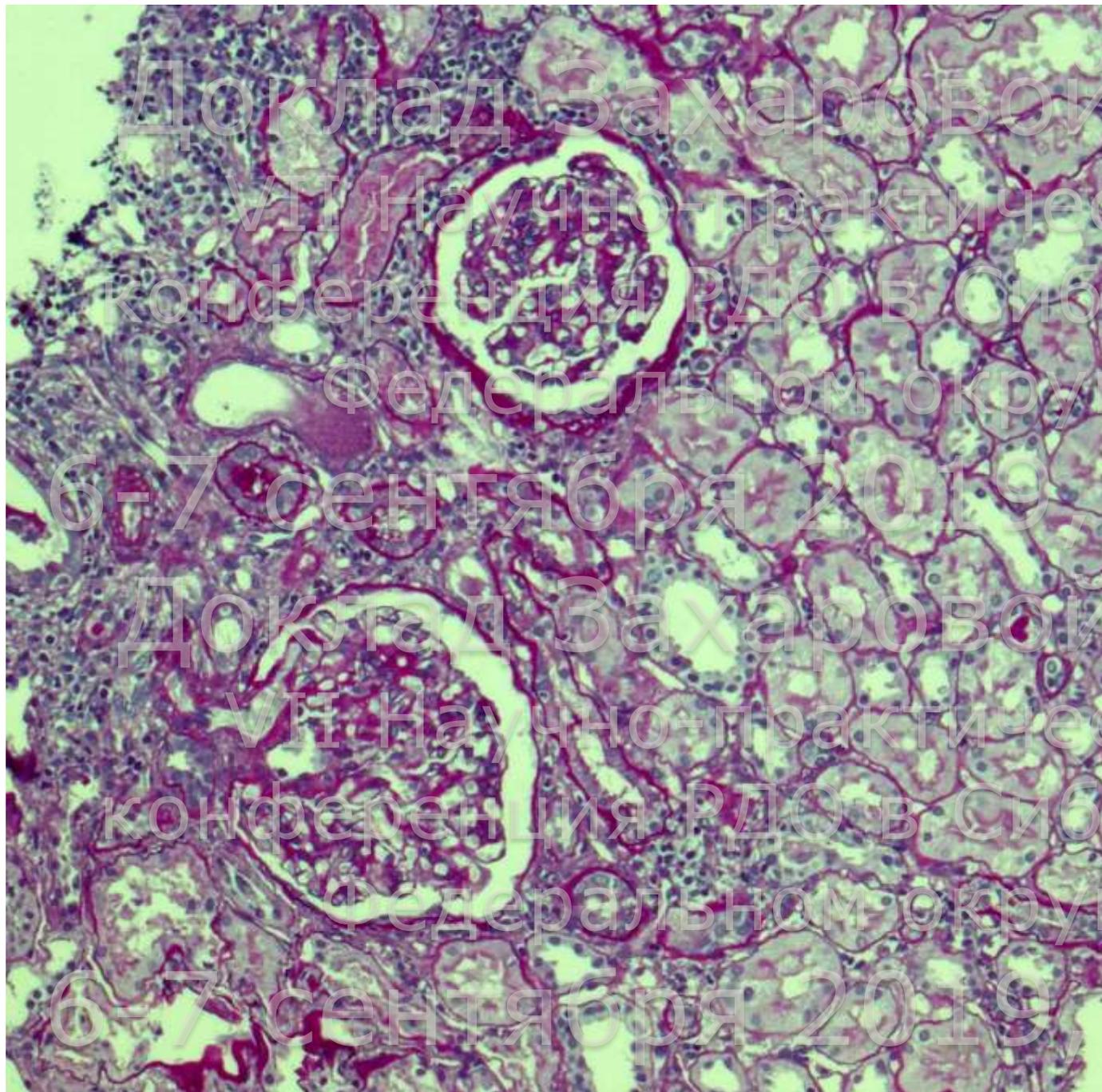
6-7 сентября 2019, Томск



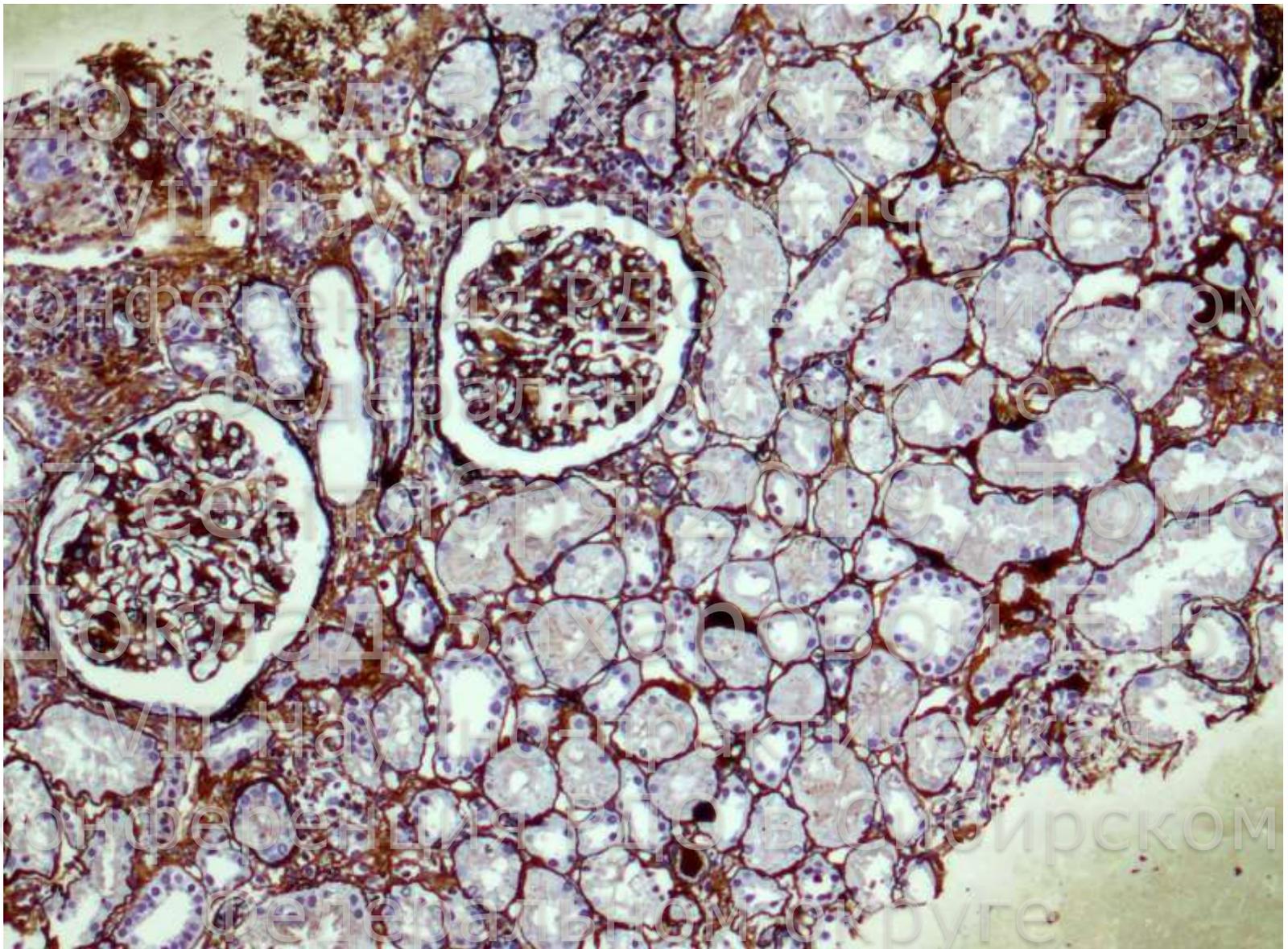
- ЦН 3%
- ПТЛЦ 1%
- ЦН+ПТЛЦ 1%
- КривоГН 1%
- БОЛЦ 8%
- БОТЦ 1%
- БОЛТЦ 1%
- ПГНМИД 2%
- Анти-ГБМ ГН 1%
- МН 1%
- МДlgM 2%
- ЦН+БОЛЦ 1%
- ПТЛЦ+БОЛЦ 1%
- СЗ-ГН 2%
- Амилоидоз 75%

## Поражения почек, ассоциированные с моноклональными иммуноглобулинами (гемобластозы+МГПЗ, без амилоидоза, 45 больных)

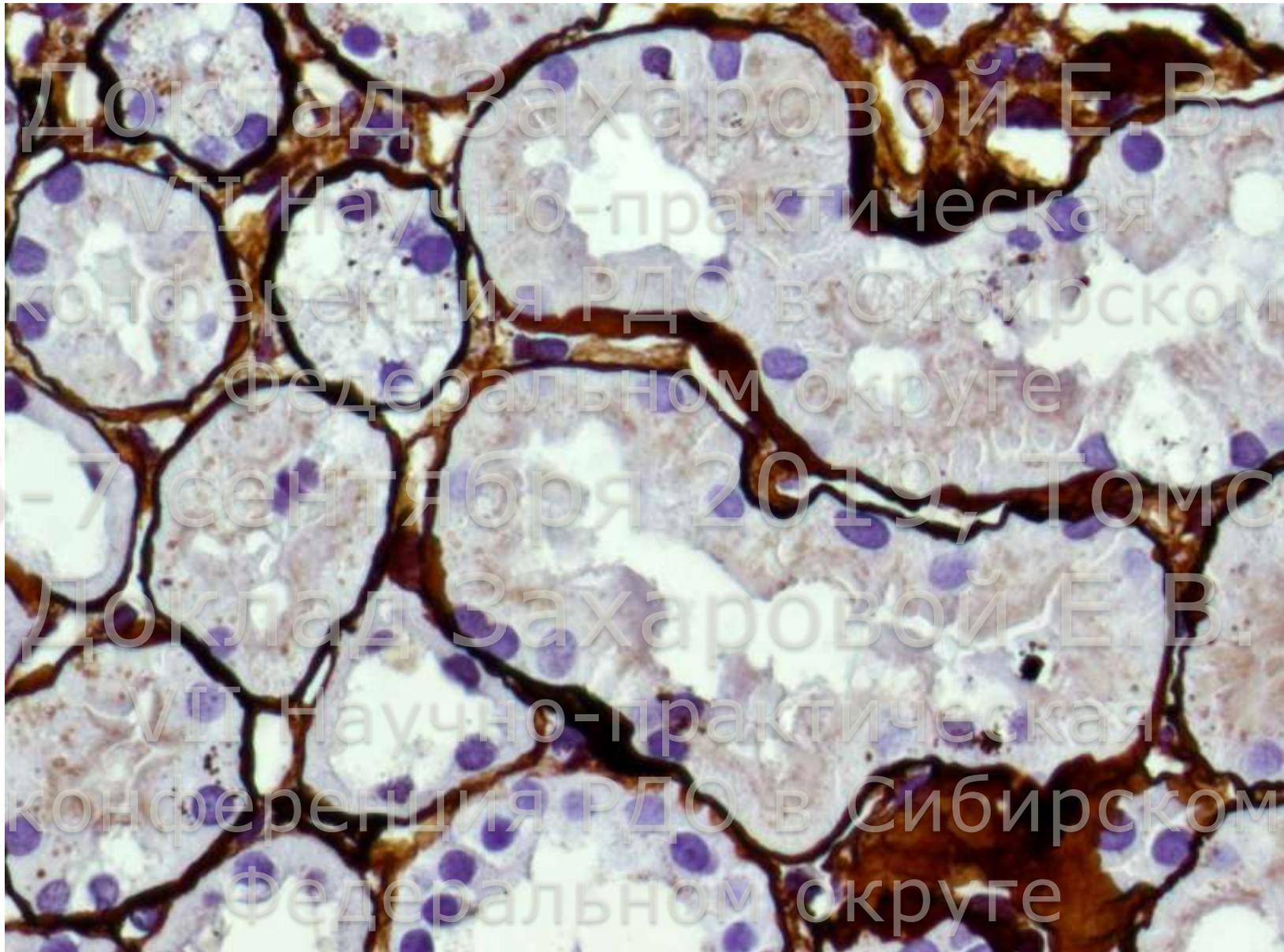
Диагноз/ морфология	До 2018				После 2018		
	МГПЗ	Множественная и «тлеющая» миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема и «тлеющая МВ	В-клеточная лимфома	МГПЗ	Множественная миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема
<b>Н больных</b>	<b>16</b>	22	6	1	<b>31</b>	13	1
<b>Организованные депозиты, в т.ч. комбинированные N=11</b>							
ЦН N=7	-	7	-	-	<b>2</b>	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	-	-	<b>1</b>	-	-



