

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Glomerulopatía C3: una nueva entidad basada en el complemento



A. de Lorenzo*, S. Tallón, B. Hernández-Sevillano y G. de Arriba

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Guadalajara, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 24 de junio de 2013; aceptado el 20 de enero de 2014

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Glomerulopatía C3;
Enfermedad por
depósitos densos;
Vía alternativa
del complemento;
Factor H;
Factor I;
Factor nefrítico C3;
Eculizumab

KEYWORDS

C3 glomerulopathy;
Dense-deposit
disease;
Alternative
complement
pathway;
Factor H;
Factor I;
C3 nephritic factor;
Eculizumab

Resumen La glomerulopatía C3 es una nueva entidad descrita recientemente que ha cambiado la visión, el tratamiento y la clasificación de algunas enfermedades glomerulares. Engloba 2 patologías similares pero claramente diferenciadas: la enfermedad por depósitos densos y la glomerulonefritis C3 propiamente dicha. La vía alternativa del complemento juega un papel fundamental en su patogenia, y en concreto las mutaciones o defectos en sus factores reguladores (fundamentalmente factor H y factor I), así como la presencia de autoanticuerpos adquiridos (factor nefrítico C3) que generan una activación desenfrenada del sistema, y en último término un depósito de sus productos a nivel glomerular. Su mal pronóstico y la aparición en población joven hacen preciso el estudio de nuevas alternativas terapéuticas. Recientemente eculizumab, un anticuerpo anti C5, ha demostrado efectividad en el tratamiento de estos pacientes.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

C3 glomerulopathy: A new complement-based entity

Abstract C3 glomerulopathy is a new, recently described entity that has changed the perspective, treatment and classification of a number of glomerular diseases. It encompasses 2 similar but clearly differentiated pathologies —the dense-deposit disease and C3 glomerulonephritis itself. The alternative complement pathway plays a fundamental role in its pathogenesis and, specifically, the mutations and defects in its regulatory factors (mainly factor H and factor I), as well as the presence of acquired autoantibodies (C3 nephritic factor), which generates an unbridled activation of the system, and ultimately, a deposit of its products at the glomerular level. Its poor prognosis and onset in young populations makes the detailed study of new therapeutic alternatives for this disease essential. Recently eculizumab, an anti-C5 antibody, has demonstrated effectiveness in the treatment of these patients.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctorberto@hotmail.com (A. de Lorenzo).

Introducción

Mujer de 44 años natural de Rumanía y residente en España durante los últimos 5 años, fumadora como único antecedente personal de interés y camarera de profesión. Acude a su médico de atención primaria por un dolor intermitente en ambas fosas renales de 4 meses de evolución irradiado a abdomen en ausencia de semiología de vías urinarias bajas. Entre las pruebas complementarias iniciales, el sedimento urinario y la proteinuria mostraron 4 hematíes por campo y 300 mg/dl, respectivamente, el cultivo urinario resultó negativo y la ecografía abdominal no objetivó hallazgo patológico alguno. Ante un síndrome microhematuria-proteinuria la paciente fue remitida al servicio de nefrología para valoración. Ya en consulta especializada, ni la exploración física ni analítica plasmática, hemograma, estudio de autoinmunidad, complemento, proteinograma, serología y pruebas de imagen aportaron datos relevantes, salvo la alteración del análisis de orina, con una proteinuria de 3,5 g en 24 h y el análisis microscópico de la misma. Ante la sospecha de glomerulonefritis se realizó una biopsia renal, cuya histopatología permitió obtener 29 glomérulos con cambios focales y segmentarios, proliferación mesangial ligera y depósitos de C3 aislados, sin inmunoglobulinas, en la inmunofluorescencia directa. ¿Cuál sería la actitud más correcta?

El problema clínico

Los avances en el conocimiento de las alteraciones de la vía alternativa del complemento han permitido descubrir recientemente una nueva entidad en el ámbito de las enfermedades glomerulares denominada glomerulopatía C3¹⁻⁴. La aparición de esta nueva enfermedad hace que la clasificación de las glomerulonefritis membranoproliferativas quede obsoleta y abre un nuevo campo de investigación en el ámbito de su tratamiento mediante nuevas terapias biológicas como el anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab.

Glomerulopatía C3

El término glomerulopatía C3 incluye 2 subtipos: enfermedad por depósitos densos (EDD) y glomerulonefritis C3 (GNC3) propiamente dicha, 2 entidades que tienen en común el depósito de fracción 3 del complemento (C3) de manera aislada, es decir, en ausencia de inmunoglobulinas, y que a su vez ultraestructuralmente presentan diferencias que permiten distinguirlas.

