



UNA INSOLITA SINDROME NEFROSICA (IMMUNOTACTOID GLOMERULOPATHY): PERCORSO DIAGNOSTICO

Rocco Manganelli¹, Salvatore Iannaccone¹, Umberto Ferbo², Walter De Simone¹

¹Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, AORN "S.G. Moscati", Avellino

²Struttura Complessa di Anatomia Patologica, AORN "S.G. Moscati", Avellino

Diagnostic pathway of an unusual case of nephrotic syndrome: Immunotactoid glomerulopathy

Immunotactoid glomerulopathy is a clinicopathological entity characterized by extracellular deposition of microtubular substructures, which are negative for the usual staining that identifies amyloid within the mesangium and capillary walls of renal glomeruli. Despite ongoing debate in the nephrological community, it is kept distinct from fibrillary glomerulonephritis on the basis of the size and arrangement of the microtubules and microfibrils. It is clinically characterized by the presence of glomerular proteinuria in the nephrotic range, microscopic hematuria and hypertension, and is often associated with hypocomplementemia, monoclonal gammopathy, and lymphoproliferative disorders.

A 47-year-old woman was referred to our unit for evaluation of proteinuria associated with nephrotic syndrome. Laboratory findings revealed a serum M component and hypocomplementemia. Renal biopsy yielded three fragments for optical microscopy, immunofluorescence, and electron microscopy; Congo red staining was used. Renal histology showed a morphological pattern of membranoproliferative glomerulonephritis. Immunofluorescence showed IgG deposits with monoclonal kappa light chain restriction as well as C3 and C1q deposits. Electron microscopy revealed the presence within the mesangium of microtubules measuring >35 nm that were focally parallel oriented. The final diagnosis was nephrotic syndrome caused by immunotactoid glomerulopathy. The clinical diagnosis of immunotactoid glomerulopathy is based on pathological, clinical and hematological features and requires the exclusion of other diseases that are associated with organized glomerular deposits. We discuss the diagnostic options offered by the clinical and morphological elements of this case; the use of electron microscopy is emphasized, especially when a renal syndrome is associated with paraproteinemia.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

k and λ light chains,
Granular deposits,
No amyloid organized deposits,
Fibrillary Glomerulonephritis,
Immunotactoid Glomerulopathy,
Monoclonal immunoglobulins

PAROLE CHIAVE:

Catene leggere k e λ ,
Depositi granulari,
Depositi organizzati non amiloidei,
Fibrillary glomerulonephritis,
Immunoglobuline monoclonali,
Immunotactoid Glomerulopathy

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Rocco Manganelli
U.O. Nefrologia e Dialisi
AORN "S.G. Moscati"
Viale Otranto
83100 Avellino
e-mail: rocco.manganelli@tin.it

CASE REPORT

B.A., sesso femminile, 47 aa, viene all'osservazione per valutazione di proteinuria associata a sindrome nefrosica ed ipertensione arteriosa. All'anamnesi, proteinuria non quantizzata ed ipertensione arteriosa sarebbero presenti da almeno due anni. L'esame fisico non rivela segni di rilievo, tranne lieve edema perimaleolare; Pa 140/90. B.A. è in terapia sintomatica con ramipril, furosemide, aldactone, amlodipina, atorvastatina. La raccolta urinaria delle 24 h mostra escrezione proteica di 5.6 g; il sedimento urinario microematuria di origine glomerulare in assenza di cilindri. La creatinina è pari a 1.5 mg/dL, azotemia 70 mg/dL, cole-

sterolemia 360 mg/dL. La protidemia è 4.9 g/dL con albuminemia 2.6 g/dL. L'elettroforesi proteica mostra picco monoclonale in sede γ di 1.8 g/dL e l'immunofissazione (IFE) sierica componente monoclonale di tipo IgG- κ . Elettroforesi urinaria: marcata escrezione di albumina e lieve escrezione di globuline in zona gamma ed all'IFE urinaria IgG policlonali. È presente lieve anemia normocitica: Hgb 11.3 g/dL; WBC 7300/mm³ con formula leucocitaria nella norma; PLT 245000/mm³. Dosaggio quantitativo delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgM, IgA) normale; Beta2microglobulina sierica: 3.8 mg/dL (v.n. 0.8-3.8). I tests di funzionalità epatica ed i tests emocoagulativi sono entro i normali limiti. Sul versante immunitario i tests sierologici per

