



**FCM** Facultad de Ciencias  
Médicas · UNR

**GMD**

Facultad Cs. Médicas  
Biblioteca



TFEM 2540



**DESDE LA FISIOPATOLOGÍA A LA CLÍNICA: ROL DE LAS ALTERACIONES DEL COMPLEMENTO EN LAS  
GLOMERULONEFRITIS CON PATRÓN MEMBRANOPROLIFERATIVO E INMUNOFLUORESCENCIA  
POSITIVA.**

**AUTOR:**

Leonardo Nicolás González.

Médico - Estudiante de la Carrera de Posgrado de Especialización en Nefrología. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

**TUTORA DE TESIS:**

Marcela Alejandra Zabala.

Médica - Especialista en Nefrología.

Docente de la Carrera de Posgrado de Especialización en Nefrología. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario Universidad Nacional de Rosario.

## Indice

<b>Indice</b> .....	1
I Introducción:.....	5
II Objetivos:.....	6
III Materiales y métodos:.....	7
IV Marco teórico: .....	8
IV.1 Sobre la historia de las MPGN .....	8
IV.2 Clasificación vigente y cuestionamientos.....	10
IV.3 Definiciones .....	12
IV.4 Descripción general del sistema de complemento.....	12
IV.4.1 Regulación del sistema del complemento.....	15
IV.4.1.1 Reguladores plasmáticos: .....	16
IV.4.1.2 Factor H y familia de proteínas relacionadas al FH.....	16
IV.4.1.3 Factor I .....	18
IV.4.1.4 Vitronectina y clusterina .....	19
IV.4.2 Reguladores unidos a membrana: .....	19
IV.4.2.1 Proteína cofactor de membrana (CD46).....	19
IV.4.2.2 Factor de aceleramiento de disociación (DAF) .....	19
IV.4.2.3 Protectina (CD59).....	19
IV.4.2.4 Properdina .....	19
IV.5 Etiopatogenia.....	19
IV.5.1 Factores genéticos relacionados a IC-GNMP/C3GN .....	22
IV.5.1.1 Variantes del factor H y FHRs.....	22
IV.5.1.2 Variantes del factor I.....	23
IV.5.1.3 Variantes de C3 .....	24
IV.5.2 Factores adquiridos relacionados a IC-GNMP/C3GN.....	24
IV.5.3 ¿Cómo detectar factores nefríticos en suero? .....	26
IV.5.3.1 Ensayos de unión .....	26
IV.5.3.2 Ensayos funcionales: ensayos hemolíticos .....	27
IV.6 Epidemiología .....	28
IV.7 Presentación clínica .....	28
IV.8 Diagnósticos diferenciales y evaluación de pacientes sospechosos.....	29
IV.8.1 Estudios y perfiles del complemento.....	31
IV.9 Biopsia renal y anatomía patológica en IC – GNMP y C3GN.....	32
IV.9.1 Marcadores de utilidad en PBR para diferenciar IC – GNMP y C3GN.....	35

IV.9.2	Índices de actividad/cronicidad y asociaciones histológicas predictores de progresión	36
IV.10	Pronóstico y recurrencia post trasplante .....	37
IV.11	Esquemas de tratamiento.....	37
IV.11.1	Nuevas terapias anti – complemento.....	40
IV.12	Ensayos clínicos con drogas anti complemento .....	41
V	Resultados:.....	43
V.1	CASO N° 1.....	43
V.2	CASO N° 2.....	46
V.3	CASO N° 3.....	49
VI	Discusión:.....	56
VII	Conclusión:.....	61
VIII	Bibliografía:.....	62

## Abreviaturas:

GNMP	Glomerulonefritis Membranoproliferativa
C3NeF	Factor Nefrítico C3
VAC	Vía alterna del complemento
GN	Glomerulonefritis
ME	Microscopía electrónica
IF	Inmunofluorescencia
VC	Vía clásica
DDD	Enfermedad por depósitos densos
IC-GNMP	Glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos
C3GN	Glomerulonefritis C3
GNPI	Glomerulonefritis post infecciosa
VL	Vía de las lectinas
MBL	Lectinas unidas a Manosa
MASP	Serin proteasa asociada a MBL
fB	Factor B
fD	Factor D
C3bBb	Convertasa de C3 de la vía alterna
P	Properdina
MAC	Complejo de ataque de membrana
C1-INH	Inhibidor del receptor C1
DAF-CD55	Factor acelerador de disociación
MCP-CD46	Proteína cofactora de membrana
CD59	Pronectina
fH	Factor H
CFH	Gen que codifica al fH
RCA	Regulators of complement activation
FHL-1	Proteína parecida al fH
CFHRs	Gen que codifica para las proteínas relacionadas al fH
FHRs	Proteínas relacionadas al fH
SCRs	Short consensus Repeats
CCP	Complement control proteins
fI	Factor I
LPVs	Likely pathogenic variants
sC5b-9	Complejo terminal del complemento
SV	Variante estructural
MBG	Membrana basal glomerular
aSUH	Síndrome urémico hemolítico atípico
GNAI	Glomerulonefritis asociada a infecciones
MGRS	Gammapatía monoclonal de significado indeterminado asociado a enfermedad renal
IFTA	fibrosis intersticial/atrofia tubular
IRCT	Insuficiencia renal crónica terminal
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
IECA	Inhibidores enzima convertidora de angiotensina

ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina
iSGLT2	Inhibidores de cotransportador Na – Glucosa tipo 2
MMF	Micofenolato mofetil
GLOSEN	Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología
NAP1r	Antígeno receptor de plasmina
IKMG	Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group
PBR	Punción biopsia renal
EULAR/ACR	Liga Europea contra el Reumatismo/ Colegio Americano de Reumatología
NL	Nefritis Lúpica
SEN	Sociedad Española de Nefrología
VUH	Vasculitis urticariana hipocomplementemica

## I Introducción:

El sistema del complemento es un complejo sistema molecular comprendido dentro de la inmunidad innata cuyas funciones fundamentales son la eliminación de células apoptóticas, la eliminación de complejos inmunes, la defensa contra infecciones y la modulación de la inmunidad adaptativa. La activación de este sistema es un arma de doble filo ya que tiene el potencial de dañar los tejidos propios. Para evitarlo, existe un estricto control por parte de proteínas reguladoras en fase fluida, así como también unidas a las superficies celulares.

La actividad del complemento puede ser detectada en una amplia gama de enfermedades renales. Sin embargo, la contribución del mismo a la patogenia de la enfermedad es, en la mayoría de los casos, incompleta. Nuevas investigaciones sugieren que ciertas enfermedades renales, sobre todo glomerulares, dentro de las cuales están incluidas las glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), son en realidad trastornos de la regulación del complemento.

La identificación de estos mecanismos patogénicos específicos abre un nuevo panorama, no solo para el adecuado control en el seguimiento sino también para el estudio de diferentes formas de tratamiento.

## II Objetivos:

1. Presentar 3 casos clínicos: 2 con diagnóstico de C3GN y 1 con IC-MPGN sin causa subyacente evaluados en el Hospital Provincial del Centenario.
2. Realizar una revisión bibliográfica sobre las GN con patrón MP, con particular atención en el rol de las alteraciones del sistema de complemento en la fisiopatología de estas entidades.
3. Identificar qué pacientes con diagnóstico de C3GN o IC-MPGN idiopática, serían candidatos para estudiar alteraciones genéticas de la vía alterna del complemento, a fin de optimizar e individualizar el tratamiento.
4. Analizar si las conductas diagnósticas y terapéuticas en los tres casos clínicos presentados fueron las adecuadas teniendo en cuenta la literatura revisada.

### **III Materiales y métodos:**

#### **Diseño de estudio: serie de casos.**

En el siguiente trabajo se presentarán una serie de casos de pacientes con diagnóstico anatómico patológico de glomerulonefritis por C3 y de glomerulonefritis membrano – proliferativo por IC evaluados en el servicio de nefrología del Hospital Provincial del Centenario durante el período comprendido entre 2016 y 2020.

Se revisaron las historias clínicas, preservando la identificación del paciente (según lo dicta la ley de Habeas Data) y se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes personales y familiares y presentación clínica de la enfermedad, resultados de punción biopsia renal, tanto por microscopía óptica como por inmunofluorescencia. También se recopilaron los resultados de laboratorios obtenidos de los múltiples controles ambulatorios y durante los episodios que requirieron internación, como hemograma completo, ionograma plasmático, uremia, creatinemia, albuminemia, perfil lipídico, uricemia, laboratorio inmunológico, análisis de orina con sedimentos urinarios y proteinuria, serologías virales, tipo y duración del tratamiento realizado.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tema con especial énfasis sobre el sistema de complemento y su contribución en la patogenia de estas glomerulopatías, además se evaluarán las conductas diagnósticas y terapéuticas realizadas sobre estos pacientes en función de la nueva evidencia científica.

## IV Marco teórico:

### IV.1 Sobre la historia de las MPGN

Si bien la descripción anatomopatológica de las glomerulonefritis membranoproliferativas fue realizada hace más de medio siglo por *Royer et al* (1), es a partir de 1964 en donde *West et al* publican un artículo demostrando la asociación de este tipo histológico con niveles persistentemente bajos de C3 en suero, principalmente en niños, denominándola “nefritis hipocomplementémica persistente”. No del todo cierta, ya que en estudios posteriores se observó que la disminución de C3 no se presentaba en todos los pacientes por igual (2), al punto de no encontrarse hipocomplementemia en algunos. En los estudios de microscopía se evidenciaban distintos grados de engrosamiento de la pared capilar y proliferación mesangial con agregados subendoteliales.

En 1969 *Spitzer et al* descubren que uno de los mecanismos de consumo de C3 se vinculaba con algún factor circulante al llamó factor nefrítico C3 (C3nef) (2). Realizan este descubrimiento en base a la observación de que el suero de un paciente con GNMP e hipocomplementemia desdoblaba C3 cuando se mezclaba con suero humano normal (2) (3). La actividad de estos factores se atribuyó más tarde a la estabilización de la convertasa C3 de la vía alterna del complemento (VAC) ya sea unida a la célula o en fase fluida (3).

*Cameron et al* estudiaron una cohorte de 50 pacientes que se presentaban con síndrome nefrótico o nefrítico con un período de seguimiento de 7 años. Dividieron la muestra en dos grupos en función de los cambios observados en la microscopía óptica: GN lobulada y GN no lobulada y realizaron mediciones de los niveles de C3. Sugirieron que el nombre de "glomerulonefritis hipocomplementémica persistente" era insatisfactorio, ya que el 16% de sus pacientes nunca mostró una actividad reducida del complemento sérico, por lo tanto, optaron por definir la enfermedad en referencia a sus características morfológicas y no por la presentación clínica ni por los niveles de complemento. Concluyeron que la mayoría de los pacientes que se presentaban con nefritis aguda (como se clasificaba antiguamente), en realidad padecían de GNMP (4).

En concordancia con las ideas arriba mencionadas, *Bohle et al* afirmaron que las GNMP se podían presentar en dos formas diferentes: forma simple y forma lobulada. Ambos tipos de presentación muestran las mismas lesiones sobre las paredes capilares glomerulares. Recomiendan, a partir de sus observaciones, llamarlas “glomerulonefritis membranoproliferativas”, ya que describen en forma exquisita las características morfológicas encontradas en los glomérulos en esta entidad. Sugiere también que el perfil de Ig y complemento es el mismo independientemente del tipo de forma de GNMP (1).

En 1975 *Habib et al* analizan el engrosamiento de la pared capilar, tanto por microscopía óptica como por microscopía electrónica, revelando dos situaciones distintas. En la primera, el engrosamiento de la pared capilar se debe a la interposición de matriz mesangial entre el endotelio y la membrana basal glomerular produciendo una apariencia de doble contorno. En el estudio por microscopía electrónica (ME) e inmunofluorescencia (IF) se aprecia la presencia de depósitos subendoteliales, la llamó GNMP con depósitos subendoteliales. En la segunda, por el contrario, el engrosamiento de la pared capilar glomerular se debe a la presencia de material electro denso localizado en la membrana basal glomerular: GNMP con depósito denso intramembranosos (5). Al contrario de lo estudiado por Bohle, Habib concluye que, si bien no hay diferencias clínicas significativas entre ambos tipos de GNMP, los resultados de los análisis inmunopatogénicos y los perfiles del complemento sugieren mecanismos patogénicos diferentes, lo que justificaría una clasificación separada.

Ha quedado claro hasta acá la diferenciación en dos grandes grupos entre las GNMP: con depósitos subendoteliales (tipo I) y con depósitos densos (tipo II). Cada uno de estos grupos presenta características específicas en relación a la IF y la ultraestructura de los depósitos visualizados por ME.

Levy *et al* en 1977, realizaron estudios de IF en 36 pacientes con GNMP tipo I y mostraron la presencia constante de depósitos que contenían C3. Según la presencia o ausencia de inmunoglobulina, se observaron dos grupos distintos en los cuales se estudiaron los perfiles de complemento y la actividad de C3NeF. Sus hallazgos indican una activación del sistema del complemento a través de la vía clásica (VC) incluso en el grupo caracterizado por la ausencia de Ig, tal activación sugiere el papel de los complejos inmunes en la patogénesis de la enfermedad. Debido a la presencia de actividad de C3NeF en pacientes ocasionales, no es improbable una activación superpuesta a través de la VAC (6). Ha sido sugerido por *Strife et al* y *Anders et al* que un tercer tipo de GNMP (GNMP Tipo III) puede identificarse en la base de los siguientes hallazgos de ME: presencia de depósitos subendoteliales y subepiteliales, junto con la ruptura de la membrana basal. En cuanto a la etiología, si bien demuestra la existencia de complejos inmunes, dado que se encuentran en un bajo porcentaje de pacientes, se la asume “idiopática”.

Los primeros intentos en tratar de clasificar esta entidad tienen en cuenta la histología en conjunto con los hallazgos ultraestructurales en la microscopía electrónica: subendoteliales y mesangiales en la GNMP I; depósitos intramembranosos y mesangiales en la GNMP II, también conocida como enfermedad por depósitos densos (DDD) y subendoteliales, subepiteliales o intramembranosos en la GNMP III, desorganizando la lámina densa. Además de la localización es importante tener en cuenta el tipo de depósito. En DDD, éstos son altamente electro-densos, osmiofílicos y con formas similares a bandas o salchichas puntuadas por áreas salteadas de membrana basal glomerular de apariencia más normal. En las demás variantes, por el contrario, tienden a ser menos electro-densos, menos definidos, más confluentes y más propensos a mezclarse con la matriz extracelular que aquellos en la enfermedad de depósitos densos (7).

#### Immune-complex-mediated disease

- Idiopathic forms of MPGN or of unknown association
  - MPGN type I [14]<sup>a</sup>
  - MPGN type II or dense-deposit disease and partial lipodystrophy [15, 16]
  - MPGN type III (Strife and Anders variant, Burkholder variant) [17-19]
- Autoimmune diseases
  - SLE [20]
  - Sjögren syndrome [21]
  - Rheumatoid arthritis [22]
  - Inherited complement deficiencies, in particular C<sub>2</sub> deficiency [23, 24]
- Chronic infections
  - Viral: hepatitis B [25], hepatitis C and cryoglobulinemia type II (formerly called essential mixed cryoglobulinemia) [9, 10]
  - Bacterial: endocarditis [26], infected ventriculoatrial (or jugular) shunt [27], multiple visceral abscesses [26, 28], leprosy [29]
  - Protozoal: malaria (30), schistosomiasis [31]
  - Other infections: mycoplasma [32]
- Miscellaneous
  - Chronic liver disease (cirrhosis and alpha 1-antitrypsin deficiency) [33, 34]

#### Chronic and recovered thrombotic microangiopathies

- Healing phase of HUS/TTP [35]
- The syndrome of circulating anti-phospholipid (anti-cardiolipin) antibodies [36]
- Radiation nephritis [37]
- Nephropathy associated with bone marrow transplantation [38]
- Sickle cell anemia [39] and polycythemia [40]
- Transplant glomerulopathy [41]

#### Paraprotein deposition diseases

- Glomerulopathies associated with cryoglobulinemia type I [42, 43]
- Waldenström macroglobulinemia [44]
- Immunotactoid glomerulopathy [45, 46]
- Immunoglobulin light-chain or heavy-chain deposition diseases [47,

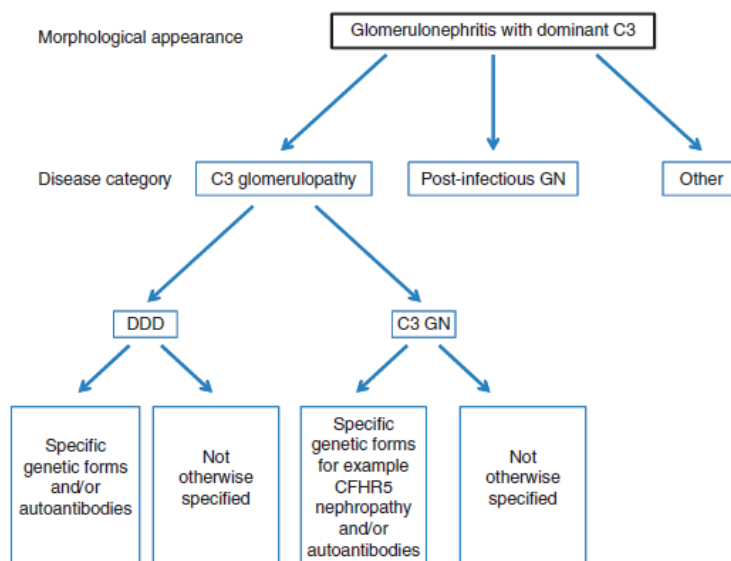
**Imagen 1** Condiciones asociadas al desarrollo del patrón MP. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis, Helmut G. Rennke 1995

Dentro de las causas secundarias se encuentran distintas entidades capaces de reproducir ese tipo de lesión a nivel renal: enfermedades autoinmunes, infecciones, microangiopatías trombóticas y enfermedades con paraproteínas (imagen 1) (8).

Este esquema de clasificación, basada en los hallazgos histológicos, ultraestructurales y desprovista de contexto patogénico, presenta algunos problemas; por ejemplo, dentro de la misma muestra de biopsia o incluso dentro del mismo glomérulo, los patólogos pueden observar características superpuestas entre estos subtipos, tampoco hace referencia a la etiología, ya que según este esquema serían consideradas idiopáticas/primarias, por último, no podría explicar la diversidad de mecanismos patogénicos subyacentes, ni los diversos cuadros clínicos de los pacientes con GNMP.

## IV.2 Clasificación vigente y cuestionamientos

La mejora de las técnicas de IF permitió diferenciar la composición de los depósitos detectados. En pacientes con GNMP tipo I y III suelen contener tanto inmunoglobulina, así como componentes del complemento. Las muestras de biopsia de pacientes con MPGN tipo II (DDD) muestran depósitos de C3 únicamente, sin ningún depósito de inmunoglobulina (9). Así mismo, se demostró que también existían casos de pacientes con GNMP I y III en los cuales no se detectaban inmunoglobulinas: C3 positivas con inmunoglobulinas negativas y casos de GNMP II con al menos trazas de inmunoglobulinas. Estas últimas presentaban niveles de C3 sérico persistentemente bajos, lo que indicaría una desregulación de la vía alterna del complemento, mientras que los niveles séricos de los factores de la vía clásica del complemento eran principalmente normales. Los estudios de datos de microdissección láser y espectrometría de masas de glomérulos de DDD y GNMP con depósitos C3 dominantes mostraron un perfil proteómico similar, lo que indica una patogenia común de las dos enfermedades. Se englobaron bajo el término de glomerulopatías por C3 (10). *Pickering et al* introduce el concepto de “glomerulonefritis C3 dominante” para referirse también a un conjunto de entidades que se presentan con estas características en IF y que incluyen tanto a las C3GN, GN post infecciosas y a las gammapatías monoclonales con significado renal (imagen 2). Por último, cabe mencionar que existe un subgrupo de GNMP con IF negativa como por ejemplo las MAT (11), cuya descripción excede a los objetivos de este trabajo.



**Imagen 2:** Esquema que muestra las distintas patologías que se engloban bajo el término “glomerulopatía C3 dominante”. C3 glomerulopathy: consensus report. Matthew C. Pickering. 2013.

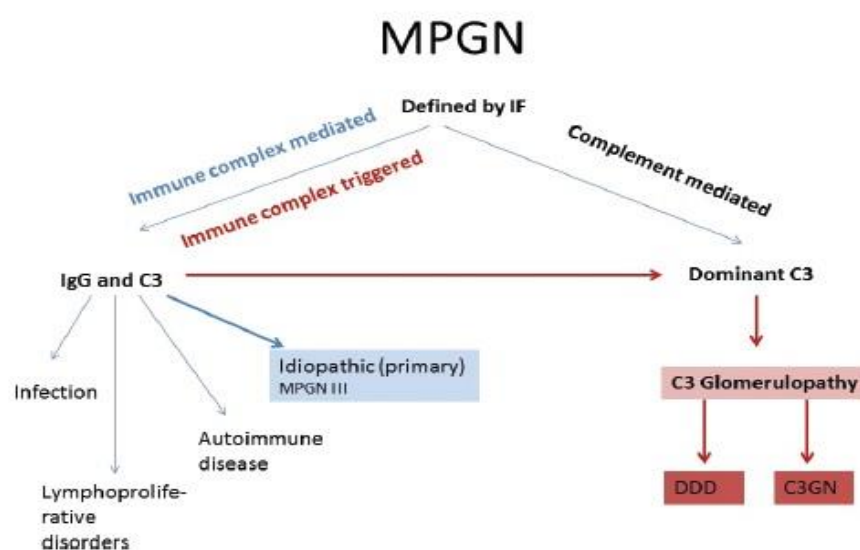
Toda esta nueva información que se deriva de la observación en base a la IF, plantea los fundamentos para una nueva clasificación. *Sethi et al* proponen una reclasificación de la GNMP basada en los hallazgos en la inmunofluorescencia, que se centra en la etiopatogenia subyacente de la GNMP. Las divide en mediadas por inmunocomplejos con tinción para Ig positivas (IC-GNMP) y mediadas por complemento en donde predomina la tinción para C3 con escasa o nula tinción para Ig (la dominancia de la tinción para C3 con respecto a las Ig debe presentar una magnitud igual o superior a 2+) (imagen 3). La microscopía electrónica solo aporta datos para diferenciar un subgrupo de entidades dentro de las mediadas por complemento (DDD / C3GN) sin poder diferenciar con esta técnica los dos grandes grupos.

De este modo lo que se intenta (con la clasificación en base a la IF), es propiciar un avance con un enfoque de diagnóstico basado en la fisiopatología, donde la IC-GNMP deriva del depósito de

inmunocomplejos activando la vía clásica del complemento, en cambio, C3GN surge de anomalías en el control de la vía alterna del complemento (12).

Dentro del grupo de las IC-GNMP es obligatorio intentar encontrar una causa subyacente, debiendo descartar infecciones crónicas, enfermedades inmunológicas y neoplasias. Si en el estudio no se logra encontrar etiología, se la considera idiopática. *Sethi* considera que dentro de las IC-GNMP, la denominación idiopática debe usarse con prudencia porque es probable que se pueda encontrar una etiología subyacente en casi todos los casos de GNMP.

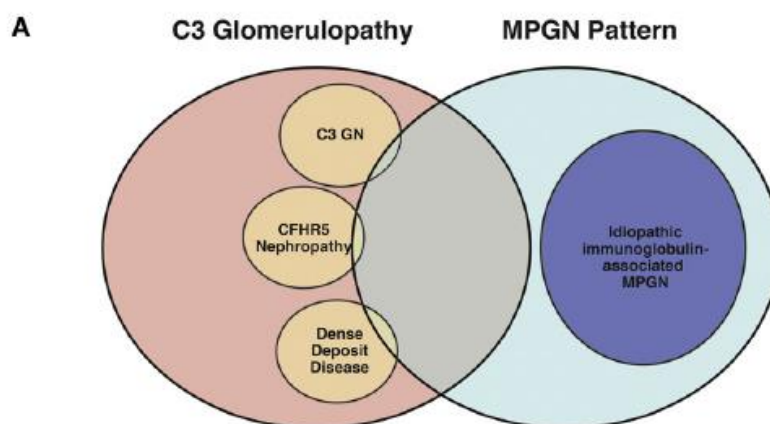
La GNC3 involucra a un conjunto de enfermedades que resulta de una regulación defectuosa de la vía alterna del complemento en el plasma (fase fluída). Los mecanismos de desregulación de la vía alterna en la glomerulopatía C3 incluyen factores genéticos y adquiridos.



Sin

**Imagen 3:** Esquema de clasificación basada en IF. C3 Glomerulopathy. Nika Kojc. 2018.

embargo, la distinción de IC-GNMP como una enfermedad mediada por inmunocomplejos y C3GN como una enfermedad mediada por complemento deja una serie de preguntas abiertas. En hasta el 25-30% de los casos clasificados como IC-GNMP según los hallazgos de IF, no se pudo identificar una afección subyacente. Además, en aproximadamente el 16 % de los pacientes sometidos a biopsias renales repetidas, el diagnóstico cambió de IC-GNMP a C3GN y viceversa. Finalmente, se han encontrado anomalías genéticas y adquiridas de la vía alterna del complemento con la misma frecuencia en pacientes con IC-GNMP como en aquellos con C3GN, lo que sugiere que la desregulación de la vía alterna del complemento desempeñaría un papel en ambas afecciones (13) (14) (imagen 4).



