
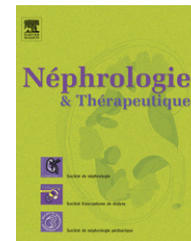




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## CAS CLINIQUE

# Glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus induite par les bisphosphonates ; présentation de deux cas cliniques et revue de la littérature

## Bisphosphonates-induced collapsing focal segmental glomerulosclerosis; two clinical cases and literature review

Valérie Jotterand <sup>a,\*</sup>, Solange Moll <sup>b</sup>, Pierre-Yves Martin <sup>c</sup>, Patrick Saudan <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, hôpitaux universitaires de Genève, rue Micheli-du-Crest, 24, 1211 Genève 14, Suisse

<sup>b</sup> Service de pathologie, hôpitaux universitaires de Genève, rue Micheli-du-Crest, 24, 1211 Genève 14, Suisse

<sup>c</sup> Division de néphrologie, hôpitaux universitaires de Genève, rue Micheli-du-Crest, 24, 1211 Genève 14, Suisse

Reçu le 26 janvier 2008 ; accepté le 11 août 2008

### MOTS CLÉS

Glomérulosclérose  
segmentaire et focale ;  
Insuffisance rénale ;  
Pamidronate ;  
Syndrome néphrotique

**Résumé** La glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus est classiquement connue sous deux formes, l'une idiopathique survenant principalement dans la population jeune afro-américaine et l'autre étant l'atteinte histologique dans la néphropathie liée au virus du VIH. Elle se présente par une protéinurie et une insuffisance rénale progressant rapidement vers une insuffisance terminale. Une atteinte de type glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus a été récemment décrite en association avec des traitements à hautes doses de bisphosphonates intraveineux, essentiellement de pamidronate. Deux cas de glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus survenus chez des patients traités par du pamidronate intraveineux sont présentés dans cet article. Contrairement aux cas précédemment décrits dans la littérature, l'arrêt du traitement n'a pas permis de récupération de la fonction rénale. Celle-ci devrait être évaluée avant l'introduction de bisphosphonates intraveineux et suivie de manière régulière. L'indication d'un tel traitement chez les patients insuffisants rénaux chroniques devrait être reconsidérée au vu du risque de progression rapide

\* Auteur correspondant. Chemin des Vaulx, 14, 1228 Arare, Suisse.

Adresses e-mail : jotterand-valerie@diogenes.hcuge.ch, valjotterand@bluewin.ch (V. Jotterand).

## KEYWORDS

Focal segmental glomerulosclerosis; Nephrotic syndrome; Pamidronate; Renal failure

vers l'insuffisance rénale terminale et du manque de données sur la réduction du risque fracturaire sous bisphosphonates dans cette population.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Collapsing focal segmental glomerulosclerosis is well described in its idiopathic form, mostly seen in young African American patients, and in association with HIV virus. Its clinical presentation typically includes proteinuria and renal failure rapidly progressing to end stage renal disease. However, a new form has recently been described related to treatment with high doses of intravenous bisphosphonates, especially pamidronate. We report two cases of collapsing focal segmental glomerulosclerosis in patients treated with intravenous pamidronate. In opposition to previous reports, interruption of pamidronate administration did not improve renal function. The latter should be evaluated before initiating treatment with bisphosphonates and regularly monitored. For patients with chronic kidney disease, introduction of bisphosphonates should be reconsidered given the risk of rapid progression to end stage renal disease and the lack of evidence for reduction of fracture risk in this population.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La glomérulosclérose segmentaire et focale (GSF) ou hyalinose segmentaire et focale est une glomérulonéphrite définie par la présence d'une lésion hyaline et scléreuse des glomérules atteignant une partie du glomérule (atteinte segmentaire) et un certain pourcentage des glomérules (atteinte focale). La lésion segmentaire entraîne une synéchie caractéristique entre l'épithélium pariétal et la capsule de Bowman. Un aspect de collapsus du flocculus glomérulaire est observé dans certaines formes nommées alors GSF avec collapsus du flocculus (GSFC). L'origine de la GSF peut être primaire ou secondaire. Parmi les causes secondaires, les bisphosphonates sont apparus récemment.