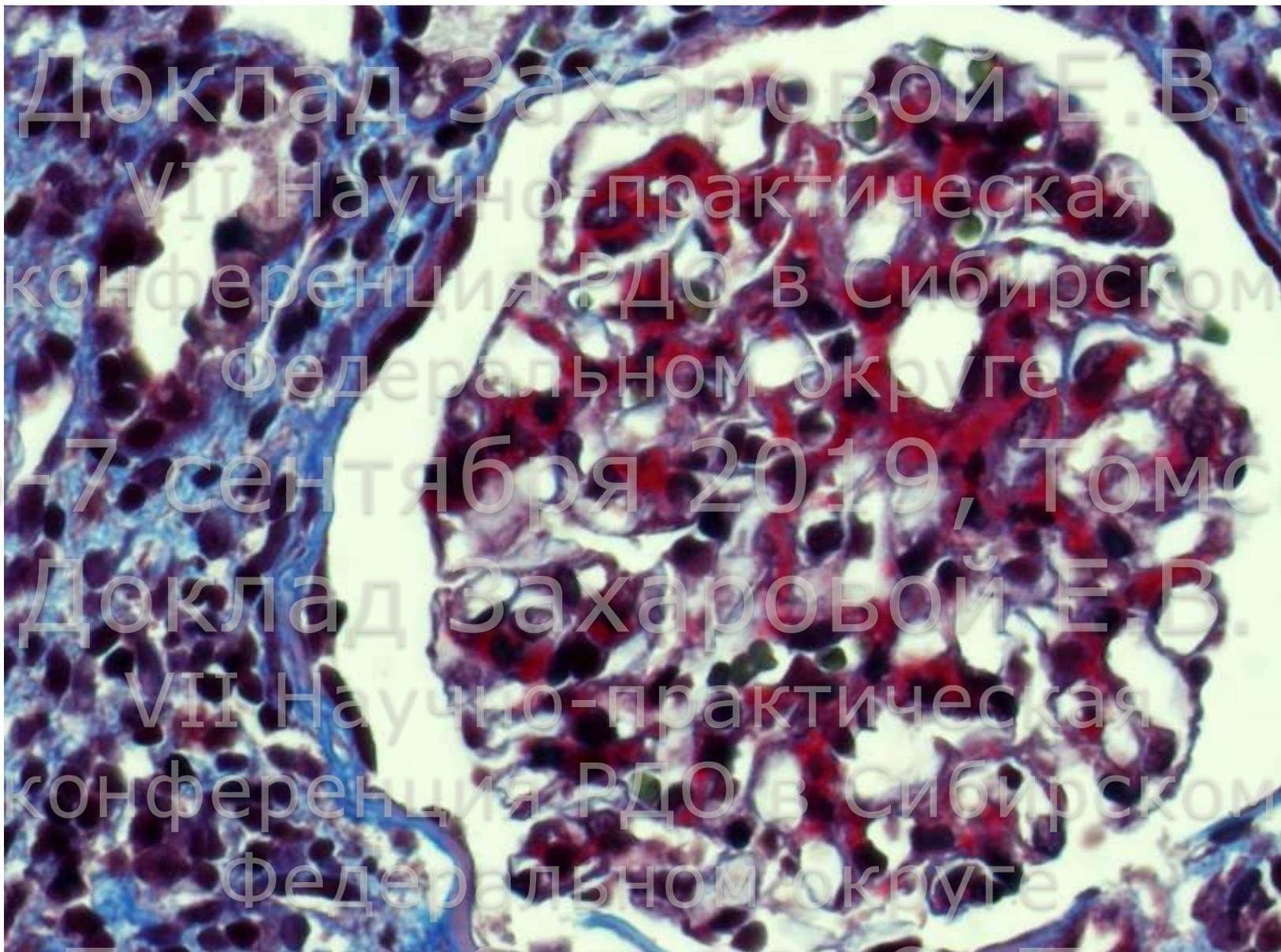
Расширение мезангиального пространства за счет PAS-положительного внеклеточного матрикса; очаговая атрофия канальцев с утолщением тубулярной базальной мембраны; незначительная очаговая интерстициальная лимфоплазматическая инфильтрация. PAS-реакция; увеличение x100



Расширение мезангиального пространства за счет Jones'-положительного внеклеточного матрикса; бледное окрашивание обильной цитоплазмы эпителия канальцев; очаговая атрофия канальцев с утолщением тубулярной базальной мембраны. Импрегнация солями серебра по Джонсу; увеличение x100.



Бледное окрашивание обильной цитоплазмы эпителия канальцев.  
Импрегнация солями серебра по Джонсу; увеличение x400.



Мезангиальные ярко-фуксинофильные гломерулярные депозиты.  
Окраска трихромом по Массону; увеличение x400.

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

Выраженная мезангиальная крупногранулярная сливная экспрессия С3.  
ИФ на свежемороженых срезах.

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

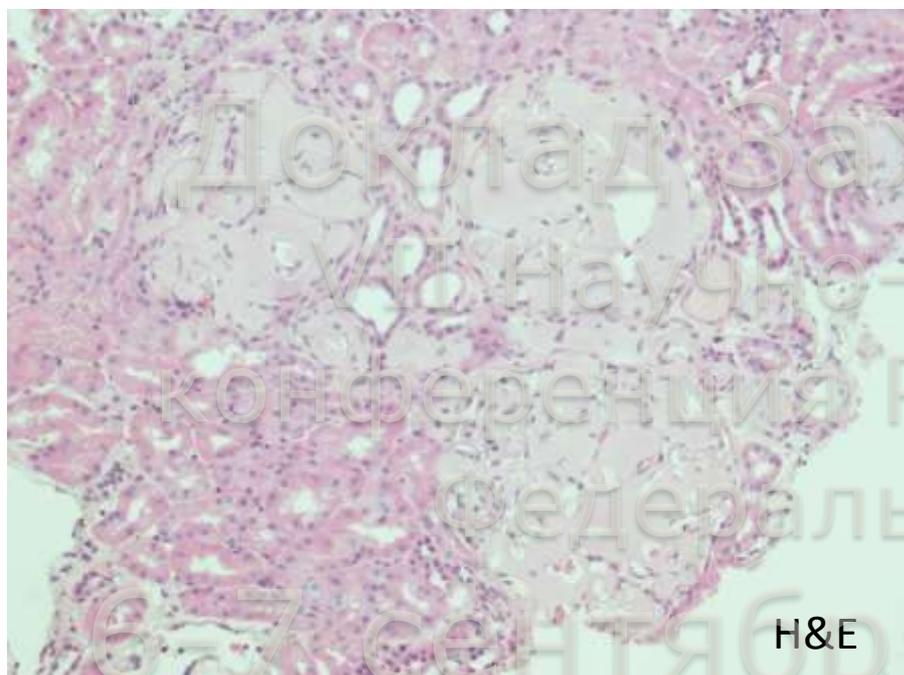
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

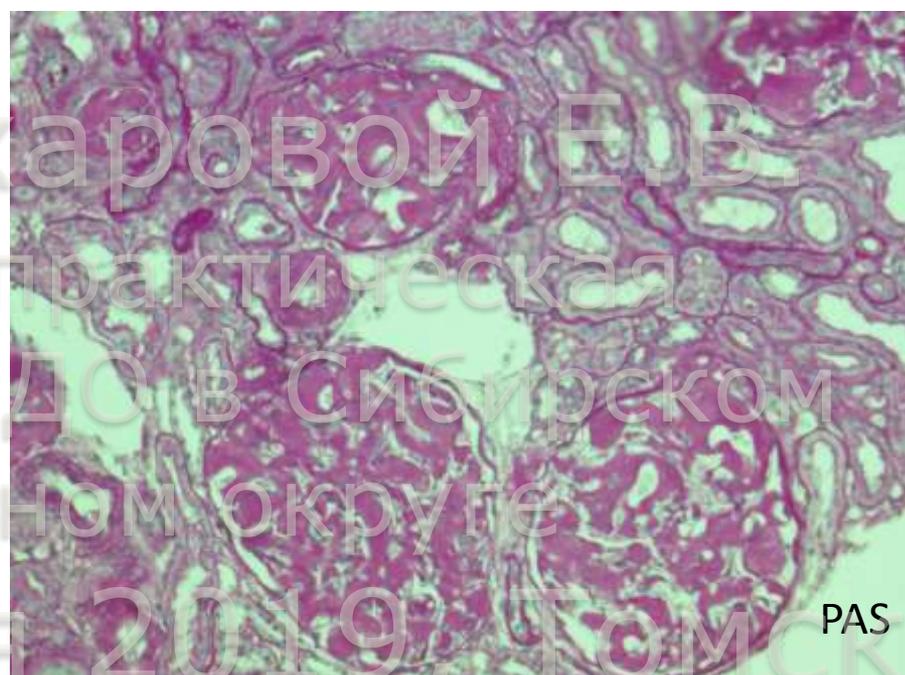
Выраженная гранулярная и капельная экспрессия легкой цепи Карра в цитоплазме эпителия каналцев. ИФ на обработанных проназой парафиновых срезах.

