

## Болезнь отложения легких цепей. Клиника, диагностика и лечение

А.В. Гордеев, И.В. Пожаров

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,  
ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

Целью настоящей работы является обобщение имеющихся литературных данных о распространенности, клинике, диагностике, основных стратегиях лечения и прогнозе болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов, являющейся одним из вариантов болезни отложения моноклонального иммуноглобулина. Подробно изложены морфологические варианты поражения почек, особенности лабораторной диагностики заболевания. Даны рекомендации по дифференциальной диагностике, обобщены факторы, усугубляющие прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** болезни отложения, отложение легких цепей иммуноглобулинов, моноклональный иммуноглобулин, поражение почек, поражение гломерулярной мембраны почек.

### Введение

Болезнь отложения легких цепей (БЛЦ), является одним из вариантов болезни отложения моноклонального иммуноглобулина и развивается вследствие патологической секреции легких цепей (ЛЦ) иммуноглобулинов (преимущественно к-типа), что приводит формированию неорганизованных гранулярных отложений в органах и тканях с преимущественным поражением гломерулярной мембраны.

В 1976 году Randall R.E. опубликовал описание двух пациентов с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью и полиорганным поражением на фоне отложения моноклональных ЛЦ, предположив существование новой формы плазмноклеточной дискразии, носящей теперь его имя [29]. Дальнейшее изучение ультраструктурных особенностей ЛЦ позволило дифференцировать ряд самостоятельных заболеваний в зависимости от вариантов тканевой организации выявленного электронноплотного материала (табл. 1).

Таблица 1

### Виды ультраструктурной организации легких цепей

- 1) Организованные отложения
  - а). Фибриллы
    - AL-Амилоидоз
  - б). Микротрубочки
    - Моноклональная криоглобулинемия
    - Иммунотактоидный гломерулонефрит (гломерулопатия)
  - в). Кристаллы
    - Кристал-накапливающий гистиоцитоз (crystal-storing-histiocytosis, CSH)
- 2). Неорганизованные гранулярные отложения
  - Болезнь отложения моноклонального Ig (MIDD) (болезнь отложения легких цепей (LCDD), болезнь отложения тяжелых цепей (HCDD), болезнь отложения легких и тяжелых цепей (LHCDD))
  - Проллиферативный гломерулонефрит с отложением моноклонального Ig

### Распространенность

Истинная частота БЛЦ неизвестна и, по-видимому, продолжает недооцениваться. Аутопсийные исследования обнаруживают это заболевание не менее чем у 5% пациентов с множественной миеломой (ММ), наличие которой обуславливает развитие MIDD в 40–50% случаев [12]. По данным Mallick N.P. с соавт. из 260 биоптатов почки, выполненных у пациентов с идиопатической протеинурией, БЛЦ определялась в 5 случаях. В то же время целенаправленное изучение 47 пациентов с плазмноклеточными дискразиями позволило Pirani N.P. и соавт. определить достоверные признаки БЛЦ у 10 из них. Отмечается небольшое преобладание мужчин (м : ж – 4–8 : 1) трудоспособного возраста. Пик заболеваемости приходится на пятое десятилетие жизни (40–66 лет).

### Морфология

Световая микроскопия (СМ) — позволяет определить лишь косвенные признаки заболевания. Несмотря на клинические признаки преимущественного поражения клубочков, в типичных случаях при СМ поражение канальцев может выходить на первый план. Характерно отложение эозинфильного Shiff (PAS)-позитивного, преломляющего лентоподобного материала вдоль базальной мембраны канальцев [35]. Наибольшие изменения отмечаются в дистальных канальцах и петле Генле, а также — собирательных трубочках, где наблюдается уплощение и атрофия эпителия. Типичные миеломные слепки как правило выявляются в незначительном количестве и требуют исключения сочетанного поражения с ММ. Для поздних стадий заболевания характерно присоединение выраженного интерстициального фиброза, прогрессирование атрофии канальцев.