Les bisphosphonates figurent au premier rang des traitements des maladies osseuses, telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie et l'ostéolyse liée aux maladies oncologiques. Ces pathologies étant fréquentes, ils sont souvent administrés chez des patients souffrant également de maladies rénales chroniques.

Lors d'une administration intraveineuse trop rapide, certains bisphosphonates provoquent une néphrotoxicité directe sur les cellules tubulaires rénales se traduisant par une insuffisance rénale aiguë [1]. En pratique, eu égard aux précautions d'utilisation, ces effets sont rares.

En 2001, une nouvelle atteinte néphrologique a été décrite avec la publication de sept cas de GSFC chez des patients souffrant d'un myélome multiple et traités par hautes doses de pamidronate [2]. Depuis lors, d'autres cas ont été décrits, toujours liés au pamidronate [3–7], à l'exception d'un cas lié au zolédronate [8].

Nous décrivons deux cas supplémentaires de GSFC survenus chez des patients sous traitement de pamidronate.

## Observations

### Cas clinique 1

Cette patiente de 79 ans, suivie pour une hypertension artérielle, fait en 1999 une fracture spontanée pathologique de la clavicule gauche avec la mise en évidence d'un plasmocytome, puis d'un myélome multiple de stade Ib avec pic

IgG kappa pour lequel elle refuse la chimiothérapie proposée. Parallèlement à une radiothérapie de la clavicule gauche (30 Gy au total d'avril à mai 2000), un traitement mensuel de 90 mg de pamidronate intraveineux est initié en avril 2000. Au moment de l'introduction de ce traitement, la fonction rénale est peu perturbée (créatinine 72  $\mu\text{mol/L}$ , clairance calculée selon Cockcroft : 63 ml/min) ; il n'y a pas de données sur la protéinurie et l'albuminémie. Les dosages du pamidronate ne sont jamais modifiés et la fonction rénale reste conservée pendant deux ans. Le myélome multiple est quant à lui stable aux contrôles trimestriels. En juin 2002, son médecin traitant note, lors d'un contrôle de routine, une dégradation de la fonction rénale avec une créatinine à 143  $\mu\text{mol/L}$  (clairance calculée selon Cockcroft : 31 ml/min). En novembre 2002, la créatinine est à 448  $\mu\text{mol/L}$  (clairance calculée selon Cockcroft : 10 ml/min) et la patiente est hospitalisée pour investigations. Elle présente alors des œdèmes des membres inférieurs, une hypoalbuminémie à 16 g/l et une protéinurie à 20 g par 24 heures. L'immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires est normale. Devant ce tableau de syndrome néphrotique, une ponction-biopsie rénale est réalisée et montre une atteinte mixte avec des lésions de GSFC ainsi que la présence de quelques cylindres intratubulaires myélomateux. Le traitement de pamidronate est alors interrompu (dose totale : 90 mg mensuel pendant 30 mois = 2,7 g). La patiente ne présente aucune récupération de sa fonction rénale et nécessite l'initiation dès décembre 2002 d'une hémodialyse chronique. Elle restera dépendante de l'hémodialyse et décédera trois ans plus tard.

