

BÖLÜM 8

RENAL ÖNEMİ OLAN MONOKLONAL GAMMOPATİLER

Muhammet Rıdvan GÖMLEKSİZ¹

Fatih GENÇ²

Ali GÜREL³

GİRİŞ

Monoklonal gammopati malign, premalign durumlarla beraber malign olmayan hastalıklarda da görülebilen, immünolojik olarak homojen bir protein sekresyonuna yol açan bir plazma hücresi veya B hücresi klonunun varlığına işaret eden bir bulgudur. Multipl miyelom ve malign B hücre lenfoproliferatif hastalık kriterlerini taşımayanlarda veya acil tedavi gerektirmeyen düşük dereceli malign lenfoproliferatif hastalarda saptanan monoklonal gammopatinin, hastaların sahip olduğu renal patolojilerin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiş olduğu hastalık spektrumu Renal Önemi Olan Monoklonal Gammopatiler (Monoklonal Gammopathy of Renal Significance- MGRS) olarak adlandırılmıştır. Bu tanım 2012 yılında Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Çalışma Grubu tarafından önerilmiş olup, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance - MGUS) hastalarından ayrımının sağlanması amaçlanmıştır (1). Bu tanım spektrumu başlıca immünglobulin ilişkili amiloidoz (AL amiloidoz- primer amiloidoz), Monoklonal İmmünglobulin Depolanma Hastalıkları (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Diseases- MIDD), Monoklonal İmmünglobulin Depozitleri İçeren Proliferatif Glomerülo-nefrit (Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits - PGNMID), Monoklonal Gammopatinin eşlik ettiği C3 Glomerülopati, Hafif Zincir Proksimal Tübülopati (Light Chain Proximal Tubulopathy - LCPT) ve diğer hastalıkları kapsar (2).

¹ Uzm. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ, rgomleksiz@yahoo.com

² Uzm. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ drfatihgenc@gmail.com

³ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ draligurel@gmail.com

EPİDEMİYOLOJİ

MGRS'lerin epidemiyolojisi hakkındaki veriler sınırlı olmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde MGUS tanılılar arasında MGRS prevalansını %6 olarak bildiren (3) ve Avusturya'da 16 yıllık sürede saptanan MGUS tanılılar arasındaki MGRS prevalansını %1,5 olarak bildiren (4) çalışmalar mevcuttur. Latin Amerika da ise 2012-2018 yılları arasında MGRS tanılı 27 vaka incelenmiş, yarısının nefrotik sendrom kliniği ile başvurduğu, %32 sinin diyaliz gereksinimi olduğu saptanmıştır (5).

Renal önemi olan monoklonal gammopati tanımına giren hastalıklara malig-nite eşlik etmesi hakkında edinilen bilgiler, vaka serileri şeklinde çalışmalardan elde edilmiştir. AL amiloidozlu 474 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %8 inde aşikar multipl miyelom bulunduğu görülmüş (6). MIDD olan 255 hastada %34 oranında multipl miyelom saptanmış (7), PGNMID tanılı 37 hastanın 1'inde multipl miyelom gözlenmiştir (8).

PATOGENEZ

MGRS tablolarında renal hasar, düşük ve yüksek tümör yükünde görülebilmekle beraber daha sık düşük tümör yüküne eşlik etmektedir. Serbest hafif ve ağır zincirler glomerüllerden serbestçe filtre olup özellikle proksimal tübüllerde endositoz ile alınıp yıkıma uğratılır ve idrara geçen miktarları çok düşüktür, dolayısıyla bunların böbrekte yol açacağı hasar glomeruller ve tübülointerstisyel alanda görülebilir. İntakt immünglobulinler ise glomeruller tarafından tuzaklanır ve bunların yol açtığı hasarlar daha çok glomerul ile sınırlıdır. Monoklonal Ig'ler direkt ve indirekt mekanizma ile renal hasara yol açabilir (Tablo 1). Hafif zincir proksimal tübülopatisi ve kristal depolayan histiyositozlar direkt tübüler hasarın ön planda olduğu, C3 glomerulopatiler ve trombotik mikroangiopati indirekt yolla hasarın ön planda olduğu, diğer patolojiler ise direkt glomeruler hasarın ön planda olduğu patolojilerdir (9,10).