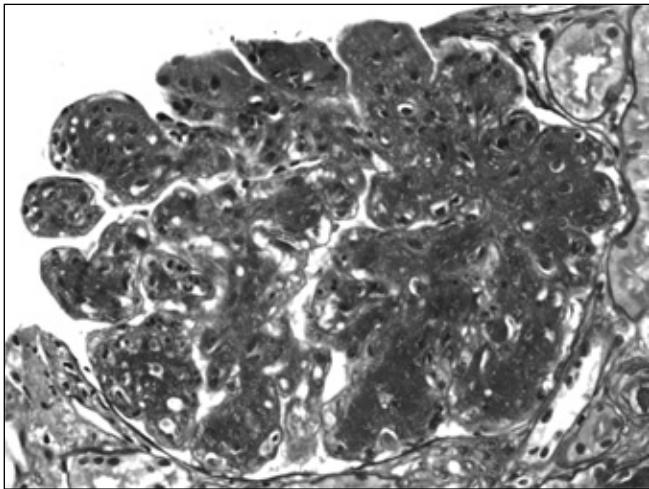


Fig. 1 - Pattern di glomerulonefrite membranoproliferativa-like con lobulazione glomerulare dovuta a marcata espansione mesangiale accompagnata a proliferazione delle cellule mesangiali. È presente ispessimento di numerose anse glomerulari con isolati aspetti di doppio contorno. Attenuazione dei lumi capillari con proliferazione endoteliale. Modesta infiltrazione glomerulare da parte di cellule leucocitarie (H-E X250).

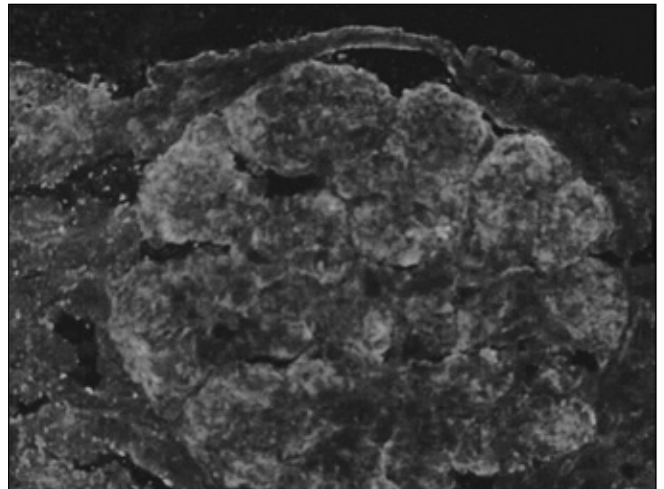


Fig. 2 - Intensa fluorescenza di estesi e confluenti depositi mesangiali di IgG. È stata notata simile disposizione e colorazione per catene leggere k, C1q e C3 (FITC anti-IgG siero X250).

evidenziare una malattia autoimmune sono negativi (ANA, ENA, ANCA). È presente riduzione delle frazioni complementari C3 e C4 (0.28/0.04 g/L) (v.n. 0.90-1.80/0.10-0.40 g/L). La sierologia per i marcatori virali HCV, HBsAg ed HIV è negativa; non presente crioglobulinemia. Alla puntura della cresta iliaca: granulopoiesi, eritropoiesi, trombocitopoesi ben rappresentate; plasmacellule 2%. All'ecografia addome: organi ipocondriaci con normale morfostruttura; reni di normali dimensioni, lieve incremento dell'ecogenicità corticale con buona rappresentazione della cornice parenchimale. Viene eseguita biopsia renale, dispositivo automatico Acecut con ago 16 G, premedicazione con DVAAP, due passaggi e separazione di 3 frammenti per MO, IF e ME. L'esame del frammento per la MO mostra nei 12 glomeruli valutabili, un glomerulo con sclerosi globale del flocculo e con semiluna sclerotica mentre tutti gli altri glomeruli hanno un aspetto di tipo lobulare-nodulare, caratterizzato da espansione mesangiale e massiva presenza di depositi (Figg. 1, 2 e 3). È presente proliferazione mesangio-endoteliale con isolati elementi della flogosi attiva (granulociti). Piccole aree di atrofia interstiziale e flogosi interstiziale minima. All'IF: depositi di IgG (+++), C3 (+++) C1q (+++), IgM (+-); catene leggere k con disposizione analoga alle IgG. La colorazione dei preparati con Rosso Congo è negativa. A distanza di tempo perviene il risultato della ME, praticata in un centro di riferimento extraregionale. La ME evidenzia nel contesto delle aree mesangiali espanse voluminosi depositi elettrodensi costituiti in prevalenza da microtubuli dello spessore di 35 nm circa, disposti in fasci e gruppi spesso paralleli. I pedicelli dei podociti sono

