

## Gammopatie monoclonali di interesse renale nell'anziano: diagnosi e terapia

Francesco Iannuzzella<sup>1</sup>, Elisa Gnappi<sup>1</sup>, Mariacristina Gregorini<sup>1</sup>, Sonia Pasquali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SC di Nefrologia e Dialisi, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

**Corrispondenza a:**

Sonia Pasquali

e-mail: sonia.pasquali83@gmail.com



Sonia Pasquali

### ABSTRACT

Le gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) sono di comune riscontro nella popolazione generale e particolarmente frequenti tra gli anziani. Il termine "gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS)" indica la presenza di una lesione renale direttamente attribuibile a una gammopatia monoclonale nell'ambito di un disordine proliferativo linfocitario o plasmacellulare che non soddisfa i criteri per il mieloma multiplo, la malattia di Waldenström, la leucemia linfatica cronica o un linfoma. L'associazione fra MGUS e malattia renale nel paziente anziano è comune, ma solo raramente si tratta di MGRS. Nei casi sospetti la diagnosi richiede l'esecuzione di una biopsia renale per definire il tipo di lesione e una serie di esami ematologici per identificare la componente monoclonale responsabile. A seconda del ruolo svolto dalla componente monoclonale, i meccanismi coinvolti nella patogenesi del danno renale possono essere schematicamente suddivisi in diretti e indiretti. Le lesioni sono inoltre classificate in base alla microscopia elettronica. Il trattamento, diretto all'eliminazione del clone sottostante, è indicato per evitare la progressione del danno renale e ridurre il rischio di recidiva nei pazienti candidati a trapianto.

**PAROLE CHIAVE:** gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS), proliferazione linfoplasmacellulare, catene leggere, biopsia renale.

## Introduzione

Le gammopatie monoclonali sono disordini linfoproliferativi cronici ovvero malattie immunoproliferative caratterizzate dalla presenza, nel sangue e/o nelle urine, di una componente monoclonale (*componente M*) costituita da immunoglobuline (*Ig*) o loro subunità (catene leggere e/o pesanti, *componenti incomplete*). La componente M è prodotta da una proliferazione abnorme di un singolo clone di plasmacellule o linfociti B nel loro stadio terminale di differenziazione (cellule B attivate) e può essere associata a condizioni ematologiche a decorso maligno o benigno. La gammopatia monoclonale nella sua forma benigna è propriamente nota come gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS). In quest'ultima condizione, il decorso è asintomatico in assenza delle lesioni tipiche del mieloma. La componente M ha per definizione un picco < 3 g/dL con una plasmocitosi midollare <10%. Le MGUS sono di comune riscontro nella popolazione generale [1]. La prevalenza per fasce d'età è di circa il 3% sopra i 50 anni, intorno al 5% sopra i 70 anni e pari a circa il 7.5% sopra gli 80 anni. La MGUS può essere considerata espressione di un sottostante disordine proliferativo secernente plasmacellulare (plasmocitosi monoclonale) o linfocitario (linfocitosi monoclonale B cellulare, linfoma B cellulare di basso grado). Essa è quindi assimilabile sotto molti aspetti a un tumore benigno secernente che può tuttavia evolvere in una condizione maligna [1].

## Le gammopatie monoclonali di significato renale (MGRS)

L'associazione tra mieloma multiplo e malattia renale è piuttosto frequente e si accompagna ad una elevata morbilità e mortalità. Sebbene più rare, malattie renali sono anche descritte in associazione con altre condizioni immunoproliferative maligne o pre-maligne. Il coinvolgimento renale è però possibile anche in associazione con MGUS.

Il termine "gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS)" è ormai entrato nell'uso per definire la presenza di una lesione renale che è direttamente attribuibile a una gammopatia monoclonale nell'ambito di un disordine proliferativo che non soddisfa i criteri per il mieloma multiplo (MM), la malattia di Waldenström (MW), la leucemia linfatica cronica (LLC) o un linfoma [2]. Di questa definizione è importante sottolineare due aspetti. In primo luogo, è da rimarcare la relazione causale fra gammopatia monoclonale e interessamento renale, in quanto data l'elevata frequenza nella popolazione generale (e soprattutto fra gli anziani) della MGUS e della malattia renale questa associazione è molto spesso casuale e non causale. In effetti, in uno studio retrospettivo su pazienti con MGUS sottoposti a biopsia renale, solo poco più di 1/3 dei casi presentava una diagnosi riconducibile a una MGRS propriamente detta [3]. Un secondo aspetto da considerare è rappresentato dal fatto che essendo la malattia renale determinata dalla presenza di una paraproteina, le medesime lesioni renali possono essere riscontrate sia nel contesto di una condizione ematologica benigna (MGRS propriamente detta) sia nel caso di proliferazioni linfocitarie (MW, LLC) o plasmacellulari maligne (MM).

## Patogenesi e classificazione

Sebbene meccanismi patogenetici distinti possano coesistere in uno stesso paziente, i principali fattori coinvolti nella patogenesi del danno renale nella MGRS possono essere schematicamente suddivisi in meccanismi diretti e indiretti (Tabella 2). I meccanismi di danno renale diretto sono responsabili delle malattie renali da deposito/precipitazione di componenti monoclonali. I meccanismi di danno renale indiretto comprendono alcune condizioni più rare nelle quali il danno

renale è riconducibile a un'attività anticorpale della componente M o alla produzione di citochine da parte del clone cellulare.

Da un punto di vista istomorfologico, la gamma di lesioni riconducibili al meccanismo diretto con depositi monoclonali è la più ampia. In base alla microscopia elettronica, la maggior parte delle lesioni comprese in questa categoria è classificabile in due gruppi (Tabella 1). Il primo gruppo comprende le lesioni con aspetto ultrastrutturale a depositi organizzati con formazione di cristalli, fibrille o microtubuli. Il secondo gruppo è invece caratterizzato da depositi elettrondensi granulari localizzati a livello delle membrane basali [2, 4].

