

J. J. Hogan, M. P. Alexander, N. Leung (Filadelfija). **AJKD**, 2019, 74, 6, 822-846

Įvadas: Monokloninė gamapatija – randamas monokloninis imunoglobulinas ar jo komponentai, gaminami B limfocitų ar plazmocitų.

MGUS – nežinomos reikšmės (monoclonal gammopathy of undetermined significance) monokloninė gamapatija.

Tai priešpiktybinis mielomos ar AL amiloidozės pranašas (1% pereina į jas per metus). Daugėja po 50 m. a. – prevalence 2% vyrams, 1,4% moterims. 80 m. a. – 8,3% ir 6% atitinkamai. Monokloninių gamapatijų skriningas nerekomenduojamas, bet jei daromas, dažniausiai atliekama serumo baltymų elektroforezė (jautrumas 88% mielomai, 66% AL amiloidozei). Imunofiksacija dar jautresnė (94% mieloma, 74% AL amiloidozė). Šlapimo baltymų elektroforezė viena – mažai jautrus tyrimo metodas. Jautriausias (100% mieloma, 97,1% AL amiloidozė) yra derinys: serumo baltymų elektroforezė + serumo lengvosios grandinės + serumo baltymų imunofiksacija.

Moderniausias metodas – mass spektrometrija (galima nustatyti ir kiekius).

Kai kurie monokloniniai baltymai yra toksiški net mažomis koncentracijomis ir gali sukelti organų pažeidimus ir nesant didelio kloninių (gaminančių) ląstelių kiekio. Šie toksiški baltymai tokiais tampa, susijungus imunoglobulinams su kitais baltymais ir atsidedant audiniuose. Jeigu nerandame piktybinio kloninių ląstelių kiekio padidėjimo, tai randamas inkstų pažeidimas vadinamas monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) – reikšminga inkstams monokloninė gamapatija.

Disproteineminių inkstų ligų gydymas – kloninės proliferacijos slopinimas – sumažinti paraproteino kiekius kraujyje ir šlapime.

Nefrologai turi suprasti hematologinius aspektus.

1. Lengvųjų grandinių cilindrių nefropatija

Daugybinė mieloma – vienas dažniausių hematologinių piktybinių susirgimų, per metus atsiranda (incidence) apie 11 atv. 100.000 gyventojų. 20-30% atvejų jau diagnozės nustatymo metu GFG būna mažiau 30 ml/min. Dažniausiai inkstuose randami (daugiausiai distaliniuose kanalėliuose) cilindrai, sudaryti iš lengvųjų grandinių, susijungusių su Tamm-Horsfall baltymu. Šie cilindrai užkemša kanalėlius ir papildomai sukelia uždegiminę reakciją intersticiume. Sukeliamas inkstų pažeidimas vystosi greitai

(dienomis – savaitėmis). Jį greitina nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, AKFI, ARB naudojimas.

Lengvųjų grandinių cilindrių nefropatija paprastai vystosi, kai lengvųjų grandinių yra daug. Ji gali vystytis ir sergant Valdenštremo makroglobulinemija ir lėtine limfocitine leukemija.

Auksinis standartas diagnozuoti – inkstų biopsija. Randami eozinofiliniai cilindrai distaliniuose kanalėliuose su gigantinėmis (giant) ląstelėmis aplink cilindrus. Cilindrai dažosi pagal grandinės (kappa, lambda) rūšį imunofluorescencijoje ir yra kristalinės struktūros elektroninėje mikroskopijoje. Serume 100% randamas lengvųjų grandinių didelis kiekis (virš 500 mg/l, dažnai ir 1500 mg/l). Proteinurija – dažniausiai randamas Bens-Džonso baltymas.

Gydymas turi būti pradėtas kuo greičiau. Inkstų funkcijos pagerėjimui reikia, kad serumo laisvųjų grandinių kiekis sumažėtų 60% per 2-3 savaites. Geriausiai taikyti 3 vaistų derinį, į kurį įeity bartezomibas. Antras vaistas – gali būti ciklofosfamidą ar talidomidą, ar doksorubiciną. Trečias vaistas – didelės steroidų dozės, kurios turės ir priešuždegiminį poveikį.

Bandoma šalinti lengvasias grandines didelio laidumo (50 kDa) hemodialize ar plazmafereze. Duomenys prieštaringi.

Dauginės mielomos gydymo efektyvumo kriterijai

Pilnas atsakas: nerandama lengvųjų grandinių imunofiksacijos būdu kraujyje ir šlapime, mažiau 5% plazmocitų kaulų čiulpuose.