**Imagen 4:** Superposición entre patrón MP y C3GN. Clusters Not Classifications: Making Sense of Complement-Mediated Kidney Injury. H. Terence Cook. 2018

### IV.3 Definiciones

El término glomerulonefritis membrano – proliferativa no determina una enfermedad en sí misma, sino que hace referencia a un patrón de lesión glomerular definido por hallazgos específicos en la microscopia óptica: hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar y remodelación de la pared capilar con interposición mesangial y duplicación de las membranas basales glomerulares. Estos cambios dan como resultado una acentuación lobulillar de los penachos glomerulares y se asocian típicamente con el depósito de inmunoglobulinas, componentes del complemento o ambos (9). Abarca un grupo de enfermedades glomerulares definidas, con mecanismos fisiopatológicos distintos, con evolución y pronóstico dispares.

- **Glomerulonefritis membranoproliferativa:** patrón de injuria glomerular caracterizado principalmente por un aumento en el número de células intraglomerulares y engrosamiento difuso de las paredes de los capilares glomerulares. Inespecífico, puede observarse en una gran variedad de enfermedades.
- **Glomerulopatía con C3 dominante:** la glomerulonefritis con dominancia C3 es una clasificación de enfermedad basada en los hallazgos de inmunofluorescencia de la tinción C3. En esta definición se incluyen la glomerulonefritis posinfecciosa (PIGN), la glomerulonefritis asociada a paraproteínas y gammapatías monoclonales con significado renal.
- **Glomerulopatía por C3:** grupo de enfermedades renales raras provocadas por la desregulación de la vía alterna del complemento. Abarca GNC3 y DDD. En IF, la tinción para C3 es al menos dos órdenes de magnitud más intensa que la de cualquier otro inmunorreactivo.

### IV.4 Descripción general del sistema de complemento

El sistema del complemento es una parte central de la inmunidad innata que sirve como primera línea de defensa contra patógenos externos y juega un papel clave en la eliminación de los patógenos, inmunocomplejos y células propias dañadas, que podrían provocar daño tisular y favorecer procesos autoinmunes.

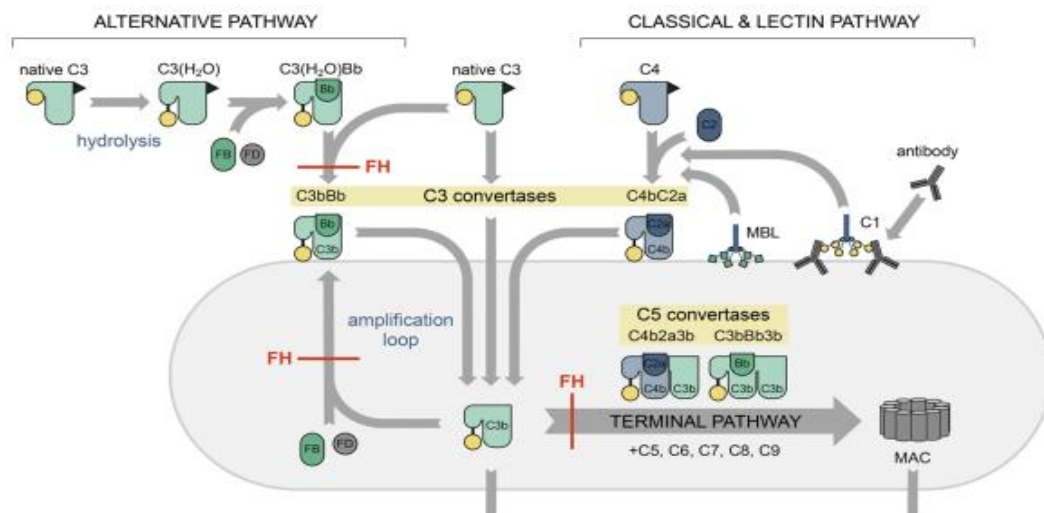
Este sistema está compuesto por más de 50 proteínas solubles y unidas a la membrana celular, producidas principalmente en el hígado. Muchas de las mismas son proteasas, que se sintetizan como

proenzimas inactivas, o zimógenos. Las características bioquímicas del proceso de activación del complemento lo convierten en una herramienta sumamente rápida y eficaz en la defensa frente a patógenos, pero también pueden resultar perjudiciales para el huésped. Así, una activación excesiva puede llevar a un rápido consumo de componentes que facilita una nueva invasión por patógenos, y provocar una respuesta inflamatoria exacerbada. Por otro lado, los productos de activación del complemento pueden depositarse sobre las células propias y dañarlas. En situaciones fisiológicas, estas consecuencias adversas se evitan gracias a que todas y cada una de las distintas etapas del proceso de activación del complemento están controladas por componentes reguladores, algunos presentes en plasma y otros localizados en la superficie de la mayoría de las células y tejidos propios (15).

Todo el funcionamiento del complemento pivota alrededor del proceso de activación del componente C3, una de las proteínas plasmáticas más abundantes. La activación del C3 es una reacción proteolítica por la que la molécula de C3 se escinde en los fragmentos C3b y C3a, y a la que se puede llegar a través de 3 vías en las que participan distintos componentes (imagen 5): la vía clásica (VC), la vía alterna (VA), y la vía de las lectinas (VL):

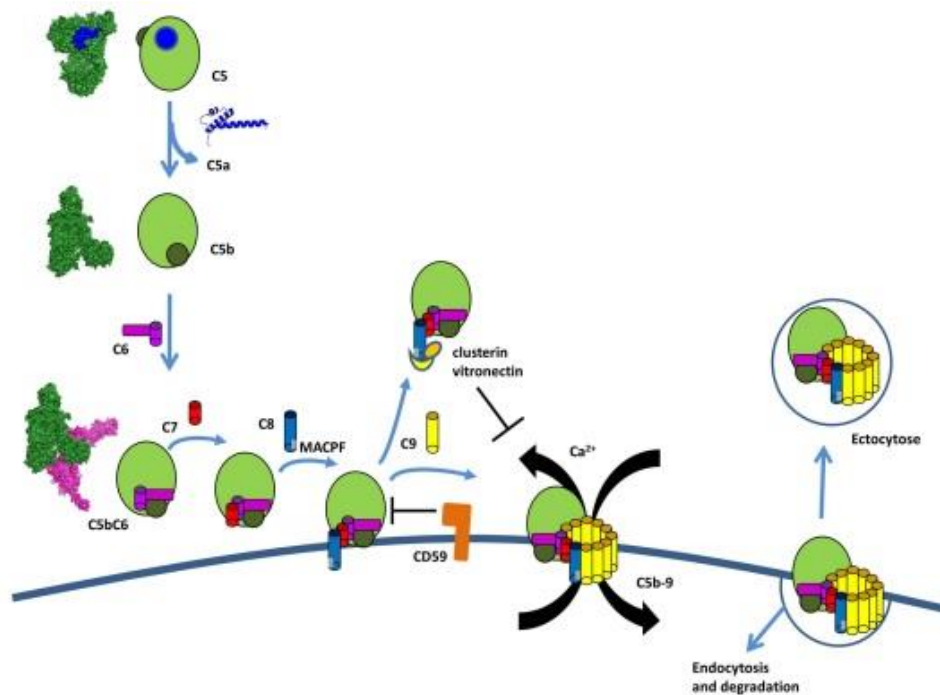
- *Vía Clásica:* se inicia por la formación de inmunocomplejos de IgM y de ciertos isotipos de IgG. Estos inmunocomplejos son reconocidos por el primer componente del complemento, C1, un complejo formado por la proteína globular C1q y las enzimas C1r y C1s, asociadas de manera dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ . La alta afinidad de C1q por las regiones de la fracción constante de las inmunoglobulinas, da lugar a que las enzimas C1r/C1s se activen. La proteasa C1s hidroliza consecutivamente los componentes C4 y C2, produciéndose dos fragmentos grandes, C4b y C2a, y dos pequeños, C4a y C2b. El C4b, a través de un grupo tioéster que se expone al ser activada la molécula, se une covalentemente a las superficies celulares y proteínas adyacentes que desencadenan la activación. C4b se une al fragmento C2a, formando la convertasa de C3 de la VC (C4bC2a), siendo esta última molécula el centro activo del complejo. C4bC2a hidroliza numerosas moléculas de C3, originando C3b que, análogamente a C4b, expone un grupo tioéster reactivo que le permite unirse a las superficies. El C3b depositado asegura la amplificación de la activación del complemento hacia la vía lítica.
- *Vía de las lectinas:* es funcionalmente similar a la VC, pero es activada a través de proteínas de unión a carbohidratos como lectinas de unión a manosas (MBL) y ficolinas, las cuales se unen predominantemente a carbohidratos presentes en las superficies microbianas. Proteasas específicas, llamadas serín proteasas asociadas a MBL (MASP), se asocian con estas proteínas de reconocimiento y desencadenan la escisión de C4 y C2, generando la misma convertasa de C3 (C4b2b) que en la VC.
- *Vía alterna:* aunque las vías clásica y de las lectinas generalmente se activan al reconocer materiales exógenos, la vía alterna está constitutivamente activa a bajo nivel en el huésped normal. El mecanismo que mantiene activa la VA, conocido como "tick over", asegura una respuesta rápida del sistema del complemento, que constantemente estará preparado para ser activado. El componente C3 es prácticamente inerte en su forma nativa, no tiene apenas ligandos. Sin embargo, una pequeña fracción de estas moléculas se hidrolizan sin necesidad de un corte proteolítico por la convertasa de C3, exponiendo nuevos sitios de unión. Estas moléculas,  $\text{C3H}_2\text{O}$ , unen de manera dependiente de cationes  $\text{Mg}^{2+}$  a la serín proteasa factor B (fB). fB es posteriormente hidrolizado por otra serín proteasa, factor D (fD) liberándose un fragmento pequeño, Ba, y quedando el de mayor tamaño, Bb, que contiene el centro catalítico, unido a  $\text{C3H}_2\text{O}$ . Se forma así un complejo, una convertasa inicial ( $\text{C3H}_2\text{OBb}$ ), que está presente en la fase fluida del plasma en muy baja proporción.  $\text{C3H}_2\text{OBb}$  es capaz de hidrolizar moléculas de C3 y generar C3b. El nivel basal del mecanismo de tickover está sujeto

a la corta vida media de estos complejos convertasa, que se disocian rápidamente, y también a la actuación de los reguladores del complemento. El  $C3H_2O$  posee prácticamente las mismas propiedades funcionales que  $C3b$  por lo que podrá ser igualmente inactivado. El  $fB$  plasmático puede unirse a las moléculas de  $C3b$  generadas por la convertasa inicial, formando la proconvertasa de  $C3$  ( $C3bB$ ), y ser activado por  $fD$ , dando lugar a la convertasa de  $C3$  de la VA ( $C3bBb$ ). El producto de la hidrólisis de  $C3$  por esta convertasa genera más  $C3b$ , que junto con el producido por las convertasas de la VC y VL, podrá formar a su vez más complejos convertasa. De esta forma, se establece un bucle de retroalimentación que asegura la amplificación de la respuesta, que será muy rápida una vez es activada la VA del complemento. La alta inestabilidad de los complejos convertasa se ve contrarrestada por la properdina (P), una proteína oligomérica que se asocia a las superficies extrañas y de las células apoptóticas. La P es el activador fisiológico de la VA, se une directamente a  $C3bB$  y  $C3bBb$ , estabilizando los complejos e impidiendo su rápida disociación. También tiene afinidad por el  $C3b$  soluble, sirviendo de base para el ensamblaje de la convertasa. Además juega un papel fundamental en la eliminación de los restos apoptóticos (16).



**Imagen 5** Descripción general de la activación del complemento. El complemento se activa a través de tres vías principales, iniciadas por la unión de moléculas de reconocimiento, como  $C1q$  en la vía clásica y lectina y ficolinas que se unen a manosa en la vía de la lectina, así como por la hidrólisis espontánea de  $C3b$  en la vía alternativa. Las cascadas de activación generan convertasas  $C3$  que escinden  $C3$  y producen moléculas  $C3b$  activas, que se unen covalentemente a las superficies objetivo y las opsonizan para mejorar la fagocitosis. La activación adicional y el depósito de moléculas  $C3b$  adicionales generan convertasas  $C5$  que desencadenan la vía terminal, que en última instancia puede conducir a la lisis de la célula diana. (Regulation of regulators: Role of the complement factor H-related proteins, *Marcel Cserhalmi 2019*).

La amplificación por la VA aumenta la densidad de  $C3b$  depositado en las superficies y conduce gradualmente a la formación de convertasas que contienen una molécula de  $C3b$  adicional ( $C4b2b3b$  o  $C3bBb3b$ ), desplazando la especificidad del sustrato de  $C3$  a  $C5$ . Estas convertasas de  $C5$  escinden  $C5$  en la anafilatoxina  $C5a$  y el fragmento  $C5b$ . Cuando  $C5b$  se asocia con  $C6$  y  $C7$ , el complejo  $C5b-7$  se inserta en la membrana celular e interactúa con  $C8$ , induciendo la unión de varias unidades de  $C9$  para formar un poro lítico, el complejo de ataque a membrana (MAC), que desencadenará la lisis celular (imagen 6).



**Imagen 6:** La vía terminal del complemento. La convertasa C5 escinde una molécula inerte de C5 en una anafilatoxina potente, C5a, y un fragmento bioactivo C5b. C5b interactúa con C6, C7, C8 y múltiples copias de C9 para formar el complejo de ataque a la membrana C5b-9 (MAC). (Complement system part i – molecular mechanisms of activation and regulation, *Nicolas S. Merle 2015*).

#### IV.4.1 Regulación del sistema del complemento

El equilibrio entre la regulación y la activación del complemento es esencial para evitar el consumo de sus componentes y mantener la homeostasis. Es crítico que la activación esté dirigida a los sitios apropiados, como la superficie de un patógeno, mientras se evita el daño en los tejidos propios. Para ello, la cascada de activación está controlada por un arsenal de reguladores eficientes que circulan como proteínas solubles o ancladas a la membrana y aseguran que, incluso después de la opsonización inicial, las superficies del huésped no se vean afectadas por las acciones del bucle de amplificación de la VA (17).

Proteínas solubles como el inhibidor de C1 (C1-INH) y MAP-1 (o Map44) regulan el inicio de la cascada actuando sobre los complejos de reconocimiento de patrones de VC y/o VL. Tras la activación inicial del complemento, el grado de amplificación a través de la VA depende de manera crítica de la estabilidad de la convertasa de C3 (C3bBb). La convertasa de C3 es un complejo enzimático inestable con una vida media muy corta. Properdina actúa como un regulador positivo estabilizando la convertasa de C3 y aumentando su vida media.

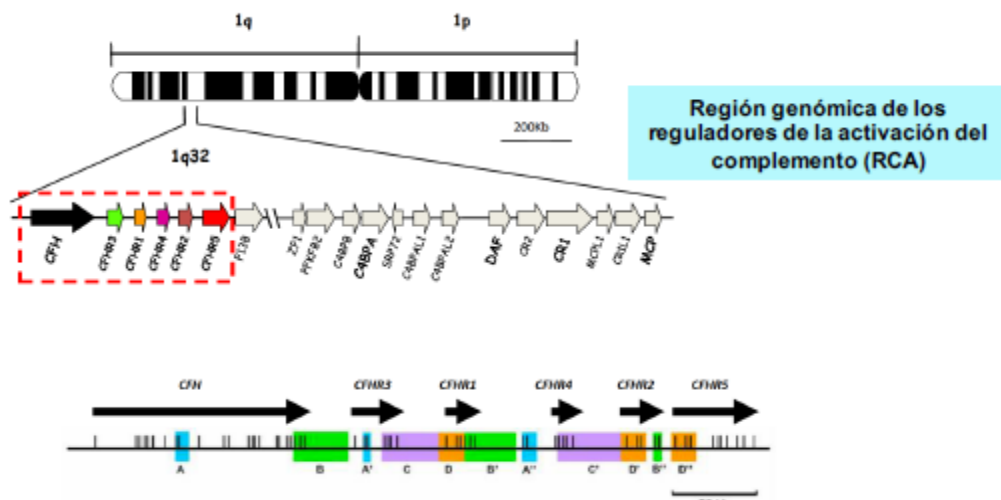
Otras proteínas reguladoras interactúan con C3b y evitan la formación de la convertasa o promueven su rápida disociación. Algunos de estos reguladores son proteínas unidas a la membrana como el factor acelerador de la disociación (DAF o CD55), la proteína cofactora de membrana (MCP o CD46) y el receptor tipo 1 del complemento (CR1, conocido como CD35) también se encuentra en la superficie celular y se comporta de manera similar a DAF y MCP, pero su distribución tisular es más limitada (18).

La regulación de la parte terminal de la cascada es llevada a cabo mediante vitronectina y clusterina, que son proteínas solubles que se unen a los complejos incipientes C5b-7, C5b-8 y C5b-9, y bloquean su incorporación a las membranas celulares, evitando la generación del MAC. En la mayoría de las superficies de las células huésped, el principal regulador de la actividad de la vía terminal es CD59 (protectina). CD59 inhibe la secuencia final del ensamblaje del MAC en las membranas celulares al unirse a C8 y C9 dentro de los complejos C5b-8 o C5b-9, e inhibir el reclutamiento y la polimerización adicional de C9 en un poro lítico (19).

#### IV.4.1.1 Reguladores plasmáticos:

#### IV.4.1.2 Factor H y familia de proteínas relacionadas al FH

El FH está codificado por un único gen (CFH), localizado dentro del agrupamiento génico “Regulators of Complement Activation” (RCA) en el cromosoma 1q32 (imagen 7). Además, CFH genera también una variante de splicing alternativo denominada Factor H-like protein 1 (FHL-1). Junto a este gen, también en el RCA se encuentran los 5 genes CFHRs, que codifican las 5 proteínas homólogas a FH denominadas colectivamente FHRs.



**Imagen 7:** RCA. En el cromosoma 1q32 localizamos la región RCA, que incluye a la familia de genes CFH-CFHR1-5 posicionados en tándem. Como se puede observar en la parte inferior de la imagen, las zonas con alta homología se muestran con el mismo código de color. (Jozsi, et al. 2015).

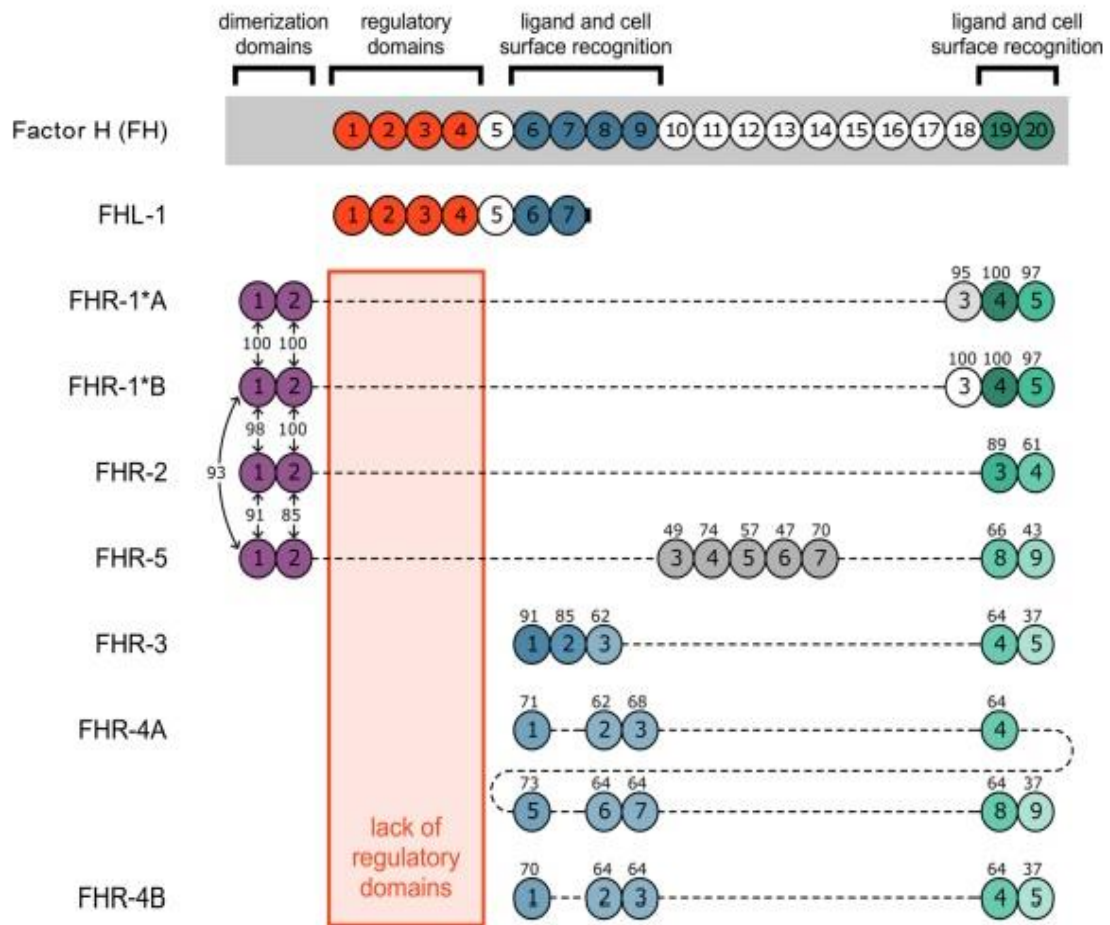
Los genes CFH-CFHRs tienen regiones exónicas e intrónicas muy similares, que reflejan una historia evolutiva compartida, y caracterizada por una sucesión de eventos de duplicación génica. Este origen común explica la elevada similitud estructural de fH y las proteínas FHRs, algunos de los cuales alcanzan el 100% de identidad de aminoácidos con los dominios homólogos en fH (19) (20).

1. *FH*: es una glicoproteína plasmática de 150kDa sintetizada principalmente en hígado, formada por 20 dominios estructurales denominados SCRs (Short Consensus Repeats: dominios globulares compuestos de unidades repetitivas de aproximadamente 60 aminoácidos) o CCPs (Complement Control Proteins). En la molécula de FH se distinguen dos regiones funcionalmente relevantes: la región N-terminal SCRs 1-4, donde reside su capacidad para regular la activación del complemento en plasma, y dos regiones: central SCRs 6-8 y C-terminal SCRs 19-20, sitios de unión a ligandos de superficie celulares como C3b y polianiones,

por lo tanto inhibe la actividad de la vía alterna tanto en el plasma como en las superficies celulares. La función principal de fH es controlar el bucle de amplificación de la VA, y prevenir el daño tisular que podría provocar una activación accidental del complemento en las superficies propias. Controla la acción del complemento en diferentes etapas: uniéndose a C3b evitando la unión de fB, actuando como cofactor de la degradación proteolítica de C3b mediada por fI y acelerando la disociación de la convertasa de C3 (C3bBb) de la VA.

2. *FHL-1*: se deriva del gen CFH mediante corte y empalme alternativo. Contiene los siete dominios SCRs N-terminales de fH y cuatro aminoácidos adicionales codificados por el exón 10 que solo se transcribe en *FHL-1*. *FHL-1* carece de los dominios fH SCRs 8-20 y, por lo tanto, del sitio de unión del ácido siálico C-terminal. Posee una especificidad de superficie celular diferente y un papel diferente que fH en el control del complemento en las superficies. Debido a los dominios compartidos con fH, *FHL-1* también se une a C3b y tiene actividades de aceleración de descomposición de cofactor y convertasa; también se une a varios otros ligandos de fH con los SCRs 6–7.
3. *FHR-1*: formada por 5 SCRs con un peso molecular de 37KDa. Presenta dos variedades alélicas distintas. En su composición presenta similitudes con ciertos SCRs del fH, por lo que puede unirse con ligandos de fH. Se puede encontrar en forma de dímeros con *FHR-2* y *FHR-5*. Aún no está claro su papel biológico.
4. *FHR-2*: consiste en 4 SCRs, puede existir en dos formas distintas: glicosilada y no glicosilada. También puede formar dímeros con *FHR-1* y *FHR-5*.
5. *FHR-3*: se compone de cinco SCRs, cada uno de los cuales presenta una secuencia relativamente idéntica a otras proteínas, sobre todo fH y *FHR-4*. Es capaz de unirse a C3b. Presenta dos variantes alélicas distintas.
6. *FHR-4*: se presenta en forma de dos transcritos del gen CFHR4: *FHR-4A* y *FHR-4B*. *FHR-4A* está compuesto por nueve dominios SCR y tiene una masa molecular de 86 kDa, mientras que *FHR-4B* está compuesto por cinco dominios SCR con una masa de 42 kDa.
7. *FHR-5*: está compuesto de nueve dominios SCR, está glicosilado, y tiene una masa molecular de 62 kDa.

