Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y RIÑÓN

ID NC-040

Nefropatía asociada a Gammapatías Monoclonales

Xavier Fulladosa[1]

[1] Servicio de Nefrología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L´Hospitalet, Barcelona

Actualizado el **14 de octubre de 2025**

Palabras clave: Amiloidosis, Cadenas ligeras, MGUS, Mieloma

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Xavier Fulladosa. Nefropatía asociada a Gammapatías Monoclonales. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatia-asociada-a-gammapatias-monoclonales/

CONTENIDO

Introdución 1
Métodos de estudio de una paraproteína 4
Mecanismos de daño renal y tipos de nefropatía en las gammapatías monoclonales 5
Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras 6
Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (cadenas ligeras, cadenas pesadas o cadenas ligeras y pesadas) 9
Amiloidosis AL 10
Tubulopatía proximal (Síndrome de Fanconi) por cadenas ligeras 11
Glomerulopatía C3 asociada a gammapatía monoclonal 13
Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulinas monoclonales 14
Gammapatia monoclonal de significado renal 16
Referencias bibliográficas 16

Introdución

La gammapatía monoclonal o paraproteinemia es una entidad clínica caracterizada por la presencia de cantidades elevadas de inmunoglobulinas o fracciones de las mismas monoclonales en sangre (paraproteína o proteína M), sintetizadas por clonas de linfocitos B maduros o de células plasmáticas [1][2].

Los procesos hematológicos linfo o plasmoproliferativos asociados a la producción de paraproteínas pueden ser diversos y se resumen en la (Tabla 1). Los criterios diagnósticos de la mayoría de estas entidades se han ido actualizando y consensuando en los últimos años [3][4], y se basan tanto en las características morfológicas e inmunofenotípicas de las clonas celulares implicadas como en el tipo y cantidad de la paraproteína sintetizada y en su repercusión a nivel de órgano diana (Tabla 2).

El tipo de paraproteína sintetizada puede ser una inmunoglobulina completa o cadenas ligeras o pesadas libres, o una combinación de ambas, tanto como estructuras enteras o como fragmentos truncados más o menos grandes de las mismas.

En condiciones normales, durante el proceso de síntesis de inmunoglobulinas se producen cadenas ligeras en exceso, las cuales se pueden detectar en suero en cantidades reducidas. Debido a su pequeño tamaño (la cadena κ, monomérica, tiene unos 22.5 kD y la cadena λ, predominantemente dimérica, unos 45 kD) son filtradas libremente en el glomérulo y reabsorbidas y metabolizadas en su totalidad a nivel del túbulo contorneado proximal. Esta participación del riñón en el metabolismo y eliminación de las cadenas ligeras explica que este sea uno de los órganos con mayor frecuencia afectado en las gammapatías monoclonales, sobre todo cuando la paraproteína está compuesta predominantemente por cadenas ligeras.

La demostración de daño renal directamente relacionado con la paraproteína tiene una gran trascendencia clínica, terapéutica y pronóstica en las gammapatías monoclonales, por lo que durante el estudio y seguimiento de estas debe monitorizarse de forma sistemática la función renal y la proteinuria (añadiendo albuminuria y sedimento urinario en caso de alteración de los anteriores). La sospecha de nefropatía debe abordarse desde un punto de vista multidisciplinar, con estrecha colaboración entre el nefrólogo, el nefropatólogo y el hematólogo.

El daño renal causado por la paraproteína puede presentarse de múltiples formas: como fracaso renal agudo, insuficiencia renal crónica, disfunción tubular, o proteinuria ya sea asintomática o como síndrome nefrótico, o en forma de síndrome nefrítico. La forma de presentación dependerá del substrato patológico desarrollado, el cual a su vez estará condicionado por el tipo y cantidad de paraproteína sintetizada. Aunque la presentación clínica puede orientar, a menudo no permite establecer un diagnóstico específico de la lesión renal subyacente, por lo que en la mayoría de los casos es necesaria la biopsia renal. Este procedimiento, bajo control ecográfico, se ha demostrado seguro en este tipo de pacientes [5]. La (Figura 1) puede ayudar a una primera aproximación diagnóstica en función de la presentación clínica, donde el estudio de la cuantía y características de la proteinuria es determinante [6]. No debemos olvidar que, aunque no sea la norma, pueden coexistir diferentes patrones patológicos en un mismo paciente con paraproteinemia.

En ocasiones la nefropatía asociada a las gammapatías monoclonales puede ser la primera manifestación de estas, y no es extraño que se llegue al diagnóstico del trastorno hematológico a partir de los hallazgos obtenidos en el estudio de la alteración renal.

Tabla 1. Enfermedades hematológicas linfo y plasmoproliferativas habitualmente relacionadas con la producción de paraproteína.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (*MGUS*, siglas en inglés)
Mieloma múltiple asintomático o quiescente
Mieloma Múltiple
Leucemia de células plasmáticas
Plasmocitoma solitario (óseo o extramedular)
Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)
Leucemia linfocítica crónica / Linfoma linfocítico de célula pequeña
Linfoma no Hodgkin de célula B de bajo grado y otros síndromes linfoproliferativos de célula B.
Otras enfermedades relacionadas con la síntesis de proteína M (Síndrome de POEMS...)

Tabla 2. Criterios diagnósticos para mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström.

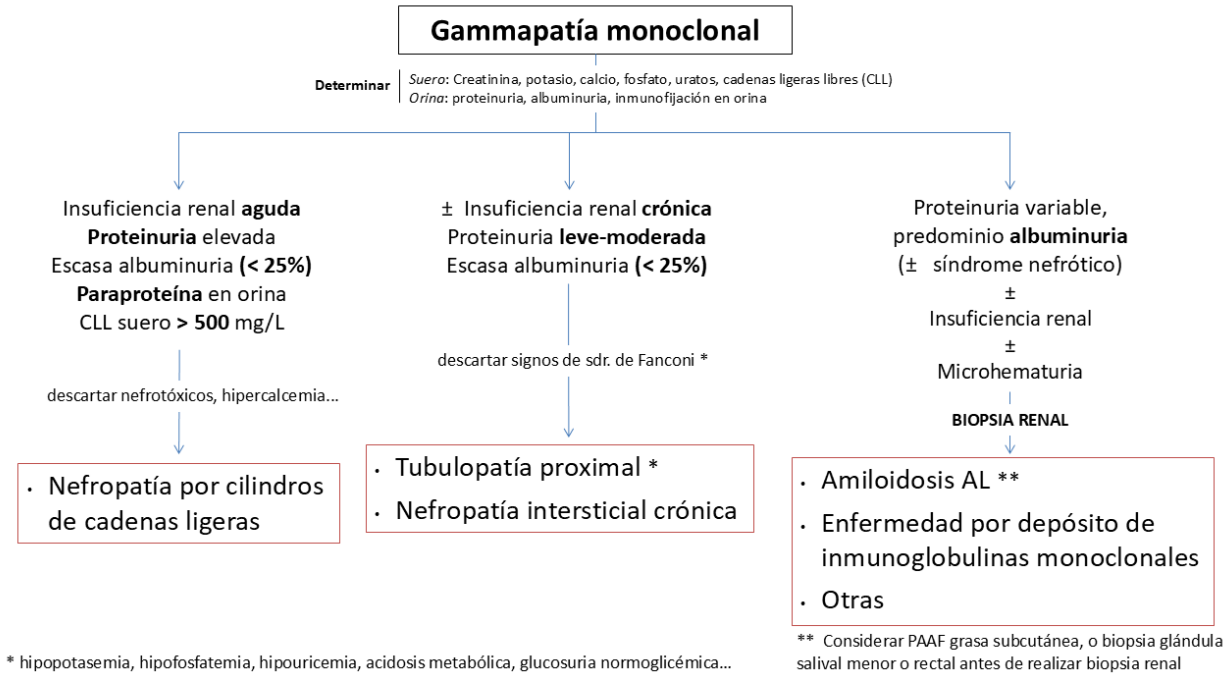
Mieloma múltiple (MM)			
	Componente monoclonal	Plasmocitosis clonal medular	Eventos definitorios de mieloma **
Gammapatía monoclonal de significado incierto	< 30 g/L	< 10%	No
MM quiescente	≥ 30 g/L (suero) ó ≥ 0,5 g/24h (orina)	≥ 10% y < 60%	No
Mieloma sintomático	Cualquier cantidad*	≥ 10%	Mínimo uno

