

# Макроглобулинемия Вальденстрема, осложненная мезангиокапиллярным гломерулонефритом с нефротическим синдромом

**А.М. Розенфельд, Л.С. Бирюкова, В.А. Доронин, А.В. Шубина, В.А. Варшавский**  
Московский городской нефрологический центр  
при Городской клинической больнице № 52,  
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ,  
Городская клиническая больница им. С.П. Боткина,  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,  
кафедра патологической анатомии

## The case of Waldenstrom's macroglobulinaemia complicated with membranoproliferative glomerulonephritis

**A.M. Rosenfeld, L.S. Biryukova, V.A. Doronin, A.V. Schubina, V.A. Varschawsky**

*Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, нефротический синдром.*

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) представляет собой В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, которое, как и множественная миелома (ММ) относится к числу так называемых парапротеинемических гемобластозов. Нефротический синдром (НС) при МВ наблюдается редко. Его морфологическим субстратом могут быть амилоидоз, а также (реже) другие гломерулопатии. В литературе имеются лишь единичные сообщения о гломерулонефрите, осложняющем МВ. В настоящем сообщении представлен случай МВ, осложнившейся НС, обусловленным мезангиокапиллярным гломерулонефритом. Весьма вероятно, что в механизме последнего играет роль образование антител к IgM, продуцируемому клетками опухоли, и последующее отложение иммунных комплексов на базальной мембране клубочков.

We report here the case of Waldenstrom's Macroglobulinaemia (MW) complicated with mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN) which appeared in a woman of 76 years old. The main clinical features of the disease were nephrotic syndrome associated with vasculitis. The blood immunochemistry revealed a monoclonal secretion of IgM. The changes typical for MPGN were observed in kidney biopsy. We suppose that MPGN was caused by the deposition on the GBM of immune complexes containing the antibody against monoclonal IgM.

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) представляет собой В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются зрелые лимфоциты, плазмоциты и все переходные формы этих клеток. Заболевание диагностируется по выявлению моноклоновой секреции IgM при иммунохимическом анализе сывороточных белков.

МВ, как и множественная миелома (ММ), относится к числу так называемых парапротеинемических гемобластозов. Поскольку эти лейкозы, как и другие, возникают из одной первоначально измененной клетки, то вся масса опухолевых клеток производит только один Ig, который, даже оставаясь нормальным, оказывается

для организма в целом бесполезным или даже вредным в силу своей крайней избыточности. Синтез других Ig при этом, как правило, снижен, что влечет за собой постепенную иммунологическую несостоятельность организма. Клинически этот процесс проявляется вторичным иммунодефицитом.

Нефротический синдром (НС) может осложнять течение различных новообразований. На долю МВ и ММ приходится только 5% [3]. При этом принято считать, что чаще всего причиной НС при МВ, как и при ММ, является амилоидоз почек [2, 4, 5, 6, 7, 10]. Другие варианты нефропатий и, в частности гломерулонефрит, описаны значительно реже [4, 9, 12, 13, 15].

*Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ  
Телефон: 196-35-32. Розенфельд Анна Марковна*

В настоящем сообщении представлен клинический случай МВ, которая дебютировала НС, обусловленным мезангиокапиллярным гломерулонефритом (МКГН).

### Клиническое наблюдение

Больная 76 лет, поступила в клинику в августе 1998 г. Указаний на заболевание почек и артериальную гипертензию в прошлом не было. Считает себя больной с осени 1997 г., когда без видимых причин стала отмечать непостоянные отеки ног. В апреле 1998 г. также без видимых причин повысилась температура тела, снизился аппетит. Появились слабость, мелко-точечная и сливная геморрагическая сыпь на коже ног и туловища. На этом фоне стали нарастать отеки. Появились носовые кровотечения, головокружения. В мае обследована в одной из больниц Москвы, где констатированы анасарка, геморрагические высыпания на коже ног. Впервые отмечено повышение артериального давления (АД) до 240/120-170/80 мм рт.ст. Выявлены протеинурия (3,3 г/л), микрогематурия (эритроциты 7-10-25 в п/зр.), умеренная анемия (Hb 125 г/л). СОЭ 36 мм /час. Повышение уровня креатинина плазмы крови (Pcr) до 0,2 ммоль/л. Общий белок крови составлял 80 г/л,  $\alpha_2$ -глобулины 17,5%,  $\gamma$ -глобулины 16%, содержание других компонентов глобулинов без особенностей.