Поражение клубочков более многообразно. Наиболее характерной особенностью является наличие узлового гломерулосклероза, который по данным разных авторов отмечается в 60–100% случаев [7, 27, 30, 31]. В отличие от истинного диабетического гломерулосклероза (болезни Kimmelstiel-Wilson) для БЛЦ характерно: относительная распространенность узлов в клубочках, отсутствие экссудативных изменений («фибриноидных шапочек»), а также гиалиноза эфферентных артериол. Также нехарактерно

выраженное утолщение базальной мембраны клубочков, которые как правило увеличены в размерах. Кроме того, отмечается диффузная или узловая экспансия мезангиальной матрикса с гиперклеточностью мезангия легкой/умеренной степени выраженности. Важно отметить, что при положительной реакции на конго красный (наблюдаемой у ~10% пациентов) в поляризованном свете отсутствует характерное для AL-амилоидоза яблочно-зеленое свечение вследствие двойного лучепреломления.

**Иммунофлуоресцентная микроскопия (ИФМ)** — ключевое звено в диагностике БЛЦ. Определяющим признаком заболевания считается обнаружение линейного отложения одного вида ЛЦ, преимущественно к-типа (~80%) вдоль тубулярной базальной мембраны, что наиболее часто наблюдается в дистальных канальцах и петле Генле, однако нередко встречается и в проксимальных отделах нефрона.

**Электронная микроскопия (ЭМ)** — является обязательным этапом диагностики БЛЦ не только для уточнения распространенности и характера организации ЛЦ, но и учитывая имеющиеся данные о снижении чувствительности ИФМ с увеличением «возраста» отложений. Ультроструктурная оценка материала позволяет выявить внеклеточные неорганизованные гранулярные отложения электронноплотного материала в базальной мембране клубочков и канальцев практически в 100% случаев. Более чем в 85–90% случаев они также отмечаются в мезангиальных узелках, капсуле Боумена и стенках мелких межмиоцитарных артерий. Наличие неамилоидных фибрилл нехарактерно. Однако встречается сочетание фибриллярных и гранулярных отложений в одном или нескольких органах одного пациента.

Среди других органов наиболее часто при БЛЦ поражаются печень, селезенка, кожа, сердце, тонкий кишечник, нервная система [4, 5, 25, 27, 32, 34]. Истинная частота поражения того или иного органа остается неизвестной из-за часто бессимптомного течения. Важно отметить ультроструктурную идентичность почечных и внепочечных изменений, вызванных конкретным подтипом моноклональных ЛЦ у конкретного больного.

#### Клиника

Заболевание может оставаться невыявленным в течение длительного времени. В настоящее время имеются описания бессимптомного течения болезни на протяжении 15 лет с момента обнаружения отложений ЛЦ [23].

В отсутствие экстраренальных поражений общее состояние пациентов на начальных этапах болезни может оставаться относительно удовлетворительным. *Прогрессирующее похудание* (в среднем на 2–3 кг в месяц) является одним из первых признаков заболевания. При присоединении отечного синдрома вес пациентов может сохраняться стабильным и даже иметь тенденцию к повышению. Необходимо отметить развитие *амиотрофий*, наиболее рано выявляемых в мышцах плечевого и тазового поясов. При этом общая слабость в отсутствие сочетания с лимфопролиферативным заболеванием обычно возникает в развернутой стадии болезни в рамках дисциркуляторно-гипоксического синдрома на фоне анемии, электролитных нарушений, декомпенсированного ацидоза. Повышение температуры тела как правило нехарактерно и требует исключения инфекционного процесса и очевидной лимфопролиферации.

В литературе встречаются атипичные варианты дебюта заболевания: с-м Шегрена, фибрилляция предсердий, тя-

желая дыхательная недостаточность в рамках кистозного поражения легких, полинейропатия [19].

Почечная недостаточность (ПН) является доминирующим признаком заболевания, охватывая более 90% пациентов и служит основной причиной госпитализации [26]. В клинической картине преобладает хроническая ПН (70–80%), скорость прогрессирования которой варьирует в широких пределах [27]. В целом, отличительной особенностью этого вида нефропатии является быстрый темп нарастания ПН: среднее время развития терминальной ПН в отсутствие экстраренальных поражений составляет всего 18–25 месяцев. Не менее 30% больных нуждаются в проведении программного гемодиализа. *Острая ПН* развивается в 20–30% случаев. Наряду с ренальными причинами ее возникновения, такими как острая тубулопатия, необходимо также отметить и вклад внутрисосудистой гиповолемии, часто усугубляемой назначением массивной диуретической терапии. В отличие от миеломной нефропатии, у пациентов с БЛЦ (даже при выявлении М-градиента в моче) основным (80–100%) теряемым с мочой белком является альбумин. Отеки вследствие гипоальбуминемии развиваются у 40–50% пациентов, полный нефротический синдром формируется в 30% случаев. На начальных этапах заболевания выраженность альбуминурии может не коррелировать с распространенностью и тяжестью узлового гломерулосклероза. Также многие авторы не находят корреляции между выраженностью альбуминурии и скоростью снижения клубочковой фильтрации. У 25% больных заболевание протекает преимущественно в виде тубулоинтерстициального нефрита, при котором суточная протеинурия не