***** Sin especificar cuantía o límite, ya que lo define la lesión de órgano diana.

****** Eventos definitorios de mieloma [SLiM-CRAB]: plasmocitosis clonal medular ≥ 60% (*Sixty*), ratio de cadenas Ligeras libres séricas ≥ 100 (siempre que la cadena ligera implicada sea ≥ 100 mg/dL), presencia de > 1 lesión ósea focal (≥ 5 mm) por resonancia Magnética, hiperCalcemia, insuficiencia Renal (secundaria a nefropatía por cilindros de cadenas ligeras), Anemia o lesiones osteolíticas (*Bone*) [Adaptado de Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014, 15(12):e538-48]

Macrogobulinemia de Waldenström (MW)			
	Componente monoclonal IgM	Infiltración clonal medular	Clínica relacionada*
Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM	< 30 g/L	< 10%	No
MW quiescente	≥ 30 g/L	≥ 10%	No
Macroglobulinemia de Waldenström	Cualquier cantidad	≥ 10%	Si

***** Anemia, síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hiperviscosidad, otras lesiones de órgano diana. **[Adaptado de Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2006, 81(5):693-703].**



Métodos de estudio de una paraproteína

Ante la sospecha de una gammapatía monoclonal, se debe confirmar y caracterizar la paraproteína e identificar la clona celular productora.

La principal prueba para documentar la paraproteína es el proteinograma o electroforesis en suero. Ante la detección de una banda monoclonal, la inmunofijación permitirá caracterizar su composición. En caso de sospecha de la presencia de una paraproteína en orina, la inmunofijación en orina aporta mayor rendimiento sin tener que realizar previamente un proteinograma urinario. Sin embargo, para la detección de cadenas ligeras la electroforesis y la inmunofijación son poco sensibles (el límite de sensibilidad de la inmunofijación ronda los 100-150 mg/L) y no proporcionan resultados cuantitativos. Para ello disponemos de métodos de inmunoensayo (inmunonefelometría) que permiten detectar y cuantificar incluso cantidades pequeñas de cadenas ligeras libres κ y λ de forma independiente (nivel de sensibilidad hasta 2-4 mg/L), y calcular así la ratio entre ambas (κ:λ), un dato importante para identificar monoclonalidad [7][8]. Debe tenerse en cuenta que los valores de cadenas ligeras libres en suero se elevan en situaciones de insuficiencia renal, y que el rango de normalidad de la ratio κ:λ se amplía en esta circunstancia [9].

Estos estudios tienen una especial utilidad para detectar y cuantificar las cadenas ligeras libres monoclonales en suero en casos en los cuales existe una alta sospecha de un proceso linfo o plasmoproliferativo sin alteraciones en la electroforesis ni en la inmunofijación, como puede pasar en el mieloma múltiple oligosecretor, o en casos de amiloidosis sistémica AL o de enfermedad por depósito de cadenas ligeras [10][11].

Tras la detección de la paraproteína en suero u orina, es necesaria la identificación de la clona celular responsable mediante la realización de un aspirado de médula o biopsia óseas. En caso de normalidad de estas deberá extenderse el estudio para descartar plasmocitoma o linfoma mediante una TAC toracoabdominal o un PET-TAC 18-FDG, y obtención de muestra para estudio histológico de la adenopatía o zona patológica siempre que sea posible.

En los últimos años se han desarrollado y perfeccionado técnicas más sensibles para la detección de inmunoglobulinas monoclonales en suero u orina, y la detección de clonas patológicas de células B en sangre, médula ósea o tejido [12]. Técnicas de espectrometría de masas como la MASS-FIX (o MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry) permiten identificar inmunoglobulinas circulantes o en orina con una mayor sensibilidad, incluso en los casos en los que las técnicas convencionales son negativas [13][14]. Por otra parte, nuevas técnicas de secuenciación como RACE-RepSeq (RNA-based immunoglobulin repertoire sequencing) [15] o SMaRT M-Seq (Single Molecule Real-Time Sequencing of the M protein) [16] pueden permitir identificar clonas nefritogénicas de células B, incluso pequeñas, allí donde las técnicas convencionales no las detectan. Estas técnicas podrán suponer un cambio cualitativo importante en el estudio de las gammapatías monoclonales y las nefropatías relacionadas, aunque hoy en día, aún no están disponibles en la gran mayoría de centros para su utilización clínica rutinaria.

Mecanismos de daño renal y tipos de nefropatía en las gammapatías monoclonales

En el tipo de repercusión sistémica de las gammapatías monoclonales, y, concretamente en el riñón, el mecanismo de daño y compartimento afectado dependerá de la cantidad de paraproteína sintetizada, así como también del tipo de inmunoglobulina y de su estructura molecular y características morfológicas y fisicoquímicas [17][18]. A modo de ejemplo, a nivel renal las cadenas ligeras κ están implicadas de forma predominante en el desarrollo de tubulopatía proximal (concretamente el subgrupo Vκ1) [19] y de enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (principalmente el subgrupo Vκ4) [20], mientras que en los casos de amiloidosis AL predomina la participación de las cadenas ligeras λ (subgrupo Vλ6) [21].

Los mecanismos de daño renal son diversos, y determinan la expresión clinicopatológica de cada una de las nefropatías específicas [2][22][23][24] (Tabla 3):

Tabla 3: MECANISMOS DE DAÑO RENAL Y TIPOS DE NEFROPATÍA EN LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Mecanismo de daño renal	Nefropatía relacionada
Mecanismo directo con depósito de la paraproteína	
...con precipitación de la paraproteína	
Precipitación y formación de cilindros proteicos en la luz del túbulo distal	*Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras*
...con depósitos organizados fibrilares	
Depósito de la paraproteína en forma de fibrillas (7-12 nm) en mesangio, membrana basal, intersticio y/o vasos	*Amiloidosis AL* * [&]
...con depósitos organizados microtubulares	
Depósito de la paraproteína en forma de microtúbulos (17-52 nm) en membranas basales y mesangio	*Glomerulopatía inmunotactoide* *
Relacionada a depósito de crioglobulina tipo I o tipo II	*Glomerulonefritis crioglobulinémica* * [&]
...con depósitos organizados tipo inclusiones microcristalinas	
Lesión directa de las cadenas ligeras sobre el epitelio tubular proximal	*Tubulopatía proximal por cadenas ligeras (Síndrome de Fanconi)* *
Depósitos de cristales de cadenas ligeras en histiocitos y epitelio tubular proximal	*Histiocitosis por depósito de cristales* * [&]
Depósito en forma de pseudotrombos arteriolares i en capilares glomerulares	*Glomerulonefritis cristalglobulinémica (criocristalglobulinémica)* * [&]
...con depósitos no organizados	
Depósito de cadenas ligeras (y/o pesadas) en las membranas basales glomerulares y tubulares	*Nefropatía por depósito de inmunoglobulinas monoclonales* * [&]
Depósitos granulares glomerulares mesangiales y subendoteliales de inmunoglobulinas monoclonales intactas	*Glomerulonefritis membranoproliferativa con depósito de inmunoglobulinas monoclonales* *
Mecanismo indirecto sin depósito de la paraproteína	
Trastorno adquirido de la regulación de la vía alterna del complemento por un efecto directo de la inmunoglobulina monoclonal	*Glomerulopatía C3* *
La inmunoglobulina monoclonal actuaría como autoanticuerpo contra proteínas reguladoras del complemento (?)	*Microangiopatía trombótica* * [&]
Otros	
Daño glomerular y capilar por hiperviscosidad, en la macroglobulinemia de Waldenstrom y algunos mielomas IgA o IgG	*Nefropatía por hiperviscosidad* [&]
Daño tubulointersticial crónico por lesión tubular persistente de la cadena ligera	*Nefropatía tubulointersticial crónica* *
Por depósito de IgA monoclonal, en mieloma IgA	*Nefropatía IgA* * *[y Síndrome de Schönlein-Henoch* * [&]*]*
Infiltración intersticial por células plasmáticas	*Nefropatía intersticial por infiltración de células plasmáticas*