## Подходы к лечению

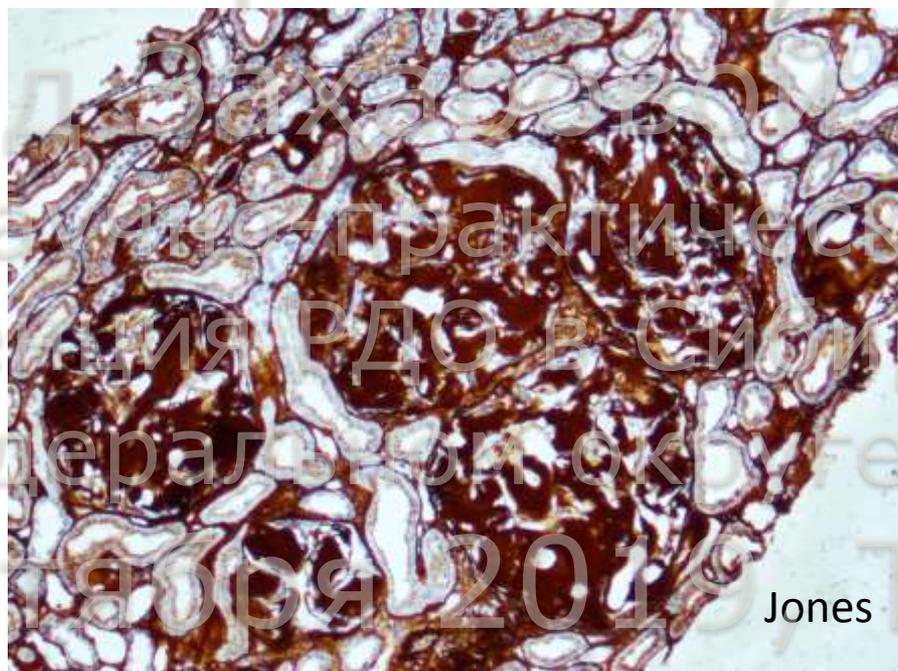
- ❑ Поскольку причиной МГПЗ является клон В-клеток, лечение заключается в эрадикации этого клона, продуцирующего моноклональные ИГ
- ❑ Несмотря на то, что такие клоны обычно обладают низкой степенью злокачественности, лечение показано для того, чтобы предотвратить снижение почечной функции или рецидив заболевания в трансплантате
- ❑ Наиболее тяжелым и частым поражением является AL амилоидоз, при котором часто наблюдается также поражение сердца, обуславливающее высокую смертность
- ❑ Около 20% больных (без тяжелого поражения сердца) могут быть кандидатами для ТАСК, остальные больные могут получать терапию на основе мелфалана или циклофосфида, а при более тяжелых стадиях ХБП – на основе бортезомиба, в сочетании с дексаметазоном



H&E



PAS



Jones

Congo  
red



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

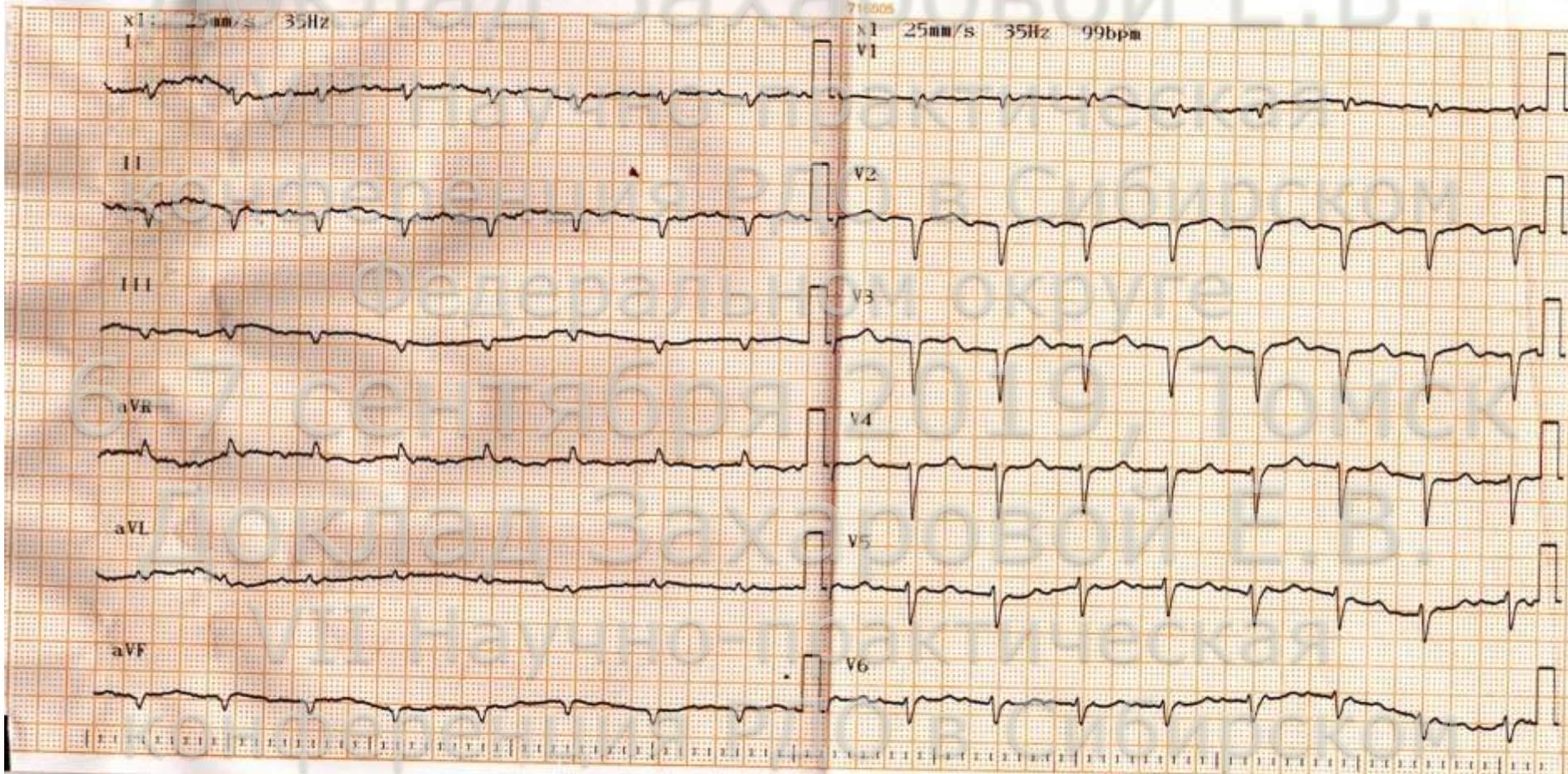
6-7 сентября 2019, Томск

FLC-λ

FLC-λ



Доклад Захаровой Е.В.



6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

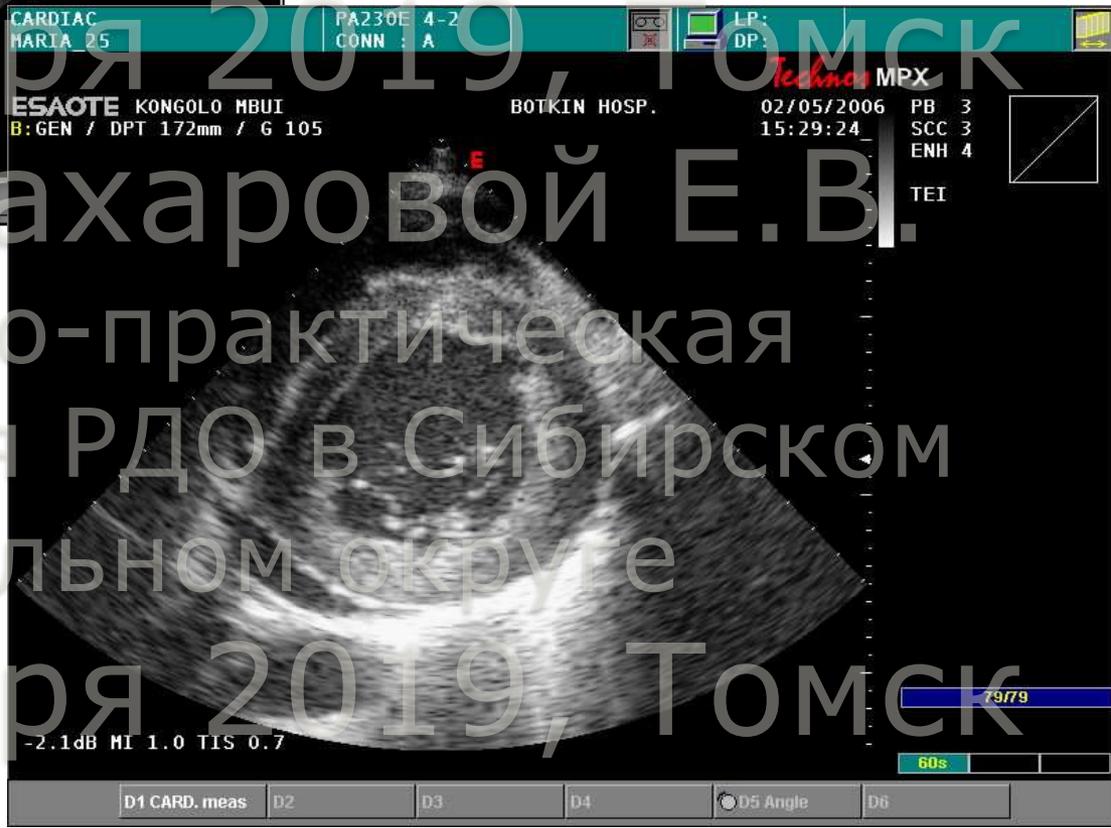
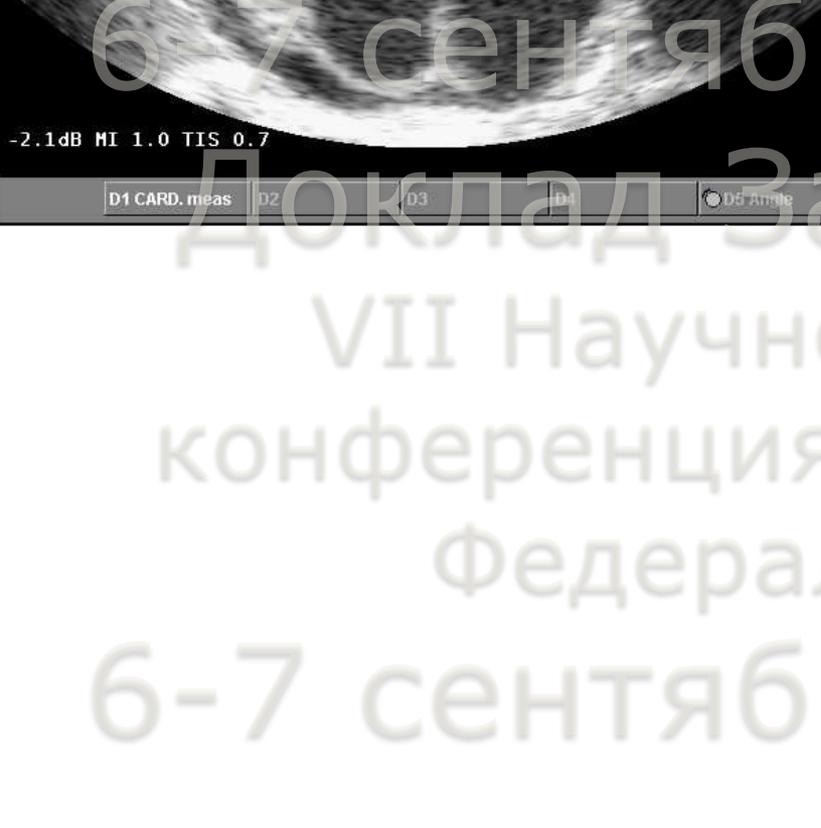
VI Научно-практическая

конференция ИО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

какой



Доклад Захаровой Е.В.

