

MANIFESTACIONES RENALES DE LOS DESÓRDENES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Alberto Caicedo Mesa

Médico Internista Nefrólogo, docente universidad pedagógica y tecnológica de Colombia

Laura Marcela Caicedo Pinto

Médica General Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Juan FitzGerald Medina Fonseca*

Daniel Esneider Mendoza Vargas*

César Andrés Morales Perdomo*

Marcela Katherine Peñaloza Rallón*

*Estudiantes Medicina UPTC

Las Gammapatías Monoclonales (GM) se definen como un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal anormal de células B o células plasmáticas con la capacidad de secretar de manera anárquica hacia la sangre un tipo específico de Inmunoglobulina, o fracciones de las mismas, estos anticuerpos tienen el potencial de mediar el daño en los diferentes órganos y sistemas. (1)

Las inmunoglobulinas (Ig) llamadas también anticuerpos, son moléculas glicoproteicas (90% polipéptidos, 10% carbohidratos) que tienen la capacidad de combinarse específicamente con un antígeno o un inmunógeno.(figura No 1)

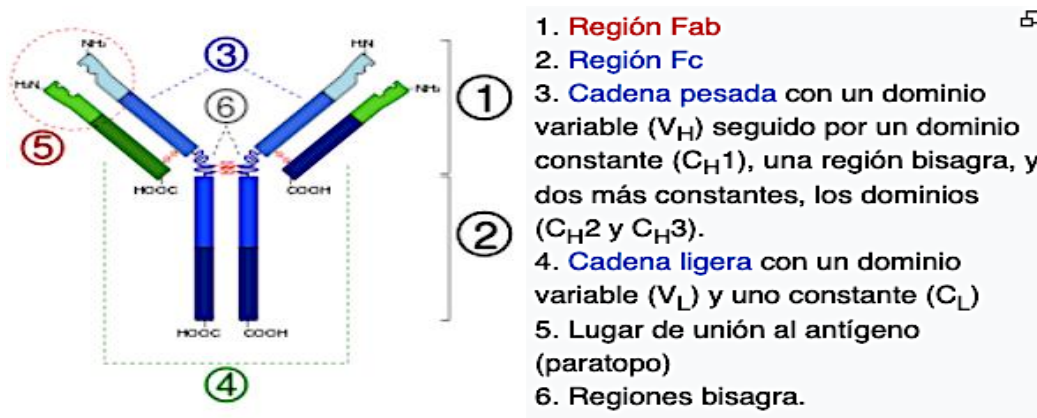


Figura No 1: Estructura básica de las inmunoglobulinas (Ig)

Cada unidad de Ig está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro y otras uniones de tipo no covalente, tras la rotura de los puentes disulfuro por sustancias de carácter reductor, como el mercaptoetanol, se individualizan las cuatro cadenas polipeptídicas y éstos atendiendo a su tamaño, son de dos tipos: de bajo peso molecular (aproximadamente 22 KD) y de alto peso

molecular (50-70 KD (dependiendo del tipo de Ig). Los polipéptidos de bajo peso molecular reciben el nombre de cadenas ligeras o cadenas L (Light) y las de alto peso molecular, cadenas pesadas o cadenas H (Heavy) por sus siglas en inglés (2) Esta estructura básica de las inmunoglobulinas puede ser igualmente seccionadas utilizando diferentes enzimas (papaína, pepsina, etc.), obteniéndose diferentes tipos de fragmentos. Cuando la fragmentación se realiza con papaína, se produce la ruptura específica de las cadenas H, en el espacio comprendido entre el puente disulfuro que las une entre sí y los que las unen a las cadenas ligeras. Obteniendo tres fragmentos: uno denominado **Fc**, que determina la actividad biológica que contiene el alotipo y determina la clase y subclase de cadena pesada y dos denominados fracciones **Fab**, que contienen el idiotipo que es el sitio por donde se une la molécula al antígeno.

Cadenas Ligeras: estructuralmente existen dos tipos de cadenas ligeras (o livianas referidas por otros autores) cadenas ligeras tipo kappa (κ) y cadenas ligeras tipo lambda (λ). las cuales se codifican específicamente en el cromosoma 2 y 22 respectivamente. En cada molécula de inmunoglobulina existirá siempre el mismo tipo de cadena kappa o lambda sin que se pueda presentar una de cada tipo en la misma inmunoglobulina.

Las cadenas ligeras están formadas por unos 200 aminoácidos con dos puentes disulfuro que unen grupos de unos cincuenta aminoácidos. Específicamente la IgG1 posee 214 aminoácidos y su estructura secundaria y terciaria están determinadas por dos puentes disulfuro intracatenarios que unen los aminoácidos 23 con el 88 y 134 con el 193. A su vez, estas cadenas ligeras tienen otro puente disulfuro intercatenario, por el cual cada una de ellas se une a una cadena pesada para constituir la unidad básica de las inmunoglobulinas. Este puente se encuentra en el último aminoácido (214) de la parte carboxílica para el tipo k y en el penúltimo para el tipo lambda (λ).

Cadenas pesadas. Estas pueden ser alfa (α), delta (δ), épsilon (ϵ), gamma (γ) o mu (μ) correspondiendo con cada clase de antígeno (3) y están compuestas por unos 440 aminoácidos, estableciéndose entre algunos de ellos puentes disulfuro (intracatenarios) que asocian unos 60 aminoácidos y que condicionan la estructura secundaria del polipéptido. Por ejemplo, las cadenas pesadas de la IgG1 poseen 440 aminoácidos y los puentes disulfuro unen el aminoácido 22 con el 96, el 144 con el 200, el 261 con el 321 y el 367 con el 425. Estas dos cadenas pesadas están unidas entre sí por puentes disulfuro intercatenarios, y que pueden ser de uno a cinco dependiendo del tipo de inmunoglobulina. En estas cadenas pesadas, y a nivel de los puentes disulfuro intercatenarios, hay una zona de unos 15 aminoácidos, de gran flexibilidad debido a su estructura y constituye lo que se denomina **zona bisagra** por donde se deforma la molécula de inmunoglobulina cuando se produce la unión con el antígeno, facilitando así su acoplamiento con éste. Estas cadenas pesadas están codificadas en el brazo largo del cromosoma 14.

Parte variable y constante de las cadenas ligeras y pesadas: Estructuralmente, las cadenas ligeras poseen dos partes: una corresponde al extremo carboxílico que diferencia las cadenas ligeras en dos tipos k y lambda (λ), y constituye la parte constante de las cadenas ligeras. La otra corresponde al extremo amínico, que es muy variable y constituye la parte variable de las cadenas ligeras (**VL**) y corresponde a la zona de interacción con el antígeno. Las partes constante y variable son

prácticamente de igual tamaño en las cadenas ligeras. También las cadenas pesadas poseen una parte variable y otra constante. Aproximadamente el tercio del extremo amínico de estas cadenas se caracteriza por ser estructuralmente muy variable, por lo que se conoce como parte variable de las cadenas pesadas (**VH**). La estructura de este fragmento, al igual que en las cadenas ligeras, depende del tipo de antígeno que reconoce, dado que este extremo también participa en la unión de la inmunoglobulina con el antígeno. Por el contrario, los dos tercios del extremo carboxílico de todas las cadenas pesadas de un mismo tipo de inmunoglobulinas poseen una estructura idéntica. De ahí que esta parte de las cadenas pesadas se conozca como parte constante de las cadenas pesadas (**CH**).

Esta parte constante difiere según la clase de inmunoglobulina de que se trate, determinando la existencia de cinco tipos de cadenas pesadas: g, a, m, d y e, definiendo además las cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE respectivamente.

Por otro lado cada cadena pesadas y ligeras están plegadas sobre sí misma, tal como se ha visto lo cual se ha podido confirmar realizando cristalografía.

