

Síndrome nefrítico recidivante

Ana Isabel Ávila Bernabeu¹, María Luisa Pérez-Ebri², Mercedes González-Moya¹, Belén Vizcaíno Castillo¹, Eva Gavela Martínez¹, Asunción Sancho Calabuig¹, Luis Manuel Pallardó Mateu¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2019;11(2):44-49

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección: <https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-8>.

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía C3 (GC3) es un grupo heterogéneo de glomerulonefritis proliferativas que se caracterizan por lesiones glomerulares con depósito predominante de C3 y sin depósitos significativos de inmunoglobulinas (Ig)^{1,2}. La causa fundamental es una disregulación de la vía alterna del complemento (VAC)¹⁻⁷. Se presenta habitualmente en forma de proteinuria de cuantía variable y hematuria, asociada a enfermedad renal crónica (ERC) progresiva y de distinto grado, aunque se han descrito formas rápidamente progresivas. El patrón histológico más frecuente es el de una lesión membranoproliferativa con microscopia óptica, aunque también se observa patrón proliferativo mesangial o esclerosante^{3,4}. Con microscopia electrónica, se subdivide en glomerulonefritis C3 (C3GN) y enfermedad de depósitos densos (DDD)^{1,5,6}. GNC3 y DDD se distinguen por su apariencia ultraestructural: depósitos mal definidos, moderados, electrondensos mesangiales, subepiteliales y subendoteliales en GC3, y depósitos intramembranosos en forma de salchicha y depósitos nodulares mesangiales en DDD. Ocasionalmente pueden observarse semilunas.

La respuesta al tratamiento de la GC3 es mala, lo que condiciona un pobre pronóstico (el 40% de los pacientes alcanza enfermedad renal terminal [ERT] a 8-10 años)⁷. Ocasionalmente se ha descrito respuesta favorable a eculizumab⁸ y a micofenolato de mofetilo (MMF)⁹.

En los últimos años se ha descrito la asociación de GC3 con proliferación clonal de células de estirpe B, fundamentalmente

asociada a gammapatía monoclonal (GM) con masa tumoral reducida.

CASO CLÍNICO

Varón de 61 años, exfumador, hipertenso y con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (favismo). Diagnosticado de leucemia linfática crónica B (LLC-B) 6 años antes, sin tratamiento activo por estabilidad de la enfermedad, y dermatitis eosinofílica, tratada con corticoides orales. Sin antecedentes nefrológicos.

Acudió a urgencias por empeoramiento de lesiones cutáneas habituales y emisión de orina oscura. A la exploración presentó: presión arterial de 157/89 mmHg y lesiones purpúricas en miembros inferiores, sin otras alteraciones. En la analítica destacó: creatinina (Cr), 2,3 mg/dl; cociente albúmina/Cr en orina (CAC), 271 mg/g; hematuria, 300 h/μl, y PCR (proteína C reactiva), 186 mg/dl; resto, incluido hemograma y lactato deshidrogenasa (LDH), sin alteraciones. En analítica ampliada: C3, 88 mg/dl; C4, 12 mg/dl; ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), ANA (anticuerpo antinuclear), anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular), negativos; proteinograma, cadenas ligeras y ratio, sin alteraciones, ASLO (anticuerpos antiestreptolisina) y serologías virales (VHC [virus de la hepatitis C], VHB [virus de la hepatitis B] y VIH [virus de la inmunodeficiencia humana]), negativos, y ligera elevación de IgA, 515 mg/dl. Una biopsia de piel mostró vasculitis leucocitoclástica con inmunofluorescencia focal para fibrinógeno y C3 en capilares. Con ascenso rápido de Cr a 6,45 mg/dl (fig. 1), se realizó biopsia renal (fig. 2). Se administraron 3 pulsos de 6-metilprednisolona (6-MP) intravenosa (i.v.) (1 g) y 2 bolos de ciclofosfamida (CFM) i.v. (750 mg), seguidos de prednisona oral y MMF, 500 mg/12 h, con mejoría progresiva de la función renal, y se alcanzó una Cr sérica de 1,3 mg/dl.