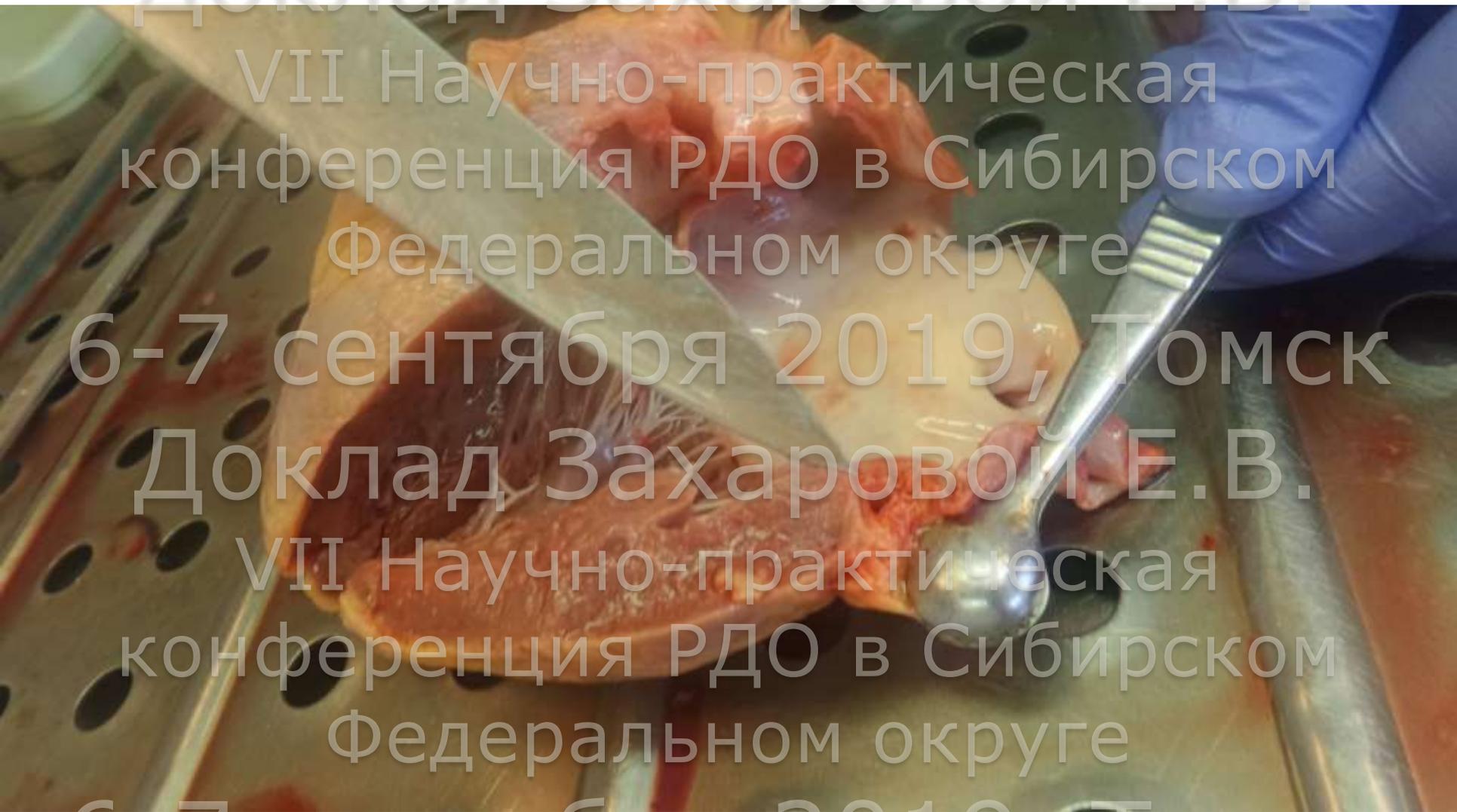
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

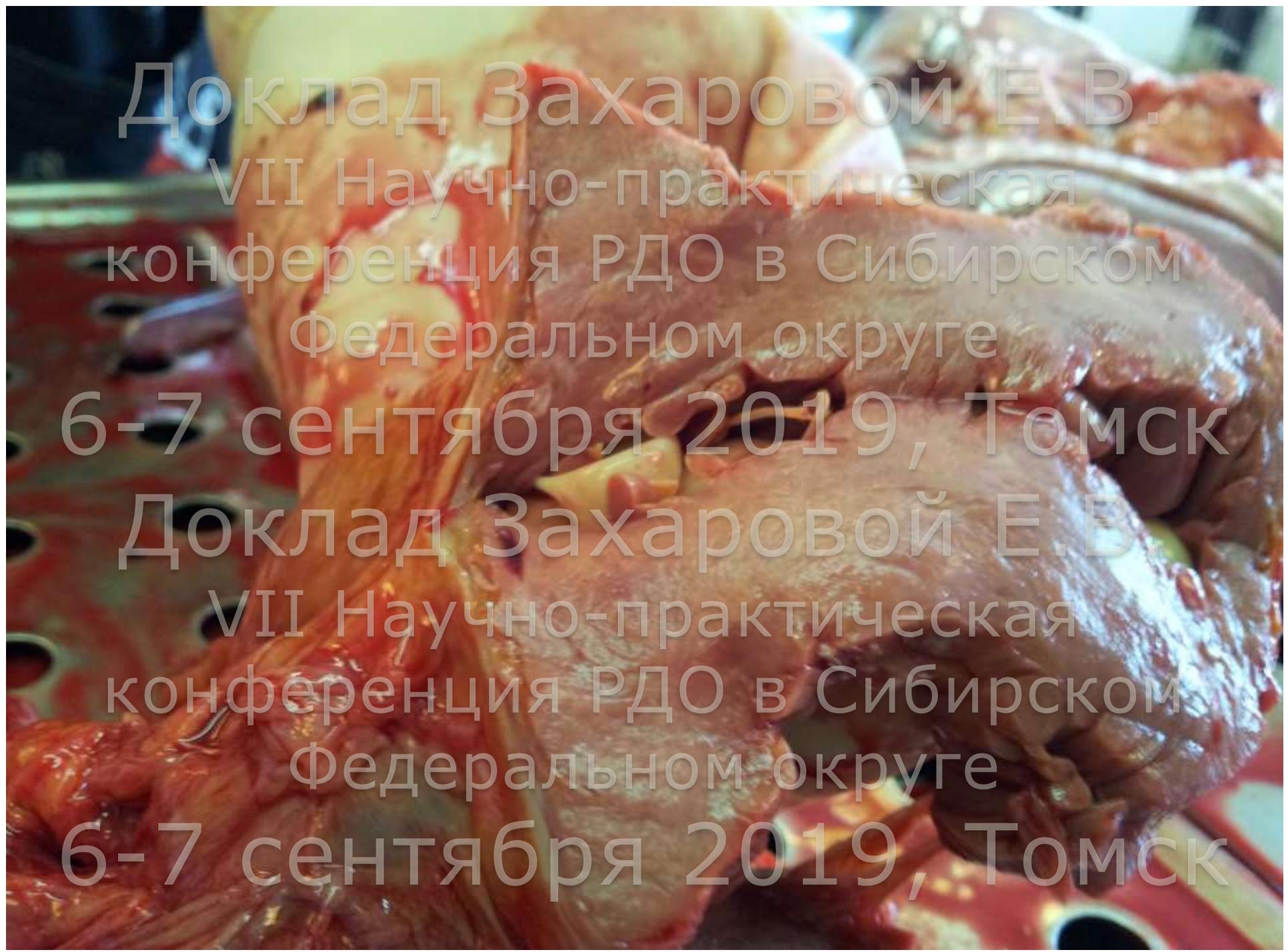
Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск







Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

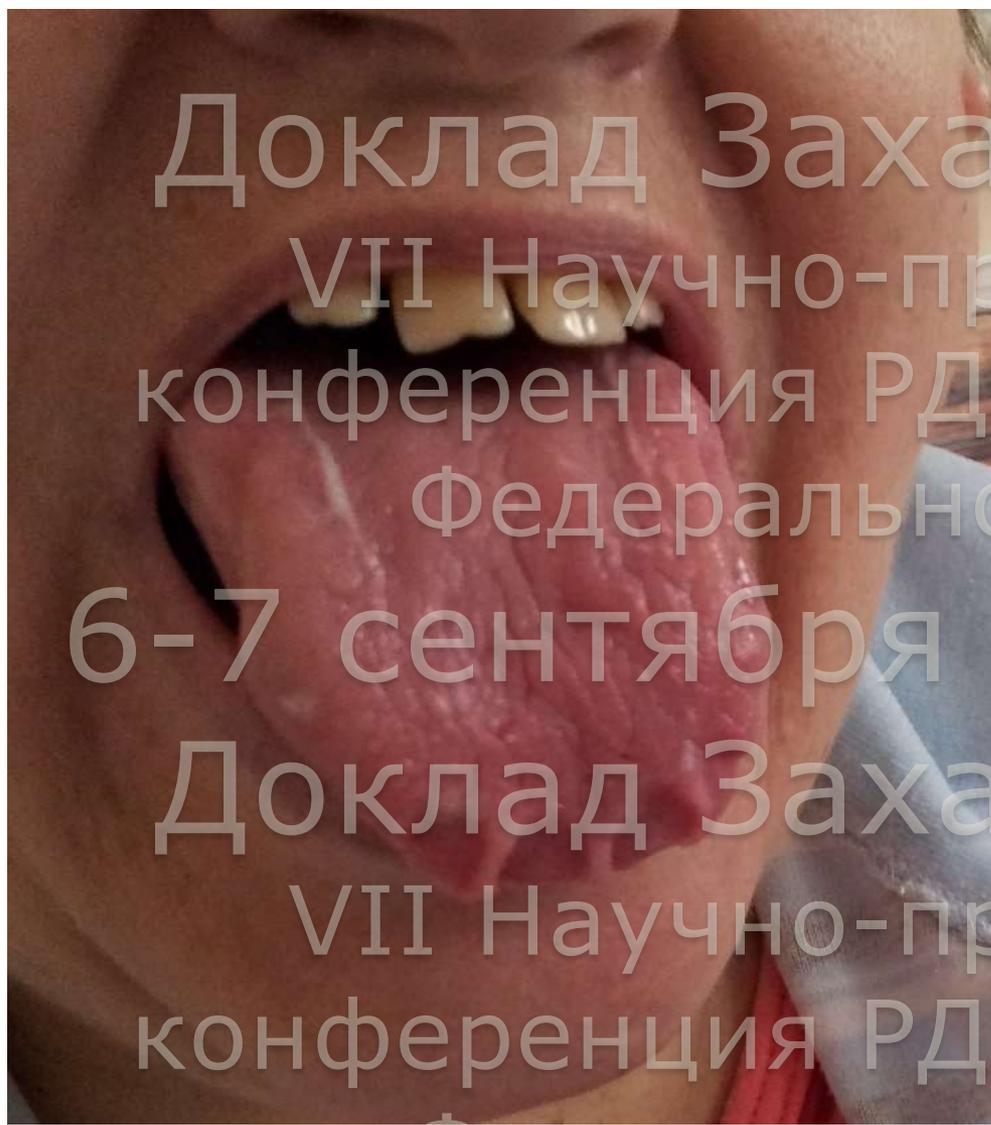
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск





Доклад Захаровой Е.В.

