

# Glomerulonefritis C3: una nueva categoría de glomerulonefritis con implicaciones etiopatogénicas

Alejandra Tabora Murillo<sup>1</sup>, Mariam José Arroyave Suárez<sup>1</sup>, Luis Fernando Arias<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** las glomerulonefritis con depósitos exclusivos de la fracción C3 del complemento (GN-C3) pueden implicar alteración en la vía alterna de este.

**Objetivos:** describir retrospectivamente una serie de casos de GN-C3 y determinar la frecuencia con que los pacientes continúan con alteraciones renales y/o hipocomplementemia.

**Métodos:** se evaluaron las características histológicas y clínicas y la evolución de los 22 casos de GN-C3 diagnosticados entre 2004 y 2012 en el Departamento de Patología (Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia).

**Resultados:** 14 de los pacientes fueron niños y 12 fueron hombres; la mediana de edad fue de 13 años (rango: 3-65). Diez se presentaron como síndrome nefrítico, siete como GN rápidamente progresiva, tres como insuficiencia renal aguda, uno como insuficiencia renal crónica y uno como síndrome nefrótico-nefrítico; 21 tenían hipocomplementemia C3. Todas las biopsias mostraron GN proliferativa. Ocho pacientes tuvieron remisión completa; cuatro, alteraciones persistentes del uroanálisis; seis desarrollaron enfermedad renal crónica, en cinco de ellos terminal; en cuatro no hubo seguimiento. En nueve pacientes hubo seguimiento de los niveles séricos de C3 y en todos ellos se normalizaron entre 1 y 3 meses después de la biopsia.

**Conclusiones:** las GN-C3 pueden producir alteraciones renales persistentes o recurrentes y evolucionar a la insuficiencia renal terminal. Es recomendable el seguimiento clínico a largo plazo, con mediciones repetidas de los niveles de C3.

## PALABRAS CLAVE

*Enfermedad Renal; Glomerulonefritis C3; Glomerulopatía C3; Vía Alterna del Complemento*

## SUMMARY

**C3 glomerulonephritis: a new category of glomerulonephritis with etiopathogenic implications**

**Introduction:** Glomerulonephritis with only deposits of C3 (GN-C3) could involve alteration on the complement alternative pathway.

---

<sup>1</sup> Residente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo Patología Renal y Trasplantes (PRYT), Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Correspondencia: Luis F. Arias; lfarias@kidneypathology.com

Recibido: noviembre 15 de 2013

Aceptado: marzo 26 de 2014

**Objective:** To describe retrospectively a series of GN-C3 cases and to determine the frequency with which patients continue with renal alterations and/or hypocomplementemia.

**Methods:** The 22 cases of GN-C3 diagnosed between 2004 and 2012 at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Antioquia (Medellin, Colombia) were included. Their histological and clinical characteristics and their outcome were evaluated.

**Results:** 14 patients were children and 12 were males. Mean age was 13 years (range: 3-65). Ten presented as a nephritic syndrome, seven as a rapidly progressive GN, three as acute renal failure, one as chronic renal failure, and one as a nephrotic-nephritic syndrome. The C3 fraction of complement was low in 21 cases. All biopsies showed proliferative GN. There was complete remission in eight patients, persistent urinalysis alterations in four, chronic renal failure in six, five of them end-stage. No follow-up was done in four. In nine patients follow-up determination of C3 serum levels was done; in all of them they normalized between 1 to 3 months after biopsy.

**Conclusions:** GN-C3 can produce persistent or recurrent kidney alterations and end-stage renal disease. Long-term follow-up with repeated determinations of C3 is advisable.

## KEY WORDS

*Alternative Complement Pathway; C3 Glomerulonephritis; C3 Glomerulopathy; Renal Disease*

## RESUMO

**Glomerulonefrite C3: uma nova categoria de glomerulonefrite com envolvimento etiopatogênica**

**Introdução:** as glomerulonefrite com depósitos exclusivos da fração C3 do complemento (GN-C3) podem implicar alteração na via alterna deste.

**Objetivos:** descrever retrospectivamente uma série de casos de GN-C3 e determinar a frequência com que os pacientes continuam com alterações renais e/ou hipocomplementemia.

**Métodos:** avaliaram-se as características histológicas e clínicas e a evolução dos 22 casos de GN-C3 diagnosticados entre 2004 e 2012 no Departamento de

Patologia (Faculdade de Medicina, Universidade de Antioquia).

**Resultados:** 14 dos pacientes foram meninos e 12 foram homens; a média de idade foi de 13 anos (casta: 3-65). Dez se apresentaram como síndrome nefrítico, sete como GN rapidamente progressiva, três como insuficiência renal aguda, um como insuficiência renal crônica e um como síndrome nefrótico-nefrítico; 21 tinham hipocomplementemia C3. Todas as biopsias mostraram GN proliferativa. Oito pacientes tiveram remissão completa; quatro, alterações persistentes do uroanálise; seis desenvolveram doença renal crônica, em cinco deles terminal; em quatro não teve seguimento. Em nove pacientes teve seguimento dos níveis séricos de C3 e em todos eles se normalizaram entre 1 e 3 meses depois da biopsia.