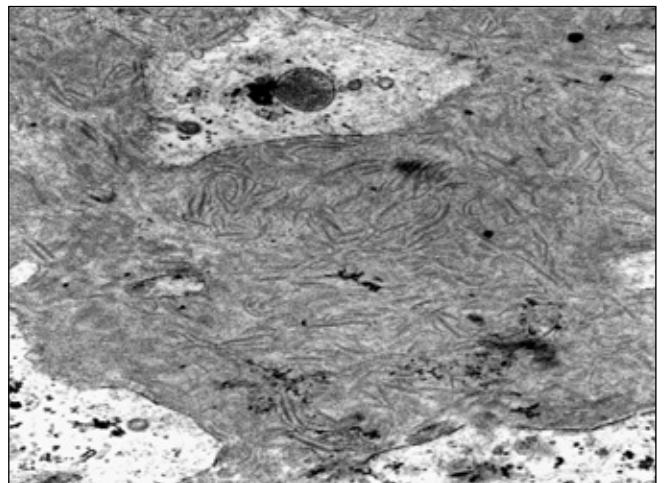


Fig. 3 - ME: le aree mesangiali sono occupate da voluminosi depositi elettrodensi costituiti da microtubuli dello spessore di 35 nm circa, disposti in fasci e gruppi spesso paralleli.

per alcuni tratti scomparsi. La diagnosi finale è sindrome nefrosica da *Immuno-tactoid Glomerulopathy*. La paziente ha cominciato ad assumere prednisone alla dose di 60 mg/die per due mesi. Alla fine delle otto settimane non è stato osservato nessun miglioramento sulla proteinuria, complementemia e funzione renale.

DISCUSSIONE

La sintesi clinica del caso in esame è la seguente: 1) Sindrome nefrosica (SN); 2) Ipocomplementemia; 3) Spike in zona gamma all'elettroforesi proteica; 4) Pro-

teinuria BJ assente. Gli elementi a disposizione si prestano a diverse considerazioni diagnostiche. Dal punto di vista sierologico, la SN associata ad ipocomplementemia suggerisce una nefrite ipocomplementemica e fra queste in primo luogo il LES; la triade clinica: SN- gammopatia monoclonale- ipocomplementemica argomenta diagnosi di crioglobulinemia. L'assenza dei criteri ARA per il LES, di crioprecipitato, la negatività dei marcatori virali escludono queste possibilità. L'ipocomplementemica potrebbe essere in relazione alla presenza di una Glomerulonefrite Membranoproliferativa (MPGN) tipo I che nella metà dei pazienti si presenta con sindrome nefrosica ed in 1/3 con depressione del C3; essa, oltre al frequente link con infezioni croniche fra cui il virus C e B, è associata con malattie autoimmuni, crioglobulinemia, neoplasie ematologiche, malattie da deposito di paraproteine (1). È improbabile una MPGN tipo 2 in quanto il 75% dei pazienti ha un'età inferiore ai 20 anni e si presenta in prevalenza con sindrome nefritica (2). In B.A. il consumo del complemento riguarda entrambe le frazioni C3 e C4 indicando attivazione per la via classica (profilo simile alla nefrite lupica e crioglobulinemica). Infine l'associazione fra proteinuria nefrosica prevalentemente glomerulare e gammopatia monoclonale, fa considerare una malattia renale mediata da proteine monoclonali. Le glomerulopatie che più frequentemente si accompagnano a paraproteina sierica od urinaria sono l'Amiloidosi primaria (64%), MIDD (34%), la maggior parte delle crioglobulinemie di tipo 1 o 2 ed è chiaro che la componente M ritrovata nel rene non sempre lo è nel siero e/o nelle urine (3). La presenza dello *spike* all'elettroforesi proteica, anche se quantitativamente non importante, obbliga ad escludere discrasie maligne delle plasmacellule e/o dei B-linfociti responsabili della proliferazione del clone cellulare secernente paraproteina. La normale maturazione delle serie midollari, le plasmacellule midollari <10%, l'assenza di proteinuria BJ, fanno escludere il mieloma multiplo ed una malattia linfoproliferativa. Peraltro la gammopatia è difficilmente etichettabile come MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) in quanto, in accordo con i criteri dell'*International Myeloma Working Group*, la diagnosi richiede oltre a limitata proliferazione midollare di plasmacellule, l'assenza di danno d'organo da attribuirsi a discrasia plasmacellulare (4). I metodi usati per evidenziare la presenza di proteina monoclonale su siero ed urine sono stati l'elettroforesi (sensibilità 500-2000 mg/L) e l'immunofissazione che possiede sensibilità maggiore (150-500 mg/L) ed utilizza antisieri contro catene leggere dopo la separazione elettroforetica delle proteine (5). Si allestisce quindi la biopsia renale con processazione dei frustoli per la MO, IF, ME. L'istologia risulta aspecifica, presentando un *pattern* compatibile con Glomerulonefrite Membranoproliferativa (MPGN) idio-

