

Вторичная моноклональная гаммапатия после аутотрансплантации костного мозга как причина ухудшения функции почек при болезни депозитов легких цепей иммуноглобулинов

И.Г. РЕХТИНА¹, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА¹, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ², И.В. ГАЛЬЦЕВА¹, П.Э. ПОВИЛАЙТИТЕ³, Л.С. БИРЮКОВА¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациентки с нефропатией вследствие болезни депозитов легких цепей, обусловленной секрецией белка Бенс-Джонса κ . После индукционной терапии по схеме бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон достигнута полная иммунохимическая ремиссия. Функция почек оставалась без изменений (скорость клубочковой фильтрации 16 мл/мин), отмечалось уменьшение протеинурии с 5,8 до 2,6 г/сут. Для консолидации ремиссии выполнена высокодозная химиотерапия мелфаланом (200 мг/м²) с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови. Через год после трансплантации секреция легких цепей κ отсутствовала, однако появился моноклональный IgG λ в количестве 3,2 г/л. В этот же период стал прогрессировать нефротический синдром (суточная протеинурия 12 г), развилась зависящая от диализа почечная недостаточность. В повторном биоптате почки выявленные изменения свидетельствовали об уменьшении количества депозитов в почках, состоящих из легких цепей κ . Вместе с тем явная отрицательная динамика в виде прогрессирования нефросклероза, а также фиксация IgG и легких цепей λ в клубочках (в зонах склероза) заставляют предполагать участие моноклонального белка IgG λ в генезе дальнейшего повреждения почки. Обращено также внимание на разные характеристики депозитов в стенке капилляров по плотности (по данным электронной микроскопии), что может указывать на их различный качественный состав и, возможно, различную давность формирования. Парапρωтеин G λ исчез через год без терапии, что свидетельствует о его реактивном характере. Полученные данные подтверждают, что ухудшение функции почек обусловлено воздействием парапρωтеина G λ вследствие вторичной (после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток) моноклональной гаммапатии.

Ключевые слова: нефропатия, болезнь депозитов легких цепей, вторичная моноклональная гаммапатия.

Secondary monoclonal gammopathy after bone marrow autotransplantation as a cause of worse renal function in light chain immunoglobulin deposition disease

I.G. REKHTINA¹, L.P. MENDELEEVA¹, E.S. STOLYAREVICH², I.V. GALTSEVA¹, P.E. POVILAITITE³, L.S. BIRYUKOVA¹

¹Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Rostov Regional Bureau of Pathology, Rostov-on-Don, Russia

The paper describes a clinical case of a female woman with nephropathy due to light chain deposition disease caused by secretion of κ Bence-Jones protein. Complete immunochemical remission was achieved after induction therapy using a bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone regimen. Renal function remained unchanged (glomerular filtration rate 16 ml/min), there was a reduction in proteinuria from 5.8 to 2.6 g/day. High-dose melphalan (200 mg/m²) chemotherapy with peripheral blood stem cell autotransplantation was performed as consolidation of remission. A year posttransplantation, there was no secretion of κ light chains; however, monoclonal IgG lambda emerged in a quantity of 3.2 g/l. At the same period, nephrotic syndrome became progressive (daily proteinuria 12 g) and dialysis-dependent renal failure developed. A repeat renal biopsy specimen revealed changes, suggesting that there was a decrease in renal deposits of κ light chains. Simultaneously with this, the obvious negative trend as progressive nephrosclerosis and fixation of IgG and λ light chains in the glomeruli (in the sclerotic areas) cause IgG λ monoclonal protein to be involved in the genesis of further kidney injury. Attention is also paid to different characteristics of capillary wall deposits by density (according to the electron microscopic findings), which may point to their different qualitative composition and possibly different formation duration. Paraprotein G λ disappeared after a year without therapy, suggesting its reactivity. The findings confirm that worse renal function is caused by the action of paraprotein G λ due to secondary (after autologous hematopoietic stem cells transplantation) monoclonal gammopathy.