**Conclusões:** as GN-C3 podem produzir alterações renais persistentes

## PALAVRAS CHAVE

*Doença renal; Glomerulonefrite C3; Glomerulopatia C3; Via alterna do Complemento*

## INTRODUCCIÓN

Las clasificaciones de las glomerulonefritis (GN) se han basado principalmente en las características morfológicas (1,2), sin embargo, en los últimos años tal enfoque está cambiando y se les da más importancia a los hallazgos de la inmunofluorescencia (IF). Este cambio se debe en gran parte a que la etiología y patogénesis de las GN tienen mucha relación con depósitos de las diferentes inmunoglobulinas y fracciones del complemento.

La glomerulonefritis C3 (GNC3) es una alteración glomerular descrita recientemente, caracterizada por proliferación de células en el penacho capilar (glomerulonefritis), con depósitos fuertes y difusos de la fracción C3 del complemento (C3), sin depósitos de inmunoglobulinas (Ig) o de las fracciones C1q o C4, lo que sugiere una alteración en la vía alterna del complemento (VAC) (3-6). Se usa el término "glomerulopatía C3" para incluir la GNC3 y la enfermedad de depósitos densos (EDD) en la cual también hay depósitos exclusivos de C3; la diferencia entre GNC3 y EDD es la presencia de depósitos electrónicamente densos

en la membrana basal glomerular en esta última, detectados por microscopía electrónica (4,7). Tanto la GNC3 como la EDD se distinguen de las GN mediadas por complejos inmunes por la ausencia de Ig en la IF. Esta diferencia es muy importante porque puede implicar un tratamiento y un pronóstico diferentes para las glomerulopatías debidas a alteraciones en la VAC.

La presencia de Ig y complemento en los glomérulos lleva a inferir que se ha activado la vía clásica del complemento, lo que ocurre por uno de los siguientes tres mecanismos: infecciones (como en la GN postinfecciosa), autoinmunidad (como en el lupus) y GN asociadas a malignidad (como en las gammapatías monoclonales). Sin embargo, cuando en una GN se evidencia solo C3, este patrón de IF sugiere activación de la VAC (8).

Dado que en la GNC3 hay una alteración persistente de la VAC, es una enfermedad que se prolonga o que presenta episodios de exacerbación y quiescencia; sin embargo, aún no se conoce bien su pronóstico a largo plazo. Las alteraciones de la VAC son heterogéneas, tanto si son adquiridas como si son genéticas. La alteración adquirida más común parece ser la presencia del factor nefrítico C3 (C3Nef), un autoanticuerpo contra la convertasa de C3, mientras que la alteración genética más frecuente parecen ser mutaciones en el gen del factor H del complemento (CFH) (9,10).

Hasta el momento hay muy pocas series de casos que describan las características clínicas y morfológicas de los pacientes con GN y depósitos aislados de C3 y hay pocos casos con seguimiento clínico. El objetivo del presente estudio fue hacer una descripción clinicopatológica de los casos de GN con depósitos exclusivos de C3 y determinar la frecuencia de pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica y/o hipocomplementemia persistente.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo. De los archivos del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia se seleccionaron todos los casos de biopsia renal con depósitos glomerulares exclusivos de C3, sin depósitos de Ig o de C1q, entre junio de 2004 y diciembre de 2012. De todos los casos se buscó información clínica completa. Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, presentación clínica, función renal en el momento del diagnóstico (por

creatinina sérica), tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial sistémica, niveles séricos de C3 y C4, y evolución posterior basada en la función renal (creatinina sérica y/o depuración de creatinina), citoquímico de orina (persistencia de proteinuria, hematuria o presencia de cilindros) y niveles de C3 y C4 en sangre. Se registraron también los antecedentes personales, las alteraciones extrarrenales y los estudios de laboratorio para autoinmunidad e infecciones.

Se tomó como el comienzo de la enfermedad o presentación el momento en que se detectó por primera vez alguna alteración renal. Se consideró que la proteinuria estaba en el rango nefrótico cuando sus valores superaban los 3,5 g/día en adultos o los 40 mg/m<sup>2</sup>/hora en niños; se definió la remisión completa como la normalidad de la creatinina o de su depuración, sin proteinuria, hematuria o cilindros en el sedimento urinario; se definió la hematuria como la presencia de más de 3 glóbulos rojos por campo de gran aumento en el uroanálisis, o la de cilindros hemáticos en el sedimento urinario.

*Criterios de exclusión:* casos con diagnóstico de lupus eritematoso u otra enfermedad autoinmune sistémica; casos con antecedente de otra glomerulopatía demostrada por biopsia; casos con más que trazas (más de una + en una escala de 0+ a 4+) de alguna Ig o de C1q en la IF; casos con solo trazas (1+) de C3 en la IF; casos en los que no se disponía de los cortes histológicos para la revisión microscópica o en los que no se tuviera información clínica del paciente en el momento de la biopsia.

