

# KŁĘBUSZKOWE CHOROBY NEREK W DYSPROTEINEMIACH I ZE ZORGANIZOWANYMI ZŁOGAMI

MAŁGORZATA WĄGROWSKA-DANILEWICZ

## 1. Wstęp

W tej grupie kłębuszkowych chorób nerek mikroskopowa elektronowa ujawnia depozyty o strukturze włókienkowej, mikrotubularnej lub ziarnistej. Złogi krystaliczne są obserwowane w komórkach nabłonka cewek w nefropatii wałeczkowej u chorych na szpiczaka plazmatykomórkowego. Najczęściej, choć nie zawsze, złogi są zbudowane z monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów. Dysproteinemie (paraproteinemie) są chorobami, w przebiegu których dochodzi do gromadzenia się w tkankach nieprawidłowych białek osoczowych (paraprotein). Mogą one być pochodnymi immunoglobulin (gammapatie, dyskrazje komórek plazmatycznych) lub też innych białek (transtyretyna, fibrynogen, apolipoproteina). Dyskrazje komórek plazmatycznych to choroby, w których plazmocyty w sposób niekontrolowany wytwarzają immunoglobuliny lub ich podjednostki. U ok. 85% chorych, u których stwierdza się dyskrazje komórek plazmatycznych, wykrywa się zmiany w nerkach zależne od patologicznych łańcuchów lekkich lub ciężkich immunoglobulin produkowanych przez nowotworowe plazmocyty. Gammapatie monoklonalne to choroby charakteryzujące się rozrostem jednego klonu plazmocytów produkującego białko monoklonalne (paraproteinę, tzw. białko M). W gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) stwierdza się obecność białka M w postaci charakterystycznego piksu w elektroforezie, ale nie ma innych objawów szpiczaka, ani też chorób autoimmunologicznych lub infekcji mogących być przyczyną gammapatii monoklonalnej. Zmiany zależne od odkładania się złogów monoklonalnych immunoglobulin zazwyczaj dotyczą również innych struktur nerki (cewek, śródmiaższu, tętniczek), a nie tylko kłębuszków. Jedna choroba może manifestować się różnymi zmianami morfologicznymi. U chorych na szpiczaka plazmocytozowego można stwierdzić w nerkach amyloidozę AL, chorobę depozytową monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin, nefropatię wałeczkową i tubulopatię spowodowane toksycznością immunoglobulin monoklonalnych.

Zorganizowane złogi stwierdza się w wielu chorobach o różnej etiologii. Diagnostyka wymaga konfrontacji obrazu ultrastrukturalnego ze zmianami spostrzeganymi w mikroskopie świetlnym, wynikiem badania immunomorfologicznego, a zwłaszcza z klinicznym przebiegiem choroby i wynikami badań laboratoryjnych. W histopatologicznej diagnostyce chorób ze zorganizowanymi depozytami pod-

stawowe znaczenie ma ocena, czy złogi te barwią się czerwienią Kongo i wykazują dwójłomność w świetle spolaryzowanym, czy też są to złogi Kongo-negatywne. Kongofilność i dwójłomność w świetle spolaryzowanym jest patognomoniczną cechą amyloidu i pozwala na rozpoznanie skrobiawicy, która może być pierwotna (idiopatyczna) lub występować wtórnie. Nieamyloidowe (Kongo-ujemne) złogi zawierające fragmenty immunoglobulin stwierdza się w krioglobulinemii, chorobie depozytywnej monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin, glomerulopatii immunotaktoidalnej i glomerulopatii włókienkowej. Nieamyloidowe (Kongo-ujemne) zorganizowane złogi niezawierające immunoglobulin obserwuje się w nerkach w zespole paznokiec–rzepka, glomerulopatii kolagenu III i glomerulopatii fibronektynowej.

W obecnym opracowaniu przedstawione zostaną kłębuszkowe zmiany w amyloidozie, chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych, glomerulopatii włókienkowej, glomerulopatii immunotaktoidalnej, krioglobulinemii, glomerulopatii fibronektynowej oraz glomerulopatii kolagenu III.

## 2. Amyloidozą (skrobiawica, $\beta$ -fibriloza)

### 2.1. Definicja i patogenezą

Amyloidozą stanowią grupę chorób, których istotą jest gromadzenie w przestrzeni zewnątrzkomórkowej opornego na degradację proteolityczną włókienkowego białka o strukturze  $\beta$ -harmonijki, barwiącego się czerwienią Kongo i wykazującego dwójłomność w świetle spolaryzowanym. Poza fibrylarnymi składnikami białkowymi w skład amyloidu wchodzi glikozaminoglikany, glikolizowane białko osoczowe P, perlekan, laminina, entaktyna, kolagen typu IV i apolipoproteiny. W badaniu ultrastrukturalnym włókienka amyloidu mają grubość ok. 10 nm i są nierozgałęzione. Podstawą współczesnej klasyfikacji amyloidozą jest rodzaj białka prekursorowego. Białkami prekursorowymi amyloidu mogą być fragmenty łańcuchów lekkich immunoglobulin (*amyloid light* – AL) w amyloidozie łańcuchów lekkich immunoglobulin, fragmenty łańcuchów ciężkich immunoglobulin (*amyloid heavy* – AH) w amyloidozie łańcuchów ciężkich immunoglobulin, białko ostrej fazy – surowicze białko S (*amyloid surowiczy* – serum AA) wytwarzane przez wątrobę w amyloidozie wtórnej (amyloidozą AA). Do białek prekursorowych amyloidu należą też:  $\beta$ 2-mikroglobulina, transtyretyna, kalcytonina, amy-

lina, peptyd przedsionkowy natriuretyczny, gelsolina, apolipoproteina, lizozym, fibrynogen i bardzo wiele innych peptydów. Amyloidogeneza może być zapoczątkowana, gdy prawidłowe białko znajduje się w surowicy w bardzo dużych stężeniach, przez bardzo długi czas, lub też, gdy pojawia się białko o nieprawidłowej strukturze. Istotną rolę w strukturalnej przemianie białka prekursorowego przypisuje się niskiemu pH, oksydacji, podwyższonej temperaturze, jonom metali oraz częściowej proteolizie białka.

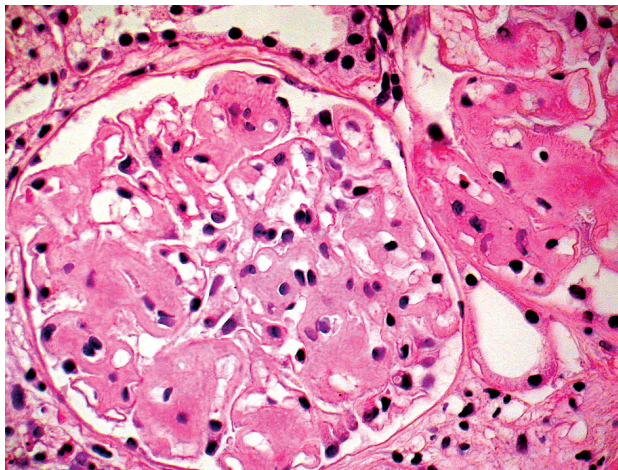
## 2.2. Objawy kliniczne

Amyloidoza nerek objawia się białkomoczem lub zespołem nerczycowym i prowadzi do niewydolności nerek. To jedna z najczęstszych przyczyn zespołu nerczycowego u starszych chorych, u których nie stwierdza się cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Złogi amyloidu w cewkach mogą powodować kwasicę cewkową. Najczęstszymi rodzajami amyloidozy nerek są amyloidoza AL i AA. Amyloidoza AL może być pierwotna (idiopatyczna) lub występować u chorego ze szpiczakiem plazmocytowym, dyskracją plazmocytną lub chłoniakiem B-komórkowym. U większości chorych na amyloidozę AL wykryć można monoklonalne białko w moczu i/lub surowicy. Amyloidoza AA ma zawsze charakter wtórny i jest związana z przewlekłymi chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi (gruźlica, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, *osteomyelitis*, rozstrzenia oskrzeli, choroba Leśniowskiego-Crohna, sarkoidoza) lub nowotworami (rak nerki). Amyloidozę AA stwierdza się również u chorych na śródziemnomorską gorączkę rodzinną, która dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny.