La alteración de la vía alternativa del complemento provoca el depósito aislado de factor C3 en mesangio y pared capilar que es característico de la glomerulonefritis membranoproliferativa y se produce sin depósito de inmunoglobulinas concomitante^{5,6}. La expresión clínica es un síndrome microhematuria-proteinuria con grado variable de esta última, pudiendo alcanzar rango nefrótico. En caso de identificarse depósitos electrón-densos visibles con la microscopía electrónica se denomina EDD, y si carece de ellos, GNC3, en cuyo caso el depósito resulta muy similar al de las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos

Tabla 1 Nueva clasificación de las glomerulonefritis membranoproliferativas

Mediada por inmunocomplejos

Infecciones
Enfermedades autoinmunes
Neoplasias
Gammopatías/Disproteinemias

Mediada por complemento: glomerulopatía C3

Enfermedad por depósitos densos
Glomerulonefritis C3

La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunes se produce por una antigenemia persistente cuyo inmunocomplejo resultante activa la vía clásica del complemento. Las tinciones por inmunofluorescencia directa serán positivas a inmunoglobulinas, fundamentalmente IgG e IgM, así como C3 y/o C1. La glomerulopatía C3 se produce por una disfunción de la vía alternativa del complemento (mutaciones o auto-anticuerpos), su inmunofluorescencia directa resulta negativa para inmunoglobulinas, pero positiva para complemento (C3).

(situados a nivel mesangial, subendotelial, subepitelial y/o intramembranoso), aunque sin estar aquellos presentes⁷.

Enfermedad por depósitos densos

Se trata de una patología extremadamente rara (2-3 casos por millón) que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes, siendo ligeramente más frecuente en mujeres, con una proporción 3:2. Clínicamente se presenta con proteinuria de distinta cuantía y hematuria. La característica esencial que define y distingue a esta entidad es la existencia de depósitos electrón-densos en la membrana basal glomerular (MBG) y mesangio, y no la presencia o ausencia de un patrón membranoproliferativo en la microscopía óptica consistente en el engrosamiento de la MBG junto con proliferación de células mesangiales (que está solo presente en el 25% de los individuos afectados). El patrón histológico más frecuente es el de proliferación mesangial (45%). Por este motivo, podríamos decir que el término glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) tipo II ha quedado obsoleto. De hecho, actualmente la GNMP se clasifica como mediada por inmunocomplejos (que incluye los tipos I y III, causada con mayor frecuencia por virus de la hepatitis B y C cuya antigenemia origina el depósito de inmunocomplejos a nivel glomerular)⁸⁻¹⁰ y mediada por el complemento (EDD y GNC3) (tabla 1). Dado que en el origen de la EDD existe una desregulación de la vía alternativa del complemento, el 60-80% de los casos poseen datos de consumo del mismo que se manifiestan por niveles séricos bajos tanto de C3 como de productos procedentes de su degradación.

Para confirmar un diagnóstico de sospecha es esencial la biopsia renal, en donde el criterio diagnóstico es la presencia de depósitos electrón-densos en la MBG, que se acompaña de tinción para C3 por inmunofluorescencia directa y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas en la mayoría de los casos, además de un descenso de niveles de C3 en plasma, cuyos niveles es necesario determinar. Una vez confirmado el diagnóstico, y según la disponibilidad de

cada centro, se debe solicitar un estudio del estado del complemento¹¹.

Aproximadamente el 50% de los individuos afectados evolucionan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) a los 10 años del diagnóstico, si bien el curso es más agresivo y rápido en pacientes jóvenes y mujeres^{12,13}.

Glomerulonefritis C3

El concepto de GNC3 fue acuñado por primera vez en 2007, cuando Servais et al.¹ describieron lo que se denominó «glomerulonefritis primaria con depósitos aislados de C3». El requisito fundamental para el diagnóstico de esta entidad, como ocurría en el caso de la EDD, eran los depósitos aislados de C3 en IF. Fue llamativo el hecho de que estos pacientes no presentaban las típicas características de los depósitos de EDD, y de hecho sus depósitos recuerdan a aquellos de las GNMP tipos I y III, con la importante salvedad de que carecían de inmunocomplejos. Los niveles disminuidos de C3 sérico aparecen con menor frecuencia que en EDD, en el 40% de los casos. No existen grandes diferencias respecto a la presentación clínica entre EDD y GNC3, si bien esta última tiene un discreto mejor pronóstico: aproximadamente el 20% evolucionan a ERCT a los 10 años y el 30% a ERC estadios 3-4¹.

Etiopatogenia

El sistema de complemento es un mecanismo implicado principalmente en la defensa frente a infecciones (fundamentalmente gérmenes gramnegativos) y células tumorales. Está constituido por unos 30 factores que son en su mayor parte proteínas plasmáticas. La activación del complemento puede iniciarse por 3 vías distintas (vías clásica, alternativa y de las lectinas) e implica cambios en ciertos componentes que dan lugar a reacciones en cadena, de forma que se van generando productos activos que además de determinar que la cadena prosiga hasta la reacción siguiente, pueden tener acciones biológicas importantes en la defensa del organismo. Todo ello gracias a que la mayoría de los factores del complemento son de naturaleza proteolítica¹⁴. Habitualmente la vía alternativa del complemento se encuentra activa en la circulación, si bien a niveles bajos gracias a mecanismos de regulación para prevenir el autodaño.

