



Revisión

Gammopatías monoclonales de significado renal

Fernando Caravaca-Fontán^{a,*}, Eduardo Gutiérrez^a, Ramón Delgado Lillo^b
y Manuel Praga^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2016

Aceptado el 14 de marzo de 2017

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica
Gammapatía monoclonal de
significado renal
Glomerulonefritis
Proteína monoclonal

R E S U M E N

Bajo el término gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) se engloban un conjunto de enfermedades que se caracterizan patogénicamente 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), con capacidad para depositarse y producir daño a nivel glomerular, tubular, intersticial o vascular. La importancia de discriminar el término GMSR radica en poder indicar procedimientos diagnósticos y terapéuticos dirigidos al control de la síntesis y secreción de las proteínas monoclonales independientemente de los criterios clásicos vinculados con la expansión tumoral maligna. La patología renal asociada a las GMSR es muy heterogénea, lo que confiere a la biopsia renal una consideración de prueba diagnóstica clave. La correcta investigación diagnóstica de una GMSR debe incluir, además, la identificación en plasma u orina de la proteína monoclonal y un estudio hematológico completo que determine la naturaleza y extensión del clon celular. Los avances en el conocimiento de estas entidades han permitido mejorar el curso evolutivo y la supervivencia en varias formas de GMSR, aunque son necesarios más estudios y experiencia clínica para delinear protocolos terapéuticos más efectivos. En la presente revisión se resumen las principales características clínico-patológicas de las GMSR, se detalla la aproximación diagnóstica más adecuada, así como las opciones terapéuticas disponibles en el momento actual.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcavacaf@gmail.com (F. Caravaca-Fontán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.012>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Monoclonal gammopathies of renal significance

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Glomerulonephritis
Monoclonal gammopathy of renal significance
Monoclonal protein

The term monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) comprises a group of diseases pathogenetically characterised by proliferation of a B-cell or plasma cell clone that synthesises and secretes a monoclonal immunoglobulin or its components (light and/or heavy chains), that may deposit and cause glomerular, tubular, interstitial and/or vascular damage. The importance of differentiating the term MGRS from other monoclonal gammopathies lies in the fact that diagnostic and therapeutic procedures aimed at controlling monoclonal protein synthesis and secretion can be indicated, irrespective of the classic criteria based on malignant tumour expansion. Renal pathology associated with MGRS is highly heterogeneous, and therefore renal biopsy should be considered a key diagnostic tool. A precise diagnostic approach, however, must also identify the monoclonal protein in plasma and/or in urine, together with a complete haematological study in order to determine the nature and extension of cell clones. Recent advances in the understanding of these entities have resulted in significant improvements in clinical course and survival in several forms of MGRS, although more studies and clinical experience are needed in order to delineate more effective therapeutic strategies. In this review, we summarise the main clinical and pathological features of MGRS, highlighting the most appropriate diagnostic approach and current therapeutic options.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el nombre de gammapatías monoclonales (GM) se agrupan varias entidades clínicas que tienen en común una proliferación clonal de linfocitos B o células plasmáticas con capacidad de formar y segregar un único tipo de inmunoglobulina o una parte constituyente de ella (componente monoclonal) en cantidades excesivas. El componente monoclonal puede estar formado por una cadena pesada (habitualmente cadena γ y, con menor frecuencia, cadenas α , μ , δ , ϵ) junto con una cadena ligera (κ o λ), cadenas ligeras aisladas y, de forma excepcional solo cadenas pesadas¹.

El espectro de patologías, manifestaciones clínicas y efectos adversos sobre la salud y supervivencia de estas entidades no solo se relaciona con la proliferación celular neoplásica, sino también con el daño que puede llegar a causar el depósito de estas proteínas monoclonales en diferentes órganos, o a través de mecanismos patogénicos más complejos que incluyen fenómenos de autoinmunidad, inflamación y fibrogénesis²⁻⁴.

En el año 2003 el International Myeloma Working Group² revisó los criterios para el diagnóstico y clasificación de las entidades clínicas que agrupa el término GM. Según estos criterios se pueden distinguir 4 entidades:

1. GM de significado incierto (GMSI): componente monoclonal <30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea $<10\%$ y ausencia de evidencia clínica de mieloma, linfoma o amiloidosis.
2. Mieloma asintomático o quiescente: componente monoclonal ≥ 30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$, pero sin evidencia de afectación de órganos o tejidos y, más precisamente, ausencia de la típica

tétrada de hipercalcemia, afectación renal, anemia y lesiones óseas.

3. Mieloma sintomático que requiere la afectación de órganos o tejidos y que también puede presentarse como no secretor (sin componente de secreción de proteínas monoclonales). En 2014 se incorporaron como criterios adicionales la presencia de $\geq 60\%$ de células plasmáticas en médula ósea, un ratio de cadenas ligeras libres en suero implicadas/no implicadas ≥ 100 , o la existencia de más de una lesión focal mediante técnicas de imagen avanzadas (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RNM] o tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa-18F [PET-TC])⁵.
4. Plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular y plasmocitomas solitarios múltiples.

Aproximadamente un 60% de todas las GM corresponden a GMSI⁶. En la GMSI un clon, generalmente no neoplásico, de linfocitos B o células plasmáticas sintetiza y segrega pequeñas cantidades de una inmunoglobulina monoclonal o de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas)^{7,8}.

Esta entidad es un hallazgo relativamente frecuente en la población adulta (prevalencia del 0,7% en población general, que aumenta al 3% en mayores de 50 años y al 5% en mayores de 70 años)⁸, con una incidencia estandarizada anual de entre 4 y 15 casos por 100.000 según diferentes estudios^{9,10}, pero que en mayores de 80 años puede alcanzar hasta los 169 casos por 100.000¹⁰.

Se estima una transformación neoplásica (mieloma o linfoma) de estas GMSI de un 1% anual¹¹⁻¹³. Los factores que han mostrado ser determinantes del riesgo de transformación neoplásica son¹¹⁻¹³: cociente anormal entre cadenas ligeras libres kappa (κ) y lambda (λ), componente monoclonal

distinto de inmunoglobulina (cadenas ligeras o pesadas) o de tipo IgA, y concentración de la proteína monoclonal ≥ 15 g/l. Si se cumplen estos 3 factores, el riesgo de progresión neoplásica alcanza el 58% en 20 años, mientras que es tan solo de un 5% si no se presenta ninguna de estas características¹³.

Además del riesgo de transformación neoplásica, se ha demostrado que estos pacientes también tienen entre 3 y 5 veces más probabilidades de padecer enfermedades renales¹⁴, y se ha observado en algunos estudios que el 23% de los pacientes con GMSI por cadenas ligeras tienen enfermedad renal¹⁵.

