

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-1-76-79

Crystalline form of light chain proximal tubulopathy in multiple myeloma

N.V. Alexeeva¹, T.A. Garkusha^{1,2}, V.A. Khorzhevskii^{1,2}¹ Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology,
3D, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

For citation: Alexeeva N.V., Garkusha T.A., Khorzhevskii V.A. Crystalline form of light chain proximal tubulopathy in multiple myeloma. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(1):76-79. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-76-79

Key words: Light Chain Proximal Tubulopathy (LCPT), monoclonal gammopathy, multiple myeloma

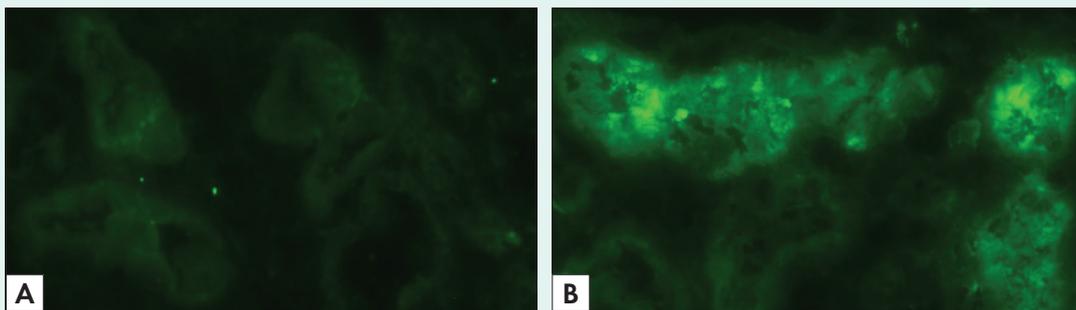


Fig. 1. Immunofluorescence on Protease-digested paraffin sections:
A) Negative Kappa light chain, x400. B) Positive Lambda light chain, x400.

Рис. 1. Иммунофлуоресцентная микроскопия на обработанных протеазой парафиновых срезах:
A) Отсутствие экспрессии легкой цепи каппа, x400. B) Определяется экспрессия легкой цепи лямбда, x400.

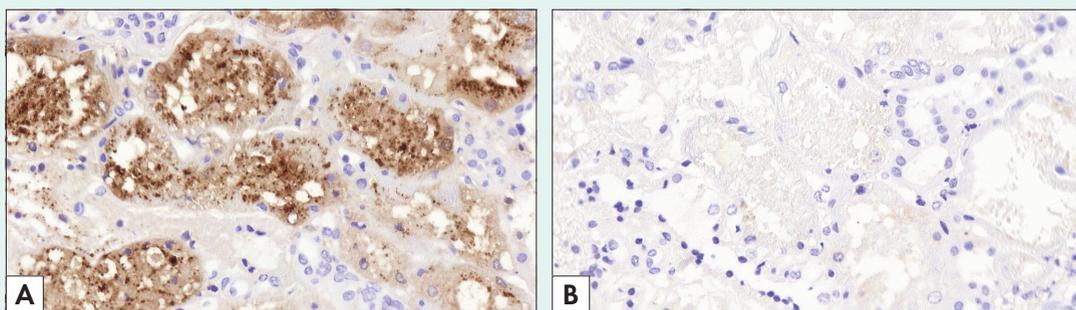


Fig. 2. Immunohistochemistry:
A) Positive Lambda light chain, x200. B) Negative Kappa light chain, x200.

Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование:
A) Определяется экспрессия легкой цепи лямбда, x200. B) Отсутствует экспрессия легкой цепи каппа, x200.

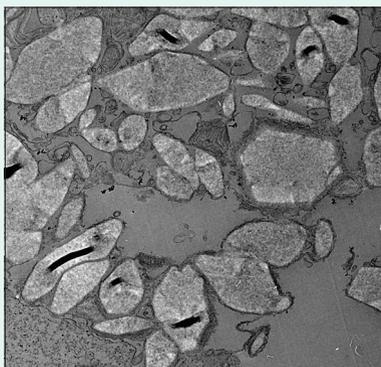


Fig. 3. Electron microscopy: Polygonal intracytoplasmic inclusions, contrasting with lead citrate, x5000.

Рис. 3. Электронно-микроскопическое исследование:
Внутрицитоплазматические включения полигональной формы, контрастирование цитратом свинца, x5000.

Light chain proximal tubulopathy (LCPT) is a disease characterized by specific kidney damage due to the accumulation of abnormal monoclonal immunoglobulins (paraproteins, M-proteins), produced by B-cells or plasma cells clones, in the epithelium of the proximal tubules. LCPT is one of the patterns, representing a heterogeneous group of kidney diseases, caused by paraproteinemia [1].

