Nefropatía C1q en un paciente de 17 años. Caso clínico

Ana Panuncio¹, Andrea Alba¹, Claudia Bacigalupe¹,
Hena Caorsi², Emma Schwedt², Gabriela Otatti²,
Patricia Saralegui¹, Ana Mariño¹.

C1q nephropathy. Report of one case

C1q nephropathy (C1q N) is an infrequent disease and only about 100 cases have been reported. It is defined by a pattern of immunofluorescence (IF) with dominant or co-dominant complement C1q with electrondense deposits in the mesangium, without clinical or serological features of Lupus Nephritis. The most common histopathological findings of C1qN are focal segmental glomerulosclerosis and Minimal Change Disease. We report a 17 year-old male patient with an isolated selective proteinuria found in a routine study. He had normal renal function and urine culture was negative. Serum lipids, liver enzymes and complement were all normal. Serum antinuclear and anti-DNA antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), HIV, Hepatitis B and C serology, were negative. Renal and abdominal ultrasonography was normal. The histopathological study revealed segmental glomerular sclerosis, moderate increase of mesangial matrix, Bowman capsule adhesions and fusciphil deposits in mesangium. The IF was positive (dominant) for C1q (+++) and IgA, IgG, IgM, C3++, all of them with a granular mesangial distribution. Ultrastructural findings were pedicel effacement and paramesangial electrondense deposits. Tubular reticular inclusions (TRI) were not found. Remission of proteinuria was reached after 18 months of treatment with enalapril and losartan. The patient remains with normal renal function. Clinical findings, negative serology for Lupus, light microscopy, IF with dominant positivity for C1q, absence of TRI and paramesangial electrondense deposits in electron microscopy lead us to the diagnosis of C1qN. A poor response to steroid therapy was described in C1qN. Thus it was worthwhile to differentiate it from lupus nephritis, that is responsive to steroids (Rev Méd Chile 2008; 136: 1307-10).

(Key words: Complement C1q; Kidney diseases; Proteinuria)

Recibido el 4 de septiembre, 2007. Aceptado el 25 de marzo, 2008.

¹Departamento de Anatomía Patológica, ²Clínica Nefrológica, Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay.

La nefropatía C1q (NC1q) es una entidad rara, de la cual han sido publicados unos 100 casos¹⁻⁹. Fue caracterizada y denominada por Jennette y Hipp¹. Se define por un patrón de

inmunofluorescencia (IF) con C1q dominante o co-dominante, con depósitos electrondensos predominantemente mesangiales en ausencia de serología y clínica de LES³. Jones, en un reporte previo describe una glomerulonefritis mesangio-pática no sistémica con patrón de IF *Full House*². Posteriormente se han publicado escasos estudios, entre los que se destaca la extensa revisión de Markowitz³. Las formas de presentación se describen en la Tabla 1, siendo el síndrome

Correspondencia a: Dra. Ana Panuncio. Unidad de Microscopía Electrónica, Hospital de Clínicas de Montevideo. A Gómez 1776/203, Montevideo 11400, Uruguay. Teléfono: 5982 4871515/2302. Fax: 5982 4873182. E mail: anapanu8@yahoo.com

nefrótico la más común³. La NC1q es una nefropatía poco frecuente, subdiagnosticada y aún no bien entendida. Debido a ello, no existe consenso en cuanto a la conveniencia de considerarla como una entidad aislada, o bien incluirla dentro del espectro de la esclerosis segmentaria y focal (ESF)³. Asimismo, el tratamiento de la NC1q es controversial⁴.

Analizamos el caso clínico de un paciente de sexo masculino, de 17 años, quien fue remitido para su estudio por presentar en un examen preventivo proteinuria aislada.

CASO CLÍNICO

En diciembre de 2004 fue derivado a la Policlínica Nefrológica del Hospital de Clínicas de Montevideo, un paciente de 17 años, sexo masculino, raza blanca, con antecedentes de hepatitis a los 3 años, para estudio de proteinuria aislada, no nefrótica, detectada en examen preventivo. Fue descartada en el interrogatorio la existencia de orinas espumosas, edemas o disminución de la diuresis. El examen físico fue normal, con presión arterial de 120/70 mmHg. Exámenes de laboratorio: proteinuria de 2,2 g/l, selectiva, con 80% de albúmina, no microhematuria, creatininemia de 0,89 mm/dl, azoemia: 0,12 g/l; albuminemia: 4,9 g/dl; proteinemia: 7,8 g/dl, gamma globulina: 1,3 g/dl, colesterol: 166 mg/dl, triglicéridos: 35 mg/dl, HDL: 39 mg/dl, LDL 120 mg/dl; urocultivo: negativo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-ADN fueron negativos en 2 oportunidades. Enzimograma hepático: BT 0,82 mg/dl, TGO 22, TGP 15, FA 2,26, γ GT 28 (UI/l). La complementemia fue normal. La serología para ANCA y HIV, Virus hepatitis C y B fue negativa. La ecografía renal y abdominal fue normal. El paciente recibió enalapril (40 mg/día) asociado a losartán (50 mg/día). Presentó una remisión progresiva de la proteinuria, que fue total a los 18 meses de iniciado el tratamiento. La función renal se mantuvo normal. Con el planteo clínico de una EFS se realizó biopsia renal para estudio histopatológico con microscopia de luz (ML), microscopia electrónica (ME) e inmunofluorescencia (IF).

