

Главный военный клинический госпиталь им.
Н.Н.Бурденко
Гематологический центр



**Влияние особенностей
моноклональной секреции
парапротеинов на
функционирование почек у
пациентов с
лимфопролиферативными
заболеваниями**

Писаревская О.Н.



Заболевания с секрецией парапротеинов

предзаболевания - моноклональная гаммапатия неясного значения (в том числе транзиторная парапротеинемия, доброкачественная парапротеинемия), асимптоматическая (тлеющая) миелома;

онкогематологические заболевания - множественная миелома (ММ), солитарная плазмоцитома, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), неходжкинские лимфомы (НЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), болезнь тяжелых цепей;

не онкологические заболевания – холодовая гемолитическая анемия, амилоидоз, склеромикседема, (микседематозный лишай), POEMS – синдром, криоглобулинемия с продукцией моноклонального ревматоидного фактора, аутоиммунный тиреоидит Хашимото.



**При лимфопролиферативных
заболеваниях пролиферация
опухолевого клона
сопровождается секрецией
моноклонального белка
(парапротеина)**



**Заболевания, сопровождающиеся
секрецией парапротеинов, протекают
с поражением почек**

**Парапротеинемические нефропатии –
поражение структур нефрона
моноклональным иммуноглобулином
и/или его фрагментами с большой
вариабельностью патоморфологических и
клинических проявлений**

Моноклональный иммуноглобулин (парапротеин)

иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой плазматической клеткой.

Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов в тысячи раз превосходит уровень физиологической потребности.



Парапротеин

Парапротеин секретируемый злокачественным клоном может быть представлен

- в виде молекул интактного иммуноглобулина;
- свободных легких цепей (СЛЦ);
- их сочетания.

Плазматические клетки синтезируют пять изотипов тяжелых цепей и два типа легких – κ и λ СЛЦ.

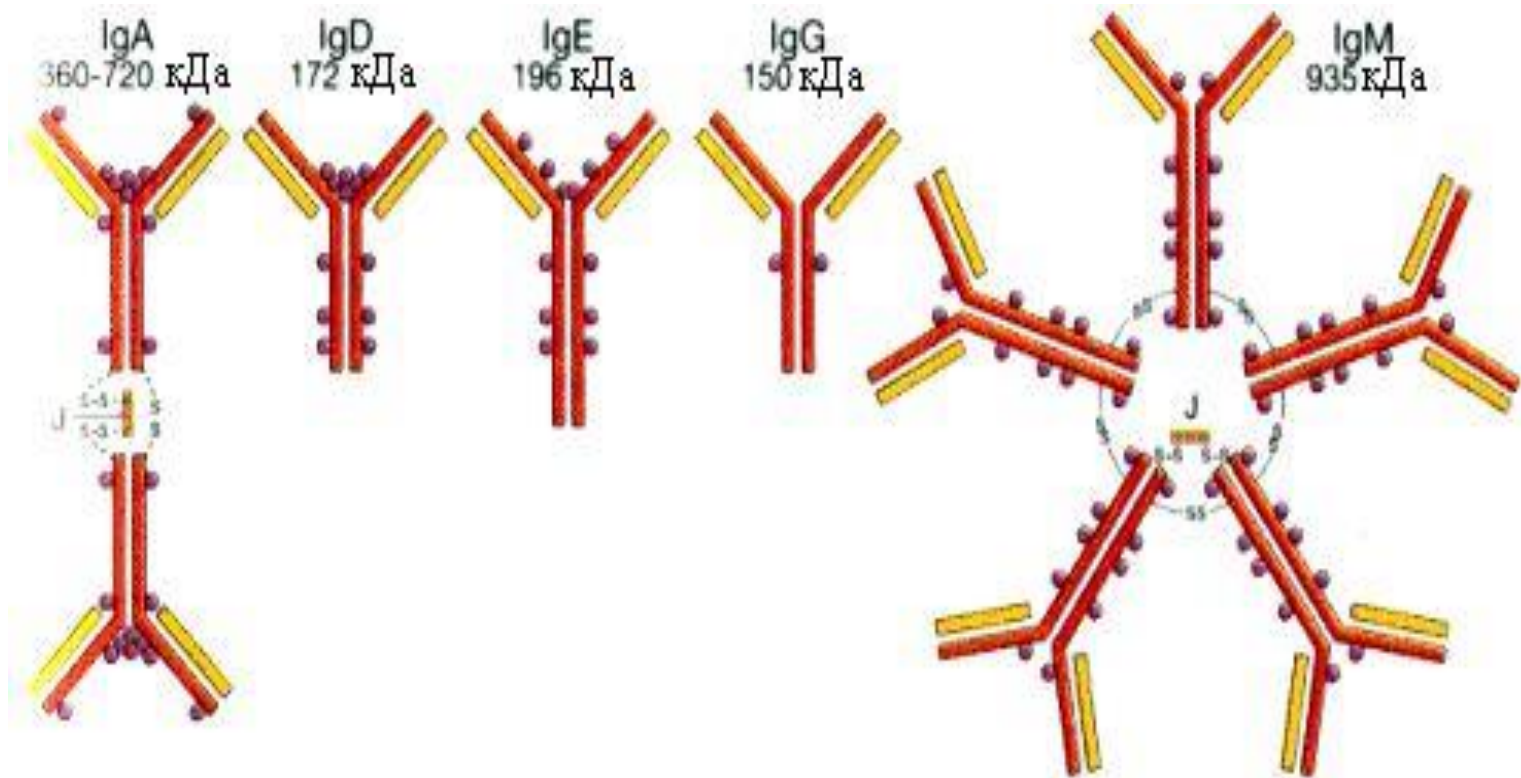
Клеток продуцирующих κ -СЛЦ в 2 раза больше.