Paraproteinemic nephropathies significantly differ in their clinical manifestations, prognosis, approaches to treatment, as well as in their histological manifestations. Most often, paraproteins are secreted by tumor cells in plasma cell myeloma. However, secretion of paraproteins has been described in B-cell lymphomas; monoclonal immunoglobulins secretion may also be driven by non-malignant B-cell or plasma-cell clones [2].

Kidney pathology in secreting plasma-cell dyscrasias includes several types of damage with different patterns and topographic involvement of the nephron through the deposition of monoclonal immunoglobulins or monoclonal light or heavy chains. LCPT is characterized by inclusions of monoclonal immunoglobulin light chains in the cytoplasm of the proximal tubules [1].

The crystalline form of LCPT is a kidney-limited form with crystal accumulation, and, most commonly, is caused by immunoglobulin kappa light chains [3]. The crystalline form of LCPT is characterized by extensive crystal formation in proximal tubular epithelial cells [1]. Of note, monoclonal immunoglobulins are resistant to proteolysis due to specific amino acid sequences [4].

Patient A, 42 years old, complained of large joint pain and the appearance of “foamy” urine for a year before admission. At admission work-up detected proteinuria up to 4.3 g/L, her serum total protein was 64 g/L, total cholesterol 6.02 mmol/L, and serum creatinine 216-229 $\mu\text{mol/L}$. After the nephrologist’s consult, the patient was referred to the nephrology unit. Her proteinuria was 1.288 g/day, and her serum creatinine was 146 $\mu\text{mol/L}$. Further work-up with serology tests ruled out connective tissue disorders, including SLE, ANCA-associated vasculitis, and rheumatism.

A kidney biopsy was performed to verify the diagnosis. Microscopic examination revealed 15 otherwise normal glomeruli. The cytoplasm of the convoluted tubules epithelium contained coarse eosinophilic granules, with evidence of necrotic lesions of some epithelial cells: cytosome appearance and detachment from the basement membrane. An immunofluorescent study on fresh frozen sections found 4 glomeruli with negative reactions with antibodies to IgA, IgM, C3c, IgG, C1q, kappa, and lambda light chains. In the tubular epithelium, granular cytoplasmic expression was determined by immunohistochemical study with antibodies to lambda light chains, and no expression with antibodies to kappa light chains. Electron microscopy showed normal glomeruli; the cytoplasm of some epithelial cells and tubular lumens contained inclusions of uneven (low and moderate) electron density, medium or large size, irregularly elongated, diamond-shaped, and leaf-shaped. These findings were compatible with the diagnosis of the crystalline form of proximal light chain tubulopathy.

An additional workup found Bence-Jones protein lambda in the urine. The bone marrow smear revealed 21% of plasma cells with signs of dysplasia. The final diagnosis was as follows: Multiple myeloma IIB according to Durie-Salmone, with the secretion of Bence-Jones protein lambda. Light chain proximal tubulopathy, crystalline form, CKD stage G3A. The patient was referred to the hematology unit for chemotherapy.

None of the authors declare a conflict of interests.

Author’s contribution:

N.V.A. – data collection, writing; T.A.G. – kidney biopsy reading, analysis, figures design; V.A.K. – conceptualization, analysis.

Author’s information:

Alexeeva Natalya, e-mail: alexeeva.nav@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0556-1053>
Garkusha Tatyana, e-mail: sapfiradracula@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>
Khorzhevskii Vladimir, e-mail: vladpatholog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Кристаллическая форма проксимальной тубулопатии легких цепей при множественной миеломе

Н.В. Алексеева¹, Т.А. Гаркуша^{1,2}, В.А. Хоржевский^{1,2}

¹ Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3«Д», Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация

Для цитирования: Алексеева Н.В., Гаркуша Т.А., Хоржевский В.А. Кристаллическая форма проксимальной тубулопатии легких цепей при множественной миеломе. Нефрология и диализ. 2024. 26(1):76-79. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-76-79

Ключевые слова: проксимальная тубулопатия легких цепей, моноклональная гаммапатия, множественная миелома

Проксимальная тубулопатия легких цепей (ПТЛЦ) – частный случай, принадлежащий к гетерогенной группе парапротеинемических нефропатий, этот вариант характеризуется специфическим поражением почек с накоплением в эпителии проксимальных канальцев патологических моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов, М-протеинов), продуцируемых клоном В-лимфоцитов или плазматических клеток [1]. Парапротеинемические нефропатии различны по клиническим проявлениям, прогнозу, подходам к терапии, а также по своим морфологическим проявлениям. Чаще всего парапротеины секретируют опухолевые клетки плазмоклеточной миеломы, однако, описана секреция парапротеинов и при В-клеточных лимфомах, а также их секреция малыми незлокачественными клонами [2].

