

Glomerulonefrite C3 associada a gamopatia monoclonal de significância renal: um desafio diagnóstico e terapêutico

C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a diagnostic and therapeutic challenge

Autores

Bárbara Beirão¹ 

Mariana Freitas¹ 

Natália Silva¹ 

Patrícia Ferraz² 

Catarina Prata¹ 

Teresa Morgado¹ 

¹Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Serviço de Nefrologia, Vila Real, Portugal.

²Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Serviço de Hematologia Clínica, Vila Real, Portugal.

INTRODUÇÃO

A gamopatia monoclonal de significância renal (GMSR) é o termo utilizado para descrever condições hematológicas nas quais a produção e secreção de uma imunoglobulina monoclonal (IgM) causa danos renais¹. Esses distúrbios hematológicos não preenchem os critérios diagnósticos para mieloma múltiplo ou doença linfoproliferativa e, portanto, não preenchem os critérios hematológicos previamente definidos para o tratamento direcionado¹.

O espectro de doenças renais associadas à GMSR é muito amplo, e a lesão renal pode ser causada diretamente pela deposição da proteína monoclonal ou, menos comumente, pela desregulação da via alternativa (VA) do complemento¹⁻³. Nesse mecanismo indireto, a Ig monoclonal atua como um autoanticorpo, ativando a VA por meio da inibição de proteínas reguladoras do complemento, sem que haja depósitos de Ig no tecido renal^{1,3}. O melhor exemplo de um distúrbio associado à GMSR com deposição ausente ou escassa de Ig monoclonal é a glomerulopatia C3 (GC3), incluindo a doença de depósito denso (DDD) e a glomerulonefrite C3 (GNC3)¹.

Embora a GC3 seja uma entidade rara, diversos estudos demonstraram uma elevada prevalência de gamopatia monoclonal em pacientes com mais de 50 anos com glomerulopatia C3 (chegando a 65% em algumas séries)⁴, muito superior à prevalência de gamopatia monoclonal na população em geral (4,2%)^{5,6}.

A GC3 é um diagnóstico histopatológico, caracterizado por deposição dominante de C3 na coloração por imunofluorescência. A apresentação é variável, incluindo desde hematúria assintomática até glomerulonefrite rapidamente progressiva⁷.

Atualmente, ainda existe uma certa incerteza quanto ao melhor tratamento para pacientes com GNC3 associada à IgM (mIg-C3GN, por sua sigla em inglês). Entretanto, as evidências de algumas séries e relatos de casos sugerem que terapias direcionadas ao mieloma estão associadas a melhores desfechos renais em comparação com terapias imunossupressoras conservadoras ou convencionais^{4,8,9}.

Este relato de caso descreve o curso clínico e os desfechos de um paciente com GMSR associada à GNC3 tratado com terapia direcionada ao clone.

RELATO DE CASO

Um homem de 61 anos com histórico de insuficiência cardíaca (FEVE 46%) após duas internações por miopericardite com choque cardiogênico em 2018 e 2021. A biópsia miocárdica foi realizada em 2018, mostrando infiltrado linfocitário discreto e inespecífico. Não havia evidência de etiologia imunológica ou neoplásica e presumiu-se um diagnóstico de miopericardite viral. Ele foi diagnosticado com gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI) do tipo IgG/kappa em 2021 (pico M de 0,38 g/dL na eletroforese/imunofixação de proteínas

Data de submissão: 24/05/2024.

Data de aprovação: 26/07/2024.

Data de publicação: 16/09/2024.

Correspondência para:

Bárbara Beirão.

E-mail: barbara.bvar@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0092pt>



séricas e razão de cadeias leves livres kappa/lambda de 5,47).