Para el estudio diagnóstico en cada caso se usó el protocolo del laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia; brevemente: las muestras de tejido renal se dividieron y procesaron para microscopía de luz e IF; se obtuvieron cortes de 2 micrómetros de espesor para tinciones de hematoxilina y eosina, tricrómica de Masson, ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata-metenammina. Se congeló el tejido cortical renal seleccionado para IF (IgA, IgG, IgM, C3, C1q,  $\kappa$  y  $\lambda$ ) a -24 °C en medio adecuado para preservación tisular (OCT<sup>®</sup>, Tissue-Tek, EE. UU.), e inmediatamente se hicieron cortes de 3 micrómetros de espesor con criostato, los cuales se fijaron con acetona; luego se hicieron tres lavados con tris-buffer-salino (TBS), se incubó cada lámina con los anticuerpos primarios marcados con isotiocianato de fluoresceína

(FITC, por la sigla en inglés) (*Dako Carpinteria, EE. UU.*), a una dilución de 1 en 20 durante 30 minutos; luego se hicieron otros tres lavados con TBS y se montó el cubreobjetos con glicerina. De todos los casos se revisaron los cortes histológicos para determinar las características glomerulares, el porcentaje de glomeruloesclerosis global (GE), el porcentaje aproximado de fibrosis intersticial y la presencia de lesiones vasculares. Se revisaron en los archivos del Departamento los resultados de la IF: registro de positividad e intensidad, reportadas de 0+ a 4+; + fue positividad dudosa (o trazas) y 4+, la positividad más fuerte; se fotografiaron los casos de IF positiva y se almacenaron las imágenes en archivos electrónicos; los autores revisaron y reevaluaron dichas imágenes.

Los datos de frecuencia se presentan como porcentajes; los valores en los que se determinaron medidas

de tendencia central y dispersión se presentan como medianas y valores mínimo y máximo, dada la distribución no normal de los datos. Para comparación de porcentajes se utilizó el test exacto de Fisher debido al número de casos.

## RESULTADOS

Del total de 1.242 biopsias de riñón nativo en el período de estudio, 22 (1,8%) cumplieron los criterios de inclusión y constituyen el total de casos del presente estudio. Todas las biopsias fueron estudiadas en el mismo laboratorio de Patología y provenían de 4 centros diferentes. La mediana de edad de los pacientes fue de 13 años (rango: 3 a 65 años), 14 (63,6%) fueron niños (3 a 15 años) y 8 (36,4%), adultos (19 a 65 años); 12 (54,5%) fueron hombres (tabla 1).

**Tabla 1. Datos demográficos y clínicos**

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Diagnóstico clínico <sup>a</sup>	Proteinuria	Hematuria	Creatinina al diagnóstico <sup>b</sup>	C3 <sup>c</sup>	C4 <sup>d</sup>	Infección previa <sup>e</sup>	HTA
1	Hombre	35	GMRP	Subnefrótica	Macroscópica	8,3	59	20	No	Sí
2	Mujer	50	GMRP	Subnefrótica	Microscópica	9,9	48	40	ITU	Sí
3	Mujer	30	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	1,6	63	26	No	Sí
4	Hombre	12	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	2,5	54	20	Impétigo	Sí
5	Mujer	6	IRA	Subnefrótica	Microscópica	2,3	22	32	Impétigo	Sí
6	Hombre	15	GMRP	Nefrótica	Microscópica	4,6	52	20	No	Sí
7	Mujer	7	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	1,6	30	23	Impétigo	Sí
8	Hombre	65	GMRP	Subnefrótica	Microscópica	1,9	86	15	EDA	Sí
9	Hombre	13	S. nefrítico	Nefrótica	Microscópica	2,0	20	19	No	Sí
10	Mujer	13	GMRP	Nefrótica	Microscópica	2,7	77	23	Faringitis	Sí
11	Hombre	13	Mixto <sup>f</sup>	Nefrótica	Macroscópica	1,5	15	27	ITU	Sí
12	Mujer	13	GMRP	Nefrótica	Microscópica	5,2	139	34	No	Sí
13	Mujer	14	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	2,2	54	26	No	Sí
14	Mujer	3	IRA	Subnefrótica	Microscópica	1,0	60	29	No	No
15	Hombre	55	IRC	Subnefrótica	Microscópica	5,2	53	27	Neumonía	Sí
16	Mujer	36	GMRP	Subnefrótica	Microscópica	1,7	64	26	Impétigo	Sí
17	Hombre	7	IRA	Subnefrótica	Microscópica	6,6	44	16	Impétigo	Sí
18	Hombre	9	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	4,6	13	8	Faringitis	Sí
19	Hombre	39	S. nefrítico	Nefrótica	Microscópica	3,4	20	37	Celulitis	Sí
20	Mujer	19	S. nefrítico	Subnefrótica	Macroscópica	1,4	7	12	Faringitis	Sí
21	Hombre	6	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	0,9	26	24	Impétigo	Sí
22	Hombre	13	S. nefrítico	Subnefrótica	Microscópica	1,4	8	19	No	Sí

