

CASO 10

¿GLOMERULONEFRITIS HIPOCOMPLEMENTÉMICA O HIPOCOMPLEMENTEMIA CON GLOMERULONEFRITIS?

Bernat Gómez Herrera¹, Montserrat Gomà Gallego², Ana Cristina Aguilar Rodríguez¹, Pedro Arango Sancho¹, Yolanda Calzada Baños¹, Elena Codina Samper¹, Raquel Jiménez García¹, Marta Jiménez Moreno¹, Álvaro Madrid Aris

¹Servicio de Nefrología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona y ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Autor de correspondencia: Bernat Gómez Herrera

E-mail: bernat.gomez@sjd.es

Palabras clave: Glomerulonefritis, C3, postinfecciosa, complemento, pediatría.

RESUMEN

La causa de la mayoría de síndromes nefríticos agudos con hallazgos de hipocomplementemia en pediatría son las glomerulonefritis postinfecciosas. La no normalización del complemento en los meses posteriores obliga a realizar una biopsia renal para descartar otras etiologías.

Los déficits genéticos de los factores del complemento son infrecuentes, y el déficit de C3 se ha asociado a infecciones bacterianas de repetición por gérmenes encapsulados. Los déficits parciales no acostumbran a generar manifestaciones clínicas.

Presentamos el caso de una paciente pediátrica con una glomerulonefritis hipocomplementémica sin recuperación total del complemento durante el seguimiento, en la que se demostró un déficit parcial en la producción de C3.

INTRODUCCIÓN

Las glomerulonefritis hipocomplementémicas en pediatría son principalmente la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefropatía lúpica, la glomerulopatía C3, las glomerulonefritis asociadas a infecciones crónicas y la nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido catastrófico.

Dentro de ellas, la glomerulonefritis postinfecciosa es la más común con mucha diferencia, siendo la forma más frecuente de glomerulonefritis en el niño. Se presenta más habitualmente en los escolares, pero con un rango de edad desde los dos años hasta la adolescencia¹.

Es una enfermedad mediada principalmente por inmunocomplejos que se depositan en el capilar glomerular, con una activación del sistema del complemento (especialmente la vía alternativa) como consecuencia de la reactividad antígeno-anticuerpo, por lo que a nivel analítico nos encontramos con un C3 disminuido y un C4 que normal, aunque también puede estar bajo^{1,2}.

Se manifiesta generalmente en forma de síndrome nefrítico agudo, con hematuria (que puede ser micro o macroscópica), edemas, hipertensión arterial y proteinuria leve-moderada, pudiendo también presentar oliguria y cierto grado de disfunción renal. Suele asociarse a un muy buen pronóstico, aunque también se puede presentar como síndrome nefrótico o con fallo renal agudo grave en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de síndromes nefríticos agudos que son secundarios a glomerulonefritis postinfecciosas, con evolución favorable y tendencia a la resolución espontánea, la biopsia renal no es una prueba que se utilice de manera sistemática en el manejo diagnóstico de los síndromes nefríticos agudos en pediatría. Se suele reservar para situaciones en que se sospeche de otras causas (síndrome nefrótico, hipocomplementemia mantenida, clínica sistémica...) o fracaso renal grave o progresivo (para descartar una glomerulonefritis rápidamente progresiva).

CASO CLÍNICO

Niña de 4 años que consultaba a urgencias por episodio de hematuria macroscópica de diez días de evolución, y oliguria en las últimas 48 horas. Había presentado un episodio febril dos semanas antes, autolimitado. Tenía una exploración física con leve edema palpebral bilateral y se constató hipertensión arterial estadio II. Presentaba proteinuria en rango nefrótico (cociente Proteína/Creatinina 4.4mg/mg) y sedimento con más de 100 hematíes por campo, con un 60% de dismorfia. Se extrajo una analítica de sangre, con función renal normal, sin alteraciones iónicas, equilibrio ácido-base conservado, proteínas plasmáticas normales y con

anticuerpos negativos. Destacaba una hipocomplementemia con C3 disminuido (<18mg/dL), C4 normal, CH50 <13 U/mL y ASLO elevado (755 U/mL).