	Depositati organizzati			Depositati non-organizzati (granulari)	
	<i>Cristalli</i>	<i>Fibrille</i>	<i>Microtubuli</i>	<b>MIDD</b>	<b>Altro</b>
Glomerulopatie		Amiloidosi AL Amiloidosi AH Amiloidosi AHL  Glomerulonefrite fibrillare	Glomerulonefrite crioglobulinemica  Glomerulonefrite immunotattoide	LCDD LHCDD HCD	Glomerulonefrite proliferativa con depositi di Ig monoclonali
Tubulopatie	Nefropatia da cristalli intracellulari  Istiocitosi da inclusi cristallini				

**TABELLA 1. Classificazione delle MGRS in base alla microscopia elettronica.**

<b>Meccanismo di nefrotossicità</b>	<b>Tipo di lesione</b>
<i>Depositati di Ig monoclonali</i>	Amiloidosi AL  MIDD
<i>Ig monoclonali con attività anticorpale</i>	Glomerulonefrite membranosa  Sindrome di Goodpasture  Glomerulonefrite C3  Microangiopatia trombotica
<i>Produzione di citochine</i>	Microangiopatia trombotica, lesioni renali in corso di POEMS

**TABELLA 2. Principali meccanismi lesionali nella MGRS.**

Se si esclude la cast nephropathy caratteristica della nefropatia mielomatosa e quindi non classificabile come MGRS, il quadro più comune è rappresentato dall'amiloidosi AL. Il secondo per frequenza è invece quello della malattia da depositi di Ig monoclonali (MIDD).

I quadri istomorfologici descritti quali conseguenza di una specifica attività anticorpale di una immunoglobulina monoclonale comprendono invece alcuni rari casi di glomerulonefrite membranosa (GNM), di sindrome di Goodpasture e di glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). L'associazione più comune finora riportata è con la glomerulopatia C3. La produzione di citochine è stata invece associata a quadri di microangiopatia trombotica.

## Diagnosi

La diagnosi di MGRS richiede l'esecuzione di una biopsia renale per definire il tipo di lesione e una serie di esami ematologici per indentificare la componente M responsabile. Il ricorso alla biopsia renale è opportuno nella maggior parte dei casi in cui una componente M si accompagni al riscontro di anomalie urinarie e/o riduzione del filtrato glomerulare. La biopsia renale è una procedura sicura in questa popolazione che non andrebbe limitata ai soli casi con proteinuria nefrosica, in quanto alcune MGRS sono caratterizzate da una proteinuria <0.5 g/24h per la presenza di depositi prevalenti a livello tubulare e/o vascolare. L'esame in microscopia ottica identifica il tipo di lesione. L'immunofluorescenza consente di identificare la componente M responsabile per la presenza di restrizione monotipica a una singola catena leggera (CL k o l) spesso in associazione a un singolo sottotipo di catena pesante (ad esempio IgG3). La valutazione al microscopio elettronico permette invece lo studio ultrastrutturale dei depositi immuni.

Sul piano clinico la ricerca di una coesistente discrasia plasmacellulare quale causa di una malattia renale è appropriata quando quest'ultima si accompagna a segni o sintomi di allarme, sindrome di Fanconi o più in generale in soggetti di età >50 anni con proteinuria o compromissione della funzione renale.

Il test di riferimento per la diagnosi di gammopatia monoclonale è stato per molti anni l'elettroforesi delle proteine sieriche (SPEP), un esame largamente disponibile e poco costoso, che presenta però una scarsa sensibilità per le catene leggere libere (>500 mg/L) e non è sempre in grado di differenziare una espansione policlonale da una monoclonale [5–7]. A confronto con la SPEP, l'immunofissazione elettroforetica (IFE) ha sensibilità di gran lunga maggiore per le catene leggere libere (>150 mg/L), ma è un test di tipo qualitativo, e pertanto la sua utilità è limitata alla valutazione della risposta al trattamento e al monitoraggio della progressione di malattia [5–7]. Il dosaggio delle catene leggere libere (free light chains, FLC) nel siero ha significativamente migliorato le possibilità di diagnosi. Il kit più comunemente utilizzato impiega anticorpi policlonali contro le catene k e l con un dosaggio nefelometrico ad alta precisione in grado di rilevare monomeri e dimeri di k e l a una concentrazione pari a 2-4 mg/L, indipendentemente dal fatto che sia presente o meno una Ig monoclonale intatta [5–7]. Il dosaggio delle FLC su siero non rileva quindi alcuna clonalità piuttosto la suggerisce sulla base di un alterato rapporto k/l. In effetti, la concentrazione delle FLC nel siero dipende da un equilibrio tra produzione e clearance. In condizioni di normalità, la produzione delle FLC tipo k è circa due volte maggiore delle FLC l. Le catene k sono dei monomeri di 22 KDa, la cui clearance renale è perciò circa tre volte più rapida di quella delle FLC l, dimeriche con peso molecolare di 45 KDa [8]. Le concentrazioni sieriche delle FLC e il rapporto k/l risentono pertanto della funzionalità renale. Per questo motivo, sono stati fissati due distinti intervalli di riferimento per il rapporto k/l nei pazienti con normale funzione renale (0.26-1.65) e quelli con insufficienza renale avanzata (0.37-3.10) [9].

L'utilizzo combinato del dosaggio delle FLC e dell'IFE su siero rappresenta in generale un buon algoritmo di screening per la ricerca di una componente M. Nei casi sospetti di MGRS è tuttavia opportuno affiancare a questi test anche la SPEP e l'IFE su urine. L'impiego di più test in associazione infatti non solo aumenta la sensibilità diagnostica, ma consente anche il monitoraggio

della risposta terapeutica. In ogni caso, alla diagnosi di MGRS deve far sempre seguito una valutazione ematologica completa.

