

Gammapatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym

Monoclonal gammopathy of renal significance

Streszczenie

Termin gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym (MGRS) w akronimie różni się jedynie jedną literą od gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), jednakże w znaczeniu klinicznym jest to zupełnie inna jednostka. W przebiegu MGRS białko produkowane przez klon komórek uszkadza nerki, przez co może prowadzić do ich niewydolności. W niniejszym artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego jednostek chorobowych zaliczanych do grupy MGRS, ich podziału ze względu na typ uszkodzenia nerek i charakterystykę deponowanych w nich złogów. W pracy omówiono także współczesne możliwości leczenia w poszczególnych jednostkach chorobowych zaliczanych do MGRS.

Abstract

The term monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) is a clinical entity completely different from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), although their acronyms differ in only one letter. In the course of MGRS, the paraprotein produced by nonneoplastic cell clone damages the kidneys, which is commonly associated with the evolution of proteinuria and progressive renal failure. This article summarizes the current knowledge on MGRS-related renal diseases, and their currently available treatment options.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe: gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym, MGRS, gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, MGUS, choroba łańcuchów lekkich, niewydolność nerek

Keywords: monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS, monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS, light chain disease, renal failure

Wstęp

Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym (*monoclonal gammopathy of renal significance* – MGRS) to jednostka charakteryzująca się wystąpieniem uszkodzenia nerek w związku z nefrotoksycznym działaniem białka monoklonalnego powstającego w przebiegu gammapatii monoklonalnej spełniającej kryteria MGUS (*MGUS-monoclonal gammopathy of undetermined significance*) [1]. U większości pacjentów rozpoznanie MGUS nie stanowi wskazania do wdrożenia terapii cytotoksycznej, ponieważ przebieg schorzenia przez wiele lat bywa bezobjawowy. W przypadku MGRS wskazaniem do wdrożenia tego typu terapii jest patogenność produkowanego białka monoklonalnego, a celem leczenia zachowanie lub odzyskanie czynności nerek, a niekiedy także innych narządów [2].

Cel opracowania

Celem pracy jest przedstawienie współczesnej wiedzy na temat gammapatii monoklonalnych o znaczeniu nerkowym w oparciu o dostępne dane w piśmiennictwie.

MGUS i MGRS: kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania MGUS obejmują: obecność białka monoklonalnego w jednej z następujących klas: IgG, IgA i IgM w stężeniu mniejszym niż 30 g/l, odsetek plazmacytów klonalnych w szpiku nieprzekraczający 10% i niewystępowanie cech patologii

narządów zależnej od gammapatii [3, 4]. MGUS jest uważane za stan przednowotworowy wyprzedzający pojawienie się szpiczaka plazmocytozy, makroglobulinemii Waldenströma, amyloidozy AL lub innych nowotworów limfoproliferacyjnych.

Termin gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym (MGRS) został wprowadzony w 2012 roku przez grupę ekspertów działających w ramach międzynarodowego zespołu: *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* [1]. Pojęcie MGRS obejmuje schorzenia nerek (niekiedy dodatkowo także innych narządów) wywołane przez obecność monoklonalnego białka (immunoglobuliny lub jej fragmentu), uwalnianego przez klon plazmacytów lub limfocytów B. Z definicji pacjenci z MGRS nie spełniają kryteriów rozpoznania szpiczaka plazmocytozy ani chłoniaka z komórek B, występujące u nich zaburzenie hematologiczne odpowiada natomiast definicji MGUS [3, 4]. Diagnostyka hematologiczna powinna obejmować między innymi wykonanie elektroforezy białek osocza krwi oraz moczu, badania immunofiksacji krwi i moczu oraz określenie stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi, a także badania szpiku z oceną cytologiczną, histopatologiczną oraz fenotypowanie komórek z oceną ich klonalności.

W przypadku podejrzenia MGRS, szybkie i właściwe scharakteryzowanie gammapatii monoklonalnej i towarzyszącej jej nefropatii jest kluczowe dla rokowania. Wyjściowa wartość eGFR jest głównym czynnikiem określającym rokowanie co do utrzymania czynności nerek u pacjentów z różnymi formami nefropatii w przebiegu MGRS, takimi jak amyloidoza AL, choroba depozytowa

Article history:

Received: 13.11.2017

Accepted: 11.06.2018

Kamila Skwierawska¹,
Anna Waszczuk-Gajda^{1,2},
Agnieszka Perkowska-
Ptańska³,
Grzegorz Basak^{1,2},
Wiesław W. Jędrzejczak^{1,2}

¹ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie
² Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego

* Adres do korespondencji: Anna Waszczuk-Gajda, Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, SPCSK w Warszawie, e-mail: anna.waszczuk-gajda@wum.edu.pl

monoklonalnych immunoglobulin – MIDD i rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złoгами monoklonalnej IgG – PGNMID. Bardzo istotne jest także poszukiwanie zajęcia innych (poza nerkami) narządów. Szybkie przeprowadzenie diagnostyki jest szczególnie ważne w przypadku amyloidozy AL, często przebiegającej z zajęciem serca, co poważnie pogarsza rokowanie pacjenta i wymaga szybkiego włączenia terapii.

Występowanie cech uszkodzenia nerek (zmiany w badaniu ogólnym moczu i/lub obniżenie eGFR) jest wskazaniem do wykonania badania histopatologicznego biopsji grubościennej nerki. Wyjątek mogą stanowić pacjenci z amyloidozą AL, której rozpoznanie jest w wielu przypadkach możliwe w badaniu wycinka tkanki tłuszczowej lub błony śluzowej przewodu pokarmowego [2, 5]. Wykonanie biopsji grubościennej nerki u pacjenta z MGRS jest uznawane za bezpieczną procedurę, z odsetkiem powikłań krwotocznych nieróżniącym się od tego notowanego u pozostałych osób poddawanych tej procedurze [6]. Rozpoznanie nefropatologiczne wymaga wykonania analizy materiału tkankowego w mikroskopie świetlnym, elektronowym i fluorescencyjnym. W części przypadków konieczne jest także wykonanie badania immuno-mikroskopowo-elektronowego.