Diez meses más tarde, tras interrupción del MMF por incumplimiento, acudió por púrpura en miembros inferiores, Cr de 3,9 mg/dl y hematuria. Se realizó una segunda biopsia renal (fig. 3) y se repitió el tratamiento con 3 pulsos de 1 g de 6-M

Correspondencia: Ana Isabel Ávila Bernabeu

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Doctor Peset.

Avda. Gaspar Aguilar, 90.

46017 Valencia.

aaaavilab@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

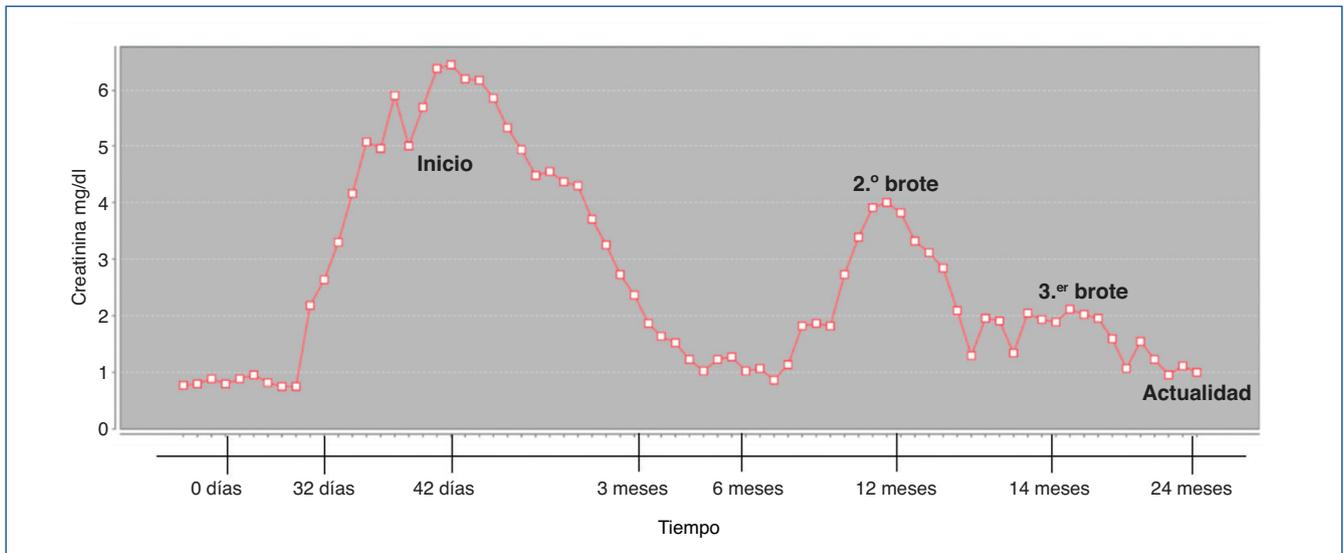


Figura 1. Evolución de la creatinina sérica (mg/dl).