Em janeiro de 2022, ele apresentou eritrocitúria de 25-50/hpf, proteinúria de 2,5 g/dia (albuminúria de 1700 mg/dia) e função renal preservada (CrS 1,1/ Ur 65 mg/dL, depuração de creatinina 94 mL/min). O diagnóstico de gamopatia monoclonal IgG/kappa foi estabelecido com base nos resultados de imunofixação de soro e urina: proteína M de 0,4 g/dL, nível sérico da cadeia leve kappa de 11,8 mg/L e nível sérico da cadeia leve lambda de 1,16 mg/L, com uma razão correspondente de 10,15. A hemoglobina foi de 12,4 g/dL e o cálcio, de 9,0 mg/dL. Os níveis séricos de imunoglobulina A (IgA), IgG e IgM estavam reduzidos (596, 68 e 21 mg/dL, respectivamente). Seu nível de C3 estava baixo, 74 mg/dL (intervalo normal: 90-180 mg/dL), e seu nível de C4 estava normal (15 mg/dL). Não foi realizado um painel expandido para testes de complemento. Não foram detectadas outras

alterações no estudo imunológico (anticorpos anti-GBM, ANAs, anti-dsDNA, ANCAs e crioglobulinas negativos) e as sorologias virais para hepatite B, hepatite C e HIV foram negativas. O aspirado de medula óssea revelou 3,6% de células plasmáticas, sendo 95% delas com um fenótipo anormal.

A biópsia renal mostrou proliferação mesangiocapilar com um padrão membranoproliferativo na microscopia óptica, com hiperplasticidade endocapilar, lobulação e membranas basais glomerulares espessadas com contornos duplos; atrofia tubular e fibrose intersticial de 5 e 10%, respectivamente. A imunofluorescência (IF) revelou positividade mesangial e da parede capilar para C3 (2+). C1q foi vestigial, com coloração negativa para imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) ou cadeias leves κ e λ . Na microscopia eletrônica, foram observados depósitos do tipo imune mesangiais, mesangiocapilares e subendoteliais (Figura 1).