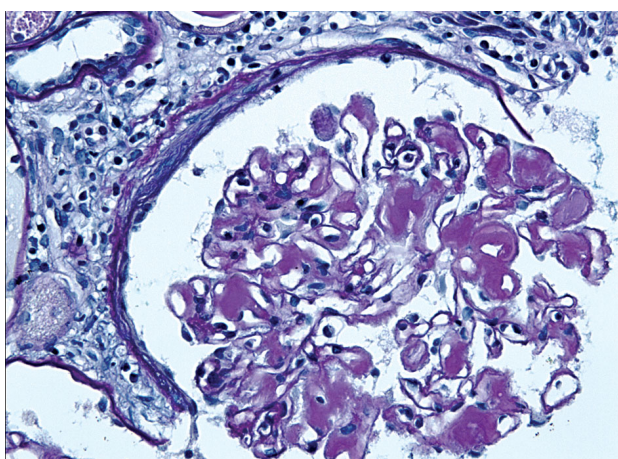
## 2.3. Mikroskopia świetlna

Złogi amyloidu zarówno w skrobiawicy AA, jak i AL wykazują te same reakcje barwne; są bezpostaciowe i kwasochłonne w barwieniu HE (ryc. 1.), a odczyn PAS jest słabo dodatni (ryc. 2.). W skrawkach barwionych wg metody trójbarwnej Massona złogi amyloidu są bladoniebieskie (ryc. 3.), a w srebrzeniu wg metody Jonesa jasnobrązowe (ryc. 4.). Złogi amyloidu zlokalizowane pod nabłonkiem i wnikające do kłębuszkowej błony podstawnej mogą w barwieniu wg metody Jonesa naśladować „kolce” typowe dla glomerulopatii błoniastej (obraz porównywany do „grzebienia koguciego”). Diagnostyka amyloidozy wymaga barwienia czerwienią Kongo i oceny dwójłomności w mikroskopie polaryzacyjnym. W skrawkach grubości 8–10  $\mu\text{m}$  barwionych czerwienią Kongo amyloid barwi się na kolor czerwony (ryc. 5.), natomiast ocena w świetle spolaryzowanym uwidacznia jasnozielone czy też jabłkowo-zielone złogi („apple-green”) (ryc. 6.), które po przesunięciu płytki polaryzacyjnej zmieniają barwę na pomarańczową. Złogi amyloidu widoczne są w mezangium, wzdłuż ścian kapilar kłębuszkowych, a w miarę postępu choroby zajęty jest cały kłębuszek. Amyloid stwierdza się również w tętniczkach, tętnicach (najczęściej międzyplacikowych), naczyniach prostych (*vasa recta*) części rdzennej nerki oraz wzdłuż błon podstawnych cewek i w śródmiaższu. Ostatnio ukazała się publikacja klasyfikująca nefropatię skrobiawiczą na 6 grup w zależności od lokalizacji i ilości amyloidu w kłębuszku:

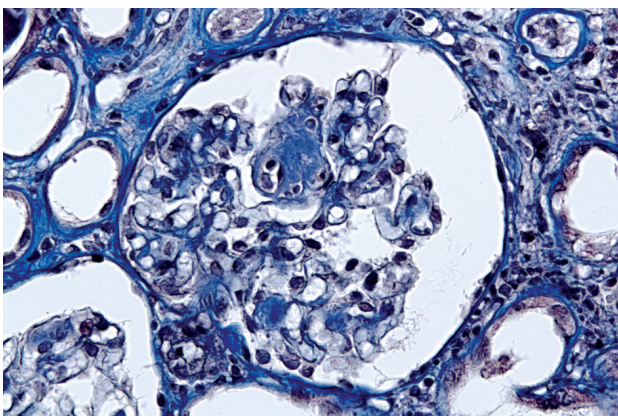
- klasa I – minimalne złogi amyloidu, ogniskowe i segmentalne, których nie ujawnia barwienie HE, amyloid widoczny jedynie w barwieniach histochemicznych, immunomorfologicznych i ultrastrukturze,
- klasa II – minimalne złogi amyloidu w mezangium, ale widoczne w barwieniu HE,
- klasa III – zmiany ogniskowe mezangialno-włośniczkowe,



Rycina 1. Nefropatia skrobiawicza. Bezpostaciowe złogi amyloidu w mezangium i wzdłuż włośniczek. Barwienie HE, powiększenie 200 $\times$

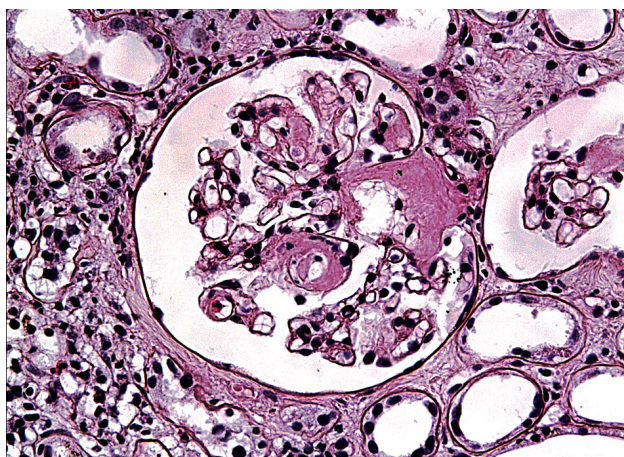


Rycina 2. Nefropatia skrobiawicza. Bładoróżowe, bezpostaciowe złogi amyloidu w mezangium i wzdłuż włośniczek. Odczyn PAS + błękit alcjanu, powiększenie 200 $\times$

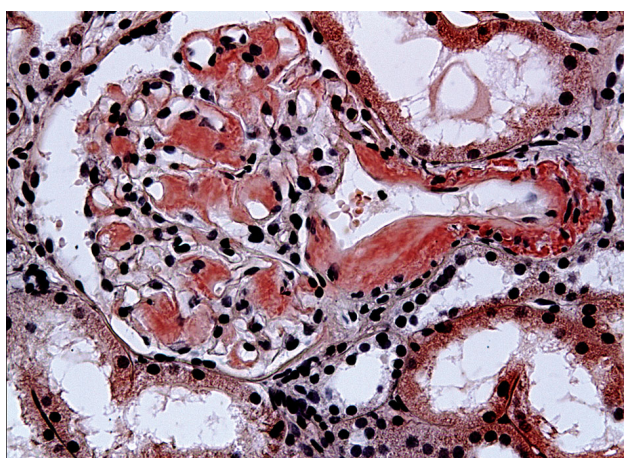


Rycina 3. Nefropatia skrobiawicza. Bładoniebieskie, bezpostaciowe złogi amyloidu w mezangium. Barwienie wg metody Massona, powiększenie 200 $\times$

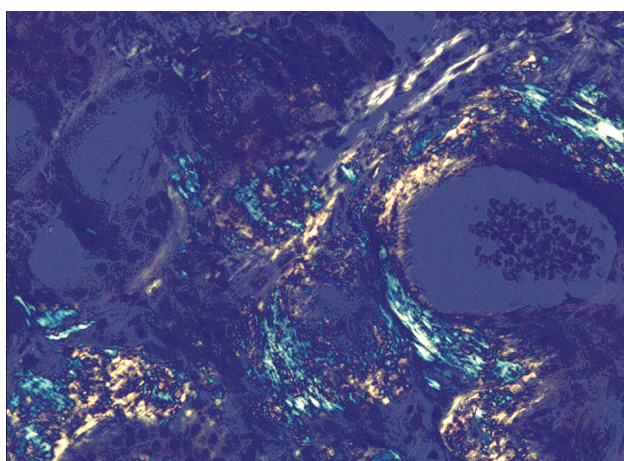




Rycina 4. Nefropatia skrobiawicza. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×



Rycina 5. Kongofilne złogi amyloidu w mezangium i wzdłuż ścian kapilar. Barwienie czerwienią Kongo, powiększenie 200×



Rycina 6. Zielono-jabłkowe świecenie amyloidu w świetle spolaryzowanym. Nefropatia skrobiawicza. Powiększenie 200×

- klasa IV – zmiany rozlane mezangialno-włośniczkowe,
- klasa V – złogi amyloidu wzdłuż ścian włośniczek kłębuszkowych,
- klasa VI – amyloidoza zaawansowana z rozległym stwardnieniem kłębuszków. Włóknienie śródmiąższowe, zanik cewek i naciek zapalny z komórek jednojądrowych są największe w IV i VI klasie nefropatii skrobiawiczej.