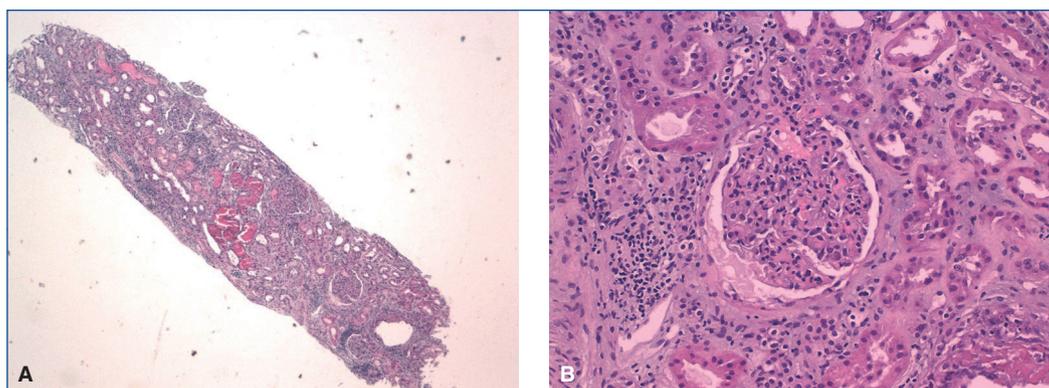


Figura 2. Se muestran 8 glomerulos, 4 de ellos esclerosados, de estos, 1 con una semiluna fibrosa. En los glomerulos viables hay acentuación de los lóbulos del ovillo glomerular, hiper celularidad mesangial, colapso de las luces capilares por proliferación endocapilar y necrosis fibrinoide en 2 glomerulos. También se observan dobles contornos de forma focal e infiltrado linfocitario de linfocitos T. En la inmunofluorescencia directa se perciben depósitos glomerulares mesangiales y de pared capilar de C3 (+++), IgA (++) y C1q (+).

i.v. y 2 dosis de CFM i.v., con mejoría inicial de la función renal (Cr de 1,5 mg/dl). Al mes del segundo bolo de CFM i.v. y con prednisona oral, presentó nuevo brote de púrpura en extremidades inferiores, hematuria macroscópica y ascenso de la Cr sérica a 2 mg/dl. Se decidió la administración de rituximab, 1 g i.v., que se repitió a los 6 meses, y de nuevo se normalizó la función renal (Cr de 1 mg/dl) y regresaron las lesiones cutáneas. El paciente quedó en tratamiento con prednisona oral a dosis de mantenimiento de 5 mg diarios y MMF de 500 mg/12 h. Un año más tarde, el paciente sigue asintomático y la analítica muestra Cr de 1 mg/dl y en orina 50-100 hemáties/ μ l, en ausencia de proteinuria (tabla 1). Fue valorado por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia), que confirma la ausencia de actividad de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Relación entre gammopatía monoclonal y glomerulopatía C3

Las alteraciones clonales de las células B (CB), tanto en forma de mieloma múltiple (MM) como de clones indolentes de CB, que dan lugar a una GM, pueden desencadenar una amplia variedad de afectaciones renales, glomerulares y tubulares. La mayoría de estas alteraciones se relacionan con depósito de una Ig monoclonal (IgMo). Pero recientemente se ha introducido la GC3 como parte del espectro de GM de significado renal (GMSR). En él se observa IgMo en suero sin depósito renal significativo de IgMo (si lo hubiese, descartaría GC3)¹⁰. La combinación GC3-GM se ha descrito en algunas ocasiones¹¹⁻¹⁵, y se

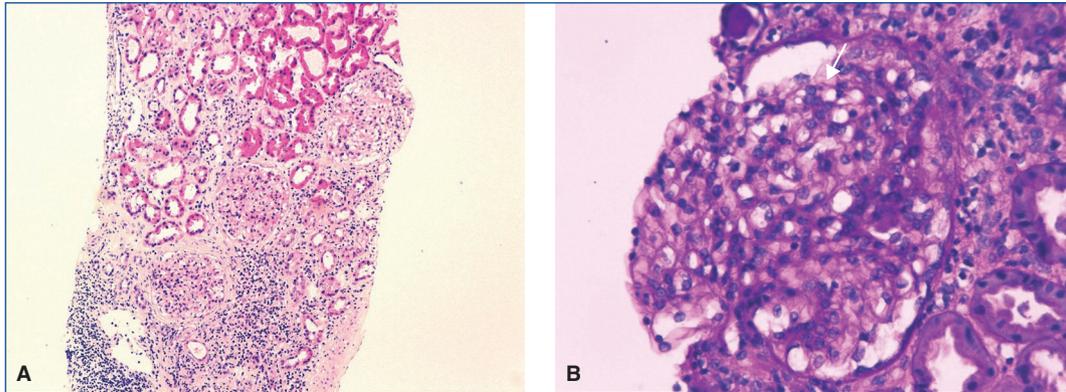


Figura 3. Se obtienen 17 glomerulos, 2 de ellos con esclerosis global, el resto con acentuación de la lobularidad, hiper celularidad mesangial y aumento difuso de la matriz mesangial. También se observan una semiluna celular y atrofia y fibrosis en el 50% de la cortical con un infiltrado linfocitario de linfocitos T. En la inmunofluorescencia directa se percibe depósito mesangial de C3 (+++) y C1q (+), negativo para IgA, IgM e IgG.