HTA: hipertensión arterial sistémica; GMRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; S: síndrome; ITU: infección del tracto urinario; EDA: enfermedad diarreica aguda. <sup>a</sup>Diagnóstico clínico principal por los médicos tratantes. <sup>b</sup>Creatinina sérica en mg/dL. <sup>c</sup>En mg/dL (valores normales: 90-180). <sup>d</sup>En mg/dL (valores normales: 10-40). <sup>e</sup>Documentada por características clínicas o de laboratorio. <sup>f</sup>Mixto se refiere a características simultáneas de los síndromes nefrótico y nefrítico

## Presentación clínica

En 10 casos (45,5%) la glomerulonefritis se presentó con características clínicas de síndrome nefrítico (edemas, hipertensión, hematuria y elevación de la creatinina); en 7 (31,8%), como una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) (deterioro progresivo de la función renal en un período de 2 a 12 semanas); en 3 (13,6%), como insuficiencia renal aguda (IRA), y en un caso cada uno (4,5%), como insuficiencia renal crónica (IRC) o con características simultáneas de los síndromes nefrítico y nefrótico (mixto) (tabla 1). En todos los pacientes se detectó hematuria, en 19 (86,4%) de ellos microscópica y en 3 (13,6%) macroscópica. En todos hubo proteinuria, que fue subnefrótica en 16 (72,7%) y estuvo en el rango nefrótico en 6 (27,3%). La creatinina sérica medida en los 22 pacientes varió entre 0,9 y 9,9 mg/dL (mediana: 2,2 mg/dL). En 21 de los 22 (95,5%) se detectó hipertensión arterial sistémica en el momento de la presentación. Hubo hipocomplementemia C3 en 21 casos (95,5%), los niveles de C3 variaron entre 7 y 139 mg/dL (mediana: 50 mg/dL; valores normales: 90-180 mg/dL). Solo en un caso (4,5%) estuvo bajo el nivel sérico de C4. En 14 pacientes (63,6%) se documentó por clínica o laboratorio alguna infección previa; todas ellas iniciaron su presentación clínica entre 2 y 4 semanas antes del diagnóstico de la enfermedad renal; los gérmenes informados fueron: estreptococos en 8 casos (36,4%), estafilococos en 2 (9,1%) y *Escherichia coli* en 2 casos (9,1%) de infección del tracto urinario. En un paciente con neumonía y en otro con enfermedad diarreica no se logró determinar el germen causal (tabla 1). En los 14 casos con infecciones previas se diagnosticó y trató la GN como "postinfecciosa". En ninguno de los casos se encontraron manifestaciones extrarrenales diferentes a las infecciones o a los hallazgos inherentes a la enfermedad renal.

En una paciente de 14 años (caso 13 de la tabla 1) se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (título de 1:80) con patrón homogéneo, sin criterios de lupus eritematoso, y en una paciente de 13 años (caso 12 de la tabla 1) se hallaron p-ANCA positivos (título: 1:80), sin manifestaciones extrarrenales de vasculitis ni hipocomplementemia. Las pruebas para hepatitis B y C, VIH y anti-ADN fueron negativas en todos los pacientes. En 4 casos (18,2%) hubo informe de pruebas para crioglobulinas, pero todas fueron negativas.

## Hallazgos histopatológicos

En todos los casos se encontró glomerulonefritis proliferativa (aumento del número de células en el penacho capilar), en 12 de ellos (54,5%) con patrón de proliferación endocapilar (proliferación de células con aflujo de linfocitos, monocitos o polimorfonucleares en el penacho capilar), en 8 (36,4%) con proliferación endocapilar y extracapilar (con semilunas epiteliales: células que ocupan el espacio de Bowman) y en 2 (9,1%) con patrón de glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP: proliferación de células en el penacho con engrosamiento y remodelación de las paredes capilares con formación de dobles contornos, depósitos subendoteliales e incremento de la matriz mesangial) (tabla 2 y figura 1). El porcentaje de GE varió entre 0% y 80% (mediana: 0%), 13 casos (59,1%) no presentaron glomérulos esclerosados, 4 (18,2%) tenían GE menor del 20% y los 5 restantes (22,7%), GE entre el 20% y el 80%. En todos los casos se detectó inflamación intersticial leve. En 7 casos (31,8%) hubo algún grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular, en 4 de ellos el 20% o más del tejido de biopsia (tabla 2). No se detectaron alteraciones arteriales específicas en ninguno de los casos.

La inmunofluorescencia positiva para C3 fue el marcador definitorio para la selección de los casos del presente estudio; dicha positividad fue granular fuerte (3+ o 4+) en las paredes de los capilares glomerulares de 20 casos (90,1%), acompañada de depósitos mesangiales en 8 de estos 20 (40%). En los dos casos restantes (9,1%) la inmunotinción para C3 (4+) se observaba a lo largo de las paredes capilares, con localización subendotelial; ambos fueron diagnosticados inicialmente como GNMP tipo I (figura 1). Ningún caso mostró tinción significativa para IgA, IgG, C1q o cadenas ligeras kappa o lambda. En dos casos hubo tinción débil, focal y segmentaria para IgM, considerada como atrapamiento inespecífico (1,2).

