

Glomerulonefritis asociadas a alteraciones del complemento

[Descargar Pdf](#)

Enrique Morales, Eduardo Gutiérrez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia: Enrique Morales. emoralesr@seneffro.org

Fecha actualización: 2021/04/27

Información del artículo

TEXTO COMPLETO

ÍNDICE

1. Introducción.
2. Mecanismos de activación del complemento en la enfermedad glomerular.
3. Patología glomerular mediada por la activación del complemento por anticuerpos.
4. Patología glomerular mediada por la activación del complemento por inmunocomplejos.
5. Otras glomerulonefritis y su implicación con el complemento.
6. Patología glomerular mediada por el complemento.
 - a. Las glomerulopatías C3 (Enfermedad de los depósitos densos y GN C3).
 - b. Glomerulopatía C4.

1. INTRODUCCIÓN

Existen diversas evidencias a lo largo de la historia sobre la implicación del complemento en la enfermedad glomerular. En los años 60 se comprendió el papel del complemento en el daño glomerular inducido por los inmunocomplejos (IC) [1], en la década de los 70 diversas proteínas del complemento eran detectadas por medio de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica en las biopsias renales de los pacientes con patología glomerular [2]. Y, por último, estudios experimentales en modelos animales y en pacientes relacionan claramente el papel del complemento en la enfermedad glomerular [3] (Tabla 1).

En esta revisión vamos a dar una visión general de la evidencia científica a partir de datos clínicos y experimentales de la implicación del complemento en la enfermedad glomerular y su correspondiente trascendencia.

2. MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD GLOMERULAR.

La activación patológica del complemento en el tejido renal implica que existen eventos moleculares que promueven la activación del complemento (depósito de IC) y/o fenómenos locales que interactúan en la regulación del complemento [3]. Estos mecanismos no son excluyentes, los IC pueden causar la activación de la vía clásica (VC) del complemento, pero también generar un microambiente en el que los factores del complemento se encuentran excluidos [4]. Los diferentes compartimentos renales pueden estar implicados en la regulación del complemento y en la génesis de las diferentes patologías glomerulares.

a) Células endoteliales y vasos

Los depósitos subendoteliales de los IC son comunes en patologías como la nefropatía lúpica y la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Las inmunoglobulinas IgG e IgM que componen estos IC son capaces de activar la vía clásica del complemento provocando la inflamación y las lesiones del tejido renal. Es posible que el daño endotelial active la VC, pero la activación de la vía alternativa (VA) perpetúa la lesión de la microvasculatura [3]. La VA es crítica para la patogenia de las vasculitis-ANCA, aunque el mecanismo exacto y el lugar de la activación no se conocen [5].

b) Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular (MBG) no expresa proteínas reguladoras del complemento y dependen del factor H (FH) circulante para control de la VA [6]. En este sentido, defectos genéticos, anticuerpos u otras proteínas pueden interferir sobre la función del FH [7][8][9]. La deficiencia del FH está asociado con la activación del complemento en la fase fluida y actúa sobre la MBG, mecanismos implicados en la génesis de la glomerulopatía C3 (GC3) [10]. Esta desregulación de la VA da lugar a los depósitos de C3 en ausencia de inmunoglobulinas, y esta es la base diagnóstica de la GC3. La enfermedad por depósitos densos es un subtipo de GC3 caracterizado por la detección de depósitos electrondensos en la MBG visualizados por la microscopía electrónica [11].

c) Podocitos

Los IC se ven a menudo en el espacio subepitelial de los pacientes con nefropatía membranosa. La IgG se une al receptor de la fosfolipasa A2 y otros antígenos podocitarios [12]. Los podocitos expresan CR1, que puede regular la VC y VA del complemento, pero CR1 se escinde de la superficie de las células como ocurre en los pacientes con nefropatía lúpica. La pérdida de CR1 puede permitir la activación del complemento en este lugar, o puede ser una consecuencia de la formación de C5b-9 [13].

d) Mesangio

Los IC se depositan en el mesangio en diferentes enfermedades glomerulares incluyendo la nefropatía lúpica, causando la activación del complemento. Los pacientes con GC3 también pueden presentar depósitos de C3 en el mesangio [14], lo que indica que el FH es funcionalmente importante para controlar la activación de la VA, aunque las células mesangiales expresen en su superficie reguladores del complemento [15]. En la nefropatía mesangial IgA, los IC contienen depósitos de IgA1 en el mesangio, similar a lo que ocurre en otras enfermedades glomerulares mediadas por IC [16]. Recientes estudios genómicos han identificado a factores reguladores del FH que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar la nefropatía mesangial IgA [17][18]. De esta forma, esta nefropatía puede ser causada por el depósito de los IC que contienen la IgA hipoglicosilada y/o

la lesión glomerular ser causada por la desregulación del complemento.

e) Túbulo-intersticio

Existe una mínima expresión de las proteínas reguladoras del complemento en la superficie de las células epiteliales tubulares [15]. Habitualmente, este compartimento no está en contacto con las proteínas del complemento, pero la VA puede causar lesiones tubulointersticiales en pacientes con nefropatías proteinúricas debido al paso de proteínas del complemento en los túbulos [19]. Las células epiteliales del túbulo también sintetizan C3, y esa producción local puede ser causante de lesiones agudas o crónicas tubulointersticiales [20] [21]. Otras situaciones también pueden favorecer la activación de la VA (el amonio puede formar un enlace amida con C3 y activar la VA). Situaciones patológicas acompañadas de una reducción de masa renal pueden incrementar la producción en la cantidad de amonio por las nefronas restantes para mantener el equilibrio ácido-base y estos mecanismos adaptativos generar lesiones inflamatorias tubulointersticiales [22].

3. PATOLOGÍA GLOMERULAR MEDIADA POR LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR AUTOANTICUERPOS.

Los autoanticuerpos generados frente a diversos antígenos de la superficie renal e IC depositados en el riñón son causantes de diferentes patologías renales. Existe cada vez más evidencia en los mecanismos patogénicos que relacionan estos anticuerpos con la activación de diferentes vías del complemento (Figura 1) [6].

Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa (NM), es una causa común de síndrome nefrótico en adultos, se caracteriza por el depósito granular fino de IgG con C3 en las asas capilares glomerulares [23][24]. La IgG4 se une el receptor de la fosfolipasa A2, una glicoproteína transmembrana expresada en el podocito glomerular, está presente en el 70-98% de los pacientes con NM [12][25]. A pesar de que la IgG4 no activa el complemento de forma eficaz, el depósito de C4d, es detectable en el 100% de los pacientes con NM [26][27]. La IgG hipogalactosilada puede unirse a la vía de las lectinas y activar el complemento. El complejo de ataque de membrana (CAM) es detectado en la orina de los pacientes con NM y se considera como un marcador dinámico de la lesión [28]. Existe escasa información sobre el efecto del bloqueo del complemento en este tipo de patología (G. Appel et al., datos no publicados) sugirieron que el uso de bloqueantes de C5 no tuvieron ningún efecto sobre proteinuria en pacientes con NM. Son necesarios estudios adicionales para determinar si las terapias del complemento juegan un papel en esta patología.

Enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular (Anti-MBG)

Los autoanticuerpos dirigidos al dominio NC1 del colágeno tipo IV son mediadores patogénicos de la enfermedad por anticuerpos anti-MBG [29]. La glomerulonefritis proliferativa observada en esta enfermedad se caracteriza por el depósito lineal de IgG y diversos componentes del complemento a lo largo de la MBG [30]. La VC y VA del complemento están implicadas (C1q, factor B, properdina, C3d / C4d y C5b-9 han sido detectados en la MBG). Existen evidencias clínicas que demuestran que la activación del complemento local da lugar a la liberación de anafilatoxinas como C3a y C5a, así como la formación del CAM dando lugar a la nefropatía y formación de la matriz extracelular [31]. En conjunto, estos hallazgos apoyan la necesidad de comprobar si la inhibición del complemento tiene un papel en la evolución de los pacientes con enfermedad por anti-MBG.

4. PATOLOGÍA GLOMERULAR MEDIADA POR LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR INMUNOCOMPLEJOS.

Los IC circulantes que se depositan en el espacio subendotelial y subepitelial del glomérulo pueden generar la lesión glomerular dependiente del complemento, como es el caso de las GN postestreptocócica, la crioglobulinemia o la nefropatía lúpica (NL).