Dos son los principales reguladores de esta vía, los factores H e I, cuyas alteraciones, ya sean heredadas o adquiridas, generan un desequilibrio entre factores activadores e inhibidores (fig. 1). EDD y GNC3 tienen en las mutaciones de la vía alternativa del complemento un origen etiopatogénico común. Una alteración en la regulación de las convertasas de C3 y C5 genera una activación desenfrenada del sistema, gran cantidad de C3b y complejo de ataque a membrana (CAM), que terminan por acumularse en la pared del capilar glomerular, generando en último término una glomerulopatía C3¹⁵. Probablemente EDD y GNC3 se puedan distinguir por la medida en la que una u otra convertasa se vean afectadas. Parece que en el caso de EDD la alteración predominante estaría a nivel de C3 convertasa, mientras que el origen de GNC3 se debería fundamentalmente a una alteración de la convertasa de C5.

En los últimos años han surgido numerosas publicaciones sobre esta enfermedad. Se han descrito varias

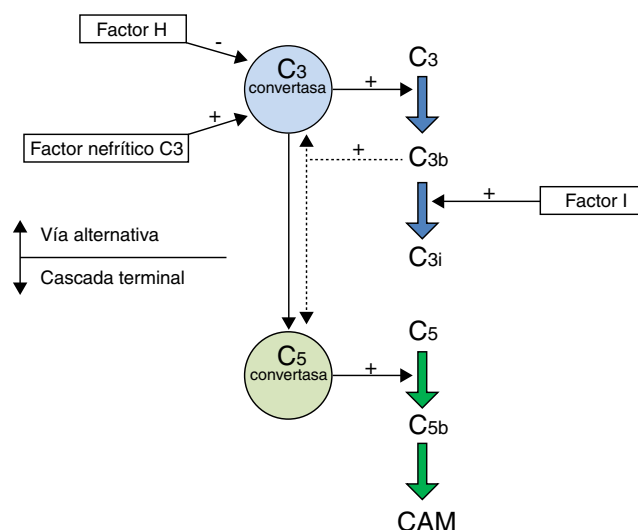


Figura 1 Vía alternativa del complemento. En la activación de la vía alternativa del complemento, C3 convertasa escinde C3 en C3a y C3b, siendo este último, a su vez, un potente amplificador y generador de C3 convertasa. Este proceso está regulado por factor H, que inhibe la C3 convertasa, y factor I, que convierte C3b en C3b inactivo, frenando así la cascada. Además, de los productos derivados de la acción de C3 convertasa se genera C5 convertasa. Esta enzima escinde C5 en C5a y C5b. La unión de C5b con C6-C9 forma el complejo de ataque a membrana (CAM) con actividad quimiotáctica en las superficies celulares, resultando en la lisis celular.

mutaciones de genes implicados en este proceso de activación inapropiada del complemento, como son CFHR5, factor H, factor I y factor C3¹⁶⁻¹⁹, aunque la mayoría de los pacientes presentan polimorfismos de varios genes. Estos polimorfismos generan epítomos noveles que condicionan el desarrollo de autoanticuerpos denominados factor nefrítico C3, que actúa como estabilizador de la convertasa C3, impidiendo la actuación de reguladores fisiológicos como factor H. Por este motivo, en el caso de EDD, por ejemplo, el 60-80% de los casos cursan con datos de consumo del complemento que se manifiestan por niveles séricos bajos tanto de C3 como de productos procedentes de su degradación. En la GNC3 el porcentaje de C3 disminuido es algo menor, apareciendo en el 40% de los pacientes. Sethi et al.²⁰ describen una serie de 12 pacientes con GNC3 y disfunción de la vía alternativa del complemento. Inicialmente, 9 de los 12 pacientes con GNC3 habían sido clasificados como GNMP I (n=4), GNMP III (n=1) y glomerulonefritis postinfecciosa (n=4). El grupo de Sethi demostró que el perfil proteómico de GNC3 es similar al de EDD (con predominio de C3 y de los componentes de la vía final del complemento), lo que sustenta la teoría de que la presencia de C3 aislado es el marcador principal de la disfunción de la vía alternativa del complemento en la glomerulopatía C3, sea cual sea su histología tanto a nivel óptico como ultraestructural.

La mayor aportación desde el punto de vista genotípico y fenotípico se debe a los datos de 2 cohortes publicadas recientemente. La primera, publicada en 2010 por Gale et al.²¹, describe un total de 91 pacientes pertenecientes a 16 familias de origen chipriota con una mutación de CFHR5 que codifica la proteína 5 relacionada con factor H.

