

Minna Seppälä, Marja Kovala, Anne Räisänen-Sokolowski, Seppo Meri, Eero Honkanen, Juha Lievonen ja Kati Kaartinen

Munuaisten kannalta merkittävä monoklonaalinen gammapatia

Munuaisten kannalta merkittävästä monoklonaalista gammapatiasta puhutaan silloin, kun potilaalla on vähäinen plasma- tai B-soluklooni, joka tuottaa munuaisvaurion aiheuttavaa paraproteiinia, mutta veritauti itsessään on niin lievä, että se ei edellytä hoitoa. Tiedetään kuitenkin, että pienikin määrä paraproteiinia voi aiheuttaa joillekin potilaille merkittävän munuaissairauden, joka ilman hoitoa yleensä etenee ja uusiutuu herkästi myös munuaissiirteessä. Hoitamalla taustalla olevaa verisairautta voidaan vaikuttaa myös munuaissairauden etenemiseen. Munuaisbiopsia on välttämätön diagnoosin saamiseksi, sillä merkittävällä osalla potilaista on kuitenkin jokin muu munuaissairaus, joka ei liity paraproteiiniin.

Merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia (MGUS eli monoclonal gammopathy of unknown significance) on melko tavallinen löydös etenkin iäkkäämmässä väestössä. Yleensä plasmaklorit tuottavat vain pieniä määriä yksittäisiä immunoglobuliineja, mutta MGUS:ssa taustalla on plasmaklori- tai B-lymfosyyttiklooni (eli B-soluklooni), joka tuottaa suurentuneita määriä joko yhdenlaista kokonaista immunoglobuliinia tai sen osaa (KUVA 1). Tätä proteiinia kutsutaan paraproteiiniksi tai seerumin proteiinifraktio -tutkimuksessa monoklonaaliseksi komponentiksi (M-komponentiksi).

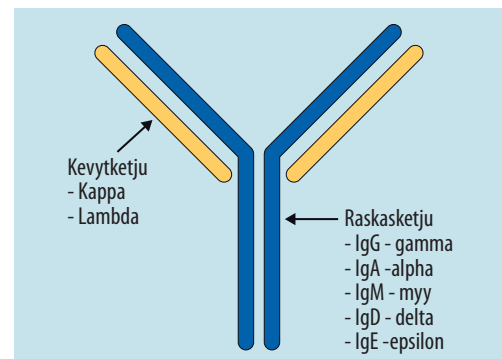
MGUS voidaan todeta yli 50-vuotiaista 3–5 %:lla ja yli 70-vuotiaista yli 5 %:lla (1,2). Yleensä tila on hyvänlaatuisen eikä aiheuta mitään oireita, mutta pienellä osalla MGUS-potilaista (noin 1 %) tauti etenee hoitoa vaativaksi veritaudiksi, tyypillisesti multippleiksi myelomaksi, amyloidoosiksi tai Waldenströmin makroglobulinemiaksi (3).

Aikaisemmin MGUS-potilaita on tyydytty seuraamaan taudin etenemisen varalta, mutta viime aikoina on havaittu, että pienikin määrä paraproteiinia voi aiheuttaa osalle potilaista muiden elinten oireita. Kun paraproteiinimäärä on niin pieni, ettei se veritautina vaadi hoitoa

mutta aiheuttaa munuaisvaurion, puhutaan munuaisten kannalta merkittävästä monoklonaalista gammapatiasta (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS). Sen esiintyvyydestä on vähemmän tietoa, mutta todennäköisesti sitä on 1,5–6 %:lla MGUS-potilaista (4,5).

Taudinkuva ja diagnoosi

MGRS:n diagnostiset selvittelyt käynnistyvät yleensä munuaistoiminnan häiriöstä. Kliininen kuva voi vaihdella akuutista munuaisvauriosta krooniseen munuaistautiin ja nefroottiseen oireyhtymään. Tavallisimmin plasman kreati-



KUVA 1. Immunoglobuliinin (Ig) rakenne.