Tablo 1: Monoklonal immünglobulinlerin hasar mekanizmaları (9).

1) Direkt Mekanizma yoluyla hasar
a) Glomeruler Hasar
• Amiloidoz
• İmmüntaktoid Glomerulopati
• Fibriler Glomerulopati
• Monoklonal Ig depolanma hastalıkları
• Monoklonal Ig depolanması içeren proliferatif glomerulonefrit
• Monoklonal Ig ye sekonder membranöz nefropati
b) Tübülointerstisyel Hasar
• Hafif zincir proksimal tübülopatisi

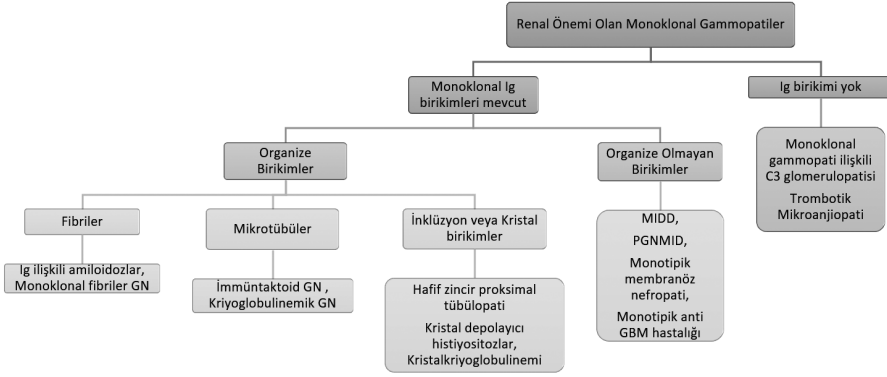
• Kristal depolayıcı histiyositozlar ve kristalkriyoglobulinemi
2) İndirekt Mekanizma yoluyla hasar
a) Otoantikör aracılı
• Monoklonal Ig ilişkili C3 glomerulopatisi
• Trombotik Mikroanjyopati
b) Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) aracılı
• POEMS sendromu

AL amiloidozda monoklonal immünglobulin hafif zincir fragmentinin yanlış katlanması sonucu toksik amiloid multimerlerinin ve amiloid fibrillerinin oluşması söz konusudur (11). İmmünglobulinlerin değişken alt biriminde gelişen mutasyon, serbest hafif zincirlerin böbrek proksimal tübüllerindeki yıkımında görevli proteolitik sürece direnç gelişmesine ve intrasitoplazmik kristallerin oluşmasına sebep olabilir ve hafif zincir proksimal tübülöpatisinin gelişmesinde rol oynar (12). MIDD hastalığında, immünglobulin değişken alt biriminin fizikokimyasal özelliklerindeki değişikliklerin (hidrofobik rezidüel, anormal glikozilasyon ve pozitif yük gibi) mezangial hücrelerde, glomeruler ve tübüler bazal membranda immünglobulin agregasyonunda rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7,13).

İndirekt renal hasara örnek olarak monoklonal proteinler, kompleman faktör H, faktör I ve kompleman reseptörü 1 gibi kompleman bileşenlerine yönelik otoantikörler olarak hareket edebilir, bu da alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanır ve monoklonal gamopati sebepli C3 glomerulöpatisi-ne veya trombotik mikroanjyopatiye neden olur. Bu, monoklonal protein bir C3 nefritik faktör olarak kompleman yolağını aktive ederek meydana gelebilir (14).

PATOLOJİK BULGULAR VE SINIFLAMA

MGRS ilişkili böbrek lezyonları, saptanan monoklonal birikimlerin yapısal karakteristiklerine göre sınıflandırılır (Şekil 1). Organize birikimler fibriler, mikrotübüler ve inklüzyonlar- kristal birikimler şeklinde olabilir. Fibriler birikime örnek olarak amiloidoz ve monoklonal fibriler glomerulonefrit; mikrotübüler birikime örnek olarak immüntaktoid glomerulonefrit, tip 1 ve tip 2 kriyoglobulinemi; inklüzyon tarzı birikime örnek olarak ise hafif zincir proksimal tübülöpatisi, kristal depolayıcı histiyositoz ve kriyokristal globulinemik nefrit gösterilebilir. Organize olmayan birikimler ise MIDD ve PGNMID yanı sıra Anti Glomeruler Bazal Membran (Anti-GBM) hastalığı ve Membranöz nefropati benzeri klinik oluşturlar (15,16).



