



H O S P I T A L
I N T E R Z O N A L
G E N E R A L
DR. JOSÉ PENNA



Reunión ampliada Comité de Nefrología Pediátrica

Marzo 2022

Unidad de Nefrología Infantil – HIG Penna – Bahía Blanca

Caso clínico

Julio 2015

Varón 6 años:

- Hematuria macroscópica (prot +++; sangre +++; GR 50-60/cpo; GB 30-40/cpo)
- Proteinuria/Creatininuria 4,3
- Función renal normal
- **Colesterol 249 mg/dl**
- **Albumina 3,3 gr/dl**
- ASTO 87
- **C3 35 mg /dl**, C4 37 mg/dl
- **IgA 314 mg/dl (VR: 14-159 mg/dl)**
- Serologías (hepatitis B, C, HIV 1 y 2) negativas

A los 3 meses (octubre/2015)

- **C3 bajo (menos de 5)**, C4 normal
- **IgA 284 mg/dl (VR: 14-159 mg/dl)**
- OC: 1020 Hb ++, Prot ++, GR 6-8/cpo.
- Urea 0,26 g/l y creatinina 0,36 mg/dl
- **Colesterol 349 mg/dl**
- Proteínas totales 4,6g/dl
- **Albumina 2,3g/dl**
- **Proteinuria 1,19 g/día (62 mg/kg/día)**

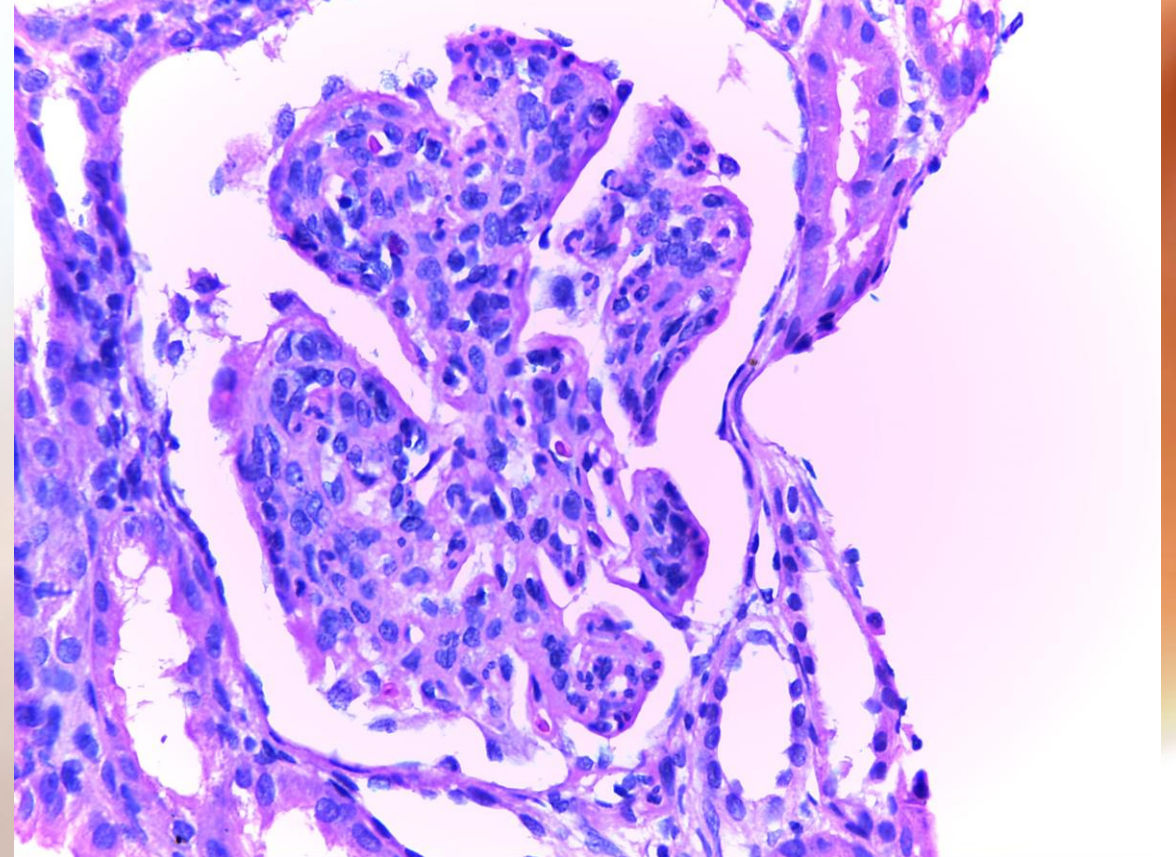
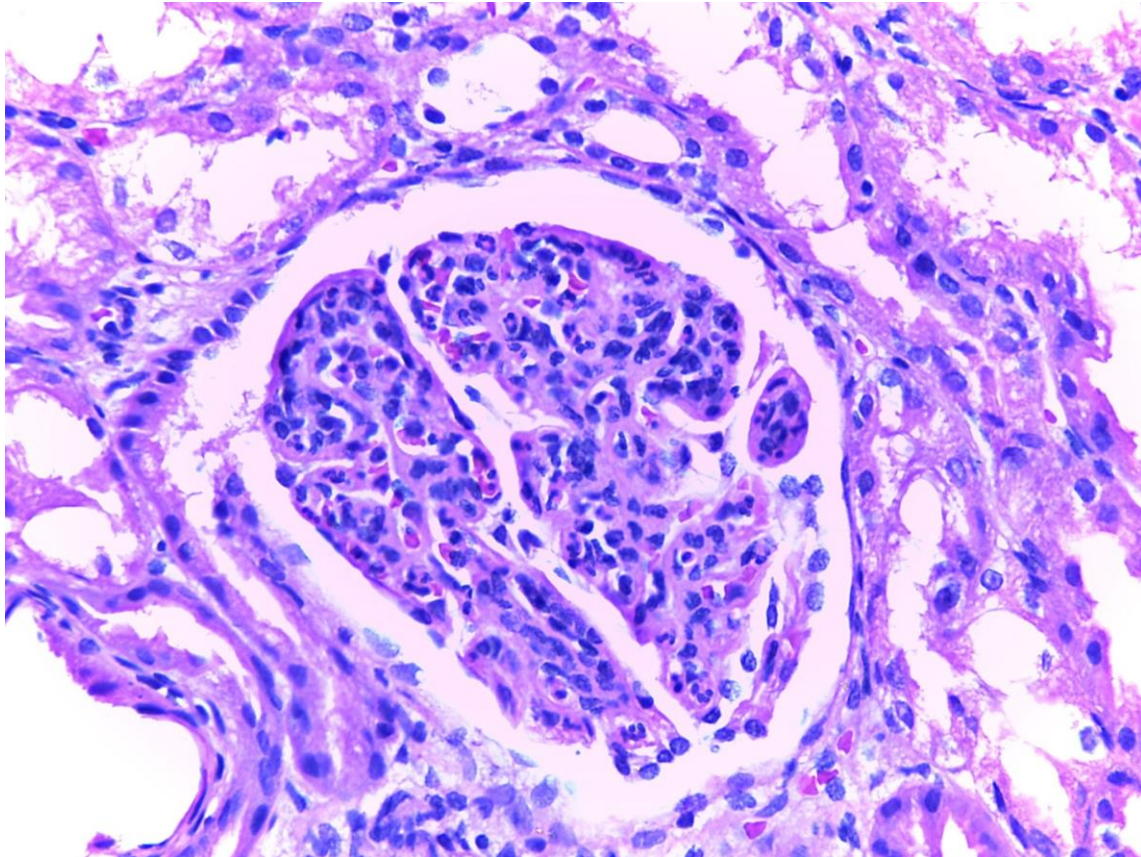
Con diagnóstico de **síndrome nefrítico-nefrótico con hematuria macro y microscópica e hipocomplementemia persistente** se sospecha **glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I o glomerulopatía por C3**