TAULUKKO 1. Kriteerit munuaisbiopsian ottamiseen merkitykseltään epäselvää monoklonaalista gammapatiaa (MGUS) sairastavilta potilailta.

Munuaisbiopsian ottamista puoltavat
Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) epäselvä pieneneminen alle arvon 60 ml/min
Epäselvä proteinuria yli 1 g/vrk
Munuaisbiopsiasta pidättäytymistä puoltavat
Runsas proteinuria ja jo tiedossa oleva amyloidoosidiagnoosi
Fanconin oireyhtymään sopivat löydökset ¹
Hauraan potilaan soveltumattomuus mahdollisiin hematologisiin hoitoihin

¹Normoglykeeminen glukosuria, hypofosfatemia, hypourikemia, lievä (ei-nefroottistasoinen) proteinuria, aminohappoja virtsassa.

niinipitoisuus on suurentunut ja potilaalla on proteinuriaa ja mahdollisesti mikroskooppista verivirtsaisuutta. Taudin ilmiasu riippuu siitä, mitä rakenteita munuaisessa paraproteiini tai sen aiheuttama tulehdusreaktio vaurioittaa: vauriokohta voi olla munuaiskeräsessä, munuaistiehyissä, verisuonissa tai kaikissa näissä. Esimerkiksi kevytketju (AL) -amyloidoosissa tyypillinen löydös on nefroottinen oireyhtymä. Kliinisen kuvan perusteella ei kuitenkaan voida päätellä, kenellä MGUS-potilaista on MGRS. Diagnoosi vaatiikin munuaisbiopsian. Tutkimuksissa, joissa MGUS-potilaille on kliinisin indikaatioin tehty munuaisbiopsia, jopa puolella on todettu muu munuaissairaus kuin MGRS (6).

MGUS-potilaiden munuaisbiopsian tarvetta arvioidaan samoilla kriteereillä kuin muidenkin potilaiden (TAULUKKO 1). Yleensä biopsian syynä on epäselvästä syystä pienentynyt glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) tai arvon 1 g/vrk ylittävä proteinuria. MGUS-potilaiden proteinuriaa on hyvä arvioida vuorokausivirtsan proteiinikeräyksellä, sillä paljon käytetty kertavirtsanäytteestä määritettävä albumiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suhde (U-AlbKrea) mittaa vain albumiinia eikä tunnista muita proteiineja, kuten paraproteiinia. Samalla kannattaa myös pyytää vuorokausivirtsan proteiinifraktiivisuudet (dU-ProtFr).

Ellei potilaalla ole muita munuaissairauden merkkejä, merkittävänä pidetään eGFR:n pienenemistä alle arvon 60 ml/min. Etenkin iäk-

kään ja monisairaana potilaan tilannetta voidaan kuitenkin hyvin seurata, ellei todeta viitteitä munuaisten toiminnan nopeasta heikentymisestä tai merkittävästä proteinuriasta (yli 1 g/vrk) ilman muuta selittävää syytä, esimerkiksi diabetesta. Ongelmatilanteissa kannattaa herkästi konsultoida nefrologia.