### Cas clinique 2

Ce patient de 76 ans, connu notamment pour une hypertension artérielle, a depuis avril 2004 un diagnostic de myélome multiple de stade IIa avec pic IgG kappa mis en évidence sur une ponction-biopsie de moelle faite en raison de l'augmentation de la paraprotéine dans le cadre d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* ou MGUS) connue depuis huit ans. De mai à octobre 2004, il subit cinq cycles de chimiothérapie de type vincristine/adriamycine/doxorubicine. En mai 2004, une cure de pamidronate (Aredia®)

mensuelle intraveineuse de 90 mg est débutée. À l'introduction de ce traitement, la fonction rénale est discrètement abaissée (créatinine à 95  $\mu\text{mol/l}$ , clairance calculée selon Cockcroft : 65 ml/min), l'albuminémie est de 32 g/l et la protéinurie de 2 g par 24 heures. Au cours du traitement, le patient fait plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë sur déshydratation, avec récupération toujours complète de la fonction rénale de base. Dès juillet 2005, une dégradation de la fonction rénale (créatinine 185  $\mu\text{mol/l}$  fin juillet 05, clairance calculée selon Cockcroft : 33 ml/min) est observée. En juillet 2006, alors qu'il est en rémission partielle de son myélome multiple, le patient est hospitalisé pour investigations d'œdèmes des membres inférieurs, sans aucune autre plainte associée. Sa diurèse est conservée. Hormis des œdèmes bilatéraux remontant jusqu'à mi-mollets, l'examen clinique est normal. Dans les examens complémentaires, une aggravation de l'insuffisance rénale (créatinine à 321  $\mu\text{mol/l}$ , clairance calculée selon Cockcroft : 19 ml/min), ainsi qu'une protéinurie à 3,35 g par 24 heures sont objectivées. La ponction-biopsie de moelle ne montre pas de progression du myélome multiple et l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires confirme la présence d'un pic IgG kappa monoclonal, sans changement par rapport à novembre 2005. Le dosage des chaînes légères urinaires est négatif et la ponction de la graisse sous-cutanée abdominale ne montre pas de dépôts d'amyloïde. Une ponction-biopsie rénale est réalisée avec la mise en évidence d'une néphropathie chronique avancée sur GSFC. Le traitement de pamidronate est alors interrompu (dose totale : 90 mg par mois pendant 26 mois = 2,34 g). Neuf mois plus tard, les œdèmes des membres inférieurs ont disparu et la fonction rénale s'est discrètement améliorée (créatinine 232  $\mu\text{mol/l}$ , clairance calculée selon Cockcroft : 26 ml/min) avec toutefois persistance d'une protéinurie discrète à 0,74 g par 24 heures. Par la suite, la fonction rénale se stabilise autour de 250  $\mu\text{mol/l}$  de créatinine (clairance calculée selon Cockcroft : 25 ml/min).

## Discussion

La GSF est responsable de 20 à 25 % des syndromes néphrotiques de l'adulte caucasien et de 60 % des atteintes glomérulaires de la population afro-américaine [9]. La GSFC est une entité clinicopathologique bien distincte des autres formes de GSF et constitue la forme la plus fréquente de syndrome néphrotique idiopathique dans la population jeune afro-américaine [10]. Elle est également la traduction histologique de la néphropathie liée à l'infection par le virus du VIH et a été décrite en cas d'atteinte par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et par le *Parvovirus* B19.

Elle se caractérise par une atteinte initiale des podocytes qui s'hypertrophient avec effacement des pédicelles. Ensuite, se produit un affaissement segmentaire de la membrane basale glomérulaire avec inclusion de tissu amorphe et formation d'une synéchie capsulaire. Contrairement à la forme simple de hyalinose segmentaire et focale, celle-ci se caractérise par un collapsus du flocculus glomérulaire qui peut être global et dans lequel on observe une oblitération des lumières capillaires. L'hypertrophie des podocytes est souvent extrêmement marquée, pouvant ressembler à des croissants cellulaires (pseudocroissants). L'atteinte

tubulo-interstitielle associée est plus sévère avec la présence de dilatations focales des lumières tubulaires (microkystiques). Comparée à la forme habituelle de la GSF, la GSFC se manifeste cliniquement par un syndrome néphrotique plus sévère, une plus grande résistance au traitement de corticoïdes et une progression plus rapide vers l'insuffisance rénale terminale (quatre à sept mois versus 54 mois dans la GSF).