Dalinis atsakas: > 50% monokloninio baltymo serume sumažėjimas, > 90% jo sumažėjimas paros šlapime (ar < 200 mg per parą).

> 50% plazmocitų sumažėjimas kaulų čiulpuose. > 50% plazmocitų sumažėjimas (jei matomas).

Minimalus atsakas: t.p., tik 25-49%.

2. AL amiloidozė

Jos atveju vyksta gamyba baltymo (prekursoriaus), kuris linkęs sulipti (agreguotis) ir sudaryti fibriles. Šios fibrilės, nudažytos Kongo raude, poliarizuotoje šviesoje švyti žaliai („obuolio žaluma“).

Yra ~ 30 amiloidozės rūšių, bet tik AL amiloidozė yra dėl kloninių proliferacinių sutrikimų. Dažniausiai tai yra plazmocitų diskrazija (~ 40% pacientų su AL amiloidoze, plazmocitų skaičius kaulų čiulpuose yra < 10%, ir tik mažiau 10% atitinka mielomos

kriterijus). Gali būti ir B limfocitų sąlygota patologija (Valdenštremo makroglobulinemija, lėtinė limfocitine leukemija).

Dažnis – 8 atv. 1 mln. gyventojų per metus (~ 14 kartų rečiau už mielomą. V. K.)

Klinika: 75% pacientų atsirado proteinurija, pusei iš jų – nefrozinio lygio. Pusei pacientų jau diagnozės nustatymo metu randamas inkstų nepakankamumas. Širdies pažeidimas būna taip pat dažnai, kaip inkstų. Nuo širdies pažeidimo progresavimo priklauso sergančiųjų AL amiloidoze išgyvenamumas.

Inkstų biopsijoje mezangiume, intersticiume, kapiliarų sienelėje randami Kongo raude žaliai besidažantys depozitai. Imunofluorescencijoje randamos kappa lengvųjų grandinių sankaupos, elektroninėje mikroskopijoje – amiloido fibrilės (7-12 μ m storio).

Apie 5% pacientų amiloido sankaupos randamos tik kraujagyslių sienelėje ir tais atvejais gali nebūti proteinurijos.

Laboratoriniai tyrimai: jautriausias yra lengvųjų grandinių serume tyrimas – 98% (monokloninis baltymas serume – 65%, imunofiksacija – 95%). Kaulų čiulpų punkcijos rezultatai jau minėti.

Gydymas. Didelių dozių chemoterapija su kaulų čiulpų transplantacija galima gauti hematologinę remisiją iki 40% atvejų ir pasiekti išgyvenamumo medianą iki 8 metų.

Bėda – didelis mirtingumas nuo gydymo komplikacijų.

Ir be kaulų čiulpų transplantacijos šių pacientų išgyvenamumas pagerėjo, ėmus naudoti bortezomibą ir anti CD38 antikūnų daratumumabą. Taikoma ir inkstų transplantacija (gavus gerą hematologinę remisiją).

3.4.5. MIDD (Monokloninio imunoglobulino depozicijos ligos)

Tai 3 histologiškai skirtingos ligos: lengvųjų grandinių depozicijos (atsidėjimo) liga (LCDD), sunkiųjų grandinių depozicijos liga (HCDD), lengvųjų ir sunkiųjų grandinių depozicijos liga (LHCDD).

3. Lengvųjų grandinių depozicijos liga (Light chain deposition disease, LCDD)

Tai dažniausia iš 3 minėtų ligų. Biopsinėje medžiagoje, vėlesnėse stadijose, matoma nodulinė mezangiumo sklerozė ir kanalėlių bazinės membranos sustorėjimas (šviesinė mikroskopija). Imunofluorescencija – matomos lengvosios grandinės (80% kappa, 20% lambda) glomeruluose ir kanalėliuose. Elektroninė mikroskopija – depozitai (kaip milteliai).

Klinika – blogėjanti inkstų funkcija ir subnefrozinė proteinurija. Negydoma arba nepasiduodanti gydymui – greitai progresuoja inkstų nepakankamumas. Širdies pažeidimas nedažnas. 20% randama mielominė liga ar kitas limfoproliferacinis susirgimas (beveik visada), retai – Valdenštremo makroglobulinemija. Lengvosios grandinės randamos beveik visada.

Gydymas – slopinti imunoglobuliną gaminantį kloną (deriniai su bortezomibu, kaulų čiulpų transplantacija).