Keywords: nephropathy, light chain deposition disease, secondary monoclonal gammopathy.

АД — артериальное давление
ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
БДЛЦ — болезнь депозитов легких цепей
БМК — базальные мембраны капилляров
ПН — почечная недостаточность

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ — свободные легкие цепи
ТП — трансплантация почки
ХБП — хроническая болезнь почек
VCD — бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон

Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — редкое системное заболевание, в основе которого лежит продукция моноклональных легких цепей с депонированием их в различных органах, что приводит к прогрессирующей дисфункции органов. Только в 20% случаев БДЛЦ выявляют множественную миелому или другие лимфолифферативные заболевания [1]. В большинстве случаев признаки опухолевого заболевания отсутствуют и БДЛЦ рассматривают как самостоятельную нозологическую форму. Недавно принят термин *monoclonal gammopathy of renal significance* (моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек), который объединяет большой спектр поражений почек моноклональным парапротеином [2, 3].

При БДЛЦ возможны поражения самых различных органов, наиболее часто в патологический процесс вовлекаются почки, сердце, печень.

Если БДЛЦ развивается вследствие лимфолифферативного заболевания, то лечение проводится в соответствии с основным диагнозом. Трудности в выборе тактики терапии возникают в отсутствие онкологического заболевания. БДЛЦ относится к редким заболеваниям, возможно, потому контролируемые исследования не проводились, и рекомендации по лечению основаны на согласованном мнении отдельных специалистов. В настоящее время наиболее эффективной считается терапия, направленная на эрадикацию патологического клона плазматических клеток, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При принятии решения о тактике лечения учитывают ряд факторов: возраст пациента, вовлечение и степень дисфункции внутренних органов, в первую очередь почек и сердца. При хронической болезни почек (ХБП) I—III стадии лечение направлено на сохранение функции почек. У пациентов с ХБП IV—V стадии вероятность улучшения функции почек минимальна. В этих случаях цель терапии — предотвращение повреждения других органов (сердца, печени и др.). В качестве терапии первого ряда рекомендована трехкомпонентная программа, включающая бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (VCD). Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК показана группе больных с хорошим общесоматическим статусом, без клинически значимых экстраренальных поражений, а также при планируемой трансплантации почки (ТП). Перед высокодозной консолидацией обычно проводят 4 курса терапии по программе VCD [4].

ТП при БДЛЦ рекомендована только в случае стойкой полной ремиссии после выполнения ауто-ТГСК, что позволяет предотвратить рецидив заболевания в почечном трансплантате [5, 6]. При сохраняющейся моноклональной секреции в среднем через 33 мес в почечном трансплантате вновь развивается БДЛЦ, что приводит к утрате его функции [7].

При достижении полного гематологического ответа у большинства больных отмечается улучшение функции почек, в том числе уменьшение протеинурии и купирование нефротического синдрома [5, 8—10]. Методом повторной нефробиопсии доказана возможность резорбции депозитов легких цепей в почках при длительной полной ремиссии [11, 12].

Таким образом, современная тактика лечения, включающая высокодозную химиотерапию, позволяет в большинстве случаев

добиться полного гематологического ответа и сохранить или улучшить функцию почек при БДЛЦ. Мы представляем редкий, практически казуистичный, случай ухудшения функции почек при БДЛЦ у пациентки, находящейся в полной ремиссии после ауто-ТГСК.