* Lesiones o nefropatías que pueden definir una **Gammapatía monoclonal de significado renal**

[&] Enfermedades con potencial afectación multiorgánica/sistémica

Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras

Se produce por la precipitación de las cadenas ligeras a nivel intratubular. Las cadenas ligeras sobreproducidas, filtradas libremente en el glomérulo, sobrepasan la capacidad de reabsorción y metabolismo de las células tubulares proximales llegando en grandes cantidades a nivel del asa ascendente de Henle y túbulo distal donde, en determinadas circunstancias y tras unirse a la proteína de Tamm-Horsfall, precipitan en forma de cilindros. Estos cilindros dificultan el flujo tubular y generan una reacción inflamatoria local y del área intersticial circundante [25]. El resultado es el desarrollo de insuficiencia renal de evolución variable con diuresis conservada, pero que puede ser severa y de rápida instauración, incluso oligoanúrica. El fracaso renal a menudo se desencadena por factores precipitantes como situaciones de depleción de volumen de cualquier causa, hipercalcemia, la toma de diuréticos o de antiinflamatorios no esteroideos, o la realización de exploraciones con contrastes iodados endovenosos.

Esta entidad se asocia principalmente al mieloma múltiple, siendo uno de los criterios definitorios del este (clásicamente se la ha denominado "riñón de mieloma"), aunque puede presentarse en otras enfermedades linfoproliferativas con alta masa tumoral y siempre que se sinteticen grandes cantidades de cadenas ligeras. La insuficiencia renal se suele acompañar de la clínica de la enfermedad hematológica subyacente, si bien no es raro que la manifestación renal sea la primera en generar la consulta. Es por ello por lo que ante todo fracaso renal agudo o subagudo acompañado de anemia con un sedimento normal y proteinuria importante sin o escasa albuminuria se debe sospechar esta entidad y estudiar la existencia de una paraproteína, tanto en sangre como en orina. La cuantificación de cadenas ligeras libres en suero puede ser de gran ayuda. La probabilidad de nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es muy alta ante un fracaso renal agudo con una concentración elevada de cadenas ligeras libres en suero (¿ 500 mg/L) [26][27][28]. Aunque si la sospecha es muy alta puede realizarse el diagnóstico clínico, el diagnóstico definitivo se obtiene con la realización de una biopsia renal, siempre que la situación clínica del paciente lo permita, no solo para establecer el diagnóstico de certeza

sino también como elemento pronóstico en función del daño crónico ya instaurado. El número y extensión de los cilindros tubulares y el daño crónico tubulointersticial se han correlacionado de forma inversa con la recuperación de la función renal [29].

Histológicamente se caracteriza por un daño tubular difuso, tanto a nivel del túbulo proximal como distal, con la característica presencia en los túbulos distales de cilindros intratubulares de tinción eosinofílica, irregulares, angulados y con líneas de fractura, a menudo generando a su alrededor una reacción inflamatoria tipo cuerpo extraño con monocitos y células gigantes multinucleadas. En el intersticio aparece un grado variable de infiltrado linfocitario, mientras que los glomérulos y los vasos no están afectados. Los cilindros intratubulares suelen ser positivos en la inmunofluorescencia para la cadena ligera monoclonal κ o λ implicada.

El tratamiento se fundamenta, tras la corrección del factor desencadenante si lo hubiera, en la reducción de la carga de paraproteína, mediante el bloqueo de la síntesis con tratamiento quimioterápico. Como tratamiento adyuvante se puede valorar la utilización de técnicas de eliminación de cadenas ligeras libres circulantes con diversos métodos de depuración extrarrenal [30][31]. La rapidez en la actuación es un factor determinante, ya que la demora en el diagnóstico y en la instauración de tratamiento se relaciona con un peor pronóstico renal [32].

El tratamiento quimioterápico de primera línea se basa en pautas de alta eficacia y rapidez de acción con dosis altas de dexametasona y bortezomib, habitualmente en forma de triple terapia asociado a fármacos no nefrotóxicos y que puedan administrarse de forma segura en situación de insuficiencia renal (talidomida o ciclofosfamida principalmente) [28][33]. Sin embargo, un estudio randomizado cuestiona la utilidad de añadir un tercer fármaco (ciclofosfamida) en pacientes sin requerimiento de diálisis, no pudiendo demostrar una mayor eficacia en términos de recuperación de la función renal y en cambio con un mayor riesgo de efectos secundarios, principalmente infecciosos, en estos pacientes habitualmente frágiles [34]. La incorporación de daratumumab, un anticuerpo monoclonal anti CD38, a las pautas de primera línea puede ayudar al rápido control de los valores de paraproteína, y se considera una opción incluso en los pacientes que requieren de inicio de diálisis [35] .

Siempre, sin embargo, se debe balancear y ajustar en todo momento la pauta de tratamiento a la situación y fragilidad del paciente para evitar exponerlo a una mayor morbimortalidad que la propia enfermedad.

El bortezomib, un inhibidor del proteasoma, ha demostrado en diversos estudios ser eficaz en controlar la actividad del mieloma y mejorar la función renal [36][37][38][39]. Además de su efecto quimioterápico sobre las células plasmáticas, se postula que pueda tener un efecto de bloqueo sobre el efecto proinflamatorio y profibrótico que generan las cadenas ligeras a nivel tubular [40]. Actúa de forma rápida, y su farmacocinética no se ve afectada en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo su administración es segura, aunque al ser una molécula de pequeño tamaño se recomienda su administración tras la sesión de hemodiálisis [41].

Los fármacos inmunomoduladores talidomida y lenalidomida también se consideran fármacos eficaces en el tratamiento del mieloma múltiple con afectación renal, ya sea asociados a bortezomib y dosis altas de dexametasona, o como alternativa cuando el bortezomib no se pueda

administrar. La lenalidomida, sin embargo, ve limitado su uso en esta situación debido a su eliminación renal, requiriendo ajuste de dosis [42]. La pomalidomida, un inmunomodulador de tercera generación no tiene excreción renal significativa por lo que se postula como una droga potencialmente utilizable en esta indicación [43].

Actualmente existen nuevos fármacos cuya farmacocinética no se ve alterada de forma significativa en insuficiencia renal, como los nuevos inhibidores del proteasoma, carfilzomib e ixazomib, que han emergido como alternativas a bortezomib. El carfilzomib sin embargo tiene limitado su uso en pacientes con insuficiencia renal por el riesgo de desarrollar microangiopatía trombótica [44]. Otros anticuerpos monoclonales como isatuximab (un nuevo anti-CD38), elotuzumab (anti-SLAMF7) o teclistamab (un anticuerpo biespecífico anti-BCMA y anti-CD3), están en estudio y carecen hoy por hoy aún de la evidencia y la experiencia suficientes en este tipo de pacientes.

En los casos que se haya alcanzado al menos una remisión parcial con el tratamiento de inducción, y que por edad y situación clínica sea factible, debe plantearse la posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos [45].

