

Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall)

А.Б. Федоров, Ю.М. Кучма

РЕФЕРАТ

Light chain deposition disease (Randall disease)

A.B. Fedorov, Yu.M. Kuchma

SUMMARY

Light chain deposition disease (LCDD) develops under lymphoid tumors which secrete monoclonal paraprotein presented by light chains of immunoglobulin. More often these are plasmacell tumors. Other lymphoproliferative disorders are less frequent. Light chains are deposited in the form of amorphous material in the intercellular space of different tissues. More often they are deposited in kidneys resulting in function disorders. Secretion and deposition start before the tumor mass appears. Therefore there is no myeloma or other tumors in the moment of LCDD diagnostics. The disease is rare diagnosed because of the absence of clear clinical diagnostic criteria. It is necessary to perform biopsy of internal organs with deposit light chains examination to diagnose. This article presents an overview and a clinical case of late LCDD diagnosis at the stage of transformation into active multiple myeloma with severe kidneys failure.

Keywords:

light chain deposition disease, LCDD, Randall disease, amyloidosis.

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

Контакты: a.fedorov@inbox.ru

Принято в печать: 7 декабря 2009 г.

Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall) развивается при лимфоидных опухолях, секретирующих моноклональный парапротеин, представленный легкими цепями иммуноглобулинов. Чаще всего это плазмоклеточные опухоли, реже — другие лимфопролиферативные заболевания. Секретируемые легкие цепи в виде аморфного материала откладываются в межклеточном пространстве тканей различных органов, чаще всего почек, вызывая нарушение их функции. Продукция и отложение в тканях легких цепей начинаются до того, как появляется значительная опухолевая масса, поэтому у больных на момент диагностики обычно нет каких-либо признаков миеломы или других опухолей. Это редко диагностируемое заболевание по причине отсутствия четкой клинической картины и клинических диагностических критериев. Постановка диагноза требует выполнения биопсии внутренних органов с исследованием на депозиты легких цепей. В статье представлены данные литературы, а также клинический случай поздней диагностики болезни на этапе трансформации в активную множественную миелому с развитием тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

Ключевые слова

болезнь отложения легких цепей, болезнь Randall, амилоидоз.

ВВЕДЕНИЕ

В 1842 г. профессор патологии Венского университета барон Карл фон Рокитански, изучая органы больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями — туберкулезом, сифилисом и малярией, обнаружил в них своеобразные, похожие на жировые, отложения, которые придавали органам белесоватый и блестящий вид. К. фон Рокитански не сумел раскрыть истинную природу этих отложений, он рассматривал их как особый вид жировой дистрофии, обусловленной воспалительным процессом, и назвал болезнь «сальной болезнью».¹ В 1858 г. профессор патологии Берлинского университета Рудольф Вирхов установил, что описанные К. фон Рокитански отложения окрашивались в синий цвет при реакции с йодом и серной

кислотой, что характерно для крахмала. Он также не смог близко подойти к разгадке природы этого вещества, но, основываясь на открытой им реакции, Р. Вирхов был убежден, что крахмал (греч. *amylon*) присутствует в его составе, поэтому это вещество он назвал амилоидом.¹ Термин «амилоид» был предложен еще за 20 лет до этого: в 1838 г. соавтор Р. Вирхова по клеточной теории, известный немецкий ботаник Матиас Шлейден этим термином назвал содержащую крахмал нормальную ткань растений.² По аналогии с этим Р. Вирхов назвал амилоидом «содержащие крахмал» отложения в тканях человека. И хотя практически сразу же после заявления Р. Вирхова, в 1859 г. Н. Фридрих и Ф.О. Кекуле показали, что амилоидная селезенка не содержит никаких крахмалоподобных веществ, предположив, что отложения

состоят из белка, в медицине навсегда утвердился предложенный Р. Вирховым термин «амилоид».²