Таблица 2

#### Основные внепочечные проявления БЛЦ

1. Сердце [8,13,37]
  - Аритмии
  - Рестриктивная кардиомиопатия
  - Острый инфаркт миокарда\*
  - Коронариит\*
2. Печень [27]
  - Гепатомегалия
  - Портальная гипертензия
  - Асцит
  - Внутрпеченочная холестатическая желтуха
  - Острая печеночная недостаточность\*
3. Нервная система [10,24]
  - Периферическая сенсомоторная нейропатия
  - Множественные мононевриты
  - ОНМК по ишемическому / геморрагическому типам\*
4. Легкие [1,4,5]
  - Обструктивная дыхательная недостаточность
  - Рецидивирующие спонтанные пневмотораксы
5. Глаза [6,23]
  - Гиперпигментация кожи углов глаз
  - Отслойка сетчатки\*
6. ЖКТ
  - С-м Шегрена (ксеростомия, ксерофтальмия)
  - Энтероколит\*
7. Суставы\*
  - Амилоидоподобная артропатия

\*- единичные наблюдения

превышает 1,0 грамма. Микрогематурия, сопутствующая НС, упоминаемая практически во всех крупных обзорах, посвященных БЛЦ, тем не менее не является специфичным признаком заболевания, наиболее часто отмечалась у пациентов с изолированным или сочетанным поражением тяжелыми цепями иммуноглобулинов [3].

Накопленные за последние 30 лет данные клинико-морфологических наблюдений за пациентами с различными вариантами течения БЛЦ подтверждают системный характер поражений, отмеченный еще Randall R.E. Основные клинически проявления внепочечных проявлений БЛЦ суммированы в таблице 2.

### Лабораторная диагностика

При выявлении протеинурии, вызванной патологическими ЛЦ необходимо учитывать частоту встречаемости ЛЦ при целом ряде различных заболеваний, включая БЛЦ (таблица 3). Изолированная глюкозурия, в отсутствие иных причин, зачастую может быть единственным проявлением поражения канальцев легкими цепями.

Прогрессирующая нормоцитарная анемия, зачастую не соответствующая степени выраженности почечной недостаточности, торпидная к терапии эритропоэтином, наиболее часто развивается у больных с ММ. Косвенным признаком диспротеинемии, иногда опережающим развитие анемии, является повышение СОЭ. В отличие от AL-амилоидоза, при котором наблюдается повышение уровня тромбоцитов, для БЛЦ более характерна персистирующая умеренная тромбоцитопения. Уровень С-реактивного белка как правило не выходит за рамки референсных значений. Выявление гипокомплементемии помимо исключения стандартных причин ее возникновения (постинфекционный, волчаночный мембрано-пролиферативный, криоглобулинемический гломерулонефриты), наиболее часто отмечается у больных с присоединением или изолированным поражением тяжелых цепей иммуноглобулинов.

В отсутствие признаков ММ, морфологическое исследование костного мозга выявляет как правило умеренное повышение уровня плазматиков. При иммуногистохимическом исследовании у определенной части пациентов

обнаруживается отложение моноклональных ЛЦ, идентичных с выявляемыми при биопсии почки.

### Лечение

Лечение БЛЦ представляет собой крайне сложную задачу. Помимо основной цели терапии — достижения гематологической ремиссии заболевания, т.е. подавления активности патологического клона В-лимфоцитов, зачастую необходимо проведение адекватной коррекции почечной недостаточности, нефротического синдрома, артериальной гипер/гипотензии, гиповолемии, экстраренальных осложнений, а также — нежелательных реакций химиотерапии, что требует привлечения специалистов различного профиля, использования дорогостоящих методов лечения.