## **Lesioni renali da meccanismo diretto**

### **MGRS con depositi di cristalli**

#### *Nefropatia da cristalli intracellulari*

La nefropatia da cristalli intracellulari è un quadro piuttosto raro che è stato più spesso descritto in associazione con mieloma multiplo come lesione renale unica o in presenza di una concomitante cast nephropathy, ma che può anche rappresentare un quadro di interessamento renale da MGRS. L'elemento caratteristico, dal punto di vista morfologico, è rappresentato da fenomeni di vacuolizzazione a carico delle cellule dei tubuli prossimali [4]. La microscopia elettronica mostra frequentemente cellule allargate contenenti grossi cristalli intracitoplasmatici romboidali o aghiformi all'interno di endosomi o lisosomi, mentre l'immunofluorescenza è, nella quasi totalità dei casi, positiva con antisieri specifici per le catene k. L'equivalente clinico è rappresentato dalle alterazioni tipiche della sindrome di Fanconi: glicosuria renale, aminoaciduria generalizzata, ipofosforemia, acidosi metabolica a gap anionico normale, ipouricemia e ipopotassiemia. Il meccanismo patogenetico sembra rimandare a una proprietà intrinseca delle FLC tipo k responsabili della gran parte dei casi [10].

#### *Istiocitosi con accumulo di cristalli intracellulari*

Si tratta di una patologia piuttosto rara caratterizzata da depositi intralisosomiali di cristalli di Ig all'interno degli istiociti. La malattia è in genere associata a un disordine linfoproliferativo spesso di tipo linfoplasmocitico. Essa coinvolge tipicamente il midollo osseo, ma può interessare anche diversi siti extramidollari come il rene, il grasso peri-renale, i polmoni e la cornea. Alla biopsia renale, si osservano le tipiche inclusioni cristalline all'interno degli istiociti interstiziali e occasionalmente all'interno di cellule tubulari prossimali e podociti [11]. Le manifestazioni cliniche sono assimilabili a quanto osservabile nelle nefriti tubulo-interstiziali croniche e nella sindrome di Fanconi. La rara localizzazione intrapodocitaria può accompagnarsi alla comparsa di sindrome nefrosica.

### **MGRS con depositi fibrillari**

#### *Amiloidosi*

L'amiloidosi correlata a gammopatia monoclonale rappresenta più dell'80% dei casi di amiloidosi renale. Essa è dovuta a un tipo particolare di discrasia plasmacellulare caratterizzato dalla produzione e deposizione extracellulare di proteine monoclonali a struttura fibrillare con aspetti tintoriali patognomonic. Queste proteine sono costituite nella maggior dei casi da frammenti di CL monoclonale di solito tipo I (amiloidosi AL) e raramente da frammenti di catene pesanti e catene leggere (AHL) o soltanto catene pesanti (AH) [12, 13]. Dal momento che i depositi possono coinvolgere qualsiasi organo tranne il sistema nervoso centrale, le manifestazioni cliniche dell'amiloidosi AL sono proteiformi [14]. A sintomi iniziali aspecifici fanno seguito le manifestazioni secondarie al coinvolgimento d'organo. Il rene e il cuore sono gli organi più spesso colpiti. L'amiloidosi renale si presenta in genere con proteinuria, spesso in range nefrosico talora massiva. L'insufficienza renale, una volta comparsa, va incontro a rapida evoluzione. Il coinvolgimento

cardiaco è caratterizzato da una cardiomiopatia restrittiva che può comportare la comparsa di scompenso cardiaco congestizio. L'interessamento cardiaco resta a tutt'oggi il fattore che più la condiziona: la sopravvivenza è inferiore ai 6 mesi per i pazienti con coinvolgimento cardiaco grave, mentre il 60% di quelli con cuore indenne sono ancora vivi a 10 anni dalla diagnosi [15]. Il coinvolgimento renale è invece più importante per l'impatto sulla qualità di vita, soprattutto per il rischio di evoluzione in uremia terminale che riguarda quasi la metà dei pazienti con eGFR all'esordio < 50 ml/min/1.73 mq e proteinuria > 5 g/die [16]. Considerata la frequenza con la quale il rene è coinvolto, la biopsia renale è spesso fondamentale ai fini diagnostici.

Alla microscopia ottica, l'amiloidosi ha un aspetto caratteristico. L'amiloide può depositarsi ovunque nel parenchima renale, la si osserva frequentemente nei glomeruli e nei vasi. L'interstizio è coinvolto in circa la metà dei casi. Raramente si può avere una deposizione di AL limitata ai soli vasi [17]. I depositi sono costituiti da una sostanza extracellulare, amorfa, eosinofila, PAS negativa o debolmente positiva e negativa all'impregnazione argenticca. Per definizione e in contrasto con i depositi presenti in tutte le altre lesioni ascrivibili a MGRS, l'amiloide è positiva alla colorazione con Rosso Congo con la tipica birifrangenza verde mela all'osservazione in luce polarizzata [13, 18]. Alla microscopia elettronica, i depositi appaiono come fibrille non ramificate, di spessore compreso tra 7 e 14 nm, che presentano una distribuzione irregolare e disordinata all'interno del mesangio, delle pareti capillari, dei vasi e dell'interstizio. All'interno dei depositi, le fibrille hanno un orientamento del tutto casuale, tranne che in alcune aree subepiteliali dove tendono ad orientarsi in fasci paralleli perpendicolari alla membrana basale glomerulare [19, 20]. All'immunofluorescenza, il riscontro di una fissazione intensa per una singola CL con negatività per le catene pesanti è diagnostica per AL. In particolare, circa tre quarti dei casi di AL risultano positivi per gli antisieri I. La diagnosi di AH si basa sul riscontro di fissazione significativa per una singola catena pesante (più comunemente g) con negatività per le catene leggere k e l, mentre la diagnosi di AHL è contraddistinta dalla positività per una singola catena pesante e una singola CL (più comunemente IgG1) [12]. In taluni casi, l'immunofluorescenza può essere l'esame che conduce alla diagnosi. In effetti i depositi possono essere poco appariscenti alla microscopia ottica e difficili da rilevare all'esame ultrastrutturale. In generale, l'immunofluorescenza è un esame sensibile e altamente specifico per la diagnosi di AL, ma mostra una sensibilità e una specificità inferiori per la diagnosi di AHL e AH. Per questo motivo, un'immunofluorescenza negativa non consente di escludere queste forme [19, 21]. L'immuno-elettromicroscopia permette di identificare il tipo esatto di amiloide nella quasi totalità dei casi [22]. La tipizzazione dell'amiloide mediante microdissezione laser seguita dall'analisi proteomica con spettrometria di massa ha una maggiore sensibilità e specificità rispetto all'immunofluorescenza e alle metodiche di immunoenzimatica con perossidasi [23, 24]. Si tratta purtroppo di una tecnica disponibile solo in centri specializzati, ai quali sarebbe opportuno ricorrere nei casi dubbi.