Willrich M. A., Katzmann J. A. Laboratory testing requirements for diagnosis and followUp of multiple myeloma and renal plasma cell dyscrasias. Clin Chem Lab Med. 2016

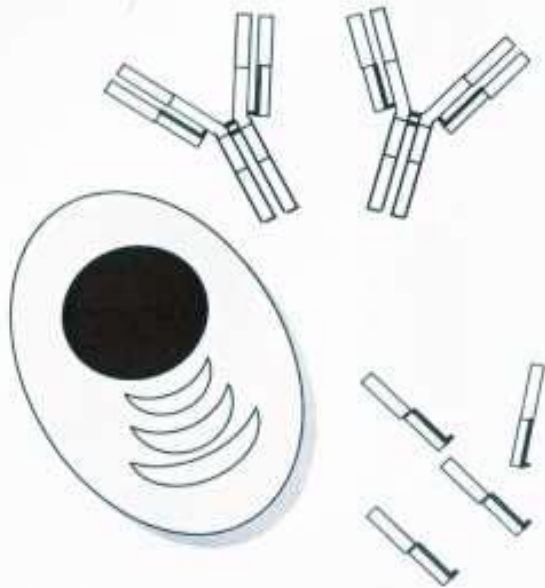
Плазматические клетки секретируют больше легких цепей чем тяжелых, что обеспечивает нормальное формирование молекулы иммуноглобулина. СЛЦ не вошедшие в состав молекул иммуноглобулина высвобождаются в кровь, затем фильтруются и метаболизируются почками. Циркулирующие в крови СЛЦ могут формировать гомодимеры – белок Бенс-Джонса.

Dispenzieri A., Kyle R. et al. IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders . Leukemia. 2009

Изотипы иммуноглобулинов



СЛЦ



Каппа

- Мономерные
- 25 кДа
- 40% выводится почками
- период полужизни 2-3 ч



Лямбда

- Димерные
- 50 кДа
- 20% выводится почками
- период полужизни 4-6 ч



Повреждение почек – распространенное осложнение ММ.

Частота достигает 60-90%.