La eliminación de las cadenas ligeras mediante técnicas de depuración extrarrenal se ha considerado una opción terapéutica desde hace tiempo, con una sólida base teórica, siempre asociada a la quimioterapia. La plasmaféresis ha sido la técnica clásicamente utilizada, estando actualmente en discusión su efectividad tras los diversos estudios realizados con resultados discordantes [46][47][48], manteniendo su indicación dentro de la categoría II según la Sociedad Americana de Aféresis, con un grado de evidencia 2B, y principalmente en los casos de estados de hiperviscosidad en mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström, dentro de la categoría I con un grado de evidencia 1B [49]. A pesar de ello algunos grupos siguen defendiendo y manteniendo su uso [50]. Se consideraba que podría quedar definitivamente desplazada en su momento por la aparición de las membranas de diálisis “high cut-off” con un tamaño de poro lo suficientemente grande (¿ 50 kd) como para permitir el aclaramiento de las cadenas ligeras [51][52]. A pesar de que los estudios iniciales fueron prometedores [53], dos estudios controlados europeos posteriores utilizando membranas de diálisis “high cut-off” en pacientes con fracaso renal agudo por nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (confirmada con biopsia renal) con requerimiento de diálisis y bajo tratamiento concomitante con quimioterapia basada en bortezomib, reportaron resultados poco concluyentes que no han permitido afianzar esta terapia de forma sólida y definitiva. El estudio MYRE [54] comparó pautas de tratamiento sustitutivo renal intensivo (sesiones de 5 horas, durante 8 días consecutivos), un grupo con un filtro high cut-off (Theralite®, 2.1 m2, Gambro) y otro grupo con un filtro de alto flujo convencional. No se consiguió el objetivo primario de recuperación de función renal a los 3 meses, sin diferencias entre los dos grupos, aunque sí se obtuvo una diferencia significativa en el grupo con el filtro de high cut-off en cuanto a recuperación de función renal a más largo plazo, a los 6 (56.5 vs 35.4%) y 12 meses (60.9 vs 37.5%), sin diferencias de mortalidad a los 12 meses de seguimiento. El estudio EuLITE [55] comparó pautas con sesiones de hemodiálisis más largas, de 8 horas, durante 8 días consecutivos seguidas de sesiones a días alternos, un grupo con dos filtros high cut-off en serie (HCO 1100®, 1.1 m2, Baxter-Gambro) y otro grupo con un filtro de alto flujo convencional. No se consiguió el objetivo primario de recuperación

de función renal a los 3 meses, sin diferencias entre los dos grupos, ni tampoco a más largo plazo, y en cambio se observó una mayor incidencia de infecciones pulmonares a los 3 meses y una menor supervivencia global a los 2 años de seguimiento en los pacientes tratados con el filtro de high cut-off. Estos resultados permiten confirmar que las terapias de reemplazo renal con membranas "high cutt-off" mejoran la depuración de cadenas ligeras patogénicas en los pacientes con insuficiencia renal aguda por nefropatía por cilindros, y aunque según el estudio MYRE parece que puedan favorecer la recuperación de la función renal más allá de los 3 meses de seguimiento, no han demostrado que mejoren la supervivencia del paciente a largo plazo, con potencial mayor riesgo de infecciones. Un efecto no deseable añadido es la excesiva pérdida de albúmina que se produce con estas técnicas. La utilización de otras membranas como las de "medium cutt-off" con un tamaño de poro suficiente para eliminar las cadenas ligeras libres, pero no tanto como para eliminar albúmina ofrecen resultados prometedores en series de casos [56] aunque aún sin estudios randomizados que sustenten su indicación. Lo mismo ocurre con otras membranas como las de polimetilmetaclilato (PMMA) [57], o de otras técnicas de depuración extrarrenal, como la hemodiafiltración con regeneración de ultrafiltrado (HFR) [58][59], ambas con un efecto adsortivo relevante sobre las cadenas ligeras libres en suero, las cuales han mostrado eficacia variable en términos de reducción de la carga de cadenas ligeras en sangre en pacientes con requerimiento concomitante de tratamiento sustitutivo renal, aunque también carecen de estudios randomizados que sustenten su utilización en términos de recuperación de función renal o de supervivencia del paciente. En los pacientes con requerimiento de diálisis por la propia insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, puede ser razonable la utilización de membranas que aporten la potencial capacidad de eliminar cadenas ligeras libres, ya que cualquier soporte que consiga favorecer la rápida reducción de la paraproteína puede sumar en la estrategia terapéutica.

Sea como sea, lo que está claro es que el tratamiento debe ser precoz ya que la probabilidad de recuperación de la función renal depende, además del grado de daño crónico ya instaurado en el riñón, de la cantidad y rapidez en conseguir la reducción de la concentración plasmática de cadenas ligeras [60].

Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (cadenas ligeras, cadenas pesadas o cadenas ligeras y pesadas)

Se caracteriza por el depósito a nivel de las membranas basales de diversos tejidos de inmunoglobulinas monoclonales, tanto enteras como sus subunidades, habitualmente cadenas ligeras (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) aunque también pesadas (enfermedad por depósito de cadenas pesadas) o una combinación de ligeras y pesadas.

Suele aparecer en casos de mieloma múltiple, aunque también en casos aparentemente más indolentes como una gammapatía monoclonal de significado incierto (hoy en día definida como de significado renal) [61]. La cadena ligera principalmente implicada suele ser la κ [20].

Debe considerarse una enfermedad sistémica ya que los depósitos de cadena ligera pueden detectarse además de en el riñón, donde aparecen prácticamente siempre, en órganos como el hígado, el corazón, el bazo... dando una clínica muy variable, desde asintomático hasta disfunciones severas de los órganos afectados [61]. A nivel renal se manifiesta clínicamente

como proteinuria, habitualmente de rango nefrótico, con microhematuria aproximadamente en 2/3 de los pacientes e insuficiencia renal en grado variable que puede progresar a enfermedad renal crónica avanzada con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. En los casos de enfermedad por depósito de cadenas pesadas la hipocomplementemia es frecuente.

Por la presentación clínica el diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con la amiloidosis AL.

Para el diagnóstico es imprescindible la biopsia renal donde se observa el característico patrón de glomerulopatía esclerosante nodular y engrosamiento de la membrana basal tubular, rojo congo negativo, con una inmunofluorescencia positiva lineal en membranas basales glomerulares y principalmente tubulares (dato imprescindible para el diagnóstico) para una cadena ligera monotípica, o una cadena pesada o una cadena pesada y una ligera específicas. A nivel ultraestructural, se observan depósitos electrondensos granulares puntiformes en la membrana basal tubular y a lo largo de la membrana basal glomerular, y depósitos finamente granulares “no fibrilares” en el mesangio [62].

Las lesiones esclerosantes renales se deben a la capacidad del depósito de cadena ligera de estimular la síntesis de matriz extracelular por parte de las células adyacentes, principalmente las mesangiales [63].

Las lesiones pueden ser reversibles [64] siempre que se consiga reducir la inmunoglobulina monoclonal. Por ello en los pacientes que su situación clínica lo permita debe intentarse el tratamiento quimioterápico, con pautas dirigidas a la clona implicada, basadas principalmente en bortezomib [65]. En aquellos pacientes que sean candidatos, debe puede plantearse el trasplante de precursores hematopoyéticos [66][67].

Amiloidosis AL

Ver https://nefrologiaaldia.org/articulo/amiloidosis-renal/

Es una enfermedad sistémica de depósito extracelular en diversos órganos de material fibrilar compuesto por cadenas ligeras. La cadena ligera mayoritariamente implicada es la λ, en concreto del subgrupo Vλ6 [21], dato que ayuda a realizar en una primera aproximación el diagnóstico diferencial con la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, donde predomina la κ.

La amiloidosis AL (antiguamente llamada amiloidosis primaria) puede aparecer en el seno de una gammapatía monoclonal ya conocida, mieloma múltiple sintomático o quiescente o gammapatía monoclonal de significado incierto, aunque es frecuente que sea la primera manifestación, detectando la presencia de banda monoclonal en sangre u orina durante su estudio. Aproximadamente en un 10% de casos no se detecta banda monoclonal en sangre u orina mediante electroforesis o inmunofijación. En estos casos es útil la determinación de cadenas ligeras libres en suero, con mayor sensibilidad para detectar pequeñas elevaciones monoclonales no detectables por otros métodos [68].