patica o secondaria. L'IF mostra intensa positività (3+) per Immunoglobuline Monoclonali IgG-k, orientando per una glomerulopatia da depositi immunitari monoclonali, oltre a colorazione (3+) per C3 e C1q; la natura amiloidea di questi ultimi viene esclusa in base alla negatività per il Rosso Congo. Le glomerulopatie correlate ad Ig monoclonali e/o loro frammenti sono identificabili in due gruppi in base all'aspetto alla microscopia elettronica dei depositi: 1) organizzati sottoforma di fibrille e tubuli; 2) non organizzati di aspetto granulare (Tab. I) (6, 7). È da notare che la presentazione clinica di queste malattie è spesso simile (proteinuria e/o sindrome nefrosica, insufficienza renale) e per distinguerle è necessario uno studio completo clinico, ematologico, laboratoristico. In presenza di depositi glomerulari organizzati negativi alla colorazione con Rosso Congo, l'algoritmo diagnostico da percorrere è illustrato nella Tabella II: esso è basato sulla natura immunochimica dei depositi. Nel nostro caso, la descrizione alla microscopia elettronica di strutture microtubulari orienta la diagnosi di IT (*Immunotactoid Glomerulopathy*). La IT è definita dalla presenza di microtubuli con core centrale elettrolucente e con orientamento spaziale almeno focalmente parallelo; lo spessore delle ultrastrutture è compreso fra 30 e 60 nm. La IT presenta strette analogie clinico-morfologiche con FNG (*Fibrillary Glomerulonephritis*), caratterizzata al ME da fibrille con spessore 15-30 nm ed arrangiamento spaziale random, indistinguibili dalla fibrille di amiloide se non per la taglia che in queste ultime è inferiore (8-15 nm) (8). Alcuni Autori in campo nefrologico ritengono che le differenze fra IT e FNG non siano sufficienti a distinguerle come patologie separate, altri invece le considerano un'unica entità.

Il termine ITG (*Immunotactoid Glomerulopathy*), fu introdotto da Schwartz e Lewis che per primi nel 1980 descrissero le lesioni glomerulari caratterizzate da immunodepositi composti da IgG e C3 e con ultrastruttura microtubulare (9). Non era presente evidenza clinico-laboratoristica di LES, crioglobulinemia o amiloidosi, che notoriamente si accompagnano a depositi glomerulari organizzati. Alpers *et al.* (10), nel 1992 proposero sulla base di osservazioni cliniche che riportavano una maggiore incidenza di disordini linfoproliferativi associati alle substrutture microtubulari, di distinguere l'*Immunotactoid Glomerulopathy* (ITG) nelle due categorie di IT (sigla abbreviata di ITG) e FNG. Riteniamo che la separazione sia clinicamente utile perché induce a ricercare una disproteidemia o una malignità emopoietica sottostante. I disordini linfoproliferativi, dal 33 al 66% secondo le casistiche più frequentemente combinati ad IT, sono la leucemia linfocitica cronica ed il linfoma non-Hodgkin (11-13). Malattie sistemiche in associazione sono l'infezione da HCV, HIV ed altre come diabete mellito, FFM, carcinoma gastrico, sindrome iperesinofila idiopatica, infezione da CMV per lo più segnalate