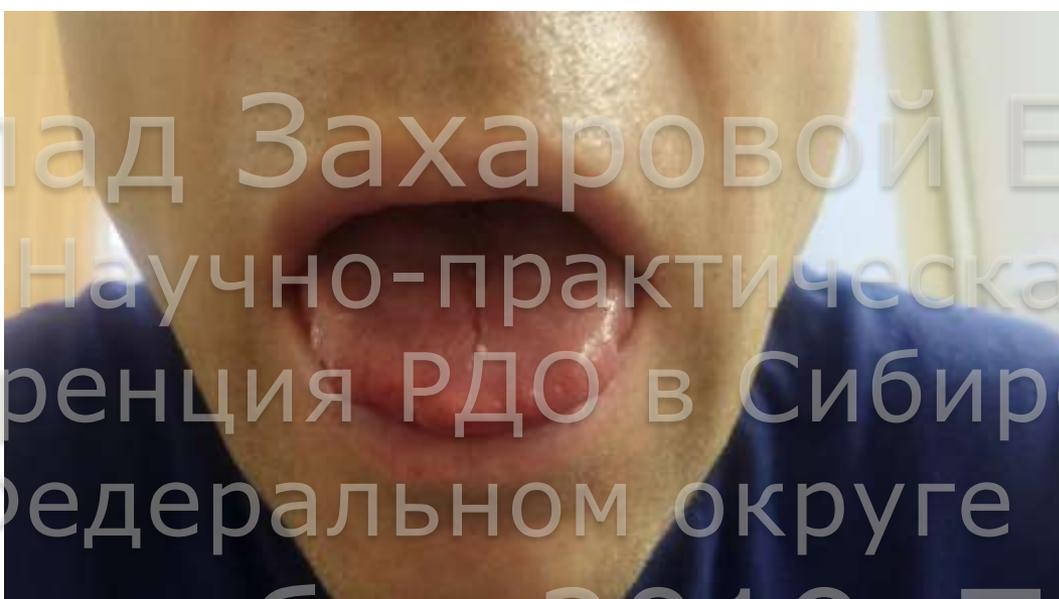
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

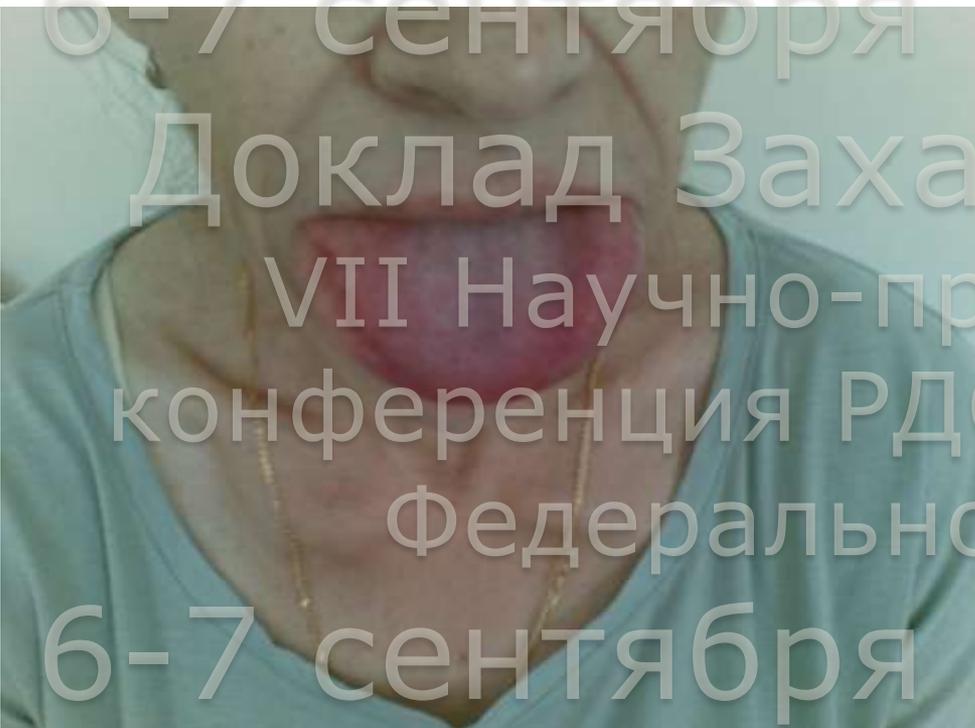
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

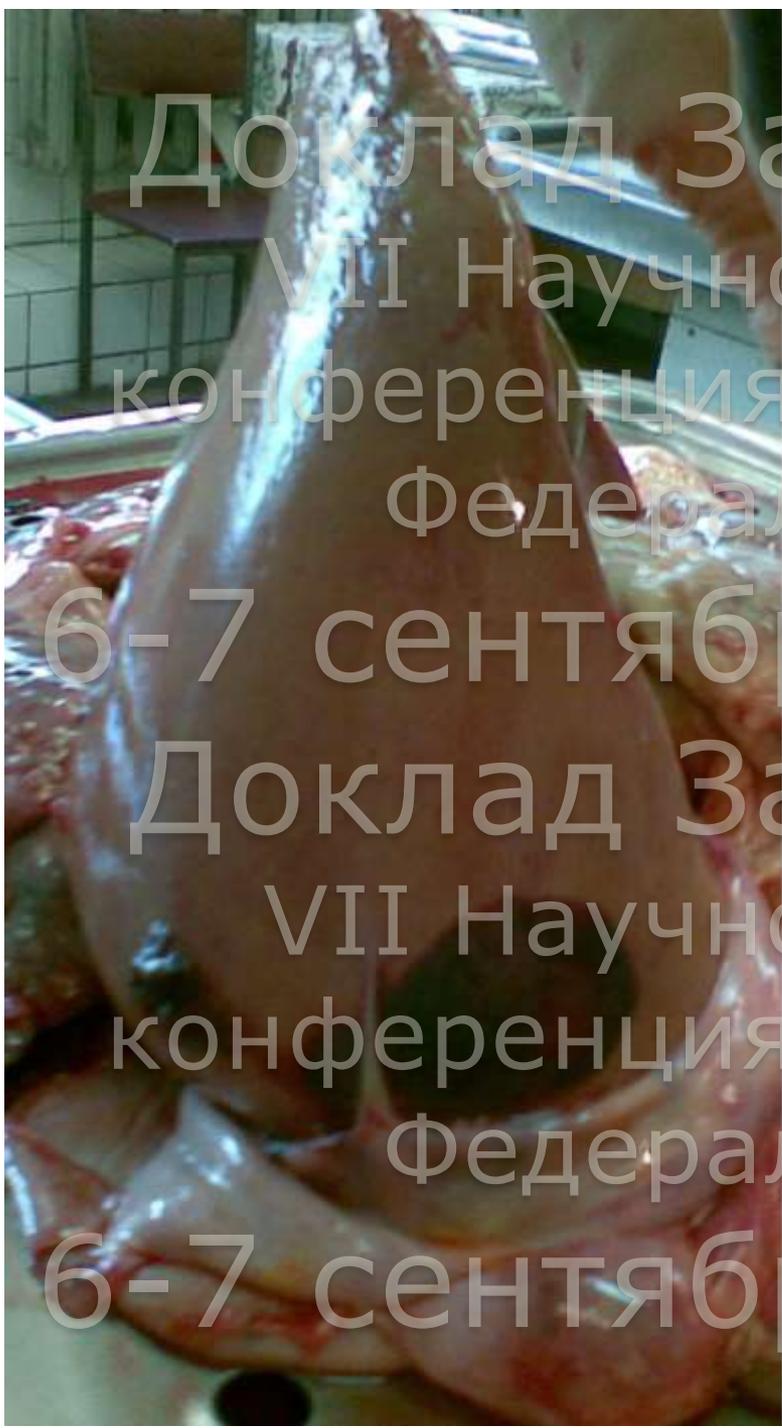


Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск





Доклад Захаровой Е.В.

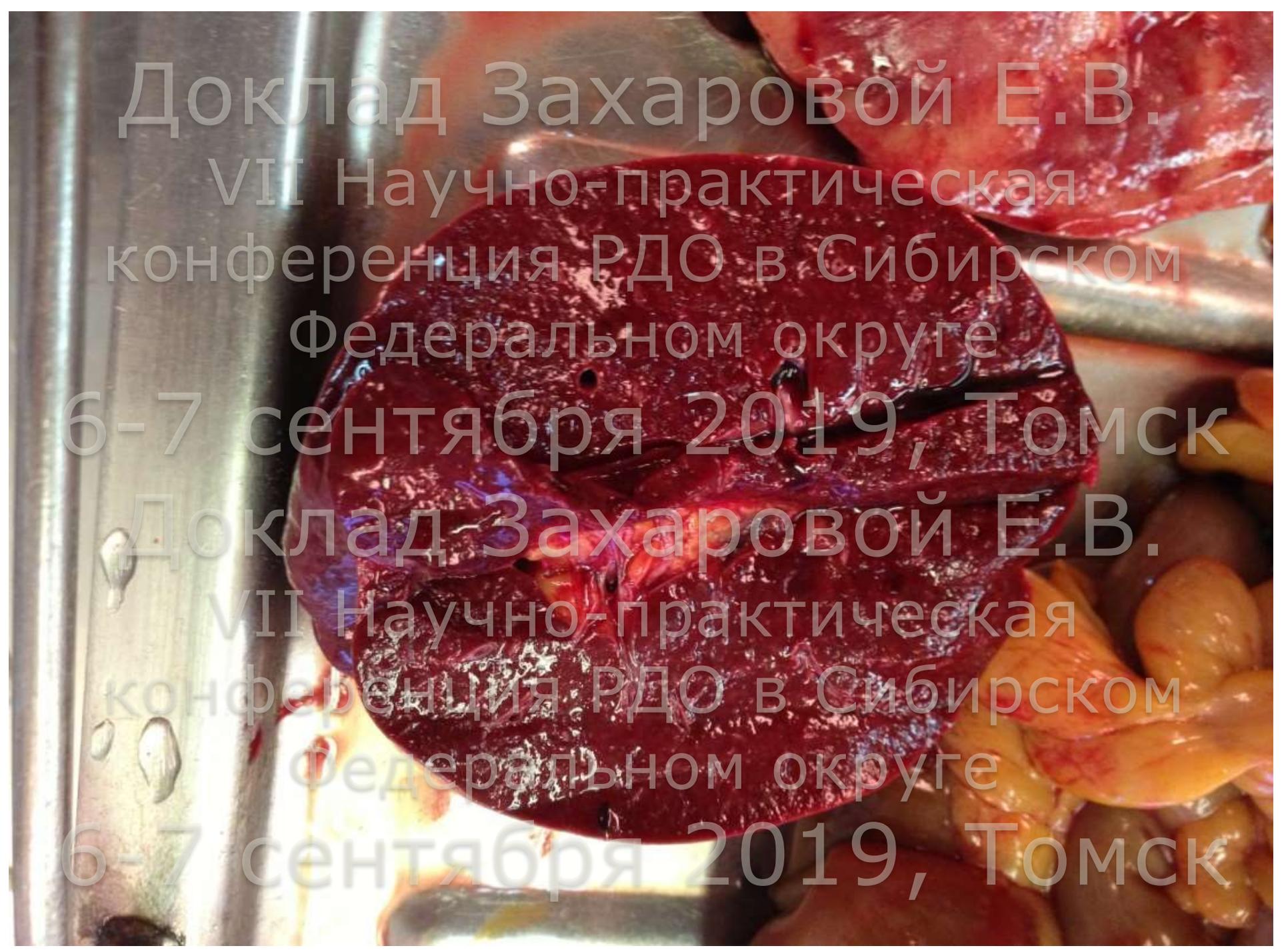
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