En la década de los años 80 ya se empezó a describir que el alcance patológico de una GMSI no solo se limitaba a su transformación neoplásica, sino que, además, la síntesis y secreción de proteínas monoclonales (M) podrían ser causa de otros procesos patológicos desarrollados por diferentes mecanismos patogénicos con efectos sistémicos¹⁶⁻¹⁸. Entre los órganos más frecuentemente afectados en el curso evolutivo de una GMSI está el riñón.

La afectación renal es muy frecuente en el mieloma sintomático y el mecanismo patogénico principal de la nefropatía asociada al mieloma es la precipitación intratubular de proteínas monoclonales segregadas por las células neoplásicas («nefropatía por cilindros»)¹⁹⁻²². En este caso se requiere la secreción de grandes cantidades de la proteína M para producir una precipitación masiva, y la clave patogénica en esta nefropatía viene condicionada por la alta carga y la agresividad tumoral^{21,22}.

De forma creciente se han ido sucediendo las descripciones de diferentes procesos patológicos renales relacionados con las GM, que han conducido a que se adopte el término GM de significado renal (GMSR)^{1,23-28} para distinguir y despejar la incertidumbre que existe sobre el curso evolutivo benigno de otras GM.

La importancia de discriminar el término GMSR radica principalmente en poder indicar procedimientos diagnósticos y terapéuticos dirigidos al control de la síntesis y secreción de las proteínas M —si se confirmara que estas están vinculadas patogénicamente con la nefropatía—, de forma independiente de los criterios clásicos hematológicos más vinculados con la expansión tumoral maligna^{3,4,22,26}.

En esta revisión se describen las principales características clínico-patológicas de las GMSR, se detalla la aproximación diagnóstica más adecuada, así como los avances terapéuticos y perspectivas de futuro.

Patología renal asociada a las gammapatías monoclonales

La patología renal asociada a las GMSR es muy heterogénea, lo que confiere a la biopsia renal una consideración de prueba diagnóstica clave^{1,22,25-28}. No obstante, la presencia concomitante de enfermedad renal de otra etiología puede dificultar en algunos casos la correcta interpretación histológica y ser un factor de confusión²⁵.

Para una correcta investigación e interpretación de los hallazgos, se requiere no solo el examen de microscopía óptica sino también inmunofluorescencia con un panel de anticuerpos contra cadenas ligeras e isotipos de inmunoglobulinas,

además de la microscopía electrónica (ME)^{4,22,25,29}. En algunos casos, también se debería recurrir a técnicas más sensibles pero complejas como son la inmunomicroscopía electrónica (inmunoME)³⁰, o la microdissección por láser seguida de proteómica con espectrometría de masas³¹⁻³⁴, para confirmar la composición de los depósitos y sus localizaciones.

La inmunofluorescencia resulta crucial en el diagnóstico para establecer el vínculo patogénico con la discrasia sanguínea y, por tanto, debería ser práctica obligada el empleo de anticuerpos contra cadenas ligeras (κ y λ) en el estudio histológico de cualquier biopsia renal²⁵.

En los casos en los que no se dispone de tejido renal válido en la muestra congelada para inmunofluorescencia es posible hacer técnicas de «rescate» de la muestra en parafina (tratamiento con pronasa) con alta probabilidad de éxito para la detección inmunohistoquímica de cadenas ligeras³⁵.

Se han propuesto diferentes métodos para clasificar las GMSR^{1,4}. Una forma es de acuerdo con la localización predominante del daño renal (glomerular, tubular o mixto)¹, aunque en la práctica no es infrecuente el solapamiento de más de una entidad en una misma biopsia³⁶⁻³⁹. En las tablas 1-3 se resumen las principales entidades clínicas y sus hallazgos histológicos según la extensión del daño.

La clasificación más aceptada de las lesiones asociadas a GMSR se basa en la distinción de la estructura de los depósitos o inclusiones según estos muestren una configuración «organizada» o «no organizada»^{4,25} (tabla 4).

Los depósitos «organizados» se subdividen en: fibrillas, microtúbulos y cristales o inclusiones.

Los procesos patológicos asociados a fibrillas son: amiloidosis relacionada con inmunoglobulinas (de cadenas ligeras, cadenas pesadas o mixtas de cadenas ligeras y pesadas)^{4,25,40-43} y glomerulonefritis fibrilar^{4,33,44,45}.

Cuando la microestructura de los depósitos adopta una forma de microtúbulos se distinguen 2 entidades^{4,25}: glomerulonefritis inmunotactoide, también denominada glomerulonefritis con microtúbulos organizados y depósitos de inmunoglobulina monoclonal^{33,44,46}, y la glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia de tipo 1^{33,47-51}.

Los depósitos de cristales e inclusiones^{4,25} producen una patología de predominio tubular e intersticial y se distinguen 2 subtipos: tubulopatía proximal (con o sin síndrome de Fanconi)⁵²⁻⁵⁴ y la histiocitosis con almacenamiento de cristales^{51,55-59} en la que los depósitos cristalinos no se encuentran en las células del epitelio tubular, sino dentro de los histiocitos¹. También se han descrito casos de nefritis intersticial aguda sin relación con depósitos de cristales o precipitación intratubular de cilindros, pero con demostración de depósito de cadenas ligeras en las membranas basales tubulares⁶⁰.

Las entidades patológicas con depósitos «no organizados» incluyen: enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal tipo Randall (enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, cadenas pesadas o mixtas)^{25,61-63}; glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal^{17,25,64-68} y la glomerulopatía C3 (C3G) asociada a gammapatía monoclonal⁶⁹⁻⁷⁴. En el caso de la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal, la afectación se limita al glomérulo, mientras que en la enfermedad por depósitos de inmunoglobulina