TABELLA I - GLOMERULOPATIE DA DEPOSITI DI IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALI E/O LORO FRAMMENTI

DEPOSITI ORGANIZZATI	
FIBRILLARI	MICROTUBULARI
Amiloidosi (AH, AL)	Crioglobulinemia <i>Immunotactoid GN</i>
DEPOSITI NON ORGANIZZATI (GRANULARI)	
A) Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)	
<i>Light chain DD (LCDD)</i>	
<i>Light and Heavy chain DD (LHCDD)</i>	
<i>Heavy chain DD (HCDD)</i>	
B) Proliferative GN with monoclonal IgG deposits (PGNMID)	

Classificazione alla microscopia elettronica delle glomerulopatie con immunofluorescenza positiva per immunoglobuline monoclonali e/o loro frammenti. Sono escluse le tubulo-interstiziopatie da cilindri (mieloma cast nephropathy) e cristalli nel tubulo prossimale (sindrome di fanconi)

sottoforma di *case report* (14, 15). L'associazione con virus C riporta ai casi in cui la crioglobulinemia è stata evidenziata dopo la diagnosi di IT, durante il *follow-up*, a causa di "slow cryoglobulin", condizione estrema in cui il crioprecipitato impiega 4 mesi a 5 C°, ed è insolubile con il riscaldamento (16): in questo caso l'IT è considerata forma frustrata di crioglobulinemia tipo 2. La presentazione clinica dell'IT, rispetto alla FNG, mostra una più alta prevalenza di gammopatia monoclonale e/o disordini linfoproliferativi ed ipocomplementemia (11-13). La frequenza dell'ipocomplementemia e della componente M oscilla intorno, rispettivamente, al 30% e 65% (11). Come in B.A., i pazienti manifestano tipicamente sindrome nefrosica (84%) associata ad ematuria (77%); frequente l'ipertensione arteriosa (56%), e diversi gradi di insufficienza renale (13). IT non presenta quadri istologici specifici. Il *pattern* più frequente è quello di una MPGN definita da espansione mesangiale accompagnata a lieve/moderata proliferazione delle cellule mesangiali con foci di interposizione mesangiale e replicazione delle MBG; è stata anche descritta focale infiltrazione leucocitaria, presente nel caso in esame ed inusuale nella FNG (12). Meno frequente è la variante Glomerulonefrite Membranosa-like che riflette la deposizione microtubulare prevalente in sede sub-epiteliale, da cui ispessimento della parete capillare talora con evidenti *spikes*, accompagnata a zone adiacenti di espansione mesangiale, per lo più segmentale (12,13). La fluorescenza dei depositi di Ig e C all'IF ricalca esat-

TABELLA II - DEPOSITI ORGANIZZATI NON-AMILOIDEI

POS.	Immunofluorescenza	NEG.
IMMUNOGLOBULINA DERIVATI		NON-IMMUNOGLOBULINA DERIVATI
Crioglobulinemia		Fibrillosi diabetica
LES		GN da fibronectina
Gammopatie monoclonali		GN collagene-fibrotica
Immunotactoid Glomerulopathy		Altri
Fibrillary Glomerulonephritis		