Por otro lado, existen casos de microangiopatía trombótica (MAT) asociados a gran variedad de enfermedades sistémicas con solapamiento entre entidades y mutaciones del complemento hasta en un 33% de pacientes con síndrome hemolítico urémico (SHU) asociado a enfermedades autoinmunes [9][33]. La presencia de diversos componentes del complemento en las biopsias renales plantea su papel patogénico y sugiere que la desregulación del complemento de base no genética puede desempeñar un papel importante y ser una posible diana terapéutica.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

La clasificación tradicional de las glomerulonefritis membranoproliferativas (GNMP) se basaba en la localización y apariencia de los depósitos electrondensos: tipo I (depósitos subendoteliales), tipo II (también conocida como enfermedad por depósitos densos; depósitos dentro de la membrana basal glomerular) y tipo III (depósitos subendoteliales y subepiteliales). Pero hoy en día se prefiere dividir los casos en función de los hallazgos de la inmunofluorescencia: GNMP con depósito de C3 e inmunoglobulinas (Ig) y GNMP con depósitos exclusivos o claramente predominantes de C3 (Figura 2). Esta última categoría se denominaría glomerulopatía C3 y englobaría la enfermedad por depósitos densos y la GN C3 (estos dos subtipos se diferencian por la apariencia y localización de los depósitos). La GNMP con depósitos de C3 e Ig puede estar asociada a procesos infecciosos (las GN secundarias a la infección por el virus de la hepatitis C son las más frecuentes de este grupo), tumorales o enfermedades sistémicas (lupus, esclerodermia, sarcoidosis, etc), aunque en algunos casos no se encuentra mecanismo desencadenante alguno. La patogenia es debida a un depósito en las paredes capilares de los inmunocomplejos circulantes, formados por anticuerpos contra los antígenos tumorales o infecciosos. Las GNMP con depósito exclusivo o predominante de C3 son debidas a una disregulación de la vía alterna del complemento, bien por mutaciones genéticas o por anticuerpos dirigidos contra las proteínas reguladoras del complemento, de los cuales el factor nefrítico C3 es el más frecuente. El pronóstico y el tratamiento están lógicamente relacionados con la enfermedad de base (tumores, lupus, infección por virus C). En los casos idiopáticos el pronóstico guarda relación con la gravedad de las manifestaciones clínicas en la presentación [32].

Lupus eritematoso sistémico

Numerosas observaciones clínicas sugieren la importancia del complemento en la NL y la traducción histológica es la lesión característica conocida como "full house", con depósito de inmunoglobulinas y complemento [34] que juegan un doble papel en la patogenia de NL. Los componentes de la vía clásica (C1q, C2, C4) tienen un papel protector facilitando la apoptosis de los IC del lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que factores finales (C5 a C9) promueven inflamación y daño tisular a través de la generación de anafilotoxinas (C5a) y formación del CAM [35]. Un estudio experimental reveló el papel del déficit del FH como potenciador del desarrollo de la NL con una presentación clínica e histológica más agresiva [36]. La coexistencia histológica de NL y MAT confiere peor pronóstico renal [37]. Song et al. encontraron MAT en el 24.3 % de biopsias renales con NL en un estudio retrospectivo. Estos pacientes tuvieron datos clínicos e histológicos más graves respecto al grupo sin MAT, lo que supone un factor de riesgo para la evolución de la función

renal [38]. Estudios experimentales y clínicos, han mostrado que la activación del complemento es esencial en la patogenia de la MAT y del LES, por lo que el uso de bloqueantes del complemento podría ser una terapia prometedora [39]. El tratamiento con eculizumab, ha mostrado seguridad y buena tolerancia en estudios en fase I en pacientes con LES; desafortunadamente, no han continuado con estudios en fase II o III [40] [41]. Sin embargo, aisladas experiencias en pacientes resistentes al tratamiento inmunosupresor habitual para NL respondieron positivamente al tratamiento con eculizumab [35] [42] [43].

Síndrome antifosfolípido catastrófico

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una variante del síndrome antifosfolípido (< 1%) caracterizada por trombosis sistémica y desarrollo de un fracaso multiorgánico con elevada morbimortalidad y difícil tratamiento. Diversos autores han sugerido que la activación incontrolada del complemento puede iniciar y amplificar los fenómenos característicos del SAFC, como la activación de endotelio, factor de expresión de los monocitos y agregación plaquetaria, unido a los hallazgos histológicos propios de la MAT [44]. El tratamiento abarca desde la anticoagulación hasta la terapia inmunosupresora (esteroides o ciclofosfamida), inmunoglobulinas y plasmaférésis. El uso de terapias que bloqueen complemento puede ser una opción terapéutica especialmente en pacientes refractarios al tratamiento habitual [45]. En la literatura, se han descritos series de casos de pacientes con SAFC tratados exitosamente con eculizumab [46][47][48][49][50][51][52].

Vasculitis-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos)

El concepto de vasculitis pauciinmunes está cambiando por el hallazgo de depósitos electrodensos en biopsia renal hasta en el 54% de los casos. En algunos pacientes con vasculitis ANCA positiva se han encontrado componentes del complemento en los depósitos glomerulares (C3, C4, C1q, factor B, properdina y CAM) asociados con peor pronóstico renal [53]. La MAT en la biopsia renal asociada con vasculitis no es infrecuente (13,6%), especialmente en los casos graves y de peor curso evolutivo [54]. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la VA del complemento tiene un papel primordial en la patogenia de las vasculitis [55]. Estudios experimentales con un antagonista del receptor C5a (CCX168) muestran un claro efecto beneficioso sobre la evolución de la afectación renal [56]. Por tanto, el uso de fármacos que bloqueen el complemento podría ser una alternativa terapéutica en estos pacientes [57].

5. OTRAS GLOMERULONEFRITIS Y SU IMPLICACIÓN CON EL COMPLEMENTO

Los intensos depósitos de diversos componentes del complemento observados en la mayoría de GN, evidencian que la activación del complemento juega un papel destacado en el daño glomerular de estos procesos. No existen estudios sistemáticos sobre la prevalencia de alteraciones genéticas o funcionales del complemento en las glomerulonefritis. Aparte de GC3 y la nefropatía IgA (NIgA), se han descrito casos de MAT/SHU en pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), la NM, la GN aguda postinfecciosa y las GNMP [58].

Nefropatía por IgA

El sistema del complemento desempeña un papel destacado en la patogenia de la NIgA, amplificando el daño renal producido por el depósito de los inmunocomplejos compuestos por IgA1 deficiente en galactosa y sus autoanticuerpos específicos [59-61]. Determinados polimorfismos en genes del complemento influyen en la predisposición a sufrir NIgA [59][60][61] y los depósitos de C4d y C3 tienen un significativo valor predictivo en esta entidad [62].

La presencia de lesiones de MAT en biopsias renales de pacientes con NIgA ha sido señalada en algunos estudios [63], pero necesita ser corroborada. Varios casos clínicos de MAT/SHUa y mutaciones en FH asociadas a NIgA han sido reportados [64-66]. Asimismo, se ha comunicado un efecto beneficioso de eculizumab en pacientes con NIgA agresiva sin MAT/SHU concomitante [67][68]. Es evidente que se necesitan más estudios para determinar con precisión la incidencia real de MAT en la NIgA y la posible indicación terapéutica del bloqueo del complemento en esta entidad.

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal

La patogénesis de la GESF sigue siendo poco clara, pero los depósitos de IgM y de C3 se observan comúnmente en los glomérulos afectados. Se han descrito mutaciones en el FH y C3 en ciertos casos de GESF [69]. La inhibición del complemento no ha sido cuidadosamente estudiada como una terapia para GESF. Recientemente, ha sido publicado una serie francesa que describe la asociación entre una variante de la GESF (la forma colapsante), y la MAT, sugiriendo el papel que el daño endotelial puede jugar en la génesis de este tipo de glomerulopatías. Los pacientes con anormalidades de la VA del complemento (15%) tuvieron una presentación clínica más agresiva con mayor incidencia de MAT y una mayor necesidad de diálisis que el resto de los pacientes [70].

Glomerulonefritis postinfecciosa

Clásicamente la GN postestreptocócica se caracteriza por el depósito de C3 con o sin IgG [71]. A pesar de que la mayoría de los pacientes alcanzan la remisión completa del síndrome nefrítico asociado, algunos casos experimentan un retraso en la resolución de la patología glomerular dando lugar a la evolución hacia la insuficiencia renal crónica terminal. Un estudio reciente de la Clínica Mayo ha encontrado en 11 pacientes con GN postinfecciosas causas subyacentes de la desregulación de la VA, incluyendo mutaciones en FH o CFHR5 y/o la presencia del factor nefrítico C3 (C3Nef) [72].

Gammapatías monoclonales

Las inmunoglobulinas monoclonales pueden actuar como un desencadenante potencial en la patogénesis de la MAT. La gammapatía monoclonal también se ha asociado con activación de la VA y el subsiguiente desarrollo de una GNMP. La presencia de las cadenas ligeras en la circulación genera la unión al FH inhibiendo el control del complemento [73]. Un estudio retrospectivo demuestra una inesperadamente alta prevalencia de gammapatía monoclonal en pacientes con MAT (13.7%). Este hallazgo, sugiere el potencial mecanismo patogénico de las gammapatías en las microangiopatías y subraya la importancia de la evaluación de la gammapatía en pacientes con MAT, así como la posibilidad de enfocar nuestro objetivo terapéutico en el trastorno hematológico subyacente [74].