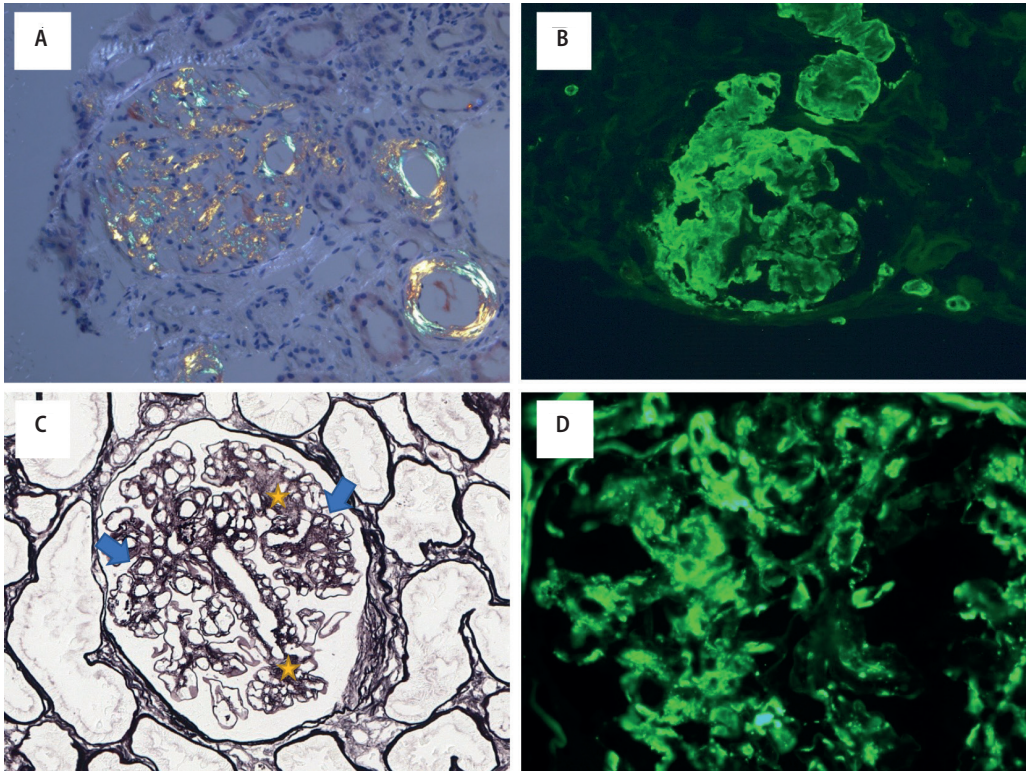
Jos potilaalla tiedetään jo olevan amyloidosisi ja munuaismoireena on sille tyypillinen runsas proteinuria, munuaisbiopsiaa ei yleensä ole mielekästä ottaa. Samoin jos MGUS-potilaalla todetaan proksimaalisten munuaistiehyiden vaurioon viittaava Fanconin oireyhtymä, on todennäköistä, että munuaissairaus on kevytketjuun liittyvä tubulustauti LCPT (light chain proximal tubulopathy), joka on ainoa merkittävää munuaistiehytvauriota aiheuttava MGRS:n ilmentymä. Tässäkään tilanteessa munuaisbiopsia ei tuo lisähyötyä. Hyvin hauraiden potilaiden osalta täytyy myös arvioida, kestääkö heidän yleiskuntonsa mahdollisia hematologisia hoitoja ja hyötyvätkö he kajoavasta diagnostiikasta (6).

Munuaisbiopsianäyte tutkitaan aina valomikroskopialla parafiniinivaletusta näytteestä, ja erillisestä jääleikepalasta tehdään immunofluoresenssitutkimus (IF) (KUVA 2). Lisäksi tehdään elektronimikroskopiattutkimus (EM). Mikäli munuaiskudoksessa todetaan paraproteiinia, se voidaan tyypittää IF:llä. Tutkimuksessa selvitetään sekä raskas- että kevytketjut.

Tulosta verrataan verestä ja virtsasta todettuun paraproteiiniin. Jos jääleikepalassa ei ole lainkaan munuaiskeräsiä tai IF jää siitä negatiiviseksi, se voidaan tehdä myös parafiniinivaletusta näytteestä proteaasikäsittelyn jälkeen (PIF). Tällä tekniikalla voidaan joskus paljastaa immunoglobuliinikertymiä, jotka eivät näy tavallisessa IF:ssä. Mikäli valomikroskopiassa todetaan amyloidoosiin viittaavaa värjäytymistä kongonpunalla, voidaan amyloidi tyypittää IF:llä, immunoperoksidaasivärjäyksellä, immunokultavärjäyksellä tai massaspektrometrialla. Patologi päättää soveltuvan menetelmän.