Доказать белковую природу амилоида смог в 1920 г. О. Шмидеберг, установив его аминокислотный состав.³ Первый шаг к пониманию истинной природы амилоидных отложений удалось сделать А. Магнусу-Леви, который в 1931 г., установив связь между амилоидом, белком Бенс-Джонса и множественной миеломой, предположил, что белок Бенс-Джонса является предшественником амилоидной субстанции.⁴ Более чем через два десятилетия удалось сделать следующий шаг. В 1955 г. немецкие ученые Е. Леттерер, В. Герок и Г. Шнейдер определили, что амилоид является смесью белков: один из них по аминокислотному составу близок к глобулинам сыворотки, другой — к коллагену.⁵ В 1959 г. А. Коэн и Е. Колкинз, используя электронную микроскопию, выявили, что амилоид всегда имеет фибриллярную структуру.⁶ В 1964 г. Е. Оссерман представляет доказательство, что белок Бенс-Джонса играет основную роль в патогенезе амилоидоза.⁷ Окончательную точку в 1970 г. поставил Г. Гленнер, который, расшифровав структуру белка амилоида, точно установил, что он является легкими цепями иммуноглобулинов.⁸ Так, к началу 70-х годов XX в. сложилось современное представление об амилоидозе при иммуносекретирующих опухолях как о патологическом процессе, обусловленном отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина, образующего фибриллярные структуры.

Однако еще с 1950-х годов известно, что у больных с миеломой иногда обнаруживается поражение почек, которое очень напоминает диабетический гломерулосклероз, но при этом в ткани почки не выявляется организованный фибриллярный амилоид. В 1974 г. Т. Антонович и соавт. обнаружили в почках больных с миеломой отложения легких цепей моноклонального иммуноглобулина, которые не образовывали фибриллярных структур.⁹ В 1976 г. появляется новая нозологическая форма «болезнь отложения легких цепей». В этом году R. Randall описывает два клинических случая терминальной почечной недостаточности. У одного больного был ранее установлен диагноз множественной миеломы с экскрецией легких κ -цепей, у другого больного диагностировали идиопатический гломерулонефрит. Кроме почечной недостаточности пациенты имели сходную клиническую картину поражения печени, нервной системы, кишечника, сердца и эндокринные нарушения. В обоих случаях в тканях пораженных органов обнаруживаются отложения легких κ -цепей, амилоид отсутствует. R. Randall делает вывод, что отложения легких κ -цепей являются причиной всех органных дисфункций и, самое главное, что у того пациента, у которого нет признаков множественной миеломы, существует какая-то нераспознанная плазмоклеточная опухоль, продуцирующая моноклональный иммуноглобулин.¹⁰ Впоследствии описанная R. Randall болезнь, обусловленная отложением в тканях легких цепей моноклонального иммуноглобулина, не образующего амилоид, получила его имя. Несколько позже было обнаружено, что имеются похожие клинические случаи, когда в тканях откладываются и тяжелые цепи как отдельно, так и вместе с легкими.^{11,12} Таким образом, были выделены «болезнь отложения легких цепей», «болезнь отложения тяжелых цепей» и «болезнь отложения легких и тяжелых цепей». В последующих классификациях ВОЗ опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей, в т.ч. в последней редакции 2008 г., присутствует единый раздел «Болезни отложения моноклональных легких и тяжелых цепей», которые вместе с первичным AL-амилоидозом образуют группу заболеваний — болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (БОМИ).¹³

Этиологически эта группа заболеваний является опухолями, секретирующими парапротеин, — чаще всего плазмоклеточными опухолями, множественной миеломой или

моноклональной гаммапатией неопределенного значения, реже — лимфоплазмоцитарной лимфомой, хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток маргинальной зоны.¹⁴⁻¹⁶ Однако продукция и отложение моноклональных иммуноглобулинов в тканях начинаются до того, как появится значительная опухолевая масса, поэтому у больных на момент диагностики БОМИ обычно нет каких-либо признаков миеломы или других опухолей. В то же время примерно у $1/3$ пациентов с впервые диагностируемой множественной миеломой можно обнаружить признаки БОМИ.¹⁷⁻¹⁹ Важно отметить, что у 20–25% больных на момент диагностики БОМИ в крови или моче парапротеин не определяется даже при многолетнем периоде наблюдения. Примерно 50% больных с выявленными депозитами только легких или легких и тяжелых цепей через некоторое время ставится диагноз множественной миеломы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С.Б.Т., 1974 г. р., наблюдается в отделении химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с апреля 2008 г. Считает себя больной с 2001 г., когда появилась ноющая боль внизу живота при мочеиспускании. Диагностировались хронический цистит, пиелонефрит, генитальный микоплазмоз, по поводу которых проводилась антибактериальная терапия. С августа 2006 г. выявлялась **протеинурия до 2,2 г/л**. Электрофорез белков сыворотки крови 20.10.06 и 24.11.06: **М-градиент не выявлен**, отмечалось снижение уровня IgM и IgA. 05.12.06 выполнена чрескожная биопсия почки, диагностирован гломерулонефрит (рис. 1). Однако нефротического синдрома не было, кортикостероиды не назначались, получала нефропротекторы, самочувствие оставалось хорошим.