4. Sunkiųjų grandinių depozicijos liga

Reta. Imunofluorescencijoje randamos sunkiosios grandinės, šviesinėje mikroskopijoje – nodulinė glomeruloskleroze su Kongo raude nesidažančiais PAS teigiamais depozitais ir kanalėlių bazinės membranos sustorėjimas. Gali būti ir kitų organų pažeidimas.

Skirti nuo sunkiųjų grandinių ligos, kai nevyksta šių grandinių depozicija.

Patogeninis imunoglobulinas yra išsišakojusi (truncated) sunkioji grandinė be lengvosios grandinės prisijungimo.

15 pacientų duomenys: paraproteinas rastas 60% baltymų frakcijose, 80% serume imunofiksacijos metodu, 47% šlapimo baltymų elektroforezėje ir 53% šlapimo imunofiksacijoje.

15 pacientų rasta: 3 – mielominė liga, 1 – „smilkstanti“ (smouldering) mieloma, 1 – limfoplazmocitinė limfoma, likusieji – MGRS (inkstams reikšminga monokloninė gamapatija). Chemoterapija su bortezomibu – buvo hematologinis atsakas 11 pacientų.

5. Lengvųjų ir sunkiųjų grandinių depozicijos liga

Dar retesnė. Primena sunkiųjų grandinių depozicijos ligą, bet imunofluorescencijoje randamos ir lengvosios grandinės. Gydymas – chemoterapija.

6. Proliferacinis glomerulonefritas su monokloninio imunoglobulino depozitais (PGNMID)

Biopsijoje – mezangioproliferacinis ar membranoproliferacinis, ar endokapiliarinis proliferacinis glomerulonefritai. Imunofluorescencijoje – monokloninis imunoglobulinas, elektroninėje – tankūs neorganizuoti depozitai. Kitų organų pažeidimų neaprašyta.

Šio susirgimo prognozė nekokia: pusei pacientų per 2-5 metus vystosi galutinis inkstų nepakankamumas.

Skirtingai nei kitų disproteineminių inkstų ligų atvejais, daugumai šių pacientų nerandama paraproteinemijos (randama tik 30-37%) ir B limfocitų ar plazmocitų kloninio dauginimosi (randama 25-32%).

Net jei ir nerandama, empirinė chemoterapija duoda neblogus rezultatus. Ši liga linkusi (labai!) atsinaujinti transplantuotame inkste (apie 90% per pirmus 6 mėn.).

7. I tipo krioglobulineminis glomerulonefritas

I tipo krioglobulinemija diagnozuojama, radus monokloninius imunoglobulinius, kurie precipituoja + 2-6°C temperatūroje. 90-100% tokių pacientų randamas limfoproliferacinis susirgimas: („rusenanti“) mielominė liga, limfoplazmocitinė limfoma, Valdenštremo makroglobulinemija.

Šios krioglobulinemijos metu pažeidžiama oda, nervinė sistema, 20-30% - inkstai (proteinurija, blogėjanti inkstų funkcija). Būna sumažėjęs C4 komplemento faktorius. Inksto biopsijoje gali būti mezangioproliferacinio, endokapiliarinio membranoproliferacinio glomerulonefrito vaizdas.

Imunofluorescencija – monokloninis imunoglobulinas, granulėmis atsidėjęs mezangiume ir kapiliarų sienelėje.

Elektroninė mikroskopija – tankūs depozitai (fibriliniai, taktoidiniai, mikrotubuliniai).

Gydymas – chemoterapija. Jeigu yra ryškus organų pažeidimas, inkstuose – „pusmėnuliai“ ir greitai progresuojančio glomerulonefrito klinika, hiperviskozitetas – taikoma plazmaferezė.

8. Monokloninė gamapatija asocijuota su C3 glomerulopatija

C3 glomerulopatija – grupė inkstų ligų, kai inksto biopsijoje randamas atsidėjęs C3 be imunoglobulinų. C3 glomerulonefritas – kai tankūs depozitai randami glomeruluose ir tankių depozitų liga – kai randami tankūs, osmofiliniai intramembraniniai depozitai.

Manoma, kad šias patologijas sukelia per didelė alternatyvi komplemento aktyvacija. 38% sergančių C3 glomerulonefritu randama monokloninė gamapatija. Manoma, kad ji gali aktyvuoti komplemento sistemą.

Reikia gerai ištirti hematologiniu aspektu. Gydoma chemoterapija, geriausiai kombinuojant su bortezomibu.