ha observado que la prevalencia de GM es más elevada en pacientes con GC3 que en población general (el 25-30 frente al 2%)^{16,17}. La mayoría de los pacientes de las series descritas (el 90% en la serie de Chauvet) presentan una alteración clonal indolente consistente con GMSR (en esta serie, el 34% presentó mieloma quiescente, 2 pacientes presentaban MM sintomáticos y 3, leucemia linfocítica crónica). El hecho de que sean alteraciones clonales con masa tumoral reducida apoya la hipótesis de que son las particularidades fisicoquímicas de las Ig o de las cadenas ligeras, más que la masa tumoral, las responsables de la afectación renal. El diagnóstico de GM suele ser previo a la nefropatía, habitualmente varios años¹⁰.

La asociación GM-GC3 aumenta con la edad. En pacientes > 50 años con GC3 se asocia una GM subyacente en el momento del diagnóstico hasta en el 60-80% de los pacientes^{13,18,19}, y aumenta con cada década (36, 59 y 94% en < 50, 59-65 y 70-79 años, respectivamente)¹⁰. Esta elevada prevalencia de GM en > 50 años con GC3 sugiere un fuerte nexo patogénico entre ambas.

La GC3-GM se presenta con proteinuria nefrótica en el 43-90%^{10,19,20} e insuficiencia renal de grado variable en el 86%, hasta un 55% ERT, Cr media de 1,79 mg/dl y filtrado glomerular de 37 ml/min. El tiempo medio entre el diagnóstico y el tratamiento es de 3 meses. Las manifestaciones renales en pacientes con GC3-GM no difieren de las de la GC3 aislada. Las manifestaciones extrarrenales (mucinosi, isquemia digital [descrita solo en GM-GC3], lesiones purpúricas [1 paciente] y síndrome de fuga capilar) solo se han descrito en un 10% de los pacientes. La mayoría presentaba inmunofijación+ en suero, mayoritariamente para cadenas ligeras k. Hasta un 40% presentaba C3 bajo y aumento de C5b-9 hasta en el 85%. En las series publicadas, solo el 14-38% tenía anticuerpos anti-factor H (anti-FH) y el 3-14%, C3 nef. Un 96% presentaba patrón de GNC3^{10,19}.

En las series en las que se ha realizado estudio genético no se observaron anomalías significativas²⁰. Ocasionalmente (16%)

se ha descrito microangiopatía trombótica (MAT) en la biopsia renal, por lo que se ha planteado el posible beneficio del eculizumab¹⁰.

Existen varias hipótesis que explican el nexo entre el daño renal de la GC3 y la GM. Una de ellas es la de las IgMo que pueden activar la VAC, comportándose como un miniautoanticuerpo anti-FH o como un C3 nef. Esta hipótesis aún se cuestiona, pero diversas observaciones han mostrado el papel de la IgMo en la activación de la VAC^{21,22}. En los casos reportados previos, los depósitos aislados de C3 se asociaban con gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), más que con MM con alta masa tumoral^{13,23}. Esto sugiere que es necesaria una activación prolongada de la VAC por la IgMo para desarrollar las lesiones renales. No parece necesaria una predisposición genética, o la presencia de anticuerpos anti-FH o C3 nef, que favorezca la activación de la VAC para que aparezcan las lesiones renales.

La GNC3 es la forma más común de GC3 asociada a GM (96%)¹⁰, y se presenta con distintos patrones morfológicos (el 54%, GN proliferativa mesangial; el 46%, GN membranoproliferativa; el 22%, semilunas; el 16%, MAT, y 1 paciente con nefropatía por cilindros). Hasta en el 45% de los pacientes se pueden observar depósitos subepiteliales en forma de joroba²⁴.

Entre el 5-10% de los pacientes con GM y hallazgos en inmunofluorescencia estándar (en tejido congelado), consistente con GNC3, tendrá una GNMP con depósitos monoclonales enmascarados, y requerirá estudios adicionales de digestión con proteasas en tejido parafinado para identificar los depósitos de IgMo^{18,25}.