В связи с геморрагическими высыпаниями и симптоматикой, свойственной острому нефритическому синдрому, был заподозрен системный васкулит с поражением почек и почечной недостаточностью. В связи с этим, была предпринята попытка лечения преднизолоном в дозе 40 мг/сут. и гепарином по 20000 ЕД/сут. Однако на этом фоне лишь нормализовалась температура тела. В то же время сохранялись отеки, рецидивировали геморрагические высыпания на коже ног, туловища. Спустя 1 месяц преднизолон был отменен, и больная была выписана без улучшения состояния. В последующие месяцы она значительно похудела. Продолжались носовые кровотечения, головокружения. Развилась гипо-диспротеинемия: общий белок крови снизился до 50 г/л, альбумины – до 28 г/л,  $\alpha_2$ -глобулины составляли при этом 15%,  $\gamma$ -глобулины 18%. Отмечено нарастание анемии (Hb–116 г/л) и ускорение СОЭ (55 мм/час). Сохранялись протеинурия нефротического уровня (3 г/сут), микрогематурия. Возобновилась лихорадка: в августе 1998 г. температура тела повысилась до 38-39 градусов. К концу августа 1998г. больная госпитализирована в нашу клинику. При поступлении: лихорадка до 38° С, анасарка, на коже ног геморрагические высыпания. АД 140/80 мм рт. ст. Гепатомегалия (печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги) Сохранялась выраженная протеинурия (3,4-9,7 г/л). Суточная экскреция белка 1,4 г/сут. Умерен-

ная анемия (Hb 116 г/л), лейкоциты периферической крови  $9,7 \times 10^9$  /л. СОЭ 51 мм/час. Уровень общего белка крови 59 г/л, альбумины 28 г/л,  $\alpha_2$ -глобулины 15,3%,  $\gamma$ -глобулины 19%.

В связи с подозрением на инфекцию неясной локализации проводилась массивная антибактериальная терапия, не дававшая, однако, эффекта. Спустя 1 месяц, на фоне продолжавшейся лихорадки отмечено повышение Pcr до 0,61 ммоль/л.

Возникновение у пожилой пациентки признаков системного васкулита с поражением почек, анемией и стойким ускорением СОЭ явилось основанием для предположения возможности маски миеломной болезни. В связи с этим, выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, которое выявило моноклональную секрецию IgM - каппа. В связи с этим, больная была направлена в гематологическую клинику для исключения парапротеинемического гемобластоза.

При поступлении в гематологическое отделение состояние больной было средней тяжести. На стопах и голенях сохранялись отеки. Периферические лимфоузлы, селезенка, печень не увеличены.

В анализе крови: Hb 101 г/л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,85, лейкоциты  $10,6 \times 10^9$  /л, п/я 2%, с/я 55%, лимф. 36%, мон. 7%, тромбоциты  $469 \times 10^9$ /л, ретикулоциты 0,5%, СОЭ 32 мм/ч. Вязкость крови в пределах нормы.

В биохимических анализах крови: общий белок – 55 г/л, альбумины – 52,6%, глобулины:  $\alpha_1$  – 6,8%,  $\alpha_2$  – 20,7%,  $\beta$  – 9,4%,  $\gamma_1$  – 2,6%,  $\gamma_2$  – 6,4% (М-градиент),  $\gamma_3$  – 1,5%. Мочевина крови 35,9 ммоль/л, креатинин крови 0,3 ммоль/л.

В анализе мочи: относительная плотность 1010, белок – 7,4 г/л, лейкоциты 10-12 в п/зр., эритроциты 35-40 в п/зр., гиалиновые цилиндры единичные в препарате.