## 2.4. Badanie immunomorfologiczne

W amyloidozie AL badanie immunofluorescencyjne wykazuje restrykcję łańcuchów lekkich immunoglobulin (w 3/4 przypadków stwierdza się jedynie łańcuchy  $\lambda$ ). W rzadkich przypadkach amyloidozy AH badanie immunofluorescencyjne wykazuje restrykcję łańcuchów ciężkich immunoglobulin (zazwyczaj obecne są tylko łańcuchy ciężkie  $\gamma$ ). W jeszcze rzadszych przypadkach (amyloidoza LH – *light & heavy*) restrykcja dotyczy jednego z łańcuchów lekkich i jednego łańcucha ciężkiego. Uważa się, że w diagnostyce amyloidozy AL badanie immunofluorescencyjne jest bardziej miarodajne niż badanie metodą immunohistochemiczną, choć odsetek wyników fałszywie ujemnych wynosi 25–35%, a wg niektórych autorów nawet 50%. Może to być zależne od tego, że przeciwciała komercyjne nie znikają patologicznych fragmentów monoklonalnych immunoglobulin obecnych w złogach amyloidu. Badanie immunofluorescencyjne z tioflawiną T i S jest również wykorzystywane w diagnostyce amyloidozy, chociaż wielu autorów uważa, że odczyn ten nie jest tak swoisty jak barwienie czerwienią Kongo. Wszystkie rodzaje amyloidu zawierają komponent P – białko surowicze, które łączy się z amyloidem, a zatem badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem skierowanym przeciwko komponentowi P nie różnicuje rodzaju amyloidu. Badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem skierowanym przeciwko amyloidowi A pozwala na wykrycie lub wykluczenie amyloidozy AA. Jeżeli badanie immunomorfologiczne nie pozwala na określenie białka prekursorowego, możliwa jest ocena amyloidu metodami biologii molekularnej z wykorzystaniem materiału tkankowego z bloczka parafinowego. Metodyka ta jest jednak kosztowna i rzadko stosowana w codziennej praktyce.

Oceniając immunofluorescencyjnie biopunktat, należy również pamiętać o możliwości niespecyficznego świecenia immunoglobulin i składowych dopełniacza w obrębie złogów amyloidu, co częściej jest stwierdzane w amyloidzie AA niż AL.

## 2.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

We wszystkich rodzajach skrobiawicy badanie ultrastrukturalne ujawnia włóknkową budowę amyloidu. Włóknka mają średnicę 8–12 nm, średnio 10 nm i są nierozgałęzione (ryc. 7.) W małym powiększeniu (5000×) osobne włóknka nie są widoczne, a złogi amyloidu są bezpostaciowe. Włóknka amyloidu są widoczne w mezangium, obszarach paramezangialnych, błonie podstawnej i podnabłonkowo oraz w ścianach naczyń, w śródmiąższu i wzdłuż błon podstawnych cewek.

## 2.6. Rozpoznanie różnicowe

Amyloidoza nerek wymaga różnicowania z ogniskami stwardnienia kłębuszków notowanymi w przebiegu większości kłębuszkowych chorób nerek, z cukrzycową chorobą nerek, chorobą depozytową monoklonalnych immunoglobulin, glomerulopatią włóknkową, glomerulopatią immunotaktoidalną, glomerulopatią fibronektynową i glomerulopatią kolagenu III.

W biopunktacie pochodzącym od starszych chorych, u których klinicznie stwierdza się duży białkomocz lub zespół nerczycowy, a badanie w mikroskopie świetlnym nie wykazuje



zmian rozplamowych ani pogrubienia ścian kapilar należy wziąć pod uwagę amyloidozę o niewielkim nasileniu. W takich sytuacjach należy szczególnie przestrzegać wykonania barwienia czerwienią Kongo na skrawkach grubości 9–10  $\mu\text{m}$ , ponieważ w skrawkach grubości 5  $\mu\text{m}$  bardzo niewielkie złogi amyloidu mogą nie zostać ujawnione. Niejednokrotnie w tych przypadkach dopiero uważna ultrastrukturalna ocena biopunktatu umożliwia ustalenie rozpoznania.

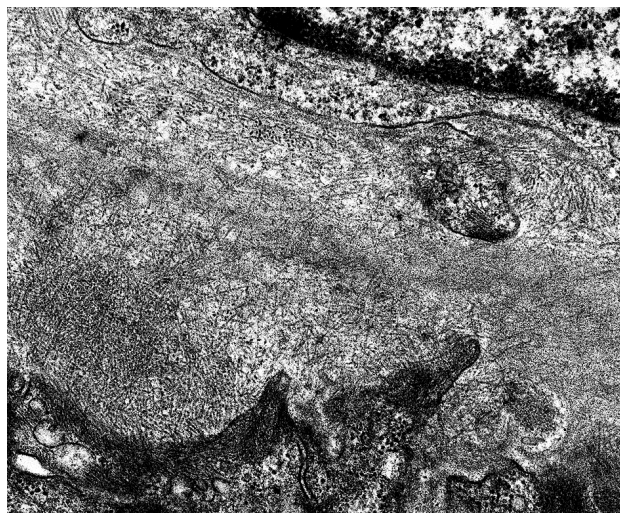
Jak już wcześniej wspomniano, kongofilność i dwójłomność w świetle spolaryzowanym jest patognomiczną cechą amyloidu i pozwala na rozpoznanie skrobiawicy, a więc barwienie czerwienią Kongo i ocena w mikroskopie polaryzacyjnym ma podstawowe znaczenie w diagnostyce różnicowej. Ogniska stwardnienia kłębuszków stwierdzone w większości glomerulopatii, jak też w cukrzycowej chorobie nerek nie są kongofilne i nie wykazują dwójłomności w mikroskopie polaryzacyjnym. Ponadto ogniska sklerotyzacji barwią się wybitnie dodatnio w odczynie PAS, w barwieniu wg metody Massona są ciemnoniebieskie, a w srebrzeniu czarne. Badanie immunomorfologiczne nie ujawnia w ogniskach stwardnienia restrykcji łańcuchów immunoglobulin. Ultrastrukturalny obraz włókienek amyloidu jest dość charakterystyczny, ale oceniając biopunktat w mikroskopie elektronowym, należy pamiętać, że w cukrzycowej chorobie nerek i w ogniskach stwardnień spowodowanych niedokrwieniem lub bliznowaceniem można również stwierdzić w obszarach stwardniałej macierzy mezangialnej włókienka średnicy 12–16 nm niebędące amyloidem.

W chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych barwienie czerwienią Kongo jest ujemne, a badanie ultrastrukturalne nie ujawnia białka włókienkowego typowego dla skrobiawicy. W badaniu immunomorfologicznym stwierdza się w tych przypadkach restrykcję łańcuchów immunoglobulin (najczęściej  $\kappa$ ), a typ świecenia łańcuchów immunoglobulin jest odmienny niż w amyloidzie – na ogół liniowy wzdłuż kłębuszkowych i cewkowych błon podstawnych.

W glomerulopatii włókienkowej, immunotaktoidalnej, glomerulopatii fibronektynowej i glomerulopatii kolagenu III barwienie czerwienią Kongo jest ujemne. W glomerulopatii włókienkowej mikroskopia elektronowa ujawnia fibrylarne depozyty o średnicy włókienek około dwukrotnie większej niż włókna amyloidowe. W glomerulopatii immunotaktoidalnej złogi mają większą średnicę niż włókienka amyloidu i wyraźny obraz mikrotubul z jaśniejszym rdzeniem w części środkowej. W różnicowaniu amyloidozy z glomerulopatią kolagenu III i glomerulopatią fibronektynową rozstrzygającym jest wynik odczynu immunohistochemicznego z przeciwciałami skierowanymi przeciwko kolagenowi III i fibronektynie.