Debido a la falta de dominios responsables de la actividad reguladora del complemento del fH, las funciones de los fHRs no están muy claras ni definidas. Sin embargo, a través de su capacidad de unirse a los mismos ligandos que fH como C3b o heparina, puede generarse una competición por ligandos, y modular en determinados contextos la regulación llevada a cabo por fH. Esta competición con fH estaría influenciada por la concentración y composición de los fHRs en relación a fH en el sitio de activación del complemento, la densidad y los depósitos de fragmentos de C3 (C3b, iC3b y 3dg), la composición de carbohidratos y polianiones, y la presencia de ligandos adicionales en la superficie activadora del complemento (19).



**Imagen 8:** La familia de proteínas de factor H. Los miembros que componen la familia de FH se SCR. FH está compuesto de 20 SCR, de los cuales, la parte N-terminal, SCR 1-4, median la actividad reguladora del complemento. Los principales sitios de reconocimientos de ligandos de superficie se localizan en los SCR 6-7 y 19-20. FHL-1 deriva de un splicing alternativo del gen *CFH*, y se compone de los SCR 1-7, por lo que comparte la actividad reguladora en fase soluble con FH, así como el sitio de unión a ligandos de superficie correspondiente a SCR 6-7. En contraste, las proteínas FHRs no conservan el dominio de regulación, pero tienen dominios con diferentes grados de similitud a los dominios de unión a ligandos de superficie de FH. Además, FHR-1, FHR-2 y FHR-5 contienen en el N-terminal un dominio de dimerización que permite la homo- y hetero-oligomerización de estas proteínas. En la figura, cada SCR se representa por un círculo, y los principales dominios se indican mediante un código de colores. Los SCR de las distintas proteínas estas alineados verticalmente en base a la homología entre ellas. Los números indican el % de identidad en la secuencia de aminoácidos con el dominio correspondiente de FH, y en el caso del dominio de dimerización, entre ellos. (Regulation of regulators: Role of the complement factor H-related proteins, Marcell Cserhalmi 2019).

#### IV.4.1.3 Factor I

FI es sintetizado por el hígado como un péptido de cadena simple de 66 kDa que se somete a glicosilación postraduccional (agregando 22 kDa de glicanos) y escisión de proteínas que determina la eliminación de la secuencia señal más cuatro aminoácidos internos y genera una proteína madura con una cadena pesada (50 kDa) y una cadena ligera (38 kDa) unidas por un solo enlace disulfuro. FI circula en forma proteolítica pero en conformación inhibida. La actividad de la cadena ligera de FI se inhibe alostéricamente en la circulación por una cadena pesada no catalítica, en presencia de sus cofactores,

la cadena pesada no catalítica de fI se libera y es capaz de escindir C3b (21). Los cinco dominios reconocibles incluyen: un dominio del complejo de ataque a la membrana (FIMAC), un dominio rico en cisteína del receptor depurador (SRCR), dos dominios del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR1 y LDLR2) y, después de un enlazador C-terminal en la cadena pesada, el dominio catalítico o serin proteasa.

#### **IV.4.1.4 Vitronectina y clusterina**

La regulación de la parte terminal de la cascada es llevada a cabo mediante vitronectina y clusterina, que son proteínas solubles que se unen a los complejos incipientes C5b-7, C5b-8 y C5b-9, y bloquean su incorporación a las membranas celulares, evitando la generación del MAC.

#### **IV.4.2 Reguladores unidos a membrana:**

##### **IV.4.2.1 Proteína cofactor de membrana (CD46)**

Proteína reguladora del complemento transmembrana de tipo I que se compone de 4 dominios SCRs extracelulares expresados en todas las células nucleadas. La N-glicosilación de MCP en SCRs2 y SCRs4 es esencial para la actividad inhibitoria de MCP. SCRs1–4 de MCP se une a C3b y C4b y es estructuralmente similar a los cuatro dominios N-terminales de fH, ambas proteínas sirven como cofactores para fI para la inactivación de C3b. El sitio de unión de MCP en C3b se superpone parcialmente con el sitio de SCRs-3–4 en fH.

##### **IV.4.2.2 Factor de aceleramiento de disociación (DAF)**

Acelera la disociación de las convertasas C3 y C5 tanto en la clásica como en la vía alterna. DAF tiene cuatro dominios SCRs extracelulares, un dominio altamente glicosilado y un ancla GPI. DAF inhibe la convertasa AP C3 uniéndose a Bb en el dominio vWA con su dominio SCRs2. Este último tiene una mayor afinidad por Bb en comparación con el fB intacto, como consecuencia, la convertasa activa es más sensible a la disociación rápida, en comparación con C3bB. DAF también se une a la convertasa C3 en C3b a través de su dominio SCRs y SCRs3 contribuye a la función.

##### **IV.4.2.3 Protectina (CD59)**

CD59 se expresa en la mayoría de los tipos de células y bloquea la perforación de la membrana por parte de C5b-8 y C5b-9. CD59 no se une a C8 y C9 libres, pero interactúa con el dominio MACPF de cada proteína en los cambios conformacionales asociados con la formación del complejo C5b-9.

##### **IV.4.2.4 Properdina**

Es el único regulador positivo de la vía alterna. Su acción se ejerce estabilizando la convertasa de C3 de la vía alterna, también tiene acción sobre C5 convertasa.

#### **IV.5 Etiopatogenia**

La IC-GNMP se considera una enfermedad mediada por inmunocomplejos con activación del complemento a través de la vía clásica en respuesta a antigenemia crónica o persistente que determina la circulación de complejos inmunes, dando como resultado el depósito de los mismos en el glomérulo. En un porcentaje de casos, a pesar de una exhaustiva búsqueda, no se puede demostrar el origen de los mismos. Según los datos reportados por *Guisepppe et al* en hasta una 25 – 30 % de los casos no se logra identificar la causa desencadenante (13). Esto último asociado a la presencia de mutaciones que afectan a las proteínas reguladoras de la vía alterna y los factores nefríticos C3 (C3NeF) en aproximadamente el 50 % de los pacientes, sugiere que la vía alterna juega un papel en su patogenia. Se ha planteado la hipótesis de que en ciertos individuos predispuestos con desregulación genética o adquirida de la vía alterna del complemento, el depósito de inmunocomplejos gatillaría

inicialmente el daño a través de la vía clásica, donde las células inflamatorias pueden liberar sustancias químicas que contribuyen al daño renal y promueven la proliferación celular anormal en los glomérulos renales con una fase posterior de perpetuidad de lesión secundaria a la activación crónica de la vía alterna del complemento (22) (23).

La desregulación de la vía alterna del complemento en fase fluida subyace la patogénesis de C3GN. Se caracteriza por una hiper - activación del complemento secundaria a una falla en los mecanismos de control, que genera un consumo excesivo de C3 con depósito en glomérulos, ésto desencadenaría la respuesta inflamatoria (24).

Tanto en C3GN como en IC-GNMP, los defectos genéticos en los genes que codifican las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento como CFH, C3, CFI y CFB, y los factores adquiridos, como los autoanticuerpos que estabilizan el complejo C3 convertasa o contra FH, FB y C3b han sido identificados como factores implicados en la patogenia. Dentro de las alteraciones genéticas podemos encontrar variantes estructurales, variaciones en el número de copias, duplicaciones, deleciones y reordenamientos. Estas alteraciones se encontraron en hasta un 56% de pacientes con IC-GNMP y 65% de pacientes con C3GN (23).

Sin embargo, un estudio de secuenciación genómica en pacientes con IC-GNMP idiopática y C3GN no encontró un enriquecimiento significativo de variantes raras en genes candidatos o en todo el exoma. Lo interesante de este estudio es la identificación de un locus común significativo en 6p21.32 (rs35406322) que se superpone con el locus HLA como posible factor de riesgo, lo que sugiere una posible contribución inmunológica a la patogénesis de estas enfermedades (25).

A través de un enfoque diferente, *Iatropoulos et al* (26) estudiaron una cohorte de pacientes con diagnóstico de C3GN/IC-GNMP. El estudio identificó cuatro grupos de pacientes (imagen 9) con fenotipos distintos y una supervivencia renal diferente basada en características histológicas de las lesiones, perfiles de complemento en base al dosaje de sus componentes en plasma, perfil genético y características clínicas. El primer grupo se caracterizó por tener niveles bajos de C3, alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef, altos niveles de SC5b-9, menor porcentaje de proliferación extracapilar, depósitos mesangiales predominantes así como una mayor frecuencia de hipertensión arterial y proteinuria. El segundo grupo se caracterizó por tener niveles bajos de C3, alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef y altos niveles de SC5b-9, mayor prevalencia de depósitos subendoteliales, mayor porcentaje de tinción para Ig (Ig M, Ig G y C1q) y síndrome nefrótico como presentación. El tercer grupo se caracterizó por tener alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef, dosaje de C3 bajo y niveles de sC5b-9 mucho más bajo que en los demás grupos, lo que sugiere un patrón subyacente diferente de activación del complemento. Histológicamente se caracteriza por marcada proliferación extracapilar con presencia de depósitos altamente electrodensos intramembranosos y en menor cuantía a nivel subendotelial. Finalmente, el cuarto grupo, que se caracterizó por tener niveles normales de C3, baja prevalencia de LPVs y/o C3Nef, valores de CS5b-9 normales así como una menor frecuencia tanto de hematuria como de proteinuria. Además presenta mayor porcentaje de glomérulos esclerosados, junto con esclerosis arterial y menor proliferación endovascular.

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS	
<p><b>GRUPO 1</b></p> <p>Bajos niveles de C3 en suero. Alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef Altos niveles de SC5b-9 Menor porcentaje de proliferación extracapilar Depósitos mesangiales predominantes Mayor frecuencia de hipertensión arterial y proteinuria</p>	<p><b>GRUPO 2</b></p> <p>Bajos niveles de C3 en suero. Alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef Altos niveles de SC5b-9 Mayor prevalencia de depósitos subendoteliales Mayor porcentaje de tinción para Ig (Ig M, Ig G y C1q) Mayor prevalencia de síndrome nefrótico como presentación</p>
<p><b>GRUPO 3</b></p> <p>Bajos niveles de C3 en suero. Alta prevalencia en LPVs y/o C3Nef, Niveles de sC5b-9 mucho más bajo que en los demás grupos. Marcada proliferación extracapilar con presencia de depósitos altamente electrodensos intramembranosos Menor cuantía a nivel subendotelial</p>	<p><b>GRUPO 4</b></p> <p>Niveles normales de C3 Baja prevalencia de LPVs y/o C3Nef Valores de sC5b-9 normales Menor frecuencia tanto de hematuria como de proteinuria. Mayor porcentaje de glomerulos esclerosados, junto con esclerosis arterial y menor proliferación endovascular.</p>

**Imagen 9:** Características de los distintos grupos estudiados. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex–Mediated Membranoproliferative GN. Paraskevas Iatropoulos. 2018.

Histologic Diagnosis	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Overall P Value <sup>a</sup>
C3GN	42	2	4	20	
DDD	4	0	21	0	
IC-MPGN	16	30	8	26	<0.001

<sup>a</sup>P value was calculated with the Fisher exact test.

**Imagen 10:** Superposición entre grupos histológicos y clusters. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex–Mediated Membranoproliferative GN. Paraskevas Iatropoulos. 2018.

Los grupos 1 y 4 estaban compuestos predominantemente por pacientes con C3GN y pacientes con IC-MPGN. Los grupos 2 y 3 incluyeron principalmente pacientes con IC-MPGN (94 %) y pacientes con DDD (64%), respectivamente. Curiosamente, 21 de 25 pacientes con DDD y los 3 pacientes con IC-MPGN con depósitos intramembranosos electro densos se incluyeron en el grupo 3 (imagen 10). En este estudio, se pudo demostrar diferentes mecanismos de activación del complemento. Los grupos 1 a 3 se caracterizan por niveles séricos de C3 muy bajos, alta prevalencia de LPV en genes de la vía alterna del complemento y/o C3NeF, por lo que la desregulación de la vía alterna en fase fluida juega un papel importante. Dentro de este grupo, existen ciertas diferencias. Los altos niveles de sC5b – 9 en los dos primeros grupos sugieren activación hasta la vía terminal con estabilización de ambas convertasas (C3 y C5). A diferencia de los grupos anteriores, en el grupo 3, los niveles bajos de C3 en suero asociados con niveles normales o ligeramente elevados de SC5b-9 en plasma indican una activación prevalente de la convertasa C3 de la vía alternativa y depósito de los productos de degradación a nivel glomerular y una mayor frecuencia de DDD. Finalmente, el grupo 4 se caracteriza por una baja prevalencia de LPV en genes del complemento y/o C3NeF y probablemente niveles de C3 y SC5b-9 séricos normales. Esto último sumado a una tinción glomerular brillante C3 sugiere una activación local del complemento en fase sólida en las células glomerulares o a lo largo

de la membrana basal glomerular. Se cree que en este grupo hay un bajo nivel de activación del complemento con depósito glomerular continuo de moléculas del complemento, lo que conduce a una lesión subclínica y crónica, que puede progresar hasta un daño irreversible.

Los grupos recientemente descritos pueden ser útiles para definir mejor los mecanismos moleculares multifacéticos que subyacen a C3GN/IC-GNMP, para predecir el riesgo de enfermedad renal crónica y la respuesta a las terapias anticomplemento.

Si bien faltan estudios randomizados y de gran escala para validar este tipo de enfoque, un estudio independiente con 92 pacientes llevado a cabo por *Nóra Garam et al* (27) confirman, aunque con algunas diferencias con respecto al original, la existencia de estos grupos, cada uno con características específicas y pausibles de tratamientos distintos (28).

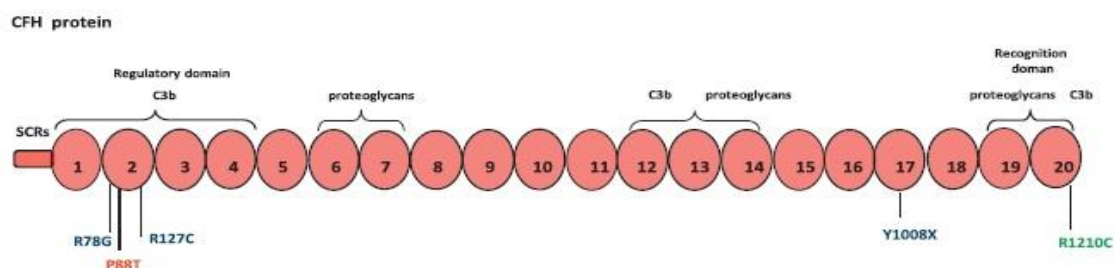
#### IV.5.1 Factores genéticos relacionados a IC-GNMP/C3GN

Entre el 20 – 25% de los pacientes incluidos en este grupo presentan una base genética como factor etiológico. Estas variantes (mutaciones) genéticas afectan principalmente a los genes que codifican para C3, FH, FB, FI y FHRs. Las variantes estructurales (SV) se diferencian en dos grandes grupos según presenten alteración o no de dosis génica. SVs que generan variaciones en el número de copias: deleciones, inserciones, duplicaciones y SVs con variación neutra en el número de copias: inversiones, translocaciones balanceadas. El estudio y conocimientos de estas SVs ha permitido asociarlas a diferentes características fenotípicas, así como con predisposición a enfermedades, ya que afectan la correcta expresión de genes a través de diversos mecanismos. Según las últimas guías del American College of Medical Genetics and Genomics, recomiendan, para el estudio de distintas alteraciones genéticas, sustituir los términos mutación y polimorfismo por el término variante con los siguientes modificadores: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna (29).

##### IV.5.1.1 Variantes del factor H y FHRs

Debido a la organización en tandem de la región genómica de la familia de genes CFH – CFHR, la misma se predispone a reordenamientos genómicos. Las variaciones genéticas en el gen del FH se pueden identificar en pacientes con diagnóstico de IC-GNMP, C3GN o DDD, siendo la mayoría de estas reportadas en forma homocigóticas, así como heterocigóticas compuestas. La localización de las variaciones y los dominios SCR afectados son cruciales por las consecuencias biológicas que producen, ya que pueden dar como resultado la ausencia de esta proteína en el plasma o una proteína con funciones reguladoras defectuosas.

En el estudio de *latropoulos et al* (23) todas las variantes encontradas en este gen se presentan en la región N-Terminal, sobre los dominios 1 – 4 capaces de unirse a C3 (defecto de regulación del



**Imagen 11:** Representación gráfica de las variantes sobre CFH. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. Paraskevas latropoulos. 2016.

complemento en fase fluida, imagen 11), en oposición a las variantes encontradas en pacientes con SUHa que afectan predominantemente a la región C-terminal. Se encontró una asociación como factor de riesgo para el desarrollo de C3GN de la variante V62 CFH. Estos estudios de asociación demostraron que el riesgo para el desarrollo C3GN o IC-GNMP se incrementa solo cuando se encuentran mutaciones específicas asociadas a variantes susceptibles comunes, es decir, las mutaciones por sí solas no son capaces de reproducir la enfermedad. Por lo tanto, es recomendable dentro del estudio genético analizar tanto las variantes ya conocidas capaces del desarrollo de la enfermedad, así como también las variantes que confieren mayor susceptibilidad a la misma.

Para optimizar el análisis de la región de CFH – CFHR en busca de variantes genéticas capaces de alterar el número de copias, se han utilizado distintos métodos, uno de ellos MLPA (amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiplex) ha encontrado una prevalencia del 4% de variantes nuevas y raras que generan variantes estructurales. La duplicación de CFHR1 – CFHR4 se ha encontrado en un 2% de este grupo, pero también, este tipo de variantes se ha encontrado en población sana de control, confirmando que para que se exprese fenotípicamente no solo basta con presentar un solo factor de riesgo (30).

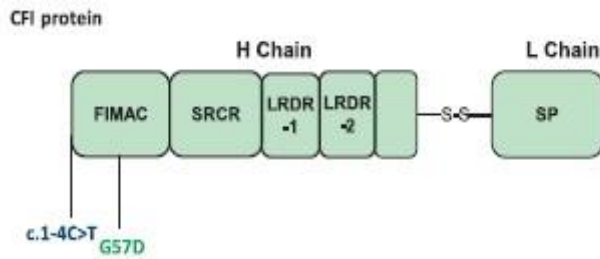
En pacientes con DDD se ha identificado un tipo de reordenamiento genómica que afecta a CFHR4: produce un gen híbrido CFHR3<sub>1-5</sub> – CFHR4<sub>10</sub> que genera una fusión de proteínas FHR3<sub>1,2,3,4</sub> – FHR4<sub>9</sub> que podría competir con fH por la unión tanto con glicosaminoglicanos/ácido siálico como también con fragmentos de C3b en la MGB, esto generaría un aumento de la convertasa de C3, favoreciendo el depósito de material electro denso dentro de ella.

Otro hallazgo dentro de esta región es la delección CFH, CFHR3 y CFHR1 en paciente con IC – GNMP que se presentan con bajos niveles de C3 y fH en plasma. Esta delección produciría una alteración de la regulación en fase fluida de la VA que perpetúa la respuesta inflamatoria del complemento iniciada por la vía clásica (30).

En una cohorte de 120 pacientes con diagnóstico de IC – GNMP/C3GN y 85 individuos como grupo de control sano, se encontró que el 12.6% era portador de variaciones en el CFHR5. Las mismas se reportan como variaciones de cambio de marco o variaciones sin sentido afectado distintos SCR, algunas de ellas afectando los dominios de reconocimiento de ligando SCR 6 – 7. Sin embargo, no se pudo demostrar la influencia de estas variantes en cuanto a si alteran el proceso de reconocimiento a ligandos ni la capacidad para dimerización que posee FHR5. En cambio, si demostraron la asociación entre bajos niveles séricos de FHR5 e hipocomplementemia (31).

#### **IV.5.1.2 Variantes del factor I**

La deficiencia de este factor conduce a una desenfrenada amplificación de la vía alterna y a una disminución de los componentes del sistema secundaria a consumo con distintas consecuencias fenotípicas. Cuando esta deficiencia es absoluta, lo cual es muy raro, se observa una marcada asociación con enfermedades infecciosas, glomerulopatías y enfermedades autoinmunes, por el contrario, cuando se presenta en forma parcial (más frecuente) conduce a la desregulación de la vía alterna y predispone para enfermedades mediadas por complemento: C3GN y síndrome Urémico Hemolítico atípico (aSUH).

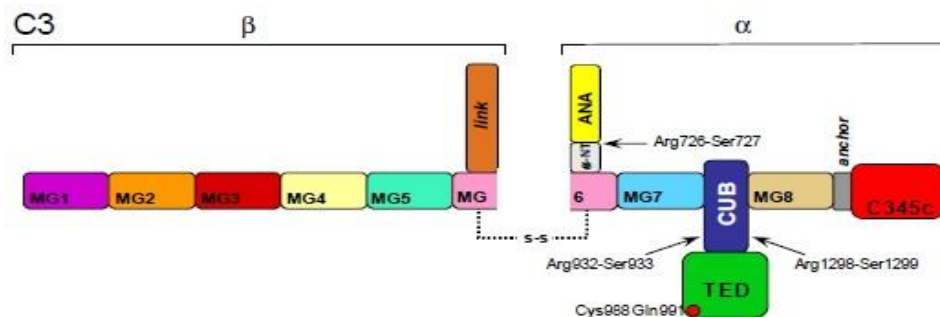


**Imagen 12:** Representación gráfica de las variantes sobre CFI. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. Paraskevas Iatropoulos. 2016.

Se pueden distinguir dos tipos de variantes: tipo I con pérdida de función y tipo II (imagen 12). El hallazgo de este tipo de variantes confiere mayor riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, aunque se requieren de estudios funcionales para determinar el impacto de las mismas sobre el fenotipo de la enfermedad (21).

#### IV.5.1.3 Variantes de C3

El C3 es el componente más abundante del complemento (700 – 1200 µg/ml). Es una proteína globular de 190 KDa cuya forma secretada está compuesta por dos cadenas, α y β, de 110 y 75 KDa respectivamente, conectadas por un puente disulfuro. Las dos cadenas de C3, α y β, se organizan en 13 dominios perfectamente diferenciados (imagen 13). Ambas cadenas configuran un núcleo compuesto por 8 dominios macroglobulina (MG 1-8), que forman un anillo. En la región N - terminal de la cadena alfa, un dominio anafilotoxina (ANA o C3a), liberado tras el corte proteolítico de C3 a C3b; un dominio denominado CUB que conecta el anillo de MG con un dominio que contiene el enlace tioéster (TED); y en la región C - terminal de la misma cadena el dominio C345c. La escisión del fragmento C3a, exclusivo de C3, genera el dominio α-NT, que será funcional en C3b.



**Imagen 13:** Estructura de C3. Diagrama representado de forma lineal las cadenas alfa y beta, conteniendo los 13 dominios de la molécula de C3.

#### IV.5.2 Factores adquiridos relacionados a IC-GNMP/C3GN

Los factores adquiridos más comunes que podemos encontrar en este grupo de pacientes son los “factores nefríticos”, los cuales se definen como un grupo heterogéneo de auto – anticuerpos (IgG e IgM) capaces de unirse a neoepítopes específicos sobre las distintas convertasas. El primer factor nefrítico descubierto se denominó C3Nef dada su capacidad para estabilizar la convertasa de C3, así mismo en estudios posteriores se encontraron nuevos factores con capacidades de estabilización distinta, C5Nef que actúa sobre la convertasa C5 y C4Nef sobre convertasa C3/C5 de la vía clásica o de las lectinas (3) (imagen 14).

El anticuerpo mejor caracterizado y estudiado, dada la mayor prevalencia entre los pacientes es C3Nef. Se encuentra presente en hasta un 50% en pacientes con C3GN o GNMP – IC, aumentando

hasta un 80% en pacientes con DDD (13) (32). Su mecanismo de acción es la estabilización del complejo de convertasa C3 (tanto en fase fluída como unido a superficies), reconociendo neoepitopes en este complejo de convertasa en su totalidad, sin tener actividad alguna sobre sus componentes por separados, previniendo tanto la desintegración espontánea como así también la mediada por fH (acción dual). Otra característica distintiva de este anticuerpo es la relación y afinidad con properdina, de esta manera se diferencian dos tipos distintos: C3Nef dependiente de properdina para la estabilización de la convertasa de C3, se asocia a bajos niveles de C3 y altos niveles de sC5b-9 y C3Nef independiente de properdina para la estabilización de la convertasa de C3 que presenta consumo de C3 con niveles normales de la vía terminal. Estos distintos mecanismos de desregulación determinan perfiles de complemento que refleja la capacidad de escisión de C5 con la consecuente activación de la convertasa de C5 y de la vía terminal en los dependientes de properdina (13).

En un estudio reciente, *Marinozzi et al*, identificaron a través de un novedoso ensayo, anticuerpos capaces de estabilizar la convertasa de C5 de la vía alterna, a los cuales llamaron C5Nef. Se piensa que este tipo de anticuerpo estaría muy relacionado a los C3Nef properdina dependiente con actividad sobre la convertasa de C5. Se los han encontrado en forma aislada (10%) o asociada a otros factores nefríticos (39%).