La mutación resultó más frecuente en hombres que en mujeres (80% vs 21%). En este caso se denominó nefropatía CFHR5, caracterizada por microhematuria persistente con crisis de hematuria macroscópica coincidiendo con infección respiratoria de vías altas intercurrente (imitando la presentación típica de la nefropatía por depósitos de IgA), así como proteinuria en el 38% de los casos, siendo más probable la progresión a ERCT en estos, y sobre todo en el sexo masculino (78% vs 22%)²².

En 2012 Servais et al.²³ estudiaron una cohorte francesa de 85 pacientes con glomerulopatía C3, 56 de ellos con GNC3 y 29 con EDD. El 60% de los pacientes tenían microhematuria; la proteinuria resultó ligeramente más baja en los casos de GNC3 que en EDD ($3,6 \pm 3,3$ g vs $5,6 \pm 4,5$ g). Aunque ambas entidades se presentan en población joven, los pacientes con GNC3 eran mayores ($30,3 \pm 19,3$ vs $18,9 \pm 17,7$ años). Además estos autores fueron los primeros en aportar luz al posible origen etiológico de esta entidad, ya que el 31% de sus pacientes poseían una mutación ya fuera del factor H, del factor I o de la proteína cofactor de membrana. También observaron que el factor nefrítico C3 era menos frecuente en GNC3 que en EDD (45% vs 86%), lo mismo que ocurría con los niveles séricos disminuidos de C3 (86,4% vs 45,3%).

Habbig et al.²⁴ describieron una familia con 2 hermanos de padres consanguíneos con hematuria y proteinuria desde la infancia. Ambos mostraron descenso sérico de C3 y del factor regulador del complemento B. En la biopsia se observó depósito mesangial de C3 y C5b-9, y en la microscopía electrónica, numerosos depósitos mesangiales, intramembranosos y subendoteliales. El cribado genético de mutaciones del factor H mostró que ambos niños eran homocigotos para una delección de lisina. Esta delección conduce a una disminución crítica de este cofactor inhibidor. Además, ambos pacientes y su madre sana fueron positivos para factor nefrítico C3. En 2010, Martínez-Barricarte et al.²⁵ publicaron una familia con EDD y una mutación de C3. Esta mutación confería resistencia a C3 frente a su escisión por C3 convertasa, impidiendo por tanto la formación de C3b activado. La enfermedad en esta familia estaba originada exclusivamente por una disregulación en la fase fluida de la vía alternativa sin contribución de la cascada terminal del complemento (CTC). Por el contrario, la GNC3 descrita en las familias chipriotas publicadas por Gale et al.²¹ y la de los hermanos descritos por Habbig et al. estaban asociadas con la alteración de C5 convertasa y la activación posterior de la CTC (tabla 2).

La alteración de la vía alternativa del complemento también puede ser debida a causas adquiridas que desencadenan la formación de 2 tipos de anticuerpos (Ac), unos inhibidores (Ac anti-factor H y Ac anti-factor I) y otros que estimulan directamente la activación del complemento, como el factor nefrítico C3. Este último es un auto-Ac tipo IgG que estabiliza la convertasa C3, prolongando su vida media y su actividad enzimática.

Valoración del paciente con glomerulopatía C3

En la evaluación clínica de un paciente con glomerulopatía C3 la identificación del defecto subyacente en la vía alternativa del complemento puede resultar muy útil, ya que permitiría realizar un estudio familiar y prevenir el

daño establecido en familiares con afectación subclínica. Los expertos recomiendan determinar los niveles séricos de CH50, C3, C3d, C4, factor H y factor I, estudiar sus mutaciones, valorar la presencia de autoanticuerpos como factor nefrítico C3 y realizar ensayos funcionales de la vía alternativa del complemento^{20,26,27} (fig. 2).

Tratamiento

Pese a los importantes progresos en el conocimiento de los mecanismos subyacentes, los logros en el tratamiento no han permitido aún desarrollar moléculas eficaces y se utilizan diversas modalidades de tratamiento con efectividad de grado variable. Ejemplos de los tratamientos utilizados son el bloqueo del eje renina-angiotensina, plasmaféresis con infusión de plasma e inmunosupresores celulares. La excepción a esta norma es la terapia biológica dirigida mediante el Ac monoclonal anti-C5 eculizumab.

Inhibidores del eje renina-angiotensina

La evidencia existente en enfermedad renal crónica y glomerulopatías con proteinuria no selectiva, así como los datos obtenidos por Servais et al.²³ en este grupo de enfermedades, apoyan la utilización de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) para preservar la función renal en este grupo de enfermedades^{28,29}.

Terapia plasmática

La experiencia sobre su uso se basa en casos aislados como el descrito por Lich et al.¹⁸ de 2 gemelos diagnosticados de EDD y la familia publicada por Habbig et al.²⁴, ambos casos con un déficit de factor H secundario a una mutación y con una respuesta satisfactoria a la repleción de factor H conseguida mediante recambio plasmático. El aporte directo de este factor podría estar disponible para uso terapéutico en un futuro cercano³⁰. En otros casos la plasmaféresis con reposición de factores plasmáticos no ha resultado eficaz, según han descrito McCaughan et al.³¹ y Martínez-Barricarte et al.²⁵, todos ellos con EDD. Estos últimos autores han postulado la presencia de una mutación de C3 convertasa que la haría resistente a la acción inhibidora del factor H y que por tanto impediría la efectividad de la reposición del factor plasmático, haciendo necesarios nuevos tratamientos específicos dirigidos a restaurar el control de la actividad de la C3 convertasa y eliminar del plasma los productos de degradación de C3²⁰.

Inmunosupresión celular

No existe evidencia que sustente el uso de terapia inmunosupresora en la glomerulopatía C3³, ya que las distintas líneas de tratamiento utilizadas han ofrecido respuestas muy variables y de dudosa eficacia, como ocurre en el caso de la prednisona y el micofenolato, que no han demostrado beneficio alguno según los casos descritos por Sethi et al.²⁰ y Bomback et al.³². Tampoco la combinación de estos agentes con terapias biológicas, como el Ac

Tabla 2 Series de casos de glomerulopatía C3: características, tratamiento y evolución

Autor	n	Diagnóstico	Mutación	Factor nefrítico C3	Riñón nativo/trasplante	Tratamiento	Respuesta/evolución
Servais et al. (2007) ¹	19	GNC3	Factor H (n = 3) Factor I (n = 2) PCM (n = 1)	Positivo (n = 7)	N	iSRAA (n = 8) E (n = 5)	Deterioro de FR (n = 15), de ellos ERCT (n = 5)
Habbig et al. (2009) ²⁴	2	GNC3	Factor H (n = 2)	Positivo	N	Infusión plasma fresco	No progresión de enfermedad
Martínez-Barricarte et al. (2010) ¹⁹	3	EDD	C3	Negativo	N (n = 2) T (n = 1)	ND	ND
Darouich et al. (2011) ⁴⁴	1	GNC3	ND	ND	N	ND	ND
Gale et al. (2010) ²¹ Athanasίου et al. (2011) ²² Deltas et al. (2013) ⁴⁵	136	Glom.C3	Factor H (CFHR5)	Negativo (n = 4) ^a	N	ND	Deterioro de FR a ERCT (n = 28)
Sugimoto et al. (2012) ⁴⁶	1	GNC3	Factor H	Negativo	N	iSRAA	No deterioro de FR. Aumento de Pr
Sethi et al. (2012) ²⁰	12	GNC3	Factor H (n = 2) Factor I (n = 1)	Positivo (n = 5)	N (n = 10) T (n = 2)	iSRAA (n = 2) iSRAA + E (n = 7) MMF (n = 3) E + CFM (n = 1)	No deterioro de FR (n = 10). No respuesta (n = 2)
Servais et al. (2012) ²³	85	GNC3 (n = 56) EDD (n = 29) ^b	Factor H (n = 7) Factor I (n = 3) PCM (n = 1) Factor H (n = 5)	Positivo (n = 24) Positivo (n = 19)	N y T (número no precisado)	iSRAA (n = 19) IS (n = 19) iSRAA (n = 14) IS (n = 14) Eculizumab	Deterioro de FR a ERCT (n = 27) Deterioro de FR a ERCT (n = 23) Descenso de Cr y Pr
McCaughan et al. (2012) ³¹	1	EDD	No	Positivo	T		
Bomback et al. (2012) ³²	6	GNC3 (n = 3) EDD (n = 3)	Factor H (n = 1) PCM (n = 1)	Positivo (n = 3)	N (n = 3) T (n = 3)	Eculizumab	Descenso de Cr (n = 2) y Pr (n = 1). Aumento de Alb (n = 1)
Vivarelli et al. (2012) ³⁸	1	EDD	No	Positivo	N	Eculizumab	Descenso de Pr. Aumento de Alb
Daina et al. (2012) ³⁹	1	EDD	No	Positivo	N	Eculizumab	Descenso de Cr y Pr. Aumento de Alb
Gurkan et al. (2013) ⁴¹	1	GNC3	No	Positivo	T	Eculizumab	Cr y Pr estable. Progresión histopatológica

Alb: albúmina plasmática; CFM: ciclofosfamida; Cr: creatinina plasmática; E: esteroides; EDD: enfermedad por depósitos densos; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FR: función renal; Glom.C3: glomerulopatía C3; GNC3: glomerulonefritis C3; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; MMF: micofenolato mofetil; N: riñón nativo; ND: no descrito; PCM: proteína cofactor de membrana; Pr: proteinuria; T: riñón trasplantado.

