

Diálisis y Trasplante

Enfermedad renal asociada a gammopatías monoclonales

Mora López P¹, Del Agua Arias-Camisón C², Bernal González A¹, Aladren Gonzalvo D¹, Estrada Mallarino N², Medrano Villarroya C¹, Soria Villén A¹, Arellano Alvarez A², Gracia García O¹; Lou Arnal LM¹.

1.- Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

2.- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

ABREVIATURAS EN ESPAÑOL

EDCL – Enfermedad por depósito de cadena ligera.

GMSI – Gammapatía de significado incierto.

GMSR – Gammapatía de significado renal.

IKMG – International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group.

MM – Mieloma múltiple.

MW – Macroglobulinemia de Waldenström.

Palabras Clave

Gammopatías monoclonales, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de significado renal, enfermedad renal crónica.

Resumen

Afectación renal en las gammopatías monoclonales

Las gammopatías monoclonales son un conjunto de enfermedades que sintetizan y segregan una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas). Dentro de esta patología hay diferentes entidades entre las que se encuentran la gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y otras enfermedades hematológicas de la serie blanca. Recientemente se ha definido la gammapatía monoclonal de significado renal como aquella cuya patología se limita a nivel renal sin sintomatología en otros órganos. Menos conocida es la afectación renal por gammopatías monoclonales diferentes al mieloma múltiple. En general, el daño se produce por el acúmulo de inmunoglobulinas y/o de sus partes (cadenas ligeras o pesadas) en los distintos compartimentos renales (glomérulo, túbulo, intersticio, vasos) formando o no depósitos. Estos depósitos pueden ser tanto organizados como no organizados. La enfermedad renal en la macroglobulinemia de Waldenström es infrecuente y, generalmente, se debe al acúmulo de proteína amiloide, GMN crioglobulinémica, depósito de IgM o infiltración directa de las células linfoplasmocíticas al intersticio renal. A raíz de un caso clínico en el Hospital Universitario Miguel Servet, realizamos una revisión donde se resumen las principales características de las enfermedades renales de las gammapatía monoclonales.

Kidney diseases asociated with monoclonal Gammopathies

Keywords

Monoclonal gammopathies, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia, monoclonal gammopathy of renal significance, chronic kidney disease.

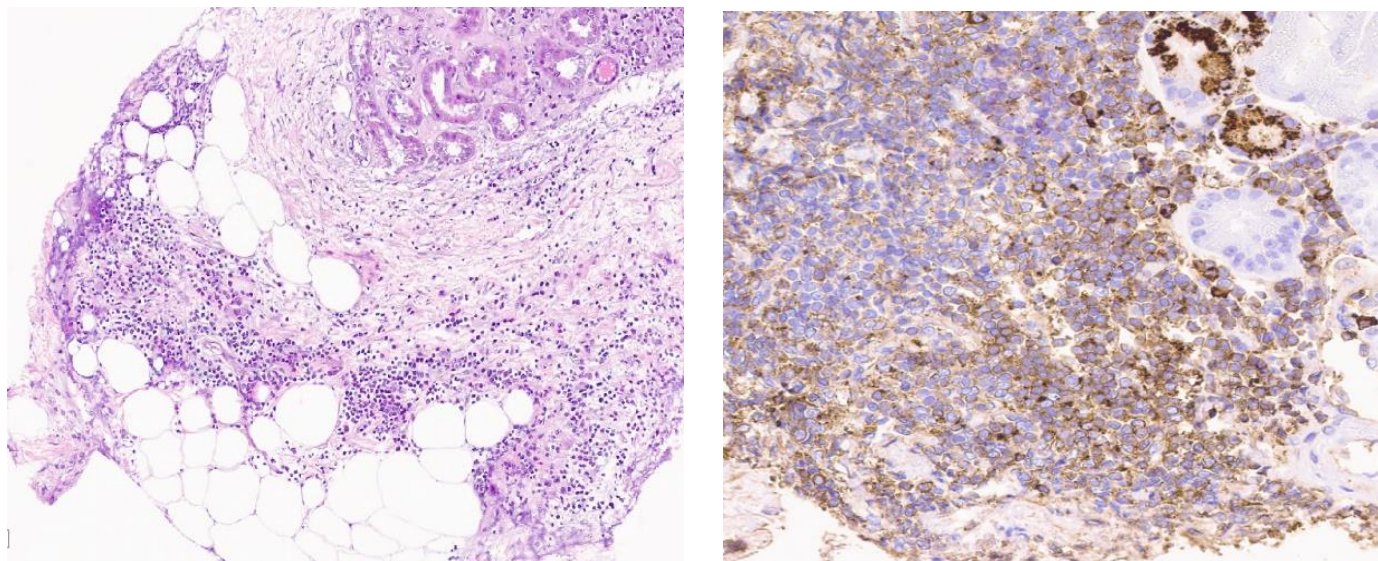
Abstract

Monoclonal gammopathies are a group of diseases that synthesize and secrete a monoclonal immunoglobulin or one of its components (light or heavy chains). Within this pathology there are different entities like monoclonal gammopathy of uncertain significance, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia and other hematological diseases of the white series. Monoclonal gammopathy of renal significance has recently been defined as one whose pathology is limited to the kidney without symptoms in other organs. Less well known is renal involvement by monoclonal gammopathies different than multiple myeloma. In general, the damage is produced by the accumulation of immunoglobulins and / or their parts (light or heavy chains) in the different renal compartments (glomerulus, tubule, interstitium, vessels), forming or not deposits. These can be both organized and unorganized. Kidney disease in Waldenström macroglobulinemia is rare and is generally due to accumulation of amyloid protein, cryoglobulinemic GMN, IgM deposition, or direct infiltration of lymphoplasmacytic cells into the renal interstitium. As a result of a clinical case at the Miguel Servet University Hospital, we carried out a review that summarizes the main characteristics of monoclonal gammopathy kidney diseases.

