

Nefropatía por C1q: una rara variedad de síndrome nefrótico. Caso clínico

JORGE VEGA^{1,2}, ELISA GUTIÉRREZ³,
GONZALO P. MÉNDEZ⁴, LUIS BOFILL³

¹Servicio de Medicina, Sección de Nefrología, Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar, Chile.

²Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

³Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de octubre de 2019, aceptado el 12 de mayo de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Vega
5 Norte 1035, Viña del Mar,
Chile.
jvegastieb@gmail.com

C1q nephropathy. Report of one case

C1q nephropathy is a rare glomerulopathy characterized by mesangial deposition of the complement component C1q. These deposits can be isolated or associated with immunoglobulins or complement fractions, which are observed by immunofluorescence or immunohistochemical microscopy. In ultramicroscopy, dense mesangial deposits and alterations of the podocyte are observed. Clinically it presents as a nephrotic syndrome (NS) or by alterations of the urinalysis such as proteinuria and/or hematuria in children and young adults. In light microscopy, it is expressed with a morphological pattern of minimal change disease (MCD), mesangial proliferative glomerulonephritis or focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). The NS during its evolution usually evolve in steroid resistance or steroid dependency, often requiring the association of immunosuppressants to obtain remission. We report a 14 years old male with a history of NS and its evolution under various treatments during a 12-year follow-up.

(Rev Med Chile 2020; 148: 702-706)

Key words: Complement System Proteins; Glomerulonephritis; Nephrosis, Lipoid; Nephrotic Syndrome; Proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico (SN) primario, cuando se efectúa una biopsia renal (BpR) lo más frecuente es encontrar una nefropatía membranosa en adultos o de cambios mínimos (NCM) en niños. Con menos frecuencia una glomerulosclerosis focal y segmentaria (GSFS), o una glomerulonefritis (GN) membranoproliferativa (MP).

En 1985 Jennette y cols describieron una glomerulopatía caracterizada por depósitos mesangiales de C1q en la inmunofluorescencia, en forma dominante o codominante, con inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento y la existencia de depósitos densos mesangiales en la microscopía electrónica. Los criterios de exclusión fueron la evidencia clínica o serológica de un lupus eritematoso (LES) o GNMP tipo 1. A esta nueva entidad propusieron llamarla “nefropatía por C1q” (NC1q). Usualmente se manifestaba como SN resistente a corticoides¹. Desde entonces se han

publicado series y casos clínicos, que han mostrado que esta entidad tiene un comportamiento distinto al SN primario clásico²⁻¹⁹. Otros autores, en cambio, creen que el depósito de C1q es un marcador inespecífico del tráfico de proteínas y que esta entidad está dentro del espectro clínico de las podocitopatías difusas (NCM/GSFS)¹⁹.

La prevalencia de la NC1q es muy baja, variando entre 0,2 a 2,5% en BpR de niños y adultos; 2,1 a 6% en biopsias pediátricas y hasta 16,5% en biopsias de niños con SN³. En Revista Médica de Chile solo hay una publicación en un paciente extranjero¹⁰.

Caso clínico

Varón de 14 años que a la edad de 2 años y 3 meses presentó un SN. Había edema generalizado, ascitis, oliguria, hipoalbuminemia (1,6 g/dl), hiperlipidemia (colesterol: 494 mg/dl, triglicéridos:

656 mg/dl), hematuria microscópica (2-4 eritrocitos por campo) y proteinuria de 8 g/24 h (217 mg/m²/h). La presión arterial fue normal (97/56 mmHg) y no existía disfunción renal (uremia: 14 mg/dl, creatinina: 0,3 mg/dl). La hemoglobina fue: 14,1 g/dl, leucocitos: 10.500 mm³, plaquetas: 394.000 mm³ y VHS: 125 mm/h.

Se prescribió prednisona (PDN) 2 mg/kg/día, desapareciendo la proteinuria al sexto día, reduciendo los esteroides progresivamente hasta suspenderlos en 4 meses. Meses más tarde presentó una recaída, remitiendo la proteinuria a las 2 semanas de reiniciar la PDN.