Через полгода после биопсии, в июне 2007 г., отмечено увеличение протеинурии до 6,6 г/л, креатинина сыворотки крови до 121 мкмоль/л. Электрофорез белков сыворотки крови 28.06.07, 12.07.07 и 25.09.07: М-градиент не выявлен. Иммуноэлектрофорез 24.08.07: в сыворотке крови легких λ - и κ -цепей не выявлено, **в моче присутствует легкая κ -цепь**. Однако этот факт должной трактовки не получил, больная продолжала лечиться у нефрологов. С июля 2007 г. до февраля 2008 г. проведено пять курсов пульс-терапии солумедролом и

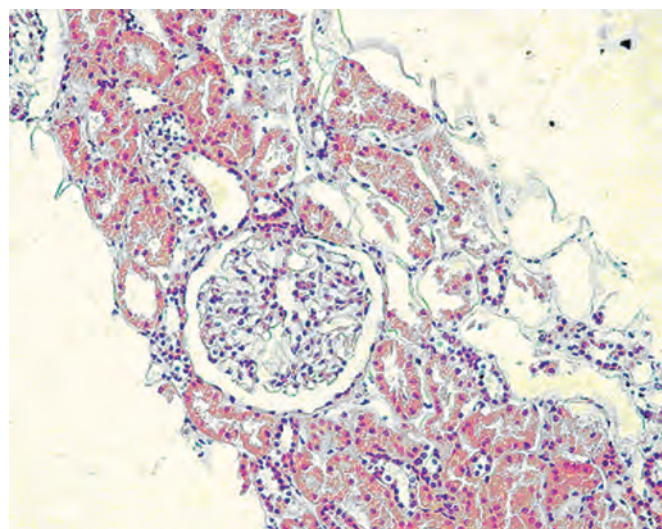


Рис. 1. Биоптат почки представлен корковым слоем (до 12 клубочков). Два клубочка полностью склерозированы. В сохранившихся гломерулах минимальные изменения: слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов, незначительное утолщение базальной мембраны. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. В строме коры очаговый склероз и небольшие лимфоцитарные инфильтраты. При окраске конго красным амилоида не найдено. При иммунофлюоресцентном исследовании специфической люминесценции не обнаружено

циклофосфаном, протеинурия снизилась. После курсов пульс-терапии появилась выраженная боль в пояснице, затрудняющая передвижение. С марта 2008 г. отмечена олигурия, в апреле выявлено снижение гемоглобина до 64 г/л, креатинин сыворотки увеличился до 1124 мкмоль/л, мочевина — до 25,5 ммоль/л, кальций — 5,8 ммоль/л, общий белок — 90 г/л, глобулины — 45 г/л. С 23.04.08 пациентка переведена на гемодиализ. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации 28.04.08 (через 20 мес. от начала протеинурии): **в сыворотке впервые выявлен М-градиент**, который образован легкими κ -цепями (15,7 г/л), в моче — легкие κ -цепи (2,24 г/сут). Миелограмма 24.04.08: плазматические клетки 0,4%. При КТ 29.04.08 выявлен патологический перелом тела L_{IV}. Установлен диагноз: болезнь отложения легких κ -цепей (август 2006 г.), трансформация в множественную миелому Бенс-Джонса (апрель 2008 г.).

В дебюте заболевания при биопсии почки выявлялась характерная для болезни отложения легких цепей картина гломерулосклероза с утолщением клубочковой базальной мембраны и дистрофией эпителия извитых канальцев, отсутствовал амилоид, окрашивающийся конго красным. Иммунофлюоресцентное исследование на наличие отложений в почке легких цепей проводилось в специализированной лаборатории ММА имени И.М. Сеченова. Специфической люминесценции не найдено даже при целенаправленном повторном исследовании. Это обстоятельство послужило причиной запоздалой диагностики — на 16 мес. с момента выполнения биопсии почки и на 21 мес. от появления протеинурии. Болезнь была диагностирована на этапе трансформации в активную множественную миелому, когда в сыворотке стал определяться парапротеин и появилась остеодеструкция. Возможность заподозрить заболевание была уже в августе 2007 г., через 12 мес. от момента появления протеинурии, когда в моче была выявлена легкая κ -цепь, однако этот факт получил надлежащую оценку только с развитием клинических проявлений миеломы.