В настоящее время существуют различные схемы лечения БЛЦ, большая часть которых заимствована из арсенала терапии ММ. Традиционной считается комбинация алкилирующих агентов (наиболее часто используется мелфалан в дозе 8 мг/м<sup>2</sup>) с кортикостероидами. Тем не менее, накапливающиеся в последние годы данные свидетельствуют о достаточно низкой эффективности этой комбинации: частота достижения гематологической ремиссии не превышает 30%, медиана выживаемости — 18 месяцев. Осложняет терапию нефротоксичность мелфалана, часто заставляющая корректировать его дозу в сторону уменьшения, длительность периода между началом терапии и наступлением эффекта, а также высокая частота рецидивирования заболевания, что требует поиска новых методов лечения.

Комбинированные схемы лечения (VAD, MEVP, ABCM), применяемые преимущественно у лиц ≤65 лет, показывают несколько лучшие результаты у пациентов с ММ и AL-амилоидозом (число ответов достигает 54%, медиана выживаемости ~50 месяцев) и, в целом, сравнимы со средними дозами мелфалана (25 мг/м<sup>2</sup>) как по эффективности, так и по способности достижения гематологического ответа. Тем не менее, высокая токсичность существенно ограничивает их применение. Продолжают изучаться комбинации с бортезомидом [14], леналидомидом, данные по эффективности и безопасности которых в настоящее время ограничены единичными наблюдениями.

Альтернативой комбинированным схемам лечения является высокодозная химиотерапия (мелфалан 100–200 мг/м<sup>2</sup>) с последующим проведением аутотрансплантации периферических стволовых клеток, получающая в последние годы все большее распространение. Накапливающиеся результаты крупных исследований преимущественно у пациентов с ММ и AL-амилоидозом (табл. 4) свидетельствуют о существенном снижении ранней смертности, не превышающей 15%, достоверном увеличении медианы выживаемости пациентов [20, 33, 37]. Противопоказаниями к ее проведению в настоящее время являются: возраст старше 70 лет, декомпенсированная рестриктивная кардиомиопатия (ФВ ≤40%), стойкая гипотония (АД сист. <90 мм.рт.ст.), тяжелая (III ст.) функциональная недостаточность, хроническая гипоксия (SO<sub>2</sub> <95%).

Как убедительно показал опыт клиники Mayo [18], в отсутствие эффективного лечения рецидив заболевания в трансплантате происходит в течение нескольких месяцев с момента операции у большинства больных. В связи с чем попытка выполнения трансплантации почек у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, возможна только в случае достижения гематологической ремиссии заболевания на протяжении не менее одного года при от-

Таблица 3

Заболевания, ассоциированные с наличием ЛЦ в моче [2,15,21]

Частые ассоциации
1. Множественная миелома (47-70%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG — 60% (κ-тип)</li> <li>• IgA — 71% (κ-тип)</li> <li>• IgD — 100 (λ-тип)</li> </ul> 2. Макроглобулинемия Валденстрема (30-40%)           3. AL-Амилоидоз (92%) - λ-тип
Менее частые ассоциации
1. Лимфома 2. Лейкемия (в т.ч. хронический лимфоцитарный и плазматочный варианты)
Редкие ассоциации*
1. MGUS 2. Определенные виды неретикулярных опухолей: ангиоиммуобластная лимфаденопатия, аденокарцинома поджелудочной железы, медуллярная карцинома щитовидной железы. 3. Рифампицин-индуцированная протеинурия ЛЦ

\* - единичные наблюдения

**Результаты проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток**

Автор, год	п, чел	Клинический ответ, %	Полная гемат. ремиссия, %	Выживаемость
Royer B., 2004, (51 мес) [32]	11 с БЛЦ (10 с ММ)	36	55	1 - умер
Weichman.K, 2007 (17 мес) [39]	9 с БЛЦ	↓ протеинурии 75,3	88	100%
Skinner M., 2007 (8 лет – РКИ) [36]	312 (AL)	1-й год – 66 30 – без гематолог. ответа	40 – не менее 1 года	Средн. – 4,6 года 5-и летняя - 60% 100 дн. см-сть –13%