Introducción

Caso Clínico

A raíz de un caso clínico realizamos una revisión de la patología renal producida por las gammopatías monoclonales. Se trata de una mujer de 74 años entre cuyos antecedentes personales destacan hipertensión, exfumadora más de diez años y diagnosticada de gammapatía monoclonal de significado incierto IgM kappa desde hace diez años diagnosticada por presencia de cadenas ligeras tipo kappa. Ante la presencia de dolores óseos inespecíficos y se realiza en mayo de 2019 se realiza un aspirado de médula ósea con resultado compatible con Macroglobulinemia de Waldenström. Acude a urgencias en 2020 por un cuadro de disnea a mínimos esfuerzos y ortopnea, con edemas con fovea hasta la rodilla y diarreas. En la analítica sanguínea destaca una creatinina de 2.27 mg/dL con previas en el rango de la normalidad y proBNP elevados. La primera sospecha clínica fue de un fracaso renal agudo de origen multifactorial debido a una descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva, a pesar de un estudio por ecografía cardíaca muy anodino, deposiciones diarreicas y uso de fármacos. La sintomatología empeoró dado que la paciente se encontraba en oliguria, aumentando la clínica disneica, elevación de Cr 3.1 mg/dl y proteinuria de 14 gr/L. Se realizan varias sesiones de hemodiálisis y, a pesar de ello, continúa con una tórpida evolución, por lo que, tras la normalización de la sobrecarga hídrica y tensiones mantenidas, junto con los antecedentes personales, se sospecha de una nefropatía subyacente. Se lleva a cabo un estudio anatomopatológico mediante biopsia renal en el que se observan alteraciones acordes con afectación por macroglobulina de Waldenström en forma de presencia de infiltrado linfocítico B monoclonal atípico, de distribución intersticial y focal, depósitos mesangiales y subendoteliales de IgM monoclonal kappa y necrosis tubular aguda en regeneración. Sin evidencia de atrofia tubular ni fibrosis intersticial, sin otros depósitos por inmunofluorescencia y tinción Rojo Congo negativa Figuras 1 y 2. A pesar del tratamiento iniciado por el servicio de hematología mediante Bortezomib y Dexametasona la paciente no recupera función renal y permanece en hemodiálisis.



Figuras 1 y 2.- Fotografía derecha muestra renal de nuestra paciente con patología Waldenström en la que se observan infiltración directa directa de linfoplasmocitos. Fotografía izquierda tinción de cadenas ligeras kappa de nuestra paciente.

Nuestra paciente muestra una patología compatible con Macroglobulinemia de Waldenström. Es un tumor linfoplasmocítico secretor de IgM con infiltración en médula ósea¹ que se debe a una mutación del gen MYD99 o CXCR4² por lo que es considerada una gammapatía monoclonal. Dichas discrasias sanguíneas se caracterizan por la proliferación de un clon de linfocitos B o células plasmáticas que sintetizan y segregan una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas).³ Dichas proteínas tienen capacidad para depositarse produciendo daño renal a nivel glomerular, tubular, intersticial o vascular.⁴

Definición de gammapatía monoclonal

El término de gammapatía monoclonal es engañoso debido a que en el momento del diagnóstico es incierto si el proceso permanecerá estable y asintomático, o se convertirá en un mieloma múltiple sintomático, una macroglobulinemia de Waldenström, una amiloidosis o un linfoma.⁵ Dentro del concepto gammapatía monoclonal se engloban diferentes entidades:

- Gammapatía monoclonal de significado incierto.
- Gammapatía monoclonal de significado renal.
- Mieloma múltiple sintomático o asintomático/quiescente.
- Plasmocitoma solitario (óseo o extramedular)
- Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström).
- Otras enfermedades: Leucemia de células plasmáticas, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin de célula B de bajo grado, síndrome de POEMS y otros síndromes linfoproliferativos de célula B.

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) fue una entidad introducida por primera vez en 1978 por Robert Kyle.⁶ La prevalencia es de un 3.2% en mayores de 50 años y de un 5.3% en mayores de 70 años.⁷ Se caracteriza por un componente monoclonal menor de 30 gr/l, una proliferación de células plasmáticas en médula ósea menor al 10% y ausencia de evidencia clínica de mieloma, linfoma o amiloidosis.⁵ Es decir, en dicha entidad hay presencia de proteína monoclonal M pero sin daño orgánico. Se puede clasificar en GMSI IgM, GMSI no IgM o GMSI de cadenas ligeras, debido a que cada una tiene diferente ratio y tipo de progresión.⁸ Con objeto de la revisión nos centramos en la GMSI IgM cuya progresión es un 1-2% anual, mayor que en la GMSI no IgM.⁹ Esta GMSI IgM puede dar lugar a una macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis (AL, AH, AHL) o un mieloma múltiple IgM.¹⁰ Este tipo de mieloma es muy infrecuente, por lo que ante un paciente que presenta una GMSI IgM hay que sospechar en primer lugar que avanzará hacia una MW.

El término gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) fue presentado por primera vez en 2012 y redefinido por el International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) en 2017. Se define como un trastorno proliferativo clonal que produce una inmunoglobulina monoclonal, o una de sus partes, nefrotóxicas y que no cumple criterios hematológicos para el tratamiento de una neoplasia maligna específica.¹¹ Es necesario realizar una biopsia e inmunofluorescencia para su diagnóstico. Dicha biopsia en ciertos casos puede ser controvertida debido a la alta incidencia de GMSI y enfermedad renal por otras causas tales como nefroangioesclerosis o diabetes mellitus. Por otra parte, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con GMSR dependen de la rapidez del diagnóstico. Apoyando esto, se realizó un estudio en 2003 donde se observó que la mayoría de pacientes con gammapatía monoclonal que se someten a una biopsia renal (n=87) tienen una enfermedad no relacionada con el depósito de la misma (n= 55, 63,2%).¹²

El mieloma múltiple susceptible de tratamiento se define mediante la existencia de una expansión clonal en médula ósea >10% o un plasmocitoma, y uno o más de los siguientes eventos: hipercalcemia definida como calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/dl) del límite superior de la normalidad o >2.75 mmol/L (>11 mg/dl), insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 40 ml/minuto o creatinina sérica >2 mg/dl, anemia, una o más lesiones osteolíticas, infiltración de células plasmáticas en médula ósea \geq 60%, FLC ratio cadena alterada/cadena no alterada >100 (Además la FLC de la cadena alterada debe ser \geq 100mg/L o estudio de RM con lesión focal siendo cada una de las lesiones \geq 5mm.⁸

Es importante distinguir la progresión de gammapatía monoclonal IgM hacia mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström puesto que la clínica y el pronóstico es diferente. En esta revisión describiremos las principales manifestaciones de afectación renal tanto de la macroglobulinemia de Waldenström como del resto de gammopatías monoclonales.