## Evolución clínica

Diez pacientes (45,5%) recibieron prednisona oral por 4 a 8 semanas, 5 de estos recibieron además 3 bolos de metilprednisolona y uno de ellos también ciclofosfamida (tabla 2); 18 pacientes (81,8%) recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA). En los pacientes con diagnóstico probable o

confirmado de infección se suministró el antibiótico de acuerdo con el germen causal o sospechado. Los 4

pacientes que no recibieron iECA tampoco recibieron inmunosupresión.

**Tabla 2. Hallazgos histológicos y evolución clínica**

Paciente	Diagnóstico histológico <sup>a</sup>	Semilunas (%) <sup>b</sup>	GE (%)	FI (%)	Inmunosupresión	Seguimiento (meses)	C3	Evolución
1	Endo-extracapilar	100	12,5	20	PDN-MPD-CFM	6	ND	ERCT
2	Endocapilar	-	0	0	No	3	Normalizó	Remisión
3	Endo-extracapilar	21	7,1	10	No	-	ND	-
4	Endo-extracapilar	15	3,8	0	PDN	4	ND	Remisión
5	Endocapilar	-	20,0	0	No	12	Normalizó	Hematuria - Proteinuria
6	Endo-extracapilar	100	0	0	PDN	36	ND	ERCT
7	Endocapilar	-	0	0	PDN	6	ND	Remisión
8	Endocapilar	-	40,0	15	No	-	ND	-
9	Endocapilar	-	0	0	No	2	Normalizó	Remisión
10	Endo-extracapilar	16	0	0	PDN-MPD	3	Normalizó	Hematuria - Proteinuria
11	Endocapilar	-	0	0	PDN	4	Normalizó	Hematuria - Proteinuria
12	Endo-extracapilar	100	42,9	25	PDN-MPD	7	ND	ERCT
13	Endocapilar	-	0	0	No	-	ND	-
14	Endo-extracapilar	37,5	0	0	No	2	Normalizó	Remisión
15	GNMP	-	80,0	40	PDN	2	ND	ERCT
16	GNMP	100	28,8	35	PDN-MPD	48	ND	ERCT
17	Endo-extracapilar	7,1	0	0	PDN-MPD	3	Normalizó	Hematuria - Proteinuria
18	Endocapilar	-	0	0	No	5	Normalizó	Remisión
19	Endocapilar	-	11,1	10	No	5	ND	IRC
20	Endocapilar	-	0	0	No	-	ND	-
21	Endocapilar	-	0	0	No	11	Normalizó	Remisión
22	Endocapilar	-	0	0	No	5	ND	Remisión

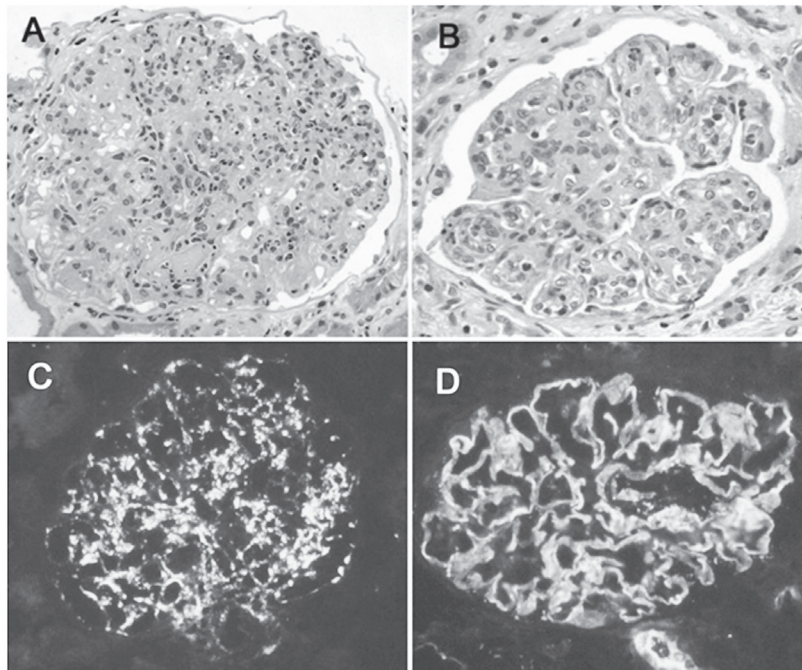
GE: glomeruloesclerosis; FI: fibrosis intersticial; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; PDN: prednisona; MPD: metilprednisona; CFM: ciclofosfamida; ND: sin información disponible; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; IRC: insuficiencia renal crónica.

<sup>a</sup>Todos los casos presentaban glomerulonefritis proliferativa, en algunos solo endocapilar, en otros endo y extracapilar y en otros membranoproliferativa.

<sup>b</sup>Porcentaje de glomerulos con semilunas; solo en el caso 12 algunas semilunas fueron fibroepiteliales, en todos los restantes fueron epiteliales

En 18 pacientes (81,8%) se halló información de seguimiento (mediana: 5 meses; rango: 2-48 meses); 8 presentaron remisión completa; 4 tuvieron alteraciones persistentes en el uroanálisis: hematuria microscópica y proteinuria leve, 3 de estos con seguimiento de 4 o menos meses y uno, de 12 meses; 6 desarrollaron enfermedad renal crónica, que en 5 fue terminal (ERCT), en un período de 2 a 48 meses después de la biopsia; en los 4 casos restantes no se halló información de seguimiento clínico mayor de un mes después de la biopsia (tabla 2). No se trasplantó a ninguno de los pacientes durante el período de seguimiento.