Las manifestaciones clínicas son muy parecidas a las de la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, con diversas potenciales manifestaciones sistémicas (miocardiopatía, polineuropatía...), siendo principalmente la afectación cardíaca la que determina el pronóstico. A nivel renal la proteinuria de origen glomerular es la principal manifestación, pudiendo llegar a desarrollar síndrome nefrótico florido, e insuficiencia renal de grado variable. Característicamente los riñones presentan un tamaño aumentado en las pruebas de imagen.

Ante la sospecha de esta entidad, y debido a un potencial mayor riesgo de sangrado ante pruebas cruentas como una biopsia renal, se aconseja el estudio de muestras histológicas de fácil acceso, como la punción-aspiración con aguja fina o biopsia de grasa subcutánea, la biopsia de glándulas salivares o la biopsia de mucosa rectal, en búsqueda del material de depósito rojo congo positivo. Este aspecto hoy en día está en discusión, con series que no encuentran mayor riesgo de sangrado en estos pacientes al realizar una biopsia renal bajo control ecográfico si no presentan alteraciones importantes de la hemostasia [69].

En el estudio anatomopatológico renal destacan los depósitos glomerulares mesangiales y en membranas basales de un material amorfo, acelular y eosinófilo, que no tiñe con la tinción de PAS y sí en cambio presenta la característica tinción rojo congo positiva con birrefringencia verde manzana a la luz polarizada. Los depósitos pueden también estar presentes en los vasos y en los túbulos e intersticio, e incluso en ocasiones predominando en estos compartimentos. La inmunofluorescencia es importante para poder discernir el tipo de amiloide, siendo aquí los depósitos positivos para la cadena ligera monoclonal implicada, habitualmente λ. En el estudio ultraestructural los depósitos están compuestos de fibrillas pequeñas, de 8-12 nm de diámetro de distribución desordenada.

Ante el diagnóstico de amiloidosis AL siempre debe realizarse estudio de gammapatía monoclonal si no es conocida previamente, buscando la paraproteína en sangre y orina, utilizando entre otros la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.

El tratamiento de la amiloidosis AL debe focalizarse en erradicar la discrasia de células plasmáticas subyacente. Solamente bloqueando la síntesis de la paraproteína con una respuesta hematológica completa y sostenida en el tiempo se puede prever una mejoría de la afectación y disfunción de los diferentes órganos afectados. El tratamiento quimioterápico de primera línea se basa en pautas con bortezomib, habiendo demostrado que la combinación con daratumumab se asocia con una mayor frecuencia de respuesta hematológica completa y supervivencia sin deterioro orgánico grave ni progresión hematológica [70]. En los pacientes con un estado general conservado y sin contraindicaciones para el mismo debe plantearse la posibilidad de trasplante de precursores hematopoyéticos tras el tratamiento quimioterápico intenso.

Tubulopatía proximal (Síndrome de Fanconi) por cadenas ligeras

Ver https://nefrologiaaldia.org/articulo/tubulopatias/

Se caracteriza por daño tubular proximal con depósitos intracelulares de cadenas ligeras. Las cadenas ligeras son predominantemente de tipo Kappa, aunque también hay casos descritos con cadenas ligeras λ. Su específica patogenicidad viene determinada por la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera y las características fisicoquímicas resultantes que le confie-

ren una particular resistencia a las proteasas de los lisosomas de las células tubulares proximales [19]. Las células tubulares proximales, en su intento de reabsorber y metabolizar las cadenas ligeras filtradas son incapaces de degradarlas correctamente y en consecuencia se acumulan, precipitan y pueden cristalizar en el citoplasma provocando su daño y disfunción.

Es una complicación poco frecuente, presentándose la mayor parte de los casos en pacientes con mieloma múltiple, a menudo en los de poca expresión clínica (asintomático o quiescente), aunque también pueden aparecer en casos de gammapatía monoclonal de significado incierto o de otros procesos linfoproliferativos con paraproteinemia.

La clínica suele ser inicialmente poco expresiva, y no es raro que se diagnostique de forma tardía tras años de evolución en un estudio de disfunción renal, o de astenia o dolores óseos, relacionados más con las alteraciones metabólicas que provoca que con la enfermedad hematológica de base. Su cortejo biológico es el propio del síndrome de Fanconi adquirido, no siempre completo, con hiperaminoacidúria, glucosuria normoglicémica, hiperfosfaturia con hipofosfatemia, hiperuricosuria con hipofosfatemia, hipokalemia, acidosis metabólica tubular tipo II y disfunción renal en grado variable, habitualmente leve o moderada. La hipofosfatemia mantenida a lo largo del tiempo provoca que muchos de estos pacientes desarrollen osteomalacia, manifestando síntomas propios de la misma como dolores óseos difusos y fracturas recurrentes, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad y que lleva al diagnóstico de la enfermedad plasmo o linfoproliferativa tras el estudio de esta.

A nivel histológico en la microscopia óptica a menudo aparecen lesiones inespecíficas de daño tubular, siendo necesario para el diagnóstico el estudio ultraestructural para observar los cristales intracelulares romboidales o trapezoidales de cadenas ligeras en las células tubulares proximales [71]. Existe un subgrupo de pacientes sin la presencia de los característicos cristales intracitoplasmáticos definida como tubulopatía proximal no cristalina, donde las lesiones de lesión tubular son más inespecíficas [72][73].

El tratamiento y manejo de esta patología es controvertido. Depende en gran parte de la entidad de la enfermedad hematológica de base y de la repercusión clínica del trastorno metabólico provocado. Sin duda la solución definitiva para controlar el daño tubular continuo es controlar la síntesis de paraproteína y evitar su llegada en grandes cantidades al túbulo proximal. Reduciendo la carga de cadena ligera que llega al túbulo proximal este puede regenerarse y mejorar el síndrome de Fanconi. En casos leves, sin insuficiencia renal y sin manifestaciones clínicas importantes secundarias a los trastornos metabólicos y óseos, se considera que su evolución suele ser indolente, y que no justifica un tratamiento quimioterápico [74]. En aquellos casos en que el trastorno plasmoproliferativo no cumple criterios de tratamiento, el desarrollo de insuficiencia renal o clínica derivada de las alteraciones metabólicas, como osteomalacia sintomática, deben considerarse “lesión de órgano diana” y por lo tanto deberían ser criterios de tratamiento quimioterápico en el contexto de una gammapatía monoclonal de significado renal, siempre sopesando en cada paciente el riesgo-beneficio del mismo [75].

Las alteraciones metabólicas que aparecen se tratan con suplementación de bicarbonato, potasio y fósforo según requerimientos, y si la osteomalacia está instaurada puede ser de utilidad la adición de vitamina D. Debe tenerse en cuenta que, a pesar de un tratamiento eficaz sobre le enfermedad hematológica, la recuperación de los trastornos metabólicos suele ser muy lenta y en ocasiones incompleta.

Glomerulopatía C3 asociada a gammapatía monoclonal

Ver https://nefrologiaaldia.org/articulo/glomerulonefritis-asociadas-a-alteraciones-del-complemento/

Nefropatía caracterizada por depósitos de C3 predominantes a nivel glomerular, debido a la desregulación de la vía alterna del complemento por una gammapatía monoclonal, sin depósito tisular del componente monoclonal. La relación entre ambas entidades se describió tras la observación de una alta prevalencia de gammapatía monoclonal en casos de glomerulopatía C3, mayor de la esperada en la población general, principalmente en pacientes ≥ 50 a (65%) [76].