En este caso se describe un paciente con GNC3 que debuta con síndrome nefrítico y deterioro rápido de la función renal. Hasta un 20% de pacientes con GC3 puede presentarse con fracaso renal agudo^{1,6}. Un pequeño subgrupo de pacientes se presenta con una glomerulonefritis necrosante grave con semilunas en > 50% de los glomerulos^{26,27}, en casos con presen-

Tabla 1. Evolución de los principales valores analíticos

	Inicio	Segundo brote	Tercer brote	Actualidad
Cr (mg/dl)	6,45	4,01	2,02	1
eFG (ml/min)	8	15	34	80
CAC (mg/g)	265	278	14	16
CPC (g/g)	0,69	0,86		0,09
Proteinuria de 24 h (g/24 h)	0,43		0,13	
C3 (mg/dl)	81 ↓	134 n		130
IgA (mg/dl)	490 ↑	780 ↑		
IgG (mg/dl)	1.050 n	2902 ↑		
ANCA/ANA	Negativos			Negativos
Anti-ADN	Negativo			
Anti-MBG	Negativo			
ASLO	Negativo			
VHC, VIH, VHB	Negativos			
PCR (mg/dl)	6	9	7	
CD19 (células/μl)			712	764
	Vasculitis con depósitos de fibrinógeno y C3 pericapilar			
Biopsia cutánea	Dermatitis eosinofílica			
Tratamiento	3 × 500 mg 6-MP 2 × CFM i.v. Prednisona v.o. MMF 500 mg/12 h	3 × 500 mg 6-MP 2 × CFM i.v. Prednisona v.o.	Rituximab Prednisona v.o.	MMF 500 mg/12 h Prednisona v.o.

6-MP: 6-metilprednisona; ANA: anticuerpo antinuclear; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; ASLO: anticuerpos antiestrepolisina; CAC: cociente albúmina/creatinina en la orina; CFM: ciclofosfamida; CPC: cociente proteína/creatinina; Cr: creatinina; eFG: filtrado glomerular estimado; Ig: inmunoglobulinas; i.v.: intravenoso; MBG: membrana basal glomerular; MMF: micofenolato de mofetilo; PCR: proteína C reactiva; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; v.o.: vía oral; n: normal; ↑: elevado; ↓: bajo.

tación clínica similar a la de este paciente. En este caso no se observaron semilunas, por lo que el deterioro rápido de la función renal puede relacionarse con la presencia de otros cambios inflamatorios distintos (proliferación endocapilar). Las formas rápidamente progresivas suelen responder mal al tratamiento inmunosupresor convencional, aunque en algún caso se ha descrito buena respuesta a ecuzumab^{28,29}. En este

se optó inicialmente por tratamiento con CFM i.v. ante la sospecha clínica de una púrpura de Schönlein-Henoch (antes de disponer del resultado de la biopsia), y se observó mejoría rápida de la función renal hasta la normalización. Tras 2 pulsos se modificó a mantenimiento con MMF, que mantuvo la remisión hasta su suspensión por incumplimiento. Tras un nuevo brote nefrítico, se optó por repetir el esquema terapéutico,

dada la buena respuesta inicial. Se realizó una segunda biopsia, que en este momento diagnóstico GC3, sin depósito de IgA. Pese al mantenimiento con MMF, a los 4 meses presentó un brote cutáneo predominante, por lo que, dado el antecedente de LLC-B, aunque no se observó depósito de Ig o cadenas ligeras en la biopsia, se administró tratamiento con rituximab (octubre de 2018). En la biopsia renal no se realizó digestión con pronasa, por lo que no se puede descartar con seguridad la presencia de estos depósitos.