Şekil 1: MGRS ilişkili böbrek lezyonlarının birikim yapısal özelliklerine göre sınıflandırılması (2).

Organize birikimlerden amiloidozdaki fibriler birikimler Kongo kırmızısıyla pozitif boyanırken, fibriler glomerülofritte nadir istisnalar dışında tipik olarak Kongo kırmızısı negatiftir (17). Bu patolojilerin Kongo kırmızısı ile ayırt edilemediği nadir istisnai durumlarda DnaJ ısı şoku protein ailesi (Hsp40) üyesi B9 (DNAJB9) ile boyama, pozitif olan fibriler glomerülofriti, negatif olan amiloidden ayırt etmek için kullanılabilir (18). Tip 1 ve tip 2 kriyoglobulinemik glomerulonefrit ile immüntaktoid glomerulonefritte Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN) paterni görülür ve elektron mikroskopisindeki mikrotübüler birikim, fibrillerin aksine, genellikle daha büyüktür ve içi boş yapıya sahiptir (2,19). Hafif zincir proksimal tübülopatide, immün floresan (IF) mikroskopik olarak kappa veya lambda hafif zincir boyanması (kappa daha sık) olup elektron mikroskopide çubuk veya eşkenar dörtgen şeklindeki hafif zincir kristalleri proksimal tübüler hücreler içinde lokalizedir (20,21). Kristal depolayan histiyositlerde, intrasitoplazmik hafif zincir kristalli inklüzyonlar interstisyel histiyositlerde, proksimal tübüler hücreler ve podositlerde bulunur (22,23). İntakt bir monoklonal immünooglobulinden oluşan kriyokristalglobulinemideki kristal birikimleri, glomerüler endotel, subendotelial boşluk, vasküler lümen ve mezangial hücrelerde bulunur (24,25).

Organize olmayan birikimle giden patolojilerden monoklonal immünooglobulin depolanma hastalığında (MIDD) ışık mikroskopisinde nodüler glomeruloskleroz sık görülür. IF mikroskopide ise mezangiyumun nodüler tarzda; Bowman kapsülünün, glomerul, tübüler ve vasküler bazal membranın diffüz lineer tarzda patojenik hafif veya ağır zincir ile boyanması söz konusudur. MIDD grubunun en sık görülen formu olan hafif zincir depolanma hastalığında kappa hafif zincir birikimi görülmektedir. Monoklonal Ig ilişkili proliferatif glomerulonefritte ışık

mikroskopide MPGN paterninde bulgular; IF görüntülemeye glomeruler bazal membran ve mezangiumda kappa veya lambda hafif zincir ile kısıtlı olarak IgG (en sık IgG3- kappa), IgM ve daha nadiren IgA birikimi görülür. Monoklonal gammopati ilişkili C3 glomerulonefrit ve trombotik mikroanjiyopati tablolarında renal kompartmanlarda immünglobulin veya zincir bileşenlerinin birikimi gözlenmemektedir (9).

KLİNİK VE TANI

MGRS kliniği proteinüri, hematüri, ilerleyici renal yetersizlik, hipertansiyon ve hipokomplementemi bulgularının farklı kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. Renal tutulumun baskın olduğu bölgesine (glomeruler veya tübüler) göre klinik tablo değişmektedir (10). Renal tutulumun yanı sıra kalp, karaciğer, sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve cilt tutulumları da olabilmektedir. AL amiloidoz tanısı böbrek dışı tutulum bölgelerinden alınan biyopsi ile gösterilmişse renal biyopsi gereksinimi yoktur (2).