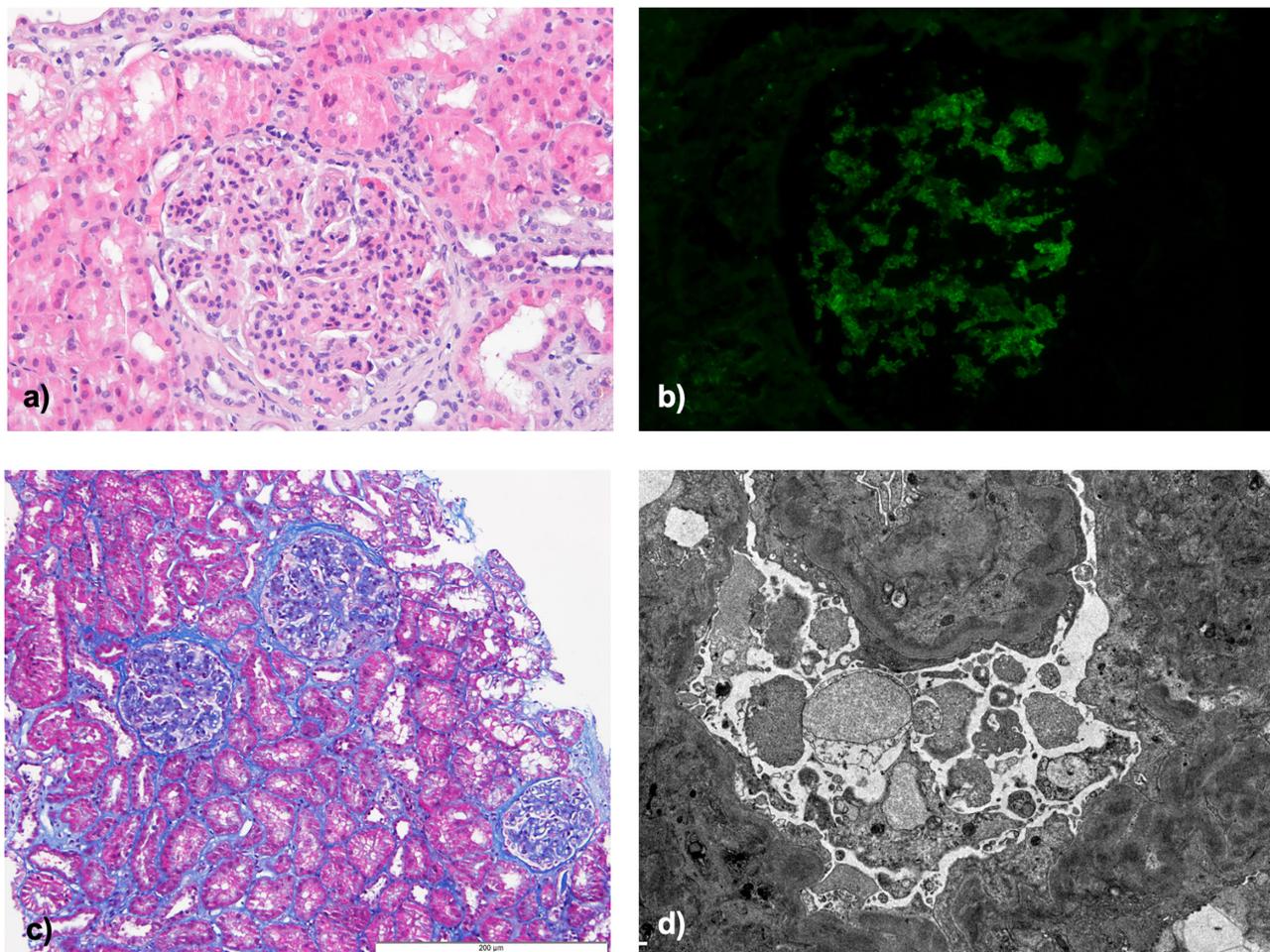


Figura 1. Biópsia renal. (A e C) Microscopia óptica (HE e tricrômico de Masson, respectivamente) mostrando padrão membranoproliferativo, com hiperplasticidade endocapilar, lobulação e membranas basais glomerulares espessadas; (B) Imunofluorescência com coloração para C3; (D) Microscopia eletrônica – depósitos mesangiais, mesangiocapilares e subendoteliais do tipo imune.

Foi feito um diagnóstico de glomerulonefrite C3 associada à gamopatia monoclonal de significância renal, e o paciente iniciou a terapia direcionada ao clone em junho de 2022. Ele recebeu 7 meses de terapia com ciclofosfamida IV 300 mg/m², bortezomibe (1,3 mg/m² semanalmente), e dexametasona (40 mg semanalmente).

Dois meses após o início da quimioterapia, detectou-se uma diminuição da proteína M para 0,2 mg/dL e uma redução da razão de cadeias leves livres kappa/ lambda para 2,2, juntamente com uma melhora da proteinúria para 1,6 g/24 horas. Ao final do tratamento, o paciente obteve resposta hematológica completa, com desaparecimento da proteína monoclonal na eletroforese sérica, normalização da relação kappa/lambda sérica e nenhuma detecção de componentes monoclonais na eletroforese/imunofixação urinária. A proteinúria melhorou ainda mais, para 0,33 g/24 horas, a eritrocitúria desapareceu e a creatinina permaneceu estável em 1,0 mg/dL.

Ele não recebeu terapia de manutenção e permanece estável, com resposta hematológica completa, função renal preservada e proteinúria inferior a 400 mg/24h, 12 meses após a interrupção do tratamento (Figura 2).

DISCUSSÃO

A GMSR é uma condição complexa e desafiadora, caracterizada por danos renais induzidos pela secreção de uma imunoglobulina monoclonal (IgM) nefrotóxica. O padrão da lesão renal é determinado principalmente pelas características estruturais e físico-químicas intrínsecas da proteína monoclonal (imunoglobulinas monoclonais intactas ou cadeias leves de imunoglobulina), e não pela taxa de produção ou características do clone^{1,2}. Esse relato de caso destaca a associação entre GMSR e GNC3.

As glomerulopatias C3 são um grupo de doenças renais raras causadas pela desregulação da VA do complemento⁷. A GC3 é caracterizada histopatologicamente pelo acúmulo do componente C3 no tecido renal. Esse achado, na ausência ou quase ausência de depósitos de imunoglobulina, é o único critério diagnóstico. A desregulação da via terminal também pode ocorrer, especialmente na GNC3⁷.