En los 5 años siguientes sufrió numerosas recaídas, a menudo precedidas de infecciones respiratorias, que remitían con PDN pero con dependencia de los esteroides en días alternos. Para reducir efectos secundarios, cuando tenía 7 años de edad, se indicó ciclofosfamida 2 mg/kg durante 8 semanas asociado a PDN 5 mg c/48 h, con lo cual se obtuvo remisión completa, la que duró 18 meses.

Presentó una nueva recaída a los 8 años, que remitió con PDN 2 mg/kg y evolucionó con dependencia a altas dosis de PDN en días alternos. Por ello, a los 9 1/2 años, se inició micofenolato mofetil (MMF) 1.250 mg/día (600 mg/m²/día) (pesaba 34 kg), permitiendo reducir la dosis de PDN y mantener la remisión. A los 11 años, presentó otra recaída, agregándose ciclosporina (CsA) (5,2 mg/kg/día, en dosis inicial) al esquema previo, obteniendo la remisión completa. Los niveles de complemento C3 y C4 fueron normales y los ANA y anticuerpos anti-DNA negativos. En los 3 años siguientes, estando en tratamiento con MMF, CsA y PDN (10 mg c/48 h) presentó 10 recaídas de su SN, respondiendo rápidamente al incremento en las dosis de PDN.

Al cumplir 14 años aceptó que se efectuara una BpR (previamente sus padres se habían negado). La evaluación de laboratorio previa mostró: hemoglobina: 13 g/dl, leucocitos: 8.200 mm³, plaquetas: 234.000 mm³, VHS: 44 mm/h, creatinina: 0,37 mg/dl, albuminemia: 4,0 g/dl, colesterol: 226 mg/dl, triglicéridos: 181 mg/dl, C3: 90 mg/dl (70-140), C4: 26 mg/dl (10-40), anticuerpos antinucleares y anti-DNA negativos, IgG: 371 mg/dl (680-1548), IgA: 142 mg/dl (81-252), IgM: 82 mg/dl (45-256).

La BpR mostró un patrón morfológico en la inmunofluorescencia y microscopía electrónica compatible con una NC1q (Tabla 1, Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Biopsia renal en nefropatía C1q

Microscopía de luz
18 glomérulos, ninguno obsoleto
1 glomérulo con cambios isquémicos leves
Túbulos con atrofia focal leve (5-10%)
No hay fibrosis intersticial ni infiltrados
Vasos de estructura conservada
Inmunofluorescencia
15 glomérulos, ninguno esclerosado
Depósitos mesangiales de carácter segmentario de C1q (2 a 3+ / 4+), IgG (2+ / 4+), IgM (trazas)
No hay reactividad para IgA ni C'3 en glomérulos, vasos, túbulos ni intersticio
Microscopía electrónica
Depósitos densos mesangiales finos bajo la membrana basal
Asas capilares periféricas y membrana basal conservan su estructura
Existe un defecto electrón lúcido intramembranoso
No hay depósitos subendoteliales ni subepiteliales
Los podocitos presentan borramiento pedicular completo, condensación de filamentos sobre la membrana basal y transformación microvellosa
No hay inclusiones tubuloreticulares en endotelio glomerular

A pesar de lo tórpido de la evolución de su glomerulopatía, solo se hospitalizó 3 veces, pudiendo acudir al colegio normalmente, teniendo un excelente rendimiento académico. Si bien a los 15 años tiene talla baja, no desarrolló otros efectos secundarios al uso prolongado a corticoides como hipertensión, cataratas u osteoporosis ni tampoco desarrolló una depresión. Los padres del paciente autorizaron la comunicación del caso clínico.