Munuaisvaurion syntymekanismi

MGRS:ssä munuaisvaurio voi syntyä joko suoralla tai epäsuoralla mekanismilla, joista ensin



KUVA 2. A. Kongovärjyksessä kahtaistaittavassa valossa havaitaan vihertävää materiaalia, joka sopii amyloidi-proteiiniksi. B. Immunofluoresenssitutkimus (IF) osoittaa amyloidin kappakevytketjuksi, mikä sopii AL-amyloidoosiin. C. Tyypillinen membranoproliferatiivisen glomerulonefriitin morfologia, jossa mesangiaalisen matriksin määrä (tähti) on lisääntynyt ja glomerulustyvälvoilla on kahdentumia (nuoli). D. IF:ssä havaitaan C3c-immuunikomplekseja näillä alueilla, mikä vahvistaa diagnoosiin.

mainitut ovat tavallisempia. Niissä monoklonaalista immunoglobuliinia tai sen osaa kertyy munuaiskudokseen, ja se häiritsee munuaisen normaalia toimintaa joko mekaanisesti tukkimalla rakenteita tai esimerkiksi paikallisen toksisuuden kautta. Paraproteiini voi myös aktivoida komplementin klassista tietä, kuten paraproteiiniin liittyvässä proliferatiivisessa glomerulonefriitissä (proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits, PGNMID) (7).

Suoralla mekanismilla syntyviä munuaisairauksia on useita erilaisia (TAULUKKO 2). Tavallisin niistä on kevytketjuamyloidoosi, joka kattaa lähes puolet MGRS-taudeista (8). PGNMID:n osuus on noin 19 % ja LCPT:n, paraproteiini-kertymätautiin (MIDD) ja kryoglobulineemisen glomerulonefriitin osuudet 8–9 % kunkin. Loput taudeista ovat selvästi harvinaisempia.

Suoralla mekanismilla syntyviä MGRS-tau-

teja luokitellaan tarkemmin munuaisbiopsian IF:n ja EM:n avulla. IF:ssä tulisi näkyä samaa paraproteiinia, jota potilaalla on todettavissa veressä tai virtsassa. EM:ssä voidaan nähdä, että paraproteiini muodostaa organisoitumattomia tai organisoituneita rakenteita. Organisoituneet rakenteet muodostavat edelleen fibrillaarisia, mikrotubulaarisia tai kiteisiä rakenteita. Esimerkiksi amyloidoosi muodostuu 7–12 nm paksuista organisoitumattomista säikeistä.

Epäsuoralla mekanismilla syntyvissä MGRS-taudeissa munuaisvaurio voi kehittyä esimerkiksi komplementin oikotien yliaktiivisuuden seurauksena. On todettu, että paraproteiini voi toimia autovasta-aineena, joka estää komplementin oikotien säätelijäproteiinien kuten tekijä H:n tai tekijä I:n toimintaa tai niiden vaikutuksen C3-konvertaasiin, mikä johtaa komplementin oikotien hallitsemattomaan yliaktivaatioon (9–13).

TAULUKKO 2. Munuaisten kannalta merkittävien monoklonaalisten gammapatioiden (MGRS) luokittelu.

Suoralla mekanismilla syntyvät taudit ¹
<p>Elektronimikroskopiassa organisoituneita rakenteita muodostavat taudit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fibrillaarisia rakenteita muodostavat <ul style="list-style-type: none"> Kevytketju (AL)-, raskasketju (AH)- sekä raskas- ja kevytketju (AHL) -amyloidoosit Monoklonaalinen fibrillaarinen glomerulonefriitti – Mikrotubulaarisia rakenteita muodostavat <ul style="list-style-type: none"> Immunotaktoidi glomerulonefriitti Kryoglobulineeminen glomerulonefriitti (tyypit I ja II) – Kiteisiä rakenteita muodostavat <ul style="list-style-type: none"> Kevytketjuihin liittyvä proksimaalinen tubulustauti (LCPT, light chain proximal tubulopathy) Kiteinen histiosytoosi (crystal storing histiocytosis) Kiteinen glomerulonefriitti (crystalglobulin glomerulonephritis)
<p>Elektronimikroskopiassa organisoitumattomia rakenteita muodostavat taudit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paraproteiineihin liittyvä proliferatiivinen glomerulonefriitti (PGNMID, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits) – Paraproteiinikertymätaudit (MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition diseases) <ul style="list-style-type: none"> Kevytketjukertymätauti (LCDD, light chain deposition disease) Raskasketjukertymätauti (HCDD, heavy chain deposition disease) Kevyt- ja raskasketjukertymätauti (LHCDD, light and heavy chain deposition disease) – Muut <ul style="list-style-type: none"> Monoklonaalinen tyvikalvonefriitti Monoklonaalinen IgA-nefropatia Monoklonaalinen membranoosi nefropatia
Epäsuoralla mekanismilla syntyvät taudit
<p>Immunofluoresenssitutkimuksessa C3-valtainen löydös</p> <ul style="list-style-type: none"> – C3-glomerulopatia <ul style="list-style-type: none"> C3-glomerulonefriitti Tiiviskertymätauti (dense deposit disease, DDD)
<p>Immunofluoresenssitutkimuksessa ei löydöksiä</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

