

Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях

Б.Т. Джумабаева¹, Л.С. Бирюкова¹, В.А. Варшавский², С.А. Марьина¹,
Л.С. Рощина¹, У.Л. Джулакян¹, Е.С. Столяревич³

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а;

²кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

³факультет дополнительного профессионального образования, кафедра нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3/1

Контакты: Болдукыз Толгонбаевна Джумабаева bola.blood@yandex.ru

Поражение почек в дебюте лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) выявляется редко, наблюдается преимущественно при прогрессии или рецидиве опухоли.

Цель исследования. Определение клинико-лабораторных и морфологических особенностей поражения почек при инициальной манифестации ЛПЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 19 пациентов с ЛПЗ, сопровождавшимися поражением почек. Диагноз неходжкинских лимфом устанавливали согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2008). Проводились гистологическое и иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования нефробиоптата.

Результаты. Возраст пациентов составлял 46–83 года (медиана – 63 года), из них 13 мужчин, 6 женщины. Среди включенных в исследование были 12 пациентов с хроническим лимфолейкозом / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой, 4 – с лимфомой маргинальной зоны, 1 – с фолликулярной лимфомой, 1 – с макроглобулинемией Вальденстрема, 1 – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). Протеинурия наблюдалась у 18 пациентов, микрогематурия – у 6, артериальная гипертензия – у 8, нефротический синдром – у 3, почечная недостаточность – у 18. Средний уровень креатинина составлял $330,9 \pm 152,3$ мкмоль/л, средняя скорость клубочковой фильтрации – $25,7 \pm 12,9$ мл/мин. Моноклональная секреция иммуноглобулинов (IgMκ) выявлена у 6 пациентов, белок Бенс-Джонса каппа – у 9, повышение уровня свободных легких цепей – у 4, криоглобулина – у 5, из них криоглобулина II типа – у 3, криоглобулина I типа – у 1 больного.

При морфологическом исследовании нефробиоптата обнаружена опухолевая лимфоидная инфильтрация в интерстиции почки в 10 (52,6 %) случаях. Массивная диффузная мелкоклеточная лимфоидная пролиферация определялась у 1 пациента, очаговая инфильтрация – у 9, из них в сочетании с гломерулонефритом у 3 и с карциномой почки у 4. Очаговая крупноклеточная лимфоидная пролиферация выявлена у 1 пациента с ДВККЛ, AL-амилоидоз – у 2 больных, тромботическая микроангиопатия – также у 2. Гломерулопатия обнаружена у 10 (52,6 %) пациентов, из них гломерулонефрит мезангиопролиферативный – у 4, мезангиокапиллярный – у 3, фибриллярный – у 1, иммунотактоидный – у 1, с минимальными изменениями – у 1.

Заключение. При манифестации лимфатической опухоли поражение почек клинически не всегда проявляется протеинурией, гематурией, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью. В большинстве случаев имеется секреция белка Бенс-Джонса, свободных легких цепей, моноклонального иммуноглобулина и криоглобулина; морфологические изменения гетерогенны, включая лимфоидную пролиферацию, различные виды гломерулопатий, AL-амилоидоз, тромботическую микроангиопатию.

Ключевые слова: мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный, иммунотактоидный, фибриллярный гломерулонефрит; гломерулопатия с минимальными изменениями, лимфома, белок Бенс-Джонса, свободные легкие цепи, электронно-микроскопическое исследование биоптата почки

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54

Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders

B.T. Dzhumabaeva¹, L.S. Biryukova¹, V.A. Varshavsky², S.A. Mar'ina¹, L.S. Roshchina¹, U.L. Julhakyan, E.S. Stolyarevich³

¹Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Faculty of Additional Professional Education, Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 2/1 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Kidney involvement in the onset of lymphoproliferative diseases (LPD) detected rarely, observed mainly at tumor progression or relapse.

Objective: to determine the clinical and morphological features of kidney damage in the initial manifestation of LPD.

Materials and methods: 19 patients with LPD and kidney damage were included in the study. The diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas was established according to 2008 WHO classification. Histological and immunohistochemical, immunofluorescent and electron microscopic studies of nephrobiopsy have been performed.

Results. Patients were aged 46–83 years (median 63 years), of which 13 were men and 6 women. Chronic lymphocytic leukemia / small cell lymphocytic lymphoma was established in 12 patients, marginal zone lymphoma – in 4 pts, follicular lymphoma – in 1 patient, Waldenström's macroglobulinemia – in 1 patient and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in 1 patient. Proteinuria was observed in 18 patients, microhematuria – in 6 pts, arterial hypertension – in 8 pts, nephrotic syndrome – in 3 pts and renal failure in 18 patients. The mean creatinine level was $330.9 \pm 52.3 \mu\text{mol/L}$, the average glomerular filtration rate was $25.7 \pm 12.9 \text{ ml/min}$. Monoclonal IgM κ secretion was detected in 6 patients, B κ protein – in 9 pts, increased free light chain level – in 4 pts, cryoglobulin – in 4 pts (type II cryoglobulin in 3 of them, type I – in 1 patient).

Morphological study of nephrobiopsy revealed tumor lymphoid infiltration of kidney interstitium in 10 (52.6 %) cases. Diffuse small cell lymphoid proliferation was detected in 1 patient, local infiltration – in 9 pts, in 3 of them in combination with glomerulonephritis, and in 4 cases with kidney carcinoma. Local large cell lymphoid proliferation was found in 1 patient with DLBCL. Amyloidosis was detected in 2 pts and thrombotic microangiopathy – in 2 patients. Glomerulopathy was revealed in 10 patients (52.6 %): mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN) – in 4, mesangiocapillary glomerulonephritis – in 3, fibrillar glomerulonephritis (FGN) – in 1, immunotactoid glomerulonephritis – in 1, and glomerulonephritis with minimal changes – in 1 patient.

Conclusion. Kidney damage in the onset of lymphatic tumor does not always manifest with proteinuria, hematuria, nephrotic syndrome and renal failure. In most cases, secretion of B κ protein, free light chains, monoclonal immunoglobulin and cryoglobulin are detected. Morphological changes are heterogeneous, including lymphoid proliferation, various types of glomerulopathies, amyloidosis and thrombotic microangiopathy.