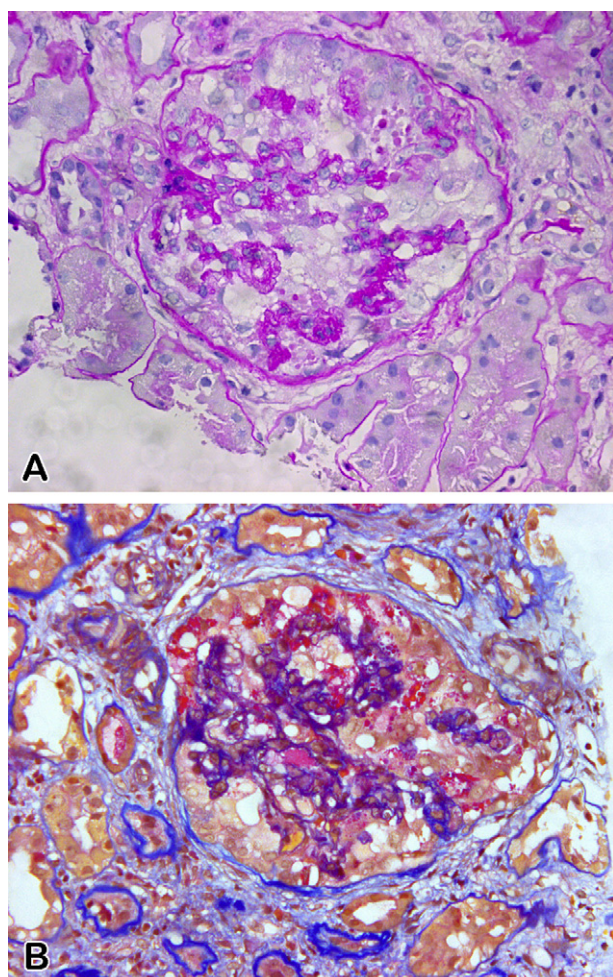
Comme toute molécule, les bisphosphonates ont des effets secondaires qui doivent être pris en compte au moment de l'instauration du traitement. En plus de celles déjà décrites, la GSFC est une nouvelle entité à considérer. Il est intéressant de noter que des médicaments ont déjà été incriminés dans des cas de GSF, mais la forme avec collapsus du flocculus est très rare ; il s'agit notamment du lithium et de l'interféron [2]. Aucun de nos patients n'a été soumis à ces traitements.

La survenue d'une atteinte rénale au cours du myélome multiple est extrêmement fréquente puisqu'elle se produit dans la moitié des cas. Les causes classiquement retrouvées sont l'insuffisance rénale fonctionnelle sur hypercalcémie, la formation de cylindres intratubulaires (rein myélomateux), le syndrome de Randall ou dépôts glomérulaires de chaînes légères et l'amyloïdose.

Notre première patiente présente un rein myélomateux mais de degré faible n'expliquant pas la sévérité de l'atteinte rénale ; dans le cas de notre second patient, toutes les causes précédemment mentionnées ont pu être exclues. Hormis le myélome, leur point commun est d'avoir eu un traitement de pamidronate intraveineux. Dans la littérature, plusieurs cas de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale au cours de traitements par pamidronate ont été décrits, notamment entre 2001 et 2004 [2–7]. Récemment, un cas de GSFC associé à un traitement à long terme de zolédronate a été publié [8]. Au moment de l'indication aux bisphosphonates, tous les patients avaient une fonction rénale normale. Après quelques mois (15–48) d'administration de pamidronate à haute dose (de 90 mg mensuellement, ce qui constitue la dose normale, à 180 mg une semaine sur deux), ces patients ont été hospitalisés en raison de l'apparition d'un syndrome néphrotique avec des protéinuries très variables (entre 3 et 15 g par 24 heures) et d'une insuffisance rénale. Les examens complémentaires ont permis d'exclure les causes classiques d'atteinte rénale liée au myélome multiple et une relation causale avec le traitement de pamidronate (généralement à des doses supérieures aux doses standard) a été évoquée.