### Glomerulonefrite fibrillare

La glomerulonefrite fibrillare (GNF) è caratterizzata da depositi glomerulari che, per aspetto e distribuzione, ricordano l'amiloide, dalla quale però si distinguono per la negatività al Rosso Congo. La GNF è indubbiamente una nefropatia rara spesso associata a neoplasie solide, malattie autoimmuni ed epatite C [25]. Nella maggior parte dei casi, l'immunofluorescenza mostra depositi glomerulari di Ig policlonali, tuttavia una minoranza presenta depositi glomerulari monotipici che rientrano quindi nell'ambito delle MGRS [25]. In una serie di 66 pazienti con GNF, meno del 20% dei casi presentava evidenza di depositi monoclonali. Questi ultimi risultavano però quasi sempre associati ad una componente M circolante facilmente rilevabile all'IFE/SPEP [25–28].

Al momento della diagnosi, l'età media dei pazienti varia da 50 a 59 anni [25–28]. È presente insufficienza renale: la creatininemia è di solito compresa fra 1,6 e 3,2 mg/dl. La proteinuria è spesso in range nefrosico (in media tra 5 e 5,6 g/die) e si accompagna a microematuria ed ipertensione in più della metà dei casi. L'ipocomplementemia è rara.

Alla microscopia ottica, il quadro più frequente, descritto in circa il 70% dei pazienti, è quello della GN proliferativa mesangiale [25–28]. La GN membranoproliferativa e la GN proliferativa endocapillare, talora in associazione ad aspetti segmentari di nefropatia membranosa, sono fra le possibili varianti. Crescent sono descritti in un quarto dei casi. All'immunofluorescenza, la positività per IgG è presente nella totalità dei casi. Nei pazienti con GNF correlata a MGRS, la monoclonalità dei depositi è di solito provata dall'osservazione di una restrizione monotipica a una singola CL (k o l). L'identificazione della sottoclasse IgG è un utile test di conferma della monoclonalità che risulta dirimente nel caso in cui gli antisieri per le CL non mostrino alcuna positività [29]. I depositi di C3 e C1q, se presenti, seguono la distribuzione delle IgG. Oltre ai depositi glomerulari, a volte si osserva una positività a livello della membrana basale tubulare. Al microscopio elettronico, i depositi sono costituiti da fibrille orientate casualmente che presentano in genere un diametro maggiore (da 9 a 26 nm) rispetto alle fibrille amiloidi. Le fibrille si trovano più comunemente nel mesangio, ma possono essere osservate anche nella lamina densa, nello spazio subepiteliale e a livello delle membrane tubulari. Raramente interessano i vasi.

Entro 2 anni dalla diagnosi, la malattia evolve in insufficienza renale terminale in circa la metà dei pazienti. La recidiva post-trapianto è frequente ed è stata segnalata in più di un terzo dei casi [25].

## **MGRS con depositi microtubulari**

### *Glomerulonefrite immunotattoide*

La glomerulonefrite immunotattoide (GNI) è una nefropatia rara morfologicamente caratterizzata da depositi glomerulari di microtubuli disposti in maglie parallele [25–28]. Per poter porre diagnosi di GNI, va esclusa su base clinica la possibilità di una GN crioglobulinemica, perché queste due forme sono alquanto difficili da differenziare istologicamente [25, 26, 28]. La GNI è invece facilmente distinguibile dall'amiloidosi e dalla GNF, poiché i microtubuli sono solitamente più spessi rispetto alle fibrille presenti in queste malattie e mostrano distinti centri cavi a ingrandimento < 30.000. Inoltre mentre nella GNF i depositi monoclonali rappresentano l'eccezione e non la regola, la stragrande maggioranza dei casi di GNI è caratterizzata da depositi monoclonali. Questo reperto è così frequente che la GNI è anche nota come "Glomerulonefrite con depositi di Ig monoclonali microtubulari organizzati (GOMMID)". In effetti una gammopatia monoclonale è identificabile nell'80% -90% dei casi e circa la metà dei pazienti presenta un linfoma B cellulare/leucemia linfatica cronica o una linfocitosi monoclonale a cellule B [26, 29], mentre è rara la presenza di mieloma [25, 28].

L'età media alla diagnosi varia da 57 a 61 anni [26, 28]. Nella maggior parte dei pazienti è presente proteinuria nefrosica (6-11 g/die) a volte associata a microematuria. È frequente un certo grado di compromissione della funzione renale (creatininemia media 1,5 mg/dl). Le manifestazioni extrarenali sono di riscontro eccezionale. In letteratura sono tuttavia segnalati rari casi di vasculite cutanea e mononeurite multipla come pure depositi immunotattoidi a livello della cornea e del fegato [28, 30, 31]. L'ipocomplementemia è relativamente comune.

L'aspetto istopatologico più spesso descritto è quello della GNMP in cui i depositi si trovano preferenzialmente nel subendotelio [25, 26, 28]. Un altro quadro relativamente frequente è quello della GN membranosa in cui depositi, principalmente distribuiti nello spazio subepiteliale,

determinano ispessimento delle membrane basali e spikes. Una terza lesione meno comune è la GN proliferativa endocapillare caratterizzata da infiltrazione dei leucociti risultante in occlusione luminale. Crescent e necrosi fibrinoide sono visibili solo in una piccola percentuale di pazienti [28, 32]. All'immunofluorescenza, in circa il 90% delle GNI i depositi glomerulari sono positivi per IgG e C3. Il resto è in genere positivo per IgA e IgM. Depositi di C1q sono visibili in oltre la metà dei casi. Una restrizione monotipica per una singola CL può essere dimostrata nel 69%-93% delle biopsie. L'IgG1 rappresenta circa la metà dei sottotipi di IgG. Alla microscopia elettronica, i depositi sono uniformemente composti di microtubuli con centri cavi che hanno un diametro medio di 31 nm, potendo comunque variare da 10 a 90 nm [26, 28]. Essi sono generalmente disposti in fasci paralleli nel mesangio e a livello subendoteliale e sottoepiteliale.