Los anticuerpos que reconocen la convertasa de C3 de la vía clásica y/o lectinas se denominan C4Nef. Actúan prolongando su vida media también en forma dual, previniendo la desintegración espontánea, como también la mediada por CR1 y DAF. Esta clase de anticuerpo se asocia con mayor prevalencia en pacientes con GN post infecciosas y lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, en estudios recientes se han identificado en hasta un 3% de pacientes con C3GN (33). Más aun, se ha observado la coexistencia de C3Nef y C4Nef en determinados pacientes, estos casos de doble anticuerpos presentan mayor descenso de C3 con consumo de componentes terminales, lo que sugiere un efecto sinérgico de estas dos clases de anticuerpos (32).

	<b>Epitope</b>	<b>Clinical association (frequency)</b>
C3Nef	Neoepitope on assembled C3 convertase of the AP (C3bBb)	C3GN (40–50%) and DDD (70–80%) (7, 24, 25, 33, 34) IC-MPGN (40–50%) (34, 35) APL (70–80%) (36, 37) SLE*
C4Nef	Neoepitope on assembled C3/C5 convertase of the CP/LP (C4b2a or C4b2aC3b)	C3G and IC-MPGN (3–9%) (38–40) SLE*
C5Nef	Neoepitope on assembled C5 convertase of the AP (C3bBbC3bP)	C3GN (67%) and DDD (33%) (24)

**Imagen 14:** Especificidad y asociaciones clínicas de los factores nefríticos. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. Fernando Corvillo. 2019.

Otros tipos de anticuerpos encontrados y evaluados son los que tienen la capacidad de reconocer en forma aislada alguno de los componentes de la convertasa: se reconocen el Anti – C3b y el anti – fB. *Marinozzi et al*, estudiaron una cohorte de 141 pacientes con diagnóstico de GNMP – IC y GNC3, identificando dichos anticuerpos en el 10% de la muestra. Estos anticuerpos poseen comportamientos diferentes según se encuentren aislados o en forma conjunta. En presencia de auto – anticuerpos Anti C3b el aumento de la actividad de la convertasa C3 es

secundario a una hiperactivación y no a una pérdida de función reguladora del fH. En los autoanticuerpos anti FB se comprobó que poseen la capacidad de reaccionar no solo a los componentes individuales sino también al fragmento Bb del complejo convertasa C3. A diferencia de los factores nefríticos, no poseen actividad sobre C5, su interacción es a nivel de C3 evidenciado por

estudios que demuestran *in vivo* tinción masiva para C3 sin evidencia de C5b – 9 en biopsias renales (3) (34). En presencia de ambos anticuerpos, el Ac anti C3b aumenta la activación de la vía terminal evidenciado por aumento en los niveles de sC5b- 9, esto demuestra que la sinergia entre ambos anticuerpos induce un cambio de sustrato hacia C5 convertasa. No se ha estudiado aún el rol de estos anticuerpos sobre la patogenia de la enfermedad, una hipótesis sugiere que se formarían secundariamente a grandes cantidades de productos intermedios del complemento en la circulación debido a un evento o “hit” primario y/u otros factores predisponentes (genéticos o adquiridos) (32).

Un dato a destacar con respecto al anticuerpo anti fB es su vinculación GN post infecciosa. *Chauvet et al* demostraron que la desregulación de la vía alterna del complemento que se presenta en niños con GN post infecciosas era secundaria, en un 90%, a la presencia de auto anticuerpos (en la mayoría Ig G1) transitorios contra el fB. Observaron que el título de los mismos se correlaciona con el nivel de hipocomplementemia y que su desaparición se asocia con normalización en los niveles de C3 y sC5b – 9. Los mecanismos a través de los cuales se genera este anticuerpo no están claros aún. En oposición a *Marinozzi et al*, en este estudio se probó que reconocen al fB intacto o nativo siendo incapaces de reconocer neoepitopes en el complejo convertasa una vez formada. Un uso interesante de estos anticuerpos es su utilización como herramienta diagnóstica para diferenciar pacientes que se beneficiarían con una terapia distinta dado su mayor riesgo de progresión que confiere peor pronóstico renal (35).

Finalmente, hablaremos sobre los anticuerpos anti factor H. Si bien se ha demostrado su asociación con el síndrome urémico hemolítico atípico, también se lo encuentra, aunque en un porcentaje mucho menor, en pacientes con GNMP – IC y GNC3. En este último grupo de pacientes y en oposición a los pacientes afectados de SUHa, se ha identificado a la región del FH que reconocen los anticuerpos, situándola en el dominio N-terminal (responsable de la actividad reguladora), y se ha comprobado que la fracción IgG provoca una desregulación de la vía alterna secundaria al bloqueo específicamente de la actividad cofactora del FH sobre el FI. Por otro lado, en la gammapatía monoclonal se observó un paciente portador de un mini - autoanticuerpo anti-FH monoclonal y también en aproximadamente el 50 % de los pacientes adultos que desarrollaron autoanticuerpos anti-FH. El hallazgo de que los autoanticuerpos anti-FH aislados de estos pacientes tenían la misma cadena ligera que la Ig monoclonal sugirió que la inmunoglobulina monoclonal puede causar la reactividad anti-FH, por lo tanto, las gammapatías monoclonales pueden favorecer la producción de una cadena ligera dirigida contra la FH o de IgG anti-FH completas. Se sugiere la detección de la presencia de gammapatía monoclonal para pacientes adultos con IC-MPGN o C3GN y autoanticuerpos anti-FH (32).

### **IV.5.3 ¿Cómo detectar factores nefríticos en suero?**

En la actualidad existen distintos métodos (imagen 15) a través de los cuales se detectan estos anticuerpos, se cuenta con distintas técnicas que se basan en principios diferentes. Por un lado, los ensayos de unión, que se basan en la medición de la capacidad de estos anticuerpos de unirse a una convertasa pre - formada, y por otro lado, ensayos funcionales que miden la actividad de las distintas convertasas en presencia de una muestra sospechosa de contener estos anticuerpos.

#### **IV.5.3.1 Ensayos de unión**

Los ensayos de unión se basan en la reconstitución del complejo de convertasa a partir de componentes purificados en superficies artificiales como microplacas o chips con biosensores (imagen 13). Su objetivo es identificar el ligando que se une al complejo convertasa, y para ello, se inmoviliza C3b en la superficie de la placa y se agrega factor B y factor D para formar la convertasa. Los ensayos de unión más populares son los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) para detectar

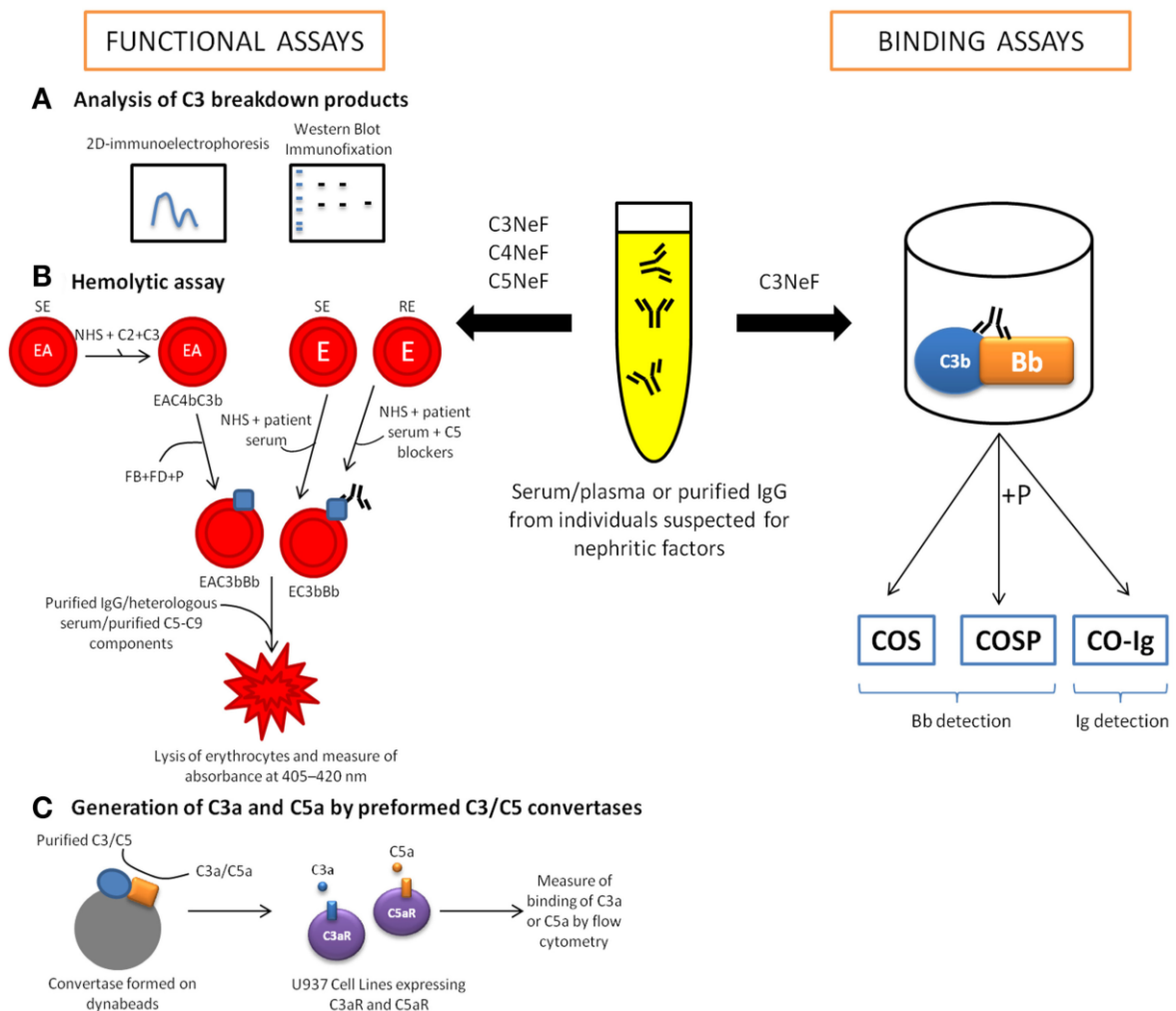
inmunoglobulinas unidas al complejo convertasa preformado (CO-Ig), sin embargo, tales ensayos podrían no identificar los factores de activación que no son Ig C3. Otra versión del ensayo de unión basado en ELISA, el llamado ensayo de estabilización C3NeF (COS), detecta fragmentos Bb unidos a la placa con un anticuerpo policlonal. El ensayo COS, como los ensayos que detectan Igs unidas a convertasa, comienza con la deposición de C3b seguida de la adición de suero de prueba o fracción de Ig purificada junto con FB, FD y, opcionalmente, P (ensayo COS-P). La detección de fragmentos Bb en la superficie de la placa recubierta con C3b, indica la presencia de AP convertasa, que normalmente se descompone en cuestión de minutos cuando no hay ningún agente estabilizador presente.

#### **IV.5.3.2 Ensayos funcionales: ensayos hemolíticos**

Muchos de estos ensayos funcionales que miden el efecto de la actividad enzimática utilizan glóbulos rojos porque proporcionan una lectura fácil: la liberación de hemoglobina, que se puede cuantificar fácilmente midiendo la absorbancia a 405–420 nm. La regla general es que después de la deposición de convertasas activas, la adición de un suero heterólogo (suero de cobayo, que es capaz de formar MAC en convertasas humanas pero ofrece una actividad limitada de proteínas reguladoras) o componentes purificados de la vía terminal diluidos en EDTA, generará sitios líticos.

Los ensayos que utilizan convertasas C3/C5 ensambladas a partir de componentes purificados permiten el análisis de las tres vías del complemento. En el primer paso, se deposita el complejo C1 seguido de C4, que se une covalentemente a la membrana. Luego, se agrega C2 junto con la muestra de prueba y, después de la incubación, la mezcla se lava y se reemplaza por suero de cobayo o rata en tampón EDTA. Este diseño experimental permite la medición de la actividad convertasa de la vía clásica y de las lectinas, mientras que la adición de moléculas C3 junto con C2 permite la formación de convertasa C5. La unión covalente de C3b va seguida de la eliminación de C1 y C2 unidos de forma no covalente mediante una incubación. Más tarde, se agregan FB, FD y P, formando así la convertasa de la vía alterna. Después de este paso, las Ig purificadas de los pacientes se utilizan para evaluar la capacidad de los factores nefríticos. Este método no puede garantizar una distinción clara entre la actividad convertasa C3 y C5 de la vía alterna, pero tales intentos se pueden realizar valorando C3 y, por lo tanto, manipulando la densidad de C3b o desarrollando sitios líticos mezclando componentes C5-C9 purificados  $\pm$  C3.

Por otro lado, en los ensayos funcionales que utilizan suero, la formación de convertasas a partir de componentes del complemento aislados, permite el análisis de la fracción de Ig purificada de un individuo con sospecha de poseer factores nefríticos. Una desventaja de este procedimiento, es la imposibilidad de reproducir el contexto fisiológico, en donde pueda existir algún factor extrínseco que pudiera modificar la actividad de la convertasa (3).



**Imagen 15:** Herramientas diagnósticas para la detección de factores nefríticos. Las principales herramientas para la detección de la actividad de los NF son los ensayos hemolíticos. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. Fernando Corvillo. 2019.

## IV.6 Epidemiología

Las GNC3 son consideradas enfermedades raras. Tanto en Estados Unidos como en España, la incidencia se estima entre 1 – 3 casos por millón de habitantes por año, siendo la GNC3 más frecuente que la DDD. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Australia y Estados Unidos, se observó el patrón MPGN en aproximadamente el 2% de los pacientes con glomerulonefritis confirmada por biopsia, disminuyendo su incidencia con respecto a datos previos que informaban 7%. Representa la cuarta causa de enfermedad renal crónica terminal de causa glomerular. En cuanto a la GNMP idiopática, un informe reciente de Japón mostró una incidencia del 1,2% en un total de 6.369 biopsias renales (36). Estas son más prevalentes en población infantil y adultos jóvenes, frente a las formas secundarias que se diagnostican con más frecuencia en la edad adulta. En Argentina no se cuenta con estadísticas para demostrar incidencia ni prevalencia.

## IV.7 Presentación clínica

La presentación clínica en este grupo de pacientes es heterogénea. El espectro de manifestaciones clínicas va desde una anomalía urinaria asintomática hasta casos de rápida evolución llevando a enfermedad renal crónica terminal (37).

En IC – GNMP idiopática el síndrome nefrótico seguido por el síndrome nefrítico representan la mayoría de los casos. La hipertensión arterial está presente en hasta un 70% de los casos (38). Los pacientes con diagnóstico de C3GN típicamente se presentan como síndrome nefrótico hasta en el 30-50% de los casos, síndrome nefrítico e incluso anormalidades urinarias aisladas en forma de proteinuria no nefrótica o microhematuria. En cuanto a la función renal en el momento del debut tampoco es constante, pueden presentar desde una función renal normal hasta un fracaso renal agudo grave en el contexto de un síndrome nefrítico, sin embargo, lo habitual es un deterioro leve de la función renal (39). En ambos casos el inicio de las manifestaciones puede estar precedido por un evento desencadenante, en la mayoría de los casos infeccioso.

Además, C3GN se asocia con manifestaciones extra renales, la lipodistrofia parcial adquirida que se caracteriza por la pérdida progresiva y simétrica de grasa subcutánea a nivel facial, cuello, extremidades superiores, tórax y abdomen, en una secuencia cefalocaudal que respeta las extremidades inferiores y puede preceder por años a la enfermedad renal, y la degeneración macular consistente en una atrofia retiniana con drusas y depósitos con o sin hemorragias, que se traduce en una pérdida progresiva de visión nocturna, ambas presumiblemente secundaria a la activación del complemento. Generalmente aparecen en la edad adulta temprana, ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes con DDD y C3GN y no tienen correlación con la gravedad de la enfermedad renal.

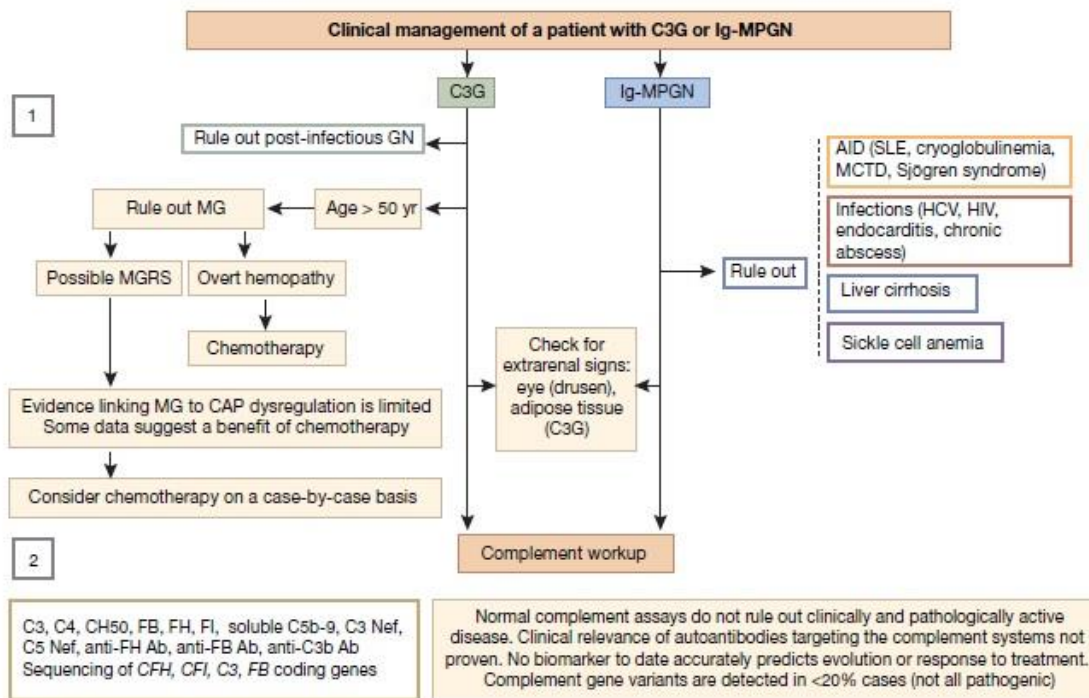
La hipocomplementemia de C3 es una característica que se observa en hasta un 60% de los pacientes, siendo más común en DDD frente a C3GN. No se ha demostrado que los niveles de complemento se correlacionen con la gravedad de la enfermedad (40).

En el estudio de cohorte Japonés del 2021, donde evalúan pacientes con IC – GNMP y C3GN, se observó que los pacientes con diagnóstico de IC – GNMP presentaban mayor grado de hipertensión arterial, proteinuria, peor función renal y menor albuminemia en comparación con los pacientes C3GN. En este último grupo de pacientes se observaban niveles más bajos de C3, C4 y CH50 al momento del diagnóstico. No hubo diferencias en cuanto a sexo, índice de masa corporal, grado de hematuria y características en la microscopia óptica (41).

#### **IV.8 Diagnósticos diferenciales y evaluación de pacientes sospechosos**

Si bien para el diagnóstico definitivo es imprescindible la realización de una biopsia renal, el estudio serológico del complemento, la búsqueda de auto anticuerpos y eventualmente estudios genéticos nos aportan información útil para evaluar el grado de compromiso de la enfermedad, así como para el seguimiento a lo largo del tratamiento.

En el algoritmo (imagen 16) de estudio para el diagnóstico diferencial de los pacientes con IC – GNMP y C3GN, *Fakhouri et al* proponen en primera instancia descartar patologías asociadas a las antes mencionadas. En los pacientes con GN mediadas por inmunocomplejos sugiere descartar formas secundarias de GNMP: infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas y gammapatías monoclonales. Por el contrario, en pacientes con C3GN, primero intentar descartar GN post infecciosa, sobre todo en niños, aunque también se observa en adultos con GN post infecciosas atípica. Las gammapatías monoclonales también se consideran asociadas a C3GN sobre todo cuando se presentan en mayores de 50 años (42).



**Imagen 16:** Algoritmo para estudio y diagnóstico diferencial de pacientes con IC – GNMP y C3GN. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Fakhouri F. 2020.

Teniendo en cuenta este algoritmo diagnóstico, haremos hincapié en dos enfermedades que se deben descartar tanto en C3GN como en IC – GNMP.

Con respecto al diagnóstico diferencial con las glomerulonefritis post infecciosas, hay varios puntos a desarrollar para poder entender por qué se debe descartar la misma etiología en procesos con distintos mecanismos fisiopatológicos que producen afectación renal.

Desde hace varios años, se introdujo el concepto de “glomerulonefritis asociada a infecciones”, el cual intenta unificar el compromiso renal secundario a infecciones independientemente de la etiología. Bajo este término se engloban los patógenos más comunes asociados con manifestaciones renales como Streptococos y Staphylococos, así también como bacterias Gram negativas y parásitos sin tener en cuenta infecciones virales (43).

El daño glomerular observado en todas las glomerulonefritis asociadas a infecciones se cree son inmunomediadas, aunque los mecanismos precisos a través de los cuales se produce este daño no están del todo claros aún. Se han investigado distintas teorías, como por ejemplo el depósito glomerular de inmunocomplejos preformados circulantes, la formación in situ de inmunocomplejos formados contra antígenos catiónicos bacterianos implantados o a través de mimetismo molecular contra antígenos glomerulares intrínsecos, la formación in situ de antígenos catiónicos bacterianos circulantes capaces de activar el complemento a través de la vía de las lectinas o de la vía alterna independientemente de la presencia de inmunoglobulinas (44), y por último la formación de superantígenos que pueden reaccionar directamente con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II sin la necesidad de la intervención de las células presentadoras de antígenos con activación posterior de células T.

El prototipo de las glomerulonefritis asociadas a infecciones es la glomerulonefritis post streptocócica, en la cual después de un período de latencia desde el inicio de la infección (respiratoria o en piel), se produce una injuria renal. La activación del complemento es un evento central en la patogénesis de la misma. A través de distintos estudios, se comprobó que, en esta activación, juegan un rol fundamental tanto la vía alterna como la vía de las lectinas, sin participación de la vía clásica, ya que la misma está suprimida por evasinas de unión a quimiocinas secretadas por el *Streptococcus* y por proteínas en la superficie estreptocócica. La presencia de antígenos nefritogénicos también se relacionan con la activación directa de la vía alterna (45). Actualmente se considera a la glomerulonefritis post streptocócica como parte del espectro de las C3GN, vinculada a una desregulación transitoria de la vía alterna del complemento secundaria a la presencia de anticuerpos anti fB con buen pronóstico de sobrevida renal. Histológicamente, puede ser difícil de distinguirla de C3GN. En pacientes con positividad glomerular aislada para C3, las siguientes características favorecerían a C3GN sobre GNAI: falta de evidencia clínica de infección; C3 persistentemente bajo durante más de 3 meses; glomerulonefritis persistentemente activa durante más de 3 meses; patrón MPGN; o grandes depósitos mesangiales, intramembranosos o subendoteliales. Por todo lo expuesto, se requiere de un seguimiento durante un período mínimo de 3 meses para poder excluir a las GNPI y catalogarla como C3GN (42).

Otra de las patologías para tener en cuenta a la hora de los diagnósticos diferenciales, es la detección de gammapatías monoclonales. Las mismas consisten en un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la proliferación clonal de linfocitos B con secreción de Ig que se detectan en suero o en orina. La terminología MGRS se utiliza para denotar una gammapatía monoclonal de significado indeterminado que se asocia con una enfermedad renal. El estudio llevado a cabo por *Ravindran et al* muestra la alta prevalencia de Ig monoclonales en pacientes con C3GN, en particular en pacientes mayores de 50 años, siendo 16 veces más frecuentes que en la población general. La evaluación de la vía alterna del complemento muestra una prevalencia del 46% en la presencia de auto – anticuerpos, sobre todo C3Nef y en menor frecuencia anti fH, pero no muestra variaciones/mutaciones genéticas. Aunque todavía no se sabe con exactitud el rol de las Ig en la patogenia de la enfermedad, los distintos estudios sugieren que las mismas actuarían como auto – anticuerpos contra la convertasa de C3 o algún otro componente (CFH) provocando la hiperactividad de la vía (46). Así mismo, en ocasiones no se logra encontrar ninguna alteración en la vía alterna, por lo que se piensa que tal vez existiría otro mecanismo, hasta ahora desconocido, a través del cual las Ig monoclonales producen daño renal. *Chauvet et al* demostraron que la buena respuesta hematológica al tratamiento quimioterápico en estos pacientes se asocia con la recuperación en los niveles de C3 plasmáticos, sugiriendo la utilización de este último como marcador de eficacia en el tratamiento (47).

#### **IV.8.1 Estudios y perfiles del complemento**

En todos los pacientes con sospecha de padecer una GNC3 o IC – GNMP idiopática, es obligatorio el estudio del complemento. A través del mismo obtendremos información relevante en cuanto a la vía predominantemente afectada, la presencia o no de defectos funcionales o cuantitativos en ciertos factores y si un factor del complemento se reduce debido al aumento del consumo o a la reducción de la producción por medio de la cuantificación de los productos de activación, que en última instancia da una estimación del estado de activación de las vías.