Имунохимическое исследование: при электрофорезе белков сыворотки крови определяется уплотнение

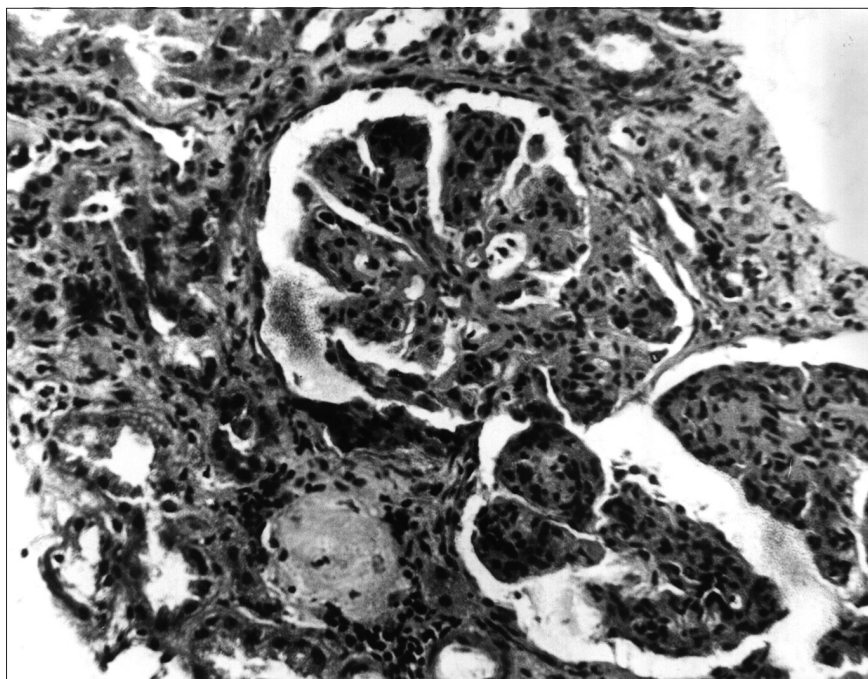
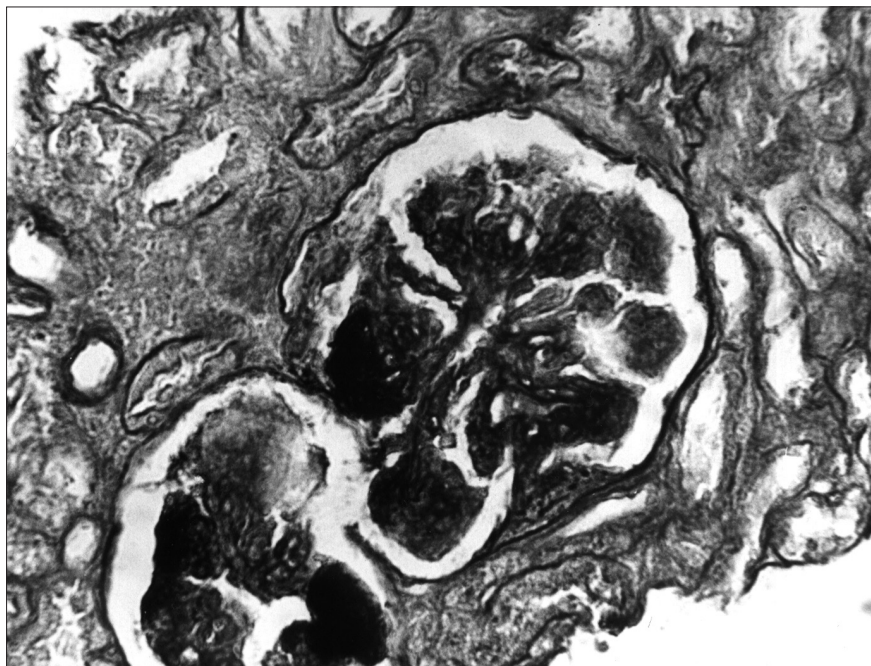
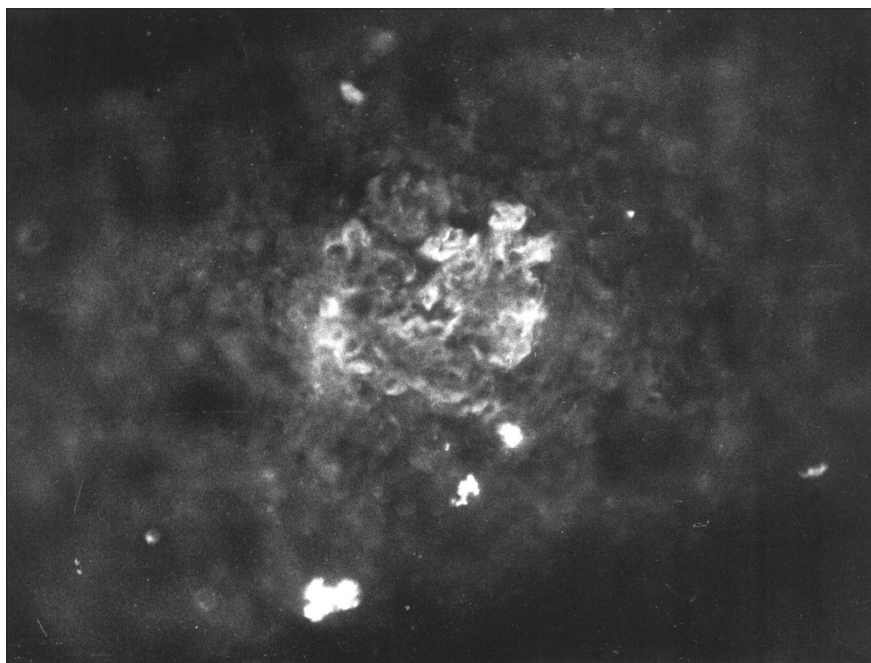