A desregulação da VA pode resultar de alterações adquiridas ou genéticas. Na maioria dos pacientes, a doença é causada por fatores adquiridos, ou

seja, autoanticorpos que têm como alvo proteínas reguladoras do sistema complemento. Os mais comuns são os fatores nefríticos C3, que estabilizam a C3 convertase, aumentando sua meia-vida; porém, outros autoanticorpos foram identificados, como os fatores nefríticos C5 (que visam o C3bBbC3b), os fatores nefríticos C4 (voltados para o C4b2a), os autoanticorpos do fator H e do fator B. As causas genéticas são menos frequentes e incluem mutações que resultam em perda de função nos genes responsáveis por proteínas reguladoras ou em ganho de função em proteínas ativadoras^{7,10,11}.

Mais recentemente, foi descrita uma associação entre gamopatia monoclonal e GC3^{4,7}. A fisiopatologia da mIg-C3G ainda está sob investigação, mas evidências sugerem uma associação entre a IgM e a ativação inadequada da VA: as cadeias leves monoclonais podem atuar como autoanticorpos contra o fator H, resultando na diminuição da atividade do fator H, e a própria IgM pode atuar como fator nefrítico C3^{7,10}. No entanto, a imunoglobulina monoclonal nem sempre apresenta atividade de anticorpo contra as proteínas reguladoras do complemento e acredita-se que ative a via alternativa por meio de outros mecanismos^{4,10,12}. Anormalidades genéticas em genes de complemento raramente são identificadas na mIg-C3G^{4,7,12}.

A apresentação clínica da glomerulopatia C3 varia desde hematúria assintomática e proteinúria de graus variáveis, incluindo a faixa nefrótica, até uma apresentação aguda com síndrome nefrítica, injúria renal aguda ou glomerulonefrite rapidamente progressiva⁷. Os níveis séricos de C3 são baixos na maioria dos pacientes, enquanto os níveis de C4 são geralmente normais; níveis séricos elevados de sC5b-9 podem estar presentes^{4,7}. Pacientes com mIg-C3G são normalmente mais velhos em comparação com pacientes com GC3 sem Ig monoclonal e tendem a exibir níveis mais elevados de creatinina sérica e proteinúria na apresentação⁴.

A biópsia renal é obrigatória para estabelecer o diagnóstico⁷. Todos os pacientes com GMSI com suspeita de envolvimento renal, ou seja, suspeita de GMSR (por exemplo, apresentando proteinúria, hematúria e/ou comprometimento inexplicável da função renal), devem ser submetidos a uma biópsia renal, uma vez que o diagnóstico renal pode alterar drasticamente o panorama terapêutico e prognóstico da doença. Pelo mesmo motivo, a biópsia renal

também é recomendada em pacientes com GMSI e outros fatores de risco conhecidos para doença renal crônica que apresentem um curso clínico atípico¹. O presente caso exemplifica o impacto significativo de um diagnóstico oportuno, aliado a um tratamento eficaz, no prognóstico renal e no curso da doença.

Na microscopia óptica, a GC3 geralmente apresenta um padrão membranoproliferativo, mas também pode exibir proliferação mesangial ou endocapilar. Podem ser observados padrões exsudativos, crescênticos e esclerosantes. Os dois principais subtipos de glomerulopatia C3, DDD e GNC3, são diferenciados por sua aparência ultraestrutural: depósitos mesangiais, subepiteliais e subendoteliais difusos e moderadamente densos em elétrons são observados na glomerulonefrite C3, enquanto depósitos intramembranosos altamente densos em elétrons, em forma de “salsicha” e depósitos mesangiais nodulares arredondados são observados na doença de depósito denso. subepiteliais podem ocorrer em ambos os subtipos^{7,11}. A microscopia de imunofluorescência, essencial para o diagnóstico, mostra coloração para C3 com pelo menos o dobro da intensidade de qualquer outro imunoreagente e, normalmente, é negativa para Ig (cadeias pesadas ou leves)^{7,13}.

A GNC3 é a forma mais comum de glomerulopatia C3 com gamopatia monoclonal. É importante ressaltar que uma minoria de pacientes (5-10%) com gamopatia monoclonal e achados na imunofluorescência padrão consistentes com GNC3 terá, na verdade, uma glomerulonefrite membranoproliferativa com depósitos monoclonais mascarados. Esses pacientes precisam de estudos adicionais de imunofluorescência a serem realizados em tecido embebido em parafina e digerido por protease para identificação da imunoglobulina monoclonal nos depósitos¹. A disponibilidade limitada dessas técnicas auxiliares em nosso país inviabilizou sua utilização neste caso.