9. Lengvųjų grandinių sukelta proksimalinė tubulopatija (LCPT)

Reta. Klinika – nedidelė proteinurija, lėtai blogėjanti inkstų funkcija, Fanconi sindromas (hipokalcemija, hipofosfotemija, hipourikemija, normoglikeminė gliukozurija, aminoacidurija). Inkstų funkcijai blogėjant, elektrolitų netekimas gali mažėti. Dėl fosforo netekimo gali vystytis osteomaliacija su kaulų lūžiais. Galimas dalinis Fanconi sindromas, kai yra tik dalis sutrikimų.

Patogenezė tirta su pelytėmis. Paprastai lengvosios grandinės filtruojasi ir reabsorbuojasi proksimaliniuose kanaliukuose, patenka į lizosomas ir yra suardomos. Patologinės lengvosios grandinės sunkiau ardomos ir trikdo kitų medžiagų reabsorbciją proksimaliniuose kanaliukuose – Fanconi sindromas.

Tiriant, randama monokloninė gamapatija, 30% randama mieloma, gali (retai) nustatyti lėtinę limfocitinę leukemiją ar Valdenštremo makroglobulinemiją.

Gydymas. Lėtai progresuojančiais atvejais taikomas konservatyvus elektrolitų netekimo kompensavimas. Galima chemoterapija (su bortezomibu), hematologinės remisijos atveju gali pagerėti inkstų funkcija.

10. Imunotaktoidinė glomerulopatija

Labai reta. Klinika – inkstų funkcijos blogėjimas, mikrohematurija, proteinurija (dažnai nefrozinis sindromas), hipokomplementemija. Inkstų biopsijoje – proliferacinis (dažniausiai membranoproliferacinis) glomerulonefritas. Elektroninė mikroskopija – Kongo raude nesidažančios didelės mikrotubulinės struktūros (apie 30 mikronų skersmens), 63% randama paraproteinemija, 70% kaulų čiulpuose kloninis plazmocitų dauginimasis.

Gydymas – imunosupresija, nors efektas neaiškus.

11. Su IgM monoklonu siejama inkstų liga (Monoclonal IgM – related kidney disease)

Tai liga, kuri dažniausiai vystosi sergant Valdenštremo makroglobulinemija (5 atv. 1 mln. gyventojų per metus, kaulų čiulpuose – limfoplazmocitų proliferacija, jie gamina daug IgM monokloninio baltymo, 90% randama specifinė genetinė mutacija). Inkstuose dažniausiai randami IgM trombai, užkemšantys kapiliarus, žymesnės ląstelių proliferacijos nebūna.

Gydymas neaiškus.

12. Monotipinis fibrilinis glomerulonefritas

Retas. Klinika – proteinurija, inkstų funkcijos greitas blogėjimas (pusei pacientų per 2 metus išsivysto galutinis inkstų nepakankamumas).

Biopsijoje – mezangioproliferacinis, endokapiliarinis proliferacinis, membranoproliferacinis glomerulonefritai, imunofluorescencijoje – granulėmis atsidėję IgG sunkiosios grandinės, C3, kappa ir lambda lengvosios grandinės.

Elektroninė mikroskopija – 20 mikronų storio gram neigiamos fibrilės.

Gydymas neaiškus.

V. Kuzminskio komentaras. Su lengvųjų grandinių cilindrių (mielomine) nefropatija nefrologai susiduria ne taip retai ir dažnai ji diagnozuojama be inkstų biopsijos. 2018 m. baigiamajame magistro darbe M. Jaras, išanalizavęs mūsų klinikoje atliktų per 10 metų inkstų (ne po transplantacijos) 571 biopsijų duomenis, konstatavo tokį straipsnyje nagrinėjamų patologijų skaičių: mielominė cilindrinė nefropatija – 10 atv., AL amiloidozė – 10 atv. (AA amiloidozė – 23 atv.), lengvųjų grandinių nefropatija – 2 atv., fibrilinė glomerulopatija – 1 atv.

Patarimas nefrologams – dažniau tirti pacientus dėl galimos monokloninės nefropatijos (serumo ir šlapimo baltymų elektroforezė, imunofiksacija), dažniau atlikti kaulų čiulpų trepanobiopsijas. O svarbiausias vaidmuo diagnostikoje – geras inkstų biopsijos ištyrimas. Kadangi nežinomos reikšmės monokloninių gamapatių (MGUS) dažnis (ypač vyresniame amžiuje) yra didelis (iki 6-8%), esant neaiškiems nefrologiniams požymiams, dažnai tik biopsija gali padėti nustatyti ar atmesti taip vadinamą MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance).