

CASUÍSTICA**NEFROPATÍA FAMILIAR E HIPOCOMPLEMENTEMIA***Familial Kidney Disease and Hypocomplementemia*

Fernando Segovia, Rodrigo Di Bernardo, Marcelo De Rosa, Alicia Marini.

División Nefrología y Medio Interno. Hospital de Clínicas "José de San Martín" Buenos Aires - Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (2) Pág. 97 - 102

Paciente varón de 15 años de edad, derivado de la provincia de Santiago del Estero para estudio de proteinuria leve, en el contexto de historia familiar de daño renal crónico (DRC).

Antecedentes personales:

Se detecta proteinuria en pesquisa familiar: Ausencia de edemas, hematuria, hipertensión arterial u otro signo o síntoma de nefropatía. Vive en ambiente rural.

Antecedentes familiares:

- Padre de 45 años con enfermedad renal crónica de etiología desconocida. En hemodiálisis desde hace 9 años.

- Hermano de 21 años con diagnóstico reciente de DRC terminal, de etiología desconocida, que fallece hace 1 mes por infección asociada a catéter doble lumen para hemodiálisis.

- Hermano de 17 años con proteinuria aislada.

- Un hermano y dos hermanas aparentemente sanos.

Al ingreso al hospital presentó: TA: 110/70 mmHg, Peso 54 kg y Talla 164 cm. Sin hallazgos patológicos al examen físico.

El laboratorio mostraba: Hto 43,6%; Hb 13,8 gr/dl; Leucocitos 7800 /mm³ con fórmula normal; plaquetas 261.000 /mm³; VSG 10 mm/hora, PCR < 0,1 mg/dl (hasta 0,5 mg/dl), Urea 23 mg/dl, Creatinina 0,55 mg/dl, Uricemia 4,7 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4,7 mEq/l, Colesterol total: 135 mg/dl, Triglicéridos: 98 mg/dl, Bilirrubina total: 0,4 mg/dl, Bilirrubina directa: 0,1 mg/dl, TGP: 37 UI/L, Fosfatasa Alcalina: 95 UI/L, LDH 280 UI/L. Proteinuria: 490 mg/24 horas.

Uroproteinograma electroforético: proteinuria glomerular. HbsAg -, HCV -, HIV -. FAN y

antiDNA -; Complemento total (CH50): 18 U/ml (75-160), C3: 143 mg/dl (88-252) y C4: 15 mg/dl (13-75).

Análisis de orina:

Densidad 1030, pH 5, Proteínas +++, Hematíes: 0-2 /campo de gran aumento (CGA), Leucocitos: 3-4 /CGA.

Ecografía renal: ambos riñones de forma, tamaño y relación corticomedular normal, con ligero aumento de la ecogenicidad cortical, RD: 97 x 43 x 55 mm y RI: 99 x 48 x 50 mm.

Evaluación cardiológica, oftalmológica, sin alteraciones. Audiometría normal.

De acuerdo a los antecedentes familiares y datos consignados se analizan las diferentes posibilidades etiológicas:

No se identifican en el interrogatorio posibles toxas toxicológicas o ambientales.

Patologías hereditarias de gran incidencia como Poliquistosis Renal se diagnostican por características ecográficas del paciente, ya que la misma cursa con quistes renales bilaterales ya detectables en estadios tempranos y proteinuria leve de tipo tubular. Ambos riñones adquieren grandes dimensiones en etapas avanzadas del DRC, permitiendo su palpación. De haber estado presente esta patología en los familiares en tratamiento dialítico, hubiera sido posible su diagnóstico.

La Nefronoptosis Juvenil es referida como la causa hereditaria más frecuente en la infancia-adolescencia de DRC terminal (hasta un 5% de los dializados en este grupo etario). Presenta, característicamente, quistes córtico-medulares sin aumento del tamaño renal, con daño y proteinuria

de tipo tubular. Es de herencia recesiva. Se asocia con alteraciones del metabolismo del ácido úrico, al igual que la Enfermedad Quística Medular, la cual se presenta en el adulto, de herencia dominante y también con quistes córtico-medulares como sello. Ambas son ciliopatías asociadas a mutaciones de distintos genes (a la fecha hay identificadas aproximadamente 10 tipos distintos). El diagnóstico y la pérdida de la función renal tienen lugar en el período infanto-juvenil en la nefronoptosis, y en la edad adulta en la mayoría de los pacientes con enfermedad quística medular. A diferencia de la poliquistosis renal, los riñones conservan su tamaño habitual. Desestimadas las anteriores patologías quísticas con el estudio ecográfico y con el antecedente de proteinuria aislada de tipo glomerular, se analizan las glomerulopatías con componente familiar:

La más frecuente es la enfermedad de Alport, característicamente con hematuria y con historia familiar de hematuria, pérdida de función renal y sordera. Puede afectar a niños y adultos jóvenes con manifestaciones renales, predominantemente hombres; en las mujeres, la enfermedad es leve, y se expresa parcialmente. Tienen distintos patrones hereditarios, la mayoría ligada al cromosoma X. A nivel ocular, el lenticono anterior es una alteración patognomónica de la enfermedad, pero presente sólo en el 15% de los casos. Se encuentran otras alteraciones inespecíficas en córnea y retina.

Otra enfermedad hereditaria frecuente es la Membrana Basal Delgada donde existe hematuria aislada persistente. Raramente presenta proteinuria aislada, hipertensión o alteración de la función renal.

La enfermedad de Fabry presenta acroparestesias, opacidad corneal y angioqueratomas, con trastornos de concentración urinaria, no detectándose las mismas ni en el paciente ni el grupo familiar.

Los llamados Síndromes Nefróticos Congénitos e Infantiles son un conjunto de glomerulopatías con distintos patrones de herencia y etiopatogenia. Habitualmente se presentan dentro del año de vida, como síndrome nefrótico y/o asociados a otras alteraciones especialmente a nivel gonadal y ocular.

Se clasifican en autosómicas recesivas: tipo Finlandés, que se presenta en prematuros con

proteinurias de hasta 30 gr/día, el Córtrico-resistente y la Esclerosis Mesangial Difusa, que se manifiestan en menores de 5 años con proteinuria nefrótica y rápida progresión a ERCT. Ésta última asociada, a veces, a pseudohermafroditismo, problemas oculares y/o musculares. Entre las *autosómicas dominantes* se destacan: el Tipo 1, con alteración del gen ACTN4, que codifica la alfa actinina 4 de los podocitos, y se presenta a edad variable con diferentes grados de proteinuria y alteración de la función renal; el Tipo 2, que es una alteración específica de los canales iónicos. El Tipo 5, que se manifiesta con proteinuria moderada en adolescencia pudiendo asociarse a microhematuria e HTA.

Las formas familiares de la glomerulopatía membranosa se han visto en muy pocas ocasiones y es producida por un anticuerpo de la madre (antiendopeptidasa neutra), generando un Síndrome nefrótico al nacer. Puede evolucionar con síndrome de Fanconi y DRC.

La esclerosis focal y segmentaria, por alteración de la podocina, se presenta con síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica progresiva. Es un grupo muy heterogéneo. La mayoría son Síndromes Nefróticos Congénitos o Infantiles, algunos pueden aparecer en la juventud, pero el deterioro de la función renal suele verse cuando se asocia a obesidad e hipertensión arterial.

También hay formas familiares de Nefropatía IgA en las que podemos encontrar proteinuria e IRC progresiva, pero donde la hematuria es constante. Ninguna de las anteriores cursa con hipocomplementemia, dato encontrado en este paciente con descenso de C3, pero CH50 y C4 normales (no hay datos de complemento de los familiares).

Descartados, por la clínica y el laboratorio, tanto el Lupus Eritematoso Sistémico como las crioglobulinas y la glomerulonefritis post-infecciosa (que cursa con hipocomplementemia transitoria de 4 a 8 semanas durante el período de estado), se sospecha la Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP), habitualmente con hipocomplementemia persistente. Se distinguen entre éstas las que presentan consumo de la vía alternativa del Complemento (C3 descendido), e Inmunofluorescencia en tejido renal con C3 positivo y ausencia de inmunoglobulinas: las actualmente denominadas Glomerulopatías por C3. Suele presentarse con hematuria y proteinuria progresivas, y la IRC se

encuentra en el 50% de los pacientes a 10 años. El perfil humoral de las fracciones del Complemento, así como la presentación clínica y el componente familiar hacen sospechar fuertemente esta entidad. Se realizó Punción Biopsia Renal (PBR) y se estudió la muestra con Microscopía Óptica (MO), Inmunofluorescencia (IF) y Microscopía Electrónica (ME).

MO: 11 glomérulos por corte, muestran leve expansión mesangial segmentaria, alteraciones podocíticas focales, presencia de algunos leucocitos neutrófilos intracapilares y aislado engrosamiento de paredes capilares. Escasos túbulos atróficos rodeados por intersticio con edema focal e infiltrados mononucleares leves. Algunas arteriolas con hialinosis intimal segmentaria.

IF: IgG, IgA, IgM, C1q y fibrinógeno negativos. C3 +++ mesangial difuso, segmentario o global, y en paredes arteriolas.

ME: se examinan 2 glomérulos. Ambos presentan distorsión de su arquitectura habitual. El mesangio aparece marcadamente expandido, asociado a moderada proliferación de células mesangiales, infiltración de aislados mononucleares y expansión de la matriz mesangial, debido a la presencia de numerosos depósitos electrodenso y homogéneos.

Diagnóstico.

Glomérulos con alteraciones inespecíficas y depósitos Mesangiales difusos de C3.

Discusión.

Mientras que las primeras clasificaciones de las GNMP se basaron en las características morfológicas observadas con la MO y la ME (los clásicos tipo I, II y III), una nueva aproximación está dirigida a los hallazgos de la IF.

Con este método y en base a la etiopatogenia, se distinguen 2 tipos de patrones: *GNMP mediadas por Complejos Inmunes*, las cuales presentan en la IF distintas Inmunoglobulinas (Ig) y fracciones del Complemento, y las *GNMP mediadas por el Complemento*, con activación de la Vía Alternativa del mismo, y presencia en la IF del tejido renal solo C3.

En las primeras se activa, por la presencia de complejos inmunes, la vía clásica generando C4 descendido y C3 normal en sangre. Ésta es la asociada con infecciones como Hepatitis C, B, Crio-

globulinas y Disproteinemias. Generalmente se presentan como GNMP tipo I y III.

En cambio, la mediada por el C3 presenta generalmente disregulación y persistente activación de la Vía Alternativa del Complemento.

Es el caso de la GNMP tipo II o Enfermedad de Depósitos Densos (EDD), en que dichos depósitos consisten en su gran mayoría en C3. Se ve en chicos y jóvenes adultos. En suero hallamos el denominado Factor Nefrítico C3 (C3 Nephritic Factor o C3NeF) hasta en el 80% de los casos. Éste es un autoanticuerpo contra el Factor B del Complemento, que genera la estabilización de la C3 convertasa, y con ello la perpetuación de la activación del C3. Cuando se ve EDD en adultos mayores, deben descartarse gamapatías monoclonales asociadas.

En algunos casos de GNMP tipo I y III se encuentra C3 aislada en la IF, sin Inmunoglobulinas asociadas: es la llamada actualmente Glomerulonefritis C3 (GN C3). Ésta se define por la presencia de depósitos de C3 en ausencia de C1q, C4 o Ig en la IF y presencia de depósitos mesangiales y/o subendoteliales electrodenso en la ME. Ocasionalmente se pueden encontrar, además, depósitos intramembranosos o subepiteliales.

Estas Glomerulopatías por depósitos de C3 asumen un rol central como subgrupo reconocido de glomerulonefritis que abarca a la EDD y a la GNC3, en los que la IF revela depósitos de C3, en ausencia de inmunoglobulinas y otras fracciones del complemento, lo que demuestra un mecanismo patogénico de importancia en la regulación de la vía alternativa del complemento. Estas alteraciones son debidas a distintos defectos genéticos o adquiridos asociados con anticuerpos contra Factores del sistema del Complemento, que se manifiestan en 2 patrones anatomopatológicos distintos (EDD y GNC3), sobre una base etiopatogénica muy heterogénea que depende del defecto presente. En ocasiones, especialmente en adultos, el C3 está dentro de valores normales, pero siempre existen alteraciones de la vía alternativa del C, que pueden manifestarse ante interurrencias. Esta disregulación de dicha vía las emparenta con el Síndrome Urémico Hemolítico atípico, en el que la expresión clínica de dicha alteración -debido a la agresión endotelial- es a través de una microangiopatía trombótica.

Los defectos detectados pueden deberse a muta-

ciones en proteínas del complemento (C3, factor B, factor H y factor I), o a autoanticuerpos adquiridos que pueden estabilizar la C3 convertasa de la vía alternativa (C3NeF), o estar dirigidos contra factores inhibitorios del complemento (auto Anticuerpo contra factor H).

La EDD se encuentra en pacientes más jóvenes que la GNC3, y puede asociarse a otras enfermedades sistémicas autoinmunes. La supervivencia renal media es 10 años y la recurrencia post-trasplante es del 50 %.

Estas desregulaciones de la vía alternativa del complemento actúan a nivel de la convertasa C3 y de la convertasa C5, que llevan a una acumulación de C3b inactivo y MACs (Complejo de Ataque de Membrana soluble), respectivamente. La EDD se encuentra más asociada a las alteraciones de la convertasa C3 y la GNC3 a la de la convertasa C5.