При повторном иммуногистохимическом исследовании первичного биоптата после постановки диагноза множественной миеломы (рис. 2) обнаружена фиксация анти- κ -антител вдоль базальной мембраны клубочков (на рисунке указано стрелкой), что является морфологическим критерием диагностики болезни отложения легких цепей. Тубулярные депозиты определяются в эпителии проксимальных канальцев. Депозиты легких цепей четко обнаруживаются вдоль периферической гломерулярной базальной мембраны и менее выражены в самих клубочках, что характерно для нодулярного гломерулосклероза.

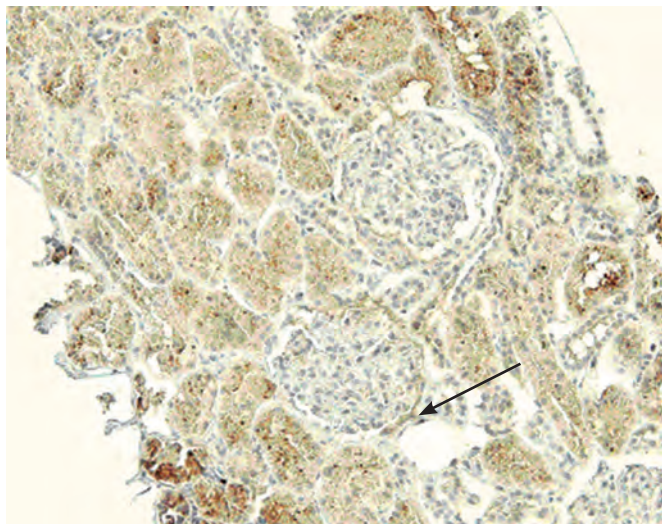


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на легкие κ -цепи

С 01.05.08 на фоне продолжающегося гемодиализа начата химиотерапия дексаметазоном в высоких дозах и доxorubicином. После двух курсов общее состояние значительно улучшилось, регрессировала оссалгия. Однако сохранялась зависимость от гемодиализа. Иммунохимическое исследование 25.06.08: в сыворотке крови — М-градиент образован легкими κ -цепями (9,8 г/л), в моче — белок Бенс-Джонса каппа (4,08 г/сут). С 08.07.08 химиотерапия продолжена по программе VD (велкейд + дексаметазон в высоких дозах). Отмечена дальнейшая положительная динамика. К 11.02.09 всего проведено 8 курсов химиотерапии на фоне гемодиализа. Достигнута частичная ремиссия. Иммунохимическое исследование 01.06.09: в сыворотке крови — М-градиент образован легкими κ -цепями (1,7 г/л), в моче — белок Бенс-Джонса каппа (0,64 г/л). Гемодиализ продолжается в амбулаторном порядке. Сохраняется анемия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) — редко диагностируемое заболевание: к концу 90-х годов XX в. подробно описано около 70 случаев с возрастной медианой 56 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.^{19,20} Редкая диагностика БОЛЦ во многом обусловлена тем, что при биопсии почки часто не проводится целенаправленного поиска отложений легких κ -цепей. Этот изотип легких цепей значительно преобладает при БОЛЦ — примерно в 85% случаев, что прямо противоположно AL-амилоидозу, при котором примерно в той же пропорции преобладает λ -изотип легких цепей. Другой особенностью БОЛЦ, характеризующей отличие от AL-амилоидоза, является преобладание редкого типа V κ _{IV} варибельного домена легких цепей.²¹ Этот тип варибельного домена имеет в своем составе удлинненный первый регион (CDR1), содержащий повышенное количество гидрофобных остатков. Кроме того, N-концы легких цепей гликозилированы. Гидрофобность и гликозилирование создают условия для снижения растворимости легких цепей, что ведет к отложению их в межклеточном матриксе в виде аморфных депозитов.²¹⁻²⁴ Легкие цепи обладают способностью стимулировать мезангиальные клетки к выработке межклеточного вещества, что обуславливает утолщение базальных мембран почечных клубочков и канальцев и приводит к нодулярному гломерулосклерозу и интерстициальному фиброзу.^{18,25,26} Стимуляция синтеза компонентов межклеточного матрикса — коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и тенасцина — опосредована ростовыми факторами, в частности трансформирующим фактором роста β (TGF- β), экспрессия которого значительно повышена в клубочках у больных БОЛЦ. Кроме того, TGF- β обуславливает снижение активности коллагеназы IV.^{26,27} Инкубация мезангиальных клеток с легкими цепями от больных БОЛЦ приводит к значительному увеличению продукции тромбоцитарного фактора роста β (PDGF- β), моноцитарного хемотаксического фактора 1-го типа (MCP-1), повышению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и снижению активности матричных металлопротеиназ, общим результатом чего является усиление синтеза межклеточного матрикса.^{28,29} Все эти феномены характерны только для БОЛЦ и не наблюдаются при AL-амилоидозе. Напротив, инкубация мезангиальных клеток с легкими цепями от больных AL-амилоидозом приводит к появлению у них макрофагоподобных свойств — повышению активности матричных металлопротеиназ и снижению синтеза межклеточного матрикса.²⁹