¹Kaikkia suoralla mekanismilla syntyviä MGRS-tauteja ei pystytä luokittelemaan, jolloin voidaan puhua vain yleisesti immunoglobuliinivälitteisestä MGRS-taudista.

Toisin kuin suoralla mekanismilla syntyvässä taudissa, epäsuoralla mekanismilla syntyvässä taudissa ei munuaisbiopsiassa todeta lainkaan monoklonaalisia immunoglobuliinikertymiä. Tauti kehittyy esimerkiksi paraproteiinin aiheuttaman komplementin toimintahäiriön

seurauksena. Osalla potilaista munuaistoiminta paranee, kun taustalla olevaa hematologista sairautta hoidetaan (12,14). Huono hoitovaste viittaa siihen, ettei paraproteiini ole kytköksissä munuaissairauteen.

Jatkotutkimukset

Usein MGRS-diagnoosi saadaan ensin munuaisbiopsiasta. Silloin lisätutkimukset tähtäävät taustalla olevan plasmakloonin (tai B-solukloonin) tunnistamiseen. Potilaalle tehdään ainakin seerumin ja virtsan proteiini-fraktio- ja immunofiksaatiotutkimukset sekä määritetään seerumin kevytketjut. Tavallisesti otetaan myös luuydinaspiraatti ja -biopsia, joista tehdään immunohistokemiallinen tai virtaus-sytometriatutkimus tai molemmat.

Ongelmana voi kuitenkin olla se, että jopa 40 %:lla MGRS-potilaista näiden tutkimuksien löydökset jäävät normaaleiksi eikä poikkeavaa kloonia löydetä (15). Hoidossa lähdetään kuitenkin siitä, että jos potilaalla todetaan paraproteiinin aiheuttama munuaissairaus, potilaalla on myös paraproteiinia tuottava poikkeava plasmakloonin tai B-solukloonin. Etenkin jos kloonin ei todeta, tarvitaan usein myös kuvantamistutkimuksia, kuten vartalon tietokonetomografia (TT) tai positroniemissiotomografia-TT (PET-TT) mahdollista B-solulinjan syöpää ajatellen. Tärvittaessa voidaan myös tehdä äärisveren virtaus-sytometriatutkimus tai uusia huolellisesti immunofiksaatiotutkimus pienten B-solukloonien toteamiseksi.

Mikäli kloonin ei voida tunnistaa, pyritään todennäköisiin kloonin määrittämään erittyvän paraproteiinin perusteella. Paraproteiini jaetaan yleensä ei-IgM-tyyppiseen (non-IgM) ja IgM-tyyppiseen paraproteiiniin. IgM-tyyppiseen paraproteiiniin liittyy Waldenströmin makroglobulinemiaksi tai B-solulinjan syöväksi etenemisen riski, ei-IgM-tyyppiseen puolestaan multipeliksi myeloomaksi tai systeemiseksi kevytketjuamyloidoosiksi etenemisen riski (1). Myös monoklonaaliseen B-lymfosytoosiin (MBL) voi liittyä munuaissairauksia, ja siihen liittyy riski etenemisestä kroonisen lymfaattisen leukemian suuntaan (**TAULUKKO 3**).