Monoklonal gammopati serum ve idrar protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyonu, serum kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ölçülmesi ile tespit edilir. Bilinen MGUS veya Smoldering Miyelom ile takipli olan veya yeni saptanan monoklonal gammopatisi olan hastada açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda MGRS den şüphelenilmelidir. Monoklonal gammopatisi olan hastalarda renal patolojisinde monoklonal immünglobulin veya zincirinin birikimiyle ilişkili bulgular olması durumunda MGRS tanısı konulabilir ancak C3 glomerulopatisi veya trombotik mikroanjiyopati durumlarında patoloji örneğinde monoklonal birikim gözlenmeyebileceği akılda tutulmalıdır (15). MGRS tanısı konulması sonrasında klonal kökeni saptamak için kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu, lenf nodu biyopsisi, flow sitometri ve immünfenotipleme gibi yöntemler kullanılmalıdır. MGRS patolojilerinde genel olarak kemik iliğinde %10 un altında plazma hücresi görülmektedir. Buna karşın MGRS tanımındaki patolojilerden monoklonal Ig ilişkili proliferatif glomerulonefritin tanısı renal biyopsi ile konulmasına rağmen klonal kökene yönelik yapılan protein elektroforezi ve immünfiksasyonun dahil olduğu tetkiklerin hiçbirinde klonal köken saptanamaması da söz konusu olabilmektedir (16).

TEDAVİ YAKLAŞIMI VE YÖNETİM

Plazma hücresi veya B hücre lenfoproliferatif hastalıklarının tedavisinde kemo-terapi verilmesini gerektiren kriterler içinde eşlik edebilecek monoklonal gammopati ilişkili renal problemlerin bulunmaması önemli bir problem olup bu hastalar hematolojik açıdan stabil seyretse de böbrek prognozu açısından olumsuz

seyredebilmektedir. MGRS hastalarında yapılan çalışmalar kemoterapiye alınan hematolojik yanıtın böbrek prognozuna olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Böbrek biyopsisi ile MGRS tanısı doğrulanan hastalarda patolojik B hücre, lenfoplazmositer hücre veya plazma hücre klonunun saptanması sonrası uygun kemoterapinin klona yönelik verilmesi böbrek fonksiyonlarını korumak için gereklidir (26-30). Kemoterapide kullanılan ajanlar proteazom inhibitörleri (örn., bortezomib, karfilzomib, iksazomib), monoklonal antikolarlar (örn., rituksimab, daratumumab), alkilleyici ajanlar (örn., siklofosfamid, bendamustin, melfalan), immünmodülatör ilaçlar (örn., talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve glukokortikoidleri (örneğin, prednizon, deksametazon) içermektedir (2).

PGNMID'de tedaviye yönelik randomize çalışma olmayıp kanıtlar gözlemsel çalışmalar ve birkaç kontrolsüz çalışmadan elde edilmiştir. Tedaviyi belirleyen böbrek biyopsisiyle beraber kemik iliğinde ve/veya serum ile idrar elektroforezinde saptanan patolojik klonun türü ve tanı anındaki böbrek fonksiyonlarının durumudur. Saptanabilir plazma hücresi klonu olan hastada uygulanan multipl miyeloma benzer tedavi rejimlerine (Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon) alınan çok iyi parsiyel yanıtın böbrek fonksiyonları üzerine de olumlu sonuçları olduğu belirtilmiştir. Saptanabilir B hücresi klonu olan hastalarda Waldenstrom Makroglobulinemisine benzer kemoterapi protokolünün (Ritüksimab, siklofosfamid, deksametazon) faydalı olacağı gösterilmiştir. Kemik iliğinde patolojik klonu saptanmayan hastalarda böbrekle beraber serum ve/veya idrarda saptanan monoklonal protein IgM dışı ise multipl miyeloma benzer tedavi uygulanabilir; IgM ise yine Waldenstrom Makroglobulinemisinin tedavi rejimi başlanabilir (26). Eğer elektroforez ve immünfiksasyon yöntemleri ile de kanda veya idrarda patolojik klon saptayamamakla birlikte akut böbrek hasarı ve/veya proteinüri >1 gr/ gün olması durumunda böbrekteki monoklonal protein IgM dışı ise tedavi tartışmalıdır, kar/zarar oranı dengesi gözetilerek kemoterapi düşünülmelidir (31); IgM ise rituksimab tedavisi başlanabilir (26). Proteinüri <1 gr/ gün ve renal fonksiyonlar normal ise konservatif olarak antiproteinürik renin anjiyotensin sistem (RAS) blokajı ile tedavi yeterli olup monoklonal protein açısından izlem yapılmalıdır (2).