Como consecuencia de ello, puede encontrarse disminución del C3, aumento del C3d, como productos de clivaje del complemento, aumento del MACs, o la presencia de C3NeF, o una combinación de estos fenómenos.

Hay varias mutaciones genéticas que pueden hallarse en familias de pacientes con GNC3 o EDD.

En cuanto al tratamiento, debe encararse con:

- Medidas de nefroprotección inespecíficas, como hipolipemiantes e IECA, que tienen como objetivo el tratamiento de la dislipidemia, el control de la proteinuria y de la HTA,

- El tratamiento específico: deteniendo la convertasa C3, removiendo los autoanticuerpos, las proteínas mutantes, los productos del C3 y reemplazando las proteínas faltantes, según sea el caso. Para esto disponemos de las siguientes opciones terapéuticas.

- Plasma fresco: en los déficits de factor H, puede administrarse periódicamente: 10 a 15 ml/kg de peso cada 14 días o distintos tipos de esquema con mayores volúmenes cuando hay rápido deterioro de la función renal.

- Plasmaféresis: indicada en los pacientes con elevado C3NeF u otros anticuerpos, en los que persisten C3 anómalos o fracciones implicadas en el daño, y en los casos con déficit de Factor H, y que deban evitarse sobrecargas de grandes volúmenes de plasma. Se recomienda, 2 veces por semana por varios meses con reposición de plasma con albúmina, hasta estabilizar la FR o descenso de 50%

del C3NeF. En algunos casos, se ha mantenido indefinidamente, de manera semanal o quincenal

- Factor H recombinante: se comenzó el proceso de su producción, no habiendo experiencia en su uso.

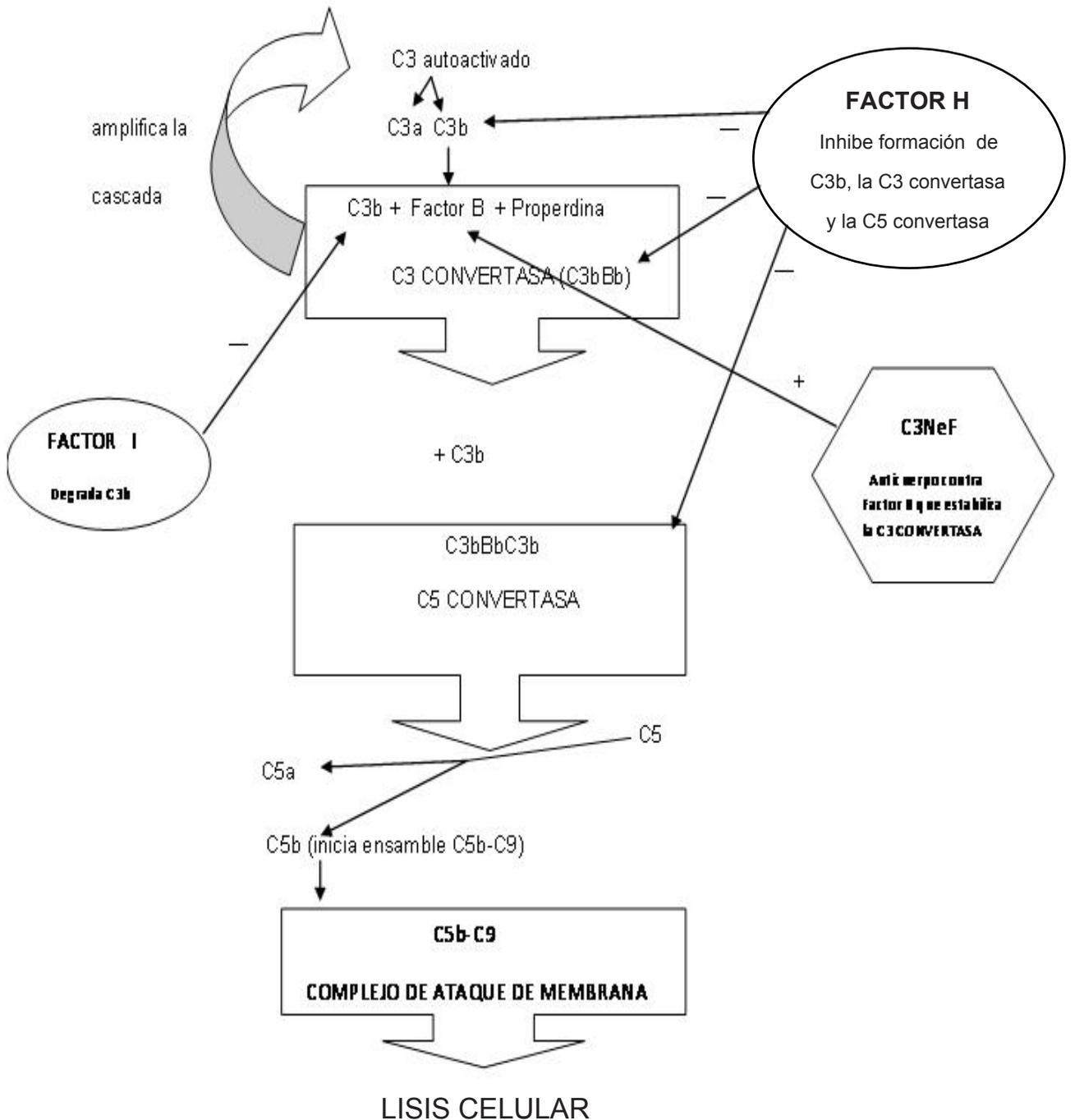
- Tratamientos Inmunosupresores: corticoides, ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina han mostrado poca utilidad. Cuando se presenta con rápida progresión del daño renal, pueden usarse pulsos de esteroides.