Cada uno de los dominios de las cadenas está constituido a modo de “cilindros” en los que se encuentran plegados en forma de sándwich dos grupos de cadenas proteicas, una con tres cadenas polipeptídicas y la otra con cuatro, que presentan estructuras secundarias de hoja plegada b.(figura No 2)

Isotipos

Los genes que codifican para las distintas variantes isotípicas están presentes en todos los individuos sanos, es decir, todos los individuos poseemos los genes g1, g2, g3, g4, m, a1, a2, d, e, k y l; que codifican respectivamente para las regiones constantes G1, G2, G3, G4, M, A1, A2, D y E de las cadenas pesadas y para las regiones kappa y lambda de las cadenas ligeras. Existen cinco isotipos de cadena pesada (M, G, A, D y E) y dos de cadena ligera (k y λ). luego el isotipo de una determinada inmunoglobulina puede ser G1 lo que traduce que dicha inmunoglobulina es de la clase G y subclase 1, que a su vez puede tener unas cadenas ligeras del isotipo kappa o lambda. (4-5)

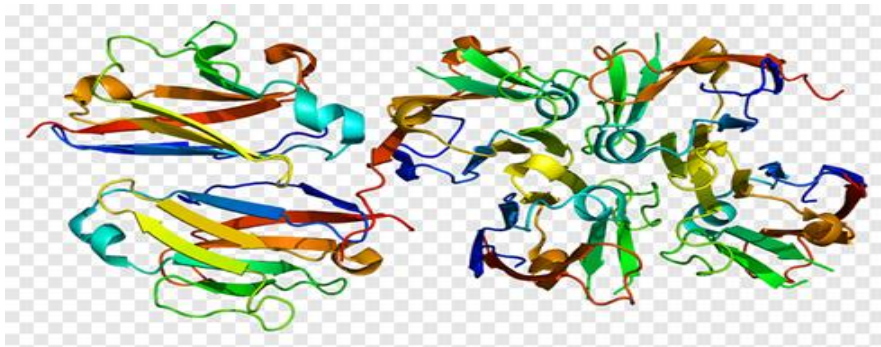


Figura No 2: Estructura tridimensional de Las inmunoglobulinas

En las GM, las proteínas secretadas pueden constar de cadenas ligeras y pesadas unidas (inmunoglobulinas), cadenas ligeras aisladas o, excepcionalmente, solamente cadenas pesadas.

Existe una amplia variedad de patologías benignas y malignas que se relacionan con las GM. Entre las malignas se puede mencionar el Mieloma Múltiple (MM) sintomático o asintomático, la Macroglobulinemia de Waldenstrom, Plasmocitoma, síndromes linfoproliferativos como Linfoma y Leucemia Linfocítica Crónica, y Amiloidosis. Las afecciones benignas asociadas comprenden trastornos inmunes como la Crioglobulinemia, Síndrome de Sjögren, trastornos endocrinológicos como el Hiperparatiroidismo y la Tiroiditis de Hashimoto, Hematológicos como la Púrpura Fulminante y Púrpura de Schönlein-Henoch. De igual forma se pueden encontrar GM asociadas a procesos pulmonares, hepáticos o infecciosos.(6)

En muchos pacientes la Gammapatía puede cursar asintomática, siendo un hallazgo incidental cuando se realizan otros exámenes de rutina. En estos casos, cuando se confirma la existencia de GM sin presencia de alguna alteración maligna, se denomina Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) y se confirma si se obtienen los siguientes resultados en análisis de laboratorio: <3g/ dl de proteína M (proteína monoclonal), <10% de células plasmáticas en médula ósea y falta de evidencia de daño orgánico maligno. Aunque la GMSI es benigna por sí misma, puede ser precursora de malignidad. De hecho, se ha encontrado que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple tenían previamente una GMSI.(7)

Las Gammapatías Monoclonales pueden alterar muchos órganos y sistemas, lo que se ha llamado GM de significancia clínica (GMSC). Las afecciones más comúnmente relacionadas son: renal, neurológica, autoinmune, ocular, enfermedades infecciosas y trastornos sanguíneos como diátesis hemorrágica y enfermedad tromboembólica. Cuando existe enfermedad renal circunscrita en cualquiera de las patologías antes mencionadas (más comúnmente en el Mieloma Múltiple y otras patologías malignas), se trata de una Gammapatía Monoclonal de Significado Renal, lo que requiere de biopsia del riñón para identificar con exactitud la enfermedad asociada con el daño renal, como Glomerulonefritis Crioglobulinémica tipo I y II, Tubulopatía Proximal de Cadena Ligera, Enfermedad por Depósitos de Inmunoglobulina Monoclonal, entre muchos otros.(8)

Es de notar que no todas las Gammapatías cursan con daño renal, por lo que para poder diferenciarlas de aquellas las cuales si esta presente la lesión se adoptó desde el año 2012 el término de Gammapatías monoclonales de significancia renal (GMSR), que su vez indica que la inmunoglobulina monoclonal o la proteína M tiene la capacidad de depositarse y/o producir daño en cualquiera de las estructuras renales (glomérulo, túbulo, intersticio o los vasos renales) y que pueden o no requerir tratamiento hematológico. Esto no solo facilita conocer si produce o no un daño sistémico específico, sino que también permite el uso de herramientas diagnósticas y de tratamientos mejor orientados, sobre todo, a controlar la síntesis y secreción de las proteínas M. (9)

EPIDEMIOLOGÍA

La Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto es la afección premaligna más común en personas mayores en todo el mundo. Su prevalencia varía entre diferentes países y de acuerdo a factores como raza, sexo, edad, antecedentes familiares y estado inmunológico, entre 0.05% y 6.1%. Esta aumenta considerablemente con la edad después de los 50 años. La incidencia anual se encuentra entre 4 y 15 casos por cada 100.000 habitantes. Pero al igual que la prevalencia, aumenta con la edad, pudiendo alcanzar 169 casos por cada 100.000 en la población mayor de 80 años.

Las GMSI tienen cierta probabilidad de progresar hacia una Gammapatía maligna, principalmente hacia Mieloma Múltiple o Linfoma; la tasa de malignización es de aproximadamente 1% anual. Además, la GMSI aumenta el riesgo de muerte por otras causas como infecciones bacterianas, enfermedad isquémica cardíaca, Amiloidosis, enfermedad hepática y renal.⁽²⁻⁷⁾

FISIOPATOLOGÍA

El manejo renal de las proteínas monoclonales es variable; las cadenas ligeras y las cadenas pesadas truncadas se filtran libremente a través del glomérulo debido a su pequeño peso molecular, pero las moléculas de inmunoglobulina intactas quedan atrapadas en el glomérulo. Las cadenas ligeras son normalmente internalizadas por las células tubulares proximales a través de endocitosis mediada por receptores, para luego ser degradadas en el sistema lisosómico, lo que da lugar a cantidades muy pequeñas de cadenas ligeras libres en la orina. Por lo tanto, la lesión renal resultante de la presencia de moléculas de inmunoglobulina intactas se limita al glomérulo, mientras que las cadenas ligeras y las cadenas pesadas truncadas pueden afectar potencialmente a cualquiera de los compartimentos renales.⁽²⁾ (figura No 3)

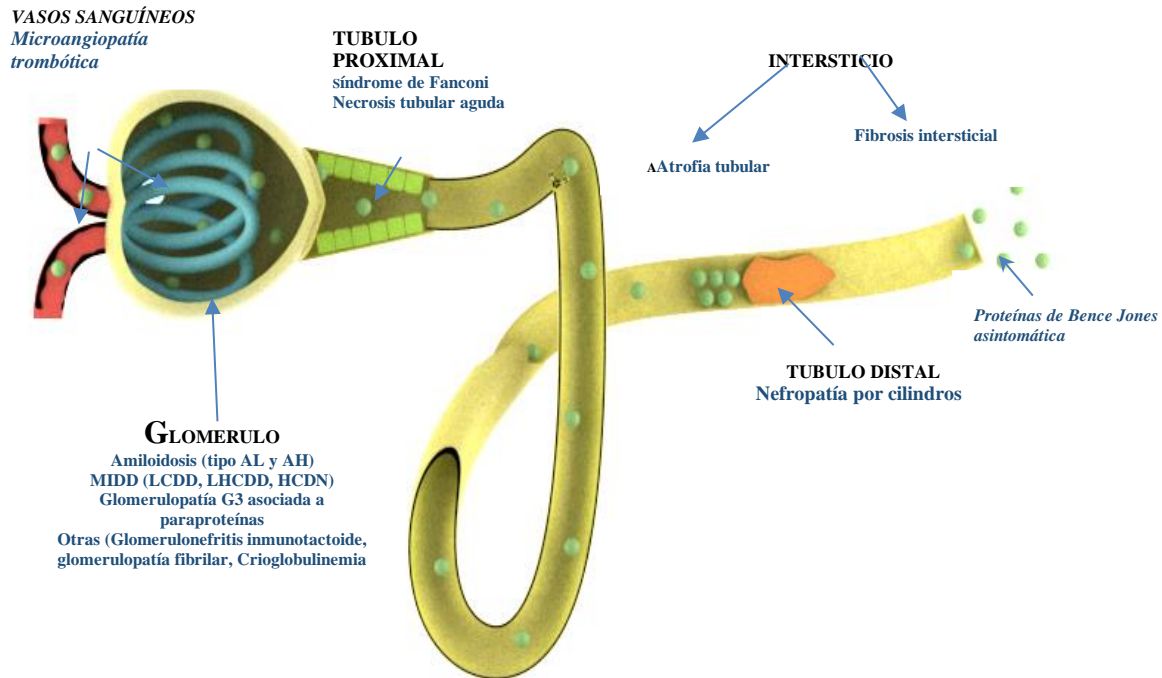


Figura No 3: Patrón de compromiso renal en las gammopatías

Lesión glomerular.