6. PATOLOGÍA GLOMERULAR MEDIADA POR EL COMPLEMENTO Glomerulopatía C3 (GC3) Introducción

Las GC3 constituyen una entidad cuyas características clínicas, patogénicas y evolutivas han sido perfiladas en los últimos años. Esta entidad resulta de la regulación anormal de la VA del complemento y ahora se clasifican bajo el título de GC3. La presentación clínica es variable y el diagnóstico se basa en la presencia de depósitos intensos, aislados o claramente predominantes de C3 en la inmunofluorescencia [75,76]. Aunque inicialmente la GNMP fue considerado el patrón histológico característico (lo que llevó a una reclasificación de esta entidad) (Figura 2), la aparición de otros patrones histológicos (GN necrotizante, mesangiales, GESF) con depósitos predominante de C3 en la inmunofluorescencia y una alteración de la VA ha permitido que se modifique

recientemente su definición [77].

Clasificación

Se distinguen dos tipos: la GNC3 y la enfermedad por depósitos densos (EDD), esta última caracterizada por depósitos intensamente osmiofilicos, en forma de cinta, a lo largo de la membrana basal [75]. Ambas entidades son debidas a una alteración de la VA del complemento. El término de la GNC3, fue acuñado por primera vez en el año 2007 por un grupo francés, que describió la presencia en 19 pacientes de una GN con depósitos de C3 en la inmunofluorescencia. La microscopía electrónica revela la presencia de depósitos electrondensos subendoteliales y mesangiales y en algunos casos, se pueden observar depósitos subepiteliales [14]. La presencia de hipocomplementemia C3 en la GNC3 es inferior a la EDD y su curso evolutivo es ligeramente mejor. La EDD es una patología extremadamente rara (2-3 casos por millón) que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes [78]. Clínicamente se presenta con proteinuria de diferente cuantía y microhematuria y para confirmar su diagnóstico es necesario disponer de las tres técnicas histológicas, que permiten confirmar la presencia de C3 por inmunofluorescencia y la presencia de depósitos electrondensos de aspecto lineal en la MBG en la microscopía electrónica [77].

Patogenia

La patogenia de las GC3 consiste en una activación anómala de la VA del complemento (fundamentalmente a nivel sérico o fase fluida) por mutaciones en los genes que codifican factores del complemento o proteínas reguladoras del mismo (factores H, I, CD46), o por autoanticuerpos contra estos factores reguladores (Figura 3) [75,76,79]. Entre los anticuerpos, el más frecuente es el factor nefrítico (C3Nef). El C3Nef es un anticuerpo, normalmente es una IgG, que se une a la C3 convertasa (C3bBb) e impide su disociación espontánea, estabilizando su función. C3Nef mantiene activa a la C3 convertasa y como consecuencia de ello, conduce a un consumo masivo de C3. C3Nef está presente en un 80% de los casos de EDD y hasta un 50% de las GC3 [80]. Existen otros casos asociados a la presencia de anticuerpos FB y C3b que impiden la disociación de la C3 convertasa [81]. Sin embargo, los anticuerpos frente al FH (presente también en los casos de SHU) están ampliamente descritos en la GC3 [77]. Por otro lado, mutaciones en los genes que codifican las proteínas reguladoras del complemento también podrán desarrollar una GC3. En este sentido, mutaciones de la región N terminal (SCR 1-4) del FH favorecerían el desarrollo de una GC3. Diversos estudios han mostrado que el espectro de mutaciones genéticas y autoanticuerpos asociados a la GC3 es muy similar al de los pacientes con SHUa [75] [76]. Se postula que en la GC3 la desregulación del complemento se produce en fase fluida, causando el acúmulo de los productos de la degradación del complemento en los capilares glomerulares, mientras que la activación del complemento en el SHUa afecta principalmente a superficies celulares (endotelio), provocando una MAT grave [79] [82] [83].

Se han descrito cinco proteínas relacionadas con el FH (FHR 1-5) que muestran una secuencia y estructura homóloga al FH. Estas proteínas contienen el dominio SCR 19-20 pero no el dominio N-terminal (SCr1-4). Su función es controvertida, existen estudios que demuestran su participación en la regulación del complemento, pero por otro lado podrían competir con el FH desencadenando un aumento no controlado de C3b que se depositaría en la MBG dando lugar a una GC3 [84]. Este mecanismo de duplicaciones o formaciones de genes híbridos descritos en los FHR han dado lugar a la descripción de entidades como la nefropatía chipriota (duplicación de los dominios SCR1-2 del FHR5) [85] [86], que más tarde se acabó denominando nefropatía FHR5 por haberse observado esta misma anomalía en pacientes de otras nacionalidades [87]. De esta forma, se han ido describiendo diferentes tipos de anomalías genéticas en los FHR que darían lugar a este tipo de nefropatía.

Por último, se han descrito otra serie de anormalidades genéticas, diferentes de las descritas, que

conducirían al desarrollo de la GC3 (ganancia de función del FB o C3 o pérdida de función de las proteínas reguladoras FI o MCP) [88][89]. Por esta razón, las recientes guías KDIGO recomiendan la realización del estudio del complemento (Tabla 1) [90].

Presentación clínica

La EDD es principalmente, aunque no exclusivamente, una enfermedad de la infancia. El rango de edad en el diagnóstico se extiende hasta la edad adulta. La EDD también se diagnostica ocasionalmente en adultos mayores, algunos de los cuales se ha encontrado que guardan una estrecha relación con la presencia de una gammapatía monoclonal subyacente [91][92]. Las manifestaciones clínicas iniciales de las GC3 pueden estar precedidas por infecciones respiratorias. Las manifestaciones de la GC3 incluyen:

- a) Alteraciones urinarias: Entre las diferentes formas de presentación, el síndrome nefrótico ocupa el primer lugar (30-50% de los casos), síndrome nefrítico, proteinuria no nefrótica o microhematuria [93][94].
- b) De la misma manera, la función renal puede ser normal o presentarse como un fracaso renal agudo, sin embargo, lo habitual es la presencia de un deterioro progresivo de la función renal [93]. La presencia de hipertensión en el momento del diagnóstico también es variable. En diferentes estudios, la hipertensión estaba presente entre el 20 al 60% de los pacientes con EDD y el 38% de los pacientes con GNC3 [95].
- c) La hipocomplementemia C3 está presente en el 50% de los casos de la GNC3, pero no es imprescindible para su diagnóstico. En el caso de la EDD el porcentaje de pacientes con hipocomplementemia C3 es superior [96]. Otras anomalías del complemento pueden estar presentes. Los niveles séricos de los componentes de la vía clásica, C1, C2 y C4 suelen ser normales, aunque una minoría de pacientes puede tener bajos niveles séricos de C4 en algún momento del curso de la enfermedad [95]. Pueden presentar niveles séricos elevados de C5b-9 (CAM) [97]. C3NeF se encuentra en aproximadamente el 80% de los pacientes con EDD y aproximadamente en el 40% de los pacientes con GNC3 [98]. También podemos encontrar deficiencias del factor H, que es más común en EDD que en GNC3, y las deficiencias de CD46 también puede ser detectadas [99]. Recientemente se ha descrito la presencia de C5Nef, autoanticuerpo que prolonga y estabiliza la vida media de la C5 convertasa, y que podría explicar fisiopatológicamente el desarrollo de glomerulopatía C3 hasta en un 10% (72% GNC3). C3NeF y C5Nef se correlacionan con el consumo de C3 pero únicamente C5NeF con los niveles séricos de C5b9. Por lo tanto, la presencia de C3NeF y C5NeF tiene consecuencias funcionales y asociaciones patológicas diferentes [100].

Manifestaciones extrarrenales

Entre las manifestaciones extrarrenales de la GC3 encontramos el SHU. En este aspecto, cabría formularnos la siguiente cuestión, ¿Por qué algunos defectos de la regulación de la VA del complemento causan una GC3 y otros pacientes desarrollan un SHU?. Los motivos por los que unos pacientes con determinada mutación genética presentan SHUa y otros GC3, se conocen sólo parcialmente [82] [83]. No obstante, en la literatura se han descrito casos de SHU/MAT y C3G en un mismo paciente [101][102], como procesos coincidentes [79], MAT en pacientes previamente diagnosticados de C3G [103] y otros cuya causa de insuficiencia renal terminal había sido C3G, desarrollaron SHUa/MAT tras un trasplante renal [101][102]. Una posible explicación podría estar relacionada con la generación de anticuerpos a los diferentes dominios del FH. Si los anticuerpos van dirigidos frente al extremo C-terminal (SCR 19-20) favorecerán el desarrollo del SHU (responsable del reconocimiento de las superficies celulares, en especial las células endoteliales) mientras los anticuerpos dirigidos frente al extremo N terminal (SCR 1-4) favorecerían el desarrollo

de la GC3 (defecto de la regulación de C3 en la fase fluida) [84].