Além disso, a biópsia renal fornece informações prognósticas valiosas^{7,14}. O índice histológico de GC3 da *Columbia University*, validado em 2017, avalia a atividade e cronicidade da doença com base em características histológicas, incluindo hiper celularidade mesangial, proliferação endocapilar, morfologia membranoproliferativa, crescentes celulares e fibrocelulares, necrose fibrinoide e inflamação intersticial (em uma escala de 0 a 3). As

características avaliadas para o escore de cronicidade incluem glomeruloesclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial (cada uma em uma escala de 0 a 3) e arteriosclerose (em uma escala de 0 a 1). No estudo de Bomback et al.¹⁴, a taxa de filtração glomerular estimada no momento do diagnóstico, o percentual de atrofia tubular e o percentual de fibrose intersticial foram os preditores independentes mais fortes da progressão para a perda da função renal. Em um estudo mais recente, embora menor, de Caravaca-Fontán et al.¹², o índice histológico de GC3 foi aplicado a 23 pacientes com GC3 e gamopatia monoclonal, com escores de cronicidade mais elevados estando associados a piores desfechos renais. Notavelmente, escores mais elevados de cronicidade no momento da biópsia renal podem ser a expressão de um diagnóstico tardio nesta população com idade mais avançada com mIg-C3G¹². Assim, embora desafiador, um diagnóstico precoce, anterior ao desenvolvimento de lesões crônicas, é um fator prognóstico crucial, permitindo que as intervenções terapêuticas sejam eficazes no nível do parênquima renal.

Muitos pacientes mais velhos, especialmente aqueles com idade ≥ 50 anos que apresentam glomerulopatia C3, terão gamopatia monoclonal, indicativa de GMSR^{4,12,15}. Em uma grande coorte da *Mayo Clinic*, a gamopatia monoclonal foi identificada em apenas 8 de 52 (15%) pacientes < 50 anos de idade, em comparação com 28 de 43 (65%) pacientes > 50 anos de idade¹⁵. Assim, todos os pacientes com idade ≥ 50 anos com GC3 devem ser triados para paraproteínas por meio de eletroforese de proteínas séricas, imunofixação e avaliação de cadeias leves livres séricas. O diagnóstico de gamopatia monoclonal exige uma avaliação adicional com biópsia da medula óssea para identificar a população clonal responsável pela produção de IgM^{1,7}. A doença hematológica subjacente mais comum em pacientes com mIg-G3C é a GMSI/GMSR, sendo IgG/ κ o isótipo de IgM mais comum^{2,4}.

A opinião de especialistas sugere que pacientes com glomerulopatia C3 devem ser submetidos a uma avaliação abrangente do complemento, incluindo a avaliação geral da atividade do complemento, medições dos níveis séricos das proteínas do complemento e seus produtos de clivagem, além da triagem de autoanticorpos⁷. Testes genéticos também devem ser considerados, embora seu

valor preciso no cenário clínico de pacientes com mIg-C3G ainda precise ser determinado^{7,12}. Essa é uma limitação do nosso estudo, uma vez que nem a triagem para autoanticorpos nem os estudos genéticos do complemento foram realizados. No entanto, a falta dessas informações não parece ter afetado significativamente a avaliação diagnóstica e prognóstica de nosso paciente, conforme evidenciado por sua excelente resposta ao tratamento.