Las moléculas de inmunoglobulina intactas, cadenas pesadas truncadas y ligeras depositadas interactúan con las células glomerulares residentes y activan las vías de señalización que dan lugar a la inflamación y lesión de los tejidos. Las cadenas ligeras amiloidógenas (λ VI) en la Amiloidosis AL cambian las propiedades de las células mesangiales a un tipo de macrófago generando su endocitosis. Como resultado de su naturaleza intrínsecamente anormal, las cadenas ligeras son parcialmente digeridas, convertidas en fibrillas después de un mal plegado, y finalmente secretadas extracelularmente depositándose en asociación con otros componentes (apolipoproteína, proteína amiloide sérica) como fibrillas amiloides. Las metaloproteinasas de matriz también aumentadas, han estado implicadas en la destrucción de la matriz mesangial. Las cadenas ligeras (λ IV) de la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (LCDD) convierten las células mesangiales en miofibroblastos, que a su vez segregan matriz mesangial excesiva, y un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), lo que da lugar al aspecto membranoproliferativo de la glomeruloesclerosis nodular. Un subconjunto de glomerulonefritis membranosa (GNM) muestra una restricción de la cadena ligera, generalmente κ en la biopsia renal.

Aunque la etiología y patogénesis de la glomerulonefritis membranoproliferativa por depósitos de inmunoglobulinas (PGNMID) es poco clara, se postula que la glomerulonefritis puede surgir en el curso de una respuesta inmune anormal que estimula la proliferación de la célula B clonal y la producción de IgG Monoclonal que se autoagrega y deposita en el glomérulo. La IgG3 es el subtipo de IgG más

común identificado en la inmunofluorescencia. La propensión de esta a depositarse dentro de los glomérulos puede explicarse por su alto peso molecular, carga positiva, capacidad de autoagregarse y capacidad de fijar el complemento.

Los mecanismos de lesión glomerular en otras lesiones de GMSR, como la glomerulonefritis inmunitactoide (ITG), glomerulopatía fibrilar (FG), glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) con inmunoglobulina monoclonal, y la glomerulonefritis crioglobulinémica son poco conocidos. En particular, la mayoría de los casos de FG demuestran el depósito glomerular de inmunoglobulina policlonal. (10-11-12)

Lesión tubulointersticial.

Estas estructuras pueden verse afectados tanto por cadenas ligeras (muy a menudo κ) producidas en exceso, o rara vez, por cadenas pesadas truncadas, que pueden filtrarse a través del glomérulo. Cuando la capacidad de resorción de los túbulos es superada por el exceso de cadenas ligeras, éstas se acumulan en el epitelio tubular proximal y resisten la degradación por las proteasas lisosómicas. La interferencia con la función lisosomal, conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno, inflamación sostenida y estrechamiento tubular, llevando al daño tubular proximal inducido por cadenas ligeras (LCPT) que resulta en una capacidad de resorción alterada, con o sin síndrome de Fanconi (FS) y lesión tubular aguda. Puede acompañarse de insuficiencia renal progresiva al momento del diagnóstico o desarrollarla en el transcurso de la enfermedad.

Se han descrito dos variantes morfológicas principales de la LCPT con y sin inclusiones.

LCPT con inclusiones: que suelen ser son romboidales, en forma de aguja, eosinófilas, rectilíneas (periódicas ácido-Schiff [PAS] negativo) se encuentran mediante microscopía óptica (LM). Los depósitos de cadenas ligeras κ pueden demostrarse mediante inmunofluorescencia, especialmente en las secciones tratadas con digestión de pronasa. Esta puede asociarse frecuentemente con síndrome de Fanconi.

En la lesión tubular proximal sin inclusiones, los hallazgos característicos en la microscopia de luz son gran número de vacuolas o gotas, necrosis de las células tubulares, desprendimiento, y blanqueamiento apical. En la microscopía electrónica se demuestra gotas citoplasmáticas y vacuolas, y a diferencia de las anteriores no se documentan inclusiones cristaloides. Las cadenas ligeras λ podrían ser la causa en un tercio de los casos. La frecuencia de este subtipo es variable (13%- 77%).

Mecanismos indirectos

La proteína monoclonal no puede demostrarse en la biopsia de riñón en ciertas entidades de las GMSR, lo que apoya un papel indirecto de las proteínas monoclonales en la patogénesis. Bajo esta categoría, se incluyen tres entidades a saber. La glomerulonefritis por C3 (C3GN), Microangiopatía trombótica (TMA) y

síndrome POEMS. Las dos primeras entidades son el resultado de que la GM se comporta como un autoanticuerpo.⁽¹⁰⁾

C3GN y TMA.

LA C3GN, se caracteriza por depósitos renales dominantes de C3 en la inmunofluorescencia y, frecuentemente con un patrón histológico membranoproliferativo. La Glomerulonefritis C3 (C3GN) y la TMA son el resultado de la disregulación de la vía alternativa del complemento. Recientemente se describió una prevalencia inusualmente elevada de la GM en pacientes con C3GM y TMA en comparación con la población general. Se considera que la proteína monoclonal actúa como autoanticuerpo contra las proteínas reguladoras del complemento, especialmente el factor H, o como estabilizador de la C3 convertasa (factor nefrítico C3), lo que da lugar a una activación sostenida de la vía alterna del complemento C3. Estos mecanismos pueden coexistir en el mismo paciente.

Los mecanismos de la gammagrafía monoclonal asociada a la TMA no se entienden completamente. Los casos que se han reportado involucran a los inhibidores de ADAMTS13 o componente del complemento (anticuerpo anti-factor H) y se presentaron con características de púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) y la TMA; estos casos han resuelto con el tratamiento de la GM.

Otros mecanismos también sugeridos relacionan las interacciones entre la inmunoglobulina monoclonal y el factor Von Willebrand o la glicoproteína de membrana plaquetaria 1b. Parece probable que las proteínas monoclonales puedan imitar los comportamientos de las inmunoglobulinas policlonales que están involucradas en la patogénesis de TTP y aHUS.

Las paraproteínas por otro lado interactúan con los glóbulos rojos incrementando su viscosidad interna y reduciendo su deformabilidad, lo que crea disturbios en la microcirculación y procesos trombóticos. ⁽¹⁰⁻¹¹⁻¹³⁾