## 2.7. Rokowanie

Amyloidozę AL charakteryzuje gorsze rokowanie niż amyloidozę AA. Leczenie polega na właściwej terapii choroby podstawowej. Pacjenci chorujący na skrobiawicę AL otrzymują chemioterapeutyki stosowane w leczeniu chłoniaków B-komórkowych lub szpiczaka plazmocytozy. Mediana przeżycia chorych dobrze odpowiadających na leczenie melfanem wynosi od roku do 5 lat. Lepsze rezultaty uzyskuje się po wykonaniu transplantacji szpiku. Około 50% cho-



Rycina 7. Nefropatia skrobiawicza. Włókienkowe złogi amyloidu w mezangium. Mikroskopia elektronowa, powiększenie 40 000 $\times$

rych na amyloidozę AA przeżywa 5 lat bez leczenia, natomiast jedynie 25% chorych – 15 lat. Chorzy na amyloidozę w przebiegu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej dobrze reagują na leczenie kolchicyną. Amyloidoza AA i AL może nawracać w nerce przeszczepionej (ok. 10% nawrotów w okresie 5-letnim powodujących utratę graftu).

## 3. Choroba depozytowa monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin

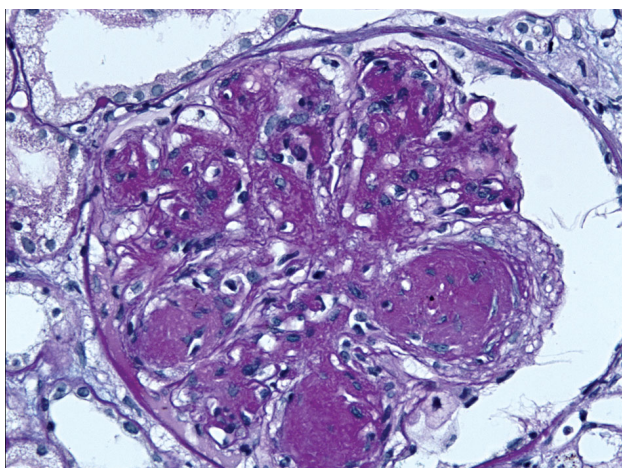
### 3.1. Definicja i patogenez

Choroba depozytowa monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin (*monoclonal immunoglobulin deposition disease – MIDD*) obejmuje kilka jednostek: chorobę depozytową monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin (*light chain deposition disease – LCDD*), chorobę depozytową monoklonalnych łańcuchów ciężkich immunoglobulin (*heavy chain deposition disease – HCDD*) oraz chorobę depozytową monoklonalnych łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin (*light and heavy chain deposition disease – LHCD*). Choroba polega na odkładaniu się wzdłuż błon podstawnych złogów złożonych z łańcuchów monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów. Najczęściej stwierdza się LCDD, rzadziej LHCD, a najrzadziej HCDD. Złogi monoklonalnych immunoglobulin stymulują komórki mezangialne do produkcji kolagenu IV i fibronektyny oraz zmniejszają produkcję kolagenazy, co w rezultacie powoduje przyrost białek macierzy pozakomórkowej i białek błon komórkowych. Choroba depozytowa monoklonalnych łańcuchów lekkich lub ciężkich występuje u około połowy chorych w przebiegu szpiczaka plazmocytozy, a w 30% przypadków współistnieje ze szpiczakową nefropatią walczkową. Może też być chorobą pierwotną, związaną z monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku.

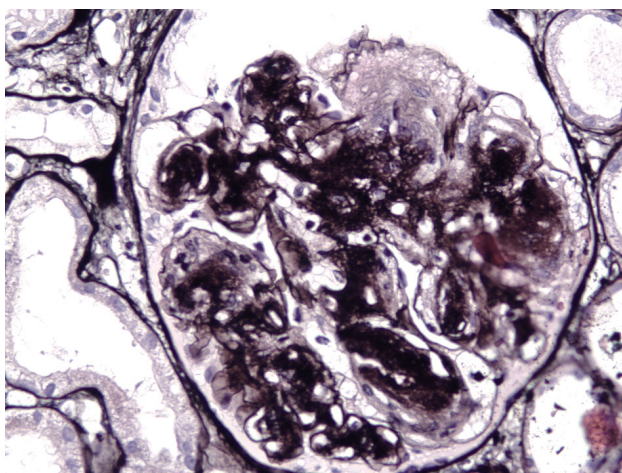
### 3.2. Objawy kliniczne

Wśród objawów klinicznych stwierdza się białkomocz, często zespół nerczycowy i niewydolność nerek z towarzy-





Rycina 8. Choroba depozytowa łańcuchów lekkich immunoglobulin monoklonalnych. Nodularne zmiany w kłębuszku oraz pogrubienie ścian włóscinek. Odczyn PAS + błękit alcjanu, powiększenie 200×



Rycina 9. Choroba depozytowa łańcuchów lekkich immunoglobulin monoklonalnych. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×

szącym krwinkomoczem i nadciśnieniem tętniczym. U chorych na HCDD, szczególnie ze złoгами łańcucha  $\gamma$ , zdarza się hipokomplementenemia oraz nosicielstwo HCV. U większości chorych stwierdza się obecność monoklonalnego białka w moczu i/lub surowicy, choć u 15–30% chorych wynik badania jest ujemny. W szpiku wykrywa się monoklonalny rozrost komórek plazmatycznych, ok. 50% chorych cierpi na szpiczaka, niewielu na chłoniaka B-komórkowego. Poza nerkami dochodzi do zmian w wątrobie (hepatomegalia, wysokie wartości enzymów w surowicy) i sercu (arytmia, zaburzenia przewodnictwa, zastoinowa niewydolność serca).

### 3.3. Mikroskopia świetlna

Zmiany morfologiczne stwierdzone w mikroskopie świetlnym w LCDD, HCDD i LHCD mają podobny obraz. Morfologiczną manifestacją choroby depozytowej immunoglobulin monoklonalnych może być ogniskowy lub rozlany przyrost macierzy mezangialnej, niewielki rozplem mezangialny i pogrubienie ścian włóscinek. Najczęściej wykrywa się guzkową ekspansję mezangium podobną do zmian w cukrzycowej chorobie nerek. Guzki nie barwią się czernią Kongo, są silnie kwasochłonne w barwieniu HE

i PAS-dodatnie (ryc. 8.), lecz nie barwią się na czarno w srebrzeniu wg metody Jonesa. Jeżeli złogom towarzyszy przyrost macierzy mezangialnej, wynik srebrzenia wg metody Jonesa będzie niejednorodny i ujawni obszary o zabarwieniu brązowym i czarnym (ryc. 9.). Dość charakterystyczna jest mezangioliza z tworzeniem mikrotętniaków, rzadko wykryć można półksiężycy (najczęściej w HCDD). Bardzo duże zmiany dotyczą cewek, w których stwierdza się rozlane pogrubienie błon podstawnych. W tętniczkach i tętnicach obserwuje się nagromadzenie złożeń immunoglobulin monoklonalnych w ścianach naczyń (PAS-dodatni, ziarnisty materiał). Z czasem pojawia się włóknienie śródmiąższowe, zanik cewek i nacieki zapalne z komórek jednojądrowych.

### 3.4. Badanie immunomorfologiczne

Badanie immunomorfologiczne ujawnia silne, linijskie świecenie monoklonalnych immunoglobulin. Jest ono widoczne w kłębuszkowych błonach podstawnych, torebce Bowmana, błonie podstawnej cewek w korze i rdzeniu nerk, naczyniach, a nawet w śródmiąższu. W LCDD zazwyczaj stwierdza się obecność łańcuchów lekkich  $\kappa$  (ryc. 10.). Dodatkowo można wykryć niespecyficzne świecenie składowych dopełniacza lub linijskie świecenie IgG wzdłuż kłębuszkowej błony podstawnej i cewkowych błon podstawnych, szczególnie w HCDD.

### 3.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Obraz ultrastrukturalny jest bardzo typowy i polega na obecności drobnoziarnistych, elektronowo gęstych złożeń układających się linijsko i zlokalizowanych w kłębuszkowej błonie podstawnej od strony śródbłonna (*lamina lucida interna*), w błonie podstawnej cewek (w ich części zewnętrznej położonej bliżej śródmiąższu). Ponadto stwierdza się poszerzenie obszarów mezangialnych, które zawierają elektronowo gęste drobnoziarniste złoże. Podobne złoże znajduje się w ścianie kapilar okołocewkowych, tętniczek i tętnic. Należy jednak podkreślić, że w niektórych przypadkach choroby depozytowej monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin badanie ultrastrukturalne nie ujawnia typowych gęstych elektronowo drobnoziarnistych złożeń w kłębuszkach i cewkach.