O melhor tratamento para GNC3 associada à GMSR ainda não foi estabelecido⁷. No entanto, existem evidências crescentes que sugerem a superioridade das terapias direcionadas ao clone em termos de sobrevida renal em comparação com a imunossupressão convencional ou o manejo conservador, destacando a correlação entre a redução de IgM e melhores desfechos renais^{4,9,12}. Chauvet et al.⁸ constataram que os pacientes que receberam quimioterapia, incluindo bortezomibe, obtiveram melhor resposta renal do que aqueles que receberam terapia conservadora/ imunossupressora. Nesse estudo, a obtenção de uma resposta hematológica esteve significativamente associada a uma maior sobrevida renal⁸. Esses resultados foram posteriormente reproduzidos por alguns estudos observacionais, confirmando a superioridade terapêutica das terapias direcionadas ao clone em termos de sobrevida renal e a correlação da resposta hematológica com a melhoria da proteinúria e dos desfechos renais^{4,9,12,13}. Com base nesses achados, agentes antimieloma como bortezomibe, lenalidomida ou até mesmo daratumumabe devem ser considerados como terapia de primeira linha para mIg-C3G até que mais dados estejam disponíveis. Na prática clínica normal, às vezes é difícil incentivar os hematologistas a realizarem esse tipo de tratamento na ausência de um processo neoplásico ou de evidências claras de deposição de IgM no tecido renal, o que representa um desafio no manejo desses pacientes. O papel potencial das novas terapias direcionadas ao complemento como tratamento adjuvante em pacientes selecionados com mIg-C3G ainda precisa ser avaliado⁷.

Da mesma forma, o tratamento ideal para a GC3 sem IgM não foi estabelecido. A maioria desses pacientes é tratada com imunossupressão convencional (corticosteroides isolados ou corticosteroides combinados com outros medicamentos), com resultados variados⁷. Em um estudo de Ravindran et al.⁴, não houve diferença significativa na sobrevida

renal entre pacientes com mIg-C3G e pacientes com GC3 sem IgM. No contexto específico da mIg-C3G, a terapia direcionada ao clone pode resultar em melhora da sobrevida renal^{4,7,9,13}.

Os dados limitados sobre mIg-C3G no transplante renal apontam para um alto risco de recidiva da doença em receptores de aloenxertos⁷. Além disso, receptores de transplante com C3G-mIg parecem apresentar desfechos renais ruins, apesar da obtenção de uma resposta hematológica em alguns casos¹². Em pacientes mais jovens e selecionados que são candidatos ao transplante, o transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado como uma terapia complementar, ajudando a alcançar uma resposta hematológica mais profunda e sustentada, ou até mesmo completa, o que é essencial para reduzir o risco de recidiva, principalmente após o transplante renal¹⁶.

A abordagem terapêutica adotada nesse caso foi a terapia direcionada ao clone. Notavelmente, o paciente obteve uma resposta hematológica completa, com desaparecimento do pico M na eletroforese sérica e normalização da razão de cadeias leves livres kappa/ lambda no soro. O sucesso da terapia direcionada ao clone neste caso destaca a importância de estratégias de tratamento personalizadas na GC3 associada à GMSR, em concordância com as evidências mais recentes^{4,8,9,12,13}. Além disso, foi estabelecido um diagnóstico precoce, com poucos sinais de cronicidade na biópsia renal. Isso, aliado à eficácia da terapia direcionada ao clone, influenciou de forma significativa o prognóstico renal do paciente. O acompanhamento de longo prazo revelou remissão sustentada da condição hematológica e da proteinúria, mantendo a função renal preservada, reforçando que a obtenção de uma resposta hematológica completa ou profunda resulta em melhores desfechos renais.

CONCLUSÕES

Em conclusão, este caso ressalta a relação complexa entre GMSR e GNC3, destacando a importância de estratégias de tratamento personalizadas. O paciente apresentou uma resposta excepcional ao tratamento, demonstrando a importância do diagnóstico precoce e da terapia eficaz direcionada ao clone na melhora do prognóstico renal. A remissão de longo prazo observada tanto nos parâmetros hematológicos quanto renais enfatiza a importância da terapia direcionada ao clone e a necessidade de