^a Determinación realizada en 4 pacientes.

^b El número total de pacientes de la serie se completa con 41 pacientes que fueron diagnosticados de glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.

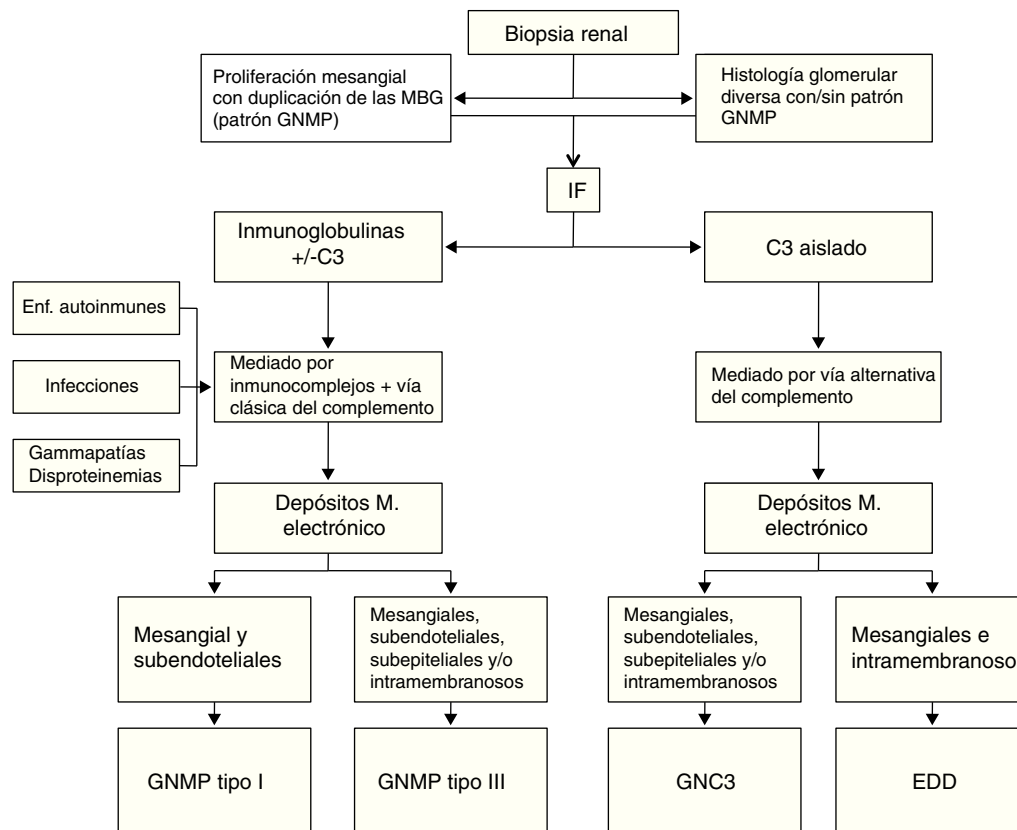


Figura 2 Clasificación de las glomerulonefritis membranoproliferativas.

EDD: enfermedad por depósitos densos; GNC3: glomerulonefritis C3; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; IF: inmunofluorescencia; M. electrónico: microscopio electrónico; MBG, membrana basal glomerular.

monoclonal anti-linfocitos CD20 rituximab utilizada por McCaughan et al.³¹, resultó eficaz en un paciente receptor de un trasplante renal.

Ecuzumab

Ecuzumab es un Ac anti C5 que impide la escisión de C5 en C5b y reduce la producción de C5a, impidiendo por tanto la activación de la cascada terminal y la formación de CAM⁷ (tabla 3). Fue el primer fármaco que a través de este mecanismo de acción consiguió reducir de forma efectiva y segura la hemólisis en la hemoglobinuria paroxística nocturna, por lo que fue esta su primera indicación en 2008³³, aunque prácticamente cada año se conocen nuevas aplicaciones e indicaciones terapéuticas en múltiples enfermedades mediadas por el complemento: síndrome hemolítico-urémico atípico³⁴, glomerulopatía C3 y síndrome HELLP³⁵. Su efecto secundario más importante es consecuencia directa de la inhibición de la cascada terminal del complemento que predispone a infecciones por gérmenes encapsulados como *Neisseria meningitidis*; por este motivo se recomienda la vacunación del paciente y profilaxis antibiótica al menos 14 días antes del inicio del tratamiento^{36,37}.