En casos que no responden con plasmaféresis, se han probado en ensayos controlados el rituximab y el eculizumab.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiC5, que liga dicha fracción, previene su clivaje, y evita la formación del Complejo de Ataque de Membrana.

En uso para la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y el Síndrome Urémico Hemolítico atípico, se ha utilizado en una pequeña serie de pacientes con resultados dispares; dado que actúa a nivel del Complejo de Ataque soluble, podría tener un rol en los pacientes en los cuales el MAC está aumentado (alteraciones de la C5 convertasa, que no responden a la plasmaféresis) El Rituximab es un anticuerpo anti Linfocitos B, que podría tener efecto en pacientes hipocomplementémicos, con enfermedad progresiva, con C3NeF que no responden al plasma. Se encuentra en estudio la utilidad de la fracción CR1 soluble del complemento que regula la actividad de ambas convertasas C3 y C5.

Esquema sintético de la activación de la vía alterna del C: normalmente se activan pequeñas cantidades de C3, fenómeno regulado por el Factor H. De activarse en mayor cantidad por los estímulos naturales o defecto o déficit de Factor H, el C3b producido se une al Factor B y con la properdina forma la C3 convertasa, que amplifica la activación del C3 por retroalimentación. Esto es regulado por inhibición por el Factor I que favorece su degradación. El Factor H inhibe también la formación de C3 convertasa. El C3NeF anticuerpo contra el Factor B estabiliza la C3 convertasa perpetuando su efecto. La C3 convertasa se une a nuevas moléculas de C3b y forma la C5 convertasa, que degrada el C5, y la fracción C5b inicia y forma el Complejo de Ataque de Membrana (se une para esto progresivamente con C6, C7, C8 y C9), permitiendo así la lisis celular. Se describen en distintos casos alteraciones genéticas a nivel de C3, los factores H, I, B, o presencia de anticuerpos especialmente contra el Factor H y el Factor B (C3NeF).



Bibliografía recomendada

Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* March. 2013; 28(7):1685-93.

Beck LH Jr. Monoclonal Antibodies for the Treatment of the C3 Glomerulopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(5):704-6

Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y et al. Eculizumab for Dense Deposit Disease and C3 Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(5):748-56

D'Agati VD, and Bomback AS. C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int*. 2012; 82(4):379-81

Gale DP, Maxwell PH. C3 glomerulonephritis and CFHR5 nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28(2):282-8

Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B et al. C3

deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int*. 2009; 75(11):1230-4.

Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, et al. Pathology after Eculizumab in Dense Deposit Disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol*. 2012 (7):1229-37

Oliva Dámaso E, Sablón González N, Rodríguez Pérez JC. Síndromes nefróticos hereditarios. Podocitopatías. *Nefrología Sup Ext* 2011; 2(1):21-28

Sánchez de la Nieta MD, Arias LF, Alcázar R, de la Torre M et al. Hialinosis focal y segmentaria familiar. *Nefrología*; 2003; 23(2):172-6.

Sethi S, Nester CM, and Smith RJH. Membrano proliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int*. 2012; 81(5): 434-41

Recibido en su forma original: 19 de Marzo de 2013

En su forma corregida: 05 de Abril de 2013

Aceptación final: 22 Abril de 2013

Dr. Fernando Segovia

División Nefrología y Medio Interno, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Buenos Aires - Argentina

E-mail: dr.fernandosegovia@gmail.com