Monoklonal gammopati ilişkili C3 glomerulopatisinin tedavisinde de saptanabilen klonun tipine göre kemoterapi önerilmekte olup bunu destekleyen kanıtlar gözlemsel çalışmalardan gelmektedir (32-35). Ancak bu hastalarda monoklonal gammopati ile C3 glomerulopatisinin ilişkisiz olarak bir araya gelebileceğini gösteren ve tedaviden fayda görülemeyeceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (32,34,36,37).

Hafif zincir proksimal tübülopatisi yavaş seyirli olarak son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilen bir hastalık olup tedaviye dair kanıtlar küçük vaka seri-

lerinden gelmektedir. Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya proteinürisi olan hastalarda patolojik klona yönelik tedavi verilebilir (38-40). Kristal depolayan histiyositoz ve kriyokristal globulineminin optimal tedavisi bilinmemektedir. Bunlar, izole vaka raporları olan nadir MGRS formlarıdır (23-25,41-43). Yine vaka bazında karar verilerek patolojik klona yönelik tedavi düşünülebilir (2).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda AL amiloidoz gibi ekstrarenal patolojiler olmadıkça tedavi önerilmemektedir. Eğer hasta renal transplantasyon adayı ise transplantasyon sonrası nüks oranı hızlı biçimde ve sık miktarda olduğu için transplantasyon öncesi tam hematolojik remisyona (Normal serum hafif zincir oranı ve immüfiksasyonun negatif olması) sağlanacak şekilde tedavi edilmelidir (28-30,44).

SONUÇ

Renal önemi olan monoklonal gammopatiler düşük düzeyde proliferasyona sahip B hücre veya plazma hücre klonunun ürettiği monoklonal proteinlerin böbrekte yol açtığı patolojileri içeren bir hastalık grubu olup kemoterapi ihtiyacı olabilen ve klinik olarak aşikar malign olmayan patolojilerin tanısız boşluğunu doldurmaktadır. Hiç şüphesiz tanı ve tedavide hematolog ve nefrologların multidisipliner yaklaşımı ve işbirliği çok önemlidir. Bu hastalıkların tedavisinin böbrek ve böbrek dışı bulgularda olumlu sonuçları gösterilmiş olup bu hastalıklar açısından farkındalık artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-4295. doi:10.1182/blood-2012-07-445304
2. Leung, N. Diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of renal significance In: Post, TW (Ed), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2022
3. Shaik M, Al-Janadi A. Long Term Survival of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS): An Analysis of Nhanes III. *Blood*. 2014;124(21):4849-4849. doi:10.1182/blood.V124.21.4849.4849
4. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2018;9(2):2344-2356. doi:10.18632/oncotarget.23412
5. Peña C, Schutz NP, Riva E, et al. Epidemiological and clinical characteristics and outcome of monoclonal gammopathy of renal significance-related lesions in Latin America. *Nephrology*. 2020;25(6):442-449. doi:10.1111/nep.13685
6. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology*. 1995;32(1):45-59.
7. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133(6):576-587. doi:10.1182/blood-2018-09-872028
8. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(9):2055-2064. doi:10.1681/ASN.2009010110

9. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(7):1810-1823. doi:10.1681/ASN.2017121319
10. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Advances*. 2019;3(15):2409-2423. doi:10.1182/bloodadvances.2019031914
11. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583-596. doi:10.1056/NEJMra023144
12. Luciani A, Sirac C, Terryn S, et al. Impaired Lysosomal Function Underlies Monoclonal Light Chain-Associated Renal Fanconi Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):2049-2061. doi:10.1681/ASN.2015050581
13. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney International*. 2017;91(2):423-434. doi:10.1016/j.kint.2016.09.004
14. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02260
15. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(1):45-59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
16. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*. 2015;87(4):698-711. doi:10.1038/ki.2014.408
17. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA, et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(3):325-336. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.017
18. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney International Reports*. 2018;3(1):56-64. doi:10.1016/j.ekir.2017.07.017
19. Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The Spectrum of Type I Cryoglobulinemia Vasculitis. *Medicine*. 2013;92(2):61-68. doi:10.1097/MD.0b013e318288925c
20. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(5):1555-1565. doi:10.1681/ASN.2015020185
21. Larsen CP, Bell JM, Harris AA, et al. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Modern Pathology*. 2011;24(11):1462-1469. doi:10.1038/modpathol.2011.104
22. el Hamel C, Thierry A, Trouillas P, et al. Crystal-storing histiocytosis with renal Fanconi syndrome: pathological and molecular characteristics compared with classical myeloma-associated Fanconi syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(9):2982-2990. doi:10.1093/ndt/gfq129
23. Sethi S, Cuiffo BP, Pinkus GS, Rennke HG. Crystal-storing histiocytosis involving the kidney in a low-grade B-cell lymphoproliferative disorder. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(1):183-188. doi:10.1053/ajkd.2002.29914
24. Leung N, Buadi FK, Song KW, et al. A case of bilateral renal arterial thrombosis associated with cryocryoglobulinaemia. *Clinical Kidney Journal*. 2010;3(1):74-77. doi:10.1093/ndtplus/sfp140
25. Papo T, Musset L, Bardin T, et al. Cryocryoglobulinemia as a cause of systemic vasculopathy and widespread erosive arthropathy. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(2):335-340. doi:10.1002/art.1780390225
26. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Proliferative Glomerulonephritis.

- Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(11):1284-1293. doi:10.1016/j.mayocp.2013.08.002
27. Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney International*. 2015;88(5):1135-1143. doi:10.1038/ki.2015.201
 28. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney International*. 2009;75(4):420-427. doi:10.1038/ki.2008.577
 29. Herrmann SMS, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):2032-2036. doi:10.1093/ndt/gfr067
 30. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015;126(26):2805-2810. doi:10.1182/blood-2015-07-658872
 31. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney International*. 2018;94(1):199-205. doi:10.1016/j.kint.2018.02.020
 32. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02260
 33. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129(11):1437-1447. doi:10.1182/blood-2016-08-737163
 34. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, et al. C3 Glomerulonephritis Associated With Monoclonal Gammopathy: A Case Series. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(3):506-514. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.370
 35. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney International*. 2018;94(1):178-186. doi:10.1016/j.kint.2018.01.037
 36. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, et al. Glomerulonephritis With Isolated C3 Deposits and Monoclonal Gammopathy: A Fortuitous Association? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(9):2165-2174. doi:10.2215/CJN.06180710
 37. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(6):794-799. doi:10.1093/ckj/sfw090
 38. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood*. 2004;104(1):40-42. doi:10.1182/blood-2003-10-3400
 39. Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-3590. doi:10.1182/blood-2013-05-495929
 40. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia*. 2017;31(1):123-129. doi:10.1038/leu.2016.195
 41. Yamamoto T, Hishida A, Honda N, Ito I, Shirasawa H, Nagase M. Crystal-storing histiocytosis and crystalline tissue deposition in multiple myeloma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1991;115(4):351-354.
 42. Stokes MB, Aronoff B, Siegel D. Dysproteinemia-related nephropathy associated with crystal-storing histiocytosis. *Kidney International*. 2006;70(3):597-602. doi:10.1038/sj.ki.5001524
 43. DeLyria PA, Avedschmidt SE, Yamada C, et al. Fatal Cryocryoglobulinemia With Intravascular and Renal Tubular Crystalline Deposits. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(5):787-791. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.014
 44. Molina-Andújar A, Tovar N, Cuadrado E, et al. Kidney Transplantation in Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 6 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(5):755-759. doi:10.1053/j.ajkd.2021.02.33