Afectación renal de las gammopatías monoclonales.

Las gammopatías monoclonales están asociadas a una amplia variedad de enfermedades renales. Puede presentarse de múltiples formas tanto como fracaso renal agudo, con o sin síndrome nefrótico, o como enfermedad renal crónica. La forma de aparición depende del sustrato patológico. A menudo las manifestaciones clínicas no permiten establecer un diagnóstico específico de la lesión renal subyacente, por lo que es necesario en la mayoría de casos una biopsia renal. Además, se pueden observar diversas lesiones anatomopatológicas en los distintos compartimentos renales, no siendo necesario que se tenga que dar únicamente un tipo de lesión o enfermedad, sino que pueden estar asociadas.

La clasificación anatomopatológica más aceptada de afectación renal, recogida en la Tabla 1, es según exista una afectación por depósitos, que pueden ser tanto organizados como no organizados, o una enfermedad sin depósitos. Otra forma de clasificarlo es según el nivel de la nefrona donde se produce la lesión. Las proteínas de elevado peso molecular, como las inmunoglobulinas, no atraviesan la barrera de filtración por lo que se depositan en el glomérulo y desencadenan procesos inflamatorios. Por otra parte, las cadenas ligeras son lo bastante pequeñas para poder atravesar la barrera de filtración y producir afectación tubular.

Depósitos organizados	Fibrilla	Amiloidosis.
		GMN fibrilar.
	Microtúbulos	GMN inmunotactoide.
		GMN crioglobulinémica I.
	Cristales	Tubulopatía proximal.
		Histiocitosis con almacenamiento de cristales
Depósitos no organizados	Enfermedad por depósitos de Ig monoclonal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, pesadas o mixta)	
	GMN proliferativa con depósitos de Ig monoclonal.	

Tabla 1.- Clasificación de depósitos gammapatía monoclonales.

Caravaca-Fontána F, E. Gutiérrez, R. Delgado Lillo MP. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrol.* 2017;37(5): 465–77

Dentro de la patología que afecta **tanto al glomérulo como al túbulo** están la enfermedad por depósito de Ig monoclonal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, pesadas o mixta) y la amiloidosis relacionada con Ig. Las características principales se recogen en Tabla 2.

Entidad	Manifestación clínica	Microscopía óptica	Inmunofluorescencia	Microscopía electrónica
Enfermedad por depósitos de Ig monoclonal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, pesadas o mixtas)	Proteinuria con o sin síndrome nefrótico, microhematuria e HTA variable. Menor excreción de cadenas ligeras que en nefropatía por cilindros. Enfermedad extrarrenal (sobretudo hígado y corazón)	Característico la glomeroesclerosis nodular con expansión mesangial. Patrón de GNMP. Rojo congo negativo.	Tinción lineal difusa para cadena ligera, pesada o ambas en membrana basal glomerular y tubular. Cadena ligera más frecuente: k; Cadena pesada más frecuente: y.	Depósitos granulares en mesangio y membranas basales glomerular y tubular.
Amiloidosis relacionada con Ig (AL, AH, AHL)	Proteinuria con o sin síndrome nefrótico. Microhematuria e HTA menos frecuentes. Importante estudio cardíaco.	Depósitos PAS y plata negativos en glomérulos, vasos e intersticio. Rojo congo positivo.	AL más frecuente con cadenas ligeras λ. Menos frecuente cadenas pesadas o cadenas pesadas y ligeras.	Fibrillas de 8-10 nm con orientación aleatoria en glomérulos, vasos e intersticio.

Tabla 2.- Afectación glomerular y tubular

Caravaca-Fontána F, E. Gutiérrez, R. Delgado Lillo MP. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrol* . 2017;37(5): 465–77.

Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:127–37.

En 1976 Randall introdujo el término “**enfermedad por depósitos de Ig monoclonal**” como una patología caracterizada por un depósito lineal rojo Congo negativo compuesto por un isotipo de cadena ligera, cadena pesada o ambas en las membranas glomerulares, tubulares y alrededor de los miocitos de los capilares. Es un depósito no organizado por lo que no tienen una apariencia de microtúbulos, cristales o fibrillas en la microscopía electrónica.¹³ Lo más frecuente es que esté formado por cadenas ligeras, sobre todo kappa tipo VkIV. En el depósito de cadena pesada es más frecuente el acumulo de la subunidad γ , cuya etiología reside en la delección de CH1 dando como resultado la secreción prematura de estas cadenas antes de su embalaje como inmunoglobulina completa. En la microscopía óptica lo más característico es una glomeruloesclerosis nodular con expansión mesangial e inmunofluorescencia lineal para la cadena secretada. La clínica, tanto para cadenas ligeras como para pesadas, se suele presentar con proteinuria con o sin síndrome nefrótico, microhematuria e hipertensión variable. Dicha microhematuria e HTA es más florida en la enfermedad por cadenas pesadas. En la mayoría de los casos la función renal desciende rápidamente y suele presentarse en forma de una nefritis tubulointersticial o una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La excreción de cadenas ligeras es menor en la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras que en la nefropatía por cilindros.⁴ Se considera una enfermedad sistémica dado que puede haber manifestaciones extrarrenales si se produce acúmulo en otros órganos, sobre todo en el caso de las cadenas ligeras. Dichos depósitos son más frecuentes en hígado, produciendo hepatomegalia y alteración moderada de enzimas hepáticas, y en el corazón dando lugar a cardiomegalia, arritmias, alteraciones de la conducción y disminución de la fracción de eyección.¹⁴ Aunque es infrecuente, también puede haber una afectación pulmonar quística, bronquiectasias o nódulos debido al depósito de cadenas ligeras.^{15,16} Otras localizaciones infrecuentes son la piel, tracto gastrointestinal, tiroides, suprarrenales o glándulas salivares.