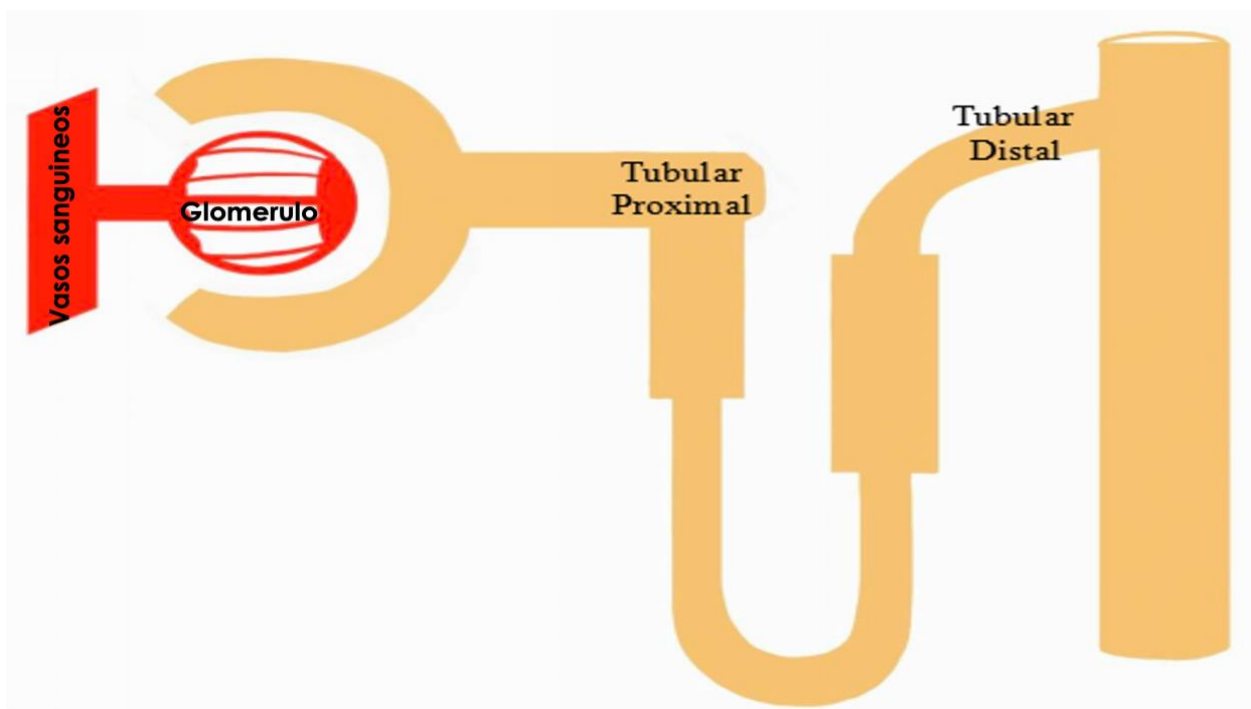
El síndrome de POEMS

Síndrome acrónimo de polineuropatía (P) principalmente motora, organomegalias(O), endocrinopatías (E) proteínas monoclonales (M) y manifestaciones cutáneas (S) que pueden ser rash, vitiligo, entre otras. Se han descrito Microangiopatías trombóticas, las cuales se cree están mediadas por el factor de crecimiento endotelial vascular liberado por los clones de células plasmáticas.

CLASIFICACIÓN

Las Gammapatías monoclonales de significado renal (GMSR) se han clasificado de diferentes maneras, la más utilizadas se basa en la región del parénquima renal que se ve afectado. (Glomerular, túbulo intersticial o vascular). ⁽¹⁴⁾ Es común que existan depósitos en más de uno de estos compartimentos, por lo cual se pueden subdividir en daño único o combinado. Las enfermedades incluyen; amiloidosis relacionada con Ig (AL, AH, AHL), enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD), Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgG monoclonal (PGNMID),

glomerulonefritis C3 (C3GN), Glomerulonefritis inmunitactoide (ITG), entre otras. (2) El daño renal se puede dar de formas directas como el depósito de la proteína M, o formas indirectas como la activación anormal en la vía alterna del complemento. La **figura 4** muestra las distintas lesiones que se pueden presentar en cada compartimento. Revisemos las distintas patologías pertenecientes a las GMSR.(14)



Vascular	Glomerular	Túbulo-intersticial	
Amiloidosis (AL, AH, AHL) MIDD (LCDD/HCDD/HLDD)	Amiloidosis (AL, AH, AHL) MIDD (LCDD/HCDD/HLDD) PGNMID (IgG, IgA, IgM)	Túbulo Proximal	Túbulo Distal
	Glomerulopatía C3 (GC3) Glomerulopatía inmunitactoide	Tubulopatía proximal por cadenas ligeras Histiocitosis por almacenamiento de cristales	Amiloidosis (AL, AH, AHL) MIDD (LCDD/HCDD/HLDD)
	GN Crioglobulinemia (tipos I and II) Glomerulonefritis fibrilar,	Amiloidosis (AL, AH, AHL) MIDD (LCDD/HCDD/HLDD)	
	Microangiopatía trombótica		

Figura 4. Clasificación GMSR con base al sitio de depósito de proteínas monoclonales en estructuras renales. Modificado del Esquema original de Amaador et al. (2019).

Amiloidosis relacionada con inmunoglobulina (AL, AH, AHL))

Esta Gammapatía se puede presentar en cualquiera de los 3 compartimentos y tiene tres variaciones: Amiloidosis de cadenas pesadas (AH), Amiloidosis de cadenas ligeras (AL), y Amiloidosis de cadenas pesadas y ligeras (AHL). Es una enfermedad sistémica y la mayoría de los pacientes presentan afectación de 2 a 4 órganos. Los depósitos más frecuentes son de isotipo. En la biopsia renal: se reconocen depósitos eosinofílicos que tiñen pobremente con PAS y plata. Característicamente tiñen con rojo Congo. La inmunofluorescencia permite la identificación de cadenas livianas o pesadas. En la Microscopía electrónica: se observan fibrillas sólidas y de disposición aleatoria, diámetro entre 7-12 nm. Los depósitos están presentes en mesangio, intersticio y paredes de vasos. En la membrana basal glomerular (MBG) se aprecian espículas. (15)

Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD)

Al igual que en la Amiloidosis, se puede encontrar en los 3 compartimentos. La MIDD se puede subclasificar según la composición de los depósitos. Esto incluye la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD, por depósitos de cadenas pesadas (HCDD) y por depósitos de cadenas ligeras y pesadas (LHCDD). Esta última siendo la forma más común de presentación.(16)

Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgG monoclonal (PGNMID)

Esta afecta el glomérulo, depositando IgG monoclonal, siendo la principal IgG3 kappa (κ) seguido por IgG1. Raramente se deposita IgA e IgM. Puede generar un patrón tipo glomerulonefritis proliferativa endocapilar, membranoproliferativa o mesangioproliferativa con depósitos de Ig monoclonal, electro-densos no organizados.(17)

Glomerulopatía C3 (C3GM)

Se considera una patología primaria del sistema del complemento. Existe una disregulación de la vía alternativa del complemento causando la sobreproducción de C3 y su posterior depósito en el glomérulo. El riñón es el órgano más afectado. Se caracteriza por el depósito exclusivo de C3 a nivel glomerular en la inmunofluorescencia (IF) en ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y otros componentes de la vía clásica del complemento (C1q y C4). En la microscopía óptica (ML) suelen presentar un patrón histológico compatible con una glomerulonefritis membranoproliferativa. En la microscopía electrónica (ME) se observan depósitos electrodensos, mesangiales, intramembranosos y/o subepiteliales. Se trata de una enfermedad poco frecuente, que engloba tanto la enfermedad por depósitos densos (DDD) como la glomerulonefritis por C3 (C3GN). Ambas se deben a una alteración en la regulación en la vía alternativa del complemento que conlleva un exceso de actividad.(18-19)

Glomerulonefritis fibrilar (FG) y glomerulonefritis inmunotactoide (ITG))

La glomerulonefritis fibrilar (GF) e inmunotactoide (ITG) forman parte de las denominadas enfermedades renales de depósito no amiloides, Son patologías poco frecuentes 1% y 0.2% respectivamente de todas las biopsias renales. Característicamente muestran un patrón similar a la amiloidosis con proliferación mesangial y engrosamiento de la pared capilar, pero a diferencia de esta rara vez se ve comprometido el intersticio, los vasos sanguíneos ni los túbulos. Y además la característica más importante es su negatividad para amiloide en las coloración de rojo congo y tioflavina T. Los depósitos son PAS positivos y negativos para plata metenamina.

En la glomerulonefritis fibrilar (FG) el patrón de inmunofluorescencia que ocurre en el 95% de los casos se corresponde con los hallazgos de la ultraestructura la cual es imprescindible para su diagnóstico. En el 95% suelen ser positivas para IgG y C3 60% para IgM y 30% para IgA. Ambas cadenas Kappa y lambda son positivas en la gran mayoría de los pacientes.

La ultraestructura de la FG se caracteriza por la presencia de pequeñas fibrillas de aspecto sólido con tamaño entre 10-20 nm siendo de mayor tamaño que el amiloide (6-10 nm) dispuestas al azar.