Según el algoritmo de *Fakhouri et al*, el siguiente paso es el estudio del complemento. En primer lugar, determinar la actividad de la vía alterna a través del dosaje de los niveles de C3 y C4. Un C3 bajo con C4 normal, lo que es característico de activación de la vía alterna del complemento se

encuentra en hasta un 50% de los pacientes durante la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, niveles normales de C3 con reducción de C4 no descarta el diagnóstico (48). La medición de fB, proteína exclusiva de la vía alterna informa sobre la vía que activamente está consumiendo C3, una reducción en sus niveles sumado al aumento de sus productos de activación sugiere que el consumo de C3 es secundario a la activación de la vía alterna. Parece más conveniente la medición de Bb sobre fB, ya que los niveles de fB se encuentran frecuentemente en rango normal. Los niveles de properdina se encuentran significativamente más bajos en pacientes con C3GN en comparación con el grupo de control, y más específicamente cuando se comparan pacientes con C3GN y DDD, la properdina tiene a estar significativamente más baja en los primeros, sugiriendo que la generación de C5 convertasa es más activa en C3GN. Por último, el dosaje de sC5b-9, que indirectamente refleja la activación de la C5 convertasa esta incrementada en un 25% y 50% en pacientes con DDD y C3GN respectivamente (42) (49).

El segundo lugar consiste en la búsqueda de autoanticuerpos contra componentes o reguladores del complemento. C3Nef se detecta con mayor frecuencia en DDD y con igual prevalencia en IC – GNMP idiopática como en C3GN. También solicitar C5Nef, Ac anti-factor H, anti-factor B y anti C3.

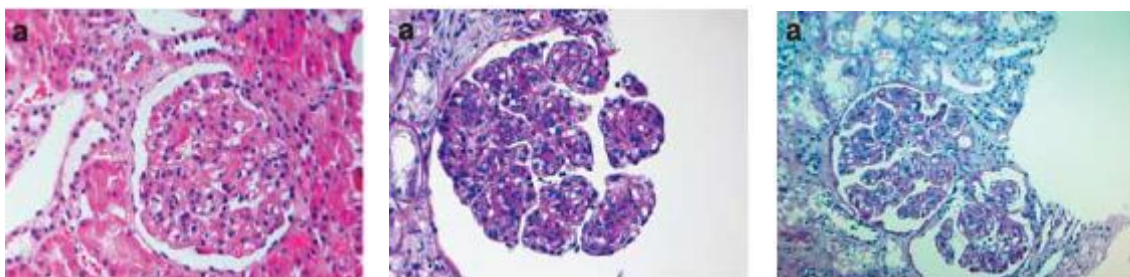
Como paso final de este protocolo, es la búsqueda de variaciones en los genes que codifican a las proteínas constitucionales o reguladoras del complemento. Estas alteraciones genéticas generan una ganancia o pérdida de función en determinados componentes, lo que determina en última instancia la desregulación de la vía (42). Estudios recientes muestran que en un porcentaje de casos no se encuentra ninguna alteración genética, pero si se han observado una variante común en los locus de HLA, lo que sugiere que en estos pacientes la desregulación de la vía alterna podría ser inmunomediada (48).

#### **IV.9 Biopsia renal y anatomía patológica en IC – GNMP y C3GN**

Como ya he mencionado en el apartado de definiciones, consideramos a las glomerulonefritis membrano proliferativo como un patrón morfológico de lesión renal, que se puede presentar como consecuencia de distintas etiologías. Este patrón se caracteriza por dos cambios anatomopatológicos básicos: expansión mesangial secundario al incremento de la matriz mesangial con proliferación de células homónimas e infiltración de células inflamatorias; y engrosamiento de la pared de los vasos capilares, este incremento en la pared de los vasos suele presentarse en forma segmentaria, tiene una apariencia de división o reduplicación de la membrana basal visibles con metenamina de plata (8). Se debe a la producción de material de la membrana basal glomerular entre las proyecciones de citoplasma mesangial y alrededor de ellas que se extiende hacia el espacio subendotelial expandido probablemente en respuesta a la presencia de depósitos de inmunocomplejos y complemento subendoteliales (50). En la inmunofluorescencia, se observa la presencia de depósitos de C3 e inmunoglobulinas principalmente Ig G / Ig M, dependiente de la causa que general este daño también se pueden apreciar productos de la cascada de coagulación o paraproteínas. Por último, en el estudio de la microscopía electrónica encontramos depósitos inmunes más o menos densos distribuidos por toda la arquitectura glomerular.

Habiendo analizado la anatomía patológica general del patrón MP y teniendo en cuenta la clasificación propuesta por *Sethi*, analizaremos la histología de ambos grupos, haciendo hincapié en las similitudes como así también en las diferencias.

La microscopía óptica no muestra hallazgos que resulten característicos para ninguno de los grupos. Ambas se pueden presentar al microscopio óptico con distintas patentes morfológicas (imagen 17). Las más frecuentes son la membrano proliferativa y proliferativa mesangial. También puede existir, aunque en un porcentaje menor (10 – 20%), características de glomerulonefritis exudativa con proliferación endocapilar con o sin presencia de infiltrado de polimorfonucleares. La formación de semilunas (proliferación extracapilar) se observa en un porcentaje mínimo de casos (51), siempre en relación a la respuesta inflamatoria.



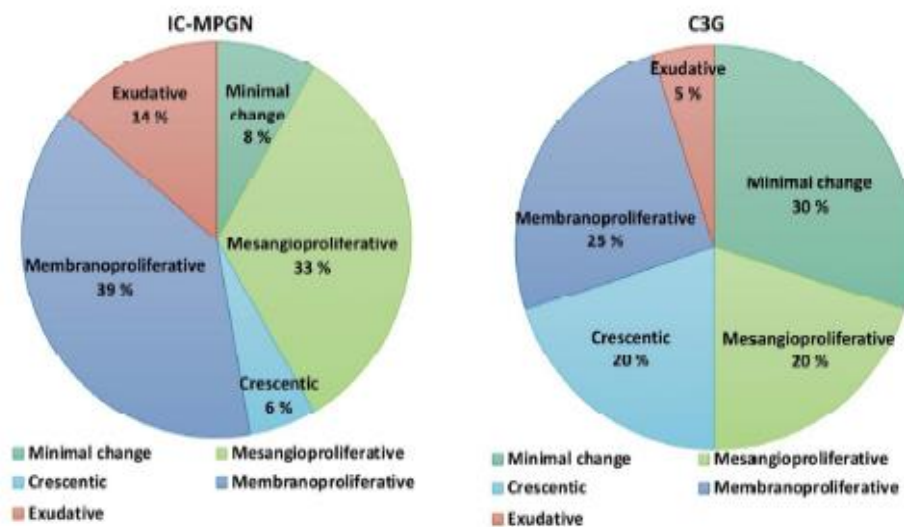
**Imagen 17:** Microscopía óptica: 1. glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN; hematoxilina y eosina). 2. GNMP con proliferación mesangial y endocapilar y paredes capilares engrosadas con formación de doble contorno (ácido periódico de Schiff). 3. Glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) con paredes capilares engrosadas y formación de doble contorno (ácido periódico de Schiff).

En un estudio llevado a cabo por *Kovala et al* en donde comparan las características histológicas encontradas en dos grupos de pacientes distintos, el primero con diagnóstico de IC-GNMP (37 pacientes) y el segundo con diagnóstico de C3GN (23 pacientes) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, solo un mayor porcentaje de fibrosis intersticial en el grupo de C3GN. También encontraron distintos patrones a la microscopia óptica (imagen 18), sin poder predecir o asociar dichas lesiones a requerimientos de terapia de sustitución renal o muerte (36).

Lo distintivo de las C3GN sobre las IC - GNMP se aprecia en la IF, y es en base a estos hallazgos a partir de los cuales se formula la definición de esta patología. Lo característico es la tinción para C3 (fragmento C3c), ya sea en forma exclusiva o dominante ante la presencia de Ig. Esta tinción de C3 sobre cualquier otro reactante debe presentar una magnitud igual o mayor a dos cruces. Se localizan sobre el mesangio, la MGB, y en menor medida en la membrana tubular y capsula de Bowman. El requisito de una diferencia de al menos dos órdenes de magnitud entre la intensidad de tinción de C3 y la de cualquier otro inmunorreactante se deriva de un análisis sistemático de los hallazgos de inmunofluorescencia en una cohorte bien definida de pacientes con biopsia confirmada de C3GN. En IC – GNMP hay depósitos granulares de Ig, sobre todo Ig M e Ig G asociadas a depósitos de C3, los depósitos de IgA son menos frecuentes. En muchos de los casos hay también C4 y C1q.

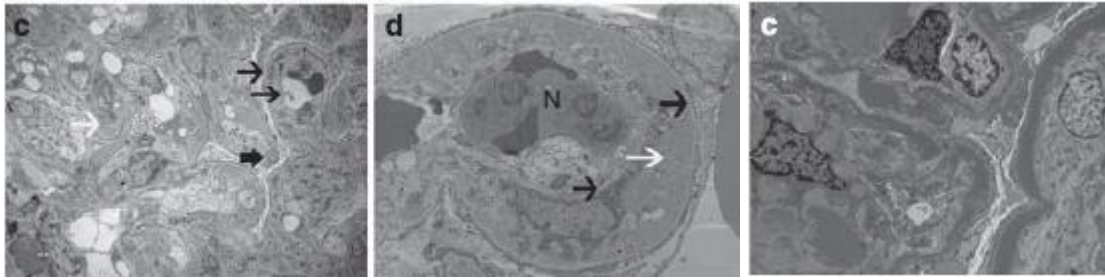
La interpretación de la tinción de los componentes del complemento en las biopsias renales para comprender cómo se activa y determinar que vía está involucrada puede ayudar a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de las terapias dirigidas al complemento. Cada una de ellas tiene una tinción determinada, así ante la activación de la vía clásica se aprecia tinción para Ig, C1q, C4d y C3, en la vía de las lectinas encontramos C3, C4d, algún grado variable de Ig y ausencia de C1q. En la vía alterna solo veremos C3 en ausencia de C1q y C4. Si bien este esquema es atractivo por su simplicidad, no nos permiten distinguir fácilmente lo que sucede cuando se activa más de una de estas vías en una enfermedad determinada (52).

Usando microscopía laser y espectrometría de masa para valorar las proteínas del complemento en biopsias renales se encontró que C3 fue la proteína predominante en todas las formas de glomerulonefritis. Los valores más altos se vieron en C3GN y DDD, aunque valores no despreciables se encontraron en MGRS y en IC – GNMP, demostrando la heterogeneidad de estas últimas. C4 se detectó sobre todo en IC –GNMP y MGRS. C9, marcador del complejo de ataque de membrana, está presente en todos los tipos de glomerulonefritis, excepto en GN asociadas a ANCA, siendo los valores más altos en C3GN. Así mismo se evidenció niveles moderados a altos de ciertas proteínas reguladoras, FHR – 1 y FHR – 5 en todas excepto en GN asociadas a ANCA y en GN asociadas a infecciones (53).



**Imagen 18:** Características morfológicas en microscopía óptica (LM) en pacientes IC-MPGN y C3G. Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Kovala. 2023.

El estudio por microscopía electrónica (imagen 19) demuestra depósitos electro – densos, que se corresponde al C3 detectado por IF. Esta metodología de estudio permite clasificar a las glomerulonefritis medidas por complemento en dos entidades distintas en función de la localización y aspecto morfológico. En la C3GN (propriadamente dicha), al igual que en las IC –GNMP se evidencian depósitos electro – densos en el espacio subendotelial, mesangio y subepiteliales, por el contrario, en la DDD estos depósitos son más densos, de aspecto como cintas discretas en forma de salchicha y se localizan casi exclusivamente en la lámina densa de la MBG, aunque pueden encontrarse también a nivel de la cápsula de Bowman y membrana basal tubular. Otro hallazgo que puede aparecer en grados variables es la presencia de depósitos en la vertiente subepitelial similares a los encontrados en glomerulonefritis postestreptocócica, que podrían corresponder a episodios de exacerbación del daño glomerular inducido por infecciones (51).



**Imagen 19:** Microscopía electrónica: grandes depósitos subendoteliales (flechas blancas), depósito subepitelial ocasional (flecha negra gruesa) con formación de doble contorno (flechas negras delgadas). Abundantes depósitos densos a lo largo de las membranas basales glomerulares y el mesangio. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Sanjeev Sethi. 2012.

#### IV.9.1 Marcadores de utilidad en PBR para diferenciar IC – GNMP y C3GN

La búsqueda de nuevos marcadores que aporten información valiosa a la hora de diferenciar cual es la vía activa se ha incrementado en los últimos años. Se han realizados distintos estudios valorando la tinción de componentes del complemento y su posible contribución al daño renal con resultados dispares (54).

Se ha propuesto la tinción para C5b-9 como marcador de la vía terminal en biopsias renales, sin embargo, hasta el momento no hay evidencia de que la valoración de esta tinción pueda aportar información adicional para determinar el compromiso renal ni como marcador predictivo de respuesta al tratamiento. En un estudio donde se valoraba esta tinción en pacientes con IC – GNMP secundaria a LES, no se pudo diferenciar entre lesiones activas y crónicas y además permanecía positivo meses e incluso años posteriores a la remisión del cuadro (42).

C4d, producto de degradación secundario a la activación de C4 ya sea por la vía clásica de las lectinas también se ha valorado. Se parte de la hipótesis de que la tinción glomerular positiva para C4d sirva como marcador para las GN mediadas por inmunocomplejos. Los resultados han sido contradictorios. Se comprobó que la tinción para C4d es positiva en estas últimas, excepto en pacientes con nefropatía por Ig A y que es negativa en un 80% en pacientes con C3GN, el 20% restante presenta positividad, aunque solo en trazas (55). Esta positividad en la detección de C4d en pacientes con C3GN podría reflejar la activación de la vía clásica o de las lectinas en algún punto de la evolución de la enfermedad (48). Todo lo expuesto sugiere que la tinción negativa para C4d sirve como una herramienta auxiliar en el diagnóstico de C3GN, en especial para DDD, mientras que la positividad sirve como marcador para las GN por inmunocomplejos (56). También es de utilidad como marcador para inmunoglobulinas enmascaradas ante la presencia de positividad para C4d en pacientes con diagnóstico de C3GN.

#### IV.9.2 Índices de actividad/cronicidad y asociaciones histológicas predictores de progresión

Para determinar el pronóstico de supervivencia renal, se realizaron distintos estudios en la búsqueda de relación entre ciertas características histológicas con la progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) (57) (58). *Lomax-Browne et al* reevaluaron biopsias de pacientes con IC –

Component	Definition	Score
<b>(A) Activity score, 0–21</b>		
Mesangial hypercellularity	% glomeruli with >3 mesangial cells per mesangial area	0 = none 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Endocapillary proliferation	% glomeruli with an increased number of cells within glomerular capillary lumina, causing luminal narrowing	0 = none 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Membranoproliferative morphology	% glomeruli with GBM duplication with or without endocapillary proliferation	0 = none 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Leukocyte infiltration	% glomeruli with glomerular capillary infiltration by $\geq 3$ neutrophils and/or macrophages	0 = none 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Crescent formation	% glomeruli with cellular and/or fibrocellular crescents	0 = none 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%
Fibrinoid necrosis	% glomeruli with presence of $\geq 2$ of fibrin, karyorrhexis, and GBM rupture	0 = none 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%
Interstitial inflammation	% cortical tubulointerstitial area with inflammation in non-fibrotic cortex	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
<b>(B) Chronicity score, 0–10</b>		
Glomerulosclerosis	% glomeruli with global and segmental sclerosis	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Tubular atrophy	% cortical tubulointerstitial area involved with tubular atrophy	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Interstitial fibrosis	% cortical tubulointerstitial area involved with interstitial fibrosis	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Arterio- and arteriosclerosis	Intimal thickening $\geq$ thickness of media	0 = absent 1 = present

GBM, glomerular basement membrane.

**Imagen 20:** Índice histológico para C3GN. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy Andrew S. Bomback. 2018.

(61) en un intento para validar este índice histológico para C3GN, el grado de cronicidad en la biopsia renal evaluado mediante el índice histológico con un puntaje mayor a 4 representa el factor pronóstico histológico más importante de progresión a enfermedad renal crónica terminal (62). Este mismo grupo de trabajo analizaron la asociación entre el cambio longitudinal en la proteinuria con el riesgo de progresión enfermedad renal crónica terminal. Una reducción del 50% de la proteinuria durante los primeros 6 o 12 meses desde el diagnóstico se asocia con un menor riesgo de este resultado. Por tanto, la evaluación del cambio en la proteinuria a lo largo del tiempo puede proporcionar a los médicos una predicción dinámica de la evolución de la enfermedad. Sería útil la medición de la proteinuria en cada visita clínica para establecer la trayectoria de este parámetro a lo largo del tiempo y ayudar a optimizar el tratamiento (63).

GNMP y C3GN en un análisis retrospectivo, caracterizando a las lesiones renales en dos grupos: lesiones activas, que indican inflamación e incluyen proliferación mesangial, hiper celularidad endocapilar (con o sin oclusión de luces capilares), infiltración por neutrófilos y semilunas celulares y fibro – celulares y lesiones crónicas que abarcan MBG con dobles contornos, glomeruloesclerosis global y por último semilunas fibrosas (57). Demostraron que no existe asociación entre patrones histológicos con progresión a IRCT, pero destacaron que ciertas características histológicas como la fibrosis intersticial/atrofia tubular (IFTA), semilunas celulares y fibro – celulares y esclerosis segmentaria se asocian a mayor riesgo de progresión hacia insuficiencia renal crónica terminal.

El estudio de cohorte americano liderado por *Bomback et al* de la Universidad de Columbia (59) evaluó exclusivamente pacientes con C3GN. Propusieron un índice histológico (imagen 20), el cual intenta medir el grado de actividad y de cronicidad del compromiso renal. Se definieron siete parámetros de actividad y cuatro de cronicidad, y través de la puntuación de éstos, crearon este índice con valor pronóstico (60). Con este estudio demostraron que el puntaje total de cronicidad es un predictor significativo para la progresión a enfermedad renal crónica avanzada, no así el puntaje de actividad.

Según los resultados del grupo español

#### IV.10 Pronóstico y recurrencia post trasplante

IC – GNMP y C3GN son enfermedades raras y heterogéneas, tanto en su presentación clínica como en el pronóstico de supervivencia renal con una progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal dentro de los primeros 10 años después del diagnóstico del 70% y 30 – 50% en niños y adultos respectivamente (57), aunque en algunos trabajos se ha observado que la enfermedad puede continuar estable con algún grado de proteinuria antes de evolucionar hacia la insuficiencia renal. En comparación con otras formas de GN, los pacientes experimentan tasas comparables de supervivencia en diálisis.

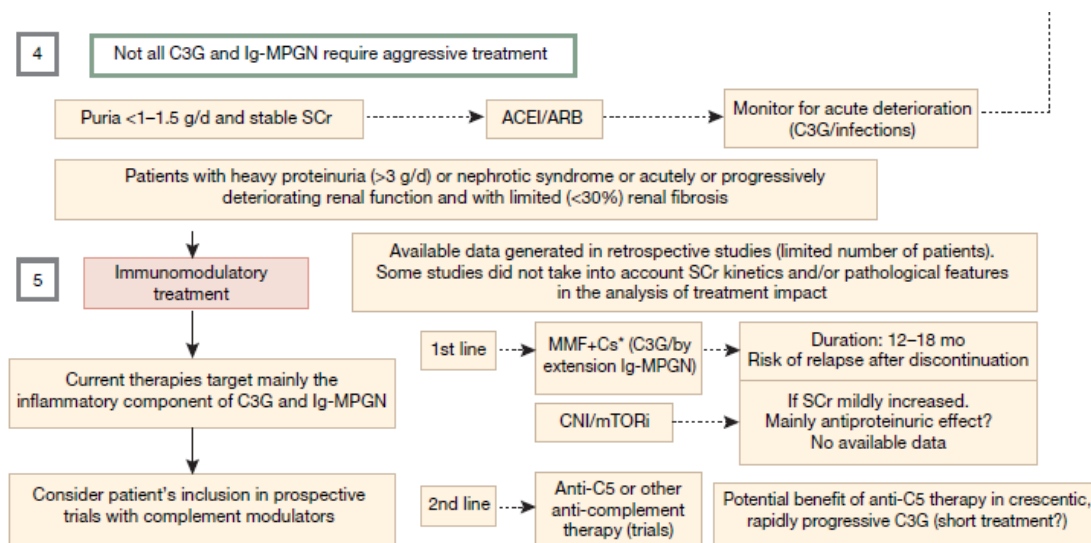
Los pacientes con diagnóstico de C3GN / IC - GNMP presentan alta tasa de recurrencia de enfermedad de base en el injerto (14), y esta recidiva ocurre a pesar del tratamiento inmunosupresor. La incidencia de recurrencia en el post trasplante renal ha sido reportada en pacientes con C3G (60-86%), DDD (55 a 86%) y IC – GNMP (42 a 53%) y se asocia a un elevado índice de pérdida del injerto (34-43% en GNMP-IC y 67–70% en C3G) (37) (64). En estudios retrospectivos se han identificado factores asociados a la recurrencia de la enfermedad que incluyen niveles bajos de C3 al momento del trasplante, la presencia de glomerulonefritis con proliferación extracapilar en riñón nativo, la presencia de un pico monoclonal en proteínograma por electroforesis, el donante genéticamente relacionado y el trasplante preventivo (65). No todas las recurrencias de IC – GNMP y C3GN son clínicamente relevantes y necesariamente conducen a pérdida del injerto. La utilidad clínica de las biopsias de injerto renal en pacientes trasplantados con IC – GNMP y C3GN es incierta ya que, si bien puede ayudar al diagnóstico de recurrencia en un estadio temprano, puede conducir a un sobretratamiento de las recurrencias subclínicas cuando en realidad no existen datos que soporten un tratamiento eficaz (65).

#### IV.11 Esquemas de tratamiento

Un tratamiento óptimo para estas afecciones renales todavía es materia de investigación, aunque se han realizados interesantes avances con el desarrollo de nuevos medicamentos y regímenes. Dada la rareza de las mismas, es difícil la realización de ensayos clínicos randomizados para evaluar las distintas opciones terapéuticas.

Siguiendo el algoritmo propuesto por *Fakhouri et al* para guiar el tratamiento (imagen 21), la decisión de iniciar un tratamiento va a depender del grado de compromiso renal, evaluado mediante la determinación de proteinuria, la función renal y los hallazgos en la biopsia renal. En la última actualización sobre el manejo de las glomerulonefritis elaboradas por KDIGO, desaconsejan el uso de terapia de inmunosupresión de amplio espectro, sino que su intención es la búsqueda de un tratamiento específico en base a los mecanismos patogénicos de daño y dirigido individualmente (11).

El manejo inicial general de estas afecciones es similar a las de cualquier glomerulonefritis que se presente con proteinuria, bajo consumo de sal, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de antagonistas de los receptores de angiotensina II ya sea como antihipertensivos o como antiproteinúricos y tratamiento de la dislipemia. Se ha estudiado que la renina posee la capacidad intrínseca para poder desdoblarse a C3 en C3a y C3b y de esa manera activar o perpetuar la activación de la vía alterna. En un estudio se demostró que el uso de aliskiren se asocia a un descenso de la activación por esa vía con la consecuente disminución de la deposición de C3 y de C5b – 9 en pacientes con DDD, si bien es un dato interesante, se necesitan más estudios para comparar los efectos de los IECA o ARA II con aliskiren (66).



**Imagen 21:** Algoritmo para el tratamiento de pacientes con IC – GNMP y C3GN. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Fakhouri F. 2020.

El uso de inhibidores SGLT2 ha impactado con éxito como agente capaz de enlentecer la progresión de la enfermedad en pacientes renales crónicos (67). Inicialmente estudiado para su uso en pacientes diabéticos y/o cardiopatas, actualmente su estudio se ha extendido como agente antiproteinúrico en pacientes renales crónicos secundario a glomerulonefritis ya sean primarias o secundarias. Esto último se ha demostrado a través de un estudio llevado a cabo por el grupo GLOSEN (68) en el cual evaluaron el efecto antiproteinúrico y su asociación con la tasa de filtración glomerular en pacientes con glomerulopatías primarias y/o secundarias. El uso de iSGLT2 se asoció a una reducción en la proteinuria independientemente de la etiología, siendo mayor en pacientes con índice de masa corporal elevado, específicamente en pacientes con C3GN o IC – GNMP la reducción fue de un 48%, el 69% de los pacientes logró una reducción en la proteinuria igual o mayor al 30%, por último se observó una tendencia a una más lenta declinación en la tasa de filtración glomerular, siendo éstas más evidente en aquellos pacientes que alcanzaron una reducción en la proteinuria igual o mayor al 30%. Otro dato a destacar de este estudio es que los pacientes que presentan niveles de albumina plasmática por debajo del rango normal son menos propensos a lograr una respuesta antiproteinúrica mayor al 30%.