### 3.6. Rozpoznanie różnicowe

Choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin wymaga różnicowania z cukrzycową chorobą nerek, idiopatyczną glomerulopatią zrazikową (lobularną), glomerulopatią błoniasto-rozplemową, amyloidozą i glomerulopatią włóknienkową. W diagnostyce różnicowej z amyloidozą najważniejszy jest brak kongofili złożeń w chorobie depozytowej monoklonalnych immunoglobulin. W porównaniu z cukrzycową chorobą nerek guzki mezangialne w chorobie depozytowej monoklonalnych immunoglobulin charakteryzują się regularnym rozmieszczeniem w kłębuszkach i podobną wielkością, a przede wszystkim barwią się na kolor brązowy w srebrzeniu wg metody Jonesa. Ponadto w cukrzycowej chorobie nerek zmianom w kłębuszkach towarzyszy szklwienie tętniczek doprowadzających i odprowadzających. W cukrzycowej chorobie nerek, idiopatycznej glomerulopatii lobularnej i błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu



nerek guzki mezangialne są silnie argyrofilne. W diagnostyce różnicowej bardzo istotne jest wykazanie restrykcji łańcuchów lekkich immunoglobulin. Mikroskopia elektronowa różnicuje włókienkowe złogi w amyloidozie i glomerulopatii włókienkowej z ziarnistymi elektronowo gęstymi złogami typowymi dla choroby depozytywnej monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin.

### 3.7. Rokowanie

Przeżycia 5-letnie wynoszą ok. 70%. W leczeniu choroby depozytywnej monoklonalnych immunoglobulin stosowana jest chemioterapia, której celem jest eliminacja limfocytów B lub komórek plazmatycznych produkujących monoklonalne immunoglobuliny, ponadto przeprowadza się przeszczep szpiku.

## 4. Glomerulopatia włókienkowa

### 4.1. Definicja i patogeneza

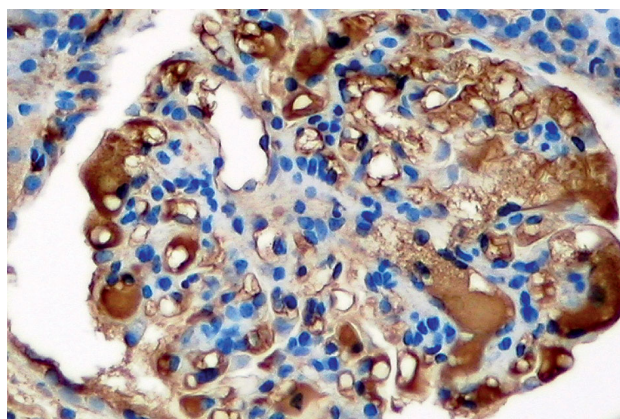
Glomerulopatia włókienkowa (*fibrillary glomerulonephritis*, *Congo red-negative amyloid-like glomerulopathy*) jest chorobą o nieustalonej etiologii, prawdopodobnie zależną od kompleksów immunologicznych. Nie ustalono jednoznacznie, czy glomerulopatia włókienkowa i glomerulopatia immunotaktoidalna reprezentują dwie niezależne jednostki chorobowe, czy też są wariantami tej samej choroby. Istotą choroby jest gromadzenie się materiału włókienkowego niebarwiącego się czerwienią Kongo. Materiał włókienkowy w glomerulopatii włókienkowej najczęściej zawiera poliklonalne złogi immunoglobulin i składowe dopełniacza, choć w niewielkim odsetku przypadków stwierdza się restrykcję łańcuchów lekkich immunoglobulin sugerującą klonalny rozrost komórek plazmatycznych.

### 4.2. Objawy kliniczne

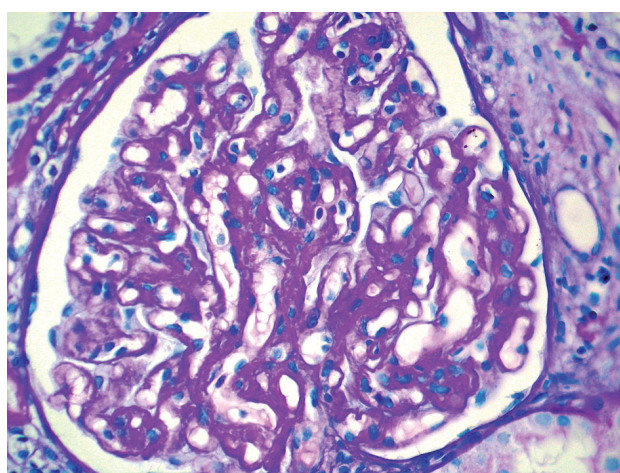
Choroba dotyczy dorosłych, a bardzo rzadko dzieci. Częstość występowania ocenia się na 1% biopsji nerek własnych. Objawy są bardzo różnorodne: bezobjawowy białkomocz, zespół nerczycowy, krwinkomocz, zespół nefrytyczny, przewlekła niewydolność nerek lub gwałtownie postępująca niewydolność nerek. Większość przypadków klinicznie objawia się zespołem nerczycowym i krwinkomoczem. Choroba może być związana ze skórny chłoniakiem T-komórkowym, przewlekłą białaczką limfatyczną i terapią rifampicyną u chorych na gruźlicę; może też współistnieć z zakażeniem HIV, toczeniem rumieniowatym układowym, cukrzycą, nadciśnieniem złośliwym, sklerodermą i rakiem gruczołowym żołądka. Nie stwierdza się monoklonalnego białka w moczu ani w surowicy.

### 4.3. Mikroskopia świetlna

Zmiany morfologiczne są heterogenne, od rozplemu mezangialnego, przez obraz typowy dla błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek, glomerulopatii błoniastej aż do rozplemu zewnątrzwołniczkowego. Najbardziej typowe jest gromadzenie kwasochłonnej PAS-dodatniej, Kongo-ujemnej, bezpostaciowej substancji w mezangium i ścianach wołniczek. Stwierdza się poszerzenie



Rycina 10. Choroba depozytywa łańcuchów lekkich immunoglobulin monoklonalnych. Łańcuchy lekkie  $\kappa$  w kłębuszku. Odczyn immunohistochemiczny (metoda peroksydazowa, chromogen – dwuaminobenzyna), powiększenie 200 $\times$



Rycina 11. Glomerulopatia włókienkowa. Pogrubienie ścian wołniczek. Odczyn PAS + błękit aljanu, powiększenie 200 $\times$

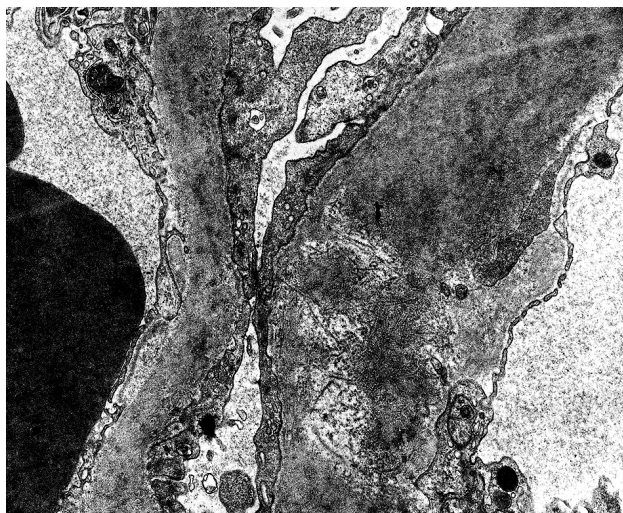
terenu mezangium i pogrubienie ścian kapilar kłębuszkowych (ryc. 11.). Zmianom tym może towarzyszyć rozplem mezangialny i półksiężycy. Srebrzenie wg metody Jonesa ujawnia obraz podobny do „wygryzienia przez mole”, ponieważ macierz kolagenowa barwi się na kolor czarny, a złogi nie są argyrofilne.

### 4.4. Badanie immunomorfologiczne

Najbardziej typową obserwacją jest świecenie poliklonalnej IgG (szczególnie IgG4) i C3 w złogach (w 90% przypadków). W 10% przypadków świecenie monoklonalnej IgG (zwykle  $\kappa$ ). Dotyczy ono mezangium i ścian kapilar. Bardzo rzadko nie występuje świecenie. W ścianach kapilar świecenie jest nieregularne, pseudolinijne albo pasmowate. W odróżnieniu od amyloidozy i choroby depozytywnej monoklonalnych łańcuchów immunoglobulin w glomerulopatii włókienkowej świecenie w strukturach pozakłębuszkowych jest bardzo rzadko spotykane.