сутствии экстраренальных признаков поражения [17]. В связи с вышеизложенным, привлекает особое внимание наблюдение Kuipers D.R. с соавт. [16], показавших потенциальную возможность предотвращения рецидивирования заболевания на фоне применения моноклональных антител к CD 20<sup>+</sup> несущим лимфоцитам. Так, применение 4-х недельного курса ритуксимаба на 7-е сутки после аллотрансплантации почки у пациентки с предшествовавшей потерей трансплантата из-за рецидивирования БЛЦ, привело к стабилизации процесса, подтвержденное результатами контрольной биопсии почки через 1 год после операции, показавшей лишь минимальные признаки отложения ЛЦ при ИФМ и ЭМ. Повторная биопсия той же почки уже через 2 года с момента проведения операции, выявила минимальные признаки прогрессирования БЛЦ, потребовавшие повторного проведения 4-х недельного курса ритуксимаба. На этом фоне интересно также отметить выраженное (693→74 мг/л) и длительное (~4 месяца) снижение концентрации легких цепей в сыворотке больной.

Учитывая выявление тесной взаимосвязи между вероятностью возникновения, тяжестью течения почечной недостаточности и уровнем экскреции патологических легких цепей, их удаление с помощью аферезных методик с теоретических позиций выглядит оправданным. Zucchelli P. с соавт. (1988) показали более высокую выживаемость пациентов с ОПН на фоне ММ при применении плазмообмена (66% vs 28%, p<0,01). В тоже время рандомизированное исследование, проведенное Jonson W.J. и Kyle R.A. в 1990 году показало отсутствие достоверных различий в улучшении функции почек в аналогичной группе пациентов, отметив лишь некоторое положительное влияние плазмафереза в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Тем не менее, несмотря на более чем 15-летнюю историю применения, в настоящее время убедительные доказательства эффективности данного метода лечения отсутствуют. Мы рекомендуем крайне осторожный и взвешенный подход к применению аферезных методов лечения преимущественно у пациентов с высокими значениями концентрации ЛЦ сыворотки, с учетом частоты и выраженности гиповолемии, нестабильности гемодинамики, а также опасности развития тяжелых инфекционных осложнений.

### Прогноз

Прогноз заболевания остается тяжелым: 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 70%. Средняя выживаемость пациентов составляет 34 месяца (12-18 мес. для AL-амилоидоза). Основными причинами смерти были и остаются сердечная недостаточность, инфекционные ос-

**Таблица 4**

ложения, терминальная почечная недостаточность [21]. Факторами, усугубляющими прогноз заболевания являются возраст пациентов, сочетание с ММ, наличие экстраренальных признаков поражения, позднее начало лечения [26].

### Список сокращений

БЛЦ — Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов  
 ГН — Гломерулонефрит(ы)  
 ЛЦ — Легкие цепи иммуноглобулинов  
 КМП — Кардиомиопатия  
 МГ — Моноклональная гам-

мопатия  
 ММ — Множественная миелома  
 МПГН — Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит  
 НС — Нервная система  
 ОНМК — Острое нарушение мозгового кровообращения  
 ОПН — Острая почечная недостаточность  
 ПНС — Периферическая нервная система  
 СМ — Световая микроскопия  
 СН — Сердечная недостаточность  
 СОЭ — Скорость оседания эритроцитов  
 ТПН — Терминальная почечная недостаточность  
 ФСГС — Фокально-сегментарный гломерулосклероз  
 ХПН — Хроническая почечная недостаточность  
 ЭМ — Электронная микроскопия

ABCМ — Adriamycin, Carmustine (BiCNU®), Cyclophosphamide, Melphalan  
 FLOTCH — Familial occurrence of total LeukOnychia, Trichilemmal cysts and Ciliary dystrophy with dominant autosomal Heredity  
 HCDD — Heavy-chain deposition disease  
 LCDD — Light-chain deposition disease  
 LHCDD — Light- and heavy-chain deposition disease  
 MGUS — Monoclonal gammopathy of unknown significance  
 MIDD — Monoclonal Ig deposition disease  
 MEVP — Mitoxantrone, Etoposide, Vindesine, Prednisolone  
 POEMS — Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-spike, Skin lesions  
 VAD — Vincristine, Adriamycin, Prednisolone

### Литература

1. Bhargava P, Rushin JM // *Am J Surg Pathol.* 2007 Feb;31(2):267–76.
2. Brockhurst I, Harris KP, Chapman CS // *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jun;20(6):1251–3.
3. Buxbaum JN. // *Amyloid.* 2001 Jun;8(2):84–93.
4. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, Mal H, Taille C, Monnet I, Fournier M // *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 1;173(7):777–80.
5. Colombat M, Caudroy S, Lagonotte E, Mal H // *Eur Respir J.* 2008 Nov;32(5):1399–403.
6. Daicker BC, Mihatsch MJ // *Eur J Ophthalmol.* 1995 Apr–Jun;5(2):75–81.