Патология почек при секретирующих плазмоклеточных дискразиях имеет несколько типов поражения с различными паттернами и топографическим вовлечением нефрона через депонирование моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов – свободных легких/тяжелых цепей. ПТЛЦ характеризуется моноклональными включениями легких цепей иммуноглобулинов в цитоплазме проксимальных канальцев [1].

Кристаллическая форма ПТЛЦ представляет собой редкий вариант парапротеинемического поражения почек, и характеризуется обширным образованием кристаллов в клетках эпителия проксимальных канальцев [1]. Чаще всего ПТЛЦ обусловлена депозицией моноклональных легких цепей каппа. [3]. Следует отметить, что моноклональные иммуноглобулины устойчивы к протеолизу за счет специфических последовательностей аминокислот [4].

Пациентка А., 42 лет. В течение года беспокоили боли в крупных суставах, отмечала появление «пенистой» мочи. При госпитализации впервые выявлена протеинурия до 4,3 г/л. В биохимическом анализе крови: общий белок 64 г/л, холестерин 6,02 ммоль/л, креатинин 216-229 мкмоль/л. После консультации нефролога пациентка переведена в нефрологическое отделение, суточная потеря белка составляла 1,288 г/сутки, сохранялось повышение сывороточного креатинина до 146 мкмоль/л. При проведении дополнительного обследования были исключены системные заболевания соединительной ткани, в том числе СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит, ревматизм.

Для верификации диагноза выполнена нефробиопсия. При микроскопическом исследовании определяется 15 клубочков без особенностей. В цитоплазме эпителия извитых канальцев содержатся крупные эозинофильные гранулы. Часть эпителиоцитов некротизирована: клетки лишены ядер, отделены от базальной мембраны. В препаратах, забранных для иммунофлюоресценции, в свежемороженном срезе определяется 4 клубочка, нет свечения в реакциях с антителами к IgA, IgM, C3c, IgG, C1q, и легким цепям каппа и лямбда. При иммуногистохимическом исследовании в эпителии канальцев определяется гранулярная цитоплазматическая экспрессия в реакции с антителами к лямбда легкими цепями, и отсутствует экспрессия в реакции с антителами к каппа легкими цепями. При электронной микроскопии клубочки не изменены, в цитоплазме части эпителиоцитов и в просвете канальцев определяются включения среднего и крупного размера, неправильной вытянутой, ромбовидной и листовидной формы, имеющие неравномерную (низкую или умеренную) электронную плотность. Была диагностирована кристаллическая форма проксимальной тубулопатии легких цепей.

При дополнительном исследовании в моче обнаружен белок Бенс Джонса лямбда. Выполнена стеральная пункция, в миелограмме выявлен 21% плазматических клеток, имеются признаки дисплазии. Установлен

диагноз: Множественная миелома ИВ по Durie-Salmonе, с секрецией белка Бенс-Джонса лямбда. Проксимальная тубулопатия легких цепей, кристаллическая форма, ХБП (С3а). Пациентка переведена в отделение гематологии для проведения химиотерапии по основному заболеванию.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Вклад авторов:

Н.В.А. – сбор данных, написание текста; Т.А.Г. – исследование биопсийного материала, анализ данных, подготовка рисунков; В.А.Х. – общее руководство, анализ данных.

Информация об авторах:

Алексеева Наталья Вячеславовна – врач-патологоанатом, Красноярское краевое патологоанатомическое бюро; e-mail: alexeeva.nav@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-0556-1053>

Гаркуша Татьяна Андреевна – ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-патологоанатом, Красноярское краевое патологоанатомическое бюро; e-mail: sapfiradricula@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Хоржевский Владимир Алексеевич – канд. мед. наук, заведующий кафедрой, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; заместитель главного врача, Красноярское краевое патологоанатомическое бюро; e-mail: vladpatholog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

References | Список литературы:

1. Leung N., Bridoux F., Batuman V., Chaidos A. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019. 15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
2. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A., Touchard G., et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015. 87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Афанасьев Б.В. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. *Онкогематология* 2020. 15(2):49–60
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Afanasyev B.V. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. *Onkogematologiya* 2020. 15(2):49–60. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60
5. Doshi M., Laboti A., Danesh F.R., et al. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 7;11(12):2288-2294. doi: 10.2215/CJN.02560316

Submitted: 21.08.2023 Дата получения статьи: 21.08.2023

Accepted: 11.01.2024 Дата принятия к печати: 11.01.2024

Corresponding author: Garkusha Tatyana
e-mail: sapfiradricula@yandex.ru

Адрес для переписки: Гаркуша Татьяна Андреевна
e-mail: sapfiradricula@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>