W odróżnieniu od uszkodzeń nerek, których ewolucja wymaga bardzo znacznych ilości białka monoklonalnego w krążeniu (nefropatia wałeczkowa w przebiegu szpiczaka plazmocytozy, glomerulopatia w przebiegu makroglobulinemii Waldenströma), to, co decyduje o formie i obrazie uszkodzenia nerek w przebiegu MGRS, to struktura i właściwości fizykochemiczne, nie zaś stężenie białka monoklonalnego. Nefrotoksyczność łańcuchów lekkich zależy od sekwencji aminokwasów w danym łańcuchu, które mogą spowodować utworzenie depozytów [7]. Zmiana ładunku elektrycznego w okolicach regionów zmiennych łańcuchów lekkich, tzw. rejonów determinujących komplementarność (*complementarity-determining region* – CDR) indukuje oporność na proteolizę, prowadząc do krystalizacji łańcucha lekkiego [8].

Patogeneza gammapatii monoklonalnych o znaczeniu nerkowym

Zmiany patologiczne w MGRS mogą dotyczyć różnych części nerki: kłębuszków, naczyń, cewek i śródmiaższu. Mogą być spowodowane bezpośrednim odkładaniem monoklonalnej immunoglobuliny lub jej fragmentu (MIg), dysregulacją układu dopełniacza przez MIg i działaniem bezpośrednim MIg jako autoprzeciwciała przeciwko składnikom dopełniacza lub receptorom A2 dla fosfolipazy [9, 10, 11].

Podział gammapatii monoklonalnych o znaczeniu nerkowym

Zmiany chorobowe dotyczące nerek są spowodowane przez odkładanie immunoglobulin monoklonalnych lub ich fragmentów w różnych strukturach nerek [12]. Odkładanie złożeń immunoglobulin może dotyczyć:

I. Kłębuszków nerkowych i mieć postać [5, 12, 13, 14]:

Depozytów o zorganizowanej budowie:

1. Amyloidoza, w tym amyloidoza łańcucha lekkiego AL, amyloidoza łańcucha ciężkiego AH, amyloidoza łańcucha ciężkiego i lekkiego AHL; może dotyczyć też cewek i naczyń.

2. Włóknkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (glomerulopatia włóknkowa, *FGN-fibrillary glomerulonephritis*).
3. Glomerulopatia immunotaktoidalna, immunotaktoidalne KZ (*immunotactoid „rod-like structures-tactoids” glomerulonephritis* – GOMMID).
4. Glomerulopatia z krioglobulinami typu I (*type I cryoglobulinemic glomerulonephritis*).

Depozytów o niezorganizowanej budowie (złogi bezpostaciowe):

1. Choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin (*monoclonal immunoglobulin deposition disease* – MIDD) może dotyczyć też cewek i naczyń.
2. Rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złoгами monoklonalnej IgG (*proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits* – PGNMID).
3. Glomerulopatia C3 z gammapatią monoklonalną (*C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy*).

Zmiany mogą dotyczyć również :

II. Cewek nerkowych, których zaburzenia czynności określamy jako **tubulopatie**, a wśród nich wyróżniamy:

- Proksymalną tubulopatię wywołaną łańcuchami lekkimi z zespołem Fanconiego (*light chain proximal tubulopathy* – LCPT).
- Proksymalną tubulopatię bez złożeń kryształów (*proximal tubulopathy without crystals*).
- Histiocytozę ze złoжами kryształów (*crystal-storing histiocytosis*).

Obraz kliniczno-patologiczny poszczególnych jednostek zaliczanych do MGRS

Nefropatie z dominacją uszkodzenia kłębuszków:

- **Amyloidoza układowa AL, AH, AHL.**

Patologia charakteryzująca się odkładaniem w tkankach złożeń amyloidu powstałego z rejonu zmiennego lekkiego łańcucha, częściej lambda (75% przypadków), rzadziej kappa (25%) (amyloidoza AL). Niezwykle rzadkie są przypadki, w których złogi amyloidu powstają z fragmentów immunoglobuliny obejmujących lekki i ciężki łańcuch (amyloidoza AHL) lub sam łańcuch ciężki (amyloidoza AH).

Według danych Polskiego Rejestru Biopsji Nerek z lat 2009-2014 częstość rozpoznania amyloidozy w biopsji nerki wynosi około 3,0% wśród osób w wieku 18-64 lat i niemal 13% w grupie osób w wieku ≥ 65 . roku życia [15]. Charakterystykę obrazu mikroskopowego amyloidozy układowej przedstawiono w tabeli I.

Badanie immunofluorescencyjne (IF) z użyciem przeciwciał anty-lambda niestety często daje ujemne wyniki. Złogi patologicznego łańcucha lambda utworzone są z regionu zmiennego Ig, a zmiany konformacyjne w tym rejonie stają się przyczyną utraty reaktywności lekkiego łańcucha ze stosowanymi w celu ich wykrycia komercyjnymi przeciwciałami. Niestwierdzenie restrykcji jednego z lekkich łańcuchów w badaniu immunofluorescencyjnym nie wyklucza rozpoznania amyloidozy AL. W przypadku wątpliwych wyników badania immunomorfologicznego powinno być wykonane badanie spektrometrii masowej [16, 17].