Les biopsies de nos deux patients montrent des lésions typiques de GSFC (Fig. 1 et 2) avec une atteinte prédominante des podocytes et de l'épithélium tubulaire, consistant en une hyperplasie des podocytes et des modifications dégénératives sévères des tubules. Cette atteinte est retrouvée dans tous les cas rapportés où des lésions de GSFC, caractérisées par une rétraction majeure de la membrane basale glomérulaire, sont observées [2–7].

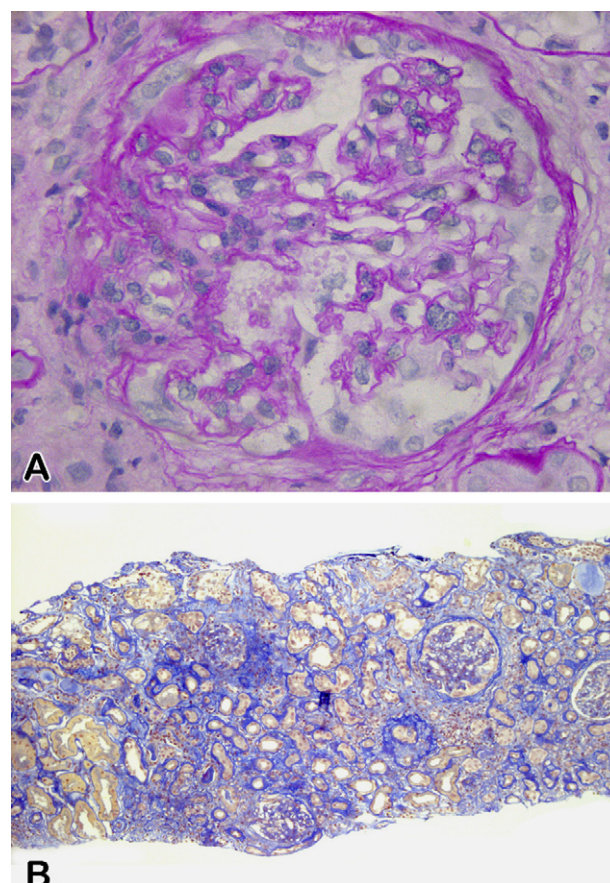
L'atteinte des podocytes, qui sont les cellules épithéliales viscérales du glomérule, est la première étape de toutes les glomérulonéphrites de type hyalinose segmentaire et focale. Elle peut être associée à un défaut génétique ou à une lésion acquise. En effet, le podocyte peut être la cible de différentes formes de lésions, allant d'une mutation génétique, d'infections comme le virus VIH, de toxines ou des anticorps



**Figure 1** Le glomérule représenté sur cette figure est caractéristique de l'atteinte des 18 glomérules présents dans la biopsie rénale. A. Présence d'un affaissement (collapsus) des anses capillaires avec plissement important des membranes basales. B. Hypertrophie/hyperplasie des podocytes qui contiennent des gouttelettes protéiniques intracytoplasmiques (A. PAS, grossissement original  $\times 200$ ). B. Trichrome, grossissement original  $\times 200$ ).

contre sa membrane. Lorsque l'atteinte est sévère comme dans la forme avec collapsus du flocculus, les podocytes subissent des changements ultrastructuraux irréversibles entraînant une perte du phénotype et des marqueurs podocytaires comme la podocalyxine, la synaptopodine et le *Wilm's tumor-1* (WT-1), ainsi qu'une diminution des inhibiteurs des cycline-kinases (p27;p57) et une augmentation des marqueurs de prolifération (Ki-67) [11]. Ces modifications favorisent le détachement ou l'apoptose du podocyte, menant alors à un dénudement de la membrane glomérulaire. Les podocytes ayant un potentiel de régénération limité, cela entraîne des lésions irréversibles.