Рис. 1. Гломерулы при мезангиокапиллярном ГН. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 250$



**Рис. 2. Картина мезангиокапиллярного ГН. Выраженный тубуло-интерстициальный компонент. PAS-реакция. Увеличение  $\times 250$**



**Рис. 3. Фиксация IGM на ГБМ очагового гранулярного характера. Увеличение  $\times 200$**

$\alpha 1$  и  $\alpha 2$  зон, небольшой М-градиент в  $\gamma 2$  зоне, образованный парапротеином М-каппа.

Количественное исследование иммуноглобулинов:

IgA 24 (норма 95-235 МЕ/мл), IgG 35 (норма 55-250 МЕ/мл),

IgM 1150 (норма 60-404 МЕ/мл),  
соотношение каппа/лямбда 3,3 (норма 1,1-2,9).

Циркулирующие иммунные комплексы – 201 (норма до 140 ед)

Электрофорез белков концентрированной мочи: массивный альбумин,  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -глобулины,  $\beta 2$ -микро-

глобулин; легкие поликлональные цепи каппа и лямбда типов.

В трепанобиоптате из подвздошной кости выявлена очаговая зрелоклеточная лимфоидная инфильтрация.

Таким образом, на основании иммунохимического анализа и данных морфологического исследования костного мозга диагностирована макроглобулинемия Вальденстрема.

С целью уточнения характера поражения почек выполнена биопсия (рис. 1, 2) При световой микроскопии: биопат почки представлен корковым слоем (до 10 клубочков). Два клубочка полностью склерозированы. В остальных – выраженная пролиферация мезангиоцитов, расширение и склероз мезангия, диффузное утолщение и удвоение базальной мембраны капилляров, склероз сосудистых петель с единичными синехиями и формированием долек. Выраженная дистрофия эпителия канальцев, диффузная субатрофия, склероз стромы с очаговой лимфоидной инфильтрацией, артериолосклероз. Амелоида не найдено.

При иммунохимическом исследовании (рис. 3) обнаружена фиксация IgM на гломерулярной базальной мембране очагово-гранулярного характера. Заключение: найденные изменения укладываются в картину МКГН с формирующимся тубуло-интерстициальным компонентом.

Принимая во внимание преклонный возраст пациентки и отсутствие синдрома гипервязкости, гематологами было принято решение воздержаться от активной терапии  $\gamma$ -патии. Однако, учитывая плохое самочувствие больной и выраженный нефротический синдром с развитием анасарки, рефрактерной к диуретической

терапии, нами была предпринята попытка лечения гломерулонефрита плазмаферезом и цитостатиками. Проведено 5 внутривенных инфузий циклофосамида по 0,3-0,4 с интервалом в 4 недели и 3 сеанса плазмафереза (обмен плазмы по 1500 мл). Лечение сочеталось с пероральным приемом преднизолона по 20 мг/сут. На фоне терапии состояние больной улучшилось: уменьшились отеки, прекратились носовые кровотечения, нормализовалась температура тела, уменьшились головокружения. Уровень креатинина стабилизировался на цифрах 0,18-0,2 ммоль/л. Однако нефротический синдром сохраняется. В настоящее время пациентка

остаётся под наблюдением нашей клиники.