La prognosi è condizionata dalla risposta ematologica. La terapia del disordine linfoproliferativo sottostante porta generalmente alla remissione della proteinuria e alla stabilizzazione della funzione renale [26].

### Glomerulonefrite crioglobulinemica

Le crioglobuline sono immunoglobuline che precipitano reversibilmente a temperature <37°C. Dei tre tipi di crioglobulinemia, solo il tipo I e II sono composti da immunoglobuline monoclonali. La crioglobulinemia di tipo I è il risultato di un sottostante disordine linfoproliferativo. La crioglobuline di tipo II, perlopiù associate ad infezione da virus C dell'epatite, sono immunocomplessi costituiti da IgM monoclonali con attività di fattore reumatoide diretta contro IgG policlonali. La proliferazione B cellulare, che sottende alla crioglobulinemia di tipo II, ha carattere indolente, ma nel 5-10% dei casi può evolvere, in presenza di particolari fattori genetici e/o ambientali, in linfoma con differenziazione linfoplasmocitica. La sindrome crioglobulinemica è caratterizzata da una vasculite sistemica spesso con interessamento multiorgano [30, 31]. Il coinvolgimento renale è documentabile in circa il 33% dei casi di sindrome crioglobulinemica [32]. La maggior parte dei pazienti è ipertesa e oltre la metà presenta insufficienza renale cronica. Una sindrome nefritica è rilevabile in circa il 25% dei soggetti colpiti, raramente con insufficienza renale acuta. La sindrome nefrosica segna l'esordio della nefropatia nel 20% dei casi. Il quadro clinico più frequente è comunque rappresentato da alterazioni urinarie talora associate a modesta compromissione funzionale [31].

Al microscopio ottico, la glomerulonefrite (GN) crioglobulinemica si presenta perlopiù con un quadro di GNMP o proliferativa endocapillare con numerosi monociti infiltranti intracapillari e depositi intraluminari di materiale proteico PAS-positivo impropriamente denominati "trombi" jalini [32, 33]. Crescent possono essere visualizzati in alcuni casi. All'immunofluorescenza, i depositi di Ig dipendono dal tipo di crioglobulinemia, mentre la positività per C3 è spesso prominente. Nella crioglobulinemia tipo I, i depositi glomerulari sono composti da CL monoclonali, catene pesanti (più comunemente IgGk) e complemento [34]. Nella crioglobulinemia di tipo II è presente in genere una positività più brillante per IgM che IgG e per k che l (compatibile con IgMk monoclonale contro IgG policlonali). In alcuni casi, i depositi non si colorano con l'immunofluorescenza di routine su tessuto congelato e richiedono immunofluorescenza su paraffinato dopo digestione con proteasi per rilevare le reattività antigeniche [35]. Al microscopio elettronico, in oltre la metà di casi i depositi mostrano una sottostruttura organizzata a distribuzione focale nella zona subendoteliale e più comunemente a livello intracapillare. Si possono osservare strutture fibrillari (30-50 nm), microtubulari o tubulari ricurve [33, 36]. Nella cristallocrioglobulinemia, i depositi di Ig monoclonali sono altamente organizzati in cristalli intracellulari e/o extracellulari [36].

La GN crioglobulinemica presenta un decorso variabile e imprevedibile [30]. Circa un terzo dei pazienti va incontro a remissione. In un altro terzo il decorso è indolente con lunga persistenza delle alterazioni urinarie, ma senza significativa progressione dell'insufficienza renale. Nel 20% dei pazienti si osservano remissioni e riacutizzazioni periodiche. L'esito in uremia con necessità di trattamento dialitico è un'evenienza possibile, ma relativamente poco frequente.

## **MGRS con depositi granulari**

### Malattia da depositi di Ig monoclonali (MIDD)

In generale, le malattie da deposito di Ig monoclonali sono caratterizzate dalla precipitazione di catene leggere e/o pesanti di immunoglobuline monoclonali sotto forma di depositi classicamente non fibrillari. Il mieloma multiplo è responsabile di circa la metà dei casi di MIDD. La malattia è stata però riportata anche nel contesto di una MGRS o di neoplasie linfoproliferative. Nel 15-30% dei pazienti, la diagnosi biotipica di MIDD precede il riscontro di una paraproteinemia. Sulla base della composizione dei depositi, nel gruppo delle MIDD si possono distinguere tre principali sottotipi di patologia renale:

- La malattia da depositi di catene leggere (Light chain deposition disease, LCDD), in cui i depositi sono rappresentati in genere da catene leggere di tipo k con glicosilazione anomala o sostituzioni aminoacidiche che ne promuovono il misfolding e la precipitazione
- La malattia da depositi di catene leggere e pesanti (Light and heavy chain deposition disease, LHCD)
- La malattia da depositi di catene pesanti (heavy chain deposition disease), in cui i depositi sono costituite soltanto da catene pesanti in genere di tipo gamma, che difettano del dominio CH1

Le MIDD sono di più frequente riscontro in individui di sesso maschile. I pazienti sono in genere più giovani di quelli con amiloidosi. Il quadro d'esordio è di solito rappresentato da una riduzione del filtrato glomerulare associata a ipertensione e proteinuria talora nefrosica. In uno studio multicentrico italiano [37] comprendente 63 pazienti con LCDD, l'età media alla presentazione era di 58 anni (range 28-94 anni). La creatinina sierica era  $>1,5$  mg/dl (mediana 3,8 mg/dl) nella quasi totalità dei casi. La proteinuria è di solito  $>1$  g/die (mediana 2,7 g/die). Come nell'amiloidosi, i depositi sono perlopiù isolati al rene, ma possono essere talora coinvolti anche cuore (insufficienza cardiaca congestizia, cardiomegalia, aritmie) e fegato (epatomegalia, ipertensione portale, insufficienza epatica). Manifestazioni gastrointestinali o neurologiche sono meno frequenti.