Discusión

Para el diagnóstico de NC1q se requiere la presencia de C1q en el mesangio con una intensidad $\geq 2+$ (en una escala de 0+ a 4+) en la microscopía de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, la que puede ser aislada o acompañarse de inmunoglobulinas u otras fracciones del complemento en forma codominante, además de la presencia de depósitos densos mesangiales y/o paramesangiales

Figura 1. Zona cortical renal de arquitectura conservada, sin signos de atrofia o fibrosis. Los dos glomérulos presentes conservan su arquitectura, sin evidencias de lesiones esclerosantes ni proliferativas. (Tinción de PAS; 200x).

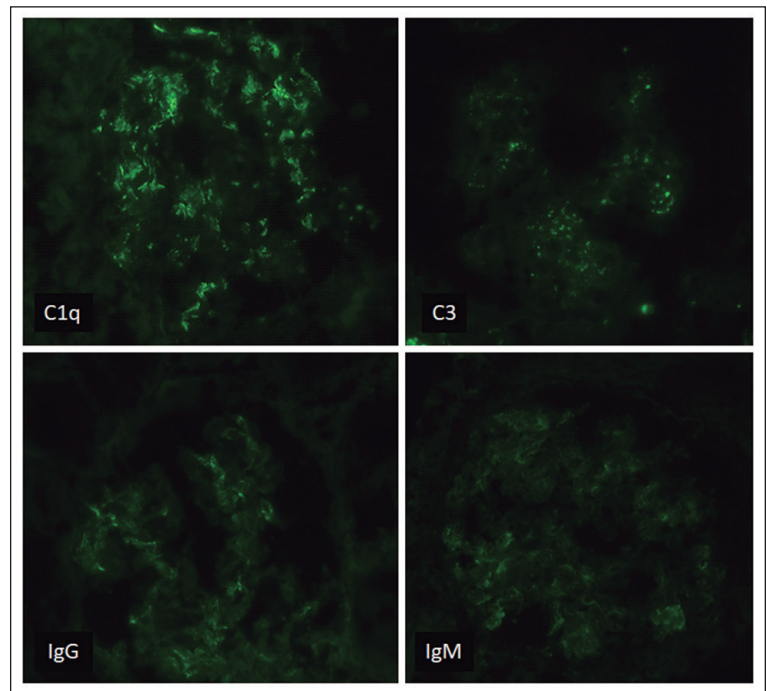
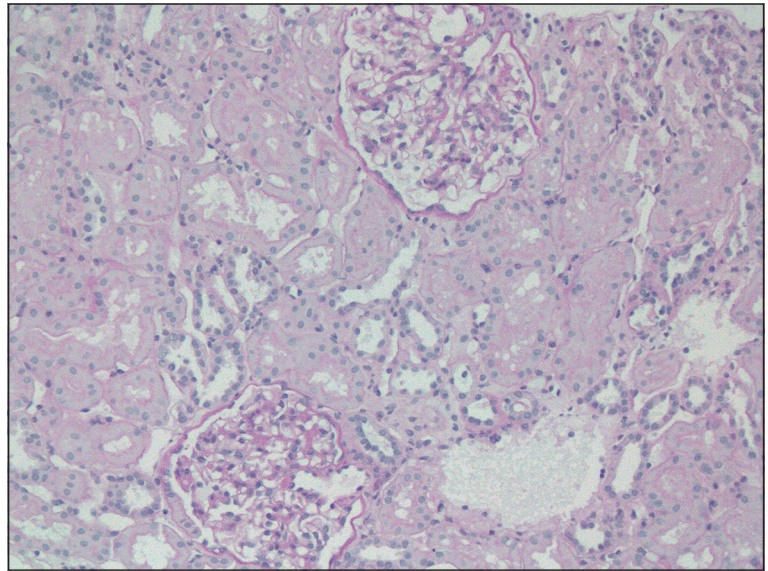


Figura 2. Microscopía de inmunofluorescencia. Se observa manifiesto predominio de los depósitos mesangiales de C1q por sobre C3, IgG e IgM.

en conjunto con alteraciones pedicelares significativas^{2,3,11,12,16}. En este paciente la microscopía óptica mostró un patrón tipo NCM, la inmunofluorescencia depósitos de C1q de intensidad 2+ a 3+ con menor co-expresión de IgG y la ultraestructura,

depósitos densos mesangiales y alteraciones podocitarias propias del SN, todo ello compatible con esta variedad de glomerulopatía.