Los primeros casos publicados de glomerulonefritis tratados con ecuzumab^{31,32,38-41} aparecen en la literatura en 2012, 6 de ellos con EDD, 3 con GNC3 y otro diagnosticado de GNMP refractaria a tratamiento. De los 10 pacientes que recibieron el tratamiento se comprobó mejoría de los

parámetros funcionales renales en 8, mostrándose en un caso menor actividad de la glomerulonefritis a nivel histopatológico en una segunda biopsia; los 2 sujetos restantes sufrieron deterioro de función renal durante el seguimiento, llegando a precisar diálisis uno de ellos. Cabe destacar que 2 de los pacientes que respondieron de manera exitosa empeoraron inmediatamente tras la retirada de ecuzumab, y se encontró relación entre los niveles de CAM previos al tratamiento y la respuesta al mismo, por lo que estos podrían resultar útiles como factor predictivo.

Dado el alto coste de la terapia con este Ac, es preciso seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos a recibir esta terapia. En una revisión reciente de Zuber et al.⁴² sobre el uso del ecuzumab en el síndrome hemolítico urémico atípico y glomerulopatías C3, se sugiere que los candidatos óptimos para recibir ecuzumab serían pacientes con un diagnóstico reciente, con lesiones inflamatorias activas (semilunas y proliferación endocapilar) y mínima fibrosis intersticial en la anatomía patológica, además de un incremento de la creatinina sérica y/o proteinuria y niveles séricos elevados de CAM (fig. 3)^{32,43}.

Pronóstico

Por la experiencia acumulada se sabe que el pronóstico a largo plazo es malo, ya que un alto porcentaje de los enfermos progresa a ERCT, en torno al 50% de pacientes con EDD y el 15-20% con GNC3 a los 10 años, tal vez por

Tabla 3 Eculizumab: dosificación y forma de administración

Peso	Inducción	Administración ^a	Mantenimiento	Administración ^a
> 40 kg	900 mg/semana; 4 dosis	180 ml en 30-45 min	1.200 mg cada 2 semanas	240 ml en 30-45 min
30-40 kg	600 mg/semana; 2 dosis	120 ml en 30-45 min	900 mg cada 2 semanas	180 ml en 30-45 min
20-30 kg	600 mg/semana; 2 dosis	120 ml en 30-45 min	600 mg cada 2 semanas	120 ml en 30-45 min
10-20 kg	600 mg dosis única	120 ml en 30-45 min	300 mg cada 2 semanas	60 ml en 30-45 min
5-10 kg	300 mg dosis única	60 ml en 30-45 min	300 mg cada 2 semanas	60 ml en 30-45 min

Dosis estándar para pacientes mayores de 18 años: 900 mg semanales durante las primeras 4 semanas, seguida de 1.200 mg en la quinta semana, y mantenimiento posterior con 1.200 mg cada 2 semanas.

^a Viales de 300 mg (30 ml) en dilución 5 mg/ml con suero salino fisiológico 0,9%, 0,45% o bien suero glucosado 5%.

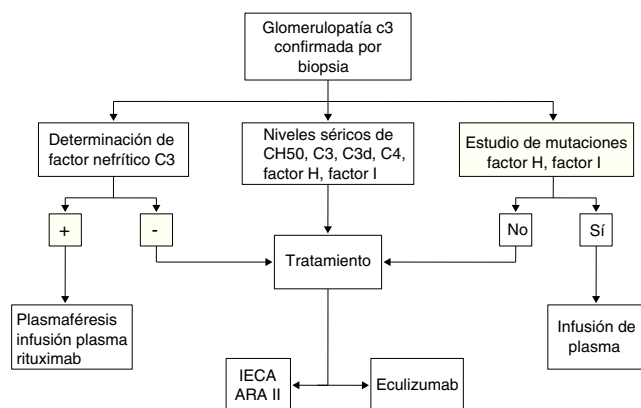


Figura 3 Tratamiento. Esquema de tratamiento en función de los hallazgos en el estudio de funcionalidad y genético del complemento.

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

una menor agresividad de la última^{1,19-24,31,32,38,39,41,44-46}. Una explicación podría ser la mayor prevalencia de factor nefrítico C3 en la EDD, 80% vs. 45-50% en GNC3. Está claro que son necesarios más estudios y series de casos para evaluar el pronóstico a largo plazo de esta nueva entidad.

Conclusiones y recomendaciones

La glomerulopatía C3 es una rara entidad con un pronóstico renal infausto cuyo diagnóstico se basa en el hallazgo en la biopsia renal de depósitos aislados de C3. La detección de niveles plasmáticos bajos de los factores reguladores del complemento puede ofrecer un criterio para seleccionar el tratamiento óptimo. La rareza de la enfermedad no ha permitido disponer de evidencia fuerte, y solo se dispone de series cortas de pacientes en los que se han utilizado diferentes modalidades de tratamiento. La terapia anticomplemento con eculizumab es la que ha ofrecido resultados más prometedores hasta ahora, aunque requiere una selección cuidadosa de candidatos, como son aquellos sin datos de cronicidad en la biopsia renal y con afectación de función renal y/o proteinuria, así como niveles elevados de CAM (cuando sea posible su determinación), ya que se asocian a una mejor respuesta al tratamiento.