Aunque la relación causal se ha considerado consistente [77], la patogenia específica sobre como la gammapatía monoclonal altera la correcta regulación del complemento por la vía alterna no se conoce completamente. Determinados estudios han objetivado que la propia cadena ligera o inmunoglobulina intacta monoclonal adquiere actividad anti-factor H, interaccionando con este y bloqueando su función [78][79][80]. Se han detectado autoanticuerpos contra factores del complemento en cerca de la mitad de los pacientes con glomerulopatía C3 asociada a gammapatía monoclonal, principalmente anti-CR1 (27%), anti-factor H (17%) y C3 nephrític factor (C3NeF, 7%). Es relevante que los anti-CR1 no aparecen en los pacientes con glomerulopatía C3 sin inmunoglobulina monoclonal, por lo que el perfil de proteínas diana de estos autoanticuerpos difiere entre los dos grupos. Estos autoanticuerpos solamente en una minoría de casos mostraron una especificidad similar de cadena pesada y ligera a la inmunoglobulina monoclonal detectada, en el resto tenían un origen policlonal. Independientemente de la presencia o no de autoanticuerpos contra factores del complemento, se ha demostrado que la propia inmunoglobulina monoclonal puede ejercer en más de la mitad de los casos una acción directa sobre la vía alterna del complemento actuando directamente sobre C3 con un efecto “C3-convertasa like” [77][81].

La presentación clínica es muy variable. Se suele caracterizar por un cuadro glomerular con insuficiencia renal en mayor o menor grado, proteinuria variable, en ocasiones con síndrome nefrótico, y microhematuria en la gran mayoría de los casos. Se observa un descenso del complemento en un 30-50% de los pacientes, predominantemente C3, por vía alterna, sin identificar mutaciones en los genes de las proteínas reguladoras FH, FI, FB o MCP [76][82][83][84].

El diagnóstico es histológico. La presentación más habitual es con un patrón óptico de glomerulonefritis membranoproliferativa (64%), y menos frecuentemente mesangioproliferativo o proliferativo endocapilar. Lo que caracteriza la entidad es la identificación en la inmunofluorescencia directa de depósitos intensos predominantes de C3 a nivel mesangial y en la membrana basal glomerular, sin o con mínimo depósito de inmunoglobulinas o C1q (≥ de 2 órdenes de

magnitud de C3 respecto al resto). Para una completa caracterización de los depósitos y el diagnóstico de esta glomerulopatía se recomienda realizar el estudio de inmunofluorescencia también en muestra desparafinada tratada con pronasa, para descartar la presencia de depósitos enmascarados de inmunoglobulinas [85]. Con el diagnóstico de glomerulopatía C3, es necesario el estudio ultraestructural para diferenciar entre la Glomerulonefritis C3 (subclase más habitual, 89%) de los Depósitos densos. La primera se caracteriza por la identificación de depósitos amorfos mesangiales y subendoteliales, y en ocasiones (36%) también subepiteliales "hump-like", mientras que la segunda presenta el característico depósito difuso intensamente electrondenso intramembranoso [76].

La progresión de la glomerulopatía suele ser lenta, aunque un determinado porcentaje de casos evoluciona hacia insuficiencia renal crónica terminal con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo.

El manejo de estos pacientes requiere del abordaje multidisciplinar entre nefrólogos, nefropatólogos y hematólogos. Tras un tratamiento genérico hipotensor y antiproteinúrico, el tratamiento debe focalizarse en la gammapatía monoclonal. Un tratamiento dirigido a la clona consigue una respuesta renal completa o parcial en un 70% de los casos si se consigue una adecuada respuesta hematológica [76][82] mejorando el pronóstico y la supervivencia renal. Los valores séricos de C3 se normalizan en aquellos pacientes que los tenían descendidos en su presentación [86].

El índice histológico propuesto para la glomerulopatía C3 [87] también puede utilizarse en los casos asociados a gammapatía monoclonal para predecir el pronóstico renal, siendo las puntuaciones de cronicidad más altas las que se asocian con peores resultados [82].

En los pacientes que progresan hacia enfermedad renal crónica requiriendo tratamiento sustitutivo renal pueden ser candidatos a trasplante renal, siempre teniendo en cuenta que la recidiva tras el trasplante renal es frecuente, a veces precoz, si no se ha conseguido una respuesta hematológica adecuada [88].

Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulinas monoclonales

Ver https://nefrologiaaldia.org/articulo/glomerulonefritis-membranoproliferativa/

Glomerulopatía inflamatoria caracterizada por el depósito no organizado glomerular de inmunoglobulinas monoisotípicas [89]. Es una nefropatía rara, donde generalmente la inmunoglobulina depositada suele ser IgG, principalmente IgG3k, en un 50% de los casos, seguida de IgGL, aunque también se han descrito casos con IgM [90], IgA e incluso la cadena ligera aislada [91].

Esta entidad se caracteriza por una baja incidencia de detección de clona o componente monoclonal en suero (solamente en un 20-30% en los casos de depósito de IgG).

Se desconoce el mecanismo por el que determinadas inmunoglobulinas monoclonales se comportan como nefritogénicas. La IgG3K, predominante en 2/3 de los casos, tiene unas características intrínsecas que podría explicar en parte su capacidad de depositarse a nivel de la pared glomerular: es la que tiene mayor peso molecular de las subclases de IgG, mayor carga positiva y por lo tanto mayor afinidad hacia las estructuras aniónicas de la membrana basal

glomerular, tendencia a autoagregar, y una alta capacidad de fijar complemento. La activación local del complemento se considera el responsable del cortejo inflamatorio glomerular de esta entidad [92]. A pesar de la aparente monotípia a nivel histológico, sin embargo, existe la duda de que esta entidad, al menos las relacionadas con IgG3, sean todas ellas monoclonales por clonas a veces ocultas, no identificadas, teorizando que puedan ser debidas a respuestas monoisotípicas adaptativas a procesos desencadenantes infecciosos o de estirpe inmune [12].

Es una entidad eminentemente de adultos, aunque se han descrito casos en niños [93]. Clínicamente la presentación es variable, con un perfil glomerular con proteinuria, en aproximadamente un 50% de los casos con síndrome nefrótico, microhematuria habitual e insuficiencia renal en grado variable. La hipocomplementemia ya sea C3 y/o C4 puede aparecer en una cuarta parte de los pacientes [94].

El diagnóstico es histológico, con la demostración de depósitos monotípicos de inmunoglobulina y la restricción de la cadena ligera en la inmunofluorescencia. Ópticamente se presenta principalmente con un patrón membranoproliferativo (66%), aunque también proliferativo endocapilar (20-30%) o mesangioproliferativo, e incluso membranoso. Una tercera parte de los casos pueden presentar reacción extracapilar, habitualmente focal [95]. Para el diagnóstico es precisa la inmunofluorescencia directa que muestra la presencia de depósitos de inmunoglobulinas monoisotípicos, es decir, una sola inmunoglobulina, con restricción para una sola subclase de IgG cuando el depósito es de IgG (la mayoría de las veces, ≈90%), y un solo isotipo de cadena ligera. Los depósitos de inmunoglobulinas suelen acompañarse de depósitos de C3 y a menudo C1q y C4d. El estudio con microscopía electrónica demuestra depósitos granulares no organizados a nivel mesangial y subendotelial, y más variable subepitelial.

Ante el diagnóstico histológico es necesario un exhaustivo estudio hematológico en busca de la inmunoglobulina monoclonal y/o la clona potencialmente responsable, la cual, como se ha especificado antes, se detecta solamente en un 20-30% de los casos con depósitos de IgG. En los raros casos relacionados con una cadena ligera aislada, la detección de la inmunoglobulina monoclonal y la clona responsable son mayores con las técnicas convencionales, del rango de 65 y 88% respectivamente [91]. La utilización de las nuevas técnicas descritas al principio, más sensibles para detección de componente monoclonal en suero u orina, y de clonas de células B en sangre, medula ósea o tejido [12] podrían servir para evidenciar componentes monoclonales no identificados con los métodos tradicionales [90].