La presentación clínica más frecuente es un SN, como en este paciente, o alteraciones asintomá-

ticas (AA) en un examen de orina (proteinuria/hematuria). También la NC1q puede manifestarse por hematuria macroscópica, síndrome nefrítico, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome urémico-hemolítico, vasculitis o hipertensión arterial^{2-4,6-8,11,19}.

En una de las series publicadas con 16.860 pacientes con biopsia de riñones nativos, en 61 (0,4%) se diagnosticó una NC1q. En 36 la forma de presentación fue AA del examen de orina y en 25 un SN. La edad varió entre 1 y 67 años (media: $19,6 \pm 15,4$). El patrón histológico a la microscopía de luz en los que se presentaron clínicamente con un SN fue: NCM en 92% y GSFS en 8%. En los que se presentaron con AA del examen de orina el patrón histológico fue: NCM en 64%, GN proliferativa mesangial (GNPM) en 19% y GSFS en 17%. La fibrosis intersticial fue más frecuente en GNPM. En la microscopía de inmunofluorescencia, en ambos tipos de presentaciones clínicas, se encontraron depósitos de C1q solos o en co-dominancia con IgG, IgM o C3, en combinaciones variables. En la microscopía electrónica lo más frecuente en ambos tipos de presentaciones fue la presencia de depósitos densos mesangiales solos y ocasionalmente se observaron asociados a depósitos subendoteliales y/o subepiteliales escasos¹¹.

En las otras 4 series publicadas que incluyeron a niños y adultos (161 en total), la proporción de los diferentes patrones histológicos varió entre 73% y 33% para NCM, 37% y 15% para GSFS y 46% y 9% para GNPM^{3,16,17,18}. Las edades, razas e indicaciones de BpR fueron muy diferentes entre las series.

Los pacientes que se presentan con un SN y cuyo patrón histológico es una NCM o GSFS son más jóvenes que los que se presentan con AA del examen de orina y cuyo patrón es una GNPM³. Estos últimos suelen tener un clearance de creatinina más bajo y más frecuentemente hematuria que los pacientes con SN al momento de la BpR. La presión arterial, en cambio, no fue diferente entre los 2 grupos¹¹.

En la inmunofluorescencia, los depósitos mesangiales de C1q en la mayoría son globales. Ocasionalmente pueden observarse en paredes capilares libres. El depósito de C1q asociado a IgG, IgM, IgA y C3 (“full house” en la terminología en inglés) se ha observado predominantemente en los pacientes con GNPM³. En la microscopía

electrónica, la fusión pedicular y la condensación del citoesqueleto podocitario se observa más frecuentemente en los pacientes con SN, como en este paciente. La presencia de inclusiones túbulo-reticulares en las células endoteliales debe hacer sospechar un LES, las que no existían en este paciente^{1,3}.

La positividad de C1q en la inmunofluorescencia puede ocurrir por su unión a la porción Fc de inmunoglobulinas unidas a la superficie celular, a la laminina (proteína de la membrana basal), a complejos inmunes atrapados inespecíficamente en el mesangio como resultado del aumento en el tráfico de proteínas, a receptores presentes en la superficie celular o por unión a células apoptóticas o epítopes atrapados en el glomérulo¹². Otros los han relacionado con infecciones por los virus de Epstein Barr o BK (19). La patogenia de la podocitopatía en la NC1q es más incierta^{3,9}.

Los pacientes nefróticos con NCM y depósitos de C1q, al compararlos con enfermos con SN y NCM sin estos depósitos, tienen en su presentación albuminurias más bajas y mayor prevalencia de hematuria microscópica².