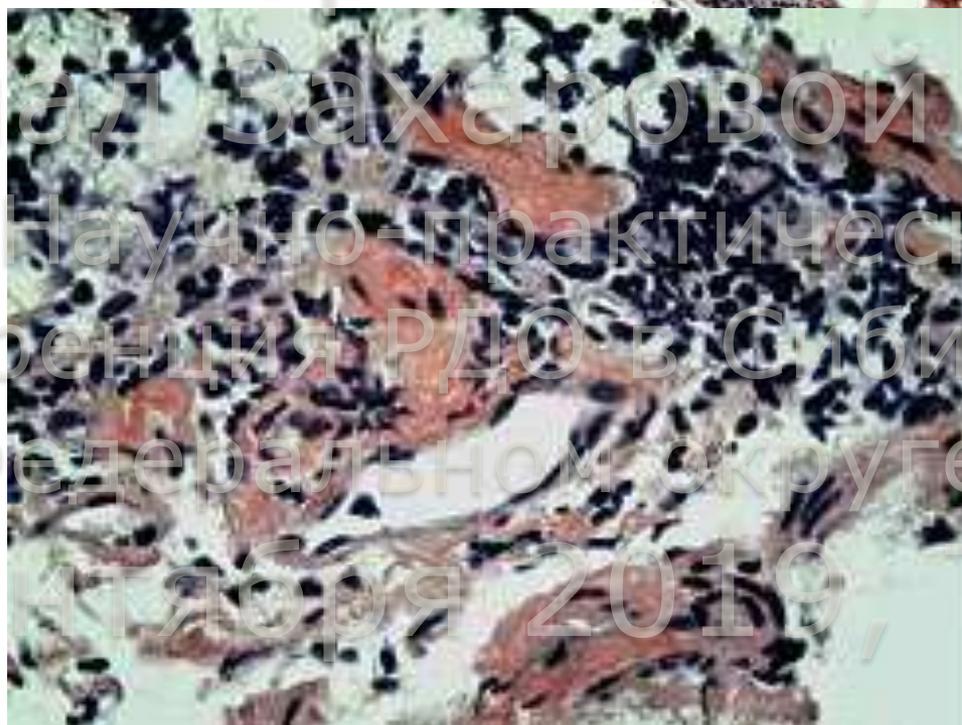
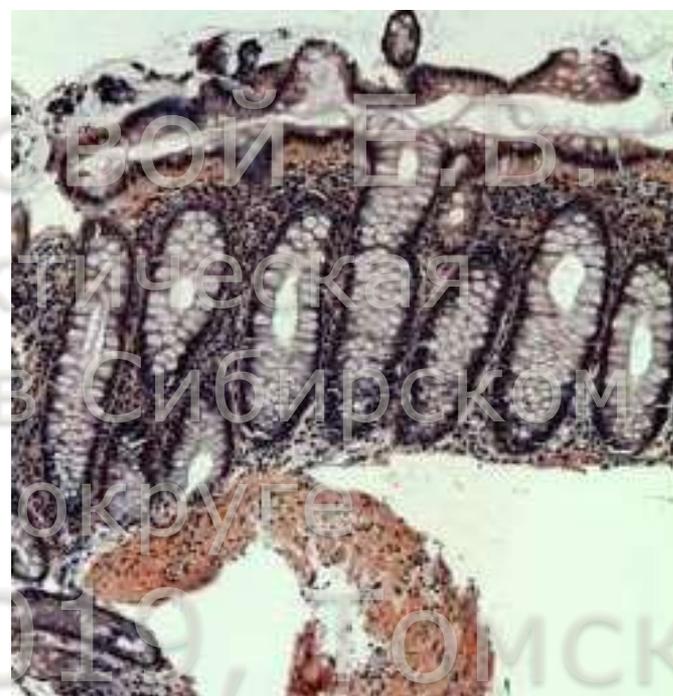
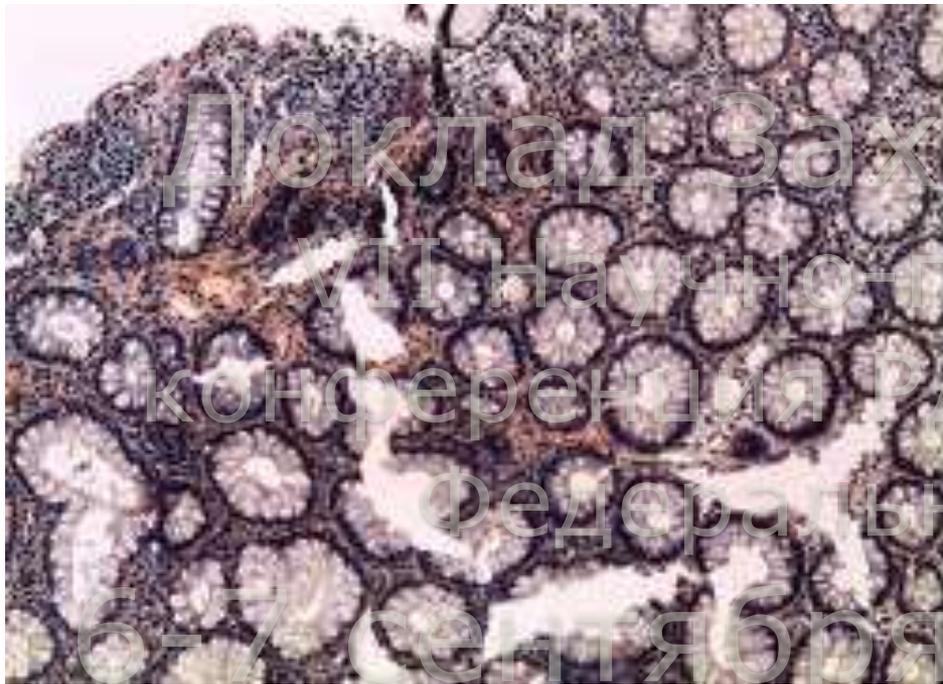
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

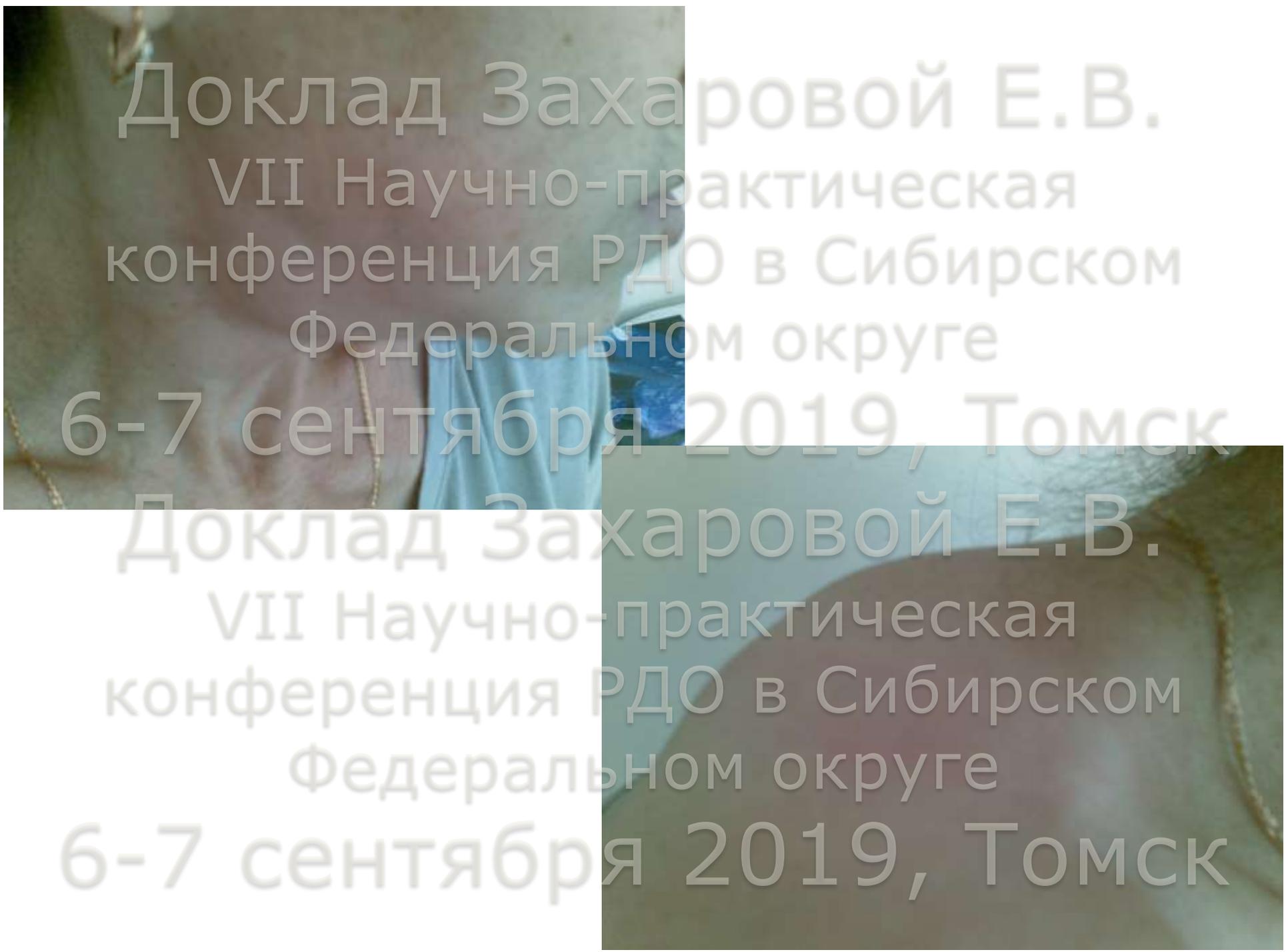
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