Otra de las manifestaciones es la degeneración macular asociada a la edad, que consiste en una pérdida progresiva de visión nocturna, con una atrofia retiniana con drusas y depósitos con o sin hemorragias [104]. Y, por último, otra de las manifestaciones clínicas es la lipodistrofia parcial o también llamado síndrome de Barraquer-Simons (o Dunnigan-Kobberling). Esta entidad se caracteriza por la pérdida progresiva y simétrica de la grasa subcutánea a nivel facial, cuello, extremidades superiores, tórax y abdomen. Estos pacientes con lipodistrofia tienen hipocomplementemia C3 en el 80% de los casos y positividad para el C3Nef [105].

Diagnóstico

El diagnóstico de la GC3 se realiza mediante biopsia renal. La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica van a ser los elementos cruciales para el diagnóstico de esta entidad y poder diferenciar entre los dos tipos de GC3 (Tabla 2).

Microscopía óptica: El patrón histológico más característico es la GNMP (Figura 4)a (Figura 4)b. El patrón membranoproliferativo "clásico", se produce en sólo el 25 a 55% de las muestras de biopsia. Este patrón dio lugar a la reclasificación de las GNMP por medio de la inmunofluorescencia. Sin embargo, podemos encontrar otros patrones histológicos en esta entidad (GN necrotizantes, mesangiales, segmentarias y focales) [106].

Inmunofluorescencia: Esta técnica es la que ha generado un cambio de visión estas entidades. En la actualidad se acepta la definición de C3 dominante (dos magnitudes superiores de intensidad al de las inmunoglobulinas). Los depósitos se localizan en el mesangio y en las paredes de los capilares glomerulares (Figura 5) [94].

Microscopía electrónica: nos va a diferenciar los dos tipos de GC3. La GNC3, en la que los depósitos pueden ser mesangiales, subendoteliales y subepiteliales. Y la EDD en la que los depósitos de un material muy denso lineales y extensos ocupan la lámina densa de la MBG (Figura 6) [107].

Estudios diagnósticos especiales

Además de los niveles séricos de C3 y C4, los siguientes test diagnósticos deben ser realizados en pacientes con GC3 (Tabla 3) (Tabla 4), ya que los resultados pueden ayudar a determinar el enfoque terapéutico [90]:

Factor nefrítico C3 (C3NeF): C3NeF es un autoanticuerpo que estabiliza la C3 convertasa (C3bBb). La determinación de C3NeF en el suero apoya el diagnóstico de GC3.

Factor sérico H: El factor H regula las convertasas C3 y C5. Si la actividad del factor H está disminuida o si el factor H es deficiente, se debe realizar la evaluación de posibles mutaciones en el gen del factor H y los autoanticuerpos del factor H.

Las proteínas FHR: CFHR1, CFHR2 y CFHR5 son capaces de competir con el factor H en la regulación de la VA del complemento. Este equilibrio puede ser alterado por las mutaciones de CFHR. Como ejemplos, las mutaciones en el gen FHR5 que producen una duplicación interna son responsables de la GNC3 de origen chipriota, y una mutación del gen del FHR3-1 apareció en una GNC3 de una familia irlandesa. Por lo tanto, se deben evaluar las mutaciones en CFHR5 y en otras proteínas relacionadas con el factor H complementario (es decir, CFHR1-4), así como en el factor 3 del complemento (C3) [108].

Inmunolectroforesis, inmunofijación y determinación de las cadenas ligeras en el suero

de los pacientes: Una paraproteína puede ser la responsable de la activación de la VA. Si se descubre una gammopathía monoclonal, se requieren pruebas especializadas para determinar si la proteína puede ser responsable o no de la GC3 [109].

Factor sérico B, factor sérico I y proteína cofactor de membrana (MCP o CD46): La deficiencia de los factores séricos B o I o MCP puede asociarse con la activación anómala de la VA. Si los niveles séricos con bajos deben investigarse mutaciones en estos genes o autoanticuerpos contra estas proteínas.

Niveles del factor soluble C5b-9 (complejo de ataque de membrana soluble): Los niveles elevados del CAM pueden indicar una mayor actividad de la vía alternativa.

Sin embargo, debemos considerar que las pruebas mencionadas anteriormente no pueden ser realizadas por la mayoría de los laboratorios clínicos de rutina. Por este motivo, deben enviarse a laboratorios especializados.

Estudios familiares

Los familiares de los pacientes afectados deben someterse a pruebas genéticas si se identifica una mutación potencialmente causal en el paciente. Si se encuentra que el miembro de la familia tiene la misma mutación, se debe evaluar la presencia de hipocomplementemia y un estudio analítico para valorar el grado de afectación renal.

Los hermanos asintomáticos y otros miembros de la familia que tienen una mutación genética demostrada deben ser evaluados rutinariamente para descartar signos de enfermedad glomerular (parece razonable poder realizar una analítica de sangre y orina al menos una vez al año, o después de un proceso infeccioso que puede ser un "trigger" de la actividad del complemento) [90].

Pronóstico

La información que se dispone en la literatura es escasa y no distinguían entre los dos tipos de GC3 (GNC3 y EDD), de esta forma se encuentran series en las que la supervivencia renal a los 10 años se situaba en el 50%. Por otro lado, tampoco era evaluada la supervivencia en función del tratamiento inmunosupresor previo [80,96]. En una reciente serie española, se analiza retrospectivamente el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre la evolución de la supervivencia renal; un 100% de los pacientes mantenían la función renal a los 10 años de evolución [93].

Entre los factores de riesgo analizados en estas escasas series de pacientes que predicen una peor evolución renal destacan: la mayor edad en el momento del debut, la severidad de las lesiones histológicas (presencia de semilunas) y un mayor deterioro de la función renal en el momento del debut de la enfermedad [77].

Tratamiento

Las GC3 son enfermedades poco frecuentes, y no hay estudios prospectivos, randomizados que nos indiquen cual debe ser nuestra decisión terapéutica. El objetivo del tratamiento de las GC3 debería ir encaminado a la eliminación de los anticuerpos dirigidos a las proteínas reguladoras del complemento (C3Nef o anti-FH), restablecer proteínas reguladoras deficientes o disfuncionantes o eliminar proteínas mutantes o híbridas (Tabla 5) [110][111].

Medidas generales: Los pacientes con GC3 que tienen hipertensión y/o proteinuria mayor de 500 a 1000 mg/día, deberían recibir preferiblemente un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque los beneficios de la inhibición del sistema renina-angiotensina no se ha

demonstrado en estudios específicos de la GC3. Por otro lado, los pacientes con esta patología deben ser evaluados y tratados para dislipidemia para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular [90].

Paciente con enfermedad leve: Algunos pacientes con GC3 tienen una enfermedad leve caracterizada por hematuria, proteinuria leve (es decir, menos de 500 mg/día) y función renal normal. En estos pacientes, se sugieren utilizar las medidas generales antes comentadas [90].

Pacientes con enfermedad moderadamente grave: En pacientes con proteinuria más grave, síndrome nefrótico y/o deterioro de la función renal, el tratamiento debe basarse en la etiología subyacente, si se conoce.

a. Pacientes en los que la causa puede ser determinada:

- Enfermedad debida a un autoanticuerpo: En pacientes cuya enfermedad es presumiblemente debida a un autoanticuerpo circulante, por ejemplo, C3NeF o un anticuerpo anti-factor H, no hay consenso entre los autores y revisores de este tema. Las opciones terapéuticas incluyen intercambio de plasma, inmunosupresión combinada (esteroides y micofenolato mofetilo (MMF)) [93][97], rituximab y eculizumab (en pacientes con niveles elevados del complejo de ataque de membrana). En pacientes con C5NeF las terapias basadas en la prevención de la activación de C5 o dirigidas sobre la inhibición de la unión de properdina a C3bBb podrían tener un beneficio potencial [100].
- Enfermedad debida a una deficiencia genética: En pacientes cuya enfermedad se debe presumiblemente a una deficiencia hereditaria de un factor sérico del complemento, por ejemplo, deficiencia hereditaria del FH, se sugieren infusiones periódicas de plasma fresco congelado (FFP) para reemplazar la proteína ausente o mutante.
- Enfermedad debida a mutación del factor C3: En estos pacientes, se sugiere el intercambio de plasma, que teóricamente podría eliminar la proteína C3 anormal y reemplazarla por una proteína normal que puede ser inactivada por el factor H.

b. Pacientes en los que la etiología subyacente no puede determinarse: En estos pacientes, se sugiere infusión de plasma porque esta terapia podría ser eficaz si el paciente tiene una mutación genética que conduce a la deficiencia de un factor sérico.

Pacientes con deterioro rápido de la función renal: En pacientes con deterioro progresivo de la función renal y/o lesiones histológicas agresivas, se sugiere el uso de corticoides en combinación con ciclofosfamida o MMF. Algunos también tratarían a estos pacientes con intercambio plasmático además del tratamiento inmunosupresor. En pacientes con deficiencia genética de un factor sérico del complemento, se trataría con infusión periódica de plasma fresco congelado después de que se logre la remisión.