La **amiloidosis relacionada con IG (AL, AH, AHL)** se debe a un incorrecto plegamiento de proteínas, en las gammopatías monoclonales lo más frecuente es que sea por AL (cadenas ligeras). A diferencia que en la EDCL es más frecuente que surja con depósito de λ . Es menos frecuente asociada a cadenas pesadas o ligeras-pesadas. En la microscopía óptica destacan los depósitos, a veces en forma de nódulos, con birrefringencia rojo Congo positivo, PAS y plata negativos que se pueden acumular a todos los niveles renales, pero, por lo general, predomina el depósito glomerular. El depósito de amiloide en el tubulointersticio produce atrofia tubular y fibrosis intersticial. Existen casos en el que el depósito glomerular es escaso o está ausente y el amiloide se limita al tubulointersticio o la vasculatura, en estos casos la proteinuria es menor y la enfermedad renal tiende a progresar más lentamente. En la microscopía electrónica se observan fibrillas de 8 a 10 nm con orientación aleatoria en glomérulos, vasos e intersticio.¹⁷ En la clínica se diferencia de la enfermedad por depósitos de Ig monoclonal en que es infrecuente que presente microhematuria e hipertensión. Puede presentar proteinuria con o sin síndrome nefrótico y distintos grados de insuficiencia renal. En la ecografía destacan unos riñones aumentados de tamaño.⁴ Es necesario un estudio cardiológico debido a la asociación con cardiopatía restrictiva lo cual marcaría el pronóstico del paciente.

Dentro de la patología que afecta únicamente al **glomérulo** nos encontramos: GMN proliferativa con depósitos de Ig monoclonal (No tipo Randall), GMN crioglobulinémica tipo 1, GMN fibrilar, GMN inmunotactoide y glomerulopatía C3. Las características principales se recogen en Tabla 3.

Entidad	Manifestación clínica	Microscopía óptica	IF	Microscopía electrónica
GMN proliferativa con depósito de Ig monoclonal	Proteinuria con o sin síndrome nefrótico. Microhematuria en la mitad de los casos. No afectación extrarrenal. Hipocomplementemia C3 y/o C4.	GNMP. Menos frecuente: proliferativa mesangial, crescéntica, esclerosante o proliferativa difusa.	IgG (G3 > G1 > G2) con restricción de cadenas ligeras k o λ en mesangio y pared de capilares. Menos frecuente: IgM o IgA. Depósitos C3 o C1q.	Depósito subendotelial y mesangial de manera granular. Menos frecuente subepitelial o intramembranoso Imagen de doble contorno.
GMN asociada a crioglobulinemia de tipo 1	Sobre todo tipo 1 (monoclonal). Hematuria con proteinuria en grados diversos. Patología extrarrenal sobre todo dermatológica. Hipocomplementemia C3 y C4.	GNMP o proliferativa endocapilar. Depósitos Intraluminales PAS+. Puede existir trombos intraluminares.	Depósitos granulares en mesangio y capilares. Depósitos monoclonales IgG, IgM o IgA (más frecuente con cadenas k). Depósitos C3, C4 o C1q.	Depósitos subendoteliales e intracapilares. Con frecuencia organizados en fibrillas, microtúbulos o «en huella dactilar».
Glomerulopatía fibrilar	Proteinuria con o sin grado nefrótico. Microhematuria. Hipertensión. Muy infrecuente que se asocie a gammapatía.	GNMP o expansión mesangial y membranoso.	IgG (G4 y G1) más frecuentemente policlonaal y C3. IgM o IgA son menos frecuentes.	Fibrillas de 12-30 nm con orientación aleatoria en mesangio y capilares.
Glomerulopatía inmunotactoide	Proteinuria generalmente nefrótica. Microhematuria. Hipertensión. Fuerte asociación con gammapatía.	GNMP o membranosa. Menos frecuente: proliferativa endocapilar.	IgG (más frecuente IgG1) con restricción de cadenas ligeras k o λ . Depósitos C3.	Microtúbulos de 10-90 nm con depósitos subendoteliales o subepiteliales.
Glomerulopatía C3. (Enfermedad por depósitos densos y glomerulonefritis C3)	Proteinuria, síndrome nefrótico, microhematuria, enfermedad renal, microangiopatía trombótica.	GNMP, proliferativa endocapilar, mesangial o crescéntica. Trombosis arteriolar o capilares glomerulares	Depósitos intensos de C3 en mesangio y capilares. Ausencia o escasez de otros reactantes. Puede precisar tratamiento con pronasa para la detección de Ig monoclonal.	Depósitos mesangiales, intramembranosos y subendoteliales en C3GN, y mesangiales e intramembranosos en DDD.

Tabla 3.- Afectación glomerular.

Caravaca-Fontána F, E. Gutiérrez, R. Delgado Lillo MP. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrol* . 2017;37(5): 465–77.

Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:127–37.

La **GMN proliferativa con depósitos de Ig monoclonal** se caracteriza por tener la inmunoglobulina completa que, al no poder filtrarse, se deposita a nivel subendotelial y mesangial. Esto da lugar a la activación del complemento y a una fase de lesión aguda en los capilares glomerulares y el mesangio. Posteriormente a esta fase aguda, le sigue una fase inflamatoria con afluencia de células inflamatorias y cambios glomerulares proliferativos que evoluciona hacia una fase reparadora en la que se forman nuevas membranas basales a nivel de las paredes capilares y del mesangio formando la característica imagen de doble contorno de este tipo de GMN. En microscopía electrónica se ven los depósitos de manera granular. Generalmente, se debe a IgG (sobre todo G3k) y menos frecuente que sea por IgM o por IgA, pero sin descartarlos. A nivel clínico, alrededor de la mitad de los casos se acompaña de hipocomplementemia tanto C3, C4, como ambas (dependiendo de los estudios), proteinuria con o sin síndrome nefrótico en la mitad de los casos y microhematuria también en la mitad de los casos. En este caso la afectación renal es casi exclusiva sin producirse patología en otros órganos. Es una entidad relativamente nueva con pocas series de casos descritas que hay que distinguirla de la GMN crioglobulinémica tipo 1.^{18–20}