Tabla 1 – Patrones histológicos de daño glomerular

Patología glomerular	Manifestaciones clínicas	Microscopio óptico	Inmunofluorescencia	Microscopio electrónico
Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonal	Proteinuria, microhematuria variable, hipertensión. Enfermedad renal. Hipocomplementemia C3 frecuente	GNMP. Menos frecuente: proliferativa mesangial, crescéntica, esclerosante o proliferativa difusa	IgG (G3 > G1 > G2) con restricción de cadenas ligeras κ o λ en mesangio y pared de capilares. Menos frecuente: IgM o IgA. Depósitos C3 o C1q.	Imagen doble contorno capilares glomerulares. Depósitos electrondensos mesangiales y subendoteliales. Menos frecuente: subepitelial o intramembranosos
Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia de tipo 1	Artralgias, artritis, púrpura, neuropatía. Proteinuria, microhematuria, enfermedad renal. Hipertensión frecuente. Hipocomplementemia C3 y C4 frecuente	GNMP o proliferativa endocapilar. Depósitos intraluminales PAS+	Depósitos granulares en mesangio y capilares. Depósitos monoclonales IgG, IgM o IgA (más frecuente con cadenas κ). Depósitos C3, C4 o C1q.	Depósitos subendoteliales e intracapilares. Con frecuencia organizados en fibrillas, microtúbulos o «en huella dactilar»
Glomerulonefritis fibrilar	Proteinuria nefrótica, microhematuria y enfermedad renal. Rara vez curso rápidamente progresivo	Proliferación mesangial o GNMP. En ocasiones, presencia de semilunas. Rojo congo negativo	IgG (G4 y G1) más frecuentemente policlonal	Fibrillas de 10-30 nm con orientación aleatoria en mesangio y capilares
Glomerulopatía inmunotactoide	Proteinuria nefrótica, microhematuria y enfermedad renal. Asociado con frecuencia a leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico	GNMP o membranosa. Menos frecuente: proliferativa endocapilar	IgG (más frecuente IgG1) con restricción de cadenas ligeras κ o λ . Depósitos C3.	Microtúbulos de 30-90 nm con depósitos subendoteliales o subepiteliales
Glomerulopatía C3/síndrome hemolítico urémico atípico asociado a gammapatía monoclonal	Por disregulación indirecta de vía alternativa del complemento. 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

C3GN: glomerulonefritis C3; DDD: enfermedad por depósitos densos; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; Ig: inmunoglobulina; PAS: ácido peryódico de Schiff.

Adaptado de: Sethi et al.¹ y Bridoux et al.⁴.

monoclonal existe afectación extraglomerular y, con frecuencia, extrarenal⁴.

Además de estos procesos, también se ha descrito una posible implicación patogénica de la GM en otras glomerulopatías como la GN membranosa^{75,76}, glomeruloesclerosis focal y segmentaria⁷⁷, extracapilar paucicelular⁷⁸, glomerulonefritis proliferativa C4⁷⁹ y en microangiopatías trombóticas⁷⁹⁻⁸³.

Presentación clínica

Las GMSR se pueden presentar con un amplio rango de manifestaciones, dependiendo del mecanismo patogénico subyacente y del lugar primario de la afectación^{1,3,4}. En la mayor

parte de los casos, el depósito de proteínas M es el responsable de la enfermedad renal, mientras que en otras ocasiones se produce de manera indirecta a través de una disregulación de la vía alternativa del complemento que da lugar a una C3G^{1,3,4,71} o, más raramente, a un síndrome hemolítico urémico atípico⁸¹. Así, el componente monoclonal sería capaz de interferir con las proteínas reguladoras del complemento ejerciendo como mini-autoanticuerpos contra el factor H^{73,74}, o como factor nefrótico C3, que estabiliza la convertasa C3 de la vía alternativa y mantiene su hiperactivación^{1,70,71}.

Las características estructurales y químicas innatas de cada proteína M, así como la respuesta inflamatoria individual, parecen ser determinantes a la hora de condicionar el tipo de daño renal^{18,84}. Proteínas con elevado peso molecular

Tabla 2 – Patrones histológicos de daño tubular

Enfermedad tubular	Manifestaciones clínicas	Microscopio óptico	Inmunofluorescencia	Microscopio electrónico
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	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 (κ o λ)	Material electrondenso intratubular
Tubulopatía proximal por cadenas ligeras	Proteinuria 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 κ 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 κ . En ocasiones, precisa tratamiento con pronasa para detección de cadena ligera	Histiocitos intersticiales rellenos de cristales. Menos frecuente en epitelio tubular y podocitos

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; H-E: hematoxilina-eosina; Ig: inmunoglobulina; MM: mieloma múltiple; PAS: ácido peryódico de Schiff.
Adaptado de: Sethi et al.¹ y Bridoux et al.⁴.

Tabla 3 – Patrones histológicos de daño mixto glomerular y tubular

Enfermedad glomerular y tubular	Manifestaciones clínicas	Microscopio óptico	Inmunofluorescencia	Microscopio electrónico
Amiloidosis relacionada con Ig (AL, AH, AHL)	Proteinuria y síndrome nefrótico, con grados variables de insuficiencia renal. Microhematuria infrecuente	Depósitos PAS y plata negativos en glomérulos, vasos e intersticio. Rojo congo positivo	AL más frecuente con cadenas ligeras λ o κ . Menos frecuente cadenas pesadas (γ), o cadenas pesadas y ligeras	Fibrillas de 10-30 nm con orientación aleatoria en glomérulos, vasos e intersticio
Enfermedad por depósitos de Ig monoclonal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, pesadas o mixta)	Proteinuria, síndrome nefrótico y enfermedad renal. Presencia de cadenas ligeras y albúmina en orina. Manifestaciones extrarrenales variables por depósito de Ig en otros órganos	Patrón GNMP, proliferativa mesangial o esclerosis nodular. Membranas basales glomerular y tubular engrosadas. Rojo congo negativo	Tinción lineal difusa para cadena ligera, pesada o ambas en membrana basal glomerular y tubular. Cadena ligera más frecuente: κ ; Cadena pesada más frecuente: γ	Depósitos granulares en mesangio y membranas basales glomerular y tubular

AH: amiloidosis de cadenas pesadas; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; AHL: amiloidosis de cadenas pesadas y ligeras; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; Ig: inmunoglobulina; PAS: ácido peryódico de Schiff.
Adaptado de: Sethi et al.¹ y Bridoux et al.⁴.

como las inmunoglobulinas (formadas por cadenas pesadas y ligeras) no atraviesan la barrera de filtración y se depositan en el glomérulo, lo que desencadena, a su vez, procesos inflamatorios. Por contra, las cadenas ligeras son capaces de

atravesar la barrera de filtración y producir afectación tubular diversa.