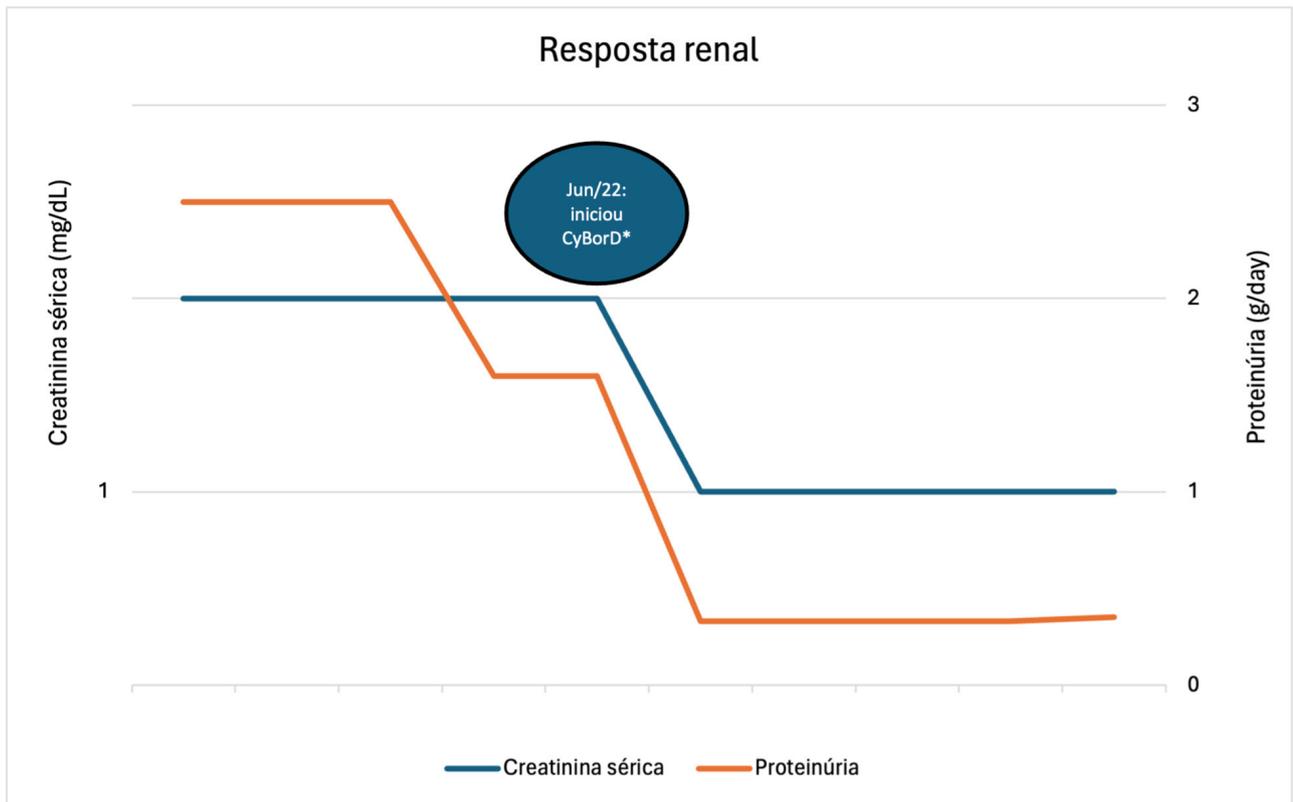
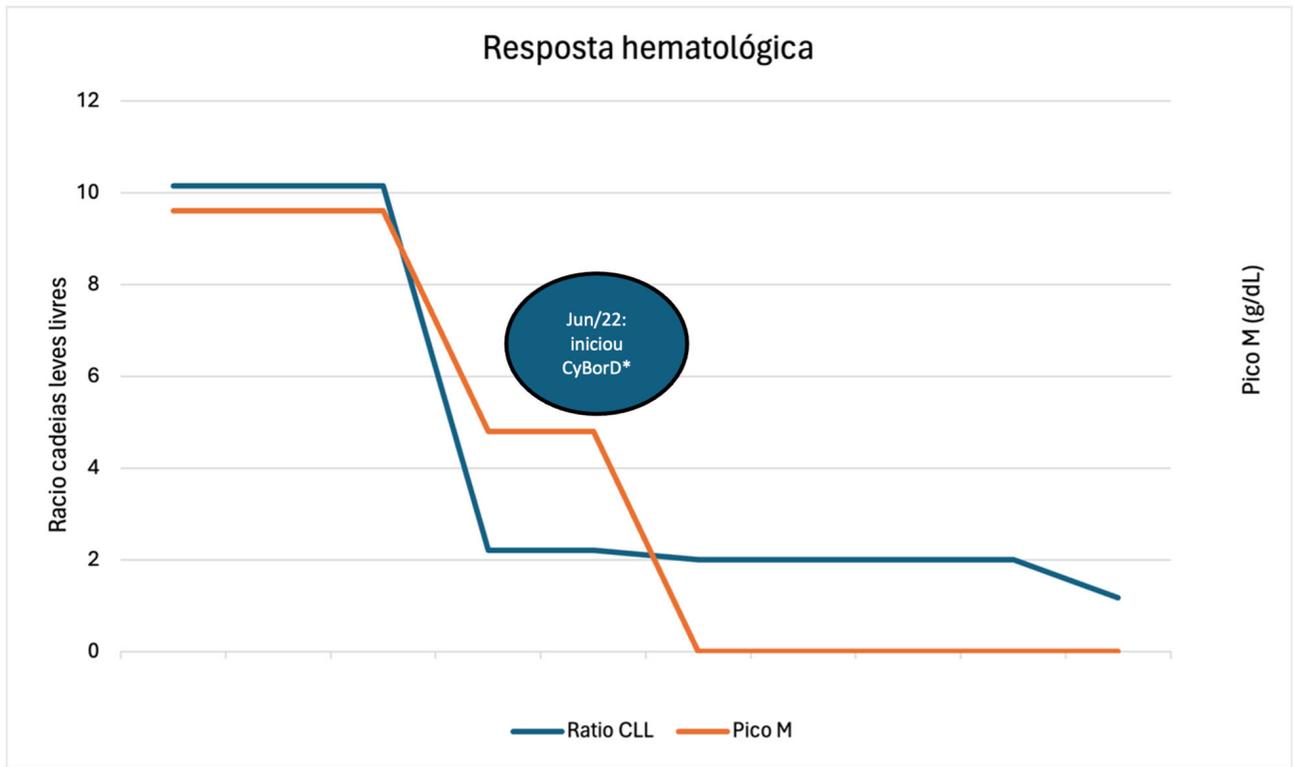