Tiettyihin MGRS-tauteihin, kuten amyloi-

TAULUKKO 3. Hematologiset sairaudet esimuotoineen.

Esimuoto	Edennyt tauti
Ei-IgM-tyyppinen merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia (Ei-IgM-MGUS)	Multippeli myelooma tai systeeminen kevytketjuamyloidosi
IgM-tyyppinen merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia (IgM-MGUS)	Waldenströmin makroglobulinemia tai muu B-soluinen lymfoproliferatiivinen tauti
Monoklonaalinen B-lymfosytoosi (MBL)	Krooninen lymfaattinen leukemia

doosiin, kevytketjukertymätauteihin ja paraproteiiniin liittyvään kryoglobulinemiaan voi liittyä oireita muissakin elimissä. Esimerkiksi kevytketjuamyloidosiin yhteydessä suositellaan tutkimaan ainakin EKG, troponiini-, pro-BNP- ja alkalisen fosfataasin pitoisuudet sekä trombotiiniaika (TT%). Kliinisen epäilyn perusteella myös vatsan kaikukuvausta tai TT:tä suositellaan maksan koon arvioimiseksi, ja mikäli potilaalla on neuropatiooireita, suositellaan ENMG-tutkimusta.

Hoito

Jos potilaalla ei ole munuaissairauden lisäksi ilmentymiä muissa elimissään, hoito tähtää munuaistoiminnan säilyttämiseen eikä välitöntä hengenvaaraa ole. Munuaisten loppuvaiheen vajaatoiminnassa hoito aloitetaan yleensä vain, jos hoitoa vaativia oireita on muissa elimissä tai potilaille suunnitellaan jatkossa munuaisensiirtoa.

MGRS-taudeista ainoastaan kevytketjuamyloidosiin on vakiintunut hoito. Kansallinen hoitosuositus löytyy www.hematology.fi-sivustolta. Muistakin MGRS-taudeista on kuitenkin saatu viitteitä siitä, että kohdistamalla hoito taustalla olevaan plasmasolu- tai B-soluklooniiin myös munuaissairauden ennuste paranee (16–18). Jos kloonია ei voida todeta, hoito määräytyy todetun paraproteiinin perusteella (**KUVA 3**).

Ei-IgM-tyypin paraproteiiniin kytkeytyviä tauteja hoidetaan samankaltaisesti kuin multippelia myeloomaa. IgM-tyypin paraproteiiniin kytkeytyvien tautien hoidot puolestaan noudattavat taustalla olevan B-solutaudin hoitolinjoja. Tyyppillisiä hoitovaihtoehtoja ovat proteasomin estäjät, CD20-vasta-aineet (B-solukloonin yhteydessä), CD38-vasta-aineet (plasmasolukloonin yhteydessä), alkyloivat solunsalpaajat, immuunivastetta muuntavat lää-

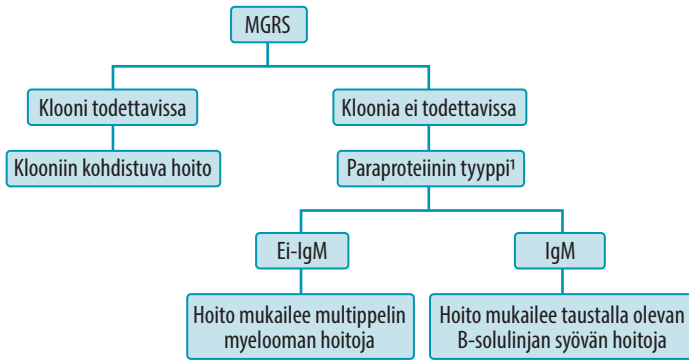
keet ja glukokortikoidit. Osa potilaista hyötyy myös autologisesta kantasolusiirrosta.