En numerosas ocasiones la afectación renal es la primera manifestación de la discrasia sanguínea²⁶. De acuerdo con las

Tabla 4 – Esquema de clasificación de la enfermedad asociada a la GMSR de acuerdo con la presencia de depósitos organizados o no organizados

Depósitos organizados	Fibrillas	Amiloidosis relacionada con Ig (AL, AH, AHL) Glomerulonefritis fibrilar
	Microtúbulos	Glomerulonefritis inmunotactoide Glomerulonefritis crioglobulinémica de tipo 1
	Cristales o inclusiones	Tubulopatía proximal (con o sin síndrome de Fanconi) Histiocitosis con depósito de cristales
Depósitos no organizados	Enfermedad por depósitos monoclonales de Ig (cadenas ligeras, pesadas o mixtas) Glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de Ig Glomerulonefritis C3 asociada a Ig monoclonal	

AH: amiloidosis de cadenas pesadas; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; AHL: amiloidosis de cadenas pesadas y ligeras; Ig: inmunoglobulina.

Fuente: Modificado de esquema original de Bridoux et al.⁴.

diferentes series, la edad de diagnóstico suele ser superior a 50 años, es más frecuente la enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal en varones y la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal en mujeres^{63,66,85}.

Dentro de las manifestaciones clínicas de las GMSR, es frecuente encontrar diferentes grados de proteinuria, que pueden alcanzar el rango nefrótico, junto con microhematuria e hipertensión en ciertos casos. En un alto porcentaje de pacientes se detecta insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, que puede progresar a enfermedad renal terminal^{4,63,66,86}. Esto tiene especial importancia, dado que la recidiva de algunas de estas dolencias en riñones trasplantados es muy frecuente⁸⁷⁻⁹². Este hecho reitera la necesidad de un correcto diagnóstico patológico incluso si resultara improbable salvar la función de los riñones nativos.

También se pueden presentar manifestaciones extrarrenales, sobre todo en los casos de amiloidosis, enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal y crioglobulinemia de tipo 1, con afectación predominante a nivel cardiaco, hepático, cutáneo y articular^{1,4,93}. La investigación sobre la posibilidad de extensión de la enfermedad a otros órganos y tejidos es necesaria en pacientes diagnosticados de amiloidosis⁴³, debido a la frecuente afectación cardiaca, que suele ser el principal determinante de mortalidad⁴³.

También se han descrito casos de osteomalacia secundaria al síndrome de Fanconi⁵².

Otras manifestaciones sistémicas de una GM pueden estar en relación con el daño endotelial y la microangiopatía trombótica sistémica asociada a la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como ocurre en el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, GM y lesiones dérmicas)⁹⁴ y el escleromixedema⁹⁵.

Diagnóstico de las gammopatías monoclonales de significado renal

La correcta investigación diagnóstica de una GMSR debe incluir, además de la biopsia renal, la demostración e identificación de la GM en plasma u orina, el estudio hematológico que determine la naturaleza y extensión del clon celular causante de la GM, y, en algunos procesos (e.g. amiloidosis), la ampliación del estudio para descartar la extensión de la enfermedad a otros órganos^{4,25,26}. En la [tabla 5](#) se resumen las principales técnicas para el diagnóstico hematológico e histológico.

El diagnóstico de sospecha de una GMSR casi siempre se establece por la asociación de una afectación renal (deterioro de función, proteinuria, síndrome de Fanconi u otras alteraciones metabólicas asociadas a disfunción túbulo-intersticial) junto con la presencia de un pico monoclonal en el espectro electroforético^{4,96,97}.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de GM se realiza mediante electroforesis convencional en plasma u orina^{4,96}. La presencia de inmunoglobulinas monoclonales se suele identificar por la existencia de un pico alto y delgado en la región beta o gamma, a diferencia del aumento policlonal, que suele producir una banda ancha en la región gamma⁹⁶.

Sin embargo, en algunos casos la concentración de la proteína monoclonal en plasma u orina es tan pequeña que la electroforesis no es capaz de detectarla. De hecho, algunos casos de afectación renal por GM se diagnostican primariamente por los hallazgos de la biopsia renal (inmunoquímica), sin haberse sospechado este diagnóstico en el momento de la indicación de la biopsia.

Además de la electroforesis convencional, se debe realizar en todos los casos una inmunofijación en plasma y orina para identificar el tipo de proteína M, ya que es más sensible para su detección que la electroforesis^{4,96,98}.

Otro método diagnóstico es la determinación de cadenas ligeras libres (CLL) en sangre y orina^{96,98-102}. La concentración de estas proteínas se puede medir mediante inmunoanálisis nefelométricos usando anticuerpos policlonales contra epítomos de cadenas ligeras, los cuales están expuestos cuando la cadena se encuentra libre, pero ocultos cuando la cadena está unida conformando la estructura de la Ig⁹⁹.

Estas mediciones de CLL son muy sensibles, pero tienen el inconveniente de no ser capaces de demostrar la monoclonalidad de las CLL. Esta posibilidad se propone de forma indirecta por la relación entre las concentraciones de cadenas κ y λ ^{98,100}.

Un cociente de concentraciones κ y λ anormal se debe interpretar más cuidadosamente en pacientes con deterioro de la función renal^{4,102}. Existe una fuerte correlación entre la concentración de CLL y la función renal. Según desciende el filtrado glomerular, se elevan las concentraciones de CLL policlonales tanto κ como λ . Además, en pacientes con función renal normal, la mayor producción fisiológica de CLL policlonal κ queda enmascarada por el aclaramiento más rápido de las formas monoméricas de CLL κ en comparación con las formas dimericas λ de mayor tamaño. De esta forma, en caso de insuficiencia renal, se produce un cambio en la relación de concentraciones entre CLL κ y λ ^{4,102}. Cuando la función renal es normal, el rango de este cociente oscila entre 0,26

Tabla 5 – Técnicas para el diagnóstico hematológico y de la histología renal de las GMSR

Diagnóstico	Hematológico	Histología renal
Procedimientos recomendados	- Electroforesis en plasma u orina - Inmunofijación en plasma u orina - Cadenas ligeras libres en sangre y orina - Aspirado/biopsia de médula ósea	- Microscopia óptica - Inmunofluorescencia con tinción de cadenas ligeras (κ y λ) y tratamiento con pronasa en casos seleccionados - Microscopia electrónica
Procedimientos diagnósticos adicionales ^a	- Técnica de western blot para detección de subclases de IgG - Prueba de imagen: TC, RMN o PET-TC - Biopsia de adenopatía	- Inmuno-microscopia electrónica - Microdissección laser y espectrometría de masas

IgG: inmunoglobulina G; PET-TC: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa-18F; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.

^a En función de la sospecha diagnóstica y evolución clínica, así como de la disponibilidad en el centro.

y 1,65, mientras que cuando existe insuficiencia renal la relación aceptada como normal oscila entre 0,37 y 3,17, si bien no se ha establecido un rango para cada estadio de insuficiencia renal¹⁰².