En resumen, podemos concluir que el tratamiento de la GC3 es controvertido. La inmunosupresión convencional había sido considerada inefectiva, sin embargo, basándose en algunos casos clínicos y series cortas de enfermos y especialmente en un estudio reciente que mostró un efecto favorable de la terapia combinada con esteroides y MMF, el tratamiento inmunosupresor podría ser una aproximación terapéutica válida en casos seleccionados [93]. Datos preliminares de este estudio sugieren que los casos debidos a autoanticuerpos podrían ser especialmente sensibles al MMF, mientras que los causados por anomalías genéticas serían en general resistentes.

Las terapias que actúan directamente sobre el complemento han comenzado a incrementarse en los últimos años. Varios enfermos han sido tratados con eculizumab, con resultados diversos [112] [113] [114] [115] [116] [117], aunque el análisis cuidadoso de los casos revela que eculizumab podría ser efectivo en pacientes con enfermedad aguda y agresiva, ausencia de lesiones crónicas avanzadas en

la biopsia renal y elevación de los niveles séricos de C5b-9 [112] [113] [114] [115] [116] [117]. Hasta la actualidad, no nos consta que se hayan descrito casos de pacientes con C3G que desarrollan una MAT tratados con eculizumab. Otros estudios experimentales demuestran que la infusión del factor CR1 (glucoproteína presente en un gran número de células que modula y regula la cascada del complemento) en ratas desprovistas del FH que desarrollan una GC3, permiten un incremento de C3 en el suero y desaparición de los depósitos de C3 de la biopsia renal [118]. Actualmente, están pendientes los resultados de un ensayo clínico fase I con este fármaco (NCT01791686, www.clinicaltrials.gov) así como los estudios recientes con la administración de FH recombinante que permitirían en animales de experimentación obtener resultados similares [119].

Pacientes con una gammapatía monoclonal subyacente: Los pacientes que presentan una gammapatía monoclonal deben ser evaluados para descartar la presencia de un mieloma múltiple [120]. El tratamiento general de estos pacientes dependerá de la extensión de la gammapatía monoclonal.

Recidiva en el trasplante renal

El riesgo de recidiva en el trasplante es muy elevado en la EDD, próximo al 70% y hasta un 50% pierde el injerto renal en los próximos 2 años después de la recidiva. En el caso de la GNC3, dos tercios de los pacientes presenta recidiva de la enfermedad en los dos primeros años del trasplante, con una pérdida del injerto similar al de la EDD [121] [122]. Entre los factores de riesgo evaluados para la recidiva de esta G3C destaca la presentación clínica agresiva de la enfermedad en los riñones nativos aunque existe muy poca información sobre otros posibles factores (tipo de donante, inmunosupresión, tipo de alteración de la vía alternativa del complemento) (Tabla 6) [123]. La forma clínica de presentación es similar a la que ocurre en los riñones nativos, proteinuria generalmente nefrótica y microhematuria con mayor o menor grado de deterioro de la función renal [124] [125]. Se recomienda la realización de estudio genético del complemento que nos puede orientar hacia las diferentes opciones terapéuticas a utilizar en estos pacientes. En los casos de anticuerpos, la intensificación del tratamiento con u otros agentes como rituximab, podría retrasar o prevenir la recidiva [126]. En los pacientes con alteraciones genéticas se podría ensayar el uso de terapias como la infusión de plasma fresco o el tratamiento con eculizumab. En el caso de la presencia de una paraproteína monoclonal, el tratamiento específico de esta entidad podría ser beneficioso.

Una cuestión importante que debemos tener en cuenta en esta patología es la viabilidad de la donación de vivo (donantes relacionados con el receptor) por el riesgo de desarrollar la enfermedad en el donante después de la cirugía. Lo que sí se recomienda es la realización de un estudio genético y funcional del complemento del receptor y del donante emparentado [90][126].

Glomerulopatía C4 Introducción

En el año 2014, se identificó un nuevo tipo de GN mediada por el complemento que se caracterizaba por el depósito de C4 en ausencia de C3, C1q e inmunoglobulinas. Este trastorno se denominó enfermedad de depósito denso C4 (si había depósitos densos de C4 a lo largo de la membrana basal glomerular documentada por microscopía electrónica) o GNC4 (si había depósitos de C4 principalmente en el mesangio) (Figura 3) [127].

Patogenia

Aunque todavía no se ha definido la patogenia de la GC4, es probable que exista una hiperactividad de la vía de las lectinas de la activación del complemento. La vía de las lectinas, al igual que la vía clásica (inmunoglobulina dependiente), activa C2 y C4 (pero no C1q), sin la participación de anticuerpos. Aunque no está probado, factores genéticos, autoanticuerpos adquiridos o una

paraproteína que interfiere con la vía de las lectinas pueden desempeñar un papel en la patogenia de la GC4. Puede haber una mutación en la producción anormal de la proteína C4 que resista la degradación y acabe depositándose en el glomérulo [127][128].

Manifestaciones clínicas

Los casos notificados de la GC4 son escasos y afectan tanto a hombres como a mujeres. La mayor parte de los casos diagnosticados de GC4 son en la infancia o en los adolescentes. Las manifestaciones clínicas son superponibles a las de la GC3, proteinuria de rango variable, microhematuria, hipertensión arterial, niveles normales de C3 y ligeramente disminuidos de C4 y un progresivo deterioro de la función renal. A diferencia de la GC3, los pacientes diagnosticados de GC4 no han tenido niveles elevados de C5b-9 circulante [128][129].

Diagnóstico

El diagnóstico de la GC4 se realiza mediante biopsia renal. En los pacientes con EDD por C4, la microscopía óptica muestra un patrón de GNMP con hipercelularidad mesangial, proliferación endocapilar y membranas basales glomerulares engrosadas y formación de doble contorno [129]. Presentan depósitos PAS positivos a lo largo de las membranas basales glomerulares. La microscopía óptica en pacientes con GNC4 también pueden presentar un patrón de GN proliferativa mesangial sin proliferación endocapilar ni formación de doble contorno. La inmunofluorescencia de la biopsia renal demuestra una tinción brillante para C4d, que es un producto de la fragmentación de C4. Por el contrario, la tinción es negativa para otros componentes del complemento (C3 y C1q) y para las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA). La microscopía electrónica de la EDD por C4 muestra hallazgos distintivos de depósitos electrondensos osmiófilos en la MBG. En la GNC4, los depósitos electrondensos se observan principalmente en el mesangio; aunque también pueden observarse intramembranosos o subendoteliales [128][129].

A diferencia de los pacientes con GC3, los pacientes con GC4 no deben presentar defectos congénitos o adquiridos de la vía alternativa de complemento. Sin embargo, los pacientes con GC4 pueden tener una hiperactividad de la vía de las lectinas del complemento.

En los pacientes diagnosticados de GC4, debe realizarse una inmunolectroforesis, una inmunofijación y medición de cadenas ligeras libres de suero porque la paraproteína puede ser responsable de la activación anormal del complemento. En el número limitado de pacientes con GC4, los niveles séricos del CAM han estado en el rango normal [128].

Tratamiento

El tratamiento óptimo de los pacientes con GC4 no está claro. Se han utilizado los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, permitiendo un mejor control de la presión arterial, pero un pobre o nulo efecto sobre la proteinuria. No existen datos que apoyen el uso de la terapia inmunosupresora. Sin embargo, extrapolando el tratamiento empleado en las GC3, podríamos ensayar terapias inmunosupresoras (esteroides y MMFO) en pacientes con GC4 que presentan proteinuria progresiva a pesar del tratamiento de soporte o que existan datos de proliferación extracapilar en la biopsia renal.

TABLAS

Tabla 1. Sistema del complemento implicado en las enfermedades glomerulares

| Patología | Depósito de C en la biopsia renal | Niveles plasmáticos de complemento | Anticuerpos frente a proteínas del C | Variantes genéticas del C asociadas a la patología renal | Uso clínico de inhibidores del complemento |
|-------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|
| GC3 | C3 dominante (2 veces superior Ig) | ↓C3, ↓FB, ↓properdina, ↓C5, ↓C7, ↑Ba, ↑Bb, ↑C3d, ↑C5a, ↑sC5b-9 | C3Nef (>75%), C3b, FH, FB | FH, Fl, C3, C8, FB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR5, CR1 | Si |
| NL | C3, C4, C1q | ↓C3, ↓C4, ↓C1q | C1q, C3 | C1q, C1r/s, C2, C4 | Si |
| GNMP | C3, C4, IgG, IgM | ↓C3, ↓C4 | C3Nef | FH, Fl, CD46 | |
| SAFC | | ↓C3, ↓C4, ↑C3a, ↑C4a | | | Si |
| Nefropatía IgA | C3, properdina, C4 | ↑C3a, ↑C3d | | FH, CFHR1, CFHR3 | Si |
| Vasculitis ANCA | C3 e IgG | ↑C3a, ↑C5a, ↑C5b-9, ↑Bb | | | Si |
| GN postinfecciosa | C3, C4 | ↓C3, ↓C5, ↓properdina | | | |

C: complemento; CFHR: complement factor H related; GC3: glomerulopatía C3, NL: nefropatía lúpica, GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GN: glomerulonefritis

Tabla 1.