Para pacientes que se presentan con mayor compromiso renal, es decir con proteinuria de rango nefrótico, síndrome nefrótico, rápido deterioro de la función renal o fibrosis en menos del 30% de la biopsia, se necesita un tratamiento más energético (42). En este sentido, el objetivo del

tratamiento es actuar sobre las lesiones activas secundarias a inflamación que en parte son mediadas por la activación de C5. Los pacientes que se presenten con enfermedad renal crónica avanzada y severa fibrosis túbulo intersticial son menos propensos al beneficio de un tratamiento inmunosupresor.

Los dos principales medicamentos evaluados son el uso de corticoides en monoterapia o en combinación con micofenolato mofetil (MMF). Se puede iniciar con cualquiera de dichas drogas y, en función de la respuesta, añadir la segunda. Usualmente se usa prednisona a dosis de 1mg/kg (máximo de 60 – 80mg) por 12 a 16 semanas. Si no se observa una disminución de al menos 30% en la proteinuria se aconseja discontinuar la medicación (11). Cuando la respuesta no es la adecuada, considerar el agregado de micofenolato a dosis de 1g/día y evaluar respuesta por lo menos durante 6 a 12 meses (69).

Desde el 2015, el grupo GLOSEN, viene evaluando el uso de micofenolato solo o en combinación con corticoides. En su primer artículo publicado al respecto, demuestran la buena evolución al tratamiento con MMF asociado a corticoides, sin poder evidenciar si esta asociación pudiese llegar a ser beneficiosa independientemente del mecanismo de daño, ya que en el estudio mencionado la mayoría de los pacientes presentaban C3Nef positivo (70). Siguiendo la misma pauta de tratamiento, el mismo grupo de estudio realiza un segundo ensayo clínico ratificando que esta combinación se asocia a remisión de la enfermedad y a un descenso del riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica terminal, y que este beneficio es independiente de los mecanismos de daño, ya sea que presenten variantes genéticas y/o autoanticuerpos (71). Sin embargo, los pacientes con variantes genéticas en los genes del complemento alcanzarían solo una remisión parcial de la enfermedad, mientras que la remisión completa fue más frecuente observada en las formas mediadas por autoanticuerpos. Avasare et al, en un estudio diferente evidenciaron una mejor respuesta al tratamiento con la misma asociación en pacientes que presentan niveles de MAC elevados (69). Un posible régimen terapéutico con ambas drogas sería: prednisona 0,5 – 1mg/kg/día por una o dos semanas seguidos de un descenso progresivo durante los próximos 3 a 4 meses asociado a MMF 1 – 2gr/día por un periodo mínimo de un año (37).

No hay evidencia suficiente para el uso de ciclofosfamida, anticalcineurínicos, inhibidores mTor. Su indicación está basada por recomendaciones de distintos comités de expertos, sin tener en la actualidad resultados basados en evidencia.

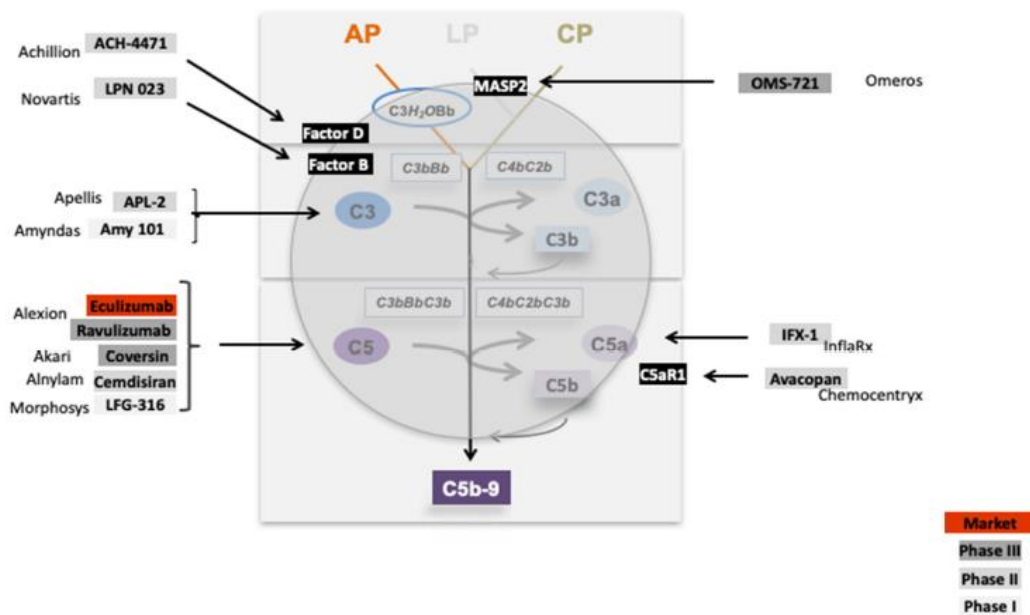
Como segunda línea de tratamiento, se ha evaluado el uso de eculizumab. Su beneficio sería secundario a su capacidad para inhibir el desdoblamiento de C5 y la posterior activación del MAC. Esta hipótesis fue estudiada por *Ruggenti et al* con resultados dispares. Si bien se evidenció un descenso en los niveles de sC5 – 9b plasmáticos, la proteinuria descendió solo en un tercio de los pacientes, esto refleja que el daño es parcialmente mediado por la activación de MAC. También observaron diferencias en función de la positividad o no de C3Nef, donde los pacientes C3Nef positivo presentan una pobre respuesta a este tratamiento (72). Hasta el momento el uso de eculizumab en estos pacientes estaría indicado cuando existe un compromiso rápidamente evolutivo y ante la presencia de proliferación extracapilar (semilunas) o evidencia de MAT en la biopsia renal (73) (74). Estos datos sugieren que eculizumab tendría como principal objetivo la inflamación glomerular.

La evidencia actual no avala el uso de rituximab en pacientes con C3GN. Dado su mecanismo de acción, depletando la producción de células B, se cree que los pacientes C3Nef positivo son los que más se beneficiarían con su uso. La bibliografía es muy limitada y en la actualidad solo se cuenta con

series de casos. Por el contrario, se evidenció una buena respuesta evaluada por disminución de la proteinuria en pacientes con IC – GNMP secundarias o idiopática (75).

#### IV.11.1 Nuevas terapias anti – complemento

A través del mejor entendimiento de la fisiopatología de estas enfermedades y del rol del sistema del complemento, se están llevando a cabo distintos estudios para determinar a qué nivel, dentro de la cascada, es beneficioso bloquear este sistema para conseguir una adecuada respuesta a largo plazo (imagen 22).



**Imagen 22:** Inhibidores del complemento dirigidos a diferentes niveles y pasos de la cascada del complemento. Complement Inhibitors in Clinical Trials for Glomerular Diseases. Zipfel. 2019.

Danicopan, inhibidor del factor D. Se considera un inhibidor proximal ya que bloquea al complemento en sus fases iniciales. El factor D es una serina proteasa con un papel central en la activación de la AP. Específicamente, el factor D cataliza la descomposición del factor B en Bb y Ba; Bb es un componente necesario de la convertasa VA C3. Por lo tanto, la inhibición del factor D reduciría la producción de nueva formación de convertasa C3 y, como tal, reduciría la actividad de la vía alterna (76) (77). Un dato importante a destacar es que la inhibición del fD tendría implicancia o bloquearía la señal de amplificación tanto de la vía clásica como también de las lectinas, sin afectar su funcionalidad en su totalidad (76). En comparación con otros moduladores, presenta mejor perfil frente infecciones, sobre todo cuando se comparan con inhibidores C3 o C5.

Iptacopan, inhibidor del factor B. Su mecanismo de acción es a través de la unión al factor B, no inhibe la formación de la convertasa de C3 sino que evita el desdoblamiento a C3a y C3b, por lo tanto, disminuye su actividad. En un estudio en fase II en pacientes con C3GN se observó normalización en los niveles de C3 a las 12 semanas con reducción de la proteinuria en un 49% y estabilización de la función renal (14).

Pegcetacoplan, se une e inhibe la activación de C3, por lo tanto, inhibe las actividades de las convertasas C3 y C5, incluso en presencia de C3Nef o C5Nef.

Avacopan es un antagonista de C5aR1. Bloquea la interacción de C5a con C5aR1y ejerce una potente acción antiinflamatoria. No afecta la formación del complejo de ataque de membrana.

#### IV.12 Ensayos clínicos con drogas anti-complemento

El descubrimiento de moléculas capaces de inhibir el sistema del complemento es uno de los logros en cuando a terapéutica se refiere más importante en los últimos años. No solo tiene implicancias clínicas sobre enfermedades renales nativos, sino que su abanico se extiende incluso hasta trasplante renal o ante otros desordenes capaces de afectar distintos órganos. La lista de posibles indicaciones para desordenes del complemento con participación renal aumenta a medida que nuevos fármacos se desarrollan y se estudien a través de distintos ensayos clínicos (78).

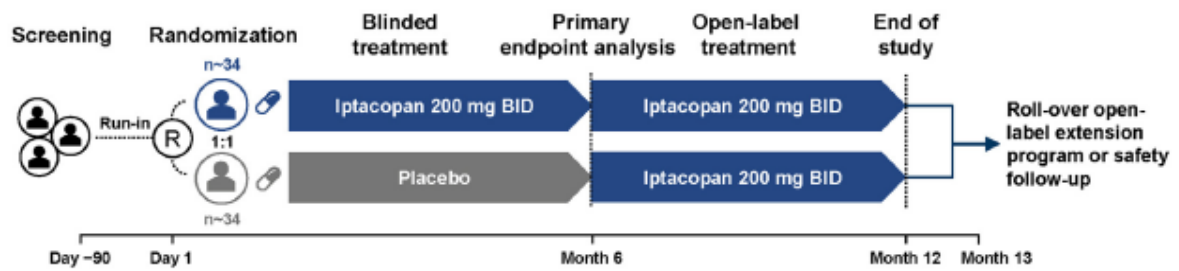
En la imagen 23 se enumeran algunos de los ensayos clínicos que investigan el uso de inhibidores del complemento sobre distintas enfermedades renales. Describiré dos ensayos distintos con proteínas dianas diferentes.

ID number	Acronym/other ID number	Targeted protein	Status	Conditions	Interventions	Phase	Number of patients	Age
NCT02093533	EAGLE 2013-003826-10	C5	Completed	C3G; IC-MPGN	Ecuzimab	2	10	Up to 75 years
NCT03301467	ACCOLADE CL011_168	C5aR1	Active, not recruiting	C3G	Avacopan Placebo	2	88	12 years and older
NCT03369236	ACH471-204	Factor D	Completed	C3G; IC-MPGN	Danicopan Placebo	2	13	17-65 years
NCT03124368	ACH471-201	Factor D	Completed	C3G; IC-MPGN	Danicopan	2	6	16-65 years
NCT03459443	ACH471-205	Factor D	Completed	C3G; IC-MPGN	Danicopan	2	22	17-65 years
NCT03832114	CLNP023X2202	Factor B	Completed	C3G; post-Tx C3G recurrence	Iptacopan	2	27	18-65 years
NCT03955445	CLNP023B12001B Extension study	Factor B	Recruiting	C3G; post-Tx C3G recurrence	Iptacopan	2	27	18 years and older
NCT04817618	APPEAR-C3G CLNP023B12301	Factor B	Recruiting	C3G	Iptacopan Placebo	3	68	18-60 years
NCT03453619	APL2-201	C3	Active, not recruiting	C3G	Pegcetacoplan	2	21	18 years and older
NCT04572854	NOBLE APL2-C3G-204	C3	Recruiting	Post-Tx C3G or IC-MPGN recurrence	Pegcetacoplan	2	12	18 years and older

**Imagen 23:** Ensayos clínicos intervencionistas (fase 2, 3) con inhibidor del complemento en pacientes con C3G y IC-MPGN. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. Noris. 2021.

#### **Ensayo clínico para pacientes con C3GN tratados con Iptacopan (APPEAR-C3G):**

Estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo para evaluar el potencial beneficio del inhibidor del factor B en pacientes con C3GN (79). Se compone de tres períodos (imagen 24): un período inicial de búsqueda de pacientes, seguidos por un segundo período de 6 meses de tratamiento randomizado y doble ciego y por último 6 meses de tratamiento abierto. Criterios de inclusión: mayores de 18 y menores de 60 años, diagnóstico confirmado por biopsia de C3GN, dosis máxima o recomendada de IECA o ARA II por 90 días previos a la randomización, hipocomplementemia para C3, índice proteinuria/creatininuria mayor a 1 gr/gr, clearance de creatinina mayor a 30ml/min, vacunación contra Neisseria Meningitidis, Streptococcus Pneumoniae y Haemophilus influenzae por lo menos dos semanas previas a la primera administración.



**Imagen 24:** Diseño del estudio APPEAR – 3GN. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. Bombach. 2022.

Como consecuencia del diseño del estudio, presenta objetivos distintos según se encuentren en los primeros o en los últimos 6 meses. El objetivo primario durante el primer período es demostrar la superioridad de Iptacopan sobre placebo en reducción de la proteinuria al sexto mes y como objetivo secundario demostrar superioridad de Iptacopan sobre placebo en cuanto a mejoría sobre el clearance de creatinina al sexto mes, reducción en la inflamación glomerular al sexto mes, valorar la fatiga al sexto mes, valorar la seguridad de la droga. Los objetivos durante el segundo período son: la evaluación de la proteinuria a los 12 meses, valoración si hubo reducción en la inflamación glomerular y evaluar el perfil de seguridad.

No hay publicado en la actualidad resultados del mismo ya que todavía se encuentra abierto, con fecha estimativa de cierre para abril de 2026.

## V Resultados:

### V.1 CASO N° 1

Paciente de 17 años de edad, sexo femenino que cursaba internación en otra institución por cuadro de edema bibalpebral y de ambos miembros inferiores de 15 días de evolución. Agrega 24hs previas de la consulta disnea clase funcional II. A su ingreso, presenta registros de hipertensión arterial, edema bibalpebral, escasos rales en ambas bases pulmonares, edemas bilaterales de miembros inferiores hasta rodilla con godet ++. En la analítica se encuentra **falla** renal aguda (urea 109mg/dl, creatinina 1.64mg/dl) y anemia normocítica normocrómica. Se deriva a institución de mayor complejidad para evaluación y tratamiento.

#### Antecedentes personales:

- Internación en 2011 (a los 8 años de edad) por cuadro síndrome nefrítico asociado a proteinuria no nefrótica en contexto de neumonía adquirida en la comunidad y piodermatitis. Por laboratorio se constata anemia leve normocítica normocrómica, hipocomplementemia de C3 con C4 normal. Se interpreta como glomerulonefritis post infecciosa. Realizó tratamiento antibiótico con penicilina G, antihipertensivo con bloqueador de canales de calcio de tipo dihidropiridina (nifedipina) y furosemida a 1mg/kg/dosis. Completa tratamiento, con buena evolución clínica con disminución de edemas, se otorga alta. No presenta controles posteriores.

Al ingreso a nuestra institución presenta TA 160/70, FC 68 lpm, FR 16rpm, se encuentra lúcida, orientada en tiempo y espacio, sin déficit motor ni sensitivo, buena entrada de aire bilateral con rales crepitantes en ambas bases pulmonares, edema bilateral de miembros inferiores hasta rodilla con godet ++.

Se inicia tratamiento antihipertensivo con IECA y bloqueador de canales de calcio y balance negativo. Presenta adecuado descenso de peso diario con buen control de TA. Intercurre con dos registros febriles por lo que se realizan cultivos: hemocultivos x 2 sin rescate bacteriológico y urocultivo que resulta positivo para E. Coli por lo que inicia tratamiento antibiótico dirigido según sensibilidad.

#### Estudios complementarios al momento de la internación (abril 2021)

- Ecografía reno vesical: RD 103 x 58 x 48 mm con ECM 16mm. RI 107 x 44 x 50 mm con ECM 17mm. Sin litos, ni dilatación vía excretora. Vejiga sin repleción al momento del estudio.
- Orina completa: densidad 1018, pH 5, color ámbar, aspecto límpido, proteínas 1.2gr/l, glucosa negativa, urobilina negativa, Hb +++++, nitritos negativos.
- Sedimento urinario especializado: Cilindros hialinos 3 x cpo, células epiteliales aisladas, hematíes mayor a 15/CGA, leucocitos 5/CGA. Eritrocitos dismórficos 2% de la muestra.
- Orina de 24hs: volumen 2400ml, Cl de creatinina 95ml/min, creatininuria 1,3gr/24hs, urea 28,99 gr/24hs, proteinuria 1,4gr/24hs.
- TAC tórax, abdomen y pelvis sin contraste: derrame pleura bilateral con un despegamiento de 23mm a derecha y 18mm a izquierda asociada a atelectasias pasivas en ambas bases. Estructuras vasculares mediastinales normales, corazón y pericardio sin lesiones, aorta

ascendente, cayado y descendente de trayecto y calibres conservados, tráquea, esófago y bronquios fuentes de características normales, estructuras óseas sin alteraciones. Hígado, vesícula biliar, páncreas, glándulas suprarrenales, riñones sin alteraciones. Vejiga con engrosamiento parietal difuso con un espesor máximo de 14mm asociada a realce de la pared interna luego de la administración de contraste que podría corresponder a mucosa hiperémica.

- Ecocardiograma con Doppler: dilatación leve de AI, insuficiencia mitral trivial, insuficiencia tricuspídea leve, VCI dilatada con colapso inspiratorio inferior al 50%, PSAP 29mmHg, FSVI conservada con FEY 65%.
- Laboratorio inmunológico: FAN negativo, ENA negativo, crioglobulinas negativas, Ac anti MBG negativo, ANCA C y P negativos, C3 12 (VN 90 – 180), C4 11 (VN 10 – 40).
- Serologías virales: HIV, VHC, VHB, SarsCov2 no reactivas.

Se interpreta el cuadro como síndrome nefrítico, se realiza punción biopsia renal percutánea.

- Punción biopsia renal percutánea:
  - Adecuada representación cortical con la presencia de treinta (30) formaciones glomerulares parcialmente permeables.
  - Lesión difusa con expansión del mesangio y proliferación de células homónimas con tendencia a la lobulación del flóculo.
  - Con la coloración tricrómica de Masson se aprecian depósitos fucsínófilos mesangiales y en membranas basales capilares.
  - Con coloración argéntica las membranas basales se presentan engrosadas y con desdoblamiento o reduplicación.
  - Túbulos atróficos en un 20% de la muestra con presencia de hematíes en la luz y escasos cilindros hemáticos.
  - Infiltrado mononuclear predominantemente linfoide peritubular.
  - Arterias y arteriolas leve engrosamiento parietal a expensas de la pared media.
  - IF: depósitos granulares mesangiales de C3 ++ también en paredes arteriolas y en segmentos de la capsula de Bowman. IgG e IgM (trazas) a modo de depósitos dispersos.

#### **DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:**

**GLOMERULONEFRITIS CON PATRON MEMBRANO PROLIFERATIVO CON ATROFIA TUBULAR ESTIMATIVA DEL 20% CON IF POSITIVA PARA C3. GLOMERULONEFRITIS C3.**

Dada la buena evolución clínica con buena respuesta al balance negativo con descenso de peso, con normalización de la función renal y con proteinuria menor a 1,5gr/24hs se decide realizar tratamiento de sostén. Se otorga alta hospitalaria.

La paciente no concurre a controles ambulatorios con pérdida de seguimiento.

	03/04/21	04/04/21	05/04/21	06/04/21	07/04/21	09/04/21
Hto (%)	29,7	28,1	30,1	29,7	32,5	31,2
Hb	10,4	9,7	10,5	10,2	11,7	11
GB	14500	12100	11000	9700	15600	11400
Plaquetas	262000	238000	273000	256000	294000	325000
VSG	6					
Glucemia	67	69	129	83	75	84
Urea	116	112	89	69	51	44
Creatinina	1,79	1,33	0,93	0,88	0,78	0,77
Ionograma	137/4,6/110	132/3,8/108	133/4/109	138/3,4/109	140/3,6/112	135/3,7/101
Albumina	3,5	3				
GOT	27				23	
GPT	44				55	
GGT	35				37	
FAL	76				75	
EAB	7,36/27/14,5/- 10	7,33/29/14,9/- 9,9				7,36/38/20/- 4,1
Calcio	8,6	8,6	9		8,8	9,1
Fosforo	5,1	5,2	5		4,1	4,1
Colesterol	155					
HDL	22					
LDL	120					
TAG	136					
Uricemia	10,1	10,9	11,8			9,8
ASTO				123		
PCR			2		0,9	
Procalcitonina	0,06					
Orina completa	D 1018, pH 5, P1.2gr/l Hb++/ Hematies +					
Orina 24hs: Proteinuria Cl creatinina			2400ml 1,4gr/24hs 95ml/min			
C3	12	12				
C4	10	11				
Crioglobulinas	Negativas					
FAN	Negativo					
Anti DNA	Negativo					
Ac Anti ENA	Negativo					
ANCA C	Negativo					
ANCA P	Negativo					
Ac Anti MBG	Negativo					

Tabla 1: Laboratorios realizados durante la internación paciente N° 1.

## V.2 CASO N° 2

Paciente masculino de 63 años consulta por cuadro de hematuria intermitente acompañado de dolor lumbar a predominio derecho sin irradiación de 6 días de evolución.

### Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial (diagnostico a los 60 años).
- Ex tabaquista.

A su ingreso presenta registros de hipertensión arterial: TA 200/100, FC 63 lxm, FR 18 rpm, afebril. Se encuentra lúcido, orientado en tiempo y espacio, sin déficit motor ni sensitivo, pares craneales conservados, sin signos meníngeos. Buena entrada de aire sin ruidos agregados. R1 R2 normofonéticos, sin soplos, abdomen blando, depresible no doloroso, sin organomegaliz. No presenta lesiones en piel, trofismo conservado, sin edemas en miembros inferiores. En analítica de ingreso presenta urea 58mg/dl, creatinina de 3,3mg/dl y orina aislada con proteinuria de 13,4gr/dl y hematíes campo cubierto.

Inicialmente evaluada por servicio de Clínica Médica, se interpreta como emergencia hipertensiva con daño renal. Se inicia tratamiento antihipertensivo vía oral con nifedipina 40mg/día y rescate de labetalol endovenoso.

Por progresión de falla renal a pesar de buen control de cifras de presión arterial, asociado a proteinuria de rango nefrótico se solicita interconsulta con servicio de nefrología. Se reinterpreta como síndrome nefrítico con proteinuria nefrótica, con sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por lo que se decide la realización de punción biopsia renal e inicio inmediato de pulsos de corticoides. Se realizan 3 pulsos de metilprednisolona de 500mg/día. Continúa con prednisona vía oral a 1mg/kg/dosis. Se agrega micofenolato mofetil a 1gr/día.

### Estudios complementarios al momento de la internación (agosto 2016)

- Ecografía reno vésico prostática: ambos riñones de ubicación, morfología y tamaños normales. RD 110 x 51 x 36. RI 99 x 46 x 57. Vejiga de morfología conservada, paredes regulares finas. Próstata homogénea 29 x 26 x 42, volumen 16.5cm<sup>3</sup>.
- Orina completa y sedimento urinario: densidad 1015, pH 6.5, color naranja, aspecto opalescente, proteínas 13.4gr/l, glucosa negativa, Hb ++++.
- Sedimento urinario especializado: Cilindros granulosos 3 x cpo, células epiteliales aisladas, hematíes mayor a 20/CGA, leucocitos 5/CGA. No se evidencian eritrocitos dismórficos.
- Orina de 24hs: volumen 2400ml, proteinuria 11,3 gr/día, creatininuria 1.3gr/24hs, clearance de creatinina 21ml/min.
- Ecocardiograma: Fey 63%, AI de 27cm<sup>2</sup>, hipertrofia ventricular izquierda. Cardiopatía hipertensiva.
- Eco doppler de arterias renales: Arteria renal principal de ambos riñones de pico sistólico dentro de parámetros normales. Arteria intra renal derecha IR 0.68, arteria intra renal izquierda IR 0.69.

- Fondo de ojo: ambos ojos con retinopatía hipertensiva grado I.
- Laboratorio inmunológico: FAN negativo, ENA negativo, crioglobulinas negativas, Ac anti MBG negativo, ANCA C y P negativos, C3 37 (VN 90 – 180), C4 29,7 (VN 10 – 40).
- Proteinograma electroforético: alfa 1 globulinas 0,18gr/dl, alfo 2 globulinas 0,83gr/dl, beta globulinas 0,59gr/dl, gamma globulinas 1,2gr/dl. Fraccionamiento normal.
- Serologías virales: HIV, VHC, VHB no reactivas.
- Punción biopsia renal percutánea:
  - Adecuada representación cortical, reconociéndose hasta 8 glomérulos.
  - Leve proliferación de células mesangiales con expansión mesagial leve.
  - Proliferación extracapilar con formación de semilunas celulares menor al 50%.
  - A la metenamina de plata las membranas basales se ven delgadas y gráciles.
  - Atrofia tubular con aumento del colágeno intersticial.
  - Denso infiltrado inflamatorio mononuclear linfo – monocitario.
  - IF: depósitos granulares de C3 +++ localizados en mesangio, MBG, segmentos de la capsula de Bowman de carácter difuso y generalizado. IgM y C1q + de localización mesangial de carácter focal y segmentario, también se los observa en segmentos de la capsula de Bowman.