La diferencia de concentraciones entre la CLL es muy útil no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento y como índice de respuesta al tratamiento y, por tanto, se recomienda su monitorización frecuente¹⁰³.

Las CLL se incluyen actualmente también entre los criterios de respuesta al tratamiento de la amiloidosis AL¹⁰⁴. Así, para el diagnóstico de una remisión completa se requiere una normalización de la relación de concentraciones κ y λ , junto con un resultado negativo en la inmunofijación en sangre y orina.

La utilización de la medición de las CLL como prueba aislada de detección de una GM es controvertida¹⁰⁵ y, aunque puede ser de utilidad para apoyar el diagnóstico de GM en el mieloma, macroglobulinemia o amiloidosis, las recomendaciones actuales son las de utilizar para el diagnóstico de GM el EF y la inmunofijación en sangre y orina.

Para la detección de algunas subclases de inmunoglobulinas (IgG) o cadenas pesadas monoclonales incompletas circulantes son necesarios análisis más complejos (*western blot* o electrotransferencia) en sangre y orina que son capaces de detectar concentraciones muy pequeñas de proteínas monoclonales con una mayor sensibilidad¹⁰⁶, aunque desafortunadamente estas técnicas de laboratorio no son de disponibilidad rutinaria.

Para confirmar el diagnóstico de GMSR no solo se debe demostrar la implicación patogénica de la GM en la afectación renal, sino que, además, se debe descartar el mieloma y caracterizar el clon celular productor de la proteína M por su interés en la estrategia terapéutica. Para ello se debe contar con el apoyo de un Servicio de Hematología^{3,4,107}.

En casos de GMSR en los que la biopsia renal muestra IgG, IgA o CL, el aspirado de médula ósea y biopsia suele ser suficiente para demostrar el clon mediante técnicas de citometría de flujo e inmunohistoquímica⁴. Además, se debe descartar la extensión tumoral ósea o la presencia de plasmocitoma solitario con técnicas de imagen (TC, RNM o PET-TC)^{4,5}. La RNM es la técnica con mayor sensibilidad en la detección de infiltración en médula ósea, aunque resulta laboriosa⁵. Por otra parte, la PET-TC permite la identificación de cambios en las lesiones a

lo largo del seguimiento y evita el empleo de contraste intravenoso, aunque expone a los pacientes a una elevada radiación y es económicamente más costosa⁵.

En pacientes con GMSR IgM se debe sospechar la posibilidad de que el clon no sea de células plasmáticas sino de linfocitos B, por lo que el estudio de imagen deberá incluir aquellas zonas más sospechosas de albergar linfadenopatías para su biopsia³.

Tratamiento

Las estrategias de tratamiento de las GMSR se basan en la quimioterapia que debe adaptarse a la naturaleza del clon celular, tanto linfocítico como plasmocítico, a la función renal y a la presencia o no de afectación extrarrenal^{22,107}.

La rápida supresión de la inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica ha demostrado ser un tratamiento con resultados satisfactorios sobre la función renal y la supervivencia del paciente en varias formas de GMSR¹⁰⁷, aunque, como más adelante se enfatizará, son necesarios más estudios y experiencia clínica para delinear protocolos terapéuticos basados en evidencias sólidas.

El objetivo fundamental del tratamiento, salvo en el caso de la amiloidosis de cadenas ligeras, debe ir encaminado a preservar la función renal^{26,91,107,108}. Así, los pacientes con daño renal irreversible no serían candidatos a recibir tratamiento quimioterápico, a no ser que se deseara alcanzar una remisión hematológica completa para evitar la recurrencia en un trasplante renal¹⁰⁷.

En 2013, el International Kidney and Monoclonal Gammopathy Working Group publicó un documento de consenso con las pautas de tratamiento recomendadas para las GMSR, basadas en la experiencia clínica del tratamiento de las discrasias sanguíneas en sus formas malignas¹⁰⁷. La tabla 6 resume las principales recomendaciones del grupo. Sin embargo, dada la heterogeneidad de las enfermedades asociadas a las GMSR, existe gran incertidumbre en cuanto al tratamiento óptimo de algunas formas complejas, con una experiencia limitada a casos clínicos o pequeñas series de casos^{63,64,70,71,77,109}. Así, en el caso de la glomerulonefritis fibrilar se han empleado diferentes regímenes que incluían ciclofosfamida, micofenolato mofetil, ciclosporina, melfalan, lenalidomida o rituximab, con resultados limitados^{44,45,110}. Por otra parte, en la

Tabla 6 – Regímenes terapéuticos propuestos en las GMSR

Patología	Tratamiento
Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> • ERC estadio 1-2, proteinuria <1 g/día: Observación • ERC estadio 1-2 con proteinuria >1 g/día, ERC progresiva o ERC 3-4: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona si IgG o IgA - Rituximab ± ciclofosfamida + dexametasona si IgM - Si <65 años: melfalan a dosis altas seguido de TPH • ERC estadio 5 candidato a trasplante renal: melfalan a dosis altas + TPH • Paucisintomático o proliferación de célula B de bajo grado: Observación
Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia de tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático: <ul style="list-style-type: none"> - Clon plasmocítico: bortezomib + ciclofosfamida ± talidomida - Clon linfoplasmocítico: rituximab - Alternativa: bendamustina
Glomerulopatía inmunotactoide	<ul style="list-style-type: none"> • Pautas de tratamiento similares a las empleadas en la LLC, basadas en ciclofosfamida o bendamustina ± rituximab • En caso de gammapatía aislada, pauta de tratamiento basada en bortezomib • Clasificación en 3 estadios según la elevación de NT-proBNP y troponina • Estadio 1-2: melfalan o ciclofosfamida + dexametasona + bortezomib • Estadio 3: ciclofosfamida + dexametasona + bortezomib • Trasplante cardiaco si afectación cardiológica; TPH en casos seleccionados
Amiloidosis relacionada con Ig (AL, AH, AHL)	<ul style="list-style-type: none"> • ERC estadio 1-3: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona, con TPH posterior en casos seleccionados. Alternativa: bendamustina • ERC estadios 4-5: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona + TPH si candidato a trasplante renal
Enfermedad por depósitos de Ig monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> • ERC estadio 1-3: ciclofosfamida, bortezomib o talidomida + TPH en casos seleccionados • ERC estadio 4-5: TPH si son candidatos a trasplante renal. Si no, manejo conservador
Tubulopatía proximal por cadenas ligeras	<ul style="list-style-type: none"> • ERC estadio 1-3: ciclofosfamida, bortezomib o talidomida + TPH en casos seleccionados • ERC estadio 4-5: TPH si son candidatos a trasplante renal. Si no, manejo conservador

AH: amiloidosis de cadenas pesadas; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; AHL: amiloidosis de cadenas pesadas y ligeras; ERC: enfermedad renal crónica; Ig: inmunoglobulina; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
Fuente: Adaptado de original Fermand et al.¹⁰⁸.

glomerulopatía C3 asociada a la gammapatía monoclonal se han empleado pautas de tratamiento similares a la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal^{70,71,107}. No obstante, la información disponible sobre el pronóstico a largo plazo de estos procesos con las terapias actuales es escasa²⁶.