Таким образом, в представленном случае имела место МВ, осложнившаяся МКГН.

МВ относится к числу заболеваний, свойственных, как правило, лицам старше 60 лет. Типичными клиническими проявлениями болезни являются: похудание, общая слабость, головные боли, снижение остроты слуха и зрения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, иммунодефицит, геморрагические высыпания на коже. Костные повреждения, в противоположность ММ, не встречаются. При биохимическом исследовании крови обнаруживают синдром гипервязкости, считающийся патогномоничным для МВ. Иммунохимическое исследование крови, как и при ММ, выявляет М-градиент. Однако при МВ большие размеры IgM-парапротеина обуславливают его крайне низкую экскрецию почками (легкие цепи экскретируются лишь у 20% больных). Возможно, что именно этим можно объяснить очень редкую патологию почек при МВ. Течение МВ, в отличие от ММ, менее злокачественное [8]. В нашем наблюдении заболевание продолжается около 2 лет.

Поражения почек для МВ малохарактерны. Литературные данные по этому поводу весьма скудны. В доступной литературе удалось найти лишь одну публикацию с подробным анализом характера повреждений почек, возникающих при МВ [14]. Авторы анализируют наблюдения 16 больных с МВ, осложнившейся нефропатией. Наиболее частым поражением, которое было диагностировано у 10 из 16 пациентов, оказалось тубуло-интерстициальное повреждение. Морфологически это проявлялось инфильтрацией почечного интерстиция клетками, идентичными инфильтрату костного мозга. Далее следовали гломерулопатии (были обнаружены у 7 из 16 обследованных). В части случаев гломерулопатии сочетались с тубуло-интерстициальным поражением. У двух больных был выявлен амилоидоз. Подробного анализа гломерулопатий авторы не приводят. Тем не менее, анализ литературы показывает, что при МВ возможны различные варианты аутоиммунного гломерулярного поражения, хотя они и крайне редки. Так описаны случаи ГН с минимальными изменениями [9], а также МКГН в сочетании с ангиитом и миозитом [12]. В нашем наблюдении также имел место МКГН, сочетавшийся с проявлениями системного васкулита.

Одним из возможных механизмов клубочкового поражения при МВ является пассивное отложение макроглобулина на базальной мембране и формирование так называемых гломерулярных тромбов, что обусловлено повышенной вязкостью крови [14]. С другой стороны, моноклональный компонент при МВ может обладать различной антигеной активностью. Это приводит к формированию циркулирующих иммунных комплексов, способных откладываться на гломерулярной базальной мембране в виде гранулярных депозитов, что вероятнее всего является основным патогенетическим звеном в развитии гломерулопатии при МВ [1, 12]. Учитывая повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов у описанной нами больной, весьма вероятно, что именно этот механизм инициировал у нее МКГН.

Несмотря на объем почечного поражения, хроническая почечная недостаточность (ХПН) при МВ развивается редко. В наблюдениях Kyle и Garton [11]

анализируется функциональное состояние почек у 71 больного с МВ. Только у 2 из этих больных уровень креатинина плазмы крови превышал 2 мг/дл. У одного из них, имевшего нефротический синдром, почечная недостаточность разрешилась после терапии преднизолоном. В другом случае уровень креатинина (2,2 мг/дл) сохранялся неизменным в течение 10 лет [11]. В нашем наблюдении стабилизация начальной ХПН прослеживается уже в течение 15 месяцев.

Следует подчеркнуть, что клиническая картина болезни у описанной нами больной соответствовала клинике системного васкулита. В данном случае отсутствовали гиперпротеинемия и гипер  $\gamma$ -глобулинемия, характерные для парапротеинемии. Отсутствовала и столь характерная для МВ гипервязкость, что, вероятно, объясняется выраженным нефротическим синдромом и связанной с ним гипо-диспротеинемией.

Лечение МВ направлено на снижение моноклональной секреции и гипервязкости. Эффективными признаны высокие дозы алкилирующих агентов и плазмаферез. В представленном случае, учитывая возраст пациентки, с одной стороны, и опасность побочных эффектов высоких доз цитотоксических препаратов, используемых обычно для лечения парапротеинемий, с другой стороны, гематологами было решено воздержаться от активной терапии заболевания. Наша попытка лечения была предпринята с целью торможения прогрессирования гломерулонефрита, сочетавшегося с системным васкулитом. Именно это и определило выбор дозы препаратов и лечебной тактики. Высказаться с определенностью об эффективности предпринятой нами терапии в настоящее время не представляется возможным. Можно лишь констатировать стабилизацию заболевания в течение не менее 1 года.