Key words: mesangioproliferative, mesangiocapillary, immunotactoid, fibrillar glomerulonephritis, glomerulopathy with minimal changes, lymphoma, Bence-Jones protein, free light chains, electron microscopic examination of kidney biopsy

Введение

Последние десятилетия особое внимание уделяется поражению почек при гемобластазах. Известно, что протеинурия как первый симптом поражения почек наблюдается у 70–90 % пациентов с миеломной болезнью и из них более чем в 50 % случаев развивается почечная недостаточность, обусловленная в основном развитием миеломной или каст-нефропатии [1]. При острых лейкозах повреждение почек вызвано совокупностью факторов, связанных с расстройством микроциркуляции вследствие массивной лейкоцитарной инфильтрации паренхимы почек, а также токсическим действием лизоцима и цитокинов, продуцируемых или активируемых бластными клетками. Лейкемическая инфильтрация паренхимы почек выявляется преимущественно в продвинутых стадиях лейкоза, приблизительно в 42 % случаев, а в период манифестации значительно реже – в 3–5 % [2, 3]. При неходжкинских лимфомах (НХЛ) поражение почек обнаруживается в основном при прогрессировании или рецидиве заболевания [4]. Наиболее часто вовлечение почек определяется при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме (МЛЛ) (40 %), несколько реже – при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и НК/Т-клеточной лимфоме (20 %) [5]. По данным J. Sun и соавт. [6], поражения почек чаще наблюдаются при ДВККЛ (36,2 %), реже при НК/Т-клеточных лимфомах (11,0 %) и ХЛЛ/МЛЛ (3,7 %). Такую разноречивость можно объяснить прежде всего анализом небольших групп больных и ретроспективностью данных. Частота поражения почек при манифестации лимфоидных опухолей неизвестна, в основном публикуют описания единичных случаев. При этом выявление вовлечения почек в опухолевый процесс при дебюте лимфопролиферативных заболе-

ваний (ЛПЗ) имеет большое значение, так как определяет выбор химиотерапевтической программы, от проведения которой зависит не только достижение ремиссии ЛПЗ, но и восстановление и сохранение функции почек у излеченных пациентов [7].

Целью настоящего исследования явилось определение клинико-лабораторных и патоморфологических особенностей поражения почек при манифестации ЛПЗ.

Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов с ЛПЗ, которые сопровождалось поражением почек. Обследование и лечение больных проводились в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России с 2005 по 2014 г. Диагноз НХЛ соответствует классификации Всемирной организации здравоохранения (2008) [8]. На основе клинических, лабораторных, функциональных методов обследования (компьютерной томографии, ультразвукового исследования), гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга и пораженного лимфатического узла, а также на основе иммунофенотипирования клеток периферической крови методом проточной флуориметрии устанавливали диагноз ЛПЗ – ХЛЛ/МЛЛ, фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) и ДВККЛ.

Пункционную биопсию почки выполнили 17 пациентам. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования нефробиоптата проведено в ФГБУ ГНЦ Минздрава России, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования (ЭМИ) выполнялись в лаборатории кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Массону,

конго красным, PAS, PASM. Иммунофлуоресценция проводилась с применением моноклональных антител IgG, IgM, IgA, C3, C1q, легких κ- и λ-цепей фибриногена (Dako Corporation). Препараты нефробиоптата состояли из 5–40 клубочков. Электронная микроскопия ультратонких срезов толщиной 20–25 нм выполнена на микроскопе «Теспау-12» фирмы Philips. Материалы фотографировались и описывались. В среднем выполняли 8 срезов и 15 фотографий. Гистологические препараты нефробиоптата всех пациентов морфологически оценивали 3 патологоанатома.

Результаты исследований

Поражение почек было выявлено у 19 больных в дебюте ЛПЗ (табл. 1), из них было 13 мужчин и 6 женщин. Средний возраст составил $63,3 \pm 8,8$ года. Из 19 пациентов у 12 (63,1 %) установлен диагноз ХЛЛ/МЛЛ, у 4 (21 %) – ЛМЗ, у 1 (5,3 %) – ДВККЛ, у 1 (5,3 %) – ФЛ и у 1 (5,3 %) – МВ. Первыми симптомами поражения почек были: протеинурия, которая наблюдалась у 18 пациентов, микрогематурия – у 6, артериальная гипертензия – у 8, нефротический синдром – у 3, почечная недостаточность – у 18. Увеличение размеров почек по данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования выявлено у 5 пациентов, причем у 4 из них ХЛЛ сочетался с карциномой почки. У 1 пациента с ДВККЛ обнаружена лимфоидная пролиферация на фоне ангиолипомы почки. Средний уровень креатинина составил $330,9 \pm 152,3$ мкмоль/л, средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – $25,7 \pm 12,9$ мл/мин.

При иммунохимическом исследовании выявлена секреция патологического белка в 15 (78,9 %) случаях (табл. 2). Моноклональная секреция IgMκ выявлена у 6 пациентов, белок Бенс-Джонса (BJ) – у 9, повышение уровня свободных легких цепей (СЛЦ) – у 4, криоглобулин – у 5, при этом у 4 из них – криоглобулин II типа, у 1 – криоглобулин I типа. Секреция белка BJ и СЛЦ определялась в 13 (68,4 %) случаях, из них в 4 – вместе с моноклональным IgMκ.

При гистологическом исследовании опухолевая лимфоидная инфильтрация в почке была обнаружена у 10 (52,6 %) больных (табл. 2). Массивная диффузная мелкоклеточная лимфоидная пролиферация была определена у 1 пациента, очаговая – у 9, включая 4 случая сочетания очаговой мелкоклеточной пролиферации с картиной карциномы (рис. 1) [9]. Мелкоклеточная лимфоидная пролиферация в почке выявлена при ХЛЛ/МЛЛ и индолентных неходжкинских лимфомах, крупноклеточная лимфоидная инфильтрация паренхимы почки – у пациента с ДВККЛ.

Поражение клубочков составило 10 случаев (табл. 3). При светооптической микроскопии найденные изменения укладывались в следующие морфологические формы: мезангиопролиферативный гломерулонефрит (4 случая), мезангиокапиллярный гломерулонефрит (2), болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) (2); из-за

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождавшимися поражением почек, N = 19

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with lymphoproliferative disorders accompanied by kidney damage, N = 19

Данные Data	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
ХЛЛ/МЛЛ CLL/SLL	12 (63,1)
ЛМЗ MZL	4 (21)
ФЛ FL	1 (5,3)
МВ WM	1 (5,3)
ДВККЛ DLBCL	1 (5,3)
Медиана возраста, лет Median age, years	63
Мужчины, n Men, n	13
Женщины, n Women, n	6
Клинико-лабораторные признаки поражения почек, n Clinical and laboratory symptoms of kidney damage, n	
Почечная недостаточность Renal failure	18
Нефротический синдром Nephrotic syndrome	3
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	8
Периферические отеки Peripheral edema	7
Протеинурия (от 2 до 10 г/сут) Proteinuria (from 2 to 10 g/day)	18
Микрогематурия Microhematuria	6
Без клинических симптомов No clinical symptoms	1
Увеличение размеров почек: Kidney enlargement:	5
с карциномой with carcinoma	4
с ангиолипомой with angioliomyoma	1

Сокращения: ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, МЛЛ – мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, ЛМЗ – лимфома маргинальной зоны, ФЛ – фолликулярная лимфома, МВ – макроглобулинемия Вальденстрёма, ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Abbreviations: CLL – chronic lymphocytic leukemia, SLL – small lymphocytic lymphoma, MZL – marginal zone lymphoma, FL – follicular lymphoma, WB – Waldenström's macroglobulinemia, DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma.

выраженных изменений в почечной ткани в 2 случаях трудно было интерпретировать поражение гломерул.

В 1 случае не представлялось возможным определить характер поражения почки.