#### **DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:**

**GLOMERULONEFRITIS CON PATRON PROLIFERATIVO EXTRA CAPILAR (SEMILUNAS CELULARES) CON IF POSITIVA PARA C3+++.** GLOMERULONEFRITIS C3.

Presenta regular control de presión arterial, se agrega inhibidor de la enzima convertidora de antiogensina al tratamiento ya instaurado. Por analítica se evidencia mejoría de función renal, no requiriendo de terapia de reemplazo renal. Por buena evolución, función renal estable, se indica alta con controles por consultorio externo de clínica médica y nefrología. Paciente con pérdida de seguimiento por contar con OS.

	22/08/16	24/08/16	26/08/16	28/06/16	30/08/16	01/09/16	04/09/16
Hto (%)	41	36,4	33,1	32	30	32	30,9
Hb	13,3	12,4	11,2	10,1	9,9	10,3	9,7
GB	5500	4500	4500	10600	8900	13100	14400
Plaquetas	231000	170000	161000	203000	189000	241000	238000
VSG	42						
Glucemia	82	86	87	207	89	104	135
Urea	58	69	105	114	149	120	98
Creatinina	3,3	4	4,8	5,2	3,9	3,1	2,5
Ionograma	134/4/101	136/3,9/106	136/4,2/104	134/4,5/102	140/4,1/110		138/4,1/108
Albumina	3,6		3				
GOT	25				50		
GPT	21				63		
GGT	20				16		
FAL	53				37		
EAB	7,35/34/25/- 0,9	7,39/66/20,5/- 3,7		7,34/50/18,8/- 6,3			
Calcio	8,4	7,9		7,9	7,6		
Fosforo	4,1	4,8		5,8	4,8		
Colesterol		140					
HDL		36					
LDL		100					
TAG		119					
Uricemia		4,4					
ASTO							
PCR	1						
Procalcitonina							
Orina 24hs: Proteinuria Cl creatinina		11,3gr/24hs 21ml/min				3.5gr/24h	
C3				37			44
C4				29,7			22,6
Crioglobulinas				Negativas			
FAN				Negativo			
Anti DNA				Negativo			
Ac Anti ENA				Negativo			
ANCA C				Negativo			
ANCA P				Negativo			
Ac Anti MBG				Negativo			

Tabla 2: Laboratorios realizados durante la internación paciente N° 2

### V.3 CASO N° 3

Paciente femenina de 44 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia (diagnostico en 2015), enfermedad renal crónica por proteinuria en estudio desde 2017, se interna en febrero de 2018 por cuadro edema facial y de miembros inferiores de 4 meses de evolución, que agrega dos semanas previas a la consulta dolor abdominal tipo cólico en hemiabdomen inferior y nauseas.

#### Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial (diagnóstico realizado en 2015).
- Dislipemia (diagnóstico realizado en 2015).
- Enfermedad renal crónica por proteinuria en estudio desde 2017 (estadio G2 – A3 clasificación KDIGO 2021). Dentro de análisis para estudio presenta como dato positivo únicamente FAN +1/200.

Al momento del examen, presenta registros de hipertensión arterial: TA 160/100, FC 82, FR 16, afebril. Buen estado general, lucida, orientada en tiempo y espacio, sin déficit motor ni sensitivo. Lesión macular hipopigmentada en rostro de bordes bien definidos no pruriginosa. Buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados. R1 – R2 normofonéticos, sin soplos. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin organomegalia. Edemas en miembros inferiores (godet ++) infrapatelar.

En analítica de ingreso se encuentra anemia normocítica, normocrómica, falla renal e hipoalbuminemia. En orina aislada índice proteinuria/creatininuria 3,7gr/gr, hematíes campo cubierto, células epiteliales aisladas, cilindros hialino y un cilindro hemático.

Se interpreta como síndrome nefrítico con proteinuria de rango nefrótico. Se indica tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y furosemida para realizar balances negativos. Se indica realización de punción biopsia renal.

#### Estudios complementarios al momento de la internación (febrero 2018):

- Ecografía reno vesical: ambos riñones de ubicación, morfología y tamaños normales. RD 138mm DL con ECM 23mm, vía excretora de calibre conservado sin litos. RI 132mm DL con ECM 23mm, vía excretora de calibre conservado sin litos. Vejiga de morfología conservada, paredes regulares finas.
- Orina completa: densidad 1020, pH 7, color ámbar, aspecto turbio, proteínas 5,78gr/l, glucosa negativa, Hb negativa. Índice proteinuria/creatininuria 3,7gr/gr. Sedimento: hematíes mayor a 15 por campo, leucocitos 10 – 12 por campo, células epiteliales 2 – 5 por campo.
- Sedimento urinario por microscopia de contraste de fases: hematíes en orina por microscopia de contraste de fases resultado mayor a 10 hematíes por campo. 10% dismórficos.
- Laboratorio inmunológico: FAN + 1/40, ENA negativo, crioglobulinas negativas, Ac anti MBG negativo, ANCA C y P negativos, C3 36 (VN 90 – 180), C4 2 (VN 10 – 40).
- Serologías virales: HIV, VHC, VHB no reactivas.

- Punción biopsia renal percutánea:
  - Adecuada representación cortical, reconociéndose hasta 13 glomérulos, de los cuales 1 se halla transformado en oblea fibrosa total, los restantes parcialmente permeables.
  - Aumento difuso de la celularidad glomerular con acentuación de los lóbulos.
  - Las luces capilares glomerulares esta disminuidas por la celularidad por aumento de la matriz mesangial y por engrosamiento de dichas paredes.
  - Fenómenos exudativos con leucocitos polimorfonucleares, carrierrexis, necrosis fibrinoide focal y segmentaria.
  - Adherencias oville – capsular, ya sea por hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales parietales o bien conformado en su mayoría por semilunas fibrocelulares pequeñas y/o grandes en algunos glomérulos.
  - Con coloración de Tricrómica de Masson se reconocen depósitos fucsínófilos mesangiales y subendoteliales.
  - Con la coloración de Metenamina de plata se evidencia membranas basales glomerulares engrosadas y en sectores con imágenes de doble contorno por interposición de mesangio.
  - A nivel túbulo intersticial hay varios focos de atrofia tubular con aisladas dilataciones, cilindros proteicos y celulares.
  - Los vasos arteriolares poseen reducción luminal de grado moderado a severo.
  - IF: depósitos granulares localizados en mesangio y membranas basales glomerulares de C3 ++. IgM y fibrinógeno (trazas) en mesangio.

#### **DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:**

**GLOMERULONEFRITIS CON PATRÓN MEMBRANO PROLIFERATIVO QUE SE ACOMPAÑA DE PROLIFERACION EXTRA CAPILAR (SEMILUNAS FIBROCELULARES) CON IF POSITIVA PARA C3++ Y TRAZAS DE IgM Y FIBRINÓGENO.**

Dado el antecedente del FAN positivo 1/200 y de algunos criterios de EULAR/SCR (hipocomplementemia, proteinuria), se interpreta como Nefritis Lúpica (NL) tipo IV. Inicia corticoides (metilprednisona) en forma de pulsos de 500mg/día por tres días consecutivos continuando con prednisona via oral a 1mg/kg/día. Además, se agrega ciclofosfamida a dosis de 500mg/m<sup>2</sup> en forma de pulso mensual por 6 meses. Una vez completado el esquema de ciclofosfamida, se rota a IS de mantenimiento con micofenolato mofetil 2gr/día. También se indica tratamiento con losartán, amlodipina, carvedilol, espironolactona, hidroxicloiquina, rosuvastatina, vitamina D, AAS, hierro y ácido fólico.

Evoluciona con regular control de presión arterial, se ajustan dosis de antihipertensivos. No presenta complicaciones con el inicio de la terapia inmunosupresora. Se indica alta hospitalaria con función renal: urea 75mg/dl, creatinina 1,54mg/dl e índice proteinuria/creatininuria 5,8gr/gr.

	16/02/18	17/02/18	21/02/18	24/02/18	27/02/18
Hto (%)	28	27	26	28	28
Hb	9,7	8,9	8,4	9,1	9
GB	10000	8360	7420	8040	9900
Plaquetas	475000	437000	405000	437000	400000
Glucemia	88	79	77	90	65
Urea	41	42	42	63	75
Creatinina	1,93	1,72	1,67	2,29	1,54
Ionograma	137/3,9/103	140/3,8/109	140/3,5/106	138/3,4/100	138/3,1/104
Albumina	2,3				
GOT	13				
GPT	2				
GGT	11				
FAL	71				
EAB	7,34/41/21/- 3,4			7,35/40/21/- 3,3	
Calcio	8,3				
Fosforo	3,7				
Colesterol		174			
HDL		39			
LDL		104			
TAG		196			
Indice P/C (gr/gr)	3,7				5,8
C3		36			
C4		2			
Crioglobulinas		Negativas			
FAN		+ 1/40			
Anti DNA		Negativo			
Ac Anti ENA		Negativo			
ANCA C		Negativo			
ANCA P		Negativo			
Ac Anti MBG		Negativo			
Ac anti cardiolipina (Ig M y Ig G)		Negativo			
Ac anti beta 2 glicoproteína		Negativo			

Tabla 3: Laboratorios realizados durante la primera internación paciente N° 3.

### ***Internación en Febrero de 2020:***

Ingresa a sala general el 08 de febrero de 2020 por cuadro de reagudización de insuficiencia renal crónica (urea 77mg/dl, creatinina 2,4mg/dl) en contexto de utilización de realización de estudio contrastado (nefrotoxicidad).

Como dato a destacar, en controles por consultorio externo durante el 2019 se realiza biopsia de lesión cutánea tipo tumoral blanda en región anterior de muñeca izquierda. El estudio de anatomía patológica revela una vasculitis urticariana.

En analítica aumento de productos nitrogenados asociado a leve hiperkalemia. Sedimento urinario no activo con índice proteinuria/creatininuria 1,8gr/gr. Se realiza hidratación parenteral con solución fisiológica y medidas polarizantes con buena respuesta. Mantiene mismo esquema de tratamiento. Alta hospitalaria (12/02/2020). Urea 77mg/dl, creatinina 1,59mg/dl.

### ***Internación en marzo de 2020:***

Ingresa a sala general el 01 de marzo de 2020 por cuadro de 48hs de evolución de registros febriles asociados a tos con expectoración y disnea clase funcional II. Refiere además disminución del ritmo diurético e intolerancia oral. Al examen físico: TA 160/100, afebril, FC 76, FR 18, saturación 96% (0,21%), a la auscultación respiratoria se encuentran rales subcrepitantes y roncus a predominio del campo medio basal izquierdo. Presenta en piel una placa levemente eritematosa de bordes mal definidos en cara posterior de pierna izquierda.

En analítica anemia normocítica, normocrómica, reagudización de enfermedad renal crónica (urea 82mg/dl, creatinina 3,61mg/dl), orina completa con índice proteinuria/creatininuria 3,6gr/gr, hematíes campo cubierto.

Inicialmente se toman muestras para cultivos y comienza con antibioticoterapia empírica con Piperacilina – Tazobactam cubriendo foco respiratorio. A su vez inicia tratamiento con diuréticos de asa en dosis de 1mg/kg/día por bomba de infusión continua. Por sospecha de recaída de su NL se realiza segunda punción biopsia renal y se plantea la posibilidad de un segundo esquema de inducción de IS.

El día 05/03/2020 se realiza punción biopsia renal complicando con hematoma en polo inferior de riñón izquierdo y caída de 6 puntos en hematocrito de control por lo que se decide su pase a terapia de cuidados intermedios, donde permanece durante 10 días. Se obtienen resultados de cultivos sin rescate bacteriológico.

En UTI evoluciona sin requerimiento de vinculación en asistencia respiratoria mecánica ni de drogas vasoactivas. Una vez completo el esquema antibiótico y posterior a la realización de la punción biopsia renal, se decide realizar pulso de corticoides (3 pulsos de metilprednisolona de 500mg/día) y ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> (dosis mensual por 6 meses).

### ***Estudios complementarios al momento de la internación (marzo 2020):***

- Ecografía renal (post punción): RI situación normal, tamaño normal, morfología normal. Vía excretora de calibre conservado. No se observan imágenes compatibles de litiasis. Se identifica, por fuera de la celda renal y en relación a polo inferior, imagen hipoecogénica de 45mm x 23mm en probable relación a hematoma. No se observa líquido libre.

- Ecografía pleural: se evalúa hemitórax izquierdo en decúbito dorsal y en sedestación. Se visualiza derrame pleural con una separación máxima de hojas pleurales de 45mm.
- Toracocentesis: LDH en líquido 149UI/l, cociente de LDH líquido pleural/suero 0.3, Cociente de proteínas líquido pleural/suero 0,4. Compatible con trasudado.
- Estudios microbiológicos: hemocultivos x 2 negativos, cultivos de líquido pleural negativo.
- Laboratorio inmunológico: FAN negativo, Ac anti – cardiolipinas (Ig M Ig G) negativos, Ac anti beta 2 microglobulina negativo, C3 19 (VN 90 – 180), C4 4 (VN 10 – 40).
- Sedimento urinario especializado: se observa GR eumórficos 4-5/CGA, 3 GR dismórficos/CGA, 1 cilindro granuloso en toda la muestra, células epiteliales aisladas, GB 2/CGA.
- Punción biopsia renal percutánea:
  - Adecuada representación cortical, reconociéndose hasta 18 glomérulos, de los cuales 1 se halla transformado en oblea fibrosa total.
  - Moderada expansión de la matriz mesangial acompañada de moderada hiperplasia de células mesangiales y endoteliales con acentuación del patrón lobular glomerular.
  - Infiltrados por leucocitos polimorfonucleares intraglomerulares, necrosis fibrinoide focal y segmentaria que alterna con focos de esclerosis segmentaria y adherencia capsular.
  - Proliferación de células epiteliales con formación de semilunas fibrocelulares en la mayoría de los glomérulos.
  - Con Tricrómica de Masson se reconocen depósitos fucsínófilos mesangiales y endoteliales.
  - Con coloración de Metenamina de Plata se evidencia engrosamiento y/o imágenes de doble contorno de las membranas basales y glomerulares.
  - Atrofia tubular estimativa del 30%.
  - Las arterias poseen moderado engrosamiento parietal.
  - IF: depósitos granulares de C3 con intensidad ++ localizados en mesangio y membranas basales glomerulares. Ig A +/- de similar localización.

#### **DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:**

**GLOMERULONEFRITIS CON PATRON MESANGIOCAPILAR Y PROLIFERACION EXTRA CAPILAR (SEMILUNAS FIBROCELULARES) MAYOR AL 50%, ATROFIA TUBULAR ESTIMATIVA DEL 30% CON IF POSITIVA PARA C3++ Ig A +/-**

Por mejoría clínica, se indica alta hospitalaria el día 21/03/2020 con la siguiente pauta terapéutica: prednisona 60mg/día, ciclofosfamida en infusión mensual, enalapril 10mg/12hs, amlodipina 10mg/día, carvedilol 12,5mg/12hs, hidroxiclороquina 400mg/día, rosuvastatina 20mg/día, vitamina D 7 gotas por semana, AAS 100mg/día, hierro 200mg/día y ácido fólico 5mg/día. Laboratorio al alta urea 204mg/dl, creatinina 3,01mg/dl.

	01/03	02/03	04/03	06/03	09/03	12/03	14/03	17/03	20/03
Hto (%)	29,5	22,1	16,5	20,3	23,9	23,3	23,7		22,5
Hb	9,9	7	5,4	6,8	7,9	7,7	7,8		7,3
GB	9400	10910	15470	17350	20160	23430	21420		15940
Plaquetas	297000	315000	326000	261000	226000	209000	215000		228000
Glucemia	85	106	128	142	66		74		74
Urea	82	104	154	172	187	198	191	189	204
Creatinina	3,61	3,82	4,02	3,52	2,75	2,65	2,74	2,93	3,01
Ionograma	134/5/99	134/5/105	136/4/102	136/4/104	140/4/110	138/4/106	140/3.8/108	139/4,6/107	137/4.8/108
Albumina		2,3				2,8			
GOT		10			15				
GPT		5			14				
GGT		9			16				
FAL		44			36				
EAB					7,3/32/16				
Calcio			7,7		8,1				
Fosforo			9,2		5,1				
Colesterol		156							
HDL		50							
LDL		82							
TAG		120							
Uricemia									
ASTO									
PCR									
Procalcitonina									
Orina 24hs: Proteinuria Cl creatinina		1200ml 1,34 15				2040ml 3,94 28			
Indice P/C (gr/gr)	3,6								
C3		19							
C4		4							
Crioglobulinas		Negativo							
FAN		Negativo							
Anti DNA		-							
Ac Anti ENA		-							
ANCA C		Negativo							
ANCA P		Negativo							
Ac Anti MBG									
Ac anti cardiolipina (Ig M y Ig G)		Negativo							
Ac anti beta 2 glicoproteína		Negativo							

Tabla 4: Laboratorios realizados durante la tercera internación paciente N° 3.

### ***Internación en Abril de 2020:***

El 17/04/2020 la paciente concurre a guardia del hospital refiriendo cuadro de una semana de evolución caracterizado por disminución progresiva del ritmo diurético asociado a edemas en ambos miembros inferiores. Agrega disnea, clase funcional II. Se interna en clínica médica.

Por laboratorio, persiste con anemia, función renal igual al alta de internación previa (urea 150mg/dl, creatinina 3,06mg/dl, Cl de creatinina calculado por CKD – EPI 17ml/min, acidosis metabólica no compensada, orina aislada con índice proteinuria/creatininuria 5,8gr/gr con sedimento especializado células epiteliales aisladas, hematíes mayor a 30 por campo de gran aumento, no evidenciándose eritrocitos dismórficos.

El 19/04 evoluciona con alteración del sensorio de inicio brusco consistente en afasia con hemiplejía facio braquio crural izquierda. Se protege vía aérea vinculándola en asistencia respiratoria mecánica. En TAC de cerebro sin contraste se observa un área hipodensa subaguda parieto – occipital derecha que en su interior presenta áreas espontáneamente hiperdensas compatible con transformación hemorrágica que ejerce efecto de masa evidencia por colapso parcial de ventrículo lateral homolateral y borramiento de surcos corticales: ACV isquémico con transformación hemorrágica. Evaluada por servicio de neurocirugía, sin indicación de neuroquirúrgica.

El 20/04 por falta de respuesta a tratamiento médico establecido para insuficiencia renal, persistiendo anúrica se inicia terapia de reemplazo renal por catéter transitorio.

Durante su internación en UTI evoluciona con múltiples interurrencias infecciosas: shock séptico en contexto de bacteriemia y neumonía de lenta resolución con rescate de E. Coli BLEE asociado empiema izquierdo para lo cual requirió decorticación. Nuevo episodio de bacteriemia con cultivo de líquido pleural positivo a Acinetobacter Baumannii con embolia séptica a nivel de antepie izquierdo y maléolo derecho. Recibió distintos esquemas antibióticos.

Requirió solo de drogas vasoactivas durante el primer episodio de bacteriemia por 5 días, weaning dificultoso por mal despertar neurológico con cuadro de excitación psicomotriz y delirio hiperactivo que se trató con haloperidol, con desvinculación al respirador el 19/05.

El 30/05 complica con abdomen agudo, constatándose distensión abdominal y dolor con reacción peritoneal, en radiografía de abdomen neumoperitoneo. Ingresa a quirófano y se realiza cirugía de Hartman por diverticulitis perforada de sigma. Cursa postoperatorio en UTI sin requerimientos de inotrópicos ni de vinculación con asistencia respiratoria mecánica.

Buena evolución del postoperatorio con colostomía funcionante, ventilando espontáneamente, sin nuevos registros febriles, con requerimientos de terapia sustitutiva renal vinculada en hemodiálisis trisemanal, paresia braquial izquierda 3/5 y crural izquierda 1/5 con polineuropatía del paciente crítico.

El 16/06 pasa a clínica médica. Se indica alta hospitalaria continuando hemodiálisis trisemanal crónica ambulatoria.

Fallece en su domicilio una semana posterior al alta hospitalaria.

## VI Discusión:

Como se ha señalado, la clasificación de las glomerulonefritis membranoproliferativas fue evolucionando en función del método utilizado para su estudio, de esta forma se parte desde su primera clasificación basada en aspectos morfológicos obtenidos por microscopía óptica y electrónica hasta la introducción del estudio por inmunofluorescencia, a partir del cual cambia su interpretación. Esta nueva clasificación promueve una división de las mismas según IF negativas, dominancia de complemento y mediadas por inmunocomplejos (12). Estas últimas dos categorías forman un grupo/conjunto, en el cual si bien tienen enfermedades patognomónicas para cada grupo (C3GN/DDD en mediadas por complemento, formas secundarias de IC – GNMP), con mecanismos de activación del complemento diferentes, una desregulación subyacente de la vía alterna del complemento se encuentra en ambas categorías con la misma frecuencia. Esto sugiere que los límites entre ellas son aún inciertos con superposición entre etiología y manifestaciones clínicas.

En función de lo antes mencionado, en los últimos años se ha surgido una nueva clasificación de ambas entidades (mediada por complemento o por inmunocomplejos), basada en un análisis por agrupamiento (26) (28) que distingue cuatro grupos en donde, en los primeros tres, predomina la activación en fase fluida y en el último prevalece la activación del complemento sobre superficies. Esta última clasificación se distingue de la anterior ya que aborda la patogénesis de la enfermedad e intenta predecir el riesgo que presentan estos pacientes de progresión a enfermedad renal crónica terminal y si se beneficiarían con nuevas terapias anti-complemento. Se ha realizado sólo un estudio para validar este enfoque, aún faltan estudios a gran escala y con mayor número de pacientes.

La desregulación de la vía alterna del complemento, eje central de la patogénesis de las C3GN y según la bibliografía consultada también implicada en las IC – GNMP es secundaria ya sea alteraciones genéticas en los genes que codifican para los distintos componentes del complemento o a la presencia de factores nefríticos/autoanticuerpos que estabilizan las distintas convertasas aumentando su vida media y produciendo en última instancia el depósito del complemento a nivel glomerular generando una respuesta inflamatoria local (80).

Dada su baja incidencia con una estimación anual de 1 a 3 casos por millón/año, el estudio de estos pacientes resulta laborioso, en la actualidad existen ensayos clínicos con largos períodos de seguimiento a fin de determinar pronóstico y valorar distintas opciones de tratamiento.

El espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio, variando desde una anormalidad urinaria asintomática hasta un compromiso importante de rápida evolución. Desde su inicio, la enfermedad puede presentarse con recaídas o brotes con gran variabilidad entre los pacientes, las mismas generalmente están asociados a episodios infecciosos, sobre todo en edad pediátrica (48).

Los casos aquí presentados, intentan resaltar la variedad de síntomas y signos con los que pueden presentarse, las distintas características histológicas, diagnósticos diferenciales que deben descartarse y el tratamiento recibido.

Analizando el primer caso, al evaluar las características de las lesiones en la biopsia renal asociada a las manifestaciones clínicas, se plantean dos diagnósticos diferenciales: C3GN versus glomerulonefritis asociada a infecciones.

La distinción clínica entre estas dos entidades resulta difícil dada sus similitudes, aunque hay ciertas características clínicas y patológicas que nos pueden orientar cuando se presentan ambos diagnósticos y que se pueden usar para intentar un primer abordaje, sin llegar a ser considerados criterios diagnósticos. En pacientes con tinción exclusiva o dominante para C3, las siguientes características favorecen el diagnóstico para C3GN sobre GNAI: falta de evidencia clínica o serológica de infección, hipocomplementemia de C3 más allá de 6 a 8 semanas desde el evento, glomerulonefritis activa por más de 6 semanas evidenciada por manifestaciones renales, patrón MP en la biopsia renal y depósitos mesangiales, intramembranosos y subendoteliales.

Histológicamente, las GNAI, en especial la post-streptocócica, se caracteriza por una hiper celularidad endovascular asociada a infiltrado polimorfonuclear (exudativa) con IF positiva para C3 e Ig, en especial Ig G. Este mismo patrón se puede presentar en un paciente con C3GN, ya que no hay un patrón óptico específico y solo se rige por la IF, siempre teniendo en cuenta la predominancia de C3 sobre los demás reactivos.

En del laboratorio inmunológico, el estudio del complemento como así también la búsqueda de distintos anticuerpos también aportan datos a destacar. C3 bajo con C4 normal es lo más comúnmente encontrado en los pacientes con GNAI, aunque en hasta un tercio de los adultos con GNAI existe hipocomplementemia para ambos C3 y C4 junto a la presencia de FAN en títulos bajos. Refiriéndonos específicamente a las glomerulonefritis post Streptococica, se sabe que esta bacteria contiene proteínas capaces de activar la convertasa de C3 a través de la vía alterna: receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPlr) (81). La búsqueda de anticuerpos también es importante, la presencia del anticuerpo anti fB, sobre todo en la fase aguda, se asocia GNAI, el mismo es transitorio y se relaciona inversamente con los niveles de C3 y directamente con el dosaje de sC5b – 9.