Tabla 2. Características histológicas de la GC3.

| | |
|-------------------------|--|
| Microscopía Óptica | Lesiones agudas Expansión mesangial con o sin hipercelularidad Hipercelularidad endocapilar Engrosamiento de las paredes capilares (imágenes de doble contorno-patrón de GNMP) Necrosis Semilunas celulares o fibrocelulares Lesiones crónicas Glomeruloesclerosis segmentaria o global Semilunas fibrosas |
| Inmunofluorescencia | Depósitos dominantes de C3 |
| Microscopía electrónica | GNC3 Depósitos amorfos mesangiales con o sin depósitos electrondensos subendoteliales, intramembranosos y subepiteliales EDD Depósitos electrondensos osmiofilicos mesangiales e intramembranosos |

EDD: enfermedad por depósitos densos; GN: glomerulonefritis; GNC3: Glomerulonefritis C3 (adaptada de las guías KDIGO)

Tabla 2.

Tabla 3. Estudio del complemento en la GC3.

| Tests | Glomerulopatía C3 |
|---|---|
| Niveles de proteínas de Complemento | C3, C4, FB, C5 |
| Niveles de proteínas reguladoras del Complemento | FH, Fl, Properdina |
| Fracciones del Complemento | C3c, C3d, Bb, sC5b-9 |
| Estudios funcionales del Complemento | CH50, AH50 |
| Anticuerpos | Anti-FH, anti-FB, C3Nef, C4Nef |
| Test de detección de discrasia de células plasmáticas | Niveles de cadenas ligeras en suero, estudio electroforético |
| Test screening genético | CFH, CFI, C3, CFB Reordenamientos genéticos del FH-FHR Tests de secuenciación genética Estudios DGKE |

DGKE: diacil glicerol quinasa (adaptada de las guías KDIGO)

Tabla 3.

Tabla 4. Estudios genéticos en la GC3

| | |
|---|--|
| Genes asociados al SHU y a la GC3 | FH FHR 1-5 (CFHR1-5) Proteína cofactor de membrana (MCP) FI FB C3 |
| Variantes genéticas prototípicas de la GC3 | Variantes patogénicas asociadas a niveles bajos de FH Reordenamientos genéticos de los FHR 1,2,5 que originan duplicaciones en los dominios SCR1-2 Incremento en el número de copias de algunos de los genes de los FHR 1-5 (especialmente el FHR1) Variantes patogénicas de C3 (p.D923G924del y p.I756T) Haplótipos de riesgo FHR1, MCP Alelos de riesgo FHR5 (p.P46S) |

GC3: glomerulopatía C3, SHU: síndrome hemolítico urémico, (adaptada de las guías KDIGO)

Tabla 4.**Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento de la GC3 (escasa evidencia clínica).**

| | |
|--|---|
| Todos los pacientes | Control óptimo de la presión arterial (<120/80 mmHg). Uso de BSRAA Control óptimo nutricional Control lipídico |
| Enfermedad moderada Proteinuria >500 mg/24 horas a pesar del tratamiento de soporte Signos inflamatorios en la biopsia renal | Prednisona (1 mg/kg/día) y comenzar pauta descendente después de 2-4 semanas Micofenolato Mofetil (2000 mg/día) o Ácido micofenólico (1440 mg/día) |
| Enfermedad severa Proteinuria >2000 mg/24 horas a pesar de la inmunosupresión y tratamiento de soporte Inflamación severa en la biopsia renal (proliferación endo o extracapilar con la presencia de semilunas a pesar del tratamiento inmunosupresor y de soporte) Incremento de la creatinina sérica (signos de progresión de la enfermedad) a pesar del tratamiento inmunosupresor y de soporte | Pulsos de metilprednisolona y otros inmunosupresores que puedan evitar la progresión de la enfermedad No existen datos suficientes para recomendar el uso de eculizumab como fármaco de primera línea en los casos severos |

BSRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (adaptada de las guías KDIGO)

Tabla 5.**Tabla 6. Consideraciones en el trasplante renal en la GC3**

| Riesgo de recurrencia | Consideraciones |
|---|---|
| Tiempo | Evitar el trasplante durante el momento agudo de la enfermedad No existe información sobre si existe un mayor riesgo de recidiva en pacientes con diferentes alteraciones de la vía alternativa del complemento (niveles elevados de C3Nef, niveles elevados de C5b-9 o niveles bajos de C3) |
| Tipo de donante | No se puede recomendar específicamente qué tipo de donante (vivo o cadáver) En el caso del donante de vivo, existe un alto riesgo de recurrencia y/o desarrollo de la enfermedad en el donante (por este motivo debe considerarse los pros y contras de permanecer en la lista de espera de trasplante renal) |
| Reducción del riesgo de recidiva | La recurrencia histológica es muy elevada 90% La severidad de la presentación clínica en los riñones nativos puede orientar sobre el riesgo de recidiva La recurrencia clínica debe iniciar nuestra actitud terapéutica La información sobre el uso de terapias bloqueantes del complemento está limitada a una serie de casos clínicos Las GC3 asociadas a gammaglobulina monoclonal tienen un alto riesgo de recidiva |

GC3: glomerulopatía C3, (adaptada de las guías KDIGO)

Tabla 6.

IMÁGENES

Figura 1: Esquema de unidad ERCA interdisciplinaria

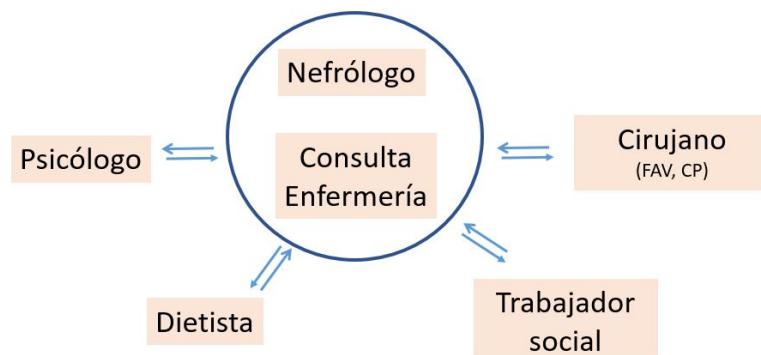


Figura 1.

Figura 2 . Fases de la consulta de toma de decisiones del TRS

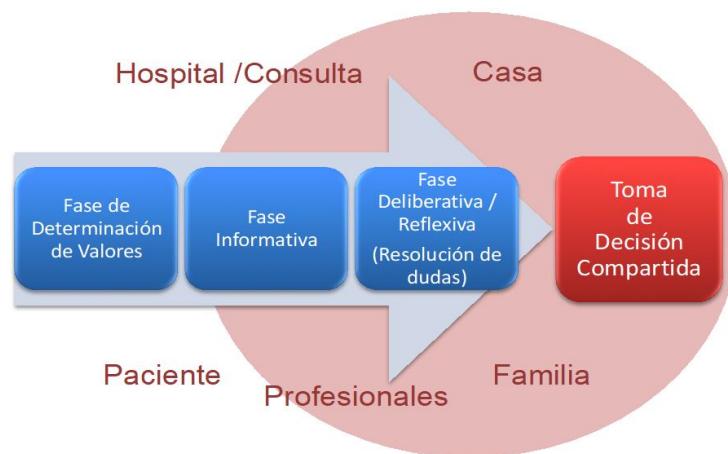


Figura 2.

Figura 3. Ejemplo de las tarjetas de valores



Figura 3.

Figura 4. Ejemplo del cuestionario del estilo de vida

|  Adapte el tratamiento a su vida, no su vida al tratamiento | |
|--|---------------------------------|
| Preguntas | Puntuar de 1 a 5 |
| 1: totalmente en desacuerdo | 5: totalmente de acuerdo |
| Me gusta participar activamente en mi tratamiento, mantener mi independencia y actividad diaria y llevar el control de mi propia vida. | 5 |
| Prefiero dejar en manos de una enfermera o un médico mi tratamiento de diálisis. | 3 |

Tendencia de Elección del Paciente

CASA mejor que HOSPITAL

Sin preferencia por tratamiento diurno o nocturno

Figura 4.

Figura 5. Ejemplo de la Agenda de un día laborable normal

|  Adapte el tratamiento a su vida, no su vida al tratamiento | |
|--|------------------------------------|
| Describa un Día Laborable Normal | |
| 07.00-09.00 | Me levanto y voy a trabajar |
| 09.00-11.00 | Trabajar |
| 11.00-13.00 | Trabajar |
| 13.00-15.00 | Trabajar |
| 15.00-17.00 | Comer descansar un rato |
| 17.00-19.00 | Voy a comprar |
| 19.00-21.00 | Salgo con mis amigas |
| 21.00-23.00 | Hago la cena y ceno con mi familia |
| 23.00-01.00 | Veo la tele o leo |
| 00.00-01.00 | Duermo |
| 01.00-03.00 | Duermo |
| 03.00-05.00 | Duermo |
| 04.00-05.00 | Duermo |
| 05.00-07.00 | Duermo |

Figura 5.