En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden progresar a enfermedad renal crónica avanzada. Si se identifica, el tratamiento debe ir dirigido a la clona específica, un 50% de origen plasmacítico, y un 50% derivado de linfocitos B [96], u orientada por la inmunoglobulina monoclonal si es esta la que aparece: terapias basadas en rituximab para aquellas gammapatías monoclonales IgM, y en bortezomib para el resto. Como hemos comentado, sin embargo, en un alto porcentaje de pacientes (70% aproximadamente) no se identifica la clona [97], hecho que obliga a realizar un tratamiento empírico, donde la evidencia es muy escasa. Como que en estos casos existe la duda de que realmente exista un proceso monoclonal causante, se tiende a optar por un tratamiento conservador en caso de expresión clínica leve, con proteinuria <1 g/día y función renal normal, con seguimiento estrecho. En caso de mayor expresión clínica se puede plantear terapia basada en rituximab o en bortezomib en función del perfil y

fragilidad, y preferencia del paciente, siempre sopesando riesgo-beneficio [94]. Los raros casos con depósitos monotípicos IgM suelen tratarse inicialmente con pautas basadas en rituximab. Algunas series han objetivado buena respuesta al tratamiento con monoterapia con daratumumab, consiguiendo respuesta completa o parcial en términos de proteinuria en la mayoría de los pacientes, con desaparición de la hematuria, estabilizando la función renal, a pesar de identificar banda monoclonal solamente en un paciente, y sin haber identificado una clona responsable en ningún caso [98].

La recurrencia tras el trasplante renal es frecuente, llegando al 89%, y precoz [99][100].

Gammapatia monoclonal de significado renal

Desde el punto de vista estrictamente hematológico, solamente tienen indicación de tratamiento aquellos procesos linfo o plasmoproliferativos con criterios de malignidad (mieloma múltiple sintomático, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de célula pequeña). Aunque estas enfermedades son las que habitualmente se relacionan a cargas mayores de paraproteínas y a mayor riesgo de lesión renal, la nefropatía relacionada a paraproteína puede aparecer también en aquellos casos de procesos hematológicamente “benignos o asintomáticos”.

Para poder identificar y englobar estos casos se acuñó el término “gammapatía monoclonal de significado renal” [101]. Se define como aquellos procesos linfoproliferativos monoclonales de célula B o plasmoproliferativos de bajo grado o indolentes, que no requieren de entrada tratamiento desde el punto de vista hematológico, pero que son responsables de lesión renal a través de la síntesis de paraproteína “nefrotóxica”. Dentro de estas entidades se incluyen la gammapatía monoclonal de significado incierto (no-IgM, IgM o de cadena ligera), mieloma quiescente o “smouldering...”, macroglobulinèmia de Waldenström indolente o “smouldering...”, linfocitosis B monoclonal y linfomas de bajo grado.

El espectro de nefropatías englobadas dentro de este concepto es amplio y se pueden clasificar según el tipo y características del depósito o del mecanismo patogénico de la paraproteína [23][102][103] (Tabla 3). La mayoría de las nefropatías descritas anteriormente pueden presentarse como una gammapatía monoclonal de significado renal, excepto la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, que forma parte de los eventos definitorios de mieloma múltiple sintomático, igual como pasa con las lesiones por hiperviscosidad, que definen lesión de órgano diana en la macroglobulinemia de Waldenström.

Estos procesos requieren ser abordados desde el punto de vista terapéutico con un tratamiento dirigido a controlar la clona celular y la producción de la paraproteína para evitar una progresiva evolución de la nefropatía a enfermedad renal terminal [75].

Referencias bibliográficas

1. Glavey S V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. Vol. 30, Blood Reviews. 2016. p. 223–31.

2. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. Journal of the American Society of Nephrology. 2018 Jul;29(7):1810–23.

3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538–48.

4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024 Sep 1;99(9):1802–24.

5. Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S, et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Nov;5(11):1977–80.

6. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal M V, Eirin A, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Dec;7(12):1964–8.

7. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. Clin Chim Acta. 2013 Aug 30;(13):10.

8. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2009 Aug;55(8):1517–22.

9. Molina-Andújar A, Robles P, Cibeira MT, Montagud-Marrahi E, Guillen E, Xipell M, et al. The renal range of the κ/λ sFLC ratio: Best strategy to evaluate multiple myeloma in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2020 Mar 31;21(1):1–7.

10. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):22–42.

11. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009 Feb;23(2):215–24.

12. Nasr SH, Javaugue V. Insights into proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits – is it really monoclonal or not? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2025 May;34(3):199–205.

13. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. Blood Cancer J. 2021 Feb 1;11(2):24.

14. Moonen DH, Kohlhagen M, Dasari S, Willrich MA, Kourelis T, Dispenzieri A, et al. Utilizing Mass Spectrometry to Detect and Isotype Monoclonal Proteins in Urine: Comparison to Electrophoretic Methods. Clin Chem. 2023 Jul 5;69(7):746–53.

15. Javaugue V, Pascal V, Bender S, Nasraddine S, Dargelos M, Alizadeh M, et al. RNA-based immunoglobulin repertoire sequencing is a new tool for the management of monoclonal gammopathy of renal (kidney) significance. Kidney Int. 2022 Feb;101(2):331–7.

16. Nevone A, Lattarulo F, Russo M, Cascino P, Merlini G, Palladini G, et al. SMaRT M-Seq: an optimized step-by-step protocol for M protein sequencing in monoclonal gammopathies. Biol Methods Protoc. 2024 Jan 11;9(1).

17. Ronco PM, Aucouturier P. The molecular bases of plasma cell dyscrasia-related renal diseases. Nephrology Dialysis Transplantation. 1999;14 Suppl 1:4–8.

18. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. N Engl J Med.1991 Jun 27;324(26):1845–51.

19. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. Medicine (Baltimore). 2000 May;79(3):135–54.

20. Denoroy L, Deret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. Immunol Lett. 1994 Sep;42(1–2):63–6.

21. Ozaki S, Abe M, Wolfenbarger D, Weiss DT, Solomon A. Preferential expression of human lambda-light-chain variable-region subgroups in multiple myeloma, AL amyloidosis, and Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Immunol Immunopathol. 1994 May;71(2):183–9.

22. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. Adv Anat Pathol. 2004 Jan;11(1):49–63.

23. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nature Reviews Nephrology. 2019 Jan;15(1):45-59.

24. Bridoux F, Leung N, Nasr SH, Jaccard A, Royal V. Kidney disease in multiple myeloma. Presse Med. 2025 Mar 1;54(1):104264.

25. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. Kidney Int. 2011 Jun;79(12):1289–301.

26. Yadav P, Leung N, Sanders PW, Cockwell P. The use of immunoglobulin light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. Kidney Int. 2015;87(4):692–7.

27. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, Brown EE, Cook M, Sanders PW, et al. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. Blood Cancer J. 2020 Mar 1;10(3).

28. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(13):1544–57.

29. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: A multicenter retrospective study. Blood. 2020 May 21;135(21):1833–46.

30. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(16):2165–77.

31. Hutchison CA, Blade J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Fermand JP, et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. Nat Rev Nephrol. 2012 Feb 21;8(4):234–43.

32. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. Kidney Int. 2021 Jan;99(3).

33. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jan 1;16(1):11–20.

34. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, et al. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. Journal of Clinical Oncology. 2020 Aug 10;38(23):2647–57.

35. Kim EB, Malespini JE, Lei M, Han SS, Minsky CW, Branagan AR, et al. Early daratumumab therapy improves renal outcomes in newly diagnosed patients with myeloma admitted with kidney injury. Blood Adv. 2025 Jul 8;9(13):3129–35.

36. Blade J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ, Hajek R, Nagler A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Dec;8(6):352–5.

37. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Zagouri F, Migkou M, Matsouka C, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Aug;9(4):302–6.

38. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tothova E, Keil F, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2010 Oct;20;28(30):4635–41.

39. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. Haematologica. 2007 Oct;92(10):1411–4.

40. Ying WZ, Wang PX, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor-kappaB in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. Blood. 2011 Jan 27;117(4):1301–7.