En el caso de nuestra paciente, la microscopia electrónica de la biopsia renal permitió confirmar el diagnóstico de glomerulonefritis C3. Se realizó un estudio de la vía

alternativa del complemento que mostró niveles normales de los factores I y H, sin bandas anómalas en la caracterización estructural de este último y ausencia tanto de Ac anti-factor H como de factor nefrítico C3. El estudio genético, sin embargo, detectó un cambio en heterocigosis en el exón 4 del gen del factor I. Según los resultados del ensayo de predicción de efectos funcionales se ha propuesto este cambio como benigno, si bien se requerirían estudios funcionales completos para descartar su asociación con esta patología. De acuerdo con estos resultados y comprobando que la paciente no cumplía en el momento del diagnóstico los requisitos recomendados para recibir eculizumab, se inició tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina a la dosis máxima tolerada, reduciéndose la proteinuria en torno al 40% desde su valor máximo de 6 g/día y manteniendo hasta el momento una función renal normal. En caso de deterioro de la función renal y/o aumento de la proteinuria a pesar del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los expertos recomiendan iniciar tratamiento con eculizumab, o terapia inmunosupresora con micofenolato mofetil en caso de no disponer del primero o no cumplir claramente los criterios para el mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann J, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: A new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:193-9.
2. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel L-H, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: A new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:494-9.
3. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (Dense Deposit Disease): An update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
4. Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathways. *Adv Immunol.* 2009;104:115-49.
5. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, et al. Dense deposit disease: Clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:22-32.

6. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, et al. Dense Deposit Disease Focus Group: New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2447–56.
7. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1009–17.
8. Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:243–9.
9. Trendelenburg M, Fossati-Jimack L, Cortes-Hernandez J, Turnberg D, Lewis M, Izui S, et al. The role of complement in cryoglobulin-induced immune complex glomerulonephritis. *J Immunol.* 2005;175:6909–14.
10. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:220–3.
11. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2447–56.
12. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med.* 1983;74:175–92.
13. West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:96–103.
14. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2004;5:981–6.
15. Sandhu G, Bansal A, Ranade A, Jones J, Cortell S, Markowitz GS. C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:1039–43.
16. Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler M-C, Kohout G, Bensenouci A, Niaudet P, et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int.* 1986;30:949–56.
17. Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:787–95.
18. Licht C, Heinen S, Jozsi M, Löschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGNII). *Kidney Int.* 2006;70:42–50.
19. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest.* 2010;120:3702–12.
20. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, et al. C3 glomerulonephritis: Clinicopathologic findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment and followup. *Kidney Int.* 2012;82:465–73.
21. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martínez-Barricarte R, Hadjisavvas A, Adam G, et al. Complement factor H-related protein 5 (CFHR5) nephropathy: An endemic cause of renal disease in Cyprus. *Lancet.* 2010;376:794–801.
22. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: Clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1436–46.
23. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82:454–64.
24. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int.* 2009;75:1230–4.
25. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest.* 2010;120:3702–12.
26. Bombach A, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:634–42.
27. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:265–74.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, et al. The losartan renal protection study—rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1:328–35.
29. Ruggerenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with nonnephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999;354:359–64.
30. Schmidt CQ, Slingsby FC, Richards A, Barlow PN. Production of biologically active complement factor H in therapeutically useful quantities. *Protein Expr Purif.* 2011;76:254–63.
31. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: An emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012;12:1046–51.
32. Bombach AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:748–56.
33. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111:1840–7.
34. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:707–10.
35. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of pre-eclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013;34:201–3.
36. Gianella-Borradori A, Borradori L, Schneider PM, Gautier E, Späth PJ. Combined complete C5 and partial C4 deficiency in humans: Clinical consequences and complement-mediated functions in vitro. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;55:41–55.
37. Bouts A, Monnens L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1919–20.
38. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366:1163–5.
39. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366:1161–3.
40. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2012;366:1165–6.
41. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1975–81.
42. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:643–57.

43. Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. Glomerulopatías C3. Una nueva perspectiva en enfermedades glomerulares. *Nefrologia*. 2013;33:164–70.
44. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Kheder A, Ben Maiz H. Membranoproliferative glomerulonephritis with isolated C3 deposits: Case report and literature review. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35:42–6.
45. Deltas C, Gale D, Cook T, Voskarides K, Athanasiou Y, Pierides A. C3 glomerulonephritis/CFHR5 nephropathy is an endemic disease in Cyprus: Clinical and molecular findings in 21 families. *Adv Exp Med Biol*. 2013;735:189–96.
46. Sugimoto K, Fujita S, Miyazaki K, Okada M, Takemura T. C3 glomerulonephritis associated with a missense mutation in the factor H gene. *Tohoku J Exp Med*. 2012;227:211–5.