Бессмельцев С. С. Множественная миелома, 2016

Почечная недостаточность развивается у 20–40 %
пациентов с ММ.

Прогностически неблагоприятный фактор, 2-я по частоте
причина смерти больных после инфекционных
осложнений.

Dispenzieri A., Kyle R. et al. IMWG. International Myeloma Working Group
guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders . Leukemia. 2009

- 50% больных с впервые выявленной ММ имеют почечные повреждения;
- 20% - почечную недостаточность;
- 10% - нуждаются в гемодиализе.

B. Wirk, 2011

Варианты поражения почек при ММ

- Миеломная нефропатия (цилиндр -нефропатия, cast-нефропатия) – основная причина ОПП (60-80%)
- AL-амилоидоз в 10-20%
- Болезнь депозитов легких цепей в 5-10%

Редкие варианты:

- парапротеин-ассоциированный ГН
- иммунотактоидная нефропатия
- синдром Фанкони
- плазмноклеточная инфильтрация

Leung N., Nasr S., Advances in Chronic Kidney Diseases 2014; 21 (1)

Миеломная нефропатия (синонимы цилиндр-нефропатия, cast-нефропатия)

- наиболее частый вариант поражения почек при множественной миеломе (ММ)
- обусловленный секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса)
- образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев
- развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Морфологические варианты

53 аутопсии , пациенты с ММ, III ст. Ig G, Ig A, Ig D, BJ, срок наблюдения 1-156 мес. медиана ОВ 49 мес., 11,3% на ХГД.

- cast – нефропатия 49,9%
- AL-амилоидоз 17,1%
- почечная кальцификация 10,1%
- бактериальные и грибковые инфекции почек 7,7%
- микротромбозы 7,7%

Сочетанное поражение

- cast + ММ-инфильтрация
- cast + амилоидоз
- cast + ММ – инфильтрация + амилоидоз

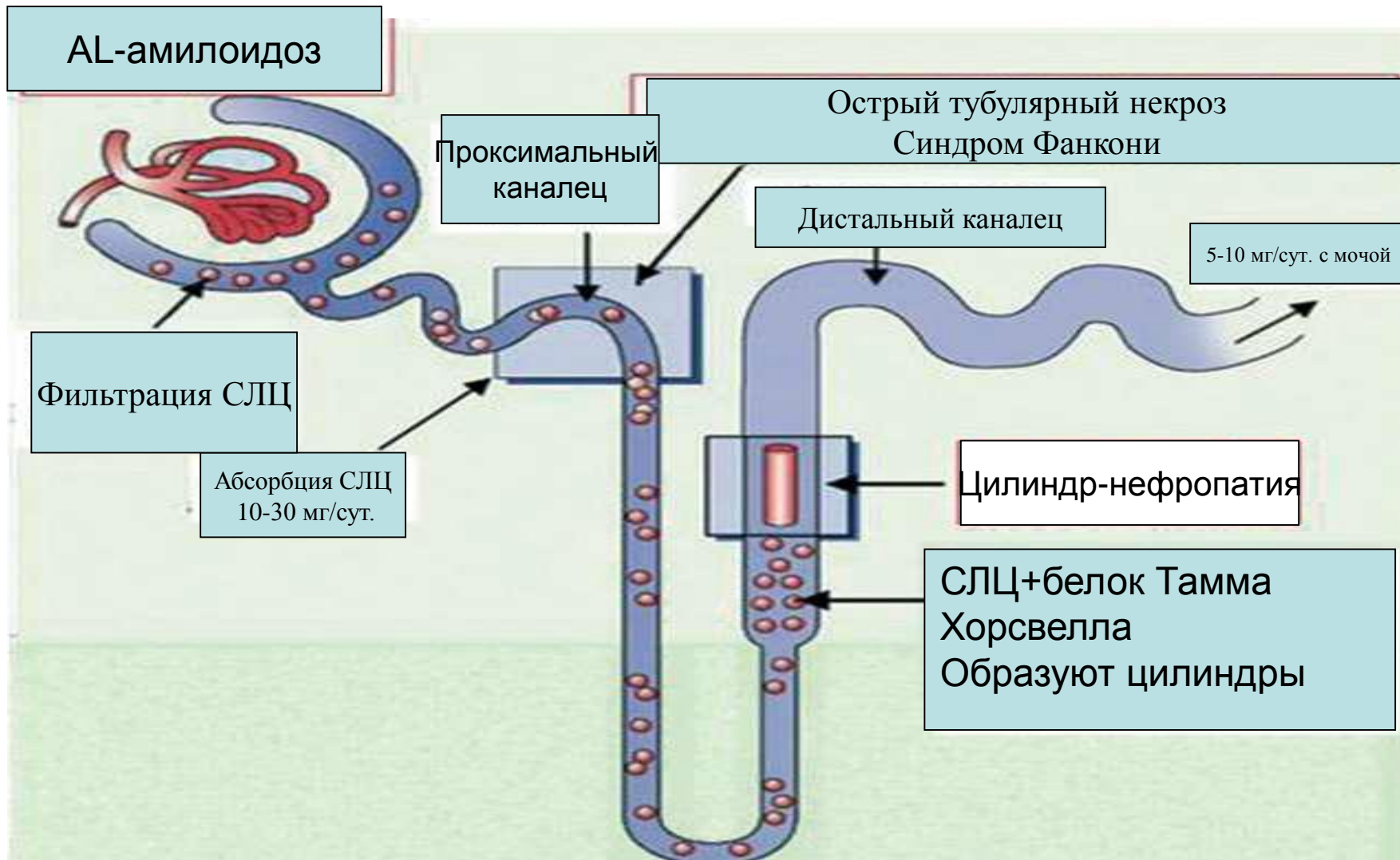
Патогенез МН

- **Дистальные канальца**
- □ ЛЦ взаимодействуют с ТНР,
- Провоцирующие факторы:
- дегидратация,
- низкое РН мочи,
- высокий Са,
- инфекция,
- фуросемид,
- НПВП, рентгеноконтрасты
- □ образование цилиндров, обструкция
- канальцев, тубулорексис

Морфологические изменения:

- **атрофия канальцев,**
- **интерстициальное воспаление,**
- **фиброз**

- **Проксимальные канальца**
- Чрезмерный эндоцитоз СЛЦ,
- СЛЦ активируют редокс-сигнальные пути
- апоптоза
- Увеличивают экспрессию NF-κB, что индуцирует синтез провоспалительных цитокинов
- Морфологические изменения: **тубулонекроз,**
- **воспаление, фиброз**



Основные факторы риска МН

- высокая секреция моноклональных ЛЦ
- риск развития МН увеличивается при концентрации моноклональных свободных ЛЦ в сыворотке более 500-1000 мг/л, количестве белка Бенс-Джонса в моче более 2 г/сутки
- при оценке концентрации свободных ЛЦ важно учитывать их соотношение. При ПН рекомендуют считать нормальным диапазон значений к/л свободных ЛЦ 0,37- 3,1 (без ПН — 0,26- 1,65)

Поражение почек при макроглобулинемии Вальденстрема

- наблюдается реже чем при ММ
- ассоциировано с опухолевым клоном, моноклональным иммуноглобулином М и СЛЦ
- Морфологические варианты:
 - тубулоинтерстициальная патология (включая cast-нефропатию)
 - гломерулопатии (обнаруживаются изменения типа гломерулосклероза, окклюзии клубочковых капилляров субэндотелиальными депозитами из иммуноглобулинов М, мембранопролиферативный гломерулонефрит)
 - инфильтрация почечного интерстиция лимфоидными клетками
 - амилоидоз
 - синдром Фанкони
 - тромботическая микроангиопатия
- Клинически поражение почек проявляется умеренной протеинурией и микрогематурией. В 80-90% выявляется белок Бенс Джонса, однако его количество бывает небольшим по сравнению с ММ. Массивная протеинурия и нефротический синдром встречаются в 5%, чаще развиваются при амилоидозе, могут быть проявлением гломерулонефрита.

Нефропатии при лимфомах

- ХЛЛ до 40%
- ДВККЛ и НК/Т- клеточной лимфоме до 20%
Kowalewska J., Nicosia R. F., Smith K. D., et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. Hum Pathol 2011
- ДВККЛ до 36,2%
- НК/Т- клеточной лимфома в 20%
- ХЛЛ всего в 3,7% случаев
Sun J., Yang Q., Lu Z. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. Am J Clin Pathol 2012

Нефропатии при лимфомах

- поражение почек при манифестации ЛПЗ выявляется редко, что обусловлено скудностью клинических, лабораторных симптомов вовлечения почек в опухолевый процесс
- выявляется при прогрессировании и/или рецидиве
- редко выполняется диагностическая биопсия почек
- клиническая симптоматика не всегда коррелирует с морфологическими изменениями в почках
- при минимальной клинической симптоматике возможны довольно выраженные патоморфологические изменения почек

Морфологические варианты поражения почек при лимфомах

- лимфоидная инфильтрация (диффузная, очаговая)
- Амилоидоз
- ТМА
- Гломерулопатии (МПГН, МКГН, фибриллярный ГН, иммунотактоидная нефропатия, гломерулопатия с минимальными изменениями)

Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Варшавский В. А., Марьина С. А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Онкогематология. 1. 2017

Взаимосвязь между парапротеинами и поражением почек вероятна.

Какой тип парапротеина, какое его количество приводит к развитию повреждения почек у пациентов с ММ и другими лимфопролиферативными заболеваниями с секрецией парапротеина, до конца не ясно.

Взаимосвязь между типом парапротеина и поражением почек

Проведен ретроспективный анализ данных 108 пациентов (81 мужчины и 27 женщин) в возрасте 31–86 лет (медиана 62,5 года), пролеченных в условиях гематологического центра и отделения гемодиализа ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

В исследование были включены пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями с секрецией парапротеинов, у 78 из них была диагностирована нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП).

Группу сравнения составили 30 пациентов без повреждения почек.

Нозологические формы (n=108)

- ММ – 91 (84,3 %)
- солитарная плазмоцитома – 2 (1,9 %),
лимфоплазмочитарная лимфома – 3 (2,8 %)
- плазмноклеточный лейкоз – 2 (1,9 %)
- макроглобулинемия Вальденстрема – 6 (5,6 %)
- ХЛЛ – 1 (0,9 %),
- Т-клеточная лимфома – 1 (0,9 %)
- ФЛ – 1 (0,9 %)
- ДБКЛ – 1 (0,9 %)

Обсуждение

У пациентов с ЛПЗ с секрецией парапротеинов и ХБП в крови чаще всего определялись парапротеины

- IgGκ
- IgGλ
- СЛЦ
- белок ВJ в моче

Парапротеины IgDλ, IgAλ, IgAκ, IgMκ, IgMλ определялись реже

Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови, СКФ с белком ВJ, что свидетельствует о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВJ

Взаимосвязи между типом парапротеина, уровнем его секреции и повреждением почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями не выявлено

Корреляция между скоростью клубочковой фильтрации и парапротеинами при хронической болезнью почек

	G_к	D_λ	G_λ	B_{Jλ}	A_к	A_λ	B_{Jк}	СЛЦ λ	СЛЦ к/λ	СЛЦ к	В_J
С К Ф	0,25	0,03	-0,17	-0,31	0,32	0,42	-0,35	-0,13	0,08	-0,21	-0,07
Х Б П	-0,17	-0,13	0,21	0,3	-0,36	0,18	0,22	0,10	-0,06	0,15	0,06

Выводы

- Не выявлено взаимосвязи между фенотипическими особенностями парапротеина и повреждением почек при лимфопролиферативных заболеваниях
- Отмечена некоторая взаимосвязь между нефропатией с белком ВJ и СЛЦ



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