Иммунокомплексный характер повреждения почек подтвержден иммунофлуоресцентным исследованием (см. табл. 3). Фиксация IgG и легких цепей иммуноглобулинов (κ и λ) на базальной мембране капилляров (БМК) гломерул обнаружена в 8 случаях, в мезангии – в 2 случаях преимущественно очагово-гранулярного характера. Фиксация IgA также на БМК определена в 4 случаях, IgM – в 6, C3 – в 7, C1q – в 1, фибриногена – в 5.

При ЭМИ и сопоставлении с результатами морфологического и иммунофлуоресцентного исследований в ряде случаев установлены другие формы гломерулопатий (см. табл. 3): гломерулонефрит мезангиопролиферативный (4 случая), мезангиокапиллярный (3),

фибрилярный (1), иммунотактоидный (1), с минимальными изменениями (1). В 3 случаях нефробиоптат был неинформативным.

Приводим примеры результатов комплексных исследований.

Пример 1. Больная Д., 64 года, диагноз: «Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома. Хроническая болезнь почек, III стадия». При гистологическом исследовании биоптата почки обнаружена очаговая лимфоидная инфильтрация, представленная мелкими лимфоидными клетками, экспрессирующими CD20 и CD23, единичные клетки были позитивны по CD3 (рис. 2). В 3 клубочках определялись фиброэпителиальные полулуния, в остальных – очаговое диффузное расширение мезангия, диффузное утолщение БМК, очаговая пролиферация мезангиоцитов (4–5 клеток), эпителий извитых канальцев

Таблица 2. Результаты иммунохимического и гистологического исследований пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися поражением почек, n = 19

Table 2. Results of immunochemical and histological examinations of patients with lymphoproliferative disorders accompanied by kidney damage, n = 19

Диагноз Diagnosis	Гистологическое исследование биоптата почки Histological examination of kidney biopsy sample	Лимфоидная инфильтрация почки Lymphomatous kidney infiltration	ΠIg PIg	ВЖ, г/с ВJ, g/s	СЛЦ FLC	Криоглобулинемия Cryoglobulinemia
ЛМЗ MZL	МПГН, ТМА MPGN, TMA	0	0	0	k	0
ХЛЛ CLL	БДЛЦ, ТМА, нефросклероз LCDD, TMA, nephrosclerosis	0	Mk	k	0	0
МЛЛ SLL	ГН, нефросклероз GN, nephrosclerosis	++	0	k	0	0
	БДЛЦ LCDD	0	0	–	k	+
ЛМЗ MZL	МПГН MPGN	0	Mk	0	0	++++
ХЛЛ CLL	МПГН MPGN	0	0	0	k	0
ЛМЗ MZL	МКГН MCGN	0	Mk	k	0	++
ХЛЛ CLL	МГН MGN	0	0	0	0	0
	Карцинома почки Renal carcinoma	+++	0	k	0	0
	Карцинома почки, AL-амилоидоз Renal carcinoma, AL-amyloidosis	+++	0	k	0	0
	Карциномы почки Renal carcinomas	+++	Mk	0	0	0
	Карциномы почки Renal carcinomas	+++	0	0	0	0
	Тубулоинтерстициальные изменения Tubulointerstitial changes	+++	0	k	0	0
	НП NP	НП* NP*	0	λ	0	0

Диагноз Diagnosis	Гистологическое исследование биоптата почки Histological examination of kidney biopsy sample	Лимфоидная инфильтрация почки Lymphomatous kidney infiltration	Шг PIg	ВЖ, г/с VJ, g/s	СЛЦ FLC	Криоглобулинемия Cryoglobulinemia
МЛЛ SLL	МКГН MCGN	++	0	0	0	+
ЛМЗ MZL	НП NP	НП* NP*	Мк	к	0	0
МВ WM	АЛ амилоидоз AL-amyloidosis	++	Мк	к	0	0
ФЛ FL	МПГН, нефросклероз MPGN, nephrosclerosis	++	0	0	0	0
ДВККЛ DLBCL	Картина неясна Not clear	++	0	0	к	+
Всего пациентов Total number of patients		10	6	9	4	5

*Биопсия почки не проводилась.

*Kidney biopsy wasn't performed.

Примечание. Лимфоидная инфильтрация в почках: 0 – отсутствует, + – незначительная, ++ – умеренная, +++ – значительная, ++++ – выраженная криоглобулинемия.

Note: Lymphomatous kidney infiltration: 0 – absent, + – insignificant, ++ – moderate, +++ – significant, ++++ – pronounced cryoglobulinemia.

Сокращения: БДЛЦ – болезнь депозитов легких цепей, ВЖ – белок Бенс-Джонса, Шг – патологический иммуноглобулин, ГН – гломерулонефрит, ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМЗ – лимфома маргинальной зоны, МВ – макроглобулинемия Вальденстрема, МГН – мембранозный гломерулонефрит, МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, МЛЛ – мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, НП – не проводилась, СЛЦ – свободные легкие цепи, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ФЛ – фолликулярная лимфома, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

Abbreviations: LCDD – light chain deposition disease, VJ – Bence-Jones protein, PIg – pathological immunoglobulin, GN – glomerulonephritis, DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma, MZL – marginal zone lymphoma, WB – Waldenström's macroglobulinemia, MGN – membranous glomerulonephritis, MCGN – mesangiocapillary glomerulonephritis, SLL – small lymphocytic lymphoma, MPGN – mesangioproliferative glomerulonephritis, NP – not performed, FLC – free light chains, TMA – thrombotic microangiopathy, FL – follicular lymphoma, CLL – chronic lymphocytic leukemia.

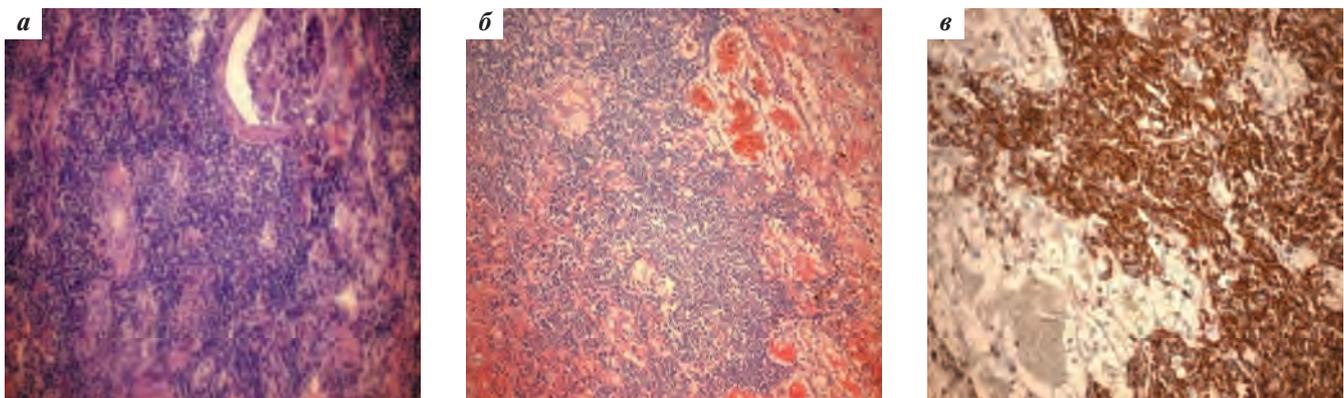


Рис. 1. Гистологическое исследование биоптата почки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а – диффузная, массивная лимфоидная пролиферация, представленная мелкими лимфоидными клетками большой В.; б, в – очаговая лимфоидная пролиферация, представленная мелкими клетками, экспрессирующими CD23 в сочетании с картиной светлоклеточного рака почки большой Ф.