Больная М.Н.Э., 55 лет, поступила в ФГБУ ГНЦ МЗ России в августе 2012 г. В течение последних 10 лет отмечалась артериальная гипертензия с повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст., проводилась гипотензивная терапия. В августе 2010 г. впервые выявлены протеинурия (3,23 г/сут), повышение концентрации креатинина (271 мкмоль/л). В течение последних 2 лет отмечалось постепенное нарастание протеинурии до 5,81 г/сут, азотемии (креатинин 350 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации — СКФ 17 мл/мин). В 2012 г. выполнена биопсия почки. В биоптате: 36 клубочков, 5 из них полностью склерозированы. Клубочки увеличены в размерах, гиперклеточные за счет мезангиальной пролиферации (до 8—10 клеток на зону мезангия) с сопутствующим выраженным расширением мезангия, в том числе по типу бесклеточных узлов. В нескольких клубочках определяются массивные отложения гиалина в проекции капиллярных петель. Стенки капиллярных петель утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани занимает около 50% почечной паренхимы. Атрофия канальцев. Базальные мембраны капилляров (БМК) атрофичных канальцев, а также сохраненных канальцев мозгового вещества утолщены. Диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рис. 1, А и далее см. на цв. вклейке). Иммунофлюоресценция: IgG (+) линейно по клубочковым и канальцевым БМК; IgA (–); IgM (–); C3 (–); C1q (–); фибрин (–); легкие цепи κ (++) линейно по клубочковым и базальным БМК, легкие цепи λ (+/–). Окраска Конго красным негативна. Заключение: нодулярный гломерулосклероз. Морфологическая картина характерна для БДЛЦ.

В миелограмме 3,4% плазматических клеток. В трепанобиоптате костного мозга плазматической инфильтрации не выявлено. Иммунохимическое исследование: в сыворотке свободные легкие цепи (СЛЦ) κ 146 мг/л, СЛЦ λ 54,8 л/л СЛЦ 2,66 (норма у больных с почечной недостаточностью — ПН). В моче методом иммунофиксации выявлены следы белка Бенс-Джонса κ. Клубочковая протеинурия. При рентгенологическом исследовании деструкций в костях скелета не обнаружено.

Таким образом, данных, подтверждающих множественную миелому и другие лимфолифферативные заболевания, не получено. Не выявлено также патологических изменений других внутренних органов. На основании исследования биоптата почки (нодулярный гломерулосклероз, фиксация легких цепей κ вдоль БМК клубочков), а также выявления белка Бенс-Джонса κ в моче установлен диагноз: болезнь депозитов легких цепей с поражением почек. ХБП IV стадии.

С целью сохранения функции почек, предотвращения вовлечения в патологический процесс других внутренних органов решено провести индукционную терапию с последующей ауто-ТГСК. Больной проведены 4 курса терапии по схеме VCD в результате чего достигнута полная иммунохимическая ремиссия. В апреле 2013 г. выполнена ауто-ТГСК (доза мелфалана 200 мг/м²). С сентября 2013 г. по апрель 2014 г. получала поддерживающую терапию бортезомибом, сохранялась полная гематологическая ремиссия. Ответ в виде улучшения состояния почек не достигнут, однако их функция оставалась стабильной (креатинин 340 мкмоль/л, СКФ 16 мл/мин). Отмечалось снижение протеинурии до 2,6 г/сут.

В апреле 2014 г. в отсутствие моноклональной секреции легких цепей κ в сыворотке стал определяться парапротеин G_λ 3,2 г/л. С этого же времени у больной отмечены нарастание клу-

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна — д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям, зав. отд. высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ МЗ России

Столяревич Екатерина Сергеевна — д.м.н., доц. каф. нефрологии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гальцева Ирина Владимировна — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного ФГБУ ГНЦ МЗ России

Повивайтите Патриция Эдмундовна — к.б.н., зав. отд. экспериментальной патоморфологии ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро»

Бирюкова Людмила Семеновна — д.м.н., проф., зав. отд.-нием полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ ГНЦ МЗ России

Контактная информация:

Рехтина Ирина Германовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отделения полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ ГНЦ МЗ России; 125167 Москва, Новый Зыковский пр., 4; тел.: +7(495)613-4966; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Динамика изменений моноклональной секреции и результатов исследования биоптата почки до лечения и при ухудшении функции почек