Таким образом, в описанном случае диагноз МВ оказался возможным только после иммунохимического исследования крови и трепанобиопсии. Следует подчеркнуть также, что диагностика природы поражения почек в данном случае была невозможна без пункционной биопсии. Последняя позволила исключить амилоидоз, который поначалу представлялся наиболее вероятным. Мы полагаем, что пожилой возраст, тяжесть состояния и наличие (хотя и начальной) почечной недостаточности не могут в таких случаях рассматриваться как противопоказание к биопсии почки. Лишь верификация диагноза позволила четко определить лечебную тактику. Хотя в нашем случае утверждать терапевтический эффект предпринятой терапии и не представляется возможным, тем не менее, мы можем с уверенностью констатировать улучшение самочувствия пациентки и частичную регрессию НС.

Заключение: в настоящем сообщении представлен редкий случай поражения почек (МКГН), развившийся, по-видимому, как следствие аутоиммунного процесса, индуцированного МВ. Именно МКГН и сопутствовавший ему системный васкулит определили клиническую симптоматику болезни, практически на всем протяжении которой в клинической картине доминировал НС. Представленное наблюдение еще раз демонстрирует необходимость иммунохимического исследования крови и мочи у пожилых пациентов с недавно развившимся НС, даже при отсутствии классической клинической симптоматики парапротеинемического гемо-бластоза.

### Литература

1. **Beaufils M., Morel Maroger L.** Pathogenesis of renal disease in monoclonal gammopathies: current concepts. *Nephron*. 1978; 20: 125.
2. **Bottomley J.P., Badley J., Whitehouse, G.H.** Waldensrom's macroglobulinemia and amyloidosis with subcutaneous calcification and lymphographic appearances. *Br.J.Radiol.* 1974; 47:232.
3. **Eagen, J.W., Lewis, E.J.** Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney int.* 1997; 11: 297.
4. **Fillastre J.P., Basch A., Verger D., Morel Maroger L., Druet P., Richet C.** Syndrom nephrotique revelateur d une maladie de Waldenstrom. *J. Urol. Nephrol.* 1968; 74: 725.
5. **Forget B.G., Squires J.W., Seldon H.** Waldenstrom's macroglobulinemia with generaliezed amyloidosis. *Arch intern. Med.* 1966; 118; 363.
6. **Godeau P., Herreman G., Cenac F., De Saint Maur P., Olliver M.P., Hartmann L.** Maladie de Waldenstrom, amylose et endocardite marastique. *Annls Med. Int.* 1974; 125: 285.
7. **Harrison T.P.** Principles of internal medicine. 1994.
8. **Horry B., Saunier F., Wolff R., Saint-Hillier Y., Coulon G.** et all. Waldenstrom macroglobulinemia and nephrotic syndrom with minimal cange lesion. *Nephron* 1987 45: 68-70.
9. **Kyle R.A.** Monoclonal gammopathies and the kidney. *Annu Rev Med.* 1989; 40: 53.
10. **Kyle R.A., Garton J.P.** The spectrum of IgM monoclonal gammopaty in 430 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 719-31.
11. **Lin J.H., Orifino D., Sherlock J., Letteri J., Duffy J.L.** Waldenstrom's macroglobulinemia, mesangio-capillari glomerulonephritis, angiitis and myositis. 1973; *Nephron* 10: 262.
12. **Linstrom F., Hed J., Enestrom S.** Renal pathology of Waldenstrom's macroglobulinemia with monoclonal antiglomerular antibodies and nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol* 1980; 41:196.
13. **Morel-Maroder L., Basch F., Danon F., Verroust P., Richet G.** Pathology of the kidney in Waldenstrom's macroglobulinemia: Study of sixteen cases. *New Engl. J.Med.* 1970; 283: 123-29.
14. **Ranstrom S.** On the terms «essential hyperglobulinemia» and «premyeloma» *Acta med. Scand.* 1946; 124:134.