Клиническая картина БОЛЦ обусловлена поражением многих внутренних органов, но наиболее часто вовлекаются почки. Среди других органов сравнительно часто страдает

печень и миокард (20–25% случаев), периферическая нервная система (8–20% случаев). При аутопсии депозиты моноклональных цепей обнаруживаются в сосудистой стенке и периваскулярном пространстве, что обуславливает различные сосудистые нарушения, а также в сетчатой оболочке глаза, в лимфоузлах, костном мозге, селезенке, поджелудочной и щитовидной железах, надпочечниках, кишечнике, суставах и коже. Описаны случаи диффузного или очагового поражения легких.^{18,30–32} Имеются сообщения, в которых отложение иммуноглобулинов протекает бессимптомно и обнаруживается только при аутопсии.³¹

Тем не менее поражение почек считается наиболее постоянным клиническим признаком БОЛЦ. Доминирует нефротический синдром и почечная недостаточность.^{33–35} Однако у 25% больных суточная потеря белка с мочой не превышает 1 г, у этих пациентов имеются преимущественно признаки тубулоинтерстициальной нефропатии. Почечная недостаточность наблюдается практически у всех больных БОЛЦ, развивается быстро и часто, бывает первым поводом для обращения к врачу. Почечная недостаточность одинаково часто встречается у больных с высокой и низкой суточной протеинурией и может проявляться в форме острого тубулоинтерстициального нефрита или быстро прогрессирующего гломерулонефрита.^{19,34–36}

Депозиты моноклональных цепей в печени могут располагаться дискретно вдоль синусоидов или базальных мембран билиарных протоков. Описано также массивное диффузное поражение с расширением и разрушением синусоидов. Чаще всего у больных определяется гепатомегалия со слабо выраженным нарушением функции печени, но иногда развивается тяжелая печеночная недостаточность с портальной гипертензией. Может наблюдаться геморрагический синдром вследствие поражения сосудов и дефицита X фактора свертывания крови из-за снижения синтетической функции печени.³⁷ Основными синдромами поражения сердца являются кардиомегалия, аритмии, нарушения проводимости и застойная сердечная недостаточность.

Оценить реальный прогноз и выживаемость при БОЛЦ сложно, т.к. невозможно точно определить время начала заболевания. При внепочечной локализации отложений болезнь часто протекает бессимптомно. Кроме того, примерно у 50% больных развивается активная множественная миелома и прогноз резко меняется. Выживаемость от момента появления симптомов, по разным данным, варьирует от 1 до 10 лет. В одном из наиболее крупных исследований 1-летней общая выживаемость составила 66%, 8-летняя — 31%, при этом 68% пациентов получали химиотерапию. Наиболее значимыми негативными факторами прогноза в этом исследовании были возраст, уровень креатинина на момент диагностики, наличие множественной миеломы и внепочечные отложения легких цепей.³⁶ Выживаемость пациентов с уреимией, которым проводился постоянный гемодиализ, не отличалась от таковой у пациентов без уремии.