Les podocytes sont la cible de la toxicité des bisphosphonates ; les changements retrouvés au niveau de ces podocytes sont un index de prolifération élevé, ainsi qu'une perte de différenciation marquée par un ballonnement cellulaire et l'effacement de leurs pieds. Ces constatations rejoignent celles faites dans plusieurs articles décrivant une diminution des marqueurs de maturité cellulaire tels que la synaptopodine ou la podocalyxine, suggérant une toxicité



**Figure 2** A. L'affaissement des anses capillaires glomérulaires est bien visible associé au plissement des membranes basales et à l'hypertrophie/hyperplasie des podocytes. B. Une atteinte tubulo-interstitielle importante s'associe aux lésions glomérulaires. Présence d'une fibrose interstitielle diffuse avec une atrophie tubulaire et un infiltrat inflammatoire (A. PAS, grossissement original  $\times 200$ . B. Trichrome, grossissement original  $\times 50$ ).

directe des bisphosphonates sur les podocytes [2,12]. La faible quantité d'infiltrat inflammatoire et l'absence d'anticorps dans les analyses d'immunofluorescence suggèrent que les bisphosphonates agissent comme une toxine épithéliale ciblant à la fois les podocytes et l'épithélium tubulaire et non par un mécanisme immunologique ou allergique. Pour comprendre cette toxicité podocytaire potentielle des bisphosphonates, il faut revenir sur leurs mécanismes d'action au niveau osseux. Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse en mimant les propriétés du phosphate inorganique à chélater le calcium pour former de l'hydroxyapatite (non résorbable par l'ostéoclaste) au sein de la matrice osseuse. En plus de ces propriétés physicochimiques, les bisphosphonates de deuxième génération contenant de l'azote, comme le pamidronate ou le zolédronate, sont internalisés par les ostéoclastes et exercent plusieurs effets cellulaires, notamment sur la voie biosynthétique du mévalonate en inhibant la prénylation des GPTases, avec comme conséquences la perte de fonction de l'ostéoclaste, une sensibilisation à l'apoptose et l'inhibition de l'assemblage

des anneaux d'actine favorisant la rupture du cytosquelette. Il se trouve que la cytoarchitecture des ostéoclastes est très similaire à celle des podocytes, les deux types cellulaires ayant un cytosquelette hautement différencié avec une motilité et des processus spécialisés ; il est donc possible que la toxicité spécifique des bisphosphonates sur les podocytes soit causée par les mêmes mécanismes cellulaires ayant un effet bénéfique sur l'os par altération des ostéoclastes.

Un autre mécanisme potentiel de lésion podocytaire induite par les bisphosphonates serait une toxicité des cytokines dérivées des cellules T comme l'interféron  $\gamma$  qui peut être stimulées par les bisphosphonates [2].

Presque tous les cas de GSFC décrits sont survenus chez des patients souffrant de myélome multiple (quelques rares cas présentaient un cancer mammaire et un cas est décrit chez une patiente transplantée rénale [6]). Nous avons déjà mentionné les causes classiques d'atteinte rénale au cours du myélome multiple. La question peut se poser d'un autre mécanisme qui potentialiserait la toxicité des bisphosphonates au niveau rénal et contribuerait à expliquer la prédominance de survenue de GSFC chez ces patients.

D'après les données de la littérature, la GSFC survient après plusieurs mois, voire années, d'administration. Il est donc important avant l'initiation d'un traitement de bisphosphonates de contrôler la fonction rénale puis de la suivre régulièrement.