La microscopia ottica mostra un ispessimento diffuso delle membrane basali tubulari e frequentemente un quadro di sclerosi mesangiale di tipo nodulare simile nell'apparenza a quello della glomerulosclerosi nodulare del diabete. Si associa spesso una flogosi tubulo interstiziale che può determinare fibrosi e atrofia tubulare. Si rilevano talora semilune glomerulari soprattutto nei casi di HCDD tipo alfa. L'immunofluorescenza identifica il tipo specifico di deposito con un pattern di distribuzione lineare a livello delle membrane basali glomerulari, tubulari e dei miociti vascolari. A questi aspetti corrispondono i depositi elettrondensi granulari rilevabili alla microscopia elettronica a livello della parte interna della membrana basale glomerulare o della parte esterna della membrana basale tubulare.

### Glomerulonefrite proliferativa con depositi di Ig monoclonali (PGNMID)

La GN proliferativa con depositi di Ig monoclonali (PGNMID) è un'altra malattia renale caratterizzata da depositi di Ig monoclonali non organizzati. La patogenesi non è stata ancora chiarita. Come suggerisce il nome, la lesione renale tipicamente evidenziabile al microscopio ottico è rappresentata da un pattern proliferativo [38]. I quadri più comuni sono quelli della GNMP o proliferativa endocapillare [38, 39]. È raro il riscontro di una GN mesangioproliferativa pura. Sono invece relativamente comuni aspetti che rimandano alla nefropatia membranosa talora a distribuzione segmentaria nel contesto di una GNMP talaltra come quadro predominante associato a focale ipercellularità endocapillare e ad aspetti segmentari di tipo membranoproliferativo. La presenza di crescent è stata segnalata in un terzo delle biopsie [39]. A differenza della MIDD, i depositi della PGNMID sono limitati ai glomeruli (senza coinvolgimento extraglomerulare o extrarenale) e contengono una Ig intatta. Alla microscopia elettronica i depositi presentano un aspetto finemente granulare e non organizzato, in genere a distribuzione subendoteliale e mesangiale, ma sono anche descritti depositi sottoepiteliali e intramembranosi. Reperto essenziale ai fini diagnostici è rappresentato dalla dimostrazione all'immunofluorescenza di una restrizione monotipica per un singolo isotipo di CL e un singolo sottotipo di catena pesante [38, 39]. Si tratta perlopiù di IgG e più comunemente IgG3k. Sono stati però segnalati anche casi di PGNMID con depositi glomerulari costituiti da IgM o IgA monoclonali [40–45]. L'immunofluorescenza mostra spesso positività per C3 e/o C1q nella stessa distribuzione della immunoglobulina.

Al momento della diagnosi, due terzi dei pazienti hanno un'età > 50 anni. La proteinuria è costante ed è spesso in range nefrosico (media 5.7 g/die), la microematuria è segnalata in oltre tre quarti dei casi. In circa il 68% dei pazienti è presente insufficienza renale (creatininemia media 2.8 mg/dl) [39]. Una riduzione delle frazioni C3 e/o C4 del complemento è riscontrabile in circa un quarto dei soggetti.

Una gammopatia monoclonale è rilevabile solo nel 30% dei casi e meno del 3% presenta evidenza di MM [44]. A volte la componente monoclonale può non essere rilevabile al momento della diagnosi, ma solo dopo un follow-up di anni. Nei quadri con immunofluorescenza positiva per IgG3 monoclonali è in genere più difficile evidenziare una paraproteina circolante rispetto a quelli con depositi di IgG1 o IgG2 monoclonali [44]. Nella più ampia casistica finora pubblicata, dopo un follow-up medio di circa 30 mesi, non sono stati descritti casi in cui la gammopatia monoclonale rilevabile all'esordio sia evoluta in MM o linfoma [39].

Stando ai casi fin qui riportati, l'evoluzione in uremia terminale è possibile nel 20-30% dei pazienti. I dati della letteratura non sono però sufficienti per stabilire con certezza eventuali benefici dell'immunosoppressione. La recidiva di PGNMID si verifica frequentemente dopo trapianto di rene ed è in genere seguita da una rapida perdita di funzione renale [45].

### **Lesioni renali da meccanismo indiretto**

In alcuni casi, il meccanismo patogenetico alla base della MGRS non è riferibile alla semplice deposizione o precipitazione di Ig monoclonali a livello glomerulare, reperto che può addirittura mancare del tutto, ma rimanda a due meccanismi distinti. Da un lato va considerata la possibilità di un'attività autoanticorpale intrinseca della Ig monoclonale, dall'altro l'eventualità che l'effetto lesivo sul rene sia indipendente dall'Ig, ma mediato dalla produzione di particolari citochine da parte del clone cellulare.

Il rilascio di citochine è coinvolto nella genesi delle lesioni renali descritte in pazienti con sindrome POEMS, una condizione caratterizzata dalla presenza di polineuropatia, endocrinopatia,

organomegalia, gammopatia monoclonale e lesioni cutanee [46]. L'attivazione delle citochine si traduce in una glomerulopatia che assomiglia alla microangiopatia trombotica ma senza l'anemia emolitica microangiopatica.

Un'attività autoanticorpale intrinseca alla componente monoclonale è stata dimostrata in alcuni casi di glomerulopatia C3 e GNM e ipotizzata in alcuni pazienti con microangiopatia trombotica.

### **Glomerulopatia C3 associata a gammopatia monoclonale**

Il termine "glomerulopatia C3" (C3G) comprende due distinte entità patologiche caratterizzate da depositi glomerulari di C3 in assenza di depositi di Ig: la glomerulonefrite C3 (C3GN) e la malattia da depositi densi. Al microscopio ottico, la glomerulopatia C3 può assumere l'aspetto di GN mesangioproliferativo, membranoproliferativa o proliferativa endocapillare. Il meccanismo causale comune è rappresentato dalla disregolazione della via alterna del complemento per mutazioni o inibizione funzionale di proteine regolatorie [47]. Il 30-50% dei pazienti di età >50 anni con glomerulopatia C3 ha una componente M rilevabile, una frequenza che supera di gran lunga quella prevista per la MGUS nella popolazione generale di pari età [48–51]. In contrasto con quasi tutte le altre lesioni MGRS, la componente monoclonale nella glomerulopatia C3 non è depositata nel rene. In questi pazienti, la componente monoclonale probabilmente causa la glomerulonefrite indirettamente attraverso l'attivazione continua della via alterna del complemento [49–54]. In un paziente con GNMP [52, 53] è stata isolata e caratterizzata una componente monoclonale, che si comportava come un mini-autoanticorpo diretto contro il fattore H, che bloccando l'interazione tra fattore H e C3b, inibiva l'attività del fattore H determinando un'attivazione incontrollata della via alterna. La scomparsa degli autoanticorpi anti-fattore H per risposta ematologica dopo chemioterapia è stata inoltre descritta in alcuni pazienti con C3G [50].