En la variante inmunotactoide (ITG) las microfibrillas son mucho más grandes 30 nm y característicamente están dispuestas en empalizada. Típicamente los depósitos fibrilares se distribuyen a nivel del mesangio y en las paredes capilares en los espacios subendoteliales y subepiteliales y se corresponden con los sitios marcados en la inmunofluorescencia.(20-21)

Glomerulonefritis asociada a Crioglobulinemia (tipo I y II)

Las crioglobulinemias son vasculitis sistémicas que se originan por la presencia de inmunoglobulinas que se precipitan a temperaturas menores de 37 grados, y se convierten en insolubles. El depósito de éstas genera inflamación de pequeños y medianos vasos, dando lugar a activación del complemento lo cual es coadyuvado por la expansión clonal de los linfocitos B. Las alteraciones renales suelen ser tardías, y consiste en una glomerulonefritis progresiva. El tipo histológico más frecuentemente encontrado es la glomerulonefritis membrano proliferativa difusa en el 80% de los casos, seguida de la proliferativa mesangial, membranosa y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La presentación con insuficiencia renal aguda, acidosis tubular renal y necrosis papilar son manifestaciones más raras.

Se describe clásicamente tres tipos el tipo I donde la macroglobulinemia de Waldenström es la más importante causa de la misma. Los tipos II y III o crioglobulinemias mixtas están fuertemente relacionados con virus principalmente el de la hepatitis C. (13-21)

Gammopatía monoclonal asociada a la Microangiopatía trombótica

Esta gammopatía se caracteriza por la acumulación de trombos en el glomérulo y se ha encontrado presente en pacientes con microangiopatía trombótica (MAT). Es una patología glomerular mediada por la activación del complemento por inmunocomplejos. Se cree que esta actúa como un desencadenante asociado con

otras patologías de base. Puede encontrarse como una enfermedad de novo o como una enfermedad recurrente postrasplante.⁽²³⁾

Tubulopatía proximal por cadenas ligeras

Como su nombre lo indica, afecta el túbulo proximal y es una de las gammapatías asociadas a proteinuria. La lesión se presenta como consecuencia de la filtración excesiva de cadenas ligeras. Puede cursar o no con síndrome de Fanconi e Histiocitosis por almacenamiento de cristales

La histiocitosis se produce como resultado de las propiedades fisicoquímicas únicas de un grupo de cadenas ligeras kappa que resisten la proteólisis dentro de los lisosomas, y tienen la propensión a agregarse en estructuras cristalinas acumulándose en los lisosomas e histiocitos dentro del intersticio. (14)

Otra forma de clasificación de las GMSR depende de la forma de depósito, dividiéndose en depósitos organizados y no organizados. Adicionalmente, los depósitos organizados se pueden subdividir en fibrillas, microtúbulos y cristales.

(Figura No 5)

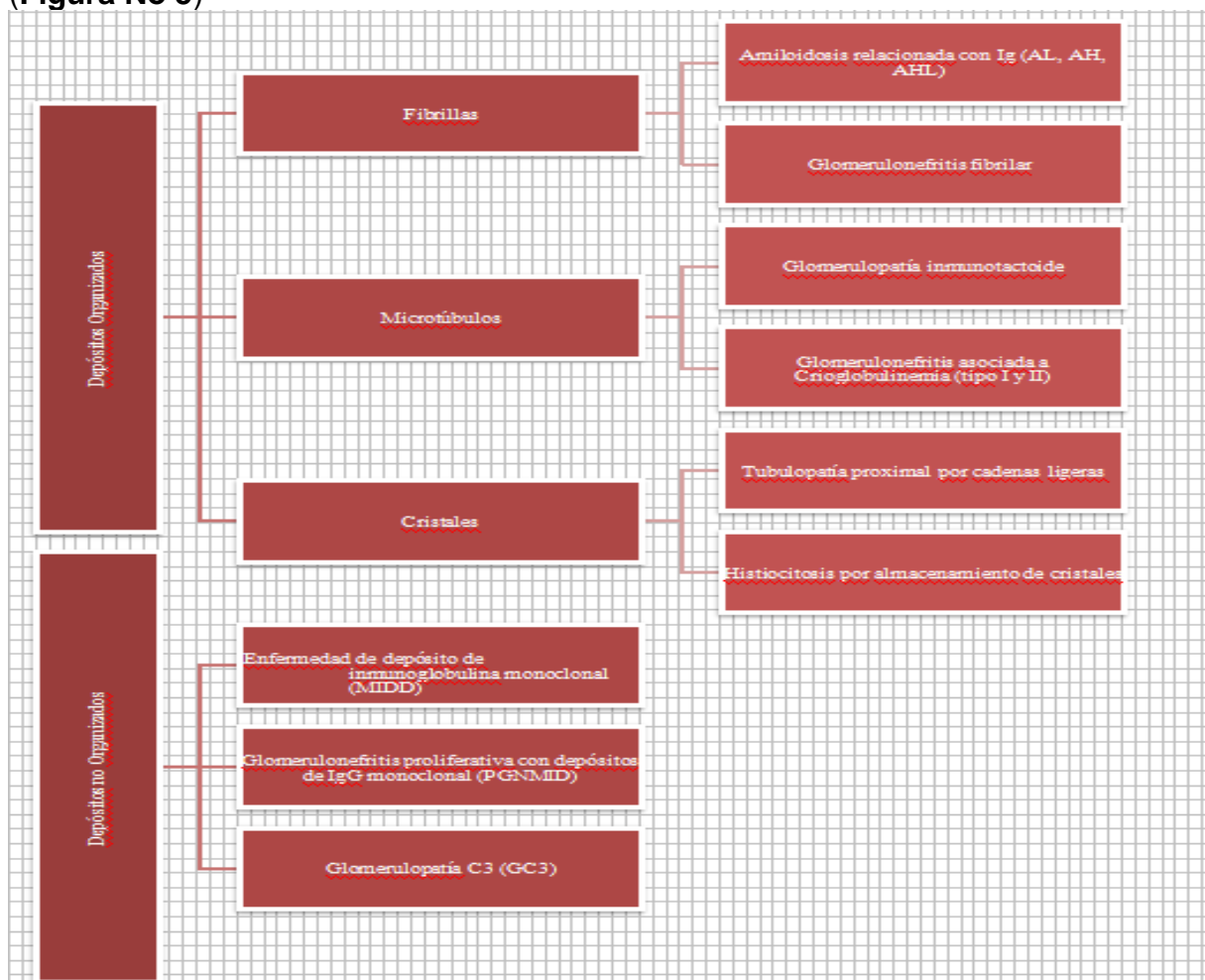


Figura 5: Clasificación de GMSR según el depósito. (Modificado del esquema original de Caravaca et al.)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El abordaje de las gammopatías monoclonales (GM) requiere de cierta pericia diagnóstica. Más allá de la tríada típica de anemia, hipercalcemia y daño renal que identifican al mieloma múltiple, es necesario considerarlas ante la presencia de un sin número de síntomas y signos como la falla cardíaca, fenómenos de hipercoagulabilidad con trombosis, alteraciones neurológicas como las polineuropatías, presentaciones con alteraciones de la función renal, síndrome nefrótico, hematuria y/o deterioro de la función ya sea aguda o crónica, alteraciones ácido base como acidosis metabólica de origen no determinado entre otras.

Debe recordarse que el daño renal es directamente proporcional a la gravedad y tipo de daño causado por los diferentes depósitos. En el caso del depósito de inmunoglobulinas, además de las lesiones se pueden desencadenar procesos inflamatorios por el gran peso molecular de estas al depositarse en el glomérulo.

En muchos de los casos la presentación clínica va acompañada de un patrón de proteinuria, microhematuria, síndrome nefrótico y grados variables de alteración de la función renal. Recordando que estas enfermedades pueden afectar otros órganos y sistemas, adicional al cuadro renal.

La amiloidosis relacionada con inmunoglobulina es una enfermedad sistémica y cuyo depósitos puede afectar a un gran número de órganos; además del cuadro de proteinuria y síndrome nefrótico, también puede presentar edema que no solo es por el compromiso renal sino por insuficiencia cardíaca congestiva. Otros síntomas a nivel sistémico incluyen; dolor torácico, pérdida de peso, uñas quebradizas, macroglosia, púrpura periorbitaria, hipotensión ortostática, diarrea o estreñimiento.

La enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD) también presenta proteinuria, síndrome nefrótico, microhematuria y grados variables de insuficiencia renal. Se asocia en gran medida con pacientes que padecen de mieloma múltiple. Además puede ocasionar hipertensión y síntomas extrarrenales en el corazón, pulmón e hígado.

La glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos de IgG monoclonal (PGNMID) se asemeja clínicamente con la MIDD pero sin las manifestaciones extrarrenales. Causa un cuadro típico de daño renal y se asocia con un mal pronóstico. Adicionalmente, puede presentar hipocomplementemia de C3 por activación de la vía alterna del complemento. Aun en pacientes con trasplante de riñón la recurrencia de esta enfermedad es común. (24)

La glomerulonefritis fibrilar (GF) y la gammopatía inmunotactoide (ITG) suelen describirse conjuntamente por las similitudes en la presentación clínica. Según estudios realizados, las diferencias se basan principalmente en la histología. Todos los pacientes tienen proteinuria y más del 60% en rango nefrótico. Además del patrón, normalmente presenta hipertensión (70% de los casos). Se asocian con enfermedades como cáncer, hepatitis C y lupus eritematoso sistémico.

La tubulopatía proximal por cadenas ligeras (LC TP) puede presentarse con o sin síndrome de Fanconi dependiendo del daño del túbulo proximal.(25) Esto causa

alteraciones de los cotransportadores afectando la absorción de electrolitos, glucosa, aminoácidos y fosfatos con la consiguiente acidosis metabólica, glucosuria, aminoaciduria, e hiperfosfaturia. (26)

La histiocitosis por almacenamiento de cristales puede presentar proteinuria con o sin síndrome nefrótico. Otros sitios donde se almacenan sus depósitos son la médula, pulmón y córnea con sus correspondientes manifestaciones.

La glomerulonefritis asociada a Crioglobulinemia (tipo I y II) tiene una gran variedad de manifestaciones adicionales además del cuadro típico de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Con frecuencia presentan síndrome de hiperviscosidad que incluye cefalea, vértigo, visión borrosa, pérdida auditiva y epistaxis. Esto se acompaña de fenómeno de Raynaud, acrocianosis, necrosis cutánea y úlceras en la región distal del cuerpo. Las manifestaciones causadas por la vasculitis inmunomediada incluyen; púrpura de la piel, artralgia y neuropatía entre otros.(2-27)

DIAGNÓSTICO

Una vez se tenga la sospecha clínica de que algún paciente pueda presentar una GM, se debe proceder a la demostración e identificación en plasma y/o orina, mediante técnicas que permitirán caracterizar la naturaleza y el grado de extensión del clon celular que está causando la GM. La electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación en sangre y orina de cadenas ligeras son las técnicas de laboratorio usadas inicialmente en todo paciente con sospecha de la enfermedad. Estas permiten identificar la presencia de bandas monoclonales en la banda gamma. Es importante recordar que siempre se deben solicitar ambos estudios, puesto que algunos pacientes no presentan el pico electroforético gamma, pero la inmunofijación de cadenas ligeras en sangre y orina si puede demostrar elevación en sus niveles.(28)

Electroforesis de proteínas séricas

Es una técnica útil en la identificación inicial de las bandas monoclonales, la cual se basa en la separación de proteínas séricas mediante la aplicación de corrientes eléctricas en el suero que ha sido previamente preparado en un tipo de papel tratado con gel de agarosa. Una vez realizado el procedimiento se identifican las proteínas séricas separadas en 5 grandes bandas: albúmina, alfa 1-globulinas, alfa-2 globulinas, Beta- globulinas (Beta-1, Beta-2) y Gamma-globulinas (zona gamma). La zona de importancia clínica en este caso es la zona gamma, porque es la banda a donde generalmente migran las inmunoglobulinas. (28)

Luego de realizar la espectrometría, la observación de una banda monoclonal (banda M) que clásicamente se dibuja como un pico alto y delgado (**figura No 6**) en la zona gamma, indica la posible presencia de gammapatías monoclonales. También se con menor frecuencia las paraproteínas pueden migrar a la zona beta

y aún más infrecuentemente a la zona alfa. La prueba de electroforesis tiene la capacidad de detectar niveles de inmunoglobulinas, de 0,2 – 0,5 g/L con una sensibilidad del 82%.⁽²⁹⁾ La paraproteínas que más comúnmente se encuentra es la IgG, seguido de IgA, cadenas libres y raramente IgD.

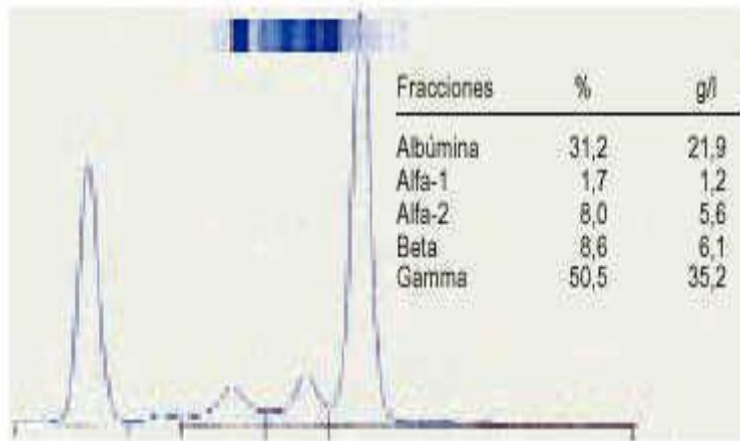


Figura 6: Electroforesis de proteínas séricas en un paciente con pico monoclonal gamma.

Se han reportado GM con niveles séricos de proteínas monoclonales inferiores a los que pueden ser detectados con electroforesis. En este caso, el diagnóstico se basa en los hallazgos de la biopsia renal tratada con inmunohistoquímica. Siendo muchas veces un hallazgo incidental cuando no se sospecha de la gammapatía previa a la indicación de la biopsia.

Además de la electroforesis de proteínas séricas, también se puede utilizar electroforesis de orina, para confirmar la presencia de paraproteínas además para determinar daño renal secundario a la enfermedad.⁽²⁸⁾

Estudios de Inmunofijación en suero y orina

Una vez se confirma la presencia de una banda Monoclonal en la electroforesis, o ante sospecha alta, aun siendo la electroforesis negativa, se debe realizar la inmunofijación de proteínas para analizar la migración electroforética en gel de agarosa de las diferentes inmunoglobulinas o fracciones de las mismas. Para ello se utilizan reacciones antígeno-anticuerpo con cinco anticuerpos monoclonales específicos: anti-gamma (detecta cadenas gamma pesadas), anti mu (detecta cadenas pesadas mu), anti-alfa (detecta cadenas pesadas alfa), anti-kappa (detecta cadenas ligeras kappa) y anti lambda (cadenas ligeras lambda), estas se precipitan por la acción de anticuerpos específicos para cada una de ellas. Este proceso es necesario para identificar el isótopo específico de la paraproteína monoclonal involucrada, pero no para cuantificar la proteína M, que es medida mediante la electroforesis. ⁽²⁹⁾ **(Figura 7).**

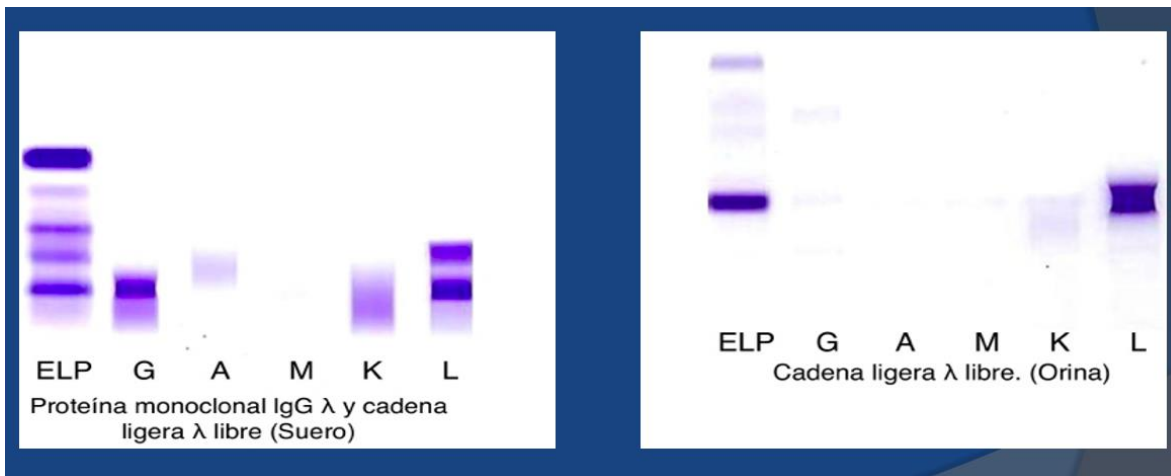


Figura 7. Inmunofijación de cadenas ligeras en sangre y orina.