Fig. 1. Histological examination of a kidney biopsy sample, hematoxylin and eosin stain, $\times 200$: а – diffuse massive lymphoid infiltration presented by small lymphoid cells (male patient V.); а, б – focal lymphoid proliferation presented by small cells expressing CD23 in combination with clear cell renal cell carcinoma (male patient F.)

в состоянии белковой дистрофии и диффузной атрофии. В просвете расширенных канальцев белковые цилиндры. Диффузный склероз стромы почки. При иммунофлуоресцентной микроскопии определена фиксация IgG, М, А и С3 на БМК, очагово-гранулярного характера. Указанные данные и результаты ЭМИ позволили установить диагноз мезангиокапиллярного гломерулонефрита (рис 2б, в).

Пример 2. Больная М., 49 лет, диагноз: «Хронический лимфолейкоз, стадия В (по J. Vinet)». В 2001 г. обратилась с клиникой нефротического синдрома. При гистологическом исследовании нефробиоптата обнаружено одноконтурное утолщение стенки капилляров, пролиферация мезангиоцитов (рис. 3а); при иммунофлуоресценции с антителами к IgG – линейное и сливное

Таблица 3. Результаты гистологического, иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического исследований биоптата почки у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождавшимися гломерулонефритом

Table 3. Results of histological, immunofluorescence, and electron microscopy examination of kidney biopsy samples of patients with lymphoproliferative disorders accompanied by glomerulonephritis

Пациент Patients	Диагноз Diagnosis	Иммунофлуоресцентное исследование Immunofluorescence examination							Гистологическое исследование Histological examination	ЭМИ EME
		IgG	IgA	IgM	C3	C1q	k	λ		
Ф. F.	ЛМЗ MZL	+	+	+	+	+	+	+	МППГН, ТМА MPGN, TMA	НИ NI
Ш. Sh.	ХЛЛ CLL	+	+	+	+	–	+	+	БДЛЦ, нефросклероз, ТМА LCDD, nephrosclerosis, TMA	МППГН MPGN
Д. D.	МЛЛ SLL	+	–	–	+	–	–	–	ГН?, нефросклероз, ЛП GN?, nephrosclerosis, LP	МКГН MCGN
А. A.	МЛЛ SLL	+	+	+	+	–	+	+	БДЛЦ LCCD	ГПМИ MCD
Х. Kh.	ЛМЗ MZL	+	+	+	–	–	+	+	МППГН MPGN	ФГН FGN
С. S.	ХЛЛ CLL	+	–	–	+	–	+	+	МППГН MPGN	МППГН MPGN
Д. D.	ЛМЗ MZL		+	+	+	–	–	–	МКГН MCGN	НИ NI
М. M.	ХЛЛ CLL	+/-	–	–	–	–	+/-	–	МГН? MGN?	ИТГН ITGN
К. K.	ХЛЛ CLL	+	–	–	–	–	+	–	МКГН MCGN	НИ NI
Л. L.	ФЛ FL	–	–	+	+	–	–	–	МППГН, нефросклероз MCGN, nephrosclerosis	МППГН MPGN
З. Z.	ДВККЛ DLBCL	–	–	–	–	–	–	–	Картина неясна? Not clear?	Ангиолипомиома Angiolipomyoma

Сокращения: БДЛЦ – болезнь депозитов легких цепей, ГН – гломерулонефрит, ГПМИ – гломерулопатия с минимальными изменениями, ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ИТГН – иммунотактоидный гломерулонефрит, ЛМЗ – лимфома маргинальной зоны, ЛП – лимфоидная пролиферация, МГН – мембранозный гломерулонефрит, МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, МЛЛ – мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, МППГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, НИ – неинформативный, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ФГН – фибриллярный гломерулонефрит, ФЛ – фолликулярная лимфома, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ЭМИ – электронно-микроскопическое исследование.

Abbreviations: LCDD – light chain deposition disease, GN – glomerulonephritis, MCD – minimal-change disease, DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma, ITGN – immunotactoid glomerulonephritis, LP – lymphoid proliferation, MZL – marginal zone lymphoma, MGN – membranous glomerulonephritis, MCGN – mesangiocapillary glomerulonephritis, MPGN – mesangioproliferative glomerulonephritis, NI – non-informative, TMA – thrombotic microangiopathy, FGN – fibrillary glomerulonephritis, FL – follicular lymphoma, CLL – chronic lymphocytic leukemia, EME – electron microscopy examination.

гранулярное свечение в мезангии и на периферии капиллярных петель. Изменения, определенные при гистологическом и иммунофлуоресцентном исследованиях нефробиоптата, было трудно трактовать. При ЭМИ субэпителиально выявлены электроплотные депозиты, которые располагались отдельно или были сгруппированы. Определялись отдельные субэндотелиальные депозиты в виде микротрубочек, отделенных друг от друга веществом базальной мембраны (рис. 3б). Базальная мембрана имела обычную толщину и структуру.

Диффузное сглаживание малых ножек подоцитов. Изменения, выявленные при ЭМИ, позволили поставить диагноз иммунотактоидного гломерулонефрита.

Пример 3. Больная Х., 39 лет, диагноз: «Лимфома из клеток маргинальной зоны с поражением селезенки, печени, костного мозга, висцеральных лимфатических узлов и моноклональной секрецией IgMκ; хронический гепатит С с минимальной активностью; криоглобулинемия II типа». 26.06.12 г. выполнена спленэктомия. Клинически симптомов поражения почек не наблюда-