Figura 6. Proceso informativo sobre las modalidades de TSR

¿Cómo influiría la diálisis peritoneal manual en su forma de vida?



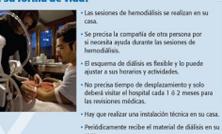
- Realiza el tratamiento de diálisis ubicado en su casa o en su lugar de destino si viaja.
- El tratamiento consiste en un sencillo procedimiento que dura 20-30 minutos que se repite 3 veces al día.
- El esquema de diálisis es flexible y lo puede ajustar diariamente, a sus necesidades.
- No precisa tiempo de desplazamiento y sólo deberá volver el hospital cada 1 o 2 meses para las revisiones médicas.
- Recibirá el material periódicamente en su casa.

¿Cómo funciona la diálisis peritoneal automática?



- Una membrana natural, el peritoneo, hace de filtro.
- A través del peritoneo, las toxinas y el exceso de líquido pasan, poco a poco y de forma continua, de la sangre, a un líquido que se introduce en su abdomen.
- Una máquina realiza los recambios de líquido automáticamente mientras duerme.
- El paciente seguirá conviviendo y realizando sus actividades normales durante más tiempo, lo que puede tener un impacto positivo en la supervivencia.

¿Cómo influiría la hemodiálisis domiciliaria en su forma de vida?



- Las sesiones de hemodiálisis se realizan en su casa.
- Se precisa la compañía de otra persona para su correcta realización.
- El esquema de diálisis es flexible y lo puede ajustar a sus horarios y actividades.
- No precisa tiempo de desplazamiento y sólo deberá volver el hospital cada 1 o 2 meses para las revisiones médicas.
- Hay que realizar una instalación técnica en casa.
- Períódicamente recibe el material de diálisis en su casa.
- Si desea viajar, debe localizar una sala de hemodiálisis donde dializarse.

¿Cómo funciona la hemodiálisis en sala de diálisis?



- Se aplica una catéter la sangre y retorna al cuerpo.
- Una máquina de diálisis mantiene la sangre a una temperatura constante (37ºC).
- Las toxinas y el exceso de líquido que se extrae se han acumulado desde la sesión anterior permanecen en el paciente, a través del filtro, hasta un próximo tratamiento.
- Al final la sangre retorna a su cuerpo y se retiran las toxinas.
- La máquina de diálisis mantiene durante y después de las sesiones de hemodiálisis.
- Probablemente deje de orinar y pierda peso durante la sesión de hemodiálisis. Los niveles de hemoglobina diserta dentro de lo que se considera mejor, lo que tiene un impacto positivo en la supervivencia.

Figura 6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cochrane CG, Unanue ER, Dixon FJ. A Role of Polymorphonuclear Leukocytes and Complement in Nephrotoxic Nephritis. *J Exp Med* 1965; 122:99-116. [\[Pubmed\]](#)
2. Wilson CB, Dixon FJ. Immunopathology and glomerulonephritis. *Annu Rev Med* 1974; 25:83-98. [\[Pubmed\]](#)
3. Thurman JM, Nester CM. All things complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 7:11:1856-1866. [\[Pubmed\]](#)
4. Fries LF, Gaither TA, Hammer CH, Frank MM. C3b covalently bound to IgG demonstrates a reduced rate of inactivation by factors H and I. *J Exp Med* 1984; 160:1640-1655. [\[Pubmed\]](#)
5. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007; 170:52-64. [\[Pubmed\]](#)
6. Mathern DR, Heeger PS: Molecules Great and Small. The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1636-1650. [\[Pubmed\]](#)
7. Renner B, Tong HH, Laskowski J, et al. Annexin A2 Enhances Complement Activation by Inhibiting Factor H. *J Immunol* 2016; 196:1355-1365. [\[Pubmed\]](#)
8. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2180-2187. [\[Pubmed\]](#)
9. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859. [\[Pubmed\]](#)
10. Laskowski J, Renner B, Le Quintrec M, et al. Distinct roles for the complement regulators factor H and Crry in protection of the kidney from injury. *Kidney Int* 2016; 90:109-22. [\[Pubmed\]](#)
11. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84:1079-1108. [\[Pubmed\]](#)
12. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21. [\[Pubmed\]](#)
13. Teixeira JE, Costa RS, Lachmann PJ, Würzner R, Barbosa JE. CR1 stump peptide and terminal complement complexes are found in the glomeruli of lupus nephritis patients. *Clin Exp Immunol* 1996; 105:497-503. [\[Pubmed\]](#)
14. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, 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; 44:193-199. [\[Pubmed\]](#)
15. Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int* 1994; 46:89-96. [\[Pubmed\]](#)
16. Floege J, Moura IC, Daha MR. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2014; 36:431-442. [\[Pubmed\]](#)
17. Zhai YL, Meng SJ, Zhu L, et al. Rare Variants in the Complement Factor H Related Protein 5 Gene Contribute to Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2894-2905. [\[Pubmed\]](#)
18. Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2017 Jun 18. pii: [\[Pubmed\]](#)

S0085-2538(17)30254-5. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.041. [\[Pubmed\]](#)

20. Farrar CA, Zhou W, Lin T, Sacks SH. Local extravascular pool of C3 is a determinant of postischemic acute renal failure. *FASEB J* 2006; 20: 2172-226. [\[Pubmed\]](#)
21. Sheerin NS, Risley P, Abe K, et al. Synthesis of complement protein C3 in the kidney is an important mediator of local tissue injury. *FASEB J* 2008; 22:1065-1072. [\[Pubmed\]](#)
22. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76:667-675. [\[Pubmed\]](#)
23. Mellors RC, Ortega LG. Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man. *Am J Pathol* 1956; 32:455-499. [\[Pubmed\]](#)
24. Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol* 1959; 32:109-127. [\[Pubmed\]](#)
25. Qin W, Beck LH Jr., Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1137-1143. [\[Pubmed\]](#)
26. Suzuki T, Horita S, Kadoya K, et al. C4d Immunohistochemistry in glomerulonephritis with different antibodies. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11:287-291. [\[Pubmed\]](#)
27. Val-Bernal JF, Garijo MF, Val D, Rodrigo E, Arias M. C4d immunohistochemical staining is a sensitive method to confirm immunoreactant deposition in formalin-fixed paraffin embedded tissue in membranous glomerulonephritis. *Histol Histopathol* 2011; 26:1391-1397. [\[Pubmed\]](#)
28. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2013; 33: 531-542. [\[Pubmed\]](#)
29. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the Alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1998; 263: 13374-13380. [\[Pubmed\]](#)
30. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001; 358: 917-920. [\[Pubmed\]](#)
31. Minto AW, Kalluri R, Togawa M, Bergijk EC, Killen PD, Salant DJ. Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (alpha3-alpha5) in experimental membranous nephropathy. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:207-217. [\[Pubmed\]](#)
32. Noris M, Remuzzi G. Genetics of Immune-Mediated Glomerular Diseases: Focus on Complement. *Semin Nephrol* 2017; 37:447-463. [\[Pubmed\]](#)
33. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología* 2015; 35:421-47. [\[Pubmed\]](#)
34. Popat RJ, Robson MG. Complement and glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2014; 128:238-42. [\[Pubmed\]](#)
35. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:167-72. [\[Pubmed\]](#)
36. Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:285-95. [\[Pubmed\]](#)
37. Gharbi C, Bourry E, Rouvier P, et al. Rapidly progressive lupus nephritis and concomitant thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14:487-91. [\[Pubmed\]](#)
38. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R12. [\[Pubmed\]](#)

39. Sekine H, Kinser TT, Qiao F, et al. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1076-1085. [\[Pubmed\]](#)
40. Furie R, Matis L, Rollins S, et al. A single dose, placebo controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody h5G1.1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Innovative Therapies in Autoimmune Diseases*. Abstract presented at: American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, October 19, 2004, San Antonio, TX. [\[Pubmed\]](#)
41. Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol* 2013; 148:313-321. [\[Pubmed\]](#)
42. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:127-130. [\[Pubmed\]](#)
43. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:2286-8. [\[Pubmed\]](#)
44. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2719-23. [\[Pubmed\]](#)
45. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, et al. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol* 2014; 2014:704371. [\[Pubmed\]](#)
46. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoabsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e143. [\[Pubmed\]](#)
47. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2015; 21:311-313. [\[Pubmed\]](#)
48. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010; 362:1744-1745. [\[Pubmed\]](#)
49. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14:459-465. [\[Pubmed\]](#)
50. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11:2523-7. [\[Pubmed\]](#)
51. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant* 2013; 13:2179-85. [\[Pubmed\]](#)
52. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, et al. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation* 2014; 98:e17-e18. [\[Pubmed\]](#)
53. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1247-1252. [\[Pubmed\]](#)
54. Chen SF, Wang H, Huang YM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of renal thrombotic microangiopathy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:750-758. [\[Pubmed\]](#)
55. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013; 83:129-137. [\[Pubmed\]](#)

56. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects with ANCA-Associated Vasculitis, 2014. (Accessed Abril, 2016, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363388>). [\[Pubmed\]](#)
57. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesař V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2756-2767. [\[Pubmed\]](#)
58. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:2246-2259. [\[Pubmed\]](#)
59. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1503-1512. [\[Pubmed\]](#)
60. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1795-1803. [\[Pubmed\]](#)
61. Rojas-Rivera J, Fernandez-Juarez G, Praga M. Rapidly progressive IgA nephropathy: a form of vasculitis or a complement-mediated disease? *Clin Kidney J* 2015; 8:477-481. [\[Pubmed\]](#)
62. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:897-904. [\[Pubmed\]](#)
63. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:137-148. [\[Pubmed\]](#)
64. Wang R, Zhang Y, Li S, et al. Hemolytic uremic syndrome complicated with IgA nephropathy: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2015; 83:36-40. [\[Pubmed\]](#)
65. Edey M, Strain L, Ward R, et al. Is complement factor H a susceptibility factor for IgA nephropathy? *Mol Immunol* 2009; 46:1405-1408. [\[Pubmed\]](#)
66. Schmitt R, Krmar RT, Kristoffersson A, Soderberg M, Karpman D. IgA nephropathy associated with a novel N-terminal mutation in factor H. *Eur J Pediatr* 2011; 170:107-110. [\[Pubmed\]](#)
67. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:2225-2228. [\[Pubmed\]](#)
68. Ring T, Pedersen BB, Salkus G, Goodship TH. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? *Clin Kidney J* 2015; 8:489-491. [\[Pubmed\]](#)
69. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Smith RJ. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis associated with single-nucleotide polymorphisms in the genes encoding complement factor H and C3. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 316-321. [\[Pubmed\]](#)
70. Buob D, Decambron M, Gnemmi V, et al. Collapsing glomerulopathy is common in the setting of thrombotic microangiopathy of the native kidney. *Kidney Int* 2016; 90:1321-1331. [\[Pubmed\]](#)
71. Nadasdy T, Hebert LA. Infection-related glomerulonephritis: Understanding mechanisms. *Semin Nephrol* 2011; 31: 369-375. [\[Pubmed\]](#)
72. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; 83: 293-299. [\[Pubmed\]](#)
73. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä IJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992; 175: 939-950. [\[Pubmed\]](#)
74. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* 2017; 91:691-698. [\[Pubmed\]](#)

75. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84:1079-1089. [\[Pubmed\]](#)
76. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85:450-456. [\[Pubmed\]](#)
77. Cavero T, Praga M. Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad?. *NefroPlus* 2016; 8:95-107. [\[Pubmed\]](#)
78. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, de Córdoba SR, Hageman GS, Jokiranta TS, Kimberling WJ, Lambris JD, Lanning LD, Levidiotis V, Licht C, Lutz HU, Meri S, Pickering MC, Quigg RJ, Rops AL, Salant DJ, Sethi S, Thurman JM, Tully HF, Tully SP, van der Vlag J, Walker PD, Würzner R, Zipfel PF, Dense Deposit Disease Focus Group. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-2456. [\[Pubmed\]](#)
79. 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; 66:359-375. [\[Pubmed\]](#)
80. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82:454-464. [\[Pubmed\]](#)
81. Chen Q, Muller D, Rudolph B, et al. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med* 2011;365:2340-2342. [\[Pubmed\]](#)
82. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, 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; 15:787-795. [\[Pubmed\]](#)
83. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol* 2015; 194:5129-5138. [\[Pubmed\]](#)
84. Józsi M, Tortajada A, Uzonyi B, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S. Factor H-related proteins determine complement-activating surfaces. *Trends Immunol* 2015; 36: 374-384. [\[Pubmed\]](#)
85. Gale DP, De Jorge EG, Cook HT, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376:794-801. [\[Pubmed\]](#)
86. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 146:1436-46. [\[Pubmed\]](#)
87. Medjeral-Thomas N, Malik TH, Patel MP, et al. A novel CFHR5 fusion protein causes C3 glomerulopathy in a family without Cypriot ancestry. *Kidney Int* 2014; 85:933-937. [\[Pubmed\]](#)
88. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, et al. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:862-864. [\[Pubmed\]](#)
89. Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S, et al. A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Complement Factor H. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1665-1677. [\[Pubmed\]](#)
90. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91:539-551. [\[Pubmed\]](#)
91. Knobler H, Kopolovic J, Kleinman Y, et al. Multiple myeloma presenting as dense deposit disease. Light chain nephropathy. *Nephron* 1983; 34:58-63. [\[Pubmed\]](#)

92. Hill PA, Desmond M. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease) in association with monoclonal gammopathy. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:419-420. [\[Pubmed\]](#)
93. Rabasco C, Cavero T, Roman E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015; 88:1153-1160. [\[Pubmed\]](#)
94. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82:465-473. [\[Pubmed\]](#)
95. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:46-53. [\[Pubmed\]](#)
96. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:22-32. [\[Pubmed\]](#)
97. Bomba AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:748-756. [\[Pubmed\]](#)
98. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:265-274. [\[Pubmed\]](#)
99. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009; 75:1230-1234. [\[Pubmed\]](#)
100. Mariano MM, Chauvet S, Le Quitrec M, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2017 Jul 13 pii:S0085 [\[Pubmed\]](#)
101. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3811-3813. [\[Pubmed\]](#)
102. Mehta K, More V, Chitale A, Khubchandani S. Atypical hemolytic uremic syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis. *Indian Pediatr* 2013; 50:793-794. [\[Pubmed\]](#)
103. Janssen van Doorn K, Dirinck E, Verpooten GA, Couttenye MM. Complement factor H mutation associated with membranoproliferative glomerulonephritis with transformation to atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6:216-219. [\[Pubmed\]](#)
104. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:421-424. [\[Pubmed\]](#)
105. Misra A, Peethambaran A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:18-34. [\[Pubmed\]](#)
106. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20:605-616. [\[Pubmed\]](#)
107. Sibley RK, Kim Y. Dense intramembranous deposit disease: new pathologic features. *Kidney Int* 1984; 25:660-670. [\[Pubmed\]](#)
108. Goicoechea de Jorge E, Caesar JJ, Malik TH, et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:4685. [\[Pubmed\]](#)
109. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88:867. [\[Pubmed\]](#)
110. Weiss L, Fischer E, Haeffner-Cavaillon N, et al. The human C3b receptor CR1. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1989; 18:249-69. [\[Pubmed\]](#)
111. Kazatchkine MD, Fearon DT. Deficiencies of human C3 complement receptors type 1 (CR1, CD35) and type 2 (CR2, CD21). *Immunodefici Rev.* 1990; 2:17-41. [\[Pubmed\]](#)

112. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:231-7. [\[Pubmed\]](#)
113. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, et al. Eculizumab in Pediatric Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1773-82. [\[Pubmed\]](#)
114. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:484-9. [\[Pubmed\]](#)
115. Rodriguez-Osorio L, Ortiz A. Timing of eculizumab therapy for C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8:449-52. [\[Pubmed\]](#)
116. Payette A, Patey N, Dragon-Durey MA, et al. A case of C3 glomerulonephritis successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:1033-7. [\[Pubmed\]](#)
117. Bomback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2014; 128:270-6. [\[Pubmed\]](#)
118. Zhang Y, Nester CM, Holanda DG, et al. Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24:1820-9. [\[Pubmed\]](#)
119. Nichols EM, Barbour TD, Pappworth IY, et al. An extended mini-complement factor H molecule ameliorates experimental C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2015; 88:1314-22. [\[Pubmed\]](#)
120. Alexander MP, Fervenza FC, De Vries AS, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association? *J Nephrol* 2016; 29:203. [\[Pubmed\]](#)
121. Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:2363-72. [\[Pubmed\]](#)
122. Angelo JR, Bell CS, Braun MC. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57:291-9. [\[Pubmed\]](#)
123. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int*. 2006; 69:504-11. [\[Pubmed\]](#)
124. Braun MC, Stablein DM, Hamiwnka LA, et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2225. [\[Pubmed\]](#)
125. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1110. [\[Pubmed\]](#)
126. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant*. 2015; 15:312-9. [\[Pubmed\]](#)
127. Sethi S, Nasr SH, De Vries AS, Fervenza FC. C4d as a Diagnostic Tool in Proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2852. [\[Pubmed\]](#)
128. Sethi S, Sullivan A, Smith RJ. C4 dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2014; 370:784. [\[Pubmed\]](#)
129. Sethi S, Quint PS, O'Seaghdha CM, et al. C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:949-953. [\[Pubmed\]](#)