Hoitovastetta arvioidaan seuraamalla plasman kreatiniinipitoisuutta, proteinurian määrää ja todetun paraproteiinin tai kevytketjujen määrää seerumissa tai virtsassa. Jos kloonია tai paraproteiinia ei ole todettu, ei hematologista vastetta voida arvioida, jolloin ainoa seuranta-keino on munuaisten toiminnan ja proteinurian määrän seuraaminen. Vaikka kloonია tai paraproteiini on todettu, hematologisen hoitovasteen kriteerejä ei tämän tautiryhmän osalta ole yhteisesti sovittu. Munuaisvastetta voidaan seurata muissakin munuaissairauksissa käytettävien kriteerein.

Hoidon haittavaikutukset tulee kuitenkin suhteuttaa taudin ennusteeseen. Vaikka MGRS:n munuaisennuste on usein huono, elinajan odote on yleensä kuitenkin hyvä. Hoitojen hyötyjä ja haittoja tulee punnita aivan eritavalla kuin syöväksi edenneiden tilojen yhteydessä. Oman haasteensa tuo vertailevan tut-

Ydinasiat

- ▶ Jos merkitykseltään epäselvää monoklonaalista gammapatiaa sairastavalla potilaalla havaitaan merkkejä merkittävästä munuaisvauriosta, tulee munuaisbiopsia ottaa herkästi.
- ▶ Munuaisten kannalta merkittävän monoklonaalisen gammapatian diagnoosi ja luokittelu edellyttävät munuaisbiopsiaa ja paraproteiinin analysointia.
- ▶ Tulevaisuudessa käytettävissä on todennäköisesti vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä munuaisten kannalta merkittävän monoklonaalisen gammapatian hoitoon.



KUVA 3. Munuaisten kannalta merkittävien monoklonaalisten gammapatioiden (MGRS) hoito.

¹Paraproteiinin tyyppi veressä, virtsassa tai munuaiskudoksessa

IgM = immunoglobuliini M -tyyppinen; Ei-IgM = ei-IgM-tyyppinen

kimusnäytön puuttuminen. Hoitosuosituksot pohjautuvat pääosin takautuviin tutkimuksiin ja asiantuntijanäkemyksiin. Nefrologien ja hematologien välinen yhteistyö onkin keskeisen tärkeää parhaan hoitolinjan päättämiseksi.

Ennuste

MGRS-taudeissa munuaisvaurio yleensä etenee ilman hoitoa (12,19–23). Ilman hoitoa jäävillä potilailla on myös suurempi hoitoa vaativan veritaudin, kuten multipppelin myelooman, kehittymisen riski verrattuna hyvänlaatuiseen MGUS-tautiin liittyvään riskiin (5). Siinä missä MGUS-potilaista 1 %:n tauti etenee vuodessa multippeliksi myeloomaksi, etenemisriski koskee jopa 10 %:a MGRS-potilaista ensimmäisen vuoden aikana. Myös pitkällä aikavälillä MGRS-potilaiden taudin etenemisen mediaaniaika oli lyhempi (18,8 vs 23 vuotta).

Munuaissairauden ennuste liittyy MGRS-taudeissa siihen, miten hyvä vaste taustalla olevan veritaudin hoitoon saadaan. Eri tautien etenemisessäkin on jonkin verran eroa. Erityisesti PGNMID:n ja C3-glomerulopatioiden yhteydessä etenevän munuaissairauden riski on suuri (7). LCPT:n taudinkuva ei toisaalta usein ole kovin aggressiivinen (24). MGRS-taudit myös uusiutuvat herkästi munuaissiirteessä, mutta jos veritaudin täydellinen remissio saavutetaan, uusiutumisen riski on siirron jälkeen pienempi (17,18,25,26).