Debido al creciente protagonismo de las GMSR en la nefrología clínica, resulta importante conocer los principales agentes terapéuticos empleados en la actualidad, su tolerancia y efectos adversos más frecuentes. Muchos de estos tratamientos se administran de forma combinada por el efecto sinérgico sobre la célula B y la célula plasmática¹¹¹. Las principales combinaciones incluyen^{107,111,112}: bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona; bendamustina y rituximab, y agentes inmunomoduladores como la talidomida o la lenalidomida.

El bortezomib tiene un papel destacado dentro del arsenal terapéutico por su perfil de seguridad y la posibilidad de ser administrado a dosis plenas en pacientes con enfermedad renal avanzada¹¹²⁻¹¹⁴. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad proteasoma, que produce la apoptosis de la célula plasmática y, además, inhibe la vía NF- κ B al reducir la liberación de citocinas proinflamatorias e inducir vías antiapoptóticas a nivel tubular¹¹⁵⁻¹¹⁷. Los efectos adversos no suelen ser graves; destaca el desarrollo o empeoramiento de neuropatía periférica, aunque con menos frecuencia cuando la vía de administración es subcutánea¹¹⁸. Asimismo, se recomienda instaurar profilaxis contra el herpes zóster por el riesgo de reactivación¹¹¹.

Dentro de los agentes citotóxicos, tanto el melfalan como la ciclofosfamida tienen efecto sobre la célula B y la célula plasmática, aunque se suele emplear esta última por su menor toxicidad^{107,111}. Otra alternativa es la bendamustina, aprobada en el tratamiento de algunos linfomas y adecuada para pacientes con insuficiencia renal por su metabolismo predominante a nivel hepático¹¹⁹⁻¹²¹.

El melfalan se emplea a dosis mieloablativas como tratamiento de acondicionamiento para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en casos seleccionados sin enfermedad extrarrenal significativa^{107,111}. Este trasplante autólogo ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras, aunque en la práctica menos del 20% son candidatos adecuados para este tratamiento, que se asocia con una elevada morbimortalidad^{86,122-124}.

Los anticuerpos monoclonales como el rituximab (dirigido contra el antígeno CD20) constituyen una opción terapéutica adecuada en las diferentes formas de GMSR mediadas por linfocitos B por su buena tolerancia y escaso número de efectos adversos^{107,111,112}. Recientemente se ha aprobado el empleo de daratumumab (contra el CD38) para el mieloma en recaída o refractario¹²⁵, aunque por el momento no se dispone de experiencia en casos de GMSR.

Dentro de la familia de los fármacos inmunomoduladores, la talidomida sería más adecuada que la lenalidomida, debido a que esta última tiene eliminación renal y, además, puede producir deterioro de función renal en algunos casos¹²⁶⁻¹²⁸. Sin embargo, también se han reportado

efectos adversos con la talidomida, como el desarrollo de hiperpotasemia¹²⁹.

Conclusiones

Las GMSR se asocian con un variado espectro de enfermedades renales como consecuencia del depósito de inmunoglobulinas o de sus componentes en el riñón, o a través de una disregulación del sistema del complemento. Aunque la mortalidad de los pacientes con GMSR es inferior a la del mieloma u otras formas neoplásicas relacionadas, la probabilidad de desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada es muy elevada. Por este motivo, en la evaluación de pacientes con sospecha de GMSR resulta fundamental la realización de un estudio anatomopatológico, hematológico y bioquímico completos que permitan determinar el tipo de entidad y su extensión. Los avances en el conocimiento de estas entidades han permitido mejorar el curso evolutivo y la supervivencia en varias formas de GMSR, aunque son necesarios más estudios y experiencia clínica para delinear protocolos terapéuticos más efectivos. Es, por tanto, prioritaria una colaboración estrecha entre nefrólogos y hematólogos para individualizar el tratamiento a las características clínicas y comorbilidad de los pacientes, y así intentar mejorar el pronóstico global de estas enfermedades.

En el momento actual se desconoce la incidencia y prevalencia de este grupo de enfermedades en la población española, de los que se han publicado pocos casos¹³⁰. Según la experiencia en la práctica clínica, estas enfermedades no son infrecuentes, pero hasta el momento no se ha realizado ningún estudio epidemiológico que confirme estas apreciaciones. Además, al ser enfermedades poco frecuentes pero que requieren un estudio complejo, el diagnóstico podría llegar a ser menos adecuado o incompleto en pacientes atendidos en muchos centros hospitalarios que no cuentan con los medios necesarios de diagnóstico no convencional. Por el contrario, la implementación de estos medios en todos los hospitales no parece una medida eficiente. Así, la creación de unidades de excelencia y referencia diagnóstica-terapéutica para este tipo de enfermedades podría ser una solución apropiada para rentabilizar el valor asistencial, académico y económico.

Propuesta de estudio GLOSEN

En 2009 se creó un grupo internacional para la investigación de las GMSR en el que participan departamentos de nefrología, hematología y anatomía patológica de varios países^{4,26,107}. Los estudios y publicaciones de los miembros de este grupo de investigación son reconocidos actualmente como la vanguardia de la investigación de estas enfermedades, con avances diagnósticos y terapéuticos muy significativos. La incorporación de grupos españoles a este grupo internacional podría revertir en beneficios mutuos, como la formación y transferencia de experiencia a los miembros españoles, así como la incorporación de unidades y pacientes españoles a ensayos clínicos internacionales.

Todas estas razones podrían justificar la creación de un registro nacional de GMSR que ayudara a investigar las características clínico-patológicas de estas entidades, identificar

determinantes evolutivos y de respuesta a los tratamientos actuales.

Creemos que el Grupo de Estudio de la Patología Glomerular de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) puede ser el marco ideal para liderar un trabajo de estas características, dada la amplia experiencia en la realización de proyectos colaborativos¹³¹⁻¹³³.