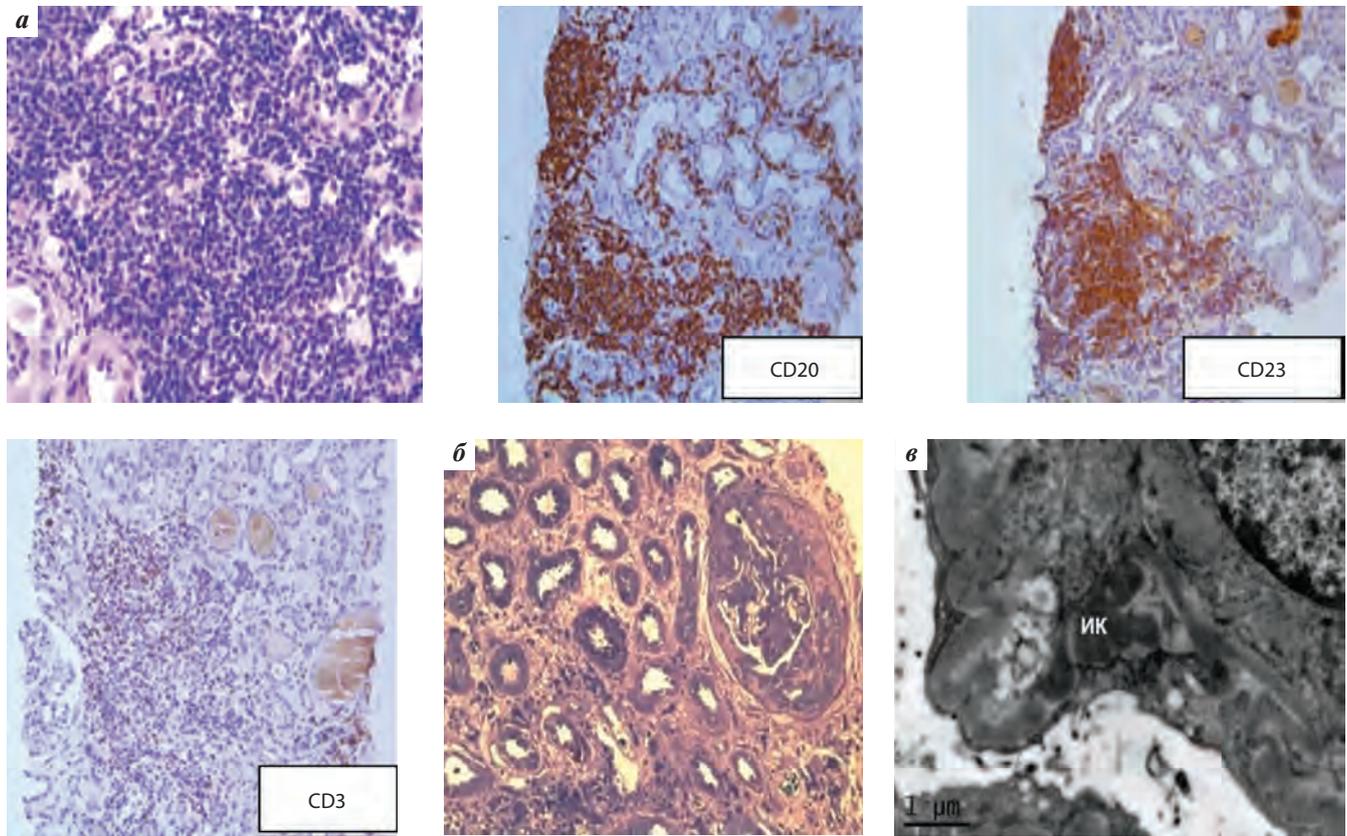


Рис. 2. Гистологическое (окраска гематоксилином и эозином), иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование ($\times 20\,000$) биоптата почки больной Д.: очаговая лимфоидная пролиферация, представленная клетками мелких размеров (а, $\times 400$), экспрессирующими CD20, CD23, единичные клетки – CD3 ($\times 200$); диффузное утолщение базальной мембраны капилляров, расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов; диффузный склероз стромы почки (б); иммунные комплексы (ИК) базальной мембраны (в)

Fig. 2. Histological (hematoxylin and eosin stain), immunohistochemical, and electron microscopy ($\times 20\,000$) examinations of a kidney biopsy sample of female patient D.: focal lymphoid proliferation presented by small cells (a, $\times 400$), expressing CD20, CD23 and some cells – CD3 ($\times 200$); diffuse thickening of the capillary basement membrane, mesangial widening, focal mesangiocyte proliferation; diffuse sclerosis of the renal stroma (б); immune complexes (ИК) of the basement membrane (в)

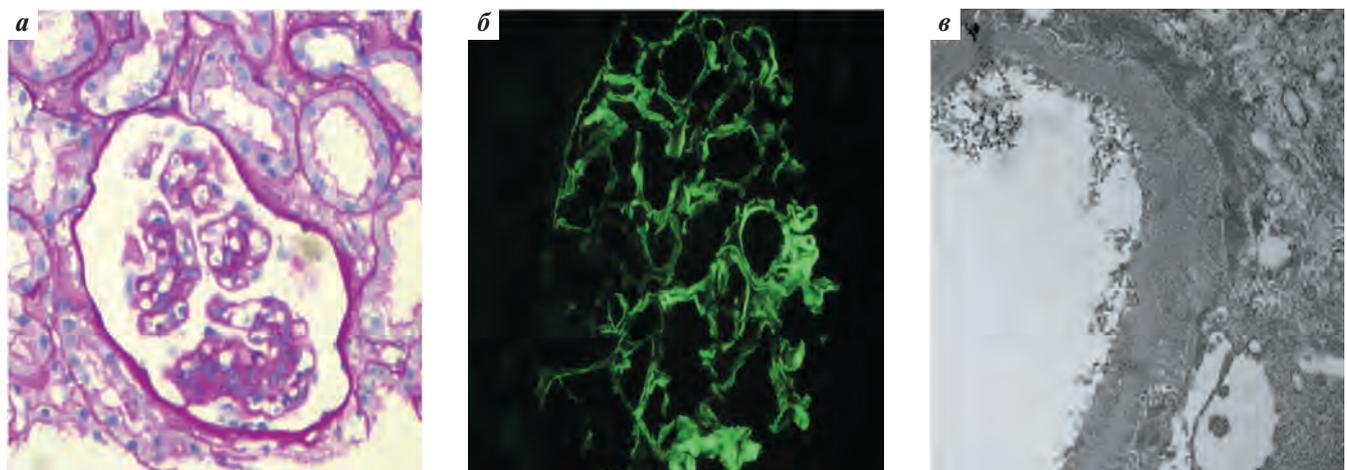


Рис. 3. Гистологическое (а; окраска – реакция Шифф-йодной кислоты, $\times 200$), иммунофлуоресцентное (б) и электронно-микроскопическое (в, $\times 30\,000$) исследования биоптата почки больной М.: утолщение стенок капилляров, пролиферация мезангиоцитов до 10 и более клеток на зону мезангия (а); линейное и сливное гранулярное свечение в мезангии и на периферии капиллярных петель (б, с антителами к IgG); субэндотелиальные депозиты в виде микротрубочек (в)

Fig. 3. Histological (a; periodic acid-Schiff stain, $\times 200$), immunofluorescence (б), and electron microscopy (в, $\times 30\,000$) examinations of a kidney biopsy sample of female patient M.: thickening of capillary walls, mesangiocyte proliferation to 10 and more cells per a mesangium zone (а); linear and confluent granular fluorescence in the mesangium and in the periphery of capillary loops (б, with IgG antibodies); subendothelial deposits in the form of microtubules (в)