41. San Miguel J, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. Oncologist. 2006 Jan;11(1):51–61.

42. Chanan-Khan AA, San Miguel JF, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos MA. Novel therapeutic agents for the management of patients with multiple myeloma and renal impairment. Clin Cancer Res. 2012 Apr 15;18(8):2145–63.

43. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk NWCJ, Ramasamy K, Gamberi B, Streetly M, et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Results From a Phase II Trial. Journal of Clinical Oncology. 2018 Jul 10;36(20):2035–43.

44. Fotiou D, Roussou M, Gakiopoulou C, Psimenou E, Gavriatopoulou M, Migkou M, et al. Carfilzomib-associated renal toxicity is common and unpredictable: a comprehensive analysis of 114 multiple myeloma patients. Blood Cancer Journal 2020 Nov 3;10(11):1–5.

45. Lazana I, Floro L, Christmas T, Shah S, Bramham K, Cuthill K, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients with chronic kidney disease: a safe and effective option. Bone Marrow Transplant. 2022 Jun 12;57(6):959–65.

46. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2005 Dec 6;143(11):777–84.

47. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar S V, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int. 2008 Jun;73(11):1282–8.

48. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. Clin Kidney J. 2018 Dec;11(6):777-85

49. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023 Apr 5;38(2):77–278.

50. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. Blood Cancer J. 2023 Mar 29;13(1):46.

51. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 May;18(3):180–7.

52. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;18(3):886–95.

53. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct;27(10):3823–8.

54. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 5;318(21):2099–110.

55. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2019 Apr 1;6(4):e217–28.

56. Koniman R, Teo SH, Kaushik M, Nagarajan C, Tan MSY, Tan HK, et al. The use of medium cutoff dialyzers in patients with multiple myeloma and acute kidney injury requiring hemodialysis: A systematic review. Semin Dial. 2023;36(1).

57. Szymczak M, Zielińska D, Musia™a A. The use of different dialysis membranes in therapy of patients with multiple myeloma. Vol. 49, Polimery w medycynie. NLM (Medline); 2019. p. 67–70.

58. Pendón-Ruiz de Mier MV, Ojeda R, Álvarez-Lara MA, Navas A, Alonso C, Caballero-Villarraso J, et al. Hemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration reduces free light chains without albumin loss in multiple myeloma patients. BMC Nephrol. 2020;21(1):227.

59. Menè P, Giammarioli E, Fofi C, Antolino G, Verde GL, Tafuri A, et al. Serum Free Light Chains Removal by HFR Hemodiafiltration in Patients with Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury: a Case Series. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1263–72.

60. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol. 2011 Jun;22(6):1129–36.

61. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Nov;1(6):1342–50.

62. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, Leroy F, Aucouturier P, Debiais-Delpech C, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. Kidney Int. 2017 Feb 1;91(2):423–34.

63. Ronco P, Plaisier E, Aucouturier P. Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases. Contrib Nephrol. 2011;169:221-31:221–31.

64. Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H, Kodama T, Miki K, Imai H, et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. Am J Kidney Dis. 2000 Mar;35(3):E9.

65. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. Kidney Int. 2015 Nov;88(5):1135–43.

66. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):642–8.

67. Firkin F, Hill PA, Dwyer K, Gock H. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. Am J Kidney Dis. 2004 Sep;44(3):551–5.

68. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995 Jan;32(1):45–59.

69. Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. Am J Kidney Dis. 2008 Dec;52(6):1079–83.

70. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. New England Journal of Medicine. 2021 Jul;385(1):46–58.

71. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. Journal of the American Society of Nephrology. 2016 May 1;27(5):1555–65.

72. Kousios A, Blakey S, Moran L, Atta M, Charif R, Duncan N, et al. Non-crystalline light chain proximal tubulopathy, a morphologically protean entity. Nephrology Dialysis Transplantation. 2023 Oct 31;38(11):2576–88.

73. Larsen CP, Bell JM, Harris AA, Messias NC, Wang YH, Walker PD. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. Mod Pathol. 2011 Nov;24(11):1462–9.

74. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar S V, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. Blood. 2004 Jul 1;104(1):40–2.

75. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood. 2013;122(22):3583–90.

76. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. Kidney Int. 2018 Jul 1;94(1):178–86.

77. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, et al. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. Front Immunol. 2018 Oct 2;9(OCT).

78. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic λ Light Chain Dimer: A Unique Human Miniautoantibody Against Complement Factor H. The Journal of Immunology. 1999 Oct 15;163(8):4590–6.

79. Nozal P, Strobel S, Ibernon M, Lopez D, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S, et al. Anti-factor H antibody affecting factor H cofactor activity in a patient with dense deposit disease. Clin Kidney J. 2012 Apr 1;5(2):133–6.

80. Li LL, Li ZY, Wang SX, Yu XJ, Tan Y, Wang Y, et al. Monoclonal immunoglobulin mediates complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis. BMC Nephrol. 2019 Dec 10;20(1):459.

81. Zuo C, Zhu Y, Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. Ann Hematol. 2020 Apr 26;99(4):703–14.

82. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Serra N, Cavero T, Rodado R, Ramos N, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022 Oct 19;37(11):2128–37.

83. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, Raphael KL, Miller D V., Revelo MP, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. Clin Kidney J. 2016 Dec;9(6):794–9.

84. Bridoux F, Desport E, Fremeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert JM, Lacombe C, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Sep;6(9):2165–74.

85. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. Modern Pathology. 2015 Jun;28(6):854–60.

86. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1437–47.

87. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018 Apr;93(4):977–85.

88. Heybeli C, Alexander MP, Bentall AJ, Amer H, Buadi FK, Dean PG, et al. Kidney Transplantation in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS)–Associated Lesions: A Case Series. American Journal of Kidney Diseases. 2022 Feb;79(2):202–16.

89. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. Journal of the American Society of Nephrology. 2009 Sep;20(9):2055–64.

90. Bu L, Valeri AM, Said SM, Zhu Y, Herrera Hernandez L, Gladish R, et al. IgM Variant of Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits: A Case Series. American Journal of Kidney Diseases. 2025 Jun;85(6):716-726.e1.

91. Nasr SH, Larsen CP, Sirac C, Theis JD, Domenger C, Chauvet S, et al. Light chain only variant of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits is associated with a high detection rate of the pathogenic plasma cell clone. Kidney Int. 2020 Mar;97(3):589–601.

92. Liu M yao, Yu X juan, Wang S xia, Li Y, Xing G lan, Chen M, et al. Characteristics of Complement Protein Deposition in Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposition. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2023 Dec;18(12):1573–82.

93. Xing G, Gillespie R, Bedri B, Quan A, Zhang P, Zhou XJ. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in children and young adults. Pediatric Nephrology. 2018 Sep 3;33(9):1531–8.

94. Li M, Xu G. An update of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. Clin Kidney J. 2022 May 30;15(6):1041–8.

95. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan S V., Valderrama E, Appel GB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. Kidney Int. 2004 Jan;65(1):85–96.

96. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, Kobrin SM, Vogl DT, Wasserstein AG, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. Kidney Int. 2018 Jul;94(1):199–205.

97. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG, et al. Hematologic Characteristics of Proliferative Glomerulonephritides With Nonorganized Monoclonal Immunoglobulin Deposits. Mayo Clin Proc. 2015 May;90(5):587–96.

98. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, Sethi S, El Ters M, Fervenza FC. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. Journal of the American Society of Nephrology. 2021 May;32(5):1163–73.

99. Said SM, Cosio FG, Valeri AM, Leung N, Sethi S, Salameh H, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. Kidney Int. 2018 Jul;94(1):159–69.

100. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Boelkins M, Fervenza FC, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits Recurs in the Allograft. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Jan;6(1):122–32.

101. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012 Nov 22;120(22):4292–5.

102. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammapatías monoclonales de significado renal. Nefrología. 2017 Sep;37(5):465–77.

103. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. New England Journal of Medicine. 2021 May 20;384(20):1931–41.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatia-asociada-a-gammapatias-monoclonales/