La **GMN crioglobulinémica** más frecuentemente asociada a las gammopatías monoclonales es el tipo 1. Este subgrupo engloba a las crioglobulinas formadas por un solo tipo de Ig (IG, IgM o menos frecuente IgA). Es el grupo menos frecuente y, posiblemente, menos estudiado. En menor medida las gammopatías monoclonales se han asociado con la crioglobulinemia tipo II y tipo III. Histológicamente lo más frecuente es la presencia de una glomerulonefritis membranoproliferativa en la que pueden existir trombos intraluminales. En la microscopía electrónica se observa la característica imagen en huella dactilar. La presentación clínica renal es variable siendo la hematuria microscópica con proteinuria en grados diversos lo más frecuente. Por otra parte, destaca la patología extrarrenal, sobre todo la presencia de lesiones dermatológicas como fenómeno de Raynaud, acrocianosis, urticaria, livedo reticularis. Es menos frecuente la aparición de artralgias y neuropatía que en la crioglobulinemia tipo 2 y 3. No obstante, se describen casos de afectación renal sin patología en otros órganos. En las analíticas puede haber una hipocomplementemia C3 y C4 acompañante.^{21–23}

La **GMN fibrilar** fue descrita por primera vez en 1977 por Rosenmann y Eliakim.²⁴ Se caracteriza por depósitos de microfibrillas alargadas, no ramificadas, dispuestas al azar en el mesangio y en la membrana basal glomerular. Un pequeño porcentaje de pacientes pueden tener fibrillas en las membranas basales tubulares. El diagnóstico es mediante microscopía electrónica. A veces hay confusión entre los patólogos debido a que estas fibrillas a microscopía óptica pueden dar un patrón de glomerulopatía membranosa. Estos depósitos organizados miden el doble que las proteínas de amiloide, en un rango de 12 a 30 nm, con una media de 20 nm y son rojo Congo negativo. La histología más frecuente es un patrón membranoproliferativo, seguida de un patrón con expansión mesangial y membranoso. La inmunofluorescencia en la mayoría de los casos revela una IgG (predominantemente IgG4 con policlonalidad) y C3, los depósitos por IgM o IgA aislados son menos frecuentes. La clínica renal se suele presentar con microhematuria, proteinuria con o sin rango nefrótico e hipertensión. Generalmente, la patología se limita al riñón, aunque existen series de casos con afectación extrarrenal. Por otra parte, la GMN fibrilar suele ser una entidad fundamentalmente primaria siendo infrecuente que se asocie a una gammopatía monoclonal.^{25–27}

Ciertos autores separan GMN fibrilar de la **GMN inmunotactoide** en diferentes entidades dependiendo del tamaño de los depósitos, mientras que otros lo consideran una misma patología. Su diagnóstico requiere la demostración ultraestructural mediante microscopía electrónica de depósitos microtubulares de 10 a 90 nm de diámetros (según los diferentes estudios), dispuestos de manera paralela en la membrana glomerular y el mesangio. Generalmente, los depósitos son de IgG monoclonal y presentan tinción rojo Congo negativo. El patrón histológico suele ser membranoproliferativo. La clínica renal es similar a la fibrilar, es frecuente que los pacientes presenten un síndrome nefrótico, microhematuria e hipertensión. Puede acompañarse de hipocomplementemia. No obstante, hay pocas series de casos descritas. Al contrario que la GMN fibrilar, presenta una fuerte asociación con gammopatías monoclonales sobre todo con el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfática crónica, lo cual es un argumento que apoya la distinción entre las entidades.^{25–27}

Por último, dentro de las patologías que afectan al glomérulo se encuentra la **glomerulopatía C3**. Este grupo engloba la enfermedad por depósitos densos (EDD) y la glomerulonefritis C3 (GNC3). La EDD se caracteriza por depósitos densos osmiofílicos, ondulados, "en cinta", los cuales sustituyen a la membrana basal glomerular tubular y de la cápsula de Bowman, también pueden existir en el mesangio. La GNC3 se caracteriza por depósitos de C3 mesangiales y subendoteliales que, a veces, se acompañan de depósitos subepiteliales e intramembranosos. Son enfermedades raras consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento.²⁸ Las proteínas monoclonales inhiben la regulación de la vía alternativa funcionando como autoanticuerpos contra un epítipo funcionalmente importante del factor H inactivándolo o bien como autoanticuerpo del factor B, componente de la enzima C3 convertasa.^{29,30} Generalmente, en la histología, se muestra un patrón membranoproliferativo con trombosis arteriolar o en capilares glomerulares. La microscopía de inmunofluorescencia muestra una tinción con C3, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante microscopía electrónica. La presentación clínica suele ser en forma de hematuria y proteinuria con o sin insuficiencia renal. En algunos casos, esta proteinuria puede ser en rango nefrótico. Los niveles de C3 pueden estar descendidos.⁴ Por otra parte, esta desregulación puede producir un daño endotelial difuso o inhibiendo proteínas que regulan la trombosis dando lugar a un síndrome hemolítico atípico (SHUa) asociado a la gammopatía monoclonal, este argumento se basa en estudios en los cuales pacientes con SHUa de origen no filiado mostraban una elevada prevalencia de gammopatía monoclonal.³¹

Por último, las patologías **tubulares** que producen las gammopatías monoclonales serían la nefropatía por cilindros, la tubulopatía proximal por cadenas ligeras o la histiocitosis con almacenamiento de cristales.⁴ Las características principales se recogen en Tabla 4.