En 3 de los 5 pacientes con ERCT (60%) se encontró un porcentaje de GE del 20% o más y en 4 de los 5 (80%), fibrosis intersticial del 20% o más; en comparación, solo 1 de los 13 pacientes (7,7%) que no desarrollaron ERCT tenía GE del 20% o más ( $p = 0,044$ ) y ninguno tenía fibrosis intersticial del 20% o más ( $p = 0,002$ ). En 4 de los 5 pacientes que desarrollaron ERCT (80%) había semilunas, frente a 4 (30,8%) de los 13 pacientes que no desarrollaron ERCT ( $p = 0,118$ ); sin embargo, en los 4 pacientes que tenían semilunas y ERCT (80% de los casos con ERCT) estas comprometían el 100% de los glomerulos; en contraste, en ninguno de los casos



**Figura 1. A.** Glomérulo aumentado de tamaño, con pérdida casi completa de las luces capilares y múltiples células inflamatorias: glomerulonefritis proliferativa endocapilar, en un caso diagnosticado como postinfeccioso (caso 19). **B.** En este glomérulo es evidente el aspecto lobulado, con hiper celularidad más acentuada en el centro de los lóbulos y paredes capilares gruesas: glomerulonefritis membranoproliferativa. **C.** Inmunofluorescencia para C3, que evidencia depósitos granulares en las paredes capilares y en el mesangio. **D.** Inmunofluorescencia para C3, que muestra tinción con aspecto de cintas, característica del patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa. **A y B:** hematoxilina-eosina, aumento original, X400, **C y D:** inmunofluorescencia para C3, método directo, X400

sin ERCT las semilunas afectaban al 100% de los glomérulos ( $p = 0,002$ ) (tabla 2). En 9 pacientes (40,9%) se halló información del seguimiento de los niveles séricos de C3, en todos ellos se normalizaron entre 1 y 3 meses después de la biopsia renal. En los otros 13 casos (59,1%) no se halló información de mediciones posteriores de C3 sérico. En ninguno de nuestros pacientes se documentó persistencia de niveles bajos de C3 (tabla 2) y en ninguno de los 9 casos con normalización del C3 hubo mediciones repetidas posteriores al valor normal.

## DISCUSIÓN

En este estudio se describen las características clínicas, los hallazgos de la biopsia renal y la evolución

de una serie de pacientes con GN y depósitos exclusivos de la fracción C3 del complemento; se encontró que esta alteración glomerular se puede presentar en adultos y niños, con un amplio rango de edad, sin predilección aparente por sexo; suele manifestarse como un síndrome nefrítico o como glomerulonefritis rápidamente progresiva, con grados variables de proteinuria y hematuria. Histológicamente se presenta como una GN proliferativa, en algunos casos con proliferación extracapilar.

La presentación clínica incluyó alteración de la función renal en todos los casos, lo que se puede explicar por la inflamación glomerular, con aflujo de células inflamatorias, edema endotelial y disminución de las luces capilares. Estos cambios histológicos también

se han relacionado con hipertensión arterial sistémica, hematuria y proteinuria, alteraciones clínicas que presentaban casi todos los pacientes incluidos en este trabajo.

La importancia de los depósitos aislados de C3 (sin Ig) en casos de GN radica en la posibilidad de que exista una alteración en la VAC, con activación persistente o recurrente, que llevaría a una GN crónica si no se la bloquea. En muchos de nuestros casos hubo remisión clínica de la enfermedad glomerular, pero el lapso de seguimiento fue corto y no hubo medición periódica de los niveles séricos de C3. En la medida en que se reconozca la posibilidad de alteraciones de la VAC en pacientes con esta glomerulopatía, será posible el seguimiento adecuado para determinar mejor la frecuencia de hipocomplementemia persistente o recurrente y de alteraciones en la VAC. En Colombia no se dispone de pruebas para estudiar de manera completa la VAC, por lo que desconocemos si en alguno de nuestros casos hubo alteraciones en dicha vía.