### **Microangiopatia trombotica associata a componente monoclonale**

Una prevalenza insolitamente elevata di gammopatia monoclonale è stata documentata in molti pazienti con coinvolgimento renale secondario a microangiopatia trombotica (MAT) [55, 56]. Nella casistica della Mayo Clinic [55], su 146 casi di MAT il 13,7% presentava una gammopatia monoclonale, rilevabile addirittura nel 21% dei casi fra i soggetti di età superiore ai 50 anni, una prevalenza circa 5 volte più alta dell'atteso. Di 15 pazienti con MAT e gammopatia monoclonale sottoposti a biopsia renale, solo in un caso erano evidenziabili depositi monoclonali all'interno di trombi vascolari. Questa osservazione è in accordo con l'ipotesi di un meccanismo patogenetico indiretto. Inoltre circa la metà dei pazienti presentava una ipocomplementemia, suggerendo la possibilità di una interazione fra paraproteina monoclonale e sistema del complemento con meccanismo del tutto analogo a quanto descritto nella glomerulopatia C3.

### **Glomerulonefrite membranosa associata a gammopatia monoclonale**

La GN membranosa è stata eccezionalmente descritta quale quadro istologico di una MGRS. Si tratta di un'evenienza davvero rara che rappresenta meno dell'1% di tutte le diagnosi biotiche di GNM [57]. In questi casi, l'elemento distintivo è rappresentato dal riscontro di una restrizione monotipica a un singolo isotipo di CL a livello dei depositi glomerulari. L'utilizzo di antisieri diretti contro le singole sottoclassi IgG si è dimostrato utile per confermare la monoclonalità dei depositi. A differenza di quanto osservato nelle forme idiopatiche in cui fino all'80% dei casi presenta autoanticorpi IgG4 diretti contro il recettore della fosfolipasi A2 (PLA2R), nella casistica più ampia

finora pubblicata [57] di GNM associata a Ig monoclonale la sottoclasse più comune era la IgG1 e in nessun caso era possibile dimostrare una positività glomerulare per PLA2R associata con certezza a un deposito monoclonale. In effetti, su 27 casi solo 7 risultavano positivi per PLA2R tutti in assenza di un sottostante disordine linfoproliferativo. Inoltre, l'analisi delle sottoclassi IgG, eseguita in 4 pazienti, dimostrava positività multiple. Tuttavia Debiec et al [58] hanno riportato un caso di GN membranosa con presenza di autoanticorpi monoclonali IgG3k anti-PLA2R associato ad attivazione della via classica del complemento e a recidiva precoce dopo trapianto. Pertanto fra i rari casi di GN membranosa associata a gammopatia monoclonale, è riconoscibile un gruppo più numeroso in cui il principale meccanismo patogenetico è di tipo Ig-diretto e un sottogruppo minoritario in cui è dimostrabile un meccanismo di tipo indiretto/autoanticorpale.

## Terapia

Il trattamento delle malattie renali correlate a MGRS deve essere diretto all'eliminazione del clone responsabile. In passato, parte della reticenza che spingeva ad evitare il ricorso al trattamento chemioterapico era giustificata dallo scarso numero di regimi disponibili e dalla loro elevata tossicità [59]. Con l'avvento di nuovi agenti e la netta riduzione degli effetti avversi attesi, questo timore non è più giustificabile [60]. È tuttavia necessario valutare su scala individuale, soprattutto nel paziente anziano potenzialmente fragile e comorbido, l'effettivo beneficio atteso.

Il rituximab è un trattamento adeguato nei casi indotti da una sottostante proliferazione linfocitaria o linfoplasmocitica. Il cardine della terapia nei disordini proliferativi plasmacellulari è invece attualmente rappresentato dal bortezomib un inibitore del proteasoma [61].

Regimi basati sul linfoma sono risultati efficaci in 10 pazienti su 12 con GNF secondaria a disordine linfoproliferativo [26]. In casi selezionati di amiloidosi AL, il trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) ha aumentato sensibilmente la sopravvivenza mediana [62]. Nuovi regimi chemioterapici come CTD e CyBor-D hanno portato ad alti tassi di risposta ematologica associati non solo a miglioramento significativo della sopravvivenza, ma anche a una migliore prognosi renale in coloro che ottengono una risposta ematologica [63]. Risultati simili sono stati osservati in pazienti con MIDD trattati con chemioterapia da sola o in combinazione con ASCT [64, 65].

L'alta percentuale di recidiva delle MGRS dopo trapianto di rene è una delle caratteristiche cliniche che più condizionano la prognosi dei pazienti con malattia renale end-stage. Per questo motivo, il trattamento della MGRS, pur in assenza di altro coinvolgimento d'organo, deve essere esteso ai pazienti in dialisi candidabili a trapianto di rene. Il raggiungimento di una risposta ematologica completa può infatti fornire un vantaggio significativo alla riuscita del trapianto con una netta riduzione del rischio di recidiva. Nella MIDD in assenza di trattamento [66] una recidiva della malattia renale è stata osservata dopo trapianto in più del 70% dei casi. Un trapianto renale di successo in assenza di recidive è stato invece ottenuto in pazienti con risposta ematologica completa dopo ASCT [65]. Risultati simili sono stati segnalati in soggetti con amiloidosi AL [67]. Nell'insieme le strategie terapeutiche consigliate nelle varie forme di MGRS, sulla base delle opinioni di esperti e delle attuali evidenze, sono state riassunte in modo esaustivo altrove [68].