Основной целью лечения пациентов с болезнью отложения легких и тяжелых цепей, как и первичным AL-амилоидозом, является максимальная редукция опухолевого клона плазматических клеток в костном мозге и секретируемого ими парапротеина. Достичь этого возможно только с помощью химиотерапии по программам лечения множественной миеломы. Была достоверно показана регрессия депозитов легких цепей после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ/ТАСК) или длительной курсовой химиотерапии.^{38–40} Эти данные свидетельствуют о том, что фибротические нодулярные изменения обратимы и поэтому оправдано применение интенсивной химиотерапии у больных с тяжелым поражением внутренних органов.

Опубликовано несколько небольших сообщений о применении ВДХТ/ТАСК.^{39–43} В недавнем наиболее крупном ретроспективном исследовании, включавшем 11 пациентов моложе 65 лет с болезнью отложения легких и/или тяжелых цепей, получавших ВДХТ/ТАСК, не было ни одного летального исхода, связанного с лечением.⁴³ У 8 пациентов отмечено снижение уровня парапротеина, у 6 из них полностью исчез парапротеин из сыворотки и мочи. У 6 пациентов значительно уменьшилась симптоматика, связанная с тканевыми депозитами, при этом гистологически был документирован регресс депозитов в сердце, печени и коже. Прекращение постоянного гемодиализа с последующим постепенным улучшением функции почек описано у одного больного.⁴⁴

Появились сообщения о применении велкейда при БОЛЦ. 4 пациента, у которых имелись поражения почек вследствие отложения легких цепей, но не было активной множественной миеломы, получили лечение велкейдом и дексаметазоном.³⁷ У всех пациентов отмечена регрессия симптоматики, обусловленной поражением почек. Впоследствии 3 из 4 пациентов получили ВДХТ/ТАСК, у троих достигнута полная ремиссия. У одного значительно регрессировала кардиологическая симптоматика. Тем не менее к настоящему времени пока не проведено более или менее крупных исследований, предоставляющих убедительные доказательства преимущества какого-либо из методов лечения — ВДХТ/ТАСК или курсовой химиотерапии, включающей дексаметазон в высоких дозах.

Трансплантация почки довольно часто упоминается в связи с болезнями отложения моноклональных иммуноглобулинов, в т.ч. AL-амилоидозом. Однако самостоятельной роли этот метод лечения не имеет, т.к., если не достигнута значительная регрессия секреции парапротеина, возникает быстрое поражение пересаженной почки.⁴⁵

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно утверждать, что успех в лечении БОЛЦ будет развиваться параллельно с успехами в лечении множественной миеломы. Однако, что касается диагностики БОЛЦ, то здесь значительно больше сложностей, чем в диагностике множественной миеломы. БОЛЦ является скорее редко диагностируемым, чем просто редким заболеванием. Отсутствие четкой клинической картины и клинических диагностических критериев, необходимость выполнения биопсии внутренних органов с исследованием на депозиты легких цепей, недоступным в большинстве морфологических лабораторий, — все это делает БОЛЦ сложной в диагностике. Пациенты длительно лечатся в общетерапевтических стационарах с неспецифическими поражениями внутренних органов. Но даже в том случае, когда выполняется биопсия, морфологи не нацелены на поиск нефибриллярных отложений легких цепей, в лучшем случае ограничиваясь поиском классического амилоида. Описанное клиническое наблюдение — яркое тому подтверждение. Привлечение внимания клиницистов и морфологов к проблеме отложения моноклональных легких цепей, очевидно, является рациональным способом улучшения диагностики БОЛЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen A. S. History of amyloidosis. J. Intern. Med. 1992; 232: 509–10.
2. Franke W. W. Matthias Jacob Schleiden and the definition of the cell nucleus. Eur. J. Cell Biol. 1988; 47: 145–6.
3. Schmiedeberg O. Ueber die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroilinschwefelsaure, des Collagens und des Amyloids im Organismus. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1420; 87: 47–73.
4. Magnus-Levy A. Bence-Jones-Elweiss and Amyloid. Z. Klin. Med. 1931; 116: 510–31.