En la mayoría de nuestros casos (63,6%) se consideró que la GN era postinfecciosa debido al antecedente de una infección previa y a que la alteración morfológica fue la de una GN proliferativa. Están muy bien descritos en la literatura casos de GN postinfecciosa con depósitos de C3 sin Ig (2,11); sin embargo, los estudios que informan estos casos son anteriores a la descripción de la GNC3 como una glomerulopatía diferente. Clásicamente, el diagnóstico de GN postinfecciosa se ha "confirmado" por la presencia de depósitos subepiteliales ("jorobas") (2,11); sin embargo, en algunos casos de GNC3 se describen tales depósitos (10,12). En un sentido más clínico, la GN postinfecciosa se define como la que se produce días o semanas después de una infección y que patogénicamente se relaciona con la respuesta inmune contra el microorganismo (2). Es posible que algunos o muchos casos de GNC3 se relacionen con infecciones previas que llevarían a la expresión clínica de la enfermedad, por lo que la GN postinfecciosa se deberá redefinir para excluir los casos que pueden ser desencadenados por un proceso infeccioso, pero que se deben a alteraciones en la VAC (12,13). Muchos casos de pacientes con GN postinfecciosa en los que se detecta C3Nef han hecho que se proponga la infección como un estímulo para el desarrollo de las alteraciones glomerulares (9,12-14). Sethi y colaboradores (12) informaron casos de GN

postinfecciosa con persistencia de la hematuria y la proteinuria, asociadas con alteraciones de la VAC, y algunos de estos casos tenían también depósitos de IgG. De hecho, algunos autores han propuesto incluir en el diagnóstico de GNC3 los casos con C3 dominante y depósitos menos intensos de alguna Ig, pero se requeriría evaluar la VAC y demostrar alguna alteración (15).

Se ha propuesto que la VAC también se activa cuando se presenta una infección (12), pero que, en circunstancias normales, se controla rápidamente al resolverse esta. Sin embargo, en pacientes con algún defecto en la regulación de la VAC hay activación continua de esta con depósito de algunos de sus productos de degradación en los glomérulos, aun después de que se resuelve la infección. Si el defecto es leve, hay control de la activación del complemento, aunque a un ritmo más lento, y la glomerulonefritis se resuelve. Si el defecto es más grave, hay hematuria y proteinuria persistentes, a menudo exacerbadas por otros episodios de infección. Así, en algunos casos de "GN postinfecciosa", la infección desenmascara la anormalidad subyacente de la VAC (12).

En un trabajo reciente, Servais y colaboradores (6) encontraron que había fluctuación de la actividad del C3Nef y que más de la mitad de los pacientes con glomerulopatía C3 y alteraciones genéticas en la VAC también tenían C3Nef detectable en el suero. C3Nef se detecta aproximadamente en 40% a 80% de los pacientes con glomerulopatía C3, aunque también se puede hallar en un pequeño porcentaje de aquellos con otras glomerulopatías o incluso en pacientes sin enfermedad glomerular (9,16-18). La coexistencia de anormalidades hereditarias y adquiridas del complemento ha llevado a proponer que la hiperactividad de la VAC debida a alteraciones genéticas promueve fenómenos de autoinmunidad por un cambio conformacional de algunas moléculas; esto ha hecho surgir la hipótesis de un modelo de "doble golpe" para el desarrollo de la enfermedad (9).

El estudio de pacientes con glomerulopatía C3 (GNC3, enfermedad de depósitos densos y GNMP sin depósitos de Ig) debería incluir la búsqueda de una alteración de la VAC (9). Esta evaluación incluiría estudios genéticos, búsqueda de autoanticuerpos y pruebas de actividad de la VAC. La mayoría de estas pruebas no están disponibles fuera de centros de investigación especializados y no se consiguen comercialmente,



aunque progresivamente irá aumentando su disponibilidad en el mercado. Deben buscarse alteraciones en los genes que codifican para reguladores del complemento, principalmente factor H, factor I, proteína cofactor de membrana (MCP-CD46) y las cinco proteínas relacionadas con el factor H: CFHR1 (por su sigla en inglés), CFHR2, CFHR3, CFHR4 y CFHR5. También se deberían buscar anticuerpos que llevan a activar la vía alterna al estabilizar la convertasa de C3: C3Nef y antifactor B del complemento (9,19); y anticuerpos que bloquean inhibidores de la vía alterna: antifactor H, antifactor I y posiblemente otros (5,9,20,21). Además, pruebas de actividad del complemento: niveles séricos de C3, C4, CH50, productos de degradación del complemento como C3c y complejo de ataque de membrana soluble, y prueba de actividad funcional de la vía alterna (APFA, por su sigla en inglés) (9,10,20); la mayoría de estas no están disponibles para uso clínico habitual (para una revisión a fondo de las vías del complemento y su regulación ver referencias 22-24). Al no disponer de estudios de la VAC en este trabajo, no podemos afirmar o proponer que existan o no alteraciones en la activación del complemento en alguno de nuestros casos.

Una pregunta no resuelta es si en pacientes con GNMP tipo I, la mayoría de los cuales presentan hipocomplementemia C3, deberían también hacerse todas estas pruebas. La GNMP tipo I y la GNC3 pueden tener características comunes y se ha planteado que los pacientes con alteración de la VAC son más propensos a desarrollar enfermedad por complejos inmunes, incluyendo GNMP (25). Al menos en algunos casos de pacientes con GNMP tipo I se han demostrado defectos del factor H o del factor I (6,26-28).