Entidad	Manifestación clínica	Microscopía óptica	IF	Microscopía electrónica
Nefropatía por cilindros	Asociada a MM en 90% de casos. Deterioro agudo de función renal o curso progresivo. Presencia de cadenas ligeras en sangre u orina. Suele existir desencadenantes del fracaso renal.	Presencia de cilindros eosinofílicos en tinción H-E, negativo en PAS, con reacción inflamatoria intensa alrededor (neutrófilos, linfocitos). Más frecuente en túbulo distal.	Tinción intensa para una cadena ligera k o λ.	Material Electrondenso intratubular.
Tubulopatía proximal por cadenas ligeras.	Proteinuria (generalmente sin sd. Nefrótico) y deterioro de función renal. En ocasiones se asocia síndrome de Fanconi con glucosuria, aminoaciduria y fosfatúria.	Inclusiones citoplasmáticas en epitelio tubular proximal (cristalinas o no cristalinas). Glomérulos normales. Se puede asociar atrofia tubular y fibrosis intersticial.	Restricción para cadena ligera k en las formas cristalinas. En ocasiones, precisa tratamiento con pronasa para detección de cadena ligera.	Cristales rectangulares o romboidales en lisosomas o libres en citoplasma. En las formas no cristalinas, aumento de lisosomas con aspecto moteado.
Histiocitosis con almacenamiento de cristales.	Proteinuria no nefrótica o síndrome nefrótico completo. Enfermedad renal. También puede haber depósitos medulares, pulmonares o corneales. Asociada con más frecuencia a MM y procesos linfoproliferativos	Infiltración de predominio intersticial, de histiocitos con inclusiones eosinofílicas. En ocasiones, también en epitelio tubular y podocitos.	Ig monoclonal con restricción de cadena ligera k. En ocasiones, Precisa tratamiento con pronasa para detección de cadena ligera.	Histiocitos intersticiales rellenos de cristales. Menos frecuente en epitelio tubular y podocitos.

Tabla 4.- Afectación tubular.

Caravaca-Fontána F, E. Gutiérrez, R. Delgado Lillo MP. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrol* 2017;37(5): 465–77.

Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:127–37.

En la **nefropatía por cilindros**, comúnmente llamado "riñón de mieloma", las cadenas ligeras sobreproducidas por una alta carga tumoral son filtradas en el glomérulo sobrepasando la capacidad de reabsorción y metabolismo de las células tubulares proximales. Estas llegan en grandes cantidades a nivel del ascendente de Henle y túbulo distal, donde en determinadas circunstancias y tras unirse a la proteína de Tamm-Horsfall, precipitan en forma de cilindros los cuales dificultan el flujo tubular y generan una reacción inflamatoria local y del área intersticial circundante con monocitos, neutrófilos e incluso células gigantes. El resultado es el desarrollo de una insuficiencia renal de evolución variable con diuresis conservada, pero que puede ser severa y de rápida instauración llegando a ser incluso oligoanúrica. El fracaso renal se desencadena por factores precipitantes como situaciones de depleción de volumen, hipercalcemia, toma de diuréticos o de antiinflamatorios no esteroideos, o la realización de exploraciones con contrastes iodados endovenosos.³² Alrededor del 90% está asociado a mieloma múltiple, con una inmunofluorescencia intensa para una de las cadenas ligeras, kappa o lambda.⁴ Se han descrito algunos casos de nefropatía por cilindros en macroglobulinemia de Waldenström pero es una patología muy inusual en dicha entidad.³³⁻³⁵ Existen estudios en marcha sobre cuál es el tratamiento dialítico más adecuado, aceptando actualmente la utilización de membranas high cut-off.³⁶⁻³⁸

La **tubulopatía proximal por cadenas ligeras** se debe a la incapacidad de reabsorción de todas las cadenas ligeras (tanto k como λ) en el interior de las células tubulares proximales. En estados fisiológicos normales, pequeñas cantidades de cadena ligera se reabsorben a través del receptor eliminador de megalina/cubilina en la superficie apical del epitelio tubular proximal, posteriormente hay una captación endosómica y degradación intralisosómica. En las gammopatías monoclonales el grado de excreción de las cadenas ligeras excede la capacidad de reabsorción del túbulo proximal, por lo que se da lugar a la proteinuria de cadena ligeras o proteinuria de Bence-Jones. Esto hace que se acumulan formando cristales y precipitando en el interior del citoplasma generando un estado de estrés oxidativo intracelular que activa mecanismos inflamatorios provocando la apoptosis de la célula. Puede darse sin formación de cristales, entidad poco estudiada hasta la fecha. La cadena ligera k está más asociada a la formación de cristales que λ , la cual está asociada con la no formada por cristales. Estos cristales se diagnostican mediante el uso de microscopía electrónica. En la forma de "no cristales" se observan abundantes vacuolas, gránulos y gotas citoplasmáticas. Clínicamente se puede acompañar de síndrome de Fanconi adquirido con glucosuria, aminoaciduria y fosfatúria. La clínica es poco expresiva, la mayoría presenta proteinuria sin síndrome nefrótico, diferentes grados de insuficiencia renal, y no es raro que se diagnostique de forma tardía tras años de evolución en un estudio de disfunción renal, o de astenia y dolores óseos, relacionado más con las alteraciones metabólicas que provoca que con la enfermedad hematológica de base. La forma sin cristales no suele asociar síndrome de Fanconi.^{4,39} Al igual que la nefropatía por cilindros, es más frecuente que se de en el mieloma múltiples que en otro tipo de gammopatías monoclonales.

Por último, dentro de las afectaciones tubulares, se encuentra **la histiocitosis con almacenamiento de cristales**. Es una patología poco frecuente que se debe a la acumulación en los lisosomas de los histiocitos de las cadenas ligeras, sobre todo tipo k formando cristales. En la histología se ven inclusiones eosinofílicas en el interior de estos histiocitos. También puede producirse patología a nivel glomerular dando lugar generalmente a un patrón de membranoproliferativa. La clínica que presenta es en forma de proteinuria con o sin síndrome nefrótico. Además, existe una infiltración intersticial de estos histiocitos. Puede provocar patología extrarrenal debido a la acumulación en otros órganos.^{4,40}