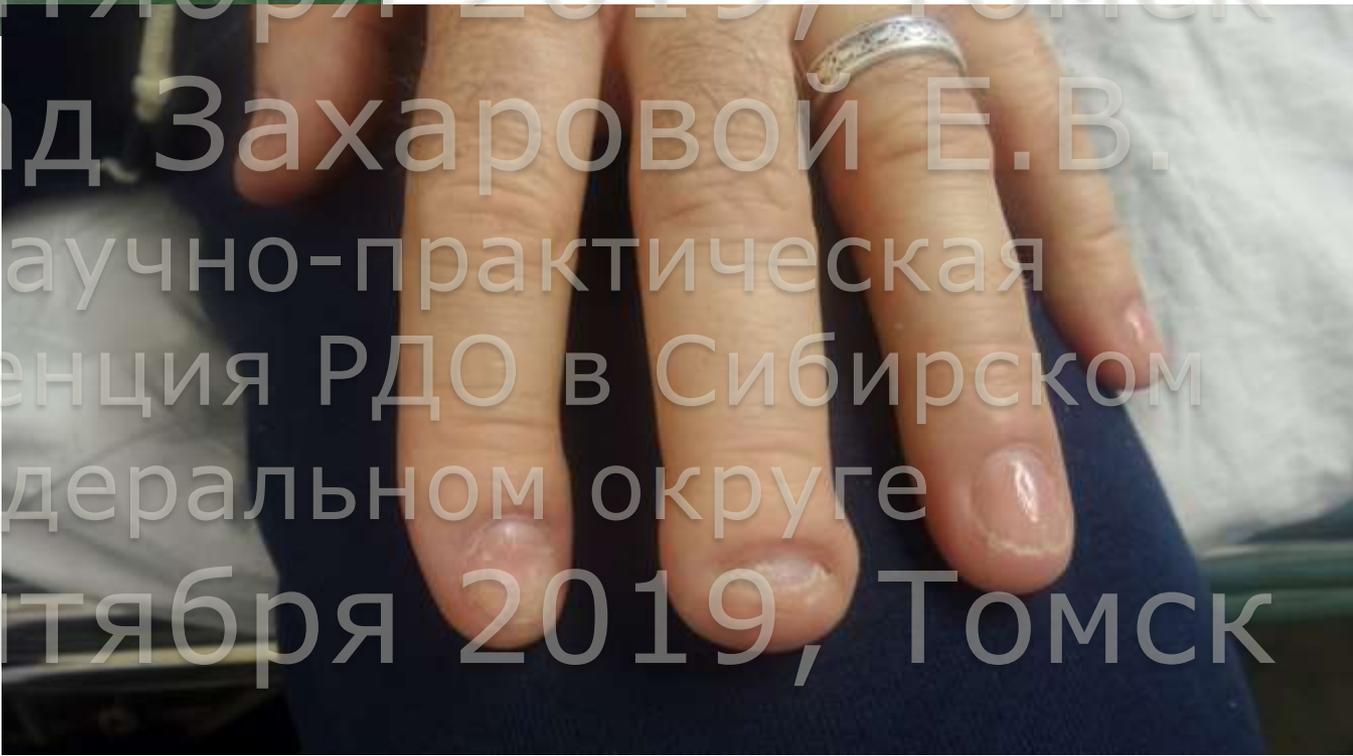
Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

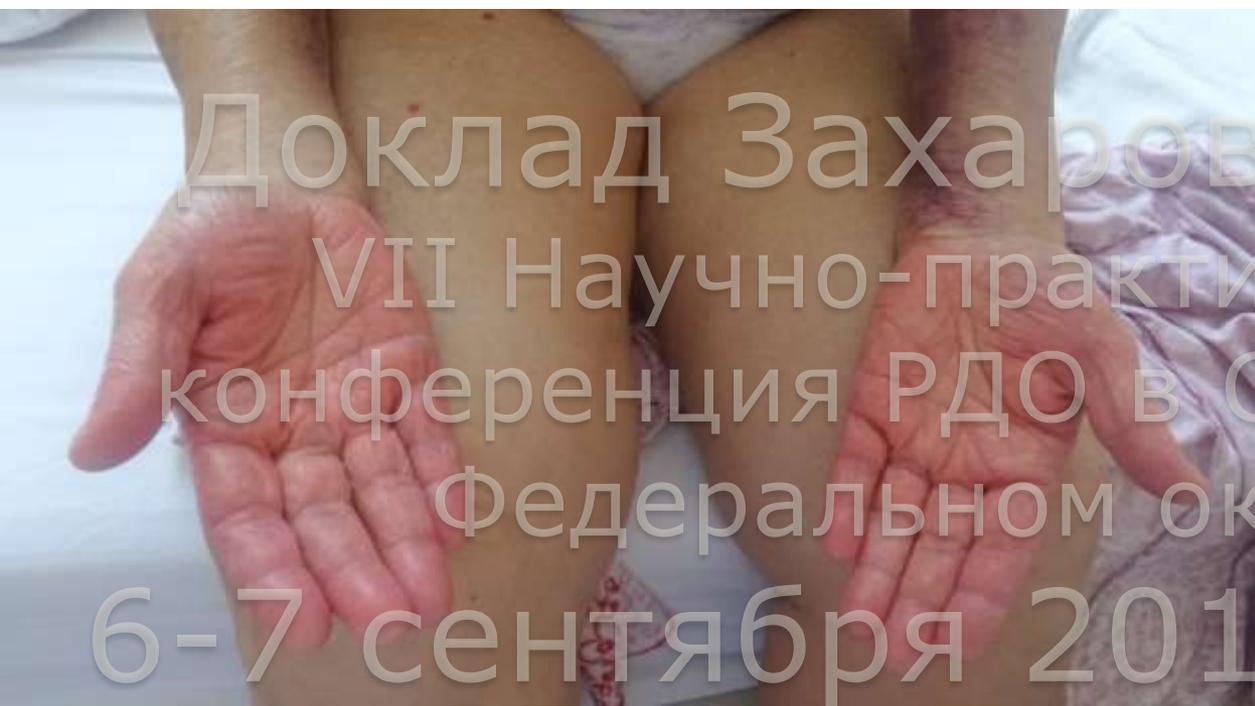
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



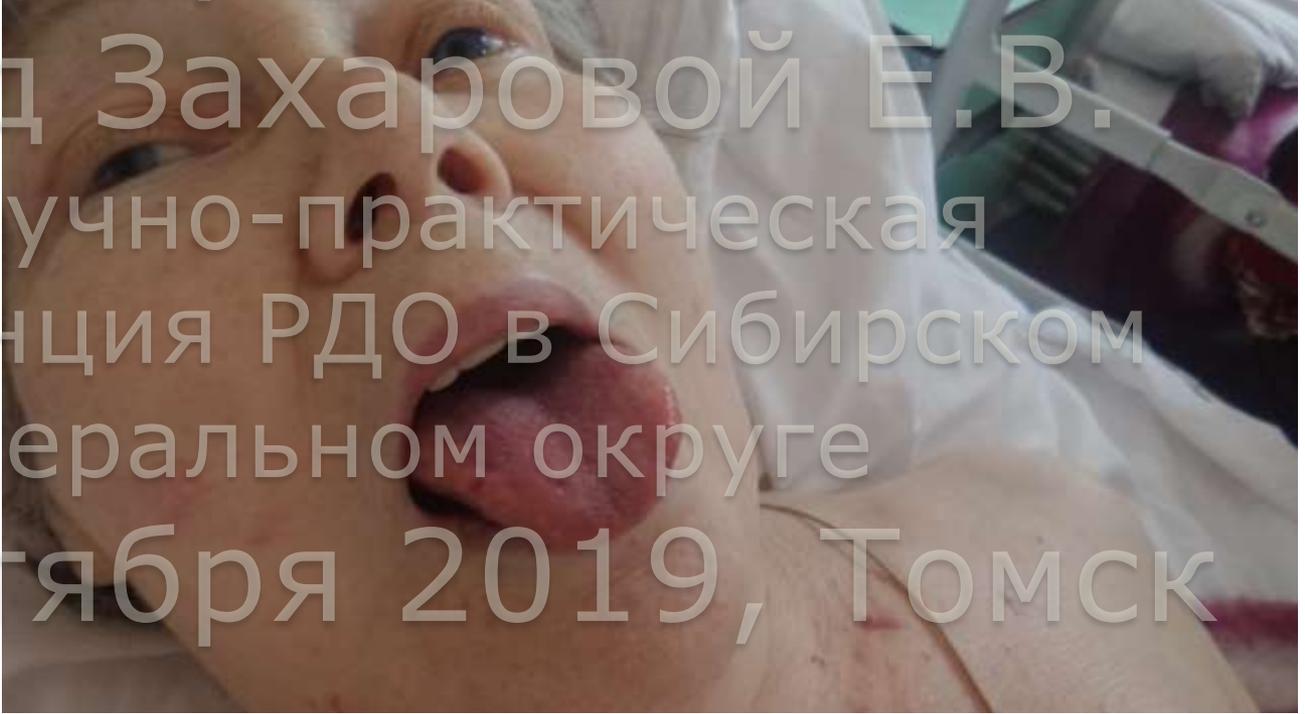
Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



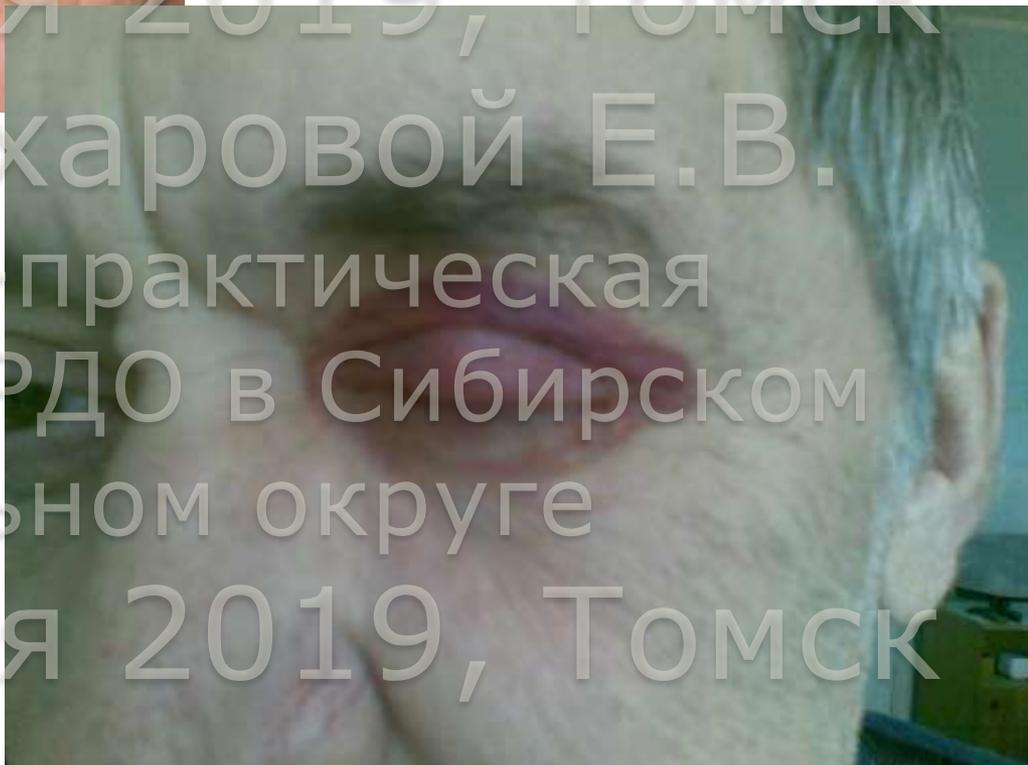
Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