Показатель	Исходно (до лечения; 2012 г)	При ухудшении функции почек (2014 г.)
Иммунохимическое исследование:		
сыворотка	Моноклональной секреции нет	Парапротеин G λ в следовом количестве
моча	Белок Бенс-Джонса в следовом количестве	Белок Бенс-Джонса не выявлен
Биоптат почки:		
число склерозированных клубочков, %	14	71
склероз интерстициальной ткани, %	50	70
IgG (линейно по клубочковым и канальцевым БМК)	+	++
IgA	Нет	Нет
IgM	Нет	++ (в зонах склероза)
легкие цепи κ	++ (линейно по по клубочковым и канальцевым БМК)	++ (линейно по канальцевым БМК)
легкие цепи λ	+/-	++ (в зонах склероза)

бочковой протеинурии до 12 г/сут, развитие нефротического синдрома и быстропрогрессирующее ухудшение функции почек. При гистологическом исследовании костного мозга выявлена картина гипоплазии, плазматических клеток не обнаружено. При проточной цитофлуориметрии количество всех плазматических клеток составило 0,014%, что не превышало нормы (0,14–0,3%). Тем не менее среди плазмочитов имелось 7,5% клеток с aberrантным иммунофенотипом CD138⁺/CD38⁺/CD45⁺/CD19⁻, что составило 0,01% от всех просчитанных событий. Результаты проточной цитофлуориметрии подтвердили отсутствие нарастания патологического клона плазматических клеток, поэтому химиотерапия не проводилась. В августе 2014 г. в связи с развитием терминальной стадии ПН (креатинин 800 мкмоль/л; СКФ <10 мл/мин) начато лечение программным гемодиализом. В это время выполнена повторная биопсия почки. В биоптате почки: из 14 клубочков 10 полностью склерозированы. В мезангии и просвете расширенных капиллярных петель определяются массивные отложения PAS-позитивного бесклеточного вещества, а также гиалина в проекции склерозированных капиллярных петель. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру за счет выраженного расширения мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией и образованием бесклеточных узлов. Диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани и атрофия канальцев занимают более 70% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстициальной ткани лимфоцитами. Стенки артерий утолщены за счет отложения PAS-позитивного бесклеточного материала (рис. 1, Б). Иммунофлуоресценция: IgG (++) линейно по клубочковым и канальцевым БМК, IgA (-), IgM (++) в зонах склероза, легкие цепи κ (+) линейно по клубочковым БМ, лямбда (++) в зонах склероза. Окраска с Конго красным негативна. При электронной микроскопии БМК клубочков утолщены, депозиты линейно-прерывистые, высокой электронной плотности, преимущественно субэндотелиальные. Кроме того, в БМК клубочков отмечаются электронно-прозрачные участки. В зонах гиалиноза содержатся единичные крупные депозиты средней электронной плотности, при большом увеличении имеющие зернистую структуру. В интерстициальной ткани выраженный отек, БМК канальцев в основном утолщены, местами расслоены, содержат единичные просветления, электронно-плотных депозитов не обнаружено. Описанная картина соответствует болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (рис. 2). Результаты световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптата почки до и после лечения представлены в таблице.

При контрольном обследовании пациентки через год (май 2015 г.) в миелограмме плазматические клетки составляли

0,8%. При иммунохимическом исследовании парапротеинемия не выявлена. Сохранялась зависимость от диализа ПН. Исчезновение парапротеина без лечения подтверждает вторичный (реактивный) характер моноклональной гаммапатии после ауто-ТГСК.