Estas son las principales patologías de afectación renal que produce las gammopatías renales a nivel general. El principal tratamiento se basa en tratar la patología hematológica de base por lo que el contacto con los servicios de hematología hospitalaria es esencial. Los regímenes basados en bortezomib siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia renal asociada al mieloma (grado A). Se puede considerar el uso de membranas cut-off de hemodiálisis en combinación con la terapia hematológica. (grado B). Si el daño renal es producido por un linfoma o una leucemia el tratamiento también se basará en tratar dicha patología hematológica. Los tratamientos actualmente aceptados están reflejados por la International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment.³⁸

Afectación renal de macroglobulinemia de Waldenström

En el caso clínico de nuestra paciente presentaba un estudio compatible con macroglobulinemia de Waldenström. Es un linfoma de células B caracterizado por una infiltración de células linfoplasmocíticas en médula ósea >10% y la presencia de inmunoglobulina M elevada en suero. Es una entidad infrecuente, 3.1/100000 habitantes en Europa, que debuta con una edad media de 70 años, con mayor frecuencia en caucásicos.⁴¹ La mayoría de pacientes tienen una mutaciones en el gen MYD88 (3p22) (L265P) "myeloid differentiation primary response 88". MYD88 es una proteína adaptadora que permite a los receptores toll-life (TLRs) mediar en la respuesta del sistema inmune innato entre IL-1 y receptor de quinasas asociadas (IRAKs) produciendo una cascada sobre el NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. Una mutación que produce una hiperfunción en este gen MYD88 da como resultado la hiperactivación del factor NF- κ B lo cual provoca la supervivencia de las células neoplásicas.⁴²

Entre los síntomas y signos más frecuentes se encuentra la infiltración tumoral (citopenia y hepatoesplenomegalia), síntomas y signos asociados a la hiperviscosidad, síntomas B, síntomas neurológicos periféricos y linfadenopatía. Es poco común la afectación renal con <4% según series.^{41,43} La patología renal más frecuente ha sido la amiloidosis (sobre todo tipo AL), la GMN crioglobulinémica, el depósito de IgM y la infiltración directa de linfoplasmocitos. Con menor frecuencia depósito de cadenas ligeras, nefropatía por cilindros, tubulopatía proximal con síndrome de Fanconi asociado. Las series reflejan algunos casos de MAT entre los pacientes. La afectación es tanto por cadenas ligeras kappa como lambda.⁴³⁻⁴⁶

Históricamente, los pseudotrombos han sido una patología característica de la enfermedad. El primero en describirlos fue Morel-Maroger en 1970⁴⁷, describiéndolos como agregados IgM en el interior de los capilares que podían precipitar o no con el frío y que podían ocluir el capilar parcial o completamente, acompañados de un patrón membranoproliferativo en la histología del glomérulo. Conforme se describían menos pseudotrombos aumentaban los diagnósticos de GMN crioglobulinémica, por lo que es posible que muchos de esos pseudotrombos que describían los investigadores fueran en realidad formas tempranas de GMN crioglobulinémica.⁴¹

En los pacientes que presentan fracaso renal agudo se suele encontrar infiltración directa del linfoma produciendo daño tubulointersticial. No obstante, en la mayoría de pacientes con afectación renal, ya sea agudo o no, suele haber infiltrado linfoplasmocítico en el intersticio. Se cree que el mecanismo patológico se debe al aumento de la presión intrarrenal que produce daño tubular.

Como hemos reflejado con anterioridad, tanto la nefropatía por cilindros como la tubulopatía proximal de cadenas ligeras se asocian más con el daño renal por mieloma múltiple, no obstante, existen casos publicados en la literatura, incluso en el estudio realizado por la clínica Mayo.

La necesidad de diálisis es requerida en torno al 16-37% de los pacientes, sobre todo en aquellos que presenta enfermedad por amiloide.^{43,46} Por otra parte, la hipercalcemia asociada a la insuficiencia renal en MM no está presente en la MW.

El tratamiento de la MW se realiza en aquellos pacientes sintomáticos, por lo que la enfermedad renal es un criterio. La plasmaféresis puede ser útil en aquellos pacientes con fracaso renal agudo, síntomas de hiperviscosidad, fallo renal asociado a crioglobulinemia.⁴¹ La enfermedad renal relacionada con MW tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes. Según el estudio que llevó a cabo M. Vos en 2016 se observó el fallecimiento del 32% de los pacientes en un seguimiento a 36 meses, cinco de ellos por complicaciones renales. La supervivencia fue menor en los pacientes con MW y afectación renal relacionada con la enfermedad que en los que no la presentaban.⁴³ Por otra parte, en el estudio llevado a cabo por la clínica Mayo la mediana de la supervivencia de aquellos pacientes con glomerulopatía con amiloidosis fue de 64.4 meses mientras que en la patología renal no amiloidótica observaron una mediana de 160.5 meses, sin embargo no se observó una diferencia significativa.⁴⁶ Otros factores que influyen en el pronóstico de MW son edad mayor de 65 años, hemoglobina menor de 11.5g/dl, plaquetas <100.000/L, B-2-microglobulina >3mg/L e IgM >70g/L.⁴⁸

Conclusiones

Existe una variedad de lesiones renales relacionadas con las gammopatías monoclonales, esto son un grupo de enfermedades que se caracteriza por la proliferación de inmunoglobulinas monoclonal y sus diferentes componentes (cadena ligera o pesada). La afectación renal se puede clasificar según sea por depósitos, tanto organizados (fibrilla, microtúbulos o cristales) como no organizados (enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal, glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal y glomerulonefritis C3 asociada a inmunoglobulina monoclonal) o enfermedad sin depósitos. Para el diagnóstico de la enfermedad renal es necesaria la realización de un estudio de microscopía óptica, inmunofluorescencia y, en algunos casos, de microscopía electrónica la cual no está presente en todos los centros por lo que el diagnóstico anatomopatológico del daño renal se ve limitado. Muchas veces esta biopsia renal es controvertida en aquellos pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y presencia de enfermedad renal, debido a que esta se debe a otros factores de riesgo tales como nefroangioesclerosis o diabetes mellitus que presente el paciente. Sin embargo, el pronóstico del paciente depende de la rapidez del diagnóstico y tratamiento.