### 4.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Widoczne są nierozgałęzione depozyty włókienkowe o średnicy 10–30 nm (średnio 20 nm) zlokalizowane w mezangium i/lub ścianie wołniczek (ryc. 12.). Włókienka są



Rycina 12. Glomerulopatia włókienkowa. Włókienkowe złoży w kłębuszkowej błonie podstawnej i w mezangium. Mikroskopia elektronowa, powiększenie 20 000×

bardzo podobne do białka włókienkowego w amyloidzie, ale ich średnica jest dwukrotnie większa. Włókienka są widoczne jako osobne w powiększeniu 5000–10 000×. Depozytom włókienkowym towarzyszą niezorganizowane elektronowo gęste złoży, odpowiadające kompleksom immunologicznym.

#### 4.6. Rozpoznanie różnicowe

Glomerulopatia włókienkowa wymaga różnicowania z amyloidozą, chorobą depozytową immunoglobulin monoklonalnych, cukrzycową chorobą nerek i glomerulopatią immunotaktoidalną. W pierwszej kolejności konieczne jest różnicowanie z amyloidozą. Podstawową cechą różnicującą obie choroby jest brak kongofilii i dwójłomności złoży w świetle spolaryzowanym w glomerulopatii włókienkowej. Wynik badania immunomorfologicznego ujawniającego świecenie IgG i C3 przy braku restrykcji łańcuchów lekkich immunoglobulin przemawia za glomerulopatią włókienkową. Badanie ultrastrukturalne jest również bardzo istotne, tym bardziej że średnica włókienek w glomerulopatii fibrylarnej jest dwukrotnie większa niż w skrobiawicy. W glomerulopatii immunotaktoidalnej ocena ultrastrukturalna ujawnia w powiększeniu od 5000× do 10 000× ułożone równolegle do siebie mikrotubule o średnicy większej niż 30 nm zawierające rdzeń.

#### 4.7. Rokowanie

Rokowanie jest niepomyślne. U większości chorych stwierdza się w krótkim czasie progresję do krańcowej niewydolności nerek. Nie ma efektywnej terapii, podaje się kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne. Choroba często nawraca w przeszczepie i powoduje utratę graftu.

### 5. Glomerulopatia immunotaktoidalna

#### 5.1. Definicja i patogeneza

Istotą glomerulopatii immunotaktoidalnej (*immunotactoid glomerulopathy*) jest gromadzenie złoży tubularnych

o średnicy zazwyczaj większej niż 30 nm. Zorganizowane złoży immunoglobulin zawierają zazwyczaj jedynie łańcuch  $\kappa$ , sugerując gammapatię monoklonalną. Etiologia choroby nie jest dobrze poznana. Chorzy na glomerulopatię immunotaktoidalną powinni być obserwowani w kierunku chłoniaka B-komórkowego lub dyskrazji B-komórkowej. Podobne zorganizowane depozyty są widywane w krieglobulinemii i toczniu rumieniowatym układowym, zatem powyższe choroby powinny być wykluczone przed rozpoznaniem glomerulopatii immunotaktoidalnej.

#### 5.2. Objawy kliniczne

Choroba dotyczy osób starszych, zazwyczaj powyżej 60. roku życia. U większości chorych stwierdza się białkomocz o dużym nasileniu, krwinkomocz i niewydolność nerek. U ok. 50% chorych stwierdza się zespół nerczycowy.

#### 5.3. Mikroskopia świetlna

Zmiany są bardzo różnorodne, zazwyczaj stwierdza się ekspansję mezangium i/lub pogrubienie ścian włosniczek z towarzyszącym rozplemem śródwłosniczkowym lub mezangialnym. Obraz mikroskopowy najczęściej przypomina glomerulopatię błoniasto-rozplemową. Światło włosniczek jest bardzo zwężone lub niewidoczne. Ściany włosniczek są nieregularnie pogrubiałe i wykazują podwójne okonturowanie w srebrzeniu i odczynie PAS. Kwasochłonna substancja widoczna w mezangium nie barwi się czerwinią Kongo i nie wykazuje dwójłomności w świetle spolaryzowanym. W srebrzeniu i odczynie PAS stwierdza się, podobnie jak w glomerulopatii włókienkowej, obraz podobny do „powygrzania przez mole”, zależny od odmiennego wyniku barwienia w obszarach sklerotyzacji mezangium i w złoży.

#### 5.4. Badanie immunomorfologiczne

Typową zmianą jest silne świecenie IgG i słabsze świecenie C3 w mezangium i wzdłuż ścian włosniczek. W ok. 90% przypadków stwierdza się restrykcję łańcuchów lekkich immunoglobulin; zazwyczaj obecne są tylko łańcuchy  $\kappa$ . Rzadko występuje świecenie w strukturach pozakłębuszkowych.

#### 5.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Zmianą umożliwiającą rozpoznanie glomerulopatii immunotaktoidalnej jest wykrycie mikrotubularnych złoży. Średnica mikrotubul wynosi 20–90 nm, ale najczęściej ok. 40 nm. Są one nieco zakrzywione, równolegle do siebie rozmieszczone, a w powiększeniu 5000× i 10 000× widoczny jest rdzeń mikrotubul. Zorganizowane złoży stwierdza się w mezangium i pod śródłonkiem w obwodowych odcinkach włosniczek. Złogom tym towarzyszą niezorganizowane złoży elektronowo gęste.

#### 5.6. Rozpoznanie różnicowe

Glomerulopatię immunotaktoidalną należy różnicować z amyloidozą, cukrzycową chorobą nerek, glomerulopatią krieglobulinową, nefropatią toczniową, glomerulopatią włókienkową i glomerulopatią fibronektynową. Diagnostykę róż-



nicową z amyloidozą i glomerulopatią włóknkową omówiono już wcześniej i zawarto w podrozdziałach charakteryzujących obydwie choroby. Ultrastrukturalne zmiany stwierdzone w glomerulopatii immunotaktoidalnej należy przede wszystkim różnicować z glomerulopatią krieglobulinową. Zorganizowane depozyty widoczne w glomerulopatii krieglobulinowej, podobnie jak w glomerulopatii immunotaktoidalnej, mają charakter mikrotubul. Złogi tubularne w glomerulopatii krieglobulinowej są jednak bardziej heterogenne i zazwyczaj krótsze niż w glomerulopatii immunotaktoidalnej. W diagnostyce różnicowej konieczna jest konfrontacja obrazu morfologicznego z wynikami badań laboratoryjnych (ocena obecności krieglobulin w surowicy). Różnicowanie obejmuje również zmiany w nefropatii toczniowej. Uważa się, że złogi w nefropatii toczniowej rzadko mają formę mikrotubularną, a częściej przypominają linie papilarne. W różnicowaniu z glomerulopatią włóknkową rozstrzygająca jest ultrastruktura złogów. W różnicowaniu z glomerulopatią fibronektynową decydujące znaczenie ma wynik immunohistochemicznego odczynu z przeciwciałem skierowanym przeciwko fibronektynie.

### 5.7. Rokowanie

Rokowanie jest lepsze niż w glomerulopatii włóknkowej, ale zbyt mała liczba obserwacji nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o prognozie w glomerulopatii immunotaktoidalnej. Pacjenci, u których nie stwierdzono chłoniaka B-komórkowego, otrzymują duże dawki kortykosteroidów i cytostatyków, ale bez jednoznacznie korzystnego efektu. Chorzy, u których rozpoznano chłoniaka B-komórkowego, są leżeni odpowiednimi chemioterapeutykami.

## 6. Glomerulopatia fibronektynowa

### 6.1. Definicja i patogenez

Glomerulopatia fibronektynowa (*fibronectin glomerulopathy*) to choroba autosomalna dominująca, charakteryzująca się obecnością masywnych złogów fibronektyny w kłębuszkach.

### 6.2. Objawy kliniczne

Choroba najczęściej dotyczy osób w 3. lub 4. dekadzie życia. Objawia się białkomoczem, zespołem nerczycowym, krwinkomoczem i nadciśnieniem tętniczym. Nie stwierdza się białka monoklonalnego w moczu i surowicy. Nie wykrywa się krieglobulinemii. Nie stwierdza się objawów choroby układowej.