Histopatología. Se observaron 20 glomérulos, 1 de ellos con esclerosis mayor a 50% del área del glomérulo (Figura 1a), en tanto que 4 evidenciaron esclerosis segmentaria leve, moderado au-

mento de la matriz mesangial y sinequias entre asas capilares glomerulares y cápsula de Bowman. Se encontraron escasos depósitos fucsínófilos yuxtamesangiales con el tricómico de Masson. El sector túbulo-intersticial mostró un pequeño foco de necrosis tubular y algunos cilindros con eritrocitos crenados. Las arterias fueron normales.

Inmunofluorescencia. Demostró positividad para C1q +++ (Figura 1b), dominante; IgA++ perihiliar; IgG, IgM, C3 positivas++, con patrón granular grueso, de distribución a predominio mesangial (Figura 1c); fibrinógeno: negativo.

Microscopia electrónica. Se observó aplanamiento pedicelar menor a 20% de la superficie de las asas capilares, depósitos electrondensos granulares paramesangiales en la región donde se refleja la membrana basal glomerular (MBG) (Figura 1d) y moderada cantidad de fibras colágenas en el mesangio, en áreas de esclerosis glomerular. El endotelio capilar glomerular no mostró inclusiones túbulo reticulares (ITR).

DISCUSIÓN

Estudiamos un paciente de 17 años con proteinuria aislada encontrada en un examen preventivo. La biopsia mostró una glomerulopatía esclerosante focal y segmentaria con un patrón de IF dominante o co-dominante de positividad para C1q. La sintomatología clínica y la ausencia de ANA y anti-ADN alejaron el diagnóstico de LES, manteniéndose negativos durante un seguimiento serológico del paciente de 33 meses. La ML sumada a la franca positividad de C1q, llevaron al planteo diagnóstico de NC1q. La ausencia de ITR en la ultraestructura y la existencia de depósitos paramesangiales semejantes a los descritos por otros autores, son hallazgos que sustentaron este diagnóstico⁴.

En la Tabla 1 se resumen los principales hallazgos de las revisiones publicadas²⁻⁷. La mayor incidencia fue en niños y jóvenes. Las diferencias entre las distintas series se deben principalmente al rango etario considerado. Ha sido descrita una mayor prevalencia en el sexo femenino^{6,8}. Las presentaciones histopatológicas de la NC1q difieren según los distintos autores.

Figura 1. a. Lesión glomerular de esclerosis segmentaria. Técnica de PAS. b. IF, C1q: patrón granular, predominantemente mesangial; positividad +++ (40X). c. IF, C3: similar patrón de IF que C1q, postividad ++ (40X). d. Microscopia electrónica. Depósitos electrondensos granulares paramesangiales. Magnificación original 2.500X.

Tabla 1. Síntesis de las revisiones publicadas de la nefropatía C1q

Casos reportados	Edad años	Serología	Pr	Hu	SNo	Respuesta a esteroides	ML	C1q en la IF	Depósitos ME
Jennette 1985 15/800 biopsias I =1,87%	14-27	ANA- C: normal no clínica de LES	+	+		Pobre	Prol Focal(5) Prol M (3) Prol Difusa (3) c. no sign (2)	dominante (12) co-dominante (2)	Mesangiales 15 Subendoteliales 3 Subepiteliales 2 No ITR
Iskandar 2001 15/91 biopsias pediátricas I =16,5%	2- 16		+	+	+	Pobre	LGM (8) Prol M y ESF (7) Daño TI (15)	dominante (8) co-dominante (4)	Mesangiales (15) Subepiteliales (1)
Markowitz 2003 19/8.909 biopsias I =0,21%	3- 42	ANA- C: normal LES descartado	+	+	+		ESF (17) Prol M (11) LGM (2)	dominante (11) co-dominante (8)	Mesangiales (17) ITR (1)
Sharman 2004 9/3.006 biopsias I =0,30%	15-65		+	+	+	Ninguna	Semilunas cel (1) Prol M y membranosa (3) Prol F y S (2) PMD (3)	dominante o co-dominante	Mesangiales (9) Subendoteliales (9) Subepiteliales (3) No ITR
Levart 2005 12/131 biopsias I =9,16%	4-16		+	+	+	Pobre	FGN (2) LGM (4) ESF (2) ESF + PMD(4) Nefritis TI y vasculitis (2)	dominante o co-dominante (12)	Mesangiales (8) Subendoteliales (4) Subepiteliales (2) aplanamiento pedicelar (8)
Lau 2005 20/315 biopsias I =6,35%	11 (media)	ANA- C: normal no clínica de LES	+	+	+		LGM (6) ESF (8) PMD (3) Esclerosis global (4) Semilunas (1)	dominante o co-dominante (20)	Mesangiales (9) Paramesangiales (10) Densos en asas capilares (1)