Tabela I. Obraz mikroskopowy nefropatii w przebiegu amyloidozy układowej**Table I. Microscopic features of nephropathy in amyloidosis**

Obraz w mikroskopie świetlnym	Złogi amyloidu przyjmują wygląd bezpostaciowego, bezkomórkowego eozynofilnego materiału zewnątrzkomórkowego, zlokalizowanego najczęściej w kłębuszkach nerkowych, także w ścianie naczyń tętniczych, rzadziej w mięszu nerki. Kryterium diagnostycznym jest zielone zabarwienie złogów w czerwieni Kongo, w świetle spolaryzowanym [6, 8]
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	W amyloidozie AL – lekkich łańcuch lambda, rzadziej kappa. W amyloidozie AH – łańcuch ciężki. W amyloidozie AHL – łańcuch ciężki i jeden z łańcuchów lekkich
Obraz w mikroskopie elektronowym	Złogi amyloidu mają charakter zorganizowany, formują nierozgałęzione, tworzące chaotyczne układy włókienka o średnicy 8-10 nm

Tabela II. Obraz mikroskopowy glomerulopatii włókienkowej**Table II. Microscopic features of fibrillary glomerulonephritis**

Obraz w mikroskopie świetlnym	Różne typy uszkodzenia kłębuszków: rozplem mezangium, zapalenie błoniasto-rozplemowe, zapalenie błoniaste, wtórne ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków. Bez obecności złogów kongofilnych
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Złogi IgG (najczęściej IgG4) i lekkich łańcuchów λ, κ w mezangium i wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych. Zwykle równie obfite złogi C3. Restrykcja jednego z lekkich łańcuchów w około 15% przypadków (wtedy zwykle obecne λ). Niekiedy złogi IgG i lekkich łańcuchów λ, κ w błonach podstawnych cewek
Obraz w mikroskopie elektronowym	Stanowi o rozpoznaniu, ujawnia obecność złogów zorganizowanych w postaci chaotycznie rozmieszczonych włókienek o średnicy zbliżonej do średnicy włókienek amyloidu (10-30 nm). Złogi są zlokalizowane zwykle wyłącznie w kłębuszkach, w rzadkich przypadkach wzdłuż błon podstawnych cewek

Obraz kliniczny: zajęcie nerek w amyloidozie AL/AH/AHL typowo manifestuje się masywnym białkomoczem, najczęściej nerczycowym [18].

Leczenie: celem terapii jest eradykacja klonu plazmocytoz, które produkują białko amyloidogenne [12]. Wczesne rozpoznanie i zastosowanie leczenia poprawia rokowanie chorych. Obecnie standardem postępowania jest rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem protokołów opartych na bortezomibie, m.in. w schemacie VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) [19, 20]. Następnym etapem jest zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii melfalanem, po której przeprowadza się przeszczepienie własnych komórek macierzystych. Metoda ta jest zalecana zwłaszcza u młodszych chorych w I lub II stadium amyloidozy wg klasyfikacji kliniki Mayo [21, 22].

• Glomerulopatia włókienkowa (FGN)

Rzadki typ glomerulopatii (< 1% rozpoznań stawianych w oparciu o badanie histopatologiczne bioptatów gruboigłowych nerek). W około 30% przypadków glomerulopatia włókienkowa występuje u chorych z nowotworami złośliwymi (23%), paraproteinemiami (17%), schorzeniami o podłożu autoimmunizacyjnym (15%) (najczęściej chorobą Leśniowskiego-Crohna, toczniem rumieniowatym układowym, chorobą Gravesa-Basedowa, ITP), rzadziej chorobami infekcyjnymi (3%) [23].

W tabeli II przedstawiono charakterystykę morfologiczną glomerulopatii włókienkowej [24, 25].

Rozpoznanie wymaga wykonania badania w mikroskopii elektronowej, które ujawnia obecność definiujących tę jednostkę włókienek zlokalizowanych typowo w mezangium i/lub wzdłuż błony podstawnej kapilar kłębuszkowych, rzadko w cewkach lub tkance śródmiąższowej. W mikroskopii świetlnej włókienka te nie wykazują kongofilności (potraktowane czerwienią Kongo nie wykazują zielonego zabarwienia w świetle spolaryzowanym), co stanowi podstawę ich różnicowania ze złogami amyloidu. Badanie immunomorfologiczne ujawnia zwykle

złogi poliklonalne (typowo IgG i łańcuchów lekkich lambda oraz kappa) [25].

Obraz kliniczny: zmiany w badaniu ogólnym moczu zależą od typu uszkodzenia kłębuszków. We wszystkich przypadkach glomerulopatii włókienkowej towarzyszy białkomocz, w około 50% nerczycowy, w części przypadków współistniejący z krwinkomoczem. Glomerulopatia włókienkowa w około 50% prowadzi do stopniowej utraty czynności nerek aż do ich schyłkowej niewydolności [23, 25]. Leczenie: trwają badania kliniczne oceniające skuteczność rytuksymabu [26]. Prawdopodobieństwo nawrotu glomerulopatii w nerce przeszczepionej wynosi około 30-50% przypadków [25].

• Glomerulopatia immunotaktoidalna (ITG)

Bardzo rzadki (< 0,1% rozpoznań stawianych w oparciu o badanie histopatologiczne bioptatów gruboigłowych nerek) typ glomerulopatii. Charakteryzuje się obecnością w kłębuszkach zorganizowanych złogów o strukturze mikrotubuli. Złogi nie są kongofilne (nie załamują na zielono światła spolaryzowanego zabarwione czerwienią Kongo) [25, 27]. Charakterystykę morfologiczną glomerulopatii immunotaktoidalnej przedstawiono w tabeli III.