La participación de alteraciones genéticas en genes del complemento no suele analizarse en forma rutinaria. Se debe pensar en realizarse ante la confirmación de un paciente con C3GN o ante episodios reiterados de glomerulonefritis post infecciosa con hipocomplementemia persistente, ya que existe un subgrupo de pacientes con diagnóstico de GNAI que presentan susceptibilidad genética y en quienes un evento infeccioso podría gatillar el desarrollo de C3GN.

Es muy importante realizar un diagnóstico lo más temprano posible ya que ambas entidades presentan pronósticos y tratamientos diferentes. Mientras en las GNAI se basa en la erradicación de la infección y en medidas de nefro – protección con período de control mínimo de 8 semanas, en las C3GN todavía queda definir la mejor pauta de tratamiento, aunque en la mayoría de los casos se suelen usar corticoides asociados a micofenolato.

En nuestra paciente, no se encontraron datos de una posible infección previa al inicio de los síntomas y en el estudio inmunológico solo se encontró hipocomplementemia para C3. Las lesiones evidenciadas en la anatomía patológica demuestran un compromiso tubular moderado, estimado en un 20%, con lesiones de doble contorno de la membrana basal y depósitos mesangiales y en membranas basales, sin evidencia de lesiones exudativas. Siguiendo el protocolo de tratamiento sugerido por Fakhouri, al presentar proteinuria menor a 1,5gr/24hs y parámetros de función renal normal, consideramos que la mejor opción es un tratamiento conservador, con control de la función durante los primeros 3 meses y uso de la menor dosis posible de IECA como antiproteinúrico, previa consulta con el equipo de planificación familiar. También indicaríamos evaluación por el equipo de

salud preventiva para control de vacunación ante la posibilidad de uso de anticuerpos monoclonales como terapia (82). Teniendo en cuenta los antecedentes de nuestra paciente de haber presentado un cuadro que se interpretó como glomerulonefritis post infecciosa en la infancia, recomendaría un exhaustivo estudio del complemento, agregando la búsqueda de anticuerpo anti fB, factores nefríticos y el dosaje de sC5b – 9. Así mismo, investigaría la presencia de alteraciones genéticas tanto en ella como en sus familiares.

En el segundo caso revisado el principal diagnóstico diferencial son las gammopatías monoclonales dada la asociación entre C3GN e Ig monoclonales en personas adultas. Un estudio de prevalencia demostró que el 65% de los pacientes mayores de 50 años en quienes se diagnostica C3GN presentan Ig monoclonales en suero (46).

En el último consenso del 2017 (83) del International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) se redefinieron las definiciones de las gammopatías con compromiso renal y de sus lesiones asociadas. Así, dentro del concepto de “gammopatías monoclonales con significado renal se incluyen todos los desórdenes proliferativos de células B o células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica. Las lesiones renales asociadas a MGRS se rigen por las características estructurales innatas y de las propiedades fisicoquímicas de la inmunoglobulina monoclonal (más que por las características del clon que la produjo). Estas lesiones, tanto para C3GN y MAT, a diferencia del resto, no se producen como consecuencia del depósito de las inmunoglobulinas monoclonales, sino que estas inmunoglobulinas actuarían como un factor nefrítico o como anticuerpo anti fH con la consecuente desregulación de la vía alterna.

En nuestro paciente, el estudio para descartar MGRS está incompleto. Si bien no se encontró ningún pico monoclonal en la proteinograma por electroforesis, el mismo no descarta esa etiología dada su baja sensibilidad. Además, se requiere conteo de inmunoglobulinas A, G y M, estudios de inmunofijación en sangre y orina y relación con cuantificación de cadenas livianas libres.

*Chauvet et al* (47) recomiendan un estudio hematológico exhaustivo en pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de C3GN. Así mismo en el estudio inmunológico sugieren el estudio de todo el eje del complemento incluso hasta la vía terminal, ya que se evidenció que sC5b – 9 está elevando en hasta un 80% en pacientes con inmunoglobulinas monoclonales y C3GN.

En la anatomía patológica de estos pacientes lo primordial es la dominancia de C3 en la IF. Comparando C3GN y DDD con MGRS, lo más frecuente es C3GN. Entre el 5 al 10% tendrá al microscopio óptico un patrón MP, incluso puede existir la necesidad de técnicas adicionales de IF, como por ejemplo el uso con proteasa para identificar inmunoglobulinas monoclonales ocultas. En nuestro caso, no se presenta patrón MP, se aprecian la formación de semilunas celulares en menos del 50% y en IF existe predominancia de C3.

Con respecto al tratamiento, las últimas actualizaciones sugieren el uso de agentes quimioterápicos dado que el tratamiento de su patología de base se asocia a una mayor supervivencia renal. No se realizó tratamiento quimioterápico porque no se realizó el diagnóstico de MGRS y creo que la indicación del pulso de corticoides fue en base a la presencia de semilunas celulares. Se evidenció descenso en los niveles de proteinuria.

Todo lo anteriormente expuesto sugiere que los pacientes adultos mayores de 50 años con C3GN representan un grupo específico, en los cuales la búsqueda para inmunoglobulinas monoclonales es obligatoria ya que este grupo etario son más propensos a presentarlas (46).

A diferencia de los primeros dos casos desarrollados donde, a través del estudio de las biopsias, se piensa como principal mecanismo de daño renal la activación de la vía alterna del complemento, el último caso se clasifica dentro de la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes. Nos centraremos en descartar causas secundarias.

Nuestra paciente presenta dos biopsias renales distintas con una diferencia entre ellas de 2 años. La primera realizada en el año 2018 en contexto del estudio de un síndrome nefrítico con proteinuria de rango nefrótico. Se descartan infecciones virales y neoplasias como posibles causas etiológicas. La primera PBR presenta un patrón MP asociados a elementos que denotan actividad inflamatoria aguda como carriorrexis, fenómenos exudativos con leucocitos polimorfonucleares. Se aprecia así misma proliferación extracapilar con formación de semilunas fibrocelulares. En IF sobresale la dominancia de C3 sobre Ig. Al igual que en los casos previos esta biopsia podría corresponder a una C3GN.

Con los resultados de la biopsia (denota compromiso renal) asociado a la hipocomplementemia para C3 y C4, el antecedente de FAN positivo 1/200 en análisis del 2017 (al momento de la primera PBR presenta un FAN + 1/40) y, según los criterios EULAR/ACR que regían en ese año, se interpreta el cuadro como una nefritis lúpica (NL) tipo IV. Analizando el índice de actividad, el mismo no puede calcularse dado que las lesiones descritas no se informan cuantitativamente por lo que no se puede puntuar las mismas. Realizó tratamiento de inducción con pulso de corticoides y ciclofosfamida.

Las definiciones de respuesta al tratamiento tienen en cuenta la reducción en la proteinuria, la presencia o no de un sedimento urinario activo, los niveles plasmáticos de albumina y el filtrado glomerular. Además de estos parámetros, lo que importa también es el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la obtención de algún tipo de respuesta, ya que cuando más temprano es la respuesta (ya sea completa o parcial), mejor es la supervivencia renal (84). En este caso sería una respuesta parcial, ya que en control ambulatorio presenta una reducción del 50% en la proteinuria.

Al momento de la realización de la segunda PBR, dos años después de la primera, la paciente se encuentra internada por una neumonía adquirida en la comunidad asociado a una reagudización de su enfermedad renal crónica con disminución del filtrado glomerular y aumento en los niveles de proteinuria, observándose también hematuria. Persiste con hipocomplementemia en el laboratorio inmunológico con resultado negativo para la búsqueda de anticuerpos.

Analizando la biopsia del 2020, se aprecia mismo patrón MP con cambios crónicos como la visualización de focos de esclerosis segmentarias, presenta mayor porcentaje de compromiso tubular. Hay semilunas fibrocelulares y depósitos mesangiales y endoteliales. En IF se observa C3 e Ig A. Se asume como una recaída lúpica. Realizó mismo esquema de inducción al utilizado en 2018: pulso de metilprednisolona y ciclofosfamida en dosis mensual.

En la interpretación del estudio inmunológico según el consenso para el tratamiento de la NL de la SEN (84) se recomienda determinar al inicio y en el seguimiento los valores séricos de

anticuerpos anti-DNA, anti-C1q, así como los valores de los C3 y C4. También se tienen que buscar anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina y anti-2 glicoproteína 1). El poder predictivo para evaluar la actividad de la NL aumenta cuando se tiene en cuenta ambos anticuerpos juntos que por separado (Anti C1q + Anti-DNA). El complemento descendido no siempre se correlaciona con actividad lúpica, y tienen que usarse asociados a los anti-DNA y Anti C1q. En presencia de valores normales de estas determinaciones la actividad de la NL es improbable. Nuestra paciente presenta solo consumo de complemento con todos los anticuerpos dosados negativos.

Una patología poco frecuente a considerar en esta paciente, dado el diagnóstico de vasculitis urticariana por biopsia cutánea, asociado al compromiso renal, es el síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica (VUH). Se trata de una enfermedad vasculítica autoinmune hipocomplementémica de pequeños vasos que puede comprometer piel, articulaciones, ojos, pulmones y riñones descrita por *McDuffie et al* en 1973 (85), actualmente denominada vasculitis anti C1q, incluida en el consenso de Chapel Hill del 2012. El compromiso renal en VUH es aún más raro y se asocia a distintos tipos de lesiones no solo glomerulares, sino también lesiones túbulo intersticiales y en arteriolas. A la microscopia óptica no presenta ningún patrón específico, según la literatura lo más frecuente encontrado es GN membrano proliferativo seguida por GN membranosa, cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La presencia del anticuerpo anti C1q no es esencial para el diagnóstico, aunque su positividad se asocia a compromiso renal (86) (87).

Claramente estamos en presencia de una glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, lo que no queda evidente es la etiología, y consideramos que no fue correcto el diagnóstico de nefritis lúpica en esta paciente. Según la última actualización de los criterios EULAR/ACR del 2019, se requiere como criterio indispensable FAN positivo con títulos mayores a 1/80, que en nuestra paciente es negativo. Además la IF de ninguna de las biopsias presenta depósitos “full house”, hallazgo típico en este tipo de glomerulopatía. En la literatura hay muy pocos casos descritos de pacientes con diagnóstico de LES en el cual, al persistir con proteinuria, hipocomplementemia y falta de respuesta al tratamiento se decide la realización de otra PBR encontrándose características de C3GN. Una interpretación sobre esto último sería que los antecedentes genéticos de un determinado paciente servirían como factor de susceptibilidad para el desarrollo de C3GN en el contexto de un paciente con LES, donde el desencadenante inicial sería el depósito de complejos inmunes (88).

El tratamiento que se indicó a la paciente en función de la primera biopsia, si pensamos en una NL tipo IV es el de elección en las guías actuales (84) tanto la inducción como el mantenimiento asociado al uso de hidroxiclороquina. Además del tratamiento sobre el control de la hipertensión arterial, la dislipemia y la proteinuria. Así mismo, con este esquema se obtuvo una respuesta parcial. Durante la internación donde se realiza la segunda biopsia en cambio, pensamos que haber realizado el mismo esquema de tratamiento con el cual se obtuvo una respuesta parcial previamente, no sería nuestra primera opción. Creemos conveniente el uso de micofenolato mofetil o análogos en dosis de 2gr/día. En función de los resultados de los análisis y con nuestra sospecha de estar ante otra etiología, creemos que hubiese sido de utilidad en esta paciente el estudio de exhaustivo del complemento con dosaje de sus componentes individuales así como también la actividad del complemento total, dosaje de sC5b – 9, la búsqueda de factores nefríticos, anticuerpos anti fH, anti fB, así como también la realización del estudio genético en la búsqueda de otros mecanismos de daño que se beneficiarían con otras terapias.

## VII Conclusión:

El estudio y la interpretación de una determinada enfermedad en un proceso dinámico que va cambiando a lo largo del tiempo y que se adapta en función de las técnicas que se dispongan en ese momento. Así, si bien hay conceptos que no cambian, otros por el contrario se sustituyen o se eliminan, siempre en favor del beneficio para el paciente.

En este sentido, las glomerulonefritis membrano – proliferativos no son la excepción. En este trabajo vimos la evolución desde su primera descripción hasta la concepción actual con énfasis en el análisis de distintas variantes genéticas y perfiles del complemento para intentar una mejor interpretación teniendo en cuenta su patogénesis y propiciar una terapéutica adecuada.

Se presentan a continuación los puntos más relevantes:

1. Son enfermedades muy raras, con una baja prevalencia.
2. No presentan manifestaciones clínicas específicas, el abanico de las mismas es muy heterogéneo, lo que hace que sean difíciles de diagnosticar y que, en ocasiones, pase mucho tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico certero. Sospechar estas enfermedades es fundamental.
3. El estudio de variaciones genéticas y/o auto anticuerpos aportan datos valiosos sobre la fisiopatología de la enfermedad, en quienes se beneficiarían de ciertas pautas terapéuticas y en especial para el estudio de familiares. En nuestro medio no son de fácil acceso y son costosos. En general se realizan en laboratorios vinculados a investigación.
4. Es muy importante en el estudio de las biopsias renales valorar el índice histológico ya que el mismo tiene valor pronóstico. En los casos presentados no se pudo calcular ya que no se cuenta en el informe definitivo con un análisis cuantitativo que permita otorgar puntos a las variables para obtener el índice histológico.
5. El desarrollo de nuevos fármacos anti – complemento en este tipo de enfermedades raras es dificultoso dada la baja prevalencia de las mismas.
6. La investigación y estudio de estos pacientes en ensayos clínicos es imprescindible para demostrar la eficacia de distintas pautas terapéuticas, sean estas conocidas o con nuevos medicamentos.

En los tres casos presentados, consideramos que los métodos diagnósticos realizados estuvieron incompletos: el análisis de las biopsias renales no cuenta con microscopía electrónica y en el laboratorio inmunológico falta el dosaje de distintos anticuerpos, estudios hematológicos. En los dos primeros pacientes se perdió el seguimiento por lo que desconocemos su evolución. La última paciente por el contrario presentó una larga estadía hospitalaria con múltiples complicaciones. En ocasiones es difícil llegar a un diagnóstico certero sobre todo cuando la enfermedad que se sospecha es rara ya que ciertas determinaciones no están disponibles de forma rutinaria. Lo principal es la sospecha y actuar en función de los recursos disponibles. Creemos importante también la vinculación con centros de investigación dedicados al estudio de estas patologías a fin de propiciar una buena evolución para el paciente.

## VIII Bibliografía:

1. Bohle A, Görtner HV, Fischbach H, Bock KD, Edel HH, Frotscher U, et al. The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1974;363(3):213–24.
2. Peters DK. The Immunological Basis of Glomerulonephritis. *Proc R Soc Med.* 1974 Jun;67(6P2):557–62.
3. Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. *Front Immunol.* 2019 Apr 24;10:886.
4. Cameron JS, Glasgow EF, Ogg CS, White RHR. Membranoproliferative Glomerulonephritis and Persistent Hypocomplementaemia. *BMJ.* 1970 Oct 3;4(5726):7–14.
5. Habib R, Gubler MC, Loirat C, Maiz HB, Levy M. Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1975 Apr;7(4):204–15.
6. Immunopathology of Membranoproliferative Glomerulonephritis with subendothelial deposits.pdf.
7. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1079–89.
8. Rennke P discussant: HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995 Feb;47(2):643–56.
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, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):434–41.
11. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):S1–276.
12. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification. *Semin Nephrol.* 2011 Jul;31(4):341–8.
13. Donadelli R, Pulieri P, Piras R, Iatropoulos P, Valoti E, Benigni A, et al. Unraveling the Molecular Mechanisms Underlying Complement Dysregulation by Nephritic Factors in C3G and IC-MPGN. *Front Immunol.* 2018 Oct 15;9:2329.
14. Noris M, Daina E, Remuzzi G. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Oct 1;gfab281.
15. Gómez Delgado I, Sánchez-Corral P. Contribución de variantes funcionales y cuantitativas del Factor H y las proteínas FHRs (Factor H-Related proteins) del Complemento en patología renal. *Nefrología.* 2022 May;42(3):280–9.

16. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol.* 2013 Nov;33(6):479–92.
17. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2023 Mar 15];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00262/abstract>
18. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol* [Internet]. 2015 May 26 [cited 2023 Mar 15];6. Available from: [http://www.frontiersin.org/Molecular\\_Innate\\_Immunity/10.3389/fimmu.2015.00257/abstract](http://www.frontiersin.org/Molecular_Innate_Immunity/10.3389/fimmu.2015.00257/abstract)
19. Cserhalmi M, Papp A, Brandus B, Uzonyi B, Józsi M. Regulation of regulators: Role of the complement factor H-related proteins. *Semin Immunol.* 2019 Oct;45:101341.
20. Medjeral-Thomas NR, Pickering MC, Cook HT. Complement and kidney disease, new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021 May;30(3):310–6.
21. Zhang Y, Goodfellow RX, Ghiringhelli Borsa N, Dunlop HC, Presti SA, Meyer NC, et al. Complement Factor I Variants in Complement-Mediated Renal Diseases. *Front Immunol.* 2022 May 10;13:866330.
22. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015 Aug;66(2):359–75.
23. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol.* 2016 Mar;71:131–42.
24. 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 Mar;15(3):129–43.
25. Levine AP, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Wong EKS, Cook HT, Ashford S, et al. Large-Scale Whole-Genome Sequencing Reveals the Genetic Architecture of Primary Membranoproliferative GN and C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Feb;31(2):365–73.
26. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex–Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan;29(1):283–94.
27. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, Schmidt A, Gaggi M, et al. Validation of distinct pathogenetic patterns in a cohort of membranoproliferative glomerulonephritis patients by cluster analysis. *Clin Kidney J.* 2020 Apr 1;13(2):225–34.
28. Cook HT, Pickering MC. Clusters Not Classifications: Making Sense of Complement-Mediated Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan;29(1):9–12.
29. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American

- College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405–24.
30. Piras R, Breno M, Valoti E, Alberti M, Iatropoulos P, Mele C, et al. CFH and CFHR Copy Number Variations in C3 Glomerulopathy and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Genet*. 2021 Jun 11;12:670727.
  31. Garam N, Cserhalmi M, Prohászka Z, Szilágyi Á, Veszeli N, Szabó E, et al. FHR-5 Serum Levels and CFHR5 Genetic Variations in Patients With Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3-Glomerulopathy. *Front Immunol*. 2021 Sep 10;12:720183.
  32. Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2019 Aug;34(8):1311–23.
  33. Zhang Y, Meyer NC, Fervenza FC, Lau W, Keenan A, Cara-Fuentes G, et al. C4 Nephritic Factors in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2017 Dec;70(6):834–43.
  34. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, Hertig A, Bertrand D, Olagne J, et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1603–13.
  35. Chauvet S, Berthaud R, Devriese M, Mignotet M, Vieira Martins P, Robe-Rybkin T, et al. Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr;31(4):829–40.
  36. Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A, Meri S, Honkanen E, Kaartinen K. Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Cells*. 2023 Feb 23;12(5):712.
  37. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Caverio T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron*. 2020;144(6):272–80.
  38. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Aug;22(4):797–807.
  39. Praga M. Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad? 2016;8(2016):13.
  40. Ahmad SB, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Mar;27(2):104–10.
  41. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, Maruyama S, Sato H, Nakaya I, et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. Nagai K, editor. *PLOS ONE*. 2021 Sep 14;16(9):e0257397.
  42. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1135–48.

43. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jan;16(1):32–50.
44. Nasr SH, Radhakrishnan J, D’Agati VD. Bacterial infection–related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):792–803.
45. Wada Y, Kamata M, Miyasaka R, Abe T, Kawamura S, Takeuchi K, et al. Clinico-Pathogenic Similarities and Differences between Infection-Related Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Int J Mol Sci.* 2023 May 8;24(9):8432.
46. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018 Jul;94(1):178–86.
47. 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 Mar 16;129(11):1437–47.
48. Vivarelli M, van de Kar N, Labbadia R, Diomedi-Camassei F, Thurman JM. A clinical approach to children with C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2022 Mar;37(3):521–35.
49. Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt MO, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the Complement Biomarker Profile of C3 Glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Nov 7;9(11):1876–82.
50. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Jan;11(1):14–22.
51. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 14;21(2):525.
52. Tomaszewski K, Herlitz L. Complement detection in kidney biopsies – utility and challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023 May;32(3):241–8.
53. Sethi S, Palma LMP, Theis JD, Fervenza FC. Proteomic Analysis of Complement Proteins in Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023 Apr;8(4):827–36.
54. Hohenstein B. C3-Glomerulopathie und MPGN – aktuelle Klassifikationen. *Dtsch Med Wochenschr.* :8.
55. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS, Fervenza FC. C4d as a Diagnostic Tool in Proliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov;26(11):2852–9.
56. Singh G, Singh SK, Nalwa A, Singh L, Pradeep I, Barwad A, et al. Glomerular C4d Staining Does Not Exclude a C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2019 May;4(5):698–709.
57. Lomax-Browne HJ, Medjeral-Thomas NR, Barbour SJ, Gisby J, Han H, Bomback AS, et al. Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Jul 1;17(7):994–1007.

58. Caravaca-Fontán F, Praga M. Prognostication for C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Jul;17(7):945–8.
59. 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 Apr;93(4):977–85.
60. Medjeral-Thomas NR, O’Shaughnessy MM, O’Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 Glomerulopathy: Clinicopathologic Features and Predictors of Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan 7;9(1):46–53.
61. Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, et al. Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2021 May;77(5):684-695.e1.
62. Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Caravaca F, Praga M. Contribution of a histologic index to the prognostic information of C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Nov 9;36(11):2148–50.
63. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jun 23;37(7):1270–80.
64. Aziz F, Singh T, Garg N, Zhong W, Mandelbrot D. Post-transplant idiopathic immune complex membrano-proliferative glomerulonephritis: Characteristics and outcomes. *Clin Nephrol*. 2023 Feb 1;99(2):69–77.
65. Torres IB, Sellarés J, Becerra V, Cabello S, Calvo N, García-Escribano I, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Recidiva de la Glomerulonefritis membrano-proliferativa por Inmunocomplejo Idiopática y Glomerulopatía C3.
66. Békássy ZD, Kristoffersson AC, Rebetz J, Tati R, Olin AI, Karpman D. Aliskiren inhibits renin-mediated complement activation. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):689–700.
67. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.
68. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, Huerta A, Montomoli M, Villa J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Aug 7;gfd175.
69. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar;13(3):406–13.
70. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1153–60.
71. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V, Ariceta G, et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep 7;15(9):1287–98.

72. Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019 Aug;74(2):224–38.
73. Carrara C, Podestà MA, Abbate M, Rizzo P, Piras R, Alberti M, et al. Morphofunctional Effects of C5 Convertase Blockade in Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis: Report of Two Cases with Evidence of Terminal Complement Activation. *Nephron.* 2020;144(4):195–203.
74. 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 Jul;72(1):84–92.
75. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1–7.
76. Barratt J, Weitz I. Complement Factor D as a Strategic Target for Regulating the Alternative Complement Pathway. *Front Immunol.* 2021 Sep 9;12:712572.
77. Kelleher C, Kocinsky H. Novel Complement Therapeutics in Development as Potential Treatment for Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Mar;27(2):95–103.
78. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The Rational Use of Complement Inhibitors in Kidney Diseases. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun;7(6):1165–78.
79. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb NJA, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022 Oct;7(10):2150–9.
80. Zhao W, Ding Y, Lu J, Zhang T, Chen D, Zhang H, et al. Genetic analysis of the complement pathway in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Nov 1;33(11):1919–27.
81. Yoshizawa N, Yamada M, Fujino M, Oda T. Nephritis-Associated Plasmin Receptor (NAP1r): An Essential Inducer of C3-Dominant Glomerular Injury and a Potential Key Diagnostic Biomarker of Infection-Related Glomerulonephritis (IRGN). *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 1;23(17):9974.
82. Guia\_vacunacion\_2022.pdf.
83. 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 Jan;15(1):45–59.
84. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología.* 2023 Jan;43(1):6–47.
85. Ion O, Obrișcă B, Ismail G, Sorohan B, Bălănică S, Mircescu G, et al. Kidney Involvement in Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome—A Case-Based Review. *J Clin Med.* 2020 Jul 6;9(7):2131.

86. Corthier A, Jachiet M, Bertin D, Servais A, Barbet C, Bigot A, et al. Biopsy-proven kidney involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis. *BMC Nephrol.* 2022 Feb 16;23(1):67.
87. Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, Olsson M, Mohammad AJ. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology.* 2018 Aug 1;57(8):1400–7.
88. Fernandez-Ruiz R, Blank RB, Wu M, Belmont HM. C3 glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus: A report of a patient treated with eculizumab and review of the literature. *Lupus.* 2021 Sep;30(10):1671–8.