Cadenas ligeras libres (CLL)

Se debe recordar que la detección de cadenas ligeras la electroforesis y la inmunofijación son poco sensibles teniendo para rangos inferiores a 150 g/L pues no proporcionan resultados cuantitativos adecuados. En la actualidad se dispone de métodos de inmunoensayo (inmunonefelometría) que permiten detectar y cuantificar incluso cantidades pequeñas de cadenas ligeras libres κ y λ de forma independiente (nivel de sensibilidad hasta 2-4 mg/L), permitiendo calcular así la relación entre ambas ($\kappa:\lambda$), los cuales son de gran utilidad para detectar y cuantificar las cadenas ligeras libres monoclonales en suero en casos en los cuales existe una alta sospecha de un proceso linfoproliferativo sin alteraciones en la electroforesis ni en la inmunofijación, como puede pasar en casos oligosecretorios de mieloma múltiple, de amiloidosis sistémica AL o de enfermedad por depósito de cadenas ligera.

Mediante inmunoanálisis nefelométrico se mide las concentraciones de las CLL usando anticuerpos policlonales contra los epítopes circulantes de cadenas ligeras. Las cadenas ligeras libres normalmente se producen en las células plasmáticas. Un individuo sano puede sintetizar alrededor de 500 mg de CLL por día y el exceso de estas es rápidamente depurado por el riñón. Estas proteínas tienen una vida media de aproximadamente 2 a 6 horas, que es extremadamente corta si se compara con la vida media de Igs intactas (IgG: 23 días, IgA: 5.8 días, IgM: 5,1 días, IgD: 2.8 días, IgE: 2.1 días). (30).

Se recomienda la medición de concentraciones de CLL kappa y lambda, además de usar el cociente de concentraciones de las cadenas Kappa-lambda para la detección de desbalances entre la síntesis y la degradación o eliminación de las mismas. En pacientes normales, el rápido aclaramiento renal de kappa sitúa la media del cociente de aclaramiento kappa/lambda en 0,9 (0,26-1.65). Esto es debido a que las cadenas lambda poseen mayor peso molecular, lo que dificulta su depuración. Es por esto que cuando existe compromiso renal se produce un cambio en la relación de concentraciones entre las CLL kappa/lambda. Aunque no existe un rango establecido para cada estadio de la insuficiencia renal, se acepta una

oscilación entre 0,37 y 3,17. (2)

Una vez establecido el diagnóstico, el seguimiento de los pacientes con GMSR consiste en la monitorización constante de los componentes monoclonales circulantes mediante proteinogramas (electroforesis), que demostrará la progresión de la enfermedad, además de la efectividad del tratamiento instaurado. (29)

Biopsia renal

La decisión de realizar una biopsia renal será consideracion del nefrólogo y del grupo tratante, sin embargo, se considera necesaria la realización de esta en cualquiera de las siguientes circunstancias clínicas:

- Pacientes con gammapatía monoclonal y enfermedad renal inexplicable
- Aquellos con factores de riesgo conocidos de enfermedad renal crónica pero un curso clínico atípico
- Pacientes con enfermedad renal y gammapatía monoclonal <50 años

La patología deberá incluir microscopía óptica (incluyendo tinción de las secciones de parafina con hematoxilina y eosina, ácido periódico-Schiff, tricrómico de Masson, metenamina de Jones plata y rojo Congo). Los estudios de inmunofluorescencia realizados en tejido congelado deben incluir tinción para IgG, IgM, IgA, Cadenas ligeras C1q, C3 y κ y λ . Finalmente, se debe realizar una microscopía electrónica para la demostración de las inclusiones o cristales en caso de que se encuentren presentes.

El diagnóstico de lesiones asociadas a MGSR requiere la integración de las alteraciones morfológicas observadas en microscopía óptica con los hallazgos de inmunohistoquímica (inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa) y estudios de microscopía electrónica, así como la correlación con el paciente antecedentes médicos y resultados de laboratorio.(30-31)

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de las GMSR deberán concentrarse en la supresión rápida de la inmunoglobulina monoclonal que es la causal de la afectación renal. La mejor opción dentro del armamentario terapéutico es la quimioterapia dirigida contra el Clon de células plasmáticas productoras de la inmunoglobulina tóxica.

Cuando se trata la lesión renal, los pacientes con GMSR deben ser controlados conjuntamente por un nefrólogo y hematólogo, para cuantificar la proteinuria y creatinina sérica, determinando cifras de hipertensión, y hacer seguimiento de los compromisos hematológicos y renales.

Dependiendo de la línea monoclonal detectada, los tratamientos pueden encaminarse de diferentes formas. Si se detecta la presencia de IgG o IgA, que generalmente corresponden a clones de células plasmáticas, el tratamiento irá encaminado hacia esquemas utilizados en el mieloma múltiple. Esto incluye; talidomida/dexametasona – melfalan/prednisona - lenalidomida-dexametasona o bortezomib. En caso de detectar IgM, el tratamiento se encamina al uso de esquemas terapéuticos útiles en la enfermedad de Waldenström contra células

linfoplasmocitarias. Por ejemplo, Rituximab/dexametasona/ciclofosfamida - Rituximab/bendamustina - Rituximab/bortezomib.(32)

Es importante siempre tener presentes los niveles de toxicidad y efectos sobre la función renal de cada fármaco administrado. Se debe evitar al máximo medicamentos nefrotóxicos, principalmente si la función renal se detecta alterada. El pronóstico de las gammopatías ha mejorado considerablemente en los últimos años, debido al desarrollo de nuevos medicamentos como el bortezomib y los derivados de la talidomida que inducen altas tasas de respuesta hematológica y renal en períodos cortos de tiempo, y con un perfil de tolerancia satisfactorio.

El Bortezomib tiene un papel destacado en estas patologías, por su buen perfil de seguridad y la posibilidad de administrarse en pacientes con enfermedad renal avanzada. Este medicamento basa su acción en la inhibición del proteasoma de células plasmáticas, lo que induce su apoptosis. Además, inhibe la vía NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) al reducir liberación de citoquinas proinflamatorias y vías apoptóticas a nivel tubular.(33)

Los agentes citotóxicos como el melfalán o ciclofosfamida tienen efecto sobre células B y células plasmáticas. Se prefiere ciclofosfamida por su menor toxicidad. El melfalan se utiliza a dosis mieloablativas como acondicionamiento en pacientes candidatos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Esta terapia ha demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y mieloma múltiple.

Anticuerpos monoclonales como el Rituximab, que son dirigidos contra el antígeno CD20, se considera una opción terapéutica adecuada en las diferentes formas de GM mediadas por linfocitos B por su buena tolerancia y pocos efectos adversos. Otros anticuerpos monoclonales como el Daratumab que ha sido desarrollado recientemente contra el CD38, se usa para el tratamiento de mieloma refractario. Aunque existe escasa evidencia en casos de afectación renal. (33)

Dentro de los fármacos inmunomoduladores, la talidomida se prefiere sobre la Lenalidomida por su baja excreción renal. Una excreción renal alta podría producir deterioro de la función renal en ciertos casos. Sin embargo, se han descrito reacciones adversas a la talidomida como el desarrollo de hiperkalemia.

PRONÓSTICO

Cuando se compararon los resultados entre MGUS y GMSR con respecto a factores de riesgo para progresión de enfermedad renal los datos aportados isotipo IgG se encontró el cuádruple de riesgo (HR 3,9 (1,6-9,7 p=0,003)) comparado con el subtipos IgA [1,3-4,1]

Es claro que los pacientes afectados por la GMSR, progresan más a menudo a MM

que los pacientes con MGUS, Varios factores de riesgo se asocian con la progresión a la MM, como el isotipo de inmunoglobulina, la concentración de proteína M y la proporción de cadenas ligeras libres.

Se ha establecido una estratificación por riesgo de evolución a malignidad basados en la concentración de proteína M, tipo de Inmunoglobulina (Ig) y relación proteínas ligera libre. Teniendo como grupo de referencia aquellos con todos los factores normales en comparación con aquellos con riesgo intermedio bajo (un factor positivo) intermedio alto (al menos dos factores positivos) se encontró que aquellos con riesgo intermedio bajo tenían el doble (OR = 1,95, P = 0,007) de posibilidad de evolucionar a malignidad mientras que los del grupo intermedio alto cursan con casi cinco veces (OR = 4,8, P<0,001) de riesgo de tener evolución hematológica maligna.