Abreviaturas: I: incidencia, Pr: proteinuria, Hu: hematuria, ANA: anti-nuclear antibodies, C: complemento, SNo: síndrome nefrótico, LGM: lesión glomerular mínima, TI: túbulo intersticial, Prol M: proliferación mesangial, PMD: proliferación mesangial difusa, ESF: esclerosis segmentaria y focal, GNf: glomerulonefritis focal, c no sign: cambios no significativos, ITR: inclusiones túbulo-reticulares.

Markowitz basándose en su casuística propone incluir a la NC1q dentro de la ESF y sus variantes, ya que usualmente en la clasificación de las glomerulopatías la morfología tiene el mayor peso³. En su estudios hay predominio de pacientes afroamericanos, con una mayor predisposición para desarrollar EFS. En series multiétnicas, sin embargo, la LGM es la lesión más frecuente^{6,8}. Sólo fue reportado un caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas⁹.

Algunos autores han utilizado el término nefritis lúpica (NL) seronegativa para aquellos pacientes que, al igual que nuestro caso, tenían una afectación renal similar al LES, pero sin evidencia clínica o serológica de éste². Recientemente, se ha propuesto evitar la denominación de NL seronegativa ya que podrían incluirse en ese diagnóstico a pacientes que en realidad presentan una NC1q⁴. En estos casos, la ausencia de ITR⁴ y de anticuerpos anti-C1q circulantes, sumado a los criterios diagnósticos establecidos por Jennette, deben orientar al diagnóstico de NC1q.

Los pacientes que presentaron esclerosis glomerular al diagnóstico, tuvieron pobre respuesta a los esteroides y mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal⁶.

En relación al tratamiento de la NC1q aún no existe un protocolo estandarizado. Los inmunosupresores podrían ser útiles en los pacientes con LGM^{5,6}. Por otra parte, se ha descrito una pobre respuesta a los esteroides en la NC1q, cuando su forma es ESF, por lo que su uso no sería beneficioso³⁻⁵. La discriminación diagnóstica entre la NC1q y NL seronegativa, es de importancia terapéutica, ya que podría evitar que el paciente reciba tratamiento inmunosupresor. Ha sido recomendado el planteo como diagnóstico diferencial de la NL, dada su pobre respuesta a los esteroides^{2,3,9}.

Analizamos un caso de NC1q cuya forma de presentación fue una proteinuria aislada, la cual remitió luego de 18 meses de tratamiento sin esteroides e inmunosupresores, documentado con ML, IF y ME. Restan aún muchos aspectos por develar de esta entidad subdiagnosticada y poco frecuente, por lo que consideramos de interés profundizar su estudio sumando un mayor número de casos, lo que propiciaría un tratamiento más efectivo y racional de los pacientes.

Agradecimientos

A Ana L Araujo, Alicia González Cota y Andrés Silveira por su excelente asistencia técnica.

REFERENCIAS

- JENNETTE JC, HIPPE CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity causing nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 103-10.
- JONES E, MAGIL A. Non systemic mesangiopathic glomerulonephritis with "full house" immunofluorescence. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 29-34.
- MARKOWITZ GS, SCHWIMMER JA, STOKES MB, NASR S, SEIGLE L, VALERI AM, D'AGATI VD. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1232-40.
- SHARMAN A, FURNESS P, FEEHALLY J. Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1420-6.
- LEVART TK, KENDA RB, CAVIC MA, FERLUGA D, HVALA A, VIZIAK A. C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1756-61.
- ISKANDAR SS, BROWNING MC, LORENTZ WB. C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 1991; 4: 459-65.
- LAU KK, GABER LW, DE LOS SANTOS NM, WYATT RJ. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 744-9.
- OLSON JL. The nephrotic syndrome and minimal change disease. En: *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6th Edition, Jennette JC Editor. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 4: 125-54.
- SRIVASTAVA T, CHADHA V, TABOADA, ALON U. C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 976-9.