### 6.3. Mikroskopia świetlna

Kłębuszki powiększone, o podkreślonej zrazikowej budowie, światło kapilar zwężone lub niewidoczne. Ściany włośniczek kłębuszkowych pogrubiałe. W mezangium stwierdza się kwasochłonny, homogenny, PAS-dodatni materiał, który nie barwi się czerwienią Kongo i nie wykazuje argyrofili.

### 6.4. Badanie immunomorfologiczne

Zazwyczaj nie ujawnia immunoglobulin lub składowych dopełniacza. W mezangium kłębuszków wykrywa się złogi zawierające fibronektynę.

### 6.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Stwierdza się obfite włóknkowe złogi w mezangium i pod śródłonkiem. Średnica włókien wynosi 12–16 nm. Włóknka są krótsze niż w amyloidzie i glomerulopatii włóknkowej.

### 6.6. Rozpoznanie różnicowe

Glomerulopatia fibronektynowa wymaga różnicowania z amyloidozą, błoniasto-rozplywowym kłębuszkowym zapaleniem nerek, chorobą depozytową immunoglobulin monoklonalnych, glomerulopatią włóknkową, glomerulopatią immunotaktoidalną i glomerulopatią w krieglobulinemii. W diagnostyce różnicowej rozstrzygająca jest obecność złogów zawierających fibronektynę.

### 6.7. Rokowanie

Progresja choroby do krańcowej niewydolności nerek następuje w ciągu 15–20 lat od rozpoznania. Nie istnieje efektywne leczenie, a choroba nawraca w przeszczepie.

## 7. Glomerulopatia kolagenu III

### 7.1. Definicja i patogenez

Glomerulopatia kolagenu III (*collagenofibrotic glomerulopathy*, *collagen III glomerulopathy*) to rzadko spotykana choroba autosomalna recesywna. Większość przypadków opisano w Japonii. Istotą choroby jest odkładanie kolagenu III w kłębuszkach.

### 7.2. Objawy kliniczne

Do najczęstszych objawów należą białkomocz i zespół nerczycowy. Choroba może ujawnić się w dzieciństwie lub w starszym wieku; występuje z jednakową częstością u obu płci. U ok. 30% chorych stwierdza się nadciśnienie tętnicze. Hipokomplementemia zależna od wrodzonego niedoboru czynnika H towarzyszy chorobie. Nie stwierdza się monoklonalnych immunoglobulin w moczu i surowicy. Poza nerkami zmiany mogą dotyczyć również wątroby.

### 7.3. Mikroskopia świetlna

Stwierdza się ekspansję mezangium z podkreśleniem zrazikowej budowy kłębuszków oraz pogrubienie ścian kapilar. Kwasochłonna substancja w mezangium nie barwi się czerwienią Kongo, jest słabo PAS-dodatnia i wykazuje nieznaczny argyrofil.

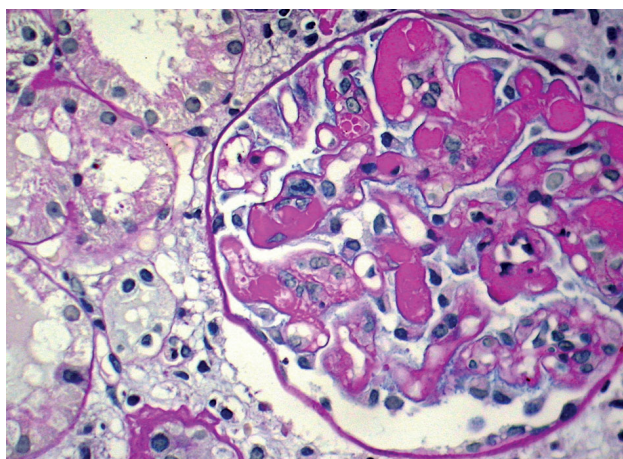
### 7.4. Badanie immunomorfologiczne

Nie ma specyficznego świecenia immunoglobulin i składowych dopełniacza. W mezangium i ścianach kapilar stwierdza się złogi zawierające kolagen III.

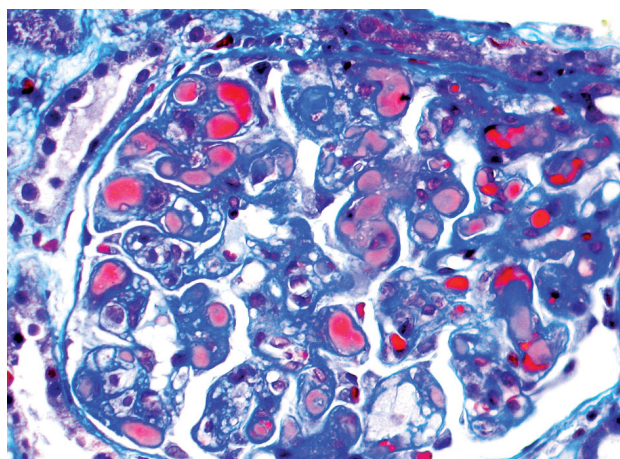
### 7.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Badanie ultrastrukturalne ujawnia włókna kolagenowe lub wiązki włókien w mezangium i przestrzeni podśródkowej.





Rycina 13. Glomerulopatia krioglobulinowa. W świetle włóścinek widoczna PAS-dodatnia substancja odpowiadająca krioglobulinom. Odczyn PAS + błękit aljanu, powiększenie 200×



Rycina 14. Glomerulopatia krioglobulinowa. Krioglobuliny i zakrzepy w świetle włóścinek kłębuszkowych. Barwienie wg metody Massona, powiększenie 400×

## 7.6. Rozpoznanie różnicowe

Glomerulopatia kolagenu III wymaga różnicowania z amyloidozą, cukrzycową chorobą nerek, błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek i zmianami w zespole paznokiec–rzepka. Podstawą diagnostyki różnicowej jest ujemny wynik barwienia czerwienią Kongo i brak dwójłomności w świetle spolaryzowanym, dość typowy obraz ultrastrukturalny ujawniający wiązki włókien kolagenu oraz dodatni wynik odczynu z przeciwciałem skierowanym przeciwko kolagenowi III. W odróżnieniu od zmian w nerkach w zespole paznokiec–rzepka badanie ultrastrukturalne w glomerulopatii kolagenu III nie ujawnia nieregularnego pogrubienia i ścienienia kłębuszkowej błony podstawnej oraz obecności wiązek kolagenu w obrębie *lamina densa*.

## 7.7. Rokowanie

Choroba postępuje i doprowadza do krańcowej niewydolności nerek. Nie ma specyficznego leczenia.

## 8. Glomerulopatia krioglobulinowa

### 8.1. Definicja i patogeneza

Krioglobuliny to przeciwciała lub kompleksy immunologiczne zawierające przeciwciała precypitujące pod wpływem zimna. Wyróżnia się trzy typy krioglobulinemii: typ I – krioglobulinemia monoklonalna, typ II – krioglobulinemia mieszana monoklonalno-poliklonalna, oraz typ III – krioglobulinemia mieszana, poliklonalna. Samoistna krioglobulinemia mieszana występuje w postaci izolowanej, choć często towarzyszy zespołom limfoproliferacyjnym lub gammopatii monoklonalnej oraz infekcji EBV, HBV, a zwłaszcza HCV. Objawy kliniczne spowodowane są odkładaniem się kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń. Złogi kompleksów immunologicznych są depozytowane w ścianach małych i średnich tętnic, włóścinek, żyłek i tętniczek.

### 8.2. Objawy kliniczne

Choroba może manifestować się bezobjawowym białkomoczem, krwinkomoczem, zespołem nefrytycznym, zespołem nercycowym lub ostrą niewydolnością nerek. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obecność krioglobulin oraz zmniejszenie stężenia dopełniacza, najczęściej dotycząca składowej C4. Znaczenie częściej stwierdzana jest restrykcja łańcuchów lekkich  $\kappa$  niż łańcuchów  $\lambda$ . Zmiany dotyczą również innych narządów: naczyń skóry (liczne wybroczyny), stawów, układu nerwowego obwodowego (neuropatia), węzłów chłonnych (powiększenie). Stwierdza się ponadto zespół Raynauda.