El mieloma múltiple por IgM es una entidad muy infrecuente y se debe distinguir de la Macroglobulinemia de Waldenström. La prevalencia de enfermedad renal en MW es <4% y se debe fundamentalmente a amiloidosis, GMN crioglobulinémica, depósito de Ig e infiltración directa del tumor. El pronóstico de supervivencia de dichos pacientes disminuye si se le suma la afectación renal.

El tratamiento de la enfermedad renal en las gammopatías monoclonales se basa en la resolución de la patología hematológica de base por lo que la colaboración estrecha entre el servicio de nefrología y el servicio de hematología es crucial.

Conflictos de interés potenciales:

Este trabajo no presenta conflictos de interés ni ha recibido ayudas financieras.

Bibliografía

1. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. In: *Seminars in Oncology*. 2003; Apr;30(2):110-5. doi: 10.1053/sonc.2003.50082
2. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, Jimenez C, Hunter ZR, Liu X, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1198-1208. doi:10.1200/JCO.19.02314
3. Caravaca-Fontána F, E. Gutiérrez, R. Delgado Lillo MP. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrol*. 2017;37(5):465-77. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.012
4. Sanjeev Sethi, Fernando C Fervenza SVR. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):127-137. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201
5. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749-57. PMID: 12780789
6. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med*. 1978;64(5):814-26. doi: 10.1016/0002-9343(78)90522-3

7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
8. 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-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
9. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241-249. doi:10.1056/NEJMoa1709974
10. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. [published correction appears in *Mayo Clin Proc.* 2006 Nov;81(11):1509]. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):693-703. doi:10.4065/81.5.693
11. 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 [published correction appears in *Nat Rev Nephrol.* 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
12. Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: Significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:87-95. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00412-8
13. R E Randall, W C Williamson Jr, F Mullinax, M Y Tung WJS. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* 1976;Feb;60(2):293-9. doi: 10.1016/0002-9343(76)90440-x.
14. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1342-50. doi: 10.2215/CJN.01730506
15. Colombat M, Mai H, Copie-Bergman C, Diebold J, Damotte D, Callard P, et al. Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):2004-12. doi: 10.1182/blood-2007-11-123596
16. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):777-80. doi: 10.1164/rccm.200510-1620CR
17. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3458-3471. doi:10.1681/ASN.2006050460
18. 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;65(1):85-96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x
19. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2055-2064. doi:10.1681/ASN.2009010110

20. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJH, Jevremonic D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):770-782. doi:10.2215/CJN.06760909
21. Néel A, Perrin F, Decaux O, Dejoie T, Tessoulin B, Halliez M, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2014;89(2):156–61. doi: 10.1002/ajh.23608
22. Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol.* 2015;168(5):671–8. doi: 10.1111/bjh.13196
23. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2017;92(7):668–73. doi: 10.1002/ajh.24745
24. Rosenmann E, Eliakim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid like glomerular deposits. *Nephron.* 1977;18(5):301-308. doi:10.1159/000180846
25. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):34–7. doi: 10.1681/ASN.2007070757
26. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Apple GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63(4):1450-1461. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00853.x
27. Ivanyi B, Degrell P. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2166-2170. doi:10.1093/ndt/gfh376
28. Barbour TD, Pickering MC, Terence Cook H. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):493-507. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.002
29. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä R. Activation of the Alternative Pathway of Complement by Monoclonal λ Light Chains in Membranoproliferative Glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175(4):939-950. doi:10.1084/jem.175.4.939
30. Sakari Jokiranta T, Solomon A, Michael K, Zeipfel PF, Seppo M. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163(8):4590–6. PMID: 10510403.
31. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017;91(3):691-698. doi:10.1016/j.kint.2016.09.045
32. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79(12):1289-1301. doi:10.1038/ki.2011.94
33. Ashraf M, Rastogi P. Waldenström Macroglobulinemia: Unusual Presentation With Cast Nephropathy/Light Chain Tubulopathy. *Clin Med Insights Case Rep.* 2019;12:1179547619828704. doi:10.1177/1179547619828704
34. Santos T, Machado S, Sousa V, Campos M. Cast nephropathy: An extremely rare renal presentation of Waldenström's macroglobulinaemia. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211210. doi:10.1136/bcr-2015-211210

35. Isaac J, Herrera GA. Cast nephropathy in a case of Waldenström's macroglobulinemia. *Nephron*. 2002;91(3):512-515. doi:10.1159/000064299
36. 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;6(4):e217-e228. doi:10.1016/S2352-3026(19)30014-6
37. 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;318(21):2099-2110. doi:10.1001/jama.2017.17924
38. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, et al. International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-1557. doi:10.1200/JCO.2015.65.0044
39. 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. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1555-1565. doi:10.1681/ASN.2015020185
40. Stokes MB, Aronoff B, Siegel D, D'Agati VD. Dysproteinemia-related nephropathy associated with crystal-storing histiocytosis. *Kidney Int*. 2006;70(3):597-602. doi:10.1038/sj.ki.5001524
41. Uppal NN, Monga D, Vernace MA, Mehtabdin K, Shah HH, Bijol V, et al. Kidney diseases associated with Waldenström macroglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(10):1644-1652. doi:10.1093/ndt/gfy320
42. Schop RFJ, Fonseca R. Genetics and cytogenetics of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):142-145. doi:10.1053/sonc.2003.50075
43. Vos JM, Gustine J, Rennke HG, Hunter Z, Manning RJ, Dubeau TE, et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2016;175(4):623-630. doi:10.1111/bjh.14279
44. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1339-1349. doi:10.2215/CJN.01600408
45. Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrè L, Javaugue V, Sirac C, Arnulf B, et al. Kidney Diseases Associated With Monoclonal Immunoglobulin M-Secreting B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):756-767. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.035
46. Higgins L, Nasr SH, Said SM, Kapoor P, Dingli D, King RL, et al. Kidney involvement of patients with Waldenström macroglobulinemia and other IgM-producing B cell lymphoproliferative disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1037-1046. doi:10.2215/CJN.13041117
47. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. Pathology of the Kidney in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 1970;283(3):123-129. doi:10.1056/NEJM197007162830304
48. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar M V., McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170. doi:10.1182/blood-2008-08-174961