Таким образом, у пациентки с нефропатией вследствие БДЛЦ и после циторедуктивной терапии, включавшей высокодозную консолидацию, достигнута полная гематологическая ремиссия, что сопровождалась уменьшением протеинурии, стабилизацией функции почек. Прекращение секреции легких цепей κ сопровождалась изменением морфологической картины в почках. В повторном биоптате почки не отмечено фиксации легких цепей κ вдоль БМК клубочков, уменьшение интенсивности флуоресцентного свечения вдоль БМК канальцев. При электронной микроскопии не выявлено депозитов в БМК канальцев. На месте существовавших ранее депозитов в клубочках и канальцах образовались электронно-прозрачные участки. Подобные просветления после резорбции депозитов нами описаны ранее [13]. Выявленные изменения свидетельствуют об уменьшении числа депозитов в почках, состоящих из легких цепей κ . Вместе с тем явная отрицательная динамика в виде нарастания нефро-склероза, а также фиксация IgG и легких цепей λ в клубочках (в зонах склероза) заставляют предполагать участие моноклонального белка IgG λ в генезе дальнейшего повреждения почки. Обращают внимание разные характеристики депозитов в стенке капилляров по плотности (по данным электронной микроскопии), что может указывать на их различный качественный состав и, возможно, различную давность формирования. Наиболее вероятно, что ухудшение функции почек обусловлено воздействием парапротеина G λ вследствие вторичной (после ауто-ТГСК) моноклональной гаммапатии. Так как новое поражение развилось на фоне существующего, трудно четко отграничить и понять состав новых депозитов.

Вторичная моноклональная гаммапатия характеризуется обнаружением парапротеина с изотипом, отличным от исходного, который определяется в дебюте заболевания. Вторичная моноклональная гаммапатия наблюдается у 6,6% пациентов множественной миеломой, а после ауто-ТГСК значительно чаще — у 22,7% больных [14]. Клинически вторичная моноклональная гаммапатия не означает рецидива болезни или вторую опухоль. Причиной ее развития считают олигоклональную перестройку иммунной системы и нарушенную Т-клеточную регуляцию В-клеточной пролиферации после ауто-ТГСК. В большинстве случаев новый клон появляется через 12 мес после трансплантации и наблюдается в течение 6 мес [14]. Случаев развития патологических изменений, связанных с вторичной моноклональной гаммапатией, не описано.

В представленном наблюдении появление парапротеина G λ сопровождалось прогрессированием болезни. Тщательное обследование и наблюдение за пациенткой не выявило других причин ухудшения функции почек. Обнаружение в биоптате почки фик-

сации IgG и легких цепей λ подтверждает его участие в патогенезе дополнительного повреждения почек.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, Leung N. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):231-239.
2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Ferman J-P, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-4295.
3. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J-P, Picken MP, Herrera GA, Kastritis E, Merlini G, Rousel M, Fervenza FC, Dispenzieri A, Kyle RA, Nasr SH. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698-711.
4. Ferman J-P, Bridoux F, Robert A, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N. on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122:3583-3590.
5. Bansal T, Hossain R, Mckane W, Snowden JA. Safety and efficacy of high dose melphalan and autologous stem cell transplantation prior to renal allograft in end-stage renal failure secondary to Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease. *Cell Ther Transplant*. 2011;10(3):1-4.
6. Gertz MA. Managing light chain deposition disease. *Leukemia Lymphoma*. 2012;53(2):183-184.
7. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:147-153.
8. Weichman K, Dember LM, Prokaeva T, Wright DG, Quillen K, Rosenzweig M, Skinner M, Seldin DC, Sanchorawala V. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(5):339-343.
9. Telio D, Shepherd J, Forrest D, Zypchen L, Barnett M, Nevill T, Song KW. High-dose melphalan followed by ASCT has favorable safety and efficacy in selected patients with light chain deposition disease and light and heavy chain deposition disease. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):453-455.
10. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Gastineau DA, Leung N. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2052-2057.
11. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, Ronco P, Brouet JC, Ferman J-P. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int*. 2004;65(2):642-648.
12. Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nephrol*. 2010;74(5):384-388.
13. Рехтина И.Г., Голицина Е.П., Бирюкова Л.С. Нефропатия вследствие неамилоидных организованных и гранулярных депозитов как синдром множественной миеломы. *Терапевтический архив*. 2011;7:65-68.
14. Wadhwa RK, Kyle RA, Larson DR, Dispenzieri A, Kumar S, Lazarus HM, Rajkumar SV. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(11):2985-2987.

Поступила 18.11.2015