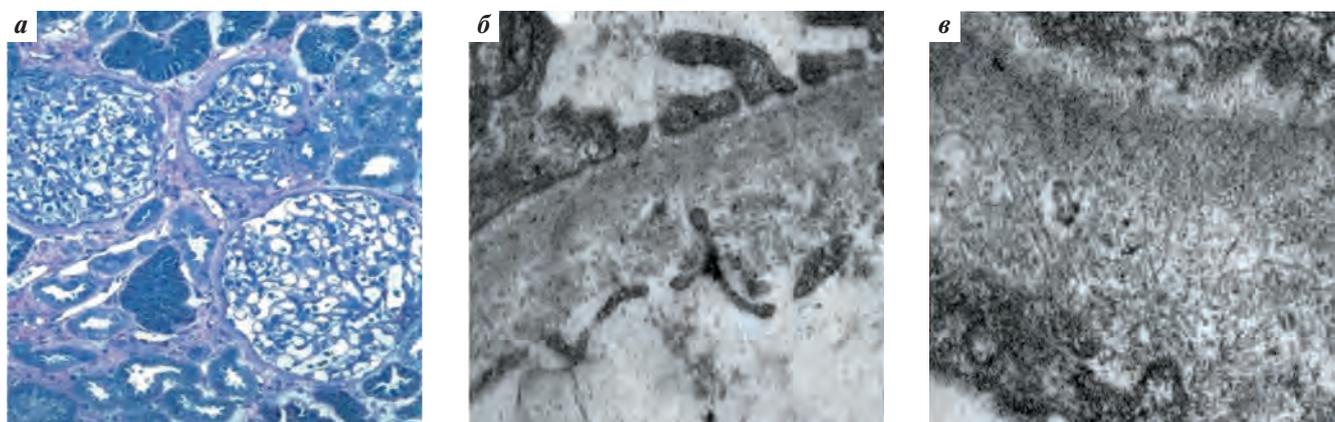


Рис. 4. Гистологическое (а, окраска метиленовым синим, $\times 200$) и электронно-микроскопическое ($\times 60\,000$) исследования биоптата почки больной Х.: очаговое утолщение базальной мембраны в клубочках, очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов (а); субэндотелиально мелкие рыхлые размывающиеся иммунные комплексы; в мезангии скопления хаотически расположенных тубулярных структур диаметром около 12 нм (б, в)

Fig. 4. Histological (a, methylene blue stain, $\times 200$) and electron microscopy ($\times 60\,000$) examinations of a kidney biopsy sample of female patient Kh.: Focal thickening of the glomerular basement membrane, focal mesangial widening, focal mesangiocyte proliferation (a); subendothelial small non-cohesive immune complexes; agglomerations of chaotically localized tubular structures with diameter of about 12 nm in the mesangium (b, v)

лось, отмечалось снижение уровня креатинина — 70 мкмоль/л. При светооптической микроскопии биоптата почки, выполненного во время спленэктомии, в клубочках выявлено очаговое утолщение БМК, очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов (рис. 4). Отдельные каналцы с расширенным просветом были заполнены белковыми цилиндрами. Очаговый склероз стромы. При иммунофлуоресцентной микроскопии на БМК обнаружена фиксация IgG, IgM, IgA очагового крупно- и мелкогранулярного характера; в отдельных клубочках — фиксация легких цепей κ и λ также очагового гранулярного характера. Полученные данные указывали на мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Но при электронно-микроскопическом исследовании обнаружена картина развивающегося фибриллярного гломерулонефрита с депозитами 3 типов: иммунных комплексов обычной структуры, депозитов, состоящих из хаотически расположенных тубулярных структур, и смешанных депозитов (см. рис. 4) [10].

Пример 4. Больная А., 64 года, диагноз: «Хронический лимфолейкоз, стадия С (по Vinet). Нефротический синдром. Острая почечная недостаточность». При светооптической микроскопии биоптата почки выявлены минимальные изменения (рис. 5а): очаговое утолщение БМК, очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов (3–4 клетки). В просвете отдельных каналцев обнаружены цилиндры. При иммунофлуоресцентном исследовании определен очаговый склероз стромы (30%). Амилоидоза нет. При иммунофлуоресценции выявлена фиксация IgG, IgA, IgM, C3 на базальной мембране клубочка, легких цепей иммуноглобулинов (κ и λ) на БМК отдельных клубочков очагового гранулярного характера. Выявленные изменения указывали на формирование болезни легких цепей. При ЭМИ обнаружены субэндотелиально расположенные иммунные комплексы и тотальное редуцирование отростков подоцитов, что позволяло поставить диагноз гломерулонефрита с минимальными изменениями (рис 5б, в) [11].

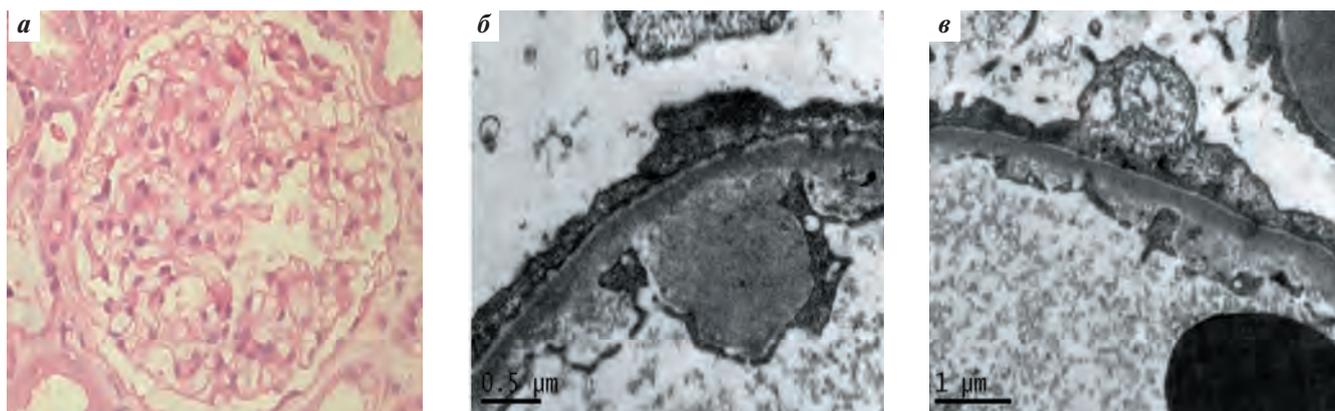


Рис. 5. Гистологическое (окраска гематоксилином и эозином (а, $\times 200$) и электронно-микроскопическое исследования биоптата почки больной А.: крупные плотные (б, $\times 40\,000$) и мелкие рыхлые (в, $\times 25\,000$) субэндотелиально расположенные иммунные комплексы; тотально редуцированные малые отростки подоцитов

Fig. 5. Histological (hematoxylin and eosin stain (a, $\times 200$)) and electron microscopy examinations of a kidney biopsy sample of female patient A.: large dense (b, $\times 40\,000$) and small non-cohesive (v, $\times 25\,000$) subendothelial immune complexes; totally reduced small processes of podocytes