5. Letterer E., Gerok W., Schneider G. Comparative studies on amino acids in blood proteins, liver protein, amyloid, hyalin and collagen. *Virchows Arch.* 1955; 327(3): 327–42.
6. Cohen A., Calkins E. Electron microscopic observations of a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202.
7. Osseman E., Takatsuki K., Talal N. Multiple myeloma I. The pathogenesis of amyloidosis. *Semin. Hematol.* 1964; 124: 3–85.
8. Glenner G., Harbaugh J., Ohma J. et al. An amyloid protein: The amino-terminal variable fragment of an immunoglobulin light chain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1970; 41: 1287.
9. Antonovych T., Lin R., Parrish E., Mostofi K. Light chain deposits in multiple myeloma [Abstract]. *Lab. Invest.* 1974; 30: 370A.
10. Randall R.E., Williamson W.C. Jr., Mullinax F. et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am. J. Med.* 1976; 60: 293–9.
11. Aucouturier P., Khamlichi A., Touchard G. et al. Brief report: Heavy-chain deposition disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1389–93.
12. Moulin B., Deret S., Mariette X. et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking CH1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 519–28.
13. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. Lyon: IARC, 2008.
14. Went P., Ascani S., Strom E. et al. Nodal marginal-zone lymphoma associated with monoclonal light-chain and heavy-chain deposition disease. *Lancet Oncol.* 2004; 25: 381–3.
15. Rostagno A., Frizzera G., Ylagan L. et al. Tumoral non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain deposits ('aggregoma'): Presenting feature of B-cell dyscrasia in three cases with immunohistochemical and biochemical analyses. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 62–9.
16. Mutluay R., Aki S.Z., Erten Y. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and light-chain nephropathy in association with chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Nephrol.* 2008; 70(6): 527–31.
17. Kyle R., Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 1995; 32: 45–59.
18. Buxbaum J., Chuba J., Hellman G. et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis; clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 455.
19. Lin J., Markowitz G., Valeri A. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *Jam. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1482–92.
20. Ivanyi B. Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1990; 114: 986–7.
21. Denoroy L., Deret S., Aucouturier P. Overrepresentation of the VkappaIV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol. Lett.* 1994; 42: 63–6.
22. Khamlichi A., Rocca A., Touchard G. et al. Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease: Evidence from an experimental model. *Blood* 1995; 86: 3655–9.
23. Cogne M., Preud'homme J., Bauwens M. et al. Structure of a monoclonal kappa chain of the Vkappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 2186–90.
24. Deret S., Chomilier J., Huang D. et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* 1997; 10: 1191–7.
25. Preud'homme J., Morel-Maroger L., Brouet J. et al. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 42: 545–53.
26. Zhu L., Herrera G., Murphy-Ullrich J. et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease: Role of transforming growth factor-beta. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 375–85.
27. Herrera G., Russell W., Isaac J. et al. Glomerulopathic light-chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastruct. Pathol.* 1999; 23: 107–26.
28. Keeling J., Herrera G. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.* 2005; 68: 1590–603.
29. Keeling J., Teng J., Herrera G. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab. Invest.* 2004; 84: 1322–38.
30. Rostagno A., Frizzera G., Ylagan L. et al. Tumoral non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain deposits ('aggregoma'): Presenting feature of B-cell dyscrasia in three cases with immunohistochemical and biochemical analyses. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 62–9.
31. Ronco P., Alyanikian M., Mougnot B. et al. A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1558–65.
32. Khoor A., Myers J., Tazelaar H. et al. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: Clinicopathologic analysis of three cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 200–4.
33. Heilman R., Velosa J., Holley K. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20: 34–41.
34. Tubbs R., Gephardt G., McMahon J. et al. Light chain nephropathy. *Am. J. Med.* 1981; 71: 263–9.
35. Gu X., Herrera G. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: A poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 165–9.
36. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G. et al. Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognostic factors. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1154–63.
37. Kastritis E., Migkou M., Gavriatopoulou M. et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009; 94(2): 300–2.
38. Komatsuda A., Wakui H., Ohtani H. et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: E9.
39. Barjon P. Treatment of LCDD by bone-marrow transplantation. *Nephrologie* 1992; 13: 24.
40. Mariette X., Clauvel J., Brouet J. Intensive therapy in AL amyloidosis and light-chain deposition disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 553.
41. Weichman K., Dember L., Prokaeva T. et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(5): 339–43.
42. Lorenz C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(6): 2052–7.
43. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 642–8.
44. Firkin F., Hill P., Dwyer K. et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 551–5.
45. Leung N., Lager D., Gertz M. et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 147–53.