ITG występuje u osób starszych (najczęściej w 5., 6. dekadzie życia). U 100% chorych z ITG obecny jest białkomocz, w około 90% nerczycowy, typowo współistniejący z krwinkomoczem. U około 40% występuje obniżone stężenie C3 i C4 we krwi. Około 60% pacjentów rozwijających ITG ma gammopatię monoklonalną, około 40% spełnia kryteria rozpoznania złośliwej choroby limfoproliferacyjnej (szpiczak plazmocytozowy, CLL, chłoniak). W rzadkich przypadkach kojarzy się z przewlekłymi chorobami infekcyjnymi (HIV, HCV) [27].

Leczenie: w przypadku ciężkiej niewydolności nerek stosuje się protokoły z bortezomibem, cyklofosfamidem i/lub bendamustyną i kortykosteroidami [28]. W przypadkach ITG współistniejących z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się rytuksymab. W przypadkach ITG współistniejącej z gammopatią zalecany jest bortezomib, rytuksymab nie ma tu zastosowania [27, 28].

Tabela III. Obraz mikroskopowy glomerulopatii immunotaktoidalnej**Table III. Microscopic features of immunotactoid glomerulopathy**

Obraz w mikroskopie świetlnym	Różne typy uszkodzenia kłębuszków: rozplem mezangium, typ uszkodzenia błoniasto-rozplemowy, błoniasty, rozplem wewnątrzkapilarny, niekiedy półksiężyc w niewielkim odsetku kłębuszków
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Najczęściej monotypowe złoża IgG1-κ w mezangium i wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych. Zwykle C3 w tej samej lokalizacji
Obraz w mikroskopie elektronowym	Złoża o strukturze mikrotubuli (średnia 20-90 nm) zlokalizowane w mezangium, w rejonie podśródbłonkowym, niekiedy także wewnątrzłonowe i podnabłonkowe

• Glomerulopatia z krioglobulinami typu I

Rzadkie schorzenie związane z obecnością monoklonalnych immunoglobulin (najczęściej IgG lub IgM), ulegających precypitacji w niższych temperaturach, ponownie rozpuszczają się po ogrzaniu. Typ I krioglobulinemii towarzyszy chorobom limfoproliferacyjnym lub dyskrazjom plazmocytowym, również mogą stanowić manifestację MGRS [29]. W tabeli IV przedstawiono charakterystykę morfologiczną glomerulopatii z krioglobulinami typu I [12, 30].

Obraz kliniczny: u większości pacjentów przebieg skąpo- lub bezobjawowy. W przypadku zajęcia nerek typowe jest występowanie białkomoczu, najczęściej nerczycowego i ostrego uszkodzenia nerek. W części przypadków występują zmiany na skórze (rumień, objawy zapalenia naczyń skóry), objaw Raynauda, bóle i zapalenia stawów, neuropatie obwodowe. U większości chorych notuje się obniżenie stężenia C4, rzadziej C3 [29].

Leczenie: zależy od typu choroby szpiku stanowiącej przyczynę krioglobulinemii. U pacjentów z dyskrazją plazmocytową i niewydolnością nerek rekomendowane jest zastosowanie bortezomibu, cyklofosfamidu i/lub talidomidu. W leczeniu rozrostów limfoplazmocytowych zaleca się stosowanie protokołów zawierających rytuksymab [2, 29].

• Choroba z deponowaniem złogów monoklonalnej immunoglobuliny (MIDD)

Jednostka ta obejmuje chorobę złogów łańcucha lekkiego (*light chain deposition disease* – LCDD, około 75% przypadków MIDD) i znacznie rzadziej występujące: chorobę złogów łańcucha ciężkiego (*heavy chain deposition disease* – HCDD, ok. 15%) i chorobę łańcucha lekkiego i ciężkiego (LHCDD, ok. 13%). MIDD

charakteryzuje się odkładaniem w tkankach (w tym między innymi w nerkach) bezpostaciowych (niezorganizowanych) złogów niewykazujących cech kongofilności. W nerkach złoża deponują się w błonach podstawnych kłębuszków i cewek, a także w mezangium kłębuszków (charakterystykę morfologiczną MIDD w nerkach przedstawiono w tabeli V). W LCDD złoża składają się z łańcucha lekkiego, najczęściej (> 90%) kappa, w HCDD złoża łańcucha ciężkiego utworzone są z jego domeny stałej [31].

Charakterystykę morfologiczną zmian w nerkach w przebiegu MIDD przedstawiono w tabeli V [32, 33]. Obraz kliniczny: choroba częściej występuje u mężczyzn, rozpoznawana jest głównie w 6. dekadzie życia. MIDD może być manifestacją MGRS, w około 40% choroba rozwija się na tle szpiczaka plazmocyтового. W 100% przypadków MIDD stosunek stężeń lekkich łańcuchów we krwi jest nieprawidłowy (także u osób z HCDD). U 15-20% chorych nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w krwi ani w moczu. Charakterystycznym objawem zajęcia nerek jest białkomocz, często nerczycowy, a także upośledzenie czynności nerek (ostre – AKI, lub przewlekłe, w postaci postępującej niewydolności). Poza zajęciem nerek, w przebiegu MIDD złoża mogą być także deponowane w sercu (20-80% przypadków), nerwach obwodowych (20%), a także w innych narządach [34]. Zajęcie narządów pozanerkowych jest rzadsze niż w przypadku amyloidozy AL.

Leczenie: rekomendowane są protokoły leczenia oparte na bortezomibie [35, 36]. U wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez pozanerkowych manifestacji choroby, można rozważyć auto-HSCT. Opiswane są przypadki nawrotu MIDD w nerce przeszczepionej, dlatego ważne jest osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie przed transplantacją [33].