Los pacientes con GMSR avanzada muestran una frecuencia significativamente mayor del isotipo IgG y de inmunoglobulina de cadena ligera, por otro lado los niveles de creatinina sérica al momento del diagnóstico no se correlacionó con progresión a malignidad hematológica como sí lo fueron aquellos pacientes con GMSR que tuvieron deterioro de la función renal durante el seguimiento de la terapia y mostraron 2.6 veces más riesgo de progresar (OR=2,6 [IC: 0,3 - 24])

Se ha documentado por otro lado la recurrencia de la GM después del trasplante renal en aquellos pacientes que no han tenido remisión completa de la enfermedad por lo que se considera estrictamente necesario para ser considerado candidato a trasplante renal, tener la certificación por hematología de la remisión completa de la enfermedad.⁽³⁴⁾

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ramos Sánchez, R., Poveda, R., Bernís, C., Ara, J., Sunyer, M., Arrizabalaga, P., & Grinyó, J. M. (2008). Renal involvement in benign monoclonal Gammopathies: An underdiagnosed condition? *Nefrologia*, 28(5), 525–529.
- 2- Caravaca-Fontán, F., Gutiérrez, E., Delgado Lillo, R., & Praga, M. (2017). Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia*, 37(5), 465–477. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.002>
- 3-Vega, B. (2009). Inmunología para el médico general: Anticuerpos. *Medicgraphic-Inmunología Para El Médico General*, 1, 136–138.
- 4-F.García-Cozar,E.Aguado y J. Peña.(2015), Inmunoglobulinas <https://www.researchgate.net/publication/233794658>
- 5- Vera Méndez, F. J., Molina Núñez, M., Hernández García, M. A., & García Solano, J. (2005).Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide: Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Anales de Medicina Interna*, 22(1), 35–38. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992005000100009>

- 6- Molina Garrido, M. J., Guillén Ponce, C., Guirado-Risueño, M., Martínez y Sevilla, C., & Carrato Mena, A.. (2006). Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. *Anales de Medicina Interna*, 23(11), 546-551.
- 7- 13- Glavey, S. V., & Leung, N. (2016). Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Reviews*, 30(3), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.12.001>
- 8- Zuo, C., Zhu, Y., & Xu, G. (2020). An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 149, 102926. <https://doi.org/10.2215/CJN.02560316>
- 9- Cantillo, J. J. (2014). Gammopatía monoclonal de significado incierto. *Acta Médica Colombiana*, 39(2), 196-201.. *Acta Médica Colombiana*, 39(2), 196-201.
- 10-S. Venugal, S Kalidoss, G Natarajan, DK thanigachalan.(2020). clinicopathological profile of renal disease in paraproteinemia and monoclonal gammopathy of renal significance. *kidney int reports* 5 supl 3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.976>.
- 11- Ankur jain, Richard Haynes et al. (2019). Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood adv* 3(15) <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031914>
- 12- Fulladosa, X. (2018). Nefropatía asociada a gammopatías monoclonales. En V. Lorenzo & J. M. López Gómez (Eds.). *Nefrología al día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropata-asociada-gammopatas-monoclonales-190>
- 13- Serra, N., Facundo, C., Canal, C., Arce, Y., Ayasreh, N., Vila, A., Bardají, B., Silva, I., López, V., Benito, S., Ballarín, J., & Guirado, L. (2019). Tres casos de gammopatía monoclonal de significado renal postrasplante renal: Nefropatía c3 de novo. *Nefrología*, 39(2), 198–201. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.008>
- 14- Amaador, K., Peeters, H., Minnema, M. C., Nguyen, T. Q., Dendooven, A., Vos, J. M. I., Croockewit, A. J., Van de Donk, N. W. C. J., Jacobs, J. F. M., Wetzels, J. F. M., Sprangers, B., & Abrahams, A. C. (2019). Monoclonal gammopathy of renal significance (mgrs): Histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Netherlands Journal of Medicine*, 77(7), 243–254.
- 15- Migrino, R. Q., & Mareedu, R. (2016). Guía de la amiloidosis AL (de cadena ligera). *Amyloidosis Foundation*, 1-10. Mircea, P. (2008). Amiloidosis, a mysterious disease, still underestimated. *Journal of Medicine and Life*, 1(2), 189. *Journal of Medicine and Life*, 1(2), 189.

16- Castillo Velarde, E., & Odar Sampe, M. (2019). Nodular sclerosis as a manifestation of monoclonal immunoglobulin deposition in multiple myeloma. *Medicina Clinica Practica*, 2(6), 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2019.07.002>

17- Ohashi, R., Sakai, Y., Otsuka, T., Ohno, D., Masuda, Y., Murasawa, T., Sato, N., & Shimizu, A. (2013). Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG2 deposit successfully treated with steroids: a case report and review of the literature. *CEN Case Reports*, 2(2), 197–203. <https://doi.org/10.1007/s13730-013-0064-3>

18- Tal Kopel, MD; David J Salant,(2020).C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. updated: Aug 17.

19- Sophie Chauvet, Lubka T. Roumenina, Pierre Aucouturier, Maria-Chiara Marinozzi. (2018). Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Frontiers in immunology* 9:2260 [JournalList. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02260](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02260)

20- F. J. Vera Mendez, M. M. Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide: descripción de un caso y revisión de la literatura. *ann internal medicine (Madrid)* Vol. 22, N.º 1, pp. 35-38, 2005

21-Leung, N., Bridoux, F., Batuman, V., Chaidos, A., Cockwell, P., D'Agati, V. D., Dispenzieri, A., Fervenza, F. C., et al. (2019). The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 45–59. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>

22-Andrea Arango, I Carlos, Jaime velazquez franco.(2012) Croglobulinemias, Rev. Col de reumatologia. 1 vol 19 num 1.

23-Goplani, K. R., Vanikar, A. V., Shah, P. R., Gumber, M., Feroz, A., Patel, H. V., Kasat, P., Falodia, J., Saboo, D., Kaswaan, K., Geerish, M. S., Pandya, T., & Trivedi, H. L. (2008). Postrenal transplant hemolytic uremic syndrome/thrombotic microangiopathy: Ahmedabad experience. *Transplantation Proceedings*, 40(4), 1114–1116. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.028>

24- Cavero, T., & Praga, M. (2017). Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad? *NefroPlus*, 8(2), 95–107.

25- Keefe, P. B. S. (2020). *Fanconi Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/>

26- Jaipaul, N. (2020). *Glomerulopatías fibrilar e inmunotactoide*. MSD Manuals. <https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-urogenitales/glomerulopatías/glomerulopatías-fibrilar-e-inmunotactoide>

27- Chen, Y. P., Cheng, H., Rui, H. L., & Dong, H. R. (2019). Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chinese Medical Journal*, 132(14), 1723- 1732. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000325>

28- Wahed, A., Quesada, A., & Dasgupta, A. (2020). Monoclonal gammopathies and their detection. *Hematology and Coagulation*, 113-126. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814964-5.00007-3>

29- Bravo García-Morato, M., Padilla-Merlano, B., Nozal, P., Espiño, M., Juárez, C., Villar, L., & López-Trascasa, M. (2015). *Guía de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales*. <https://www.revclinesp.es/es-guia-laboratorio-el-diagnostico-seguimiento-articulo-S0014256515002271>

30- Maria A V Willrich, David L Murray, Robert A Kyle .(2018). Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem No*;51:38-47. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001

31- N Leung, F Bridoux, V Batuman, A Chaidos, et al. (2019). The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology* vol15,45-59

32-Javaugue, V., Bouteau, I., Sirac, C., Quellard, N., Diolez, J., & Colombo, A. et al. (2017). Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *La Revue de Médecine Interne* Volume39, Issue 3. 161-170

33- Femand, J. P., Bridoux, F., Kyle R. A., et al. (2013). How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (mgrs). *Blood*. 122(22), 3583-3590. <https://doi.org/doi:10.1182/blood-2013-05-495929>. doi:10.1182/blood-2013-05-495929

34- Normann Steiner, Georg Göbel, Patricia Suchecki, Wolfgang Prokop, Hannes Neuwirt, and Eberhard Günsilius. (2018). Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*.; 9:2344-2356. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23412>