La GNC3 se ha asociado con deterioro progresivo de la función renal que en 10 años lleva a insuficiencia renal terminal en 36% a 50% de los pacientes (5,6,9,12). Hasta ahora hay pocos datos que permitan correlacionar características genéticas, autoanticuerpos o alteraciones específicas del complemento con el pronóstico o la progresión de la enfermedad. En pequeñas series de casos, los mejores predictores de daño renal a largo plazo son los parámetros clínicos, como la creatinina sérica y la gravedad de la proteinuria (6,9). Al igual que en otras glomerulopatías, la extensión de los cambios crónicos histológicos se asocia con peor pronóstico, como se demostró en el presente estudio

en el que la GE y la fibrosis intersticial se asociaron significativamente con ERCT (2). De igual manera, el pronóstico renal suele ser peor (2) en pacientes con cualquier GN y semilunas en todos los glomérulos, como también se evidenció en nuestro trabajo.

Aún no hay estudios prospectivos que demuestren algún tratamiento óptimo para estos pacientes. Se recomienda el uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina (6,9). Algunos trabajos sugieren que varios inmunosupresores podrían ser útiles, pero los resultados no han sido consistentes (3,5,6,9,12). Se ha sugerido usar la plasmaféresis en casos con alteraciones del factor H, con resultados variables (29,30). Se ha propuesto el uso de un anticuerpo monoclonal contra C5 en el tratamiento de las GN con alteración de la VAC para prevenir la generación del complejo de ataque de membrana (C5-C9) (9,31-35). Este medicamento (eculizumab) no eliminaría la enfermedad ni atacaría directamente su etiología, pero impediría que el C3 activado produjera su efecto dañino al bloquear la activación de C5-C9. La GNC3 es una "categoría diagnóstica" reciente, por lo que aún se deben esperar más estudios que indiquen mejor su pronóstico y tratamiento.

En conclusión, las glomerulonefritis en las que solo se evidencian depósitos de C3 pueden producir alteraciones persistentes o recurrentes y llevar a insuficiencia renal terminal. Este diagnóstico implica seguimiento continuo a largo plazo y en un futuro cercano múltiples pruebas genéticas y de autoanticuerpos para determinar con precisión su etiología. Aún no hay un tratamiento que haya demostrado efectividad, pero los estudios actuales se centran en el bloqueo de la VAC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz MM, Korbet SM, Katz RS, Lewis EJ. Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis. *Lupus*. 2009 Mar;18(2):149-58.
2. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salmon 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 Mar;44(3):193–9.
4. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël L-H, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Aug;6(8):494–9.
  5. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1009–17.
  6. Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey M-A, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):454–64.
  7. Larsen CP, Walker PD. Redefining C3 glomerulopathy: “C3 only” is a bridge too far. *Kidney Int*. 2013 Mar;83(2):331–2.
  8. Gale DP, Maxwell PH. C3 glomerulonephritis and CFHR5 nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(2):282–8.
  9. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Nov;8(11):634–42.
  10. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):465–73.
  11. Haas M. Incidental healed postinfectious glomerulonephritis: a study of 1012 renal biopsy specimens examined by electron microscopy. *Hum Pathol*. 2003 Jan;34(1):3–10.
  12. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int*. 2013 Mar;83(2):293–9.
  13. Sandhu G, Bansal A, Ranade A, Jones J, Cortell S, Markowitz GS. C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):1039–43.
  14. Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE, Frémeaux-Bacchi V, Aitman TJ, Cook HT, et al. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jul;60(1):121–5.
  15. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(2):450–6.
  16. West CD, Witte DP, McAdams AJ. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jun;37(6):1120–30.
  17. Gewurz AT, Imherr SM, Strauss S, Gewurz H, Mold C. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol*. 1983 Oct;54(1):253–8.
  18. Frémeaux-Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, May A, Palomera S, Kazatchkine MD. Hypocomplementaemia of poststreptococcal acute glomerulonephritis is associated with C3 nephritic factor (C3NeF) IgG autoantibody activity. *Nephrol Dial Transplant*. 1994 Jan;9(12):1747–50.
  19. Chen Q, Müller D, Rudolph B, Hartmann A, Kuwertz-Bröking E, Wu K, et al. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2340–2.
  20. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(2):265–74.
  21. Pickering M, Cook HT. Complement and glomerular disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 May;20(3):271–7.
  22. Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet*. 2011 Jun 10;88(6):689–705.
  23. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011;17(3-4):317–29.
  24. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan;343(1):227–35.
  25. D’Agati VD, Bomback AS. C3 glomerulopathy: what’s in a name? *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):379–81.
  26. Skerka C, Licht C, Mengel M, Uzonyi B, Strobel S, Zipfel PF, et al. Autoimmune forms of thrombotic

microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis: Indications for a disease spectrum and common pathogenic principles. *Mol Immunol*. 2009 Sep;46(14):2801–7.

27. Boyer O, Noël L-H, Balzamo E, Guest G, Biebuyck N, Charbit M, et al. Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated C3 deposits. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4):671–7.
28. Lorcé N, Rioux-Leclercq N, Lombard M-L, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3811–3.
29. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int*. 2009 Jun;75(11):1230–4.
30. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):794–801.
31. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct;28(10):1975–81.
32. Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1685–93.
33. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, Stokes MB, Smith RN, Colvin RB, et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1229–37.
34. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 May;7(5):748–56.
35. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1163–5.