Tabela IV. Obraz mikroskopowy glomerulopatii z krioglobulinami typu I**Table IV. Microscopic features of type I cryoglobulinemic glomerulonephritis**

Obraz w mikroskopie świetlnym	Typ uszkodzenia kłębuszków błoniasto-rozplemowy, często z zapaleniem endokapilarnym. Charakterystyczna obecność PAS(+), szklistych złogów w świetle części kapilar kłębuszkowych. Niekiedy zmianom kłębuszkowym towarzyszy zapalenie wewnątrznerkowych naczyń tętniczych
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Ziarniste złoża IgG (85% przypadków), IgM (15%), rzadko IgG + IgA i lekkich łańcuchów kappa (85% przypadków) bez towarzyszących złogów lambda
Obraz w mikroskopie elektronowym	Złoża bezpostaciowe, włókienkowe, lub mikrotubularne w świetle kapilar, w mezangium, w rejonie podśródbłonkowym i/lub podnabłonkowym

Tabela V. Obraz mikroskopowy choroby złogów monoklonalnych immunoglobulin (MIDD)**Table V. Microscopic features of monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)**

Obraz w mikroskopie świetlnym	Dominującym typem uszkodzenia jest guzkowe twardnienie kłębuszków (60% przypadków), rzadziej choroba manifestuje się uszkodzeniem błoniasto-rozplemowym kłębuszków. Zmianom w kłębuszkach towarzyszy często ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Linijne złoża lekkich łańcuchów kappa (70-90% przypadków LCDD) lub ciężkich łańcuchów (najczęściej gamma) w błonach podstawnych kłębuszków, cewek, niekiedy także naczyń tętniczych
Obraz w mikroskopie elektronowym	Obecność niezorganizowanych, drobnoziarnistych elektronowo-gęstych złogów wzdłuż błon podstawnych kapilar kłębuszkowych, cewek w błonach podstawnych naczyń

Rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych ze złogami monoklonalnej IgG (PGNMID)

Od niedawna rozpoznawana, rzadka forma glomerulopatii (częstość występowania w populacji < 0,2%) należąca do grupy MGRS. Morfologicznie przypomina rozplemowe zapalne glomerulopatie powstałe na tle obecności kompleksów immunologicznych w kłębuszkach [37, 38]. Choroba charakteryzuje się obecnością złogów monoklonalnej immunoglobuliny wyłącznie w kłębuszkach (charakterystykę morfologiczną glomerulopatii w przebiegu PGNMID przedstawiono w tabeli 6) [39, 40].

Obraz kliniczny: kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami IgG objawia się typowo białkomoczem, krwinkomoczem, i różnym stopniem niewydolności nerek. Wśród chorych dominują kobiety w 6. dekadzie życia. U większości pacjentów nie stwierdza się obecności paraproteiny we krwi ani w moczu. Często natomiast obserwuje się hipokomplementemię (najczęściej z obniżeniem stężenia składowej C3) [12].

Leczenie: objawowe, nefroprotektoryjne (inhibitory ACE, ARB). Wnioski z dotychczasowych doświadczeń ze stosowaniem leków immunosupresyjnych nie są jednoznaczne [41]. W przypadkach zaawansowanej niewydolności nerek z nasilonym białkomoczem podejmowano próby leczenia bortezomibem i cyklofosfamidem [42]. U chorych < 65. r.ż. można rozważyć auto-PBST. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przeszczepienie nerki jest możliwe po osiągnięciu całkowitej remisji hematologicznej (ryzyko nawrotu choroby w przeszczepie) [43].

Glomerulopatia C3 związana z gammadatią monoklonalną

Glomerulopatia C3 jest zjawiskiem wtórnym do zaburzeń regulacji alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza (*complement alternative pathway* – CAP). Zaburzenia te przyjmują formę ciągłej aktywacji CAP, czego konsekwencją jest deponowanie składowej C3 w kłębuszkach

i stymulacja przez nią zapalenia. Przyczyn nieprawidłowej aktywacji CAP i rozwoju wtórnej do niej glomerulopatii jest wiele, jedną z nich jest gammadatią monoklonalną. W odróżnieniu od innych typów patologii nerek będących emanacją MGRS białko monoklonalne nie uszkadza w tym przypadku bezpośrednio tkanki nerkowej, lecz wywołuje jej niszczenie pośrednio przez hamowanie czynników regulujących aktywność CAP [44]. Glomerulopatia C3 przyjmuje różne formy morfologiczne, które scharakteryzowano w tabeli VII [44, 45].

Obraz kliniczny: zróżnicowany, w zależności od typu uszkodzenia kłębuszków. Najczęściej białkomocz współistniejący z krwinkomoczem i narastającą niewydolnością nerek. W części przypadków występuje obniżenie stężenia składowej C3 układu dopełniacza.

Leczenie: postępowanie lecznicze nadal pozostaje niezdefiniowane. Opisano próby leczenia opartego na glikokortykosteroidach, mykofenolanie mofetylu, rytuksymabie [10, 44]. Aktualnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem ekulizumabu. Wstępne wyniki tych badań wskazują na uzyskanie poprawy parametrów klinicznych: redukcję białkomoczu, normalizację stężenia albumin i kreatyniny u leczonych pacjentów [44].

Nefropatie z dominacją uszkodzenia cewek nerkowych

Proksymalna tubulopatia wywołana obecnością nieprawidłowego (patologicznego) lekkiego łańcucha kumulującego się w cytoplazmie komórek nabłonka cewek proksymalnych (*light chain proximal tubulopathy* – LCPT) przejawia się w 2 formach:

1. Proksymalnej tubulopatii wywołanej łańcuchami lekkimi z zespołem Fanconiego (LCPT).
2. Proksymalnej tubulopatii bez złogów kryształów (*proximal tubulopathy without crystals*).