7. Fabbian F, Stabellini N, Galdi A, Sartori S, Aleotti // *Cases J*. 2008 Sep 25;1(1):184.
8. Fabbian F, Stabellini N, Sartori S, Tombesi P, Aleotti A, Bergami M, Uggeri S, Galdi A, Molino C, Catizone L. // *J Med Case Reports*. 2007 Dec 29;1:187.
9. Gallo G, Gonzi F, Boctor F, Vidal R // *Am J Pathol*. 1996 May;148(5):1397–406.
10. Grassi MP, Clerici F, Perin C // *Ital J Neurol Sci*. 1998 Aug;19(4):229–33.
11. Hassoun H, Flombaum C, D'Agati VD, Rafferty BT, Cohen A, Klimek VM, Boruchov A, Kewalramani T, Reich L // *Bone Marrow Transplant*. 2008 Sep;42(6):405–12.
12. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. // *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Aug;128(8):875–9. Review.
13. Ikeda S. // *Intern Med*. 2004 Dec;43(12):1107–14. Review.
14. Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M // *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):300–2.
15. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. // *Clin Chem*. 2005 May;51(5):878–81.
16. Kuypers DR, Lerut E, Claes K, Evenepoel P // *Transpl Int*. 2007 Apr;20(4):381–5.
17. Larsen T, Hammer A, Jørgensen KA // *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(2):187–8.
18. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K // *Am J Kidney Dis*. 2004 Jan;43(1):147–53.
19. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM // *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul;12(7):1482–92.
20. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Gastineau DA, Leung N // *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jun;23(6):2052–7.
21. Masai R, Wakui H, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Komatsuda A // 2009 Jan;71(1):9–20.
22. Mayo MM, Johns GS. // *Contrib Nephrol*. 2007;153:44–65. Review.
23. Okura T, Miyoshi K, Nagao T, Jotoku M, Enomoto D // *Intern Med*. 2009;48(2):101–4.
24. Omoti AE, Omoti CE. // *West Afr J Med*. 2007 Oct–Dec;26(4):265–8. Review.
25. Popovic M, Tavecár R, Glavac D, Volavsek M. // *Hum Pathol*. 2007 Jan;38(1):179–84.
26. Pozzi C, Fogazzi GB, Banfi G, Strom EH // *Clin Nephrol*. 1995 May;43(5):281–7.
27. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. // *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec;42(6):1154–63. Review.
28. Pozzi C, Locatelli F. // *Semin Nephrol*. 2002 Jul;22(4):319–30. Review.
29. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F // *Am J Med*. 1976 Feb;60(2):293–9. Review.
30. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1342–50.
31. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B // *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul;12(7):1558–65.
32. Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. // *J Cutan Pathol*. 2008 Aug;35(8):705–21.
33. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B // *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):642–8.
34. Salant DJ, Sancharawala V, D'Agati VD. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2(4):858–67.
35. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. // *J Nephrol*. 2005 Nov–Dec;18(6):659–75. Review.
36. Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M. // *Amyloid*. 2008 Mar;15(1):29–39.
37. Skinner M, Sancharawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, Berk J, Quillen K. // *Bone Marrow Transplant*. 2001 Oct;28(7):637–42. Review.
38. Sundaram S, Mainali R, Norfolk ER // *Ann Clin Lab Sci*. 2007 Autumn;37(4):370–4.
39. Toor AA, Ramdane BA, Joseph J, Thomas M // *Mod Pathol*. 2006 Feb;19(2):233–7.
40. Weichman K, Dember LM, Prokavova T, Wright DG, Quillen K, Rosenzweig M, Skinner M, Seldin DC, Sancharawala V. // *Bone Marrow Transplant*. 2006 Sep;38(5):339–43.