Lopuksi

Tieto MGRS-taudeista ja niiden hoidosta on viime vuosina lisääntynyt. Aikaisemmin paraproteiiniin kytkeytyvien henkeä uhkaamattomien sairauksien hoitoa on rajoittanut tiedon puutteen lisäksi myös se, että moniin veritautien hoidossa käytettäviin lääkkeisiin liittyy merkittäviä haittavaikutuksia. Nykyään markkinoilla on kuitenkin lääkkeitä, joiden haittavaikutukset ovat selvästi vähäisempiä. CD20-vasta-aine rituksimabia käytetään paljon juuri hyvän siedettävyytensä vuoksi, ja tämän potilasryhmän osalta tutkitaan myös CD38-vasta-ainetta. Sillä on jo käyttöaihe multipppelin myelooman ja AL-amyloidoosin hoitoon. On tärkeää tunnistaa yleensä hyvänlaatuista MGUS-tautia sairastavista potilaista ne, joilla on merkittävä munuaisvaurio ja jotka hyötyvät munuaisten osalta jatkotutkimuksista. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Aamaador K, Peeters H, Minnema MC, ym. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019;77:243–54.
2. Kristinsson SY, Rögnvaldsson S, Thors-teinsdottir S, ym. Screening for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based randomized clinical trial. First results from the Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM) Study. American Society of Hematology Annual Meeting 10.–14.12.2021 Atlanta, USA.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, julkaistu verkossa 26.10.2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. Shaik M, Al-Janadi A. Long term survival of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): an analysis of Nhanes III. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 6.–9.12.2014 San Francisco, USA.
5. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, ym. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9:2344–56.
6. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med* 2021;384:1931–41.
7. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1284–93.
8. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, ym. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2400–11.
9. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, ym. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992;175:939–50.
10. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, ym. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999;163:4590–6.
11. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, ym. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62:506–14.
12. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, ym. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129:1437–47.
13. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, ym. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol* 2018;9:2260.
14. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, ym. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int* 2018;94:178–86.
15. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: an onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1681–91.
16. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N, ym. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int* 2009;75:420–7.
17. Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD, ym. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2032–6.
18. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, ym. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood* 2015;126:2805–10.
19. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, ym. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002;62:1764–75.
20. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, ym. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2055–64.
21. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, ym. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3132–7.
22. Zand L, Nasr SH, Gertz MA, ym. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56:3357–64.
23. Cohen C, Royer B, Javaugue V, ym. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135–43.
24. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, ym. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004;104:40–2.
25. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, ym. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:147–53.
26. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, ym. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int* 2019;95:405–11.

MINNA SEPPÄLÄ, LL, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, vaitöskirjatutkija
Nefrologian klinikka, HUS ja Helsingin yliopisto

MARJA KOVALA, LL, patologian erikoislääkäri, vaitöskirjatutkija
Patologia, Diagnostiikkakeskus, HUS ja Helsingin yliopisto

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI, LKT, immunologian dosentti, patologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Patologia, Diagnostiikkakeskus, HUS ja Helsingin yliopisto

SEPPO MERI, LKT, bakteriologian ja immunologian professori
HUS, Diagnostiikkakeskus ja Helsingin yliopisto

EERO HONKANEN, LKT, sisätautiopin dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, professori
HUS ja Helsingin yliopisto

JUHA LIEVONEN, LL, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Hematologian klinikka, HUS ja Helsingin yliopisto

KATI KAARTINEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Nefrologian klinikka, HUS ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Minna Seppälä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BBraun Medical, Otsuka Pharmaceutical)

Marja Kovala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Aiforia Technologies Oyj)

Anne Räisänen-Sokolowski: Luottamustoimet (Suomen sukellus- ja ylipainelääketieteellinen yhdistys, puheenjohtaja; International Academy of Pathology, Suomen osasto, puheenjohtaja; European Underwater and Baromedical Society, Executive Committee jäsen), muut sidonnaisuudet (Scott Haldane Foundation, sukelluslääketieteellinen koulutus)

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Blueprint Genetics, Alexion, MSD, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (tekijänpalkkio Duodecim)

Eero Honkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca), luottamustoimet (Munuaissäätö, puheenjohtaja)

Juha Lievonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Janssen, Takeda)

Kati Kaartinen: Apuraha (Alexion, MSD, Janssen-Cilag, Novartis), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Alexion, Amgen, Novo Nordisk, Janssen-Cilag), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion), muut sidonnaisuudet (Novartis)