W części przypadków schorzeń limfoproliferacyjnych (zarówno złośliwych, jak szpiczak plazmocytowy, jak i niezłośliwych typu MGUS) produkowany patologiczny lekki łańcuch formuje w cytoplazmie

Tabela VI. Obraz morfologiczny rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych ze złogami monoklonalnej IgG
Table VI. Microscopic features of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits

Obraz w mikroskopie świetlnym	Zapalenie błoniasto-rozplemowe (> 50% przypadków), endokapilarne (30%), błoniaste lub mezangialne (najrzadsze)
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Rozpoznanie wymaga potwierdzenia złogów pojedynczej subklasy IgG (najczęściej IgG3) z restrykcją jednego z lekkich łańcuchów (w 70% przypadków kappa) w kłębuszkach nerkowych. Złogi mają charakter ziarnisty i są zlokalizowane w mezangium oraz wzdłuż GBM. W większości przypadków złogom IgG towarzyszą złogi C3 (niemal zawsze) i C1q (u 60% chorych)
Obraz w mikroskopie elektronowym	Bezpostaciowe elektronowo-gęste złogi są zlokalizowane w mezangium, a także w rejonie podśródbłonkowym kapilar kłębuszkowych. W przypadkach uszkodzenia błoniastego złogi są także widoczne w rejonie podnabłonkowym części kapilar

Tabela VII. Obraz mikroskopowy glomerulopatii C3 powstałej na tle gammadatii monoklonalnej
Table VII. Microscopic features of C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy

Obraz w mikroskopie świetlnym	Różne typy uszkodzenia kłębuszków: zapalenie endokapilarne, rzadziej rozplem mezangium
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym definiuje te jednostkę chorobową	Ziarniste lub pseudoliniarne złogi składowej C3 przy nieobecności lub jedynie śladowej obecności złogów Ig i składowej C1q
Obraz w mikroskopie elektronowym	W zależności od obrazu ultrastrukturalnego wyróżnia się dwie formy: – chorobę gęstych depozytów (<i>dense deposits disease</i> – DDD), definiowaną przez obecność bardzo silnie osmofilnych złogów w obrębie błon podstawnych kapilar kłębuszkowych, niekiedy dodatkowo w innych lokalizacjach, oraz – zapalenie kłębuszków ze złogami C3 (<i>C3 glomerulonephritis</i> – C3GN), w którym złogi nie mają tak silnie osmofilnego charakteru, zlokalizowane są w rejonie podśródbłonkowym kapilar kłębuszkowych, wewnątrzłonowo, i/lub w mezangium

komórek nabłonka cewkowego patogene złoży. W przebiegu LCPT nieprawidłowy lekki łańcuch (najczęściej podtyp V1 łańcucha kappa) ulega wchłonięciu przez komórki nabłonka cewek proksymalnych. Ze względu na charakteryzującą go oporność na działanie obecnych w nabłonku cewkowym enzymów proteolitycznych patologiczny lekki łańcuch i tworzy złoży (krystaloidne lub niekrystaloidne precipitaty) w lizosomach tych komórek [46].

Typową manifestacją LCPT przebiegającej z obecnością krystaloidnych złoży paraproteiny w nabłonku cewek proksymalnych (*proximal tubulopathy with crystals*) jest nabyty zespół Fanconiego.

Obraz kliniczny: zespół ten charakteryzuje się nadmierną utratą z moczem fosforanów (hiperfosfaturia z hipofosfatemią), glukozy (normoglikemiczna glukozuria), aminokwasów, a także występowaniem cech kwasicy cewkowej typu II [47]. Obraz kliniczny obejmuje dodatkowo powoli rozwijającą się niewydolność nerek [48, 49]. Stwierdzenie nabytego w wieku dorosłym zespołu Fanconiego u osoby z gammopatią monoklonalną powinno nasunąć podejrzenie LCPT z krystaloidnymi złożami.

Charakterystykę formy morfologicznych LCPT z cechami zespołu Fanconiego podano w tabeli VIII [50, 51, 52].

Leczenie: w przypadku LCPT z niewydolnością nerek zaleca się stosowanie protokołów terapeutycznych opartych na bortezomibie i kortykosteroidach [53]. Ważne jest również objawowe leczenie zespołu Fanconiego, polegające na wyrównaniu niedoboru fosforanów, kontroli stężenia wapnia, uzupełnianiu niedoboru potasu, stosowaniu czynnych postaci witaminy D i leczeniu kwasicy metabolicznej [48].

Proksymalna tubulopatia bez złoży kryształów (*proximal tubulopathy without crystals*)

W części przypadków LCPT złoży paraproteiny nie tworzą kryształów w nabłonku cewkowym (*proximal tubulopathy without crystals*). Ta forma LCPT może przyjąć jedną z 3 form morfologicznych: z amorficznymi (niezorganizowanymi) złożami lekkiego łańcucha

w nabłonku cewek proksymalnych, ze złożami włóknkowymi bez cech kongofilii oraz złożami amyloidu. Ostatnio wydzielono wariant LCPT zwany proksymalną tubulopatią bez złoży kryształów charakteryzującą się zmianami w komórkach cewek bliższych bez tworzenia kryształów. Typ LCPT bez obecności kryształów tzw. *noncrystalline* odróżnia od LCPT z tworzeniem kryształów to, iż złoży mogą być zbudowane zarówno z łańcuchów kappa, jak i lambda i tej tubulopatii nie towarzyszy zespół Fanconiego. Charakterystykę morfologiczną LCPT bez obecności kryształów przedstawiono w tabeli IX [54].

W obrazie klinicznym LCPT bez obecności kryształów od LCPT z tworzeniem kryształów różni się bardziej progresywnym postępowaniem niewydolności nerek z cewkowym białkomoczem.