Se orientó de glomerulonefritis postinfecciosa. Se decidió ingreso hospitalario para control tensional y observación clínica. Estuvo ingresada durante doce días, recibiendo furosemida y nifedipino que se llegaron a suspender.

En los controles ambulatorios posteriores se observa desaparición progresiva de la hematuria y normalización de la proteinuria. Siguió presentando función renal normal en todo momento, pero con solo recuperación parcial de la concentración plasmática de C3 (50-60 mg/dL). Pese a ello no presentaba otros datos de activación de la cascada del complemento, con CH50 normalizado y C5b9 no elevado.

Se amplió estudio serológico sin encontrar signos de degradación de C3, con anticuerpos anti-factor H y factor nefrítico negativos y factor I normal. El resto de estudio (AP 50, C1-esterasa, C1-inhibidor, C1q, C2, C5, C6, C8 y C9) resultaron normales. Además, con la intención de descartar otras etiologías como una glomerulopatía por C3 se realizó una biopsia renal.

La biopsia contenía una muestra adecuada de corteza y medula renal con un total de 41 glomérulos, uno esclerosado globalmente. Los glomérulos mostraban proliferación mesangial afectando aproximadamente un 50% de los glomérulos y aumento de la matriz mesangial leve, difuso. No se identificaron células inflamatorias en las luces capilares ni lesiones necrotizantes, o semilunas. El intersticio estaba preservado y los vasos no mostraban alteraciones histológicas. El estudio de IFD destacaba la presencia de depósitos de C3 (+++) mesangiales difusos, siendo el resto de inmunoreactantes negativos (IgG, IgM, IgA, C1q, kappa y lambda). Con estos hallazgos se priorizó el estudio ultraestructural que reveló depósitos electrodensos pequeños nodulares en mesangio y en zona paramesangial, sin depósitos tipo 'joroba' ni depósitos osmiofílicos intramembranosos característicos de la enfermedad por depósitos densos. Con estos hallazgos el cuadro histológico era compatible con una glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos de C3 y planteaba el diagnóstico diferencial, en el contexto clínico de la paciente, entre una glomerulonefritis postinfecciosa en fase de resolución y una glomerulopatía C3, sugiriéndose la necesidad de estudio genético del complemento. Ambas entidades pueden presentar cuadros histológicos muy similares, sobre todo en los casos de GN postinfecciosa evolucionada o tratada en la que los polimorfonucleares y los depósitos de Ig desaparecen produciendo un patrón idéntico a la glomerulopatía C3. En ocasiones, la evolución clínica y los hallazgos serológicos/estudios genéticos son cruciales para diferenciar las dos entidades.

En el estudio genético se encontró una variante patogénica en heterocigosis en el gen C3 (c.1269+IG>A) que altera el sitio donador de splicing en el intrón 11. Este cambio conlleva un procesamiento anormal de ARNm y la generación de una proteína aberrante, justificando un déficit parcial de C3.

Se realizó un estudio de los familiares de la paciente. Tanto la hermana pequeña como el padre presentaban niveles de C3 por debajo de la normalidad y la misma mutación genética también en heterocigosis. Tampoco habían presentado infecciones de repetición ni tampoco enfermedades autoinmunitarias.

El análisis genético, la evolución y los hallazgos de la anatomía patológica nos hicieron orientar el caso como de un episodio de glomerulonefritis postinfecciosa en una paciente con un déficit genético del complemento, cuya no recuperación se debía a una incapacidad para producir la proteína C3.

DISCUSIÓN

El déficit de C3 es una inmunodeficiencia muy infrecuente que se describió por primera vez el 1972. Por el momento se han reportado menos de 30 familias en la literatura.

Los pacientes con deficiencia completa de C3 suelen presentar infecciones piogénicas de repetición que pueden ser severas, causadas especialmente por bacterias encapsuladas (las infecciones más descritas son meningitis, neumonías y otitis medias agudas)³. A parte de la alteración en la actividad de opsonización, quimiotaxis y bactericida propia del complemento, se produce un defecto de las células B-memoria, con disminución de la producción de anticuerpos. En nuestro caso se midieron los anticuerpos específicos de los gérmenes vacunales, que resultaron normales, por lo que se dedujo que la producción de anticuerpos estaba conservada.