### 8.3. Mikroskopia świetlna

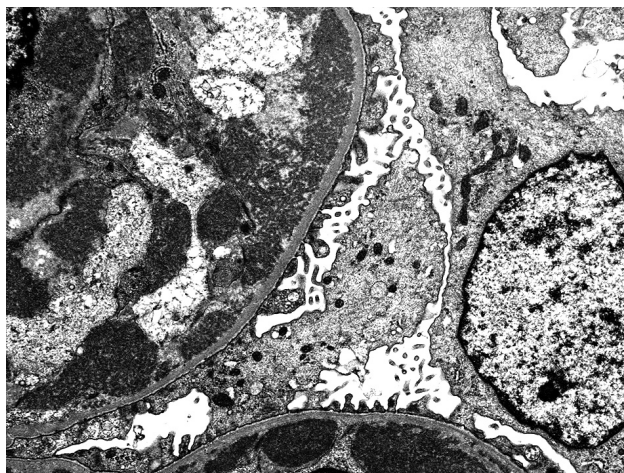
Typowy obraz to błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością licznych makrofagów w kłębuszkach. W świetle włóścinek widoczna jest PAS-dodatnia substancja oraz zakrzepy spowodowane przez precypitujące krioglobuliny (ryc. 13. i 14.). Mniej charakterystyczne zmiany polegają na rozplemie mezangialnym. Stwierdza się także segmentalną martwicę pętli włóścinkowych. W arteriach i tętnicach mogą być widoczne zakrzepy z krioglobulin. W ścianie naczyń mogą być obecne cechy *vasculitis* z martwicą włóknikową. W świetle włóścinek widoczne są liczne monocyty, które mogą wnikać pomiędzy mezangium a śródbłonek.

### 8.4. Badanie immunomorfologiczne

Badanie immunomorfologiczne ujawnia ziarniste świecenie IgG i IgM w ścianach włóścinek i w mezangium. Świecenie IgG i IgM również widoczne w zakrzepach wewnątrz włóścinek i ścianach arterioli. Restrykcja łańcuchów lekkich  $\kappa$  jest znacznie częściej stwierdzana niż łańcuchów  $\lambda$ .

### 8.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

W mikroskopie elektronowym widoczne są mikrotubularne złogi średnicy 25–40 nm zlokalizowane we wszystkich strukturach kłębuszka, ale najczęściej pod śródbłonkiem i w świetle kapilar (ryc. 15.). Mogą im towarzyszyć



Rycina 15. Glomerulopatia krioglobulinowa. Mikrotubularne złogi pod śródbłonkiem i w świetle włóscinek. Mikroskopia elektronowa, powiększenie 10 000×

złogi przypominające linie papilarne. Poza depozytami złożonymi z krioglobulin stwierdza się również złogi odpowiadające kompleksom immunologicznym (np. w nefropatii toczniowej).

## 8.6. Rozpoznanie różnicowe

Diagnostyka różnicowa obejmuje różnicowanie z idiopatyczną glomerulopatią błoniasto-rozplemową i glomerulopatią immunotaktoidalną. Za glomerulopatią krioglobulinową przemawia obecność bardzo licznych monocytów w pętach włóscinkowych, zakrzepów wewnątrz-włóscinkowych oraz stwierdzenie cech zapalenia arterioli. Precyzyjna diagnostyka wymaga informacji o wynikach badań laboratoryjnych i stwierdzenia obecności krioglobulin w surowicy.

## 8.7. Rokowanie

U ok. 1/3 chorych udaje się osiągnąć całkowitą remisję. Progresję do krańcowej niewydolności nerek stwierdza się u ok. 10% pacjentów. Leczenie choroby podstawowej może przynieść poprawę wydolności nerek. W ponad połowie przypadków choroba nawraca w nerce przeszczepionej, ale nie doprowadza do utraty graftu.

*Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.*

## Piśmiennictwo

- Alpers CE. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: two entities, not one. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 448-451.
- Alpers CE, Rennke HG, Hopper J, et al. Fibrillary glomerulonephritis: an entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int* 1987; 31: 781-789.
- Assman KJ, Koene RA, Wetzels JF, et al. Familial glomerulonephritis characterized by massive deposits of fibronectin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 781-791.
- D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. Glomerular diseases with paraproteinemia and organized deposits. In: Non-neoplastic kidney diseases. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG (eds.). AFIP, ARP Press, Silver Spring Maryland 2006; 199-237.
- D'Amico G. Renal involvement in human hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-671.

- Casteletti F, Donadelli R, Banterla F, et al. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2538-2543.
- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458-3471
- Feiner H, Gallo G. Ultrastructure in glomerulonephritis associated with cryoglobulinemia: a report of six cases and review of the literature. *Am J Pathol* 1977; 88: 145-162.
- Fogo AB, Kashgarian M. Diagnostic atlas of renal pathology. Fogo AB, Kashgarian M red.). Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 122-130.
- Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 367-377.
- Furness P. Paraproteinemia and renal disease. *Curr Diagn Pathol* 2004; 10: 52-60.
- Gemperle O, Neuweiler J, Reutter FW, et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillary (fibronectin positive) deposits; 15-year follow-up on a large kindred. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 668-675.
- Gubler MC, Dommergues JP, Foulard M, et al. Collagen type III glomerulopathy: a new type of hereditary nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 354-360.
- Herrera GA. Renal manifestation of plasma cell dyscrasias: an appraisal from the patients' bedside to the research laboratory. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 174-200.
- Herrera GA. Renal diseases associated with hepatopoietic disorders or organized deposits. In: Silva's Diagnostic Renal Pathology. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, et al. (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo, Delhi 2009; 345-406.
- Herrera GA, Picken MM. Renal diseases associated with plasma cell dyscrasias, Waldenström macroglobulinemia and cryoglobulinemic nephropathies. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. (eds.). 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 853-910.
- Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits. An algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 512-531.
- Isaac J, Herrera GA. Renal biopsy as a primary diagnostic tool in plasma cell dyscrasias. *Pathol Case Rev* 1998; 64: 1505-1519.
- Iskandar SS, Falk RJ, Jennette C. Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 1401-1407.
- Kapur U, Barton K, Fresco, et al. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1368-1372.
- Kebbel A, Rocken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 673-683.
- Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, et al. Plasma cell dyscrasias, monoclonal gammopathies, and the fibrillary glomerulopathies: multiple myeloma, light chain deposition disease, amyloidosis, fibrillary glomerulonephritis, and immunotactoid glomerulopathy. In: Atlas of renal pathology. Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, et al. (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1999; 212-234.
- Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The fibrillary glomerulopathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 751-765.
- Jang B, Koh Y, Seo JW. Immunohistochemical classification of amyloid deposits in surgical pathology. *Basic Appl Pathol* 2009; 2: 1-8.
- Lachman HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-1791.
- Murphy CL, Wang S, Williams I, et al. Characterization of systemic amyloid deposits by mass spectrometry. *Methods Enzymol* 2006; 412: 48-62.



27. Naumnik B, Myśliwiec M. Dysproteinemie. W: Wielka interna. Nefrologia. Myśliwiec M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 218-214.
28. Naumnik B, Myśliwiec M. Amyloidoza nerek. W: Wielka interna. Nefrologia. Myśliwiec M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 215-227.
29. Novak L, Cook WJ, Herrera GA, et al. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3050-3053.
30. Pais B, Panades MJ, Ramos J, et al. Glomerular involvement in type I monoclonal cryoglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 130-132.
31. Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloid: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 135-155.
32. Picken MM. Amyloidosis – where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 545-551.
33. Picken MM, Herrera GA. The burden of “sticky” amyloid: typing challenges. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 850-851.
34. Ronco P, Aucouturier P. Renal involvement in AL amyloidosis: the facts, the promise and the hope. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2967-2969.
35. Satoskar AA, Burdge K, Cowden DJ, et al. Typing of amyloidosis in renal biopsies: diagnostic pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 917-922.
36. Schwartz MM. Glomerular diseases with organized deposits. In: Heptinstall's Pathology of the kidney. Jeannette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds.). 6th ed. Lippincott Williams&Williams, Wolters Kluver, Philadelphia 2007; II: 911-936.
37. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1390-1397.
38. Sen S, Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis. Standardization of renal amyloid biopsy report. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 532-544.
39. Strom EH, Banfi G, Krapf R, et al. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995; 48: 163-170.
40. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14: 179-183.