La majorité des GSFC sont apparues lors de traitements avec de fortes doses de pamidronate. Nos deux patients avaient exclusivement reçu des doses standard (90 mg mensuellement par voie intraveineuse), mais durant une longue période avec des doses cumulatives relativement importantes (2,7 et 2,3 g). Le dosage de la protéinurie doit être effectué au début du traitement, puis de manière régulière, afin de dépister une éventuelle apparition ou aggravation d'une protéinurie qui précéderait le déclin de la fonction rénale.

Si l'insuffisance rénale est avérée, l'arrêt du traitement de bisphosphonates doit être considéré rapidement. En effet, la plupart des cas décrits dans la littérature présentent une récupération partielle, voire totale de la fonction rénale après arrêt du traitement. Cependant, nos deux cas démontrent que l'arrêt du traitement n'est pas une garantie de récupération. En effet, pour la première patiente, une épuration extrarénale chronique fut par la suite nécessaire, ce jusqu'à son décès trois ans plus tard ; le second patient souffre quant à lui d'une insuffisance rénale de stade IV (clearance de la créatinine calculée selon Cockcroft : 20 ml/min) un an plus tard. Si l'arrêt des bisphosphonates permet une récupération de la fonction rénale, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement initial car le risque de récurrence est très élevé [3].

Quant à savoir si l'introduction d'un autre bisphosphonate modifie l'évolution rénale, en cas d'insuffisance rénale déclarée ou après récupération (partielle ou totale) de la fonction rénale, les données sont inexistantes dans la littérature. Cependant, tous les bisphosphonates ayant un mécanisme d'action similaire, le risque paraît trop important pour considérer cette option.

Sur la base de ces observations, les patients atteints de myélome multiple doivent être considérés à risque de toxicité rénale sur bisphosphonates et une évaluation du rapport bénéfice–risque doit être faite pour chaque patient.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, l'indication d'un traitement par les bisphosphonates est à évaluer de manière critique, d'autant que les études réalisées chez les patients transplantés rénaux ou dialysés n'ont pas clairement mis en évidence de réduction du risque fracturaire sous bisphosphonates en raison des remaniements osseux préexistants [13] ; si l'indication est retenue, un suivi encore plus strict de la fonction rénale devrait être proposé, vu le risque plus élevé de les précipiter en insuffisance rénale terminale.

## Conclusion

La GSFC est une variante plus sévère de la GSF. Cette atteinte peut survenir chez des patients souffrant de myélome multiple et traités par bisphosphonates comme les deux cas que nous décrivons. Cette néphropathie débute par une protéinurie qui peut être très sévère et elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale si le traitement n'est pas interrompu à temps. Si une protéinurie apparaît sous un traitement de bisphosphonates, la ponction–biopsie rénale est impérative afin d'exclure une atteinte de type GSFC.

## Références

- [1] Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007;30(9):755–63.
- [2] Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1164–72.
- [3] Markowitz GS, Fine PL, D'Agati DV. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):1118–22.
- [4] Desikan R, Veksler Y, Raza S, Stokes B, Sabir T, Li ZJ, et al. Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;119(2):496–9.
- [5] Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A, Holtzman EJ. Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard-dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3):723–6.
- [6] Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, Verrijp KC, van Kuppevelt TH, Assmann KK, et al. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 2006;70(2):338–44.
- [7] Barri YM, Munshi NC, Sukumalchandra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004;65(2):634–41.
- [8] Bodmer M, Amico P, Mihatsch MJ, Haschke M, Kummer O, Krahenbuhl S, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with long-term treatment with zoledronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2366–70.
- [9] Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(7):1333–40.
- [10] Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB. Collapsing glomerulopathy. *Semin Nephrol* 2003;23(2):209–18.
- [11] D'Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(3):271–81.
- [12] Nasr SH, Preddie DC, Markowitz GS, Appel GB, D'Agati VD. Multiple myeloma, nephrotic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes. *Kidney Int* 2006;69(3):616–20.
- [13] Cunningham J. Bisphosphonates in the renal patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1505–7.