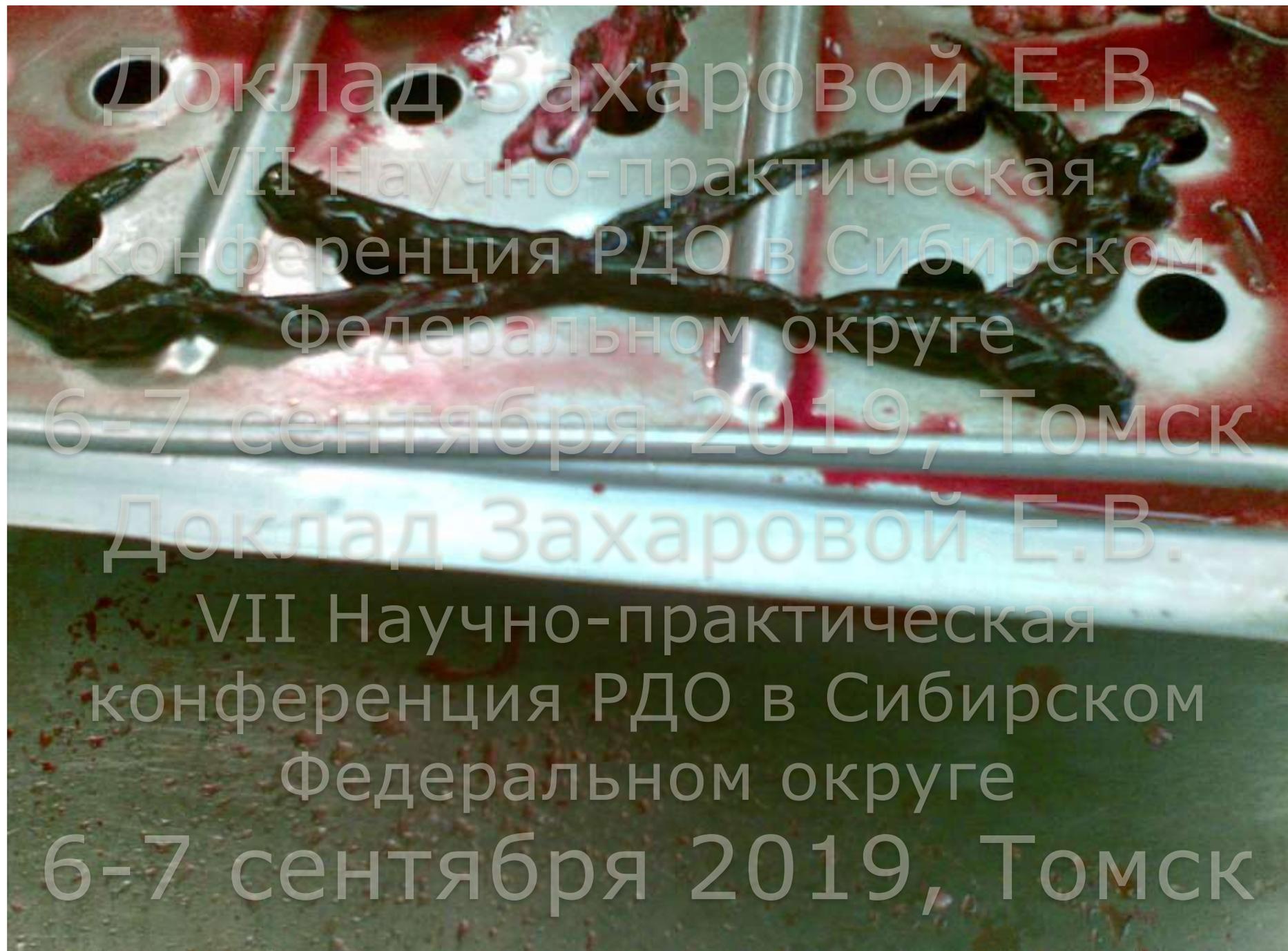
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

## Схемы химиотерапии AL амилоидоза:

- ❑ Схема MDex. Мелфалан 0,2 мг/кг/сутки + дексаметазон 40 мг/сутки. Оба препарата назначаются внутрь, и даются 4 дня подряд, в дни с 1 по 4 каждого цикла (цикл 28 дней, перерыв между завершением приема препаратов и началом следующего цикла - 24 дня). При выраженных побочных эффектах от больших доз дексаметазона можно снизить его дозу до 20 мг/сутки.
- ❑ Схема CyBorD. Бортезомиб 1,0-1,3 мг/м.кв поверхности тела в сутки подкожно дни 1-4-8-11, циклофосфан 300 мг/м.кв поверхности тела (в среднем 500 мг) в сутки внутрь дни 1-8-15, дексаметазон 40 мг/сутки внутрь дни с 1 по 4, с 9 по 12 и с 17 по 20, весь цикл 28 дней, перерыв между последним днем приема и началом следующего цикла - 8 дней
- ❑ Схема VD. Бортезомиб 1,0-1,3 мг/м.кв поверхности тела подкожно дни 1-4-8-11, дексаметазон 40 мг/сутки внутрь в дни с 1 по 4 и с 9 по 12, циклы по 21 день, то есть перерыв между последним днем приема и началом следующего цикла - 9 дней. Таких циклов 2. Затем еще 2 цикла бортезомиб 1,0-1,3 мг/м.кв поверхности тела подкожно дни 1-4-8-11, дексаметазон 40 мг/сутки внутрь в дни с 1 по 4, то есть перерыв между последним введением бортезомиба в цикле и началом следующего цикла 10 дней.

- ❑ При болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов лечение базируется на стадии ХБП. При ХБП 1-3 стадии инициальная терапия должна проводиться на основе бортезомиба, с последующим применением высоких доз мелфалана и TACK (у отдельных больных без тяжелых экстраренальных проявлений). У пациентов, не являющихся кандидатами для TACK, возможно применение только режимов на основе бортезомиба
- ❑ При ХБП 4-5 стадии вероятность восстановления почечной функции крайне мала, лечение не показано, за исключением случаев с тяжелыми экстраренальными проявлениями, или если планируется трансплантация почки
- ❑ При проксимальной тубулопатии легких цепей прогрессирование обычно очень медленное и риски, ассоциированные с ХТ могут превышать риски прогрессирования ХБП
- ❑ Для еще более редких вариантов, таких как иммунотактоидный ГН, пролиферативный ГН с моноклональными депозитами ИГ и других целью лечения также является эрадикация клона. Выбор схемы лечения зависит от характера клона – лимфоцитарного или плазматочного

6-7 сентября 2019, Томск

- 49 больных - 26 (53%) мужчин и 23 (47%) женщины
- Медиана возраста на момент установки диагноза 59 [31; 75] лет
- У 46 пациентов был диагностирован AL амилоидоз, у 2 пациентов – БОМИГ, и у одной пациентки имело место сочетание AL амилоидоза и БОМИГ.
- Медиана длительности от ретроспективно установленного начала заболевания 12 месяцев [6; 24]

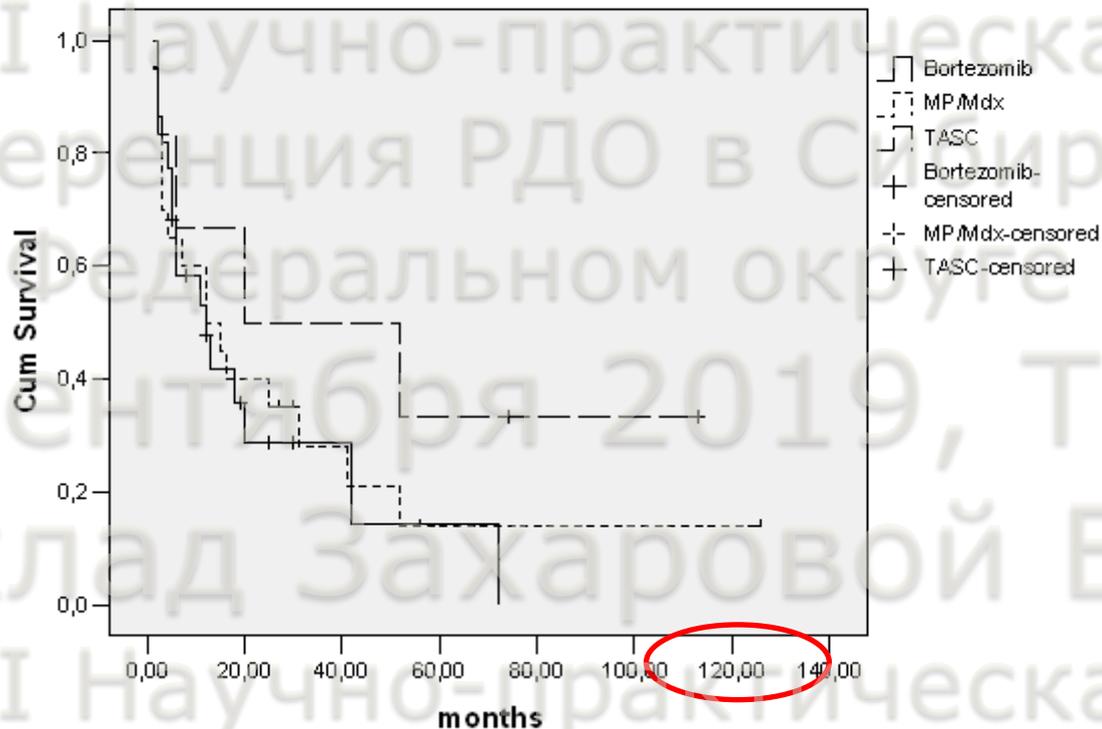
<b>Клинические проявления на момент установки диагноза</b>	
<b>Только почки n (%)</b>	<b>14 (28.5)</b>
<b>Почки и сердце n (%)</b>	<b>11 (22.4)</b>
<b>Почки, сердце и другие органы n (%)</b>	<b>24 (48.9)</b>
<b>Нефротический синдром n (%)</b>	<b>39 (79.5)</b>
<b>Медиана протеинурии г/л</b>	<b>5.0 [3.2; 6.7]</b>
<b>ХБП 2-4 стадии n (%)</b>	<b>23 (46.9)</b>
<b>Медиана креатинина мкмоль/л</b>	<b>121.5 [95.2; 176.7]</b>
<b>Нефротический синдром + ХБП 2-4 стадии n (%)</b>	<b>16 (32.6)</b>

## Результаты лечения и исходы

	Всего n 49	Мелфалан n 20	Мелфалан + ТАСК n 7	Бортезомиб n 22	P
Гематологическая ремиссия (%)	23 (46.9)	8 (40.0)	6 (85.7)*	9 (40.9)	<0.05
Органная ремиссия n (%)	18 (41.8)	8 (40.0)	3 (42.8)	7 (31.8)	NS
Без эффекта n (%)	26 (53.0)	12 (60.0)	1 (14.2)*	13 (59.1)	<0.05
Живы, не на диализе n (%)	12 (24.4)	4 (20.0)	2 (28.5)	6 (27.2)	NS
Потеряны из наблюдения n (%)	10 (20.4)	3 (15.0)	0 (0)	7 (31.8)	NS
Переведены на диализ n (%)	7 (14.2)	4 (20.0)	0 (0)	3 (13.6)	NS
Умерли n (%)	20 (40.8)	9 (45.0)	5 (71.4)	6 (27.2)*	<0.05
• СПОН	6	3	1	2	
• ОССН	6	1	0	5	
• ОНМК	2	2	0	0	
• Сепсис	3	1	2	0	
• Онкозаболевания после ХТ	3	1	2	0	

Е.В. Захарова, Е.С. Столяревич, О.А. Воробьева и соавт.  
Тезисы Конгресса АНННГ 2016

## 5-летняя кумулятивная выживаемость при различных видах ХТ



- 5-летняя кумулятивная выживаемость (определявшаяся как выживаемость больных и почечная выживаемость) составила 14%, 33% и 14% для подгрупп 1, 2 и 3 соответственно – различия NS
- Тенденция к улучшению выживаемости больных в подгруппе пациентов, получавших бортезомиб (подгруппа 3) – 70%, и к увеличению почечной выживаемости у пациентов, перенесших TASC (подгруппа 2) – 100%

*Е.В. Захарова, Е.С. Столяревич, О.А. Воробьева и соавт.  
Тезисы Конгресса АНННГ 2016*

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

за предоставленные  
морфологические иллюстрации

Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

**Вопросы?**