Figura 2. Respostas hematológicas e renais. *Ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona.

acompanhamento constante no manejo dos casos de GC3 associados à GMSR.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BB redigiu o manuscrito; MF, NS e PF realizaram a pesquisa bibliográfica e a seleção de artigos para as referências; CP e TM revisaram e editaram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. 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(1):45–59. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>. PubMed PMID: 30510265.
2. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1931–41. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMra1810907>. PubMed PMID: 34010532.
3. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):127–37. doi: <http://doi.org/10.1097/MNH.000000000000201>. PubMed PMID: 26735145.
4. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178–86. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.037>. PubMed PMID: 29729982.
5. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton III LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375(9727):1721–8. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60482-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60482-5). PubMed PMID: 20472173.
6. 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(13):1362–9. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa054494>. PubMed PMID: 16571879.
7. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129–43. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>. PubMed PMID: 30692664.
8. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtay S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129(11):1437–47. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737163>. PubMed PMID: 28069603.
9. Coltoff A, Bomback A, Shirazian S, Lentzsch S, Bhutani D. Treatment of monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy with daratumumab-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(8):e674–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clml.2021.04.011>. PubMed PMID: 34023209.
10. 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. doi: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02260>. PubMed PMID: 30333829.
11. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):494–9. doi: <http://doi.org/10.1038/nrneph.2010.85>. PubMed PMID: 20606628.
12. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Serra N, Cavero T, Rodado R, Ramos N, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2128–37. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfab302>. PubMed PMID: 34677610.
13. Koopman JJE, Teng YKO, Boon CJF, van den Heuvel LP, Rabelink TJ, van Kooten C, et al. Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise. *Neth J Med.* 2019;77(1):10–8. PubMed PMID: 30774098.
14. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977–85. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.022>. PubMed PMID: 29310824.
15. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: ten years' experience at mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):991–1008. doi: <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.019>. PubMed PMID: 30077216.
16. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409–23. doi: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031914>. PubMed PMID: 31409583.