También son relativamente frecuentes las afecciones autoinmunitarias, especialmente del espectro lupus-like. Se ha detectado algún caso de glomerulonefritis membranoproliferativa en pacientes con déficit completo de C3. Se cree que la predisposición a infecciones persistentes y la antigenemia crónica de estos pacientes puede contribuir al desarrollo de enfermedades mediadas por complejos inmunes^{3,4}. No se han encontrado niveles significativos de complejos inmunes, por lo que se cree que se podrían formar complejos anticuerpo-antígeno in situ en el mesangio glomerular⁴. En nuestra paciente, la ausencia de historia de infecciones crónicas, la edad, la presencia de ASLO elevada, la buena evolución del cuadro y el hecho que su déficit fuera parcial nos inclinó a descartar que la glomerulonefritis que presentaba fuera una consecuencia de su inmunodeficiencia.

Generalmente el déficit parcial de C3 se presenta con escasas manifestaciones clínicas, como nuestra paciente, aunque se han descrito casos con infecciones de repetición y enfermedades autoinmunitarias⁵.

En todos los casos reportados hasta el momento, el déficit de C3 se ha diagnosticado en pacientes estudiados por infecciones de repetición asociadas o no a enfermedades autoinmunitarias, o en estudios de segregación familiar. Este caso es el primero que consta con diagnóstico por déficit de complemento persistentemente bajo en un paciente asintomático.

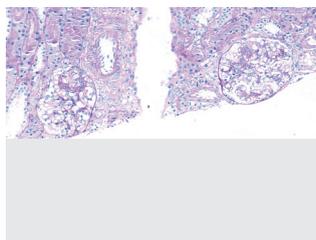


Figura 1

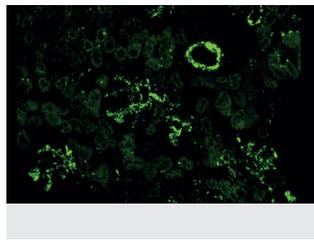


Figura 2

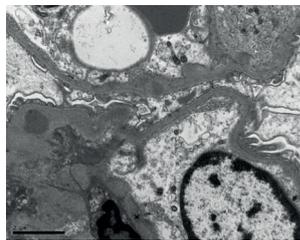


Figura 3

Figura 1: Glomérulos con aumento de la celularidad mesangial y de la matriz mesangial (Pas)

Figura 2: Estudio de IFD: depósitos mesangiales de C3 (+++)

Figura 3: Estudio ultraestructural: depósitos electrodenso nodulares en mesangio y zona paramesangial.

	Paciente	Hermana	Padre
Edad (años)	4	1	39
Infecciones repetición	No	No	No
Enfermedades autoinmunitarias	No	No	No
C3 (75-135), mg/dL	51.7	58.3	55.0
C4 (14-60), mg/dL	23.1	27.8	35
C3 nefrítico	negativo	negativo	Negativo
CH50 (42-95), U/mL	56	74	51
C5b9 (127-303), ng/mL	107	114	131
FH	negativo	negativo	Negativo
ANAs	negativo	negativo	Negativo
Anti-DNA	negativo	n/c	n/c

Tabla 1. Descripción clínico-analítica de la paciente y sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu, H., J. G. Somers, M. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology*, Springer, (8.ª ed., pp. 659–672). Cham, Switzerland (2022).
- Balasubramanian R; Marks S. D, Postinfectious glomerulonephritis, *Paediatrics and International Child Health*, (2017).
- Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell*. pp 487-96, (2012).
- Ghannam, A., Drouet, C. Complement C3 Deficiency. MacKay, I., Rose, N. *Encyclopedia of Medical Immunology*. Springer, New York. (2016).
- Kida M, Fujioka H, Kosaka Y, Hayashi K, Sakiyama Y, Ariga T. The first confirmed case with C3 deficiency caused by compound heterozygous mutations in the C3 gene; a new aspect of pathogenesis for C3 deficiency. *Blood Cells Mol Dis*. (2008).