Los pacientes nefróticos con NC1q, si bien logran obtener la remisión con corticoides, tienen recaídas frecuentes, se hacen esteroideos dependientes o resistentes, debiendo utilizar inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato o rituximab, para mantener la remisión^{2,9,12}. Este paciente tuvo este comportamiento y debió usar varias de estas drogas para reducir las dosis de esteroideos.

Los pacientes con GNPM sin SN habitualmente tienen una evolución benigna, los con GSFS tienen un curso arrastrado, pobre respuesta a esteroideos y pueden desarrollar una falla renal terminal, aunque hay casos con remisión espontánea^{2,3,10}. Algunos pacientes con SN y un patrón de NCM en la BpR inicial pueden desarrollar una GSFS durante su evolución¹¹. Este paciente ha tenido una evolución con recaídas pero que no ha deteriorado su función renal en los 12 años de iniciado su tratamiento posterior al primer episodio de SN.

En pacientes sometidos a una nueva biopsia durante su evolución, se han observado tanto aumento de los depósitos de C1q a pesar de la terapia inmunosupresora, como desaparición de los depósitos con persistencia de las alteraciones podocitarias y del SN^{5,9,11}. Este paciente tiene

depósitos de C1q mesangiales a pesar de utilizar un esquema inmunosupresor potente por aproximadamente 5 años.

Comunicamos este caso de SN con las características de NC1q y su evolución durante 12 años, como un diagnóstico diferencial importante a considerar al enfrentar un SN de evolución tórpida.

Referencias

- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 103-10.
- Wong CS, Fink CA, Baechle J, Harris AA, Staples AO, Brandt JR. C1q nephropathy and minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 761-767.
- Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, Hvala A, Lindic J, Levart TK, et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2237-44.
- Mallesappa P, Ranganath P, Chaudhari AP, Ayianganar A, Lohitaksha S. C1q nephropathy presenting as acute renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 324-6.
- Fülöp T, Csongrádi E, Lerant AA, Lewin M, Lewin JR. Resolution of C1q deposition but not of the clinical nephrotic syndrome after immunomodulating therapy in focal sclerosis. *J Nephropathol* 2015; 4: 54-8.
- Maliakkal JG, Liapis H, White AJ, Ahn S-Y. C1q nephropathy in the setting of granulomatosis with polyangiitis treated with tacrolimus. *Clin Kidney J* 2014; 7: 499-500.
- Kanodia KV, Vanikar AV, Shah PR, Kute VB, Feroz A, Suthar K, et al. C1q nephropathy with hemolytic uremic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23: 556-8.
- Bhowmik DM, Jain S, Dinda AK, Sharma A, Mahajan S, Agarwal SK. C1q nephropathy presenting as nephritic-nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 561-3.
- Muorah M, Sinha MD, Horsfield C, O'Donnell PJ. C1q nephropathy: a true immune complex disease or a immunologic epiphenomenon? *NDT Plus* 2009; 2: 285-91.
- Panuncio A, Alba A, Bacigalupe C, Caorsi H, Schwedt E, Otatti G, et al. Nefropatía C1q en un paciente de 17 años. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1307-10.
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, Niimi K, Kaku Y, Hatae K, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1637-43.
- Wenderfer SE, Swinford RD, Braun MC. C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1385-96.
- Mallesappa P. C1q nephropathy-unity in diversity. *J Renal Inj Prev* 2013; 2: 117-8.
- Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, Oliver T, Chandran A, Zeng X, et al. C1q nephropathy: the unique underrecognized pathological entity. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015; 4090413. doi: 10.1155/2015/490413. Epub 2015 Nov 10.
- Mallesappa P, Vankalakunti M. Diverse clinical and histology presentation in C1q nephropathy. *Nephro Urol Mon* 2013; 5: 787-91.
- Gunasekara VN, Sebire NJ, Tullus K. C1q nephropathy in children: clinical characteristics and outcome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 407-13.
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 412-8.
- Said SM, Cornell LD, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cosio FG, et al. C1q deposition in the renal allograft: a report of 24 cases. *Mod Pathol* 2010; 23: 1080-8.
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, et al. C1q nephropathy: A variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1232-40.