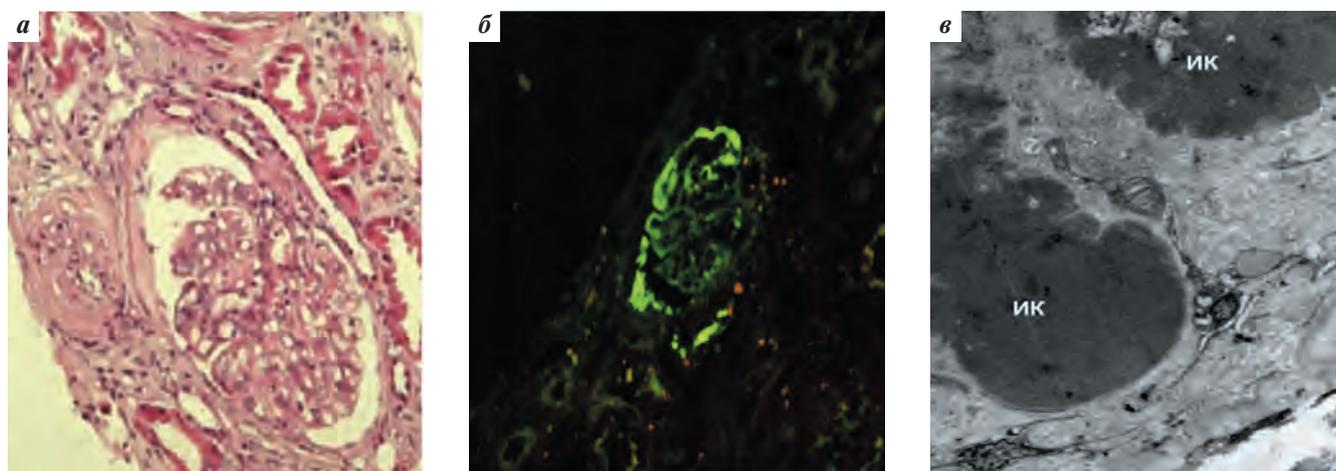


Рис. 6. Гистологическое (а, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$), иммунофлуоресцентное (б), электронно-микроскопическое (в, $\times 2550$) исследования биоптата почки больного С.: фиксация СЗ на базальной мембране; крупные иммунные комплексы (ИК) (в), окруженные плотно прилегающей базальной мембраной капилляров

Fig. 6. Histological (a, hematoxylin and eosin stain ($\times 200$)), immunofluorescence (б), and electron microscopy (в, $\times 2550$) examinations of kidney biopsy sample of male patient S.: fixation of СЗ on the basement membrane; large immune complexes (ИК) (в) surrounded by closely fitting capillary basement membrane

Пример 5. Больной С., 62 года, диагноз: «Хронический лимфолейкоз, стадия С (по Vinet); хроническая болезнь почек, III стадия; артериальная гипертензия». При светооптической микроскопии в отдельных клубочках выявлялась очаговая пролиферация мезангиоцитов, расширение мезангия, утолщение БМК, склероз сосудистых петель. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и очаговой атрофии. При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружены фиксация IgG, СЗ на базальной мембране и фиксация легких цепей (κ , λ) в отдельных клубочках очагового гранулярного характера. При ЭМИ обнаруживаются спавшиеся капилляры с резко утолщенной, часто складчатой БМК. В мезангиуме замурованы единичные иммунные комплексы. Некоторые клубочки имеют дольчатую структуру. Дольки представляют собой очень крупные иммунные комплексы, окруженные плотно прилегающей БМК (рис. 6). Капилляры, сохраняющие просвет, отсутствуют. Мочевое пространство заполнено грубым коллагеном. Клубочки уменьшены в размерах. Таким образом, по данным ЭМИ, выявлены признаки иммунокомплексного поражения почек. Учитывая данные светооптической микроскопии и иммунофлуоресценции, установлен диагноз очагового мезангиопротролиферативного гломерулонефрита.

Пример 6. Больной З., 58 лет, диагноз: «Экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома не-GCB-типа, BCL-2 позитивная с высоким уровнем митотической и пролиферативной активности, поражением почек, печени, кожи, мягких тканей, периферических и висцеральных лимфатических узлов; хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия; программный гемодиализ». Биоптат почки при светооптическом исследовании был представлен грубоволокнистой фиброзной тканью, при ЭМИ обнаружена картина ангиолипомы.

В результате комплексных исследований у 2 пациентов выявлен AL-амилоидоз.

Пример 7. Первый больной М., 70 лет, диагноз: «ХЛЛ, стадия С по Vinet, с секрецией белка ВЖк. Хроническая болезнь почек, III стадия». При гистологическом исследовании: картина светлоклеточного рака в сочетании с очаговой мелкоклеточной лимфоидной пролиферацией. Клубочки склерозированы и гиалинизированы, канальцы дистрофически изменены. При иммуногистохимическом исследовании мелкие лимфоидные клетки экспрессировали CD23, CD45RA, BCL2 и не экспрессировали CD20, CD10, CD5. Единичные клетки были позитивны к Ki67. Окраска на амилоидоз была положительной.

Пример 8. Второй больной М., 61 год, диагноз: Лимфома плазматомы с моноклональной секрецией IgM κ , ВЖк. Системный амилоидоз типа AL с поражением периферических и висцеральных лимфатических узлов, миокарда, легких, печени, селезенки, почек, костного мозга, желудочно-кишечного тракта, языка, щитовидной железы, нервной системы с формированием синдрома карпального канала, нарушением конечного этапа коагуляционного гемостаза — полимеризации фибрин-мономера. Синдром мальабсорбции. Кахексия. Дыхательная недостаточность, III стадия. Сердечная недостаточность, IIБ стадия. Хроническая болезнь почек, IV стадия. Учитывая продвинутую стадию заболевания и высокий риск кровотечения, биопсия почки не проводилась.

Тромботическая микроангиопатия установлена в 2 случаях: в 1 случае — выявлена ЛМЗ, во 2-м ХЛЛ, сопровождавшиеся мезангиопротролиферативным гломерулонефритом и ТМА.

Таким образом, по данным светооптического и иммунофлуоресцентного микроскопирования не всегда возможно определить характер поражения клубочков. Как показано на примерах, на основании только данных ЭМИ были выявлены фибриллярный, иммунотактоидный гломерулонефриты, гломерулосклероз с минимальными изменениями, а также идентифицирован характер

поражения почки при наличии выраженного нефросклероза и трудностей интерпретации повреждений почки при светоптической микроскопии.

Обсуждение

Поражение почек при манифестации В-клеточно-го ХЛЛ и индолентных лимфомах выявляется преимущественно у мужчин. Клинически проявляется артериальной гипертензией, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью. Лабораторно определяется протеинурия, микрогематурия. Может не наблюдаться увеличение размеров почек, кроме случаев сочетанного поражения лимфатической опухоли и карциномы почки.

Морфология повреждения почек гетерогенна, выявляются как лимфоидная инфильтрация паренхимы почек, так и гломерулосклероз, АЛ-амилоидоз, ТМА. Генез возникновения лимфоидной пролиферации в почечной ткани недостаточно ясен. Возможно, играют роль индуцируемые при НХЛ провоспалительные молекулы, способствующие проникновению лимфоидных клеток в воспалительный инфильтрат [12]. Диффузная лимфоидная инфильтрация интерстиция почек разрушает нормальную почечную архитектуру, вызывает интраваскулярную обструкцию микроциркуляции и канальцев, способствуя развитию склероза клубочков, атрофии канальцев, и тем самым приводит к дисфункции почек. В большинстве случаев лимфоидная инфильтрация почек при НХЛ обнаруживается в продвинутой стадии — диссеминации опухолевого процесса или в период рецидива заболевания [5]. При манифестации лимфатической опухоли, по данным литературы, выявляется редко. В нашем исследовании лимфоидная инфильтрация почек установлена в 10 (52,6 %) случаях из 19 и преимущественно очагового характера.