Como proyecto inicial se propone recoger de forma retrospectiva todos los casos diagnosticados de GMSR con biopsia renal durante los últimos años en los diferentes centros adheridos al estudio. Aunque próximamente se remitirá a todos los miembros del grupo una propuesta del trabajo, lanzamos con estas líneas un mensaje para recabar el interés de todos los nefrólogos y patólogos interesados en las enfermedades glomerulares y solicitar su colaboración en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

Conceptos clave

1. Las GMSR se caracterizan patogénicamente 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), con capacidad para depositarse y producir daño a nivel glomerular, tubular, intersticial o vascular.
2. Dada la heterogeneidad de la enfermedad renal asociada a las GMSR, la biopsia renal es fundamental, y su correcta investigación histológica debe incluir microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.
3. Existen diferentes formas de clasificar la enfermedad renal asociada a las GMSR, aunque la más aceptada es de acuerdo con la organización de los depósitos: «organizados» (fibrillas, microtúbulos y cristales) o «no organizados» (enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal, glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal y glomerulonefritis C3 asociada a inmunoglobulina monoclonal).
4. El estudio diagnóstico debe incluir, además, la electroforesis e inmunofijación en plasma y orina para identificar la proteína monoclonal y la determinación de las cadenas ligeras libres.
5. Además, se debe descartar el mieloma y caracterizar el clon celular productor de la proteína monoclonal mediante aspirado y biopsia de médula ósea.
6. El tratamiento actual está basado en la experiencia clínica del tratamiento de las discrasias sanguíneas en sus formas malignas, por lo que es prioritaria la colaboración estrecha entre nefrólogos y hematólogos para individualizar el tratamiento a las características clínicas y comorbilidad de los pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado en parte por fondos FEDER ISCIII-RETIC REDinREN RD16/0009.

BIBLIOGRAFÍA

- Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:127-37.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749-57.
- Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev*. 2016;30:223-31.
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698-711.
- Pratt G, Bowcock S, Chantry A, Cook G, Jackson G, Lai M, et al. Time to redefine myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171:1-10.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:689-707.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8:761-81.
- 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;354:1362-9.
- Cabrera Q, Macro M, Hebert B, Cornet E, Collignon A, Troussard X. Epidemiology of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): The experience from the specialized registry of hematologic malignancies of Basse-Normandie (France). *Cancer Epidemiol*. 2014;38:354-6.
- Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson MG, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H. Monoclonal gammopathy in Iceland: A population-based registry and follow-up. *Br J Haematol*. 2002;118:166-73.
- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008;22:1651-7.
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24:1121-7.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: Emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol*. 2007;139:730-43.
- Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: A population-based study. *Haematologica*. 2009;94:1714-20.
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721-8.
- Alpers CE, Hopper J Jr, Biava CG. Light-chain glomerulopathy with amyloid-like deposits. *Hum Pathol*. 1984;15:444-8.
- Alpers CE, Tu WH, Hopper J Jr, Biava CG. Single light chain subclass (kappa chain) immunoglobulin deposition in glomerulonephritis. *Hum Pathol*. 1985;16:294-304.
- Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1991;324:1845-51.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150:1693-5.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000;65:175-81.
- Davenport A, Merlini G. Myeloma kidney: Advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3713-8.
- Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2007-17.
- 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.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108:2520-30.
- Herrera GA. Renal lesions associated with plasma cell dyscrasias: Practical approach to diagnosis, new concepts, and challenges. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:249-67.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group Monoclonal gammopathy of renal significance: When MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-5.
- Al-Hussain T, Hussein MH, Mana HA, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol*. 2015;22:121-34.
- Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrre 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;66:756-67.
- Herrera GA. The contributions of electron microscopy to the understanding and diagnosis of plasma cell dyscrasia-related renal lesions. *Med Electron Microsc*. 2001;34:1-18.
- Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Ultrastructural immunolabeling in the diagnosis of monoclonal light-and heavy-chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol*. 2010;34:161-73.
- Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int*. 2012;82:226-34.
- Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int*. 2013;83:463-70.
- Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q, et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:915-21.
- Jain D, Green JA, Bastacky S, Theis JD, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis: The role for laser microdissection and mass spectrometry. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:324-8.
- Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: A valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int*. 2006;70:2148-51.

36. Leung N, Nasr SH. A patient with abnormal kidney function and a monoclonal light chain in the urine. *Clin J Am Nephrol.* 2016;11:1073-82.
37. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:786-94.
38. Lorenz EC, Sethi S, Poshusta TL, Ramirez-Alvarado M, Kumar S, Lager DJ, et al. Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1340-3.
39. Qian Q, Leung N, Theis JD, Dogan A, Sethi S. Coexistence of myeloma cast nephropathy, light chain deposition disease, and nonamyloid fibrils in a patient with multiple myeloma. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:971-6.
40. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol.* 2002;22:319-30.
41. Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:545-51.
42. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: Origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1515-23.
43. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: An update for treating physicians. *Blood.* 2013;121:5124-30.
44. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63:1450-61.
45. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:775-84.
46. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, Leung N, Cosio FG, Sheikh SS, et al. Immunotactoid glomerulopathy: Clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4137-46.
47. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: New insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92:61-8.
48. Nasr SH, Markowitz GS, Reddy BS, Maesaka J, Swidler MA, D'Agati VD. Dysproteinemia, proteinuria, and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69:772-5.
49. Karras A, Noël LH, Droz D, Delansorne D, Saint-André JP, Aucouturier P, et al. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: Two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1091-6.
50. Hemminger J, Kandarpa M, Tsai A, Nadasdy T. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG1 deposits in a hepatitis C virus-positive patient. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:703-8.
51. DeLyria PA, Avedschmidt SE, Yamada C, Farkash EA. Fatal cryocrystalglobulinemia with intravascular and renal tubular crystalline deposits. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:787-91.
52. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: The spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1365-80.
53. Messiaen T, Deret S, Mougnot 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;79:135-54.
54. Bridoux F, Sirac C, Hogue V, Decourt C, Thierry A, Quellard N, et al. Fanconi's syndrome induced by a monoclonal κ 3 light chain in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:749-57.
55. Stokes MB, Aronoff B, Siegel D, D'Agati VD. Dysproteinemia-related nephropathy associated with crystal-storing histiocytosis. *Kidney Int.* 2006;70:597-602.
56. El Hamel C, Thierry A, Trouillas P, Bridoux F, Carrion C, Quellard N, et al. Crystal-storing histiocytosis with renal Fanconi syndrome: Pathological and molecular characteristics compared with classical myeloma-associated Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2982-90.
57. 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;24:1462-9.
58. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH. Crystalglobulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:525-9.
59. Tsuji T, Itoh Y, Nakamura T, Toyozumi Y, Arima N, Tsuda H. Crystalglobulinemia syndrome due to monoclonal gammopathy of renal significance. *QJM.* 2015;108:417-8.
60. Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: A poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:165-9.
61. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1482-92.
62. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1154-63.
63. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:231-9.
64. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004;65:85-96.
65. Soares SM, Lager DJ, Leung N, Haugen EN, Fervenza FC. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:342-9.
66. 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;20:2055-64.
67. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, Togashi M, Maki N, Ohtani H, et al. Characteristics of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol.* 2009;72:46-54.
68. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong van Huyen JP, Fakhouri F, Rougier JP, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: Correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1609-16.
69. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1284-93.
70. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert JM, Lacombe C, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: A fortuitous association. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2165-74.
71. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: A case series. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:506-14.
72. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, et al. Dense deposit disease associated with monoclonal

- gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:977-82.
73. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: A unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-6.
 74. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä JJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175:939-50.
 75. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3 targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1949-54.
 76. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, Boils CL, Cossey LN, Messias NC, et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int.* 2014;86:154-61.
 77. Dingli D, Larson DR, Plevak MF, Grande JP, Kyle RA. Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:278-82.
 78. Grundmann F, Witthus M, Göbel H, Kisner T, Siewert R, Benzing T, et al. Monoclonal gammopathy-associated pauci-immune extracapillary-proliferative glomerulonephritis successfully treated with bortezomib. *Clin Kidney J.* 2013;6:327-9.
 79. Ali A, Schlanger L, Nasr SH, Sethi S, Gorbatkin SM. Proliferative C4 dense deposit disease, acute thrombotic microangiopathy, a monoclonal gammopathy, and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:479-82.
 80. Rigotherier C, Delmas Y, Roumenina LT, Contin-Bordes C, Lepreux S, Bridoux F, et al. Distal angiopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: Clinical and functional properties of an anti-factor H IgA antibody. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:331-6.
 81. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, Gertz MA, Fervenza FC. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83:363-9.
 82. Yao H, Monge M, Renou M, Lecaque C, Jauréguay M, Presne C, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura due to anti-ADAMTS13 antibodies in multiple myeloma. *Clin Nephrol.* 2014;81:210-5.
 83. Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A, Furusu A, Taguchi T, et al. Renal thrombotic microangiopathies/thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Rheumatol Int.* 2013;33:227-30.
 84. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW. Paraprotein-related kidney disease: Kidney injury from paraproteins—what determines the site of injury? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:2288-94.
 85. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:34-7.
 86. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M, Glezerman IG, Leung N. Paraprotein-related kidney disease: Diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:2280-7.
 87. Bancu I, Cañas L, Juega FJ, Pérez M, Malumbres S, Bonet J, et al. Outcomes of monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients who underwent kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47:2344-5.
 88. Goebel TE, Schiltz NK, Woodside KJ, Pillai AC, Caimi PF, Lazarus HM, et al. Neoplastic and non-neoplastic complications of solid organ transplantation in patients with preexisting monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Transplant.* 2015;29:851-7.
 89. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1110-7.
 90. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Boelkins M, Fervenza FC, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:122-32.
 91. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:147-53.
 92. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N, Dispenzieri A, Cosio FG, Fervenza FC. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int.* 2009;75:420-7.
 93. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3458-71.
 94. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101:2496-506.
 95. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:273-81.
 96. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:929-37.
 97. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, 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;7:1964-8.
 98. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1575-8.
 99. Rao M, Lamont JL, Chan J, Concannon TW, Comenzo R, Ratichek SJ et al. Serum free light chain analysis for the diagnosis, management, and prognosis of plasma cell dyscrasias: Future research needs: Identification of future research needs from comparative effectiveness review N.º 73. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report N.º: 12-EHC135-EF. AHRQ Future Research Needs Papers.
 100. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta.* 2014;427:15-20.
 101. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009;55:499-504.
 102. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1684-90.
 103. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol.* 2008;9:11.
 104. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: Impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30:4541-9.

105. Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem*. 2003;49:1252-7.
106. Ramirez-Alvarado M, Ward CJ, Huang BQ, Gong X, Hogan MC, Madden BJ, et al. Differences in immunoglobulin light chain species found in urinary exosomes in light chain amyloidosis (AL). *PLoS One*. 2012;7:e38061.
107. Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122:3583-90.
108. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641-54.
109. Larsen CP, Boils CL, Cossey LN, Sharma SG, Walker PD. Clinicopathologic features of membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int Rep*. 2016;1:299-305.
110. Javague V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: A case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:679-90.
111. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1681-91.
112. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ. Paraprotein-related kidney disease: Glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2260-72.
113. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: A multicenter retrospective study. *Blood*. 2007;109:2604-6.
114. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008;22:842-9.
115. Meister S, Schubert U, Neubert K, Herrmann K, Burger R, Gramatzki M, et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res*. 2007;67:1783-92.
116. Bianchi G, Oliva L, Cascio P, Pengo N, Fontana F, Cerruti F, et al. The proteasome load versus capacity balance determines apoptotic sensitivity of multiple myeloma cells to proteasome inhibition. *Blood*. 2009;113:3040-9.
117. 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;92:1411-4.
118. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12:431-40.
119. Knop S, Straka C, Haen M, Schwedes R, Hebart H, Einsele H. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2005;90:1287-8.
120. Pönisch W, Andrea M, Wagner I, Hammerschmidt D, Kreibich U, Schwarzer A, et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:1405-12.
121. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:57-66.
122. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114:822-9.
123. Irazabal MV, Eirin A, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi FK, et al. Acute kidney injury during leukocyte engraftment after autologous stem cell transplantation in patients with light-chain amyloidosis. *Am J Hematol*. 2012;87:51-4.
124. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014;124:882-90.
125. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.
126. Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:1466-75.
127. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: Adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007;138:640-3.
128. Specter R, Sanchawala V, Seldin DC, Shelton A, Fennessey S, Finn KT, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:881-6.
129. Harris E, Behrens J, Samson D, Rahemtulla A, Russell NH, Byrne JL. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Br J Haematol*. 2003;122:160-1.
130. Ramos R, Poveda R, Bernis C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al. Renal involvement in benign monoclonal gammopathies: An underdiagnosed condition. *Nefrologia*. 2008;28:525-9.
131. Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al. Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:897-904.
132. Caro J, Gutiérrez-Solís E, Rojas-Rivera J, Agraz I, Ramos N, Rabasco C, et al., Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:467-74.
133. Rabasco C, Caverio T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al., Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015;88:1153-60.