Algoritmo della diagnosi differenziale dei depositi organizzati elettrodensi negativi alla colorazione per il rosso congo

tamente le lesioni glomerulari mesangiali e capillari al MO (17). IgG è l'immunoglobulina dominante in più dell'80% dei casi riportati; solo raramente e con minore intensità, si riscontrano colorazioni per IgA e IgM. Costante è il deposito di C3 (100%); C1q (50%). I depositi di IgG sono, nel 66-91% dei casi, monoclonali IgG-k o IgG-λ, a differenza della FGN in cui le IgG sono policlonali (11, 13). Importante è l'assenza di immunodepositi a livello tubulo-interstiziale e vascolare. È improbabile che l'accumulo di IgG nel glomerulo dipenda dalla formazione di complessi antigene-anticorpo come avviene nelle classiche glomerulonefriti da immunocomplessi, caratterizzate dalla natura policlonale dei depositi. È probabile che la IgG monoclonale precipiti sottoforma di immunoglobulina libera, non complessata che ha la capacità di aggregarsi per formare definiti depositi elettrodensi, in conseguenza di anomalie strutturali e della concentrazione locale favorita dall'ultrafiltrazione glomerulare (17). In base all'aspetto strutturale, IT può essere facilmente confusa con le lesioni membranoproliferative di malattie sistemiche che esibiscono una struttura organizzata simile. Prime fra tutte sono le lesioni glomerulari della nefrite crioglobulinemia e lupica. La crioglobulinemia presenta spesso microtubuli indistinguibili dall'IT; nel LES i depositi di Ig policlonali sono organizzati nel classico "finger print" ma talora hanno un aspetto di tipo fibrillare-tubulare che crea confusione con IT (18). Questo è il motivo per cui la diagnosi di IT deve scaturire da una integrazione clinico-patologica che escluda queste malattie. Ciò è valido anche nei rari casi di malattie glomerulari da depositi non immuni come la GN collagenofibrotica o la fibrillosi diabetica in cui fibrille collagene e formazioni microtubulari derivate dalla matrice extracellulare possono creare inizialmente confusione (Tab. II). Interessante notare le affinità sia cliniche che microscopiche

fra IT e PGNMID (*Proliferative GN with monoclonal IgG deposits*) di recente definizione (Tab. I); anche in quest'ultima è frequente la triade sindrome nefrosica-ipocomplementemia-gammopatia monoclonale (53%, 27%, 30%), simile la natura monoclonale, IgG-k o IgG- λ , dei depositi subendoteliali e mesangiali, con un quadro istologico che mima una glomerulonefrite da immunocomplessi (mesangiale diffusa o membranoproliferativa); la presenza di strutture granulari alla microscopia elettronica, la distingue dall'IT (19). La nostra paziente non ha risposto al ciclo con terapia cortisonica per otto settimane. La risposta al trattamento nella IT, in cui il decorso clinico abituale contempla il progressivo deterioramento della funzione renale, è generalmente deludente. La terapia ottimale rimane incerta: trials terapeutici con steroide da solo, steroide in combinazione con citotossici o plasmaferesi, hanno condotto alla remissione clinica della proteinuria in meno del 10% dei pazienti (20).

CONCLUSIONI

Nel caso in esame il quadro istologico specifico di MPGN può ad una analisi superficiale condurre alla diagnosi di MPGN idiopatica o secondaria a malattie sistemiche. L'immunofluorescenza per le catene leggere ed il Rosso Congo sono determinanti rispettivamente per: 1) orientare una diagnosi generica di glomerulopatia da immunoglobuline monoclonali; 2) fra queste escludere l'amiloidosi. La microscopia elettronica chiarisce la diagnosi finale di IT, consentendo la giusta collocazione di elementi clinici (ipocomplementemia e gammopatia monoclonale) di incerta interpretazione. Queste considerazioni enfatizzano l'importanza della microscopia elettronica nelle biopsie renali, specialmente nei pazienti con paraproteinemia le cui implicazioni prognostiche e terapeutiche sono differenti. Importante è inoltre includere nel panel di routine dell'immunofluorescenza renale anche gli antisieri per catene leggere k e λ .

TEST DI VERIFICA

1) Quale delle seguenti affermazioni riguardanti il complemento è falsa?

- Nel LES il consumo del C per la via alterna è causato dalla deposizione di immunocomplessi
- Un ridotto C3 e normale C4 è un frequente ma non obbligatorio marker della GNMP tipo I
- Il profilo tipico della crioglobulinemia tipo 2 è caratterizzato da concentrazioni di C4 molto ridotte e C3 relativamente normale

- Nella glomerulonefrite post-streptococcica l'ipocomplementemia si normalizza entro 8 settimane
- Nella glomerulonefrite in corso di endocardite infettiva, il *pattern* più frequente è ridotto C3 e C4.