Abordaje de la gammopatía monoclonal y glomerulopatía C3

Dada la relación patogénica entre GC3 y GM, se ha propuesto tratamiento dirigido frente al clon causal. En los casos reportados en la bibliografía se ha empleado quimioterapia (QT) con alquilantes/bortezomib, o rituximab en pacientes con LLC^{30,31}. En una serie del registro francés de 50 pacientes se comparó respuesta a QT frente a inmunosupresión convencional e inhibidores del sistema renina-angiotensina (IRAAS)¹⁰. La mitad de los pacientes presentó respuesta hematológica. En el análisis univariante, los factores predictores de respuesta renal fueron la proteinuria al inicio del tratamiento, el uso de QT, el uso de bortezomib y el tiempo hasta el tratamiento, pero, en el análisis multivariante, solo la respuesta hematológica se asoció a respuesta renal (el 83% de los que presentaron respuesta hematológica frente al 28% de los que no presentaron respuesta hematológica). Tras la remisión hematológica se observó normalización de C3, lo que apoya la presencia de una alteración adquirida, como la activación excesiva de VAC por la IgMo, aunque no se realizaron test genéticos para comprobar este aspecto¹³.

Pronóstico

La supervivencia global de GC3-GM es similar a GC3 sin GM, pero la supervivencia renal es peor que en pacientes con GC3 mayores de 50 años sin GM. A los 2 años, el 50% de los pacientes con GM-GC3 tenía ERT. El tratamiento dirigido frente al clon de CB mejora la supervivencia renal en pacientes que presentan una rápida respuesta hematológica con QT (frente a inmunosupresión convencional). Ello apoya el papel patogénico de IgMo en el depósito glomerular de C3¹¹. En pacientes con ERT no tratados, la recurrencia postrasplante es prácticamente universal con el tiempo, y alcanzar la remisión antes del trasplante reduciría la recurrencia¹⁰. La mayoría de casos publicados presenta mal pronóstico, con progresión frecuente a ERT^{1,6,16}.

CONCLUSIONES

En pacientes con GC3 mayores de 50 años se debe descartar la presencia de GM. Esta glomerulopatía puede deberse a una activación excesiva de la VAC por la IgMo. Alcanzar una respuesta hematológica influye favorablemente en los resultados renales, por lo que se debería considerar una QT precoz y adaptada a la patología subyacente de CB. Son necesarios más estudios que analicen el nexo GC3-GM.

Conflicto de intereses

Los Dres. Ana Isabel Ávila Bernabeu, María Luisa Pérez-Ebri, Mercedes González-Moya, Belén Vizcaino Castillo, Eva Gavela Martínez, Asunción Sancho Calabuig y Luis Manuel Pallardó Mateu declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079-89.
- Hou J, Markowitz GS, Bombardieri AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014;85:450-6.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366:1119-31.
- Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:14-22.
- Sethi S, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* 2012;81:434-41.
- Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:494-9.
- Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:193-9.
- Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of clinical response to Eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:84-92.
- Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153-60.
- Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018;9:2260.
- Hamzi MA, Zniber A, Badaoui GE, Mahtat E, Alhamany Z, Bayahia R, et al. C3 glomerulopathy associated to multiple myeloma successfully treated by autologous stem cell transplant. *Indian J Nephrol.* 2017;27:141-4.
- Sepandj F, Trillo A. Dense deposit disease in association with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:2309-12.

13. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, et al. Dense Deposit Disease Associated With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:977-82.
14. Appel GB, Zipfel P. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
15. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2055-64.
16. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol.* 1982;35:63-8.
17. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354:1362-9.
18. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, Raphael KL, Miller DV, Revelo MP, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J.* 2016;9:794-9.
19. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJH, Nasr SH, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:506-14.
20. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert J-M, Lacombe C, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2165-74.
21. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä JJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175:939-50.
22. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-6.
23. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004;65:85-96.
24. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:45-59.
25. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* 2015;88:867-73.
26. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94:178-86.
27. Singh L, Singh G, Bhardwaj S, Sinha A, Bagga A, Dinda A. Dense Deposit Disease Mimicking a Renal Small Vessel Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:59-62.
28. Inman M, Prater G, Fatima H, Wallace E. Eculizumab-induced reversal of dialysis-dependent kidney failure from C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8:445-8.
29. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, et al. Eculizumab for Treatment of Rapidly Progressive C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:484-9.
30. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129:1437-47.
31. Hirashio S, Satoh A, Arima T, Mandai K, Awaya T, Oshima K, et al. Favorable effect of bortezomib in dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy: a case report. *BMC Nephrol.* 2018;19:108.