Поражение клубочков при ЛПЗ имеет также гетерогенный характер. В литературе имеются сообщения отдельных случаев или небольших групп наблюдений при лейкозах и лимфомах [13, 14]. В наших исследованиях поражение клубочков выявлено у 10 (52,6 %) пациентов с ХЛЛ и индолентными лимфомами: мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный, фибриллярный, иммунотактоидный гломерулонефриты и гломерулосклероз с минимальными изменениями. Определить характер поражения и выделить особенности изменения гломерул возможно только при исследованиях (комплексном гистологическом, иммунофлуоресцентном и ЭМИ) нефробиоптата. В генезе развития гломерулосклероза при ЛПЗ не исключается роль секретируемых при этом заболевании моноклональных иммуноглобулинов и криоглобулина [15–18].

Известна роль свободных легких цепей в формировании амилоидоза, однако их значение в генезе гломерулосклероза остается не совсем ясным. По данным наших исследований в 13 случаях отмечалась секреция СЛЦ: в 9 случаях — белка ВЖк и в 4 — повышение уровня только СЛЦ.

Необходимо обратить внимание, что морфологические изменения в почках не всегда коррелируют с клиническими и лабораторными признаками поражения почек. Как показано в клиническом наблюдении, у пациентки (пример 3) без каких-либо симптомов поражения почек, но с моноклональной секрецией IgMκ и криоглобулинемией при ЭМИ материала почки установлена одна из агрессивных форм гломерулонефрита — фибриллярный гломерулонефрит. На другом примере показано, что у пациентки с клинически выраженным нефротическим синдромом и почечной недостаточностью установлен гломерулонефрит с минимальными изменениями.

При ДВККЛ наблюдается в основном билатеральное увеличение размеров почек и морфологически определяется крупноклеточная инфильтрация паренхимы почек CD20 позитивными лимфоидными клетками, что указывало на опухолевую природу [19]. Возможна также интраваскулярная (описано около 20 случаев) и очень редко интрагломерулярная В-крупноклеточная инфильтрация, клинически проявляющаяся симптомами, схожими с гломерулонефритом [20, 21]. В этих случаях только иммуногистохимическое исследование биоптата почки позволяет установить правильный диагноз.

Заключение

Поражение почек при манифестации ЛПЗ выявляется редко, что обусловлено скудностью клинических, лабораторных симптомов вовлечения почек в опухолевый процесс и редкостью выполнения диагностической биопсии почек. Клиническая симптоматика не всегда коррелирует с морфологическими изменениями в почках. При минимальной клинической симптоматике возможны довольно выраженные патоморфологические изменения почек. Поэтому особое значение имеет комплексное исследование (гистологическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное исследование и ЭМИ) нефробиоптата. Определен морфологически гетерогенный характер поражения почек, представленный опухолевой лимфоидной пролиферацией, гломерулонефритом в сочетании с тромботической микроангиопатией и АЛ-амилоидозом. Патогенетическое значение моноклонального парапротеина и СЛЦ в генезе поражения почек при ЛПЗ требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bridoux F, Delbes S., Sirac C. et al. Renal disorders associated with monoclonal gammopathies: diagnostic and therapeutic progress. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 1):276–89. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.11.008.
- Ali S.H., Yacoub F.M., Al-Matar E. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral renal enlargement in a child. *Med Princ Pract* 2008;17(6):504–6. DOI: 10.1159/000151576.
- Mantan M., Singhal K.K., Sethi G.R. Acute lymphoblastic leukemia: an unusual cause of nephromegaly in infancy. *Indian J Pediatr* 2010 May;77(5):583. DOI: 10.1007/s12098-010-0028-y.
- Da'as N., Polliack A., Cohen Y. et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001;67(3):158–64. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x.
- Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):896–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
- 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;138(3):429–34. DOI: 10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C.
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Гемдзян Э.Г. и др. Опыт терапии хронического лимфолейкоза, сопровождающегося почечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2014;86(12):37–41. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Gemdzian E.G. et al. Chronic lymphocytic leukemia accompanied by renal failure. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(12):37–41 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2014861237-41.
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Джумабаева Б.Т., Никитин Е.А., Капланская И.Б. и др. Хронический лимфолейкоз и рак почки: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология* 2013;(1):68–73. [Dzhumabaeva B.T., Nikitin E.A., Kaplanskaya I.B. et al. Chronic lymphocytic leukemia and kidney cancer: review of the literature and own experiences. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2013;(1):68–73 (In Russ.)].
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Голицына Е.П. и др. Гломерулонефрит, ассоциированный с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны: клиническая, патоморфологическая характеристика поражения почек и лечение (клинические случаи). *Онкогематология* 2015;10(4):7–35. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Golitsyna E.P. et al. Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma: clinical, pathological characteristics of renal injury and treatment (clinical cases). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):7–35. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-25-33.
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Голицына Е.П., Варшавский В.А. Гломерулонефрит с минимальными изменениями при хроническом лимфолейкозе. *Терапевтический архив* 2015; 87(12):85–8. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Golitsyna E.P., Varshavskiy V.A. Minimal-change glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia: A clinical case. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2015; 87(12):85–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2015871285-88.
- Li S.J., Chen H.P., Chen Y.H. et al. Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *PLoS One* 2014;9(4):e95190. DOI: 10.1371/journal.pone.0095190.
- Shi S.F., Zhou F.D., Zou W.Z., Wang H.Y. Acute kidney injury and bilateral symmetrical enlargement of the kidneys as first presentation of B-cell lymphoblastic lymphoma. *Am J Kidney* 2012;60(6):1044–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.023.
- Yeo S.C., Chuah K.L., Lee H.Y., Liew A. An unusual case of glomerulonephritis in a patient with non-Hodgkin mucosal associated lymphoid tissue (MALT) B-cell lymphoma. *BMC Nephrol* 2013;22(140):158. DOI: 10.1186/1471-2369-14-158.
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты в понимании патофизиологии и патоморфологии поражения почек при опухолевых заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2015;8(4):390–6. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. New Aspects of Pathophysiology and Pathomorphology of Renal Lesions in Malignant Tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2015;8(4):390–6. (In Russ.)].
- Poitou-Verkinder A.L., Francois A., Drieux F. et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One* 2015;10(3):e0119156. DOI: 10.1371/journal.pone.0119156.
- Lien Y.H.H., Lai L.W. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(2): 85–95. DOI: 10.1038/nmeph.2010.171.
- Bridoux F, Delbes S., Sirac C. et al. Renal disorders associated with monoclonal gammopathies: diagnostic and therapeutic progress. *Presse Med* 2012; 41(3 Pt 1):276–89. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.11.008.
- Villa D., Connors J.M., Sehn L.H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica* 2011 Jul;96(7):1002–7. DOI: 10.3324/haematol.2011.041277.
- Bai X., Li X., Wan L. et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the kidney: a case report. *Diagn Pathol* 201;23(6):86. DOI: 10.1186/1746-1596-6-86.
- Kameoka Y., Takahashi N., Komatsuda A. Kidney-limited intravascular large B cell lymphoma: a distinct variant of IVLBCL? *Int J Hematol* 2009;89(4):533–7. DOI: 10.1007/s12185-009-0294-5.