2) Quale delle seguenti affermazioni riguardanti le disprotidemie è più appropriata:

- MGUS è caratterizzata da componente M >3 g/L e conta plasmacellule <10%
- Nell'amiloidosi AL l'isotipo catene leggere κ è meno frequente del λ
- MIDD sono caratterizzate dall'accumulo nel rene di immunoglobuline monoclonali, non congofiliche, non formano fibrille
- Nessuna
- B + C.

3) Quale delle seguenti affermazioni riguardanti l'Immunotactoid Glomerulopathy è errata:

- Nella IT vi è deposizione di strutture fibrillari >30 nm in sede mesangiale
- All'immunofluorescenza i depositi si colorano per IgG, catene leggere κ oppure λ
- Si associa a sindrome nefrosica, microematuria, leucemia mieloide cronica
- B + C
- A + C.

RIASSUNTO

Immunotactoid Glomerulopathy (IT) è una entità clinico-patologica caratterizzata dal deposito extracellulare di strutture microtubulari a livello del mesangio e della parete capillare del glomerulo, negative agli usuali metodi di rilevazione della sostanza amiloide. Anche se oggetto di dibattito nella comunità nefrologica, viene mantenuta distinta dalla Fibrillary Glomerulonephritis sulla base della diversa taglia ed arrangiamento spaziale delle fibrille/microtubuli. È clinicamente caratterizzata da proteinuria glomerulare spesso in range nefrosico, microematuria, ipertensione arteriosa ed è spesso associata ad ipocomplementemia, gammopatia monoclonale e disordini linfoproliferativi.

Una donna di 47 aa giunge all'osservazione per la valutazione di proteinuria associata a sindrome nefrosica. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza la presenza di una componente M sierica ed ipocomplementemia. Viene praticata la biopsia renale con ottenimento di tre frustoli per la MO, IF e ME; viene eseguita la colorazione Rosso Congo. L'istologia renale mostra un quadro di Glomerulonefrite Membranoproliferativa; l'IF è positiva per depositi di IgG con restrizione monoclonale per catene leggere k oltre a depositi C3 e C1q.

La ME descrive ultrastrutture microtubulari nel mesangio con diametro superiore ai 35 nm e con orientamento focalmente parallelo. La diagnosi finale è sindrome nefrosica da Immunotactoid Glomerulopathy. La diagnosi clinica di Immunotactoid Glomerulopathy è basata sulle caratteristiche patologiche, cliniche, ematologiche e richiede l'esclusione di altre malattie che si accompagnano a depositi glomerulari organizzati. Vengono discusse le possibilità diagnostiche offerte dagli elementi clinici e

morfologici del caso in esame; viene enfatizzato il ricorso alla microscopia elettronica specialmente quando una sindrome renale si associa a paraproteinemia..

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 643-56.
2. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392-403.
3. Schwartz MM. Glomerular diseases with organized deposits. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th Ed., edited by Jennette JC, Olson J, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 912-33.
4. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
5. Leung N, Rajkumar SV. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 155-65.
6. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482-92.
7. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; 18: 659-75.
8. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 34-7.
9. Schwartz MM, Lewis EJ. The quarterly case: nephrotic syndrome in a middle-aged man. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1: 575-82.
10. Alpers CE. Immunotactoid (microtubular) glomerulopathy: an entity distinct from fibrillary glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 185-91.
11. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450-61.
12. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-75.
13. Fogo A, Quereshi N, Horn RG. Morphological and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 367-77.
14. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, Trebbin WM, D'Agati VD. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2244-52.
15. Haas M, Rajaraman S, Ahuja T, Kittaka M, Cavallo T. Fibrillary/immunotactoid glomerulonephritis in HIV-positive patients: a report of three cases. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1679-83.
16. Rostagno A, Vidal R, Kumar A, et al. Fibrillary glomerulonephritis related to serum fibrillar immunoglobulin-fibronectin complexes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 676-84.
17. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy (fibrillary glomerulonephritis). *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1351-6.
18. Hvala A, Ferluga D, Vizjak A, Koselj-Kajtna M. Fibrillary nonconglomerular renal and extrarenal deposits: a report on 10 cases. *Ultrastruct Pathol* 2003; 27: 341-7.
19. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2055-64.
20. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1390-7.