## Conclusioni

Nei pazienti anziani, per ragioni epidemiologiche, l'associazione tra gammopatia monoclonale e malattia renale è relativamente frequente, ma solo in 1/3 dei pazienti sottoposti a biopsia renale è dimostrabile un nesso causale. Nel complesso, le MGRS non sono pertanto condizioni di facile diagnosi. In questa popolazione, è quindi necessario un alto indice di sospetto. La diagnosi richiede il ricorso alla biopsia renale e work-up ematologico completo. Il trattamento, diretto all'eliminazione del clone cellulare responsabile, va considerato in base alle condizioni generali del paziente, alla prognosi *quoad vitam* e al rischio potenziale di evoluzione verso la malattia renale end-stage. Nei pazienti in dialisi, ritenuti potenzialmente idonei al trapianto renale, il raggiungimento della risposta ematologica riduce il rischio di recidiva che, in assenza di trattamento, è in genere molto elevato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378: 241-249
2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA, on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120: 4292-4295
3. Pauksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappel S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42: 87-95
4. Ronco PM, Aucoutourier P. The molecular basis of plasma cell-related diseases. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14(S1): 4-8
5. Beetham R, Wassell J, Wallage MJ et al. Can serum free light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies? *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 516-522
6. Hutchison CA, Harding S, Hewins P et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1684-1690
7. Holding S, Spradbery D, Hoole R et al. Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 83-88
8. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, et al. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79: 1289-301
9. Yadav P, Leung N, Sauders PW, Cockwell P. The use of immunoglobulin free-light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. *Kidney Int* 2015;87: 692-697
10. Aucoutourier P, Bauwens M, et al. Monoclonal Ig light chain V domain fragment crystallization in myeloma-associated Fanconi syndrome. *J Immunol* 1993;150:3351-3361
11. 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: 2982-2990
12. 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
13. Picken MM. Modern approaches to the treatment of amyloidosis: the critical importance of early detection in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2013; 20: 424-439
14. Dispenzieri A, Merlini G. Immunoglobulin light chain systemic amyloidosis. *Cancer Treat Res* 2016; 169:273-318
15. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised diagnostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurement. *J Clin Oncol* 2012; 30:989-995
16. Palladini G, Hagenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124:2325-2332
17. Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1097-1101
18. Howie AJ, Brewer DB. Optical properties of amyloid stained by Congo red: history and mechanisms. *Micron* 2009; 40: 285-301
19. 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
20. Shiiki H, Shimokama T, Yoshikawa Y et al. Renal amyloidosis. Correlations between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412: 197-204
21. Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 135-155
22. Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Ultrastructural immunolabeling in the diagnosis of monoclonal light- and heavy-chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 2010; 34: 161-173
23. Sethi S, Vrana JA, Theis JD et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int* 2012; 82: 226-234
24. Sethi S, Theis JD, Vrana JA et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 915-921
25. 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: 775-784
26. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-1775
27. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450-1461
28. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, Ragot S, Aucoutourier P, Touchard G, Bridoux F: Longterm kidney disease

- outcomes in fibrillary glomerulonephritis: A case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis* 2013;62: 679–690
29. Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, Brodski SV, Nadasdy T. IgG subclass staining in routine renal biopsy material. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 617–626
  30. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 2010;123:400–408
  31. Iannuzzella F, Garini G. Terapia attuale della sindrome crioglobulinemica HCV-correlata. *Reumatismo* 2008;60:163–173
  32. 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: 61–68
  33. Nasr SH, Markowitz GS, Reddy BS et al. Dysproteinemia, proteinuria, and glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 772–775
  34. Karras A, Noel LH, Droz D et al. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1091–1096
  35. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, Alexander MP, Sethi S, Nasr SH: Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88: 867–873
  36. Touchard G. Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In: Touchard G, Aucouturier P, Hermine O, Ronco P (eds) *Monoclonal gammopathies and the kidney*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht ; Boston, 2003 pp 95–120.
  37. Pozzi C, Fogazzi GB, Banfi G, Strom EH, Ponticelli C, Locatelli F: Renal disease and patient survival in light chain deposition disease. *Clin Nephrol* 1995;43: 281–287
  38. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004;65: 85–96
  39. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 2055–2064
  40. Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 770–782
  41. Yahata M, Nakaya I, Takahashi S et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgM deposits without Waldenström's macroglobulinemia: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2012; 77: 254–260
  42. Soares SM, Lager DJ, Leung N et al. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 342–349
  43. Alpers CE, Tu WH, Hopper J Jr. et al. Single light chain subclass (kappa chain) immunoglobulin deposition in glomerulonephritis. *Hum Pathol* 1985; 16: 294–304
  44. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG, Kurtin PJ, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Kapoor P, Kumar S, Kyle RA, Rajkumar SV, Leung N: Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015;90: 587–596
  45. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2011;6:122–132
  46. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, Piette JC, Rousset H, Deteix P: Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 633–638
  47. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089
  48. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977–982
  49. 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
  50. Bridoux F, Desport E, Fremeaux-Bacchi V et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2165–2174
  51. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–1369
  52. Meri S, Koistinen V, Miettinen A et al. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992; 175: 939–950
  53. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; 163: 4590–4596
  54. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1284–1293
  55. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, et al. Thrombotic microangiopathy with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* 2017;91:691–698
  56. Fremeaux-Bacchi V, Chauvet S, Bridoux F, et al. Monoclonal gammopathy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a relevant concept? *Mol Immunol* 2017;89:172–184 [abstract]
  57. Best Rocha A, Larsen CP. Membranous glomerulopathy with light chain-restricted deposits: a clinicopathological analysis of 28 cases. *Kidney Int Rep* 2017;2:1141–1148
  58. Debiec H, Hanoy M, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 Receptor. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1949–1954

59. Cuzick J, Erskine S, Edelman D, Galton DA. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. A report to the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. *Br J Cancer* 1987;55(5):523-529
60. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:479- 491
61. Mohrbacher A, Levine AM: Reversal of advanced renal dysfunction on bortezomib treatment in multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2005, 23: 6714
62. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2181-2187
63. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomibdexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394
64. Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Ziropiannis P, Hadjikonstantinou V, Dimopoulos MA. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009;94:300-302
65. Hassoun H, Flombaum C, D'Agati VD, et al. High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:405-412
66. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC: Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 147–153
67. Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2032-2036
68. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583-3590