Histiocytoza z gromadzeniem kryształów (*CSH-crystal-storing histiocytosis*)

Histiocytoza z gromadzeniem kryształów jest rzadkim zaburzeniem związanym z obecnością białka monoklonalnego, określanym jako gromadzenie się krystalicznych złoży immunoglobuliny w lizosomach histiocytych w szpiku kostnym lub w miejscach pozaszpikowych. W większości przypadków łańcuchem zaangażowanym w tę jednostkę chorobową jest łańcuch lekki kappa, rzadziej łańcuch ciężki. Z zajęciem nerek jest bardzo rzadkie. Histiocyty zawierające wtręty kryształów przypominają swoim wyglądem komórki w chorobie Gauchera. Obserwuje się w tych przypadkach śródmiąższowe zmiany, naciek dużych komórek jednojądrzastych i histiocytych zawierających krystaliczne wtręty o kształcie romboidalnym lub igieł z towarzyszącym włóknieniem śródmiąższowym i atrofią cewek nerkowych [55, 56]. Rokowanie w tej chorobie jest niepewne.

Podsumowanie

Białko monoklonalne może wywoływać różne zmiany w nerkach przez bezpośrednie odkładanie w nich złoży lub pośrednio poprzez wywołanie zaburzeń w układzie dopęłniacza. Właściwe

Tabela VIII. Obraz mikroskopowy proksymalnej tubulopatii wywołanej deponowaniem łańcucha lekkiego z cechami nabytego zespołu Fanconiego

Table VIII. Microscopic features of LCPT-light chain proximal tubulopathy with acquired Fanconi syndrome

Obraz w mikroskopie świetlnym	Wewnątrzcytoplazmatyczne ziarniste i bryłowe złoży łańcucha lekkiego kappa w nabłonku komórek cewek proksymalnych. Obrzmienie, niekiedy wakuolizacja nabłonka cewkowego, złuszczenie i spłaszczenie nabłonka cewkowego. Zmianom w cewkach często towarzyszy zapalenie w śródmiąższu i jego włóknienie
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Ziarniste, niekiedy bryłowe złoży łańcuchów lekkich, najczęściej kappa, widoczne są w cytoplazmie komórek nabłonka cewek proksymalnych. Wykrycie ich obecności za pomocą bezpośredniej immunofluorescencji bywa niekiedy niemożliwe (reakcja fałszywie ujemna). Czułość analizy immunomorfologicznej jest większa przy zastosowaniu pośredniej immunofluorescencji na skrawkach parafinowych trawionych pronazą
Obraz w mikroskopie elektronowym	W cytoplazmie nabłonka cewek proksymalnych widoczne są złoży krystaloidne lub włóknkowe

Tabela IX. Obraz mikroskopowy proksymalnej tubulopatii wywołanej deponowaniem łańcucha lekkiego bez złoży kryształów

Table IX. Microscopic features of LCPT-light chain proximal tubulopathy without crystals

Obraz w mikroskopie świetlnym	Bardzo duże dysmorficzne lizosomy w komórkach cewek bliższych powodujące ich wyraźne obrzmienie, bez obecności kryształów. Zmiany te prowadzą do ich uszkodzenia komórek cewkowych. W części przypadków złoży mogą wykazywać kongofilię (amyloid)
Obraz w badaniu immunofluorescencyjnym	Barwieniem wykazuje się obecność łańcuchów lambda lub kappa. W przypadkach z obecnością amyloidu w nabłonku cewkowym białkiem deponowanym jest częściej lekki łańcuch lambda
Obraz w mikroskopie elektronowym	W cytoplazmie nabłonka cewek proksymalnych widoczne są amorficzne złoży. Liczne lizosomy o „marmurkowym” wyglądzie

rozpoznanie MGRS jest wyzwaniem angażującym lekarzy 3 specjalności: hematologów, nefrologów i nefropatologów. W każdym przypadku podejrzenia współistnienia patologii szpiku i uszkodzenia nerek konieczne jest scharakteryzowanie klonu komórkowego wytwarzającego patologiczne białko (immunoglobulinę lub jej fragment) oraz określenie typu nefropatii. U pacjentów z MGRS wskazaniem do zastosowania leczenia hematologicznego jest obecność patogennego białka i wywołanej przez nie patologii tkankowej, a nie typ i nasilenie patologii szpiku, która nie ma charakteru nowotworowego. Niestety współcześnie w Polsce dostęp do właściwego leczenia pacjentów z MGRS jest ograniczony. Gammopatia monoklonalna określana jest kodem D47.2 wg ICD-10 Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych. Większość programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia ogranicza refundację leków do szpiczaka plazmocytozowego (kod C90.0) lub innych nowotworów układu chłonnego. W ostatnich latach uzyskano zgodę Ministerstwa Zdrowia na to określanie kodem C90.2 wg ICD-10 amyloidozy AL, dzięki tej decyzji chorzy zyskują jednak dostęp jedynie do leków znajdujących się w katalogu chemioterapii. W przypadku innych jednostek zaliczanych do MGRS

polski system ubezpieczeniowy (Narodowy Fundusz Zdrowia) nie przewiduje dostępu do właściwego leczenia według katalogu chemioterapii. W tej sytuacji, jeśli to możliwe, pacjenci powinni być kwalifikowani do badań klinicznych.

W przypadku pacjentów z MGRS, u których rozwija się schyłkowa niewydolność nerek i poddawanych z tego powodu transplantacji, ryzyko nawrotu nefropatii w przeszczepionym narządzie jest bardzo wysokie. Także z tego względu ważne jest podjęcie próby eradykacji klonu komórkowego będącego źródłem patogennej paraproteiny, tak by skierowanie pacjenta do transplantacji nerki było poprzedzone uzyskaniem remisji choroby hematologicznej [58, 59, 60].

MGRS to grupa chorób, które w istotny sposób wpływają na chorobowość i śmiertelność dotkniętych nimi osób. Niewystępowanie cech nowotworowej choroby układu krwiotwórczego to główna przeszkoda w kwalifikacji pacjentów z MGRS do leczenia hematologicznego, które stanowi jedyną szansę na powstrzymanie rozwoju niewydolności nerek, w części przypadków niewydolności także innych narządów, niekiedy jedyną szansę na uratowanie ich życia.

Piśmiennictwo/References

- [1] Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.
- [2] Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–90.
- [3] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *NEJM* 2006;354(13):1362–9.
- [4] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *NEJM* 2002;346(8):564–9.
- [5] Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57.
- [6] Fish R, Pinney J, Jain P et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1977–1980.
- [7] Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, Kuliczkowski K. Jak obecnie leczyć chorego na szpiczaka mnogiego z niewydolnością nerek? *Acta Haematologica Polonica* 2011;42:215–225.
- [8] Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? *Biomed Res Int* 2014;20:167–180.
- [9] Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482–1492.
- [10] Zand L, Kattah A, Fervenza FC, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62:506–514.
- [11] Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3κ targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1949–1954.
- [12] Correia S, Santos S, Malheiro J, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Diagnostic workup. *World J Nephrol* 2017;6(2): 72–78.
- [13] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica* 2017; 47:39–85.
- [14] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698–711.
- [15] Perkowska-Ptasińska A, Bartczak A, Wągrowaska-Danilewicz M, et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant* 2017;1:32.
- [16] Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int* 2013;83:463–470.
- [17] Sethi S, Theis JD, Leung N, et al. Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2180–2187.
- [18] Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1515–1523.
- [19] Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119(19):4387–4390.
- [20] Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119(19):4391–4394.

- [21] Cibeira MT, Sancharawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118(16):4346–4352.
- [22] Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk- Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1054–81.
- [23] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):775–784.
- [24] Motwani SS, Herlitz I, Monga D, et al. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2260–2272.
- [25] Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003;63(4):1450–61.
- [26] Erickson SB. Mayo Clinic. A single Center Pilot Trial of Rituximab in the Treatment of Fibrillary Glomerulonephritis. Mayo Clinic. Bethesda (MD): National Library of Medicine. Published 2014. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02197767> NLM Identifier: NCT02197767.
- [27] Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(11):4137–46.
- [28] Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002;62(5):1764–1775.
- [29] Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(2):61–8.
- [30] Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):512–31.
- [31] Royal V, Quint P, Leblanc M, et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):784–90.
- [32] Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482–1492.
- [33] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231–239.
- [34] Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1485–1493.
- [35] Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88:1135–1143.
- [36] Kastiris E, Migkou M, Gavriatopoulou M, et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009;94:300–302.
- [37] Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004;65(1):85–96.
- [38] Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2055–2064.
- [39] Fatima R, Jha R, Gowrishankar S, et al. Proliferative glomerulonephritis associated with monoclonal immune deposits: A case report and review of literature. *Indian J Nephrol* 2014;24:376–379.
- [40] Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015;90:587–596.
- [41] Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the Divide. An Onco-Nephrologic Approach to the Monoclonal Gammopathies of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1681–1691.
- [42] Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2055–2064.
- [43] Lorenz EC, Sethi S, Leung N, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010;77(8):721–728.
- [44] Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079–1089.
- [45] Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC: Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:717–725.
- [46] Wu CK, Yang AH, Lai HC, et al. Combined proximal tubulopathy, crystal-storing histiocytosis, and cast nephropathy in a patient with light chain multiple myeloma. *BMC Nephrol* 2017;18(1):170.
- [47] Stehlé T, Vignon M, Flamant M, et al. Loss of tubular creatinine secretion as the only sign of tubular proximal cell dysfunction in light chain proximal tubulopathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(26).
- [48] Interna Szczeklika 2017, Gajewski P. (red.). *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2017.
- [49] Nerkowe manifestacje szpiczaka plazmocytoowego. Stompór TP. Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia. Jurczyszyn A, Skotnicki A.B (red). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010; 109–126.
- [50] Kapur U, Barton K, Fresco R, et al. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1368–1372.
- [51] Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006;70:2148–2151.
- [52] Gu X, Barrios R, Cartwright J, et al. Light chain crystal deposition as a manifestation of plasma cell dyscrasias: the role of immunoelectron microscopy. *Hum Pathol* 2003;34:270–277.
- [53] Angioi A, Amer H, Fervenza FC, et al. Recurrent Light Chain Proximal Tubulopathy in a Kidney Allograft. *Am J Kidney Dis* 2016;68(3):483–7.
- [54] Larsen CP, Bell JM, Harris AA, et al. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Mod Pathol* 2011;24:1462–1469.
- [55] El Hamel C, Thierry A, Trouillas P, et al. Crystal-storing histiocytosis with renal Fanconi syndrome: pathological and molecular characteristics compared with classical myeloma-associated Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2982–90.

- [56] Sethi S, Cuiffo BP, Pinkus GS, et al. Crystal-storing histiocytosis involving the kidney in a low-grade B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis* 2002;39:183–188.
- [57] Stokes M, Valeri AM, Herlitz L, et al. Ligh Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristic in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1555–65.
- [58] Lorenz EC, Sethi S, Leung N, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010;77(8):721–728.
- [59] Leung N, Lager DJ, Gertz MA, et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):147–153.
- [60] Short AK, O'Donoghue DJ, Riad HN, et al. Recurrence of light chain nephropathy in a renal allograft: a case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 2001;21(3):237–240.