Se medica medprednisona 2 mg/kg/día, calcio y vitamina D y dieta hiposódica.

Se realiza biopsia renal.

Microscopía óptica:

18 glomérulos con PROLIFERACIÓN ENDOCAPILAR DIFUSA Y PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS MESANGIALES Y MATRIZ . Adherencias subcapsulares en 5. SIN DOBLE CONTORNO. Túbulos con PMN y hematies. Intersticio: leve infiltrado focal MN y PMN. Vasos s/p



Inmunofluorescencia:

- ✓ **C3 intensamente positivo** a nivel mesangial y de las paredes capilares en forma granular gruesa
- ✓ Ig G positiva leve/moderada a nivel mesangial
- ✓ Ig M positiva leve/moderada focal en mesangio y paredes
- ✓ Ig A negativa

Diagnóstico anatomopatológico:

Glomerulonefritis aguda post-infecciosa

Pero en su evolución...

- A los 3 meses:
 - **Proteinuria 7290 mg/d**
 - OC: prot +++++ sangre +++++; GR y GB cpo cubierto
- A los 4 meses:
 - **Proteinuria 2965 mg/d**
 - OC: sangre +++ prot +++; GB 10-15/cpo, GR 10-12/cpo
- No queda claro el antecedente infeccioso, C3 persistentemente bajo, IF con C3 predominante

Se decide estudiar la vía alterna del complemento y se adecúa tratamiento (MMF+ meprednisona+Losartán+Enalapril)



Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES HEMATOLOGICAS
"MARIANO EL CASTER" (IHEMA)
1.A. Pabellón de Idolo 3081
1423 Buenos Aires - ARGENTINA
Tel: (54-11) 4805-5759 Fax: 4805-0712

DEPARTAMENTO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS - DIVISION QUIMICA

DOSAJE PLASMATICO DEL COMPLEMENTO ACTIVADO C5b-9

Apellido y Nombre: RIOS, Uriel Ceferino
Fecha de extracción de la muestra: 08-03-2016

RESULTADOS:

Concentración plasmática: SUPERIOR AL RANGO DE REFERENCIA

Metodología:
La determinación de la concentración plasmática del C5b-9 se realiza por ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent assays) utilizando el kit BD OptEIA™ Human C5b-9 ELISA set (BD Biosciences).

Dra Célia Dos Santos
División Química
Departamento de Hemostasia y Trombosis

Dra Analla Sanchez-Luceros
Jefe División Trombosis
Departamento de Hemostasia y Trombosis

RESULTADOS:

GENFACTORH (NM_000186)

VARIANTES GENETICAS:

- Exón 2 (CCP 1): Polimorfismo (SNP) c.59-36C>T (intrónico), heterocigota
- Exón 3 (CCP 2a): estudio pendiente
- Exón 4 (CCP 2b): Alelos normales
- Exón 5 (CCP 3): Alelos normales
- Exón 6 (CCP 4): Alelos normales
- Exón 7 (CCP 5): Alelos normales
- Exón 8 (CCP 6): Alelos normales
- Exón 9 (CCP 7): Alelos normales
- Exón 11 (CCP 8): Polimorfismo (SNP) c.1419G>A p.A473A*, heterocigota
- Exón 12 (CCP 9): Alelos normales
- Exón 13 (CCP 10): Alelos normales
- Exón 14 (CCP 11): Polimorfismo (SNP) c.2016A>G p.Q672Q*, heterocigota
- Exón 15 (CCP 12): Alelos normales
- Exón 16 (CCP 13): Alelos normales
- Exón 17 (CCP 14): estudio pendiente
- Exón 18 (CCP 15): Alelos normales
- Exón 19 (CCP 16): Polimorfismo (SNP) c.2808G>T p.E936D, heterocigota
- Exón 20 (CCP 17): Alelos normales
- Exón 21 (CCP 18): Alelos normales
- Exón 22 (CCP 19): Alelos normales
- Exón 23 (CCP 20): Alelos normales

*Silente: No produce cambio del aminoácido.

CONCLUSION:

Los SNPs encontrados en el gen FACTOR H (exón 2, exón 11, exón 14 y exón 19) no parecen tener efecto sobre la proteína. Sin embargo, los SNPs encontrados en los exones 14 y 19 del gen FACTOR H fueron descritos en la literatura como parte de una combinación de polimorfismos susceptible de influir sobre la predisposición al SUHa (*España-Gordillo et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. Hum Mol Gen, 2005, 14 (5): 703-712; Pickering et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. JEM, 2007, 204 (6): 1249-1256*).

Metodología:

La determinación de las variantes genéticas se realiza por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación en equipo ABI Prism® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).



Dra Célia Dos Santos
División Química
Departamento de Hemostasia y Trombosis



Dra Analía Sánchez-Luceros
Jefe Departamento de Hemostasia y Trombosis

Se decide comenzar con infusiones de plasma y luego de su gestión, infusiones con Eculizumab

INFUSIONES DE PLASMA

- 1° plasma 27/4/16 **Proteinuria 3204 mg/d**
- 2° plasma 12/5/16 **Proteinuria 4000 mg/d**
- 3° plasma 9/6/16 **Proteinuria 4000 mg/d**
- 4° plasma 7/7/16 **Proteinuria 1812 mg/d**
- 5° plasma 28/7/16 **Proteinuria 1235 mg/d**
- 6° plasma 10/8/16 **Proteinuria 643 mg/d**

Se suspende tratamiento por reacción de hipersensibilidad.

ECULIZUMAB (Previo vacunación con MENVEO y pfx atb)

- 29/09/2016 1era infusión de eculizumab 300mg **proteinuria 2962 mg/d**
- 6/10/2016 2da infusión de eculizumab 600 mg **proteinuria 2804 mg/d**
- 20/10/2016 3era infusión de eculizumab 600 mg
- 3/11/2016 4ta infusión de eculizumab **proteinuria 732 mg/d**
- 21/11/2016 5ta infusión de eculizumab **proteinuria 1897 mg/d**
- 14/12/2016 6ta infusión de eculizumab 300 mg
- 22/12/2016 7ma infusión de eculizumab 300 mg **proteinuria 238 mg/d**
- 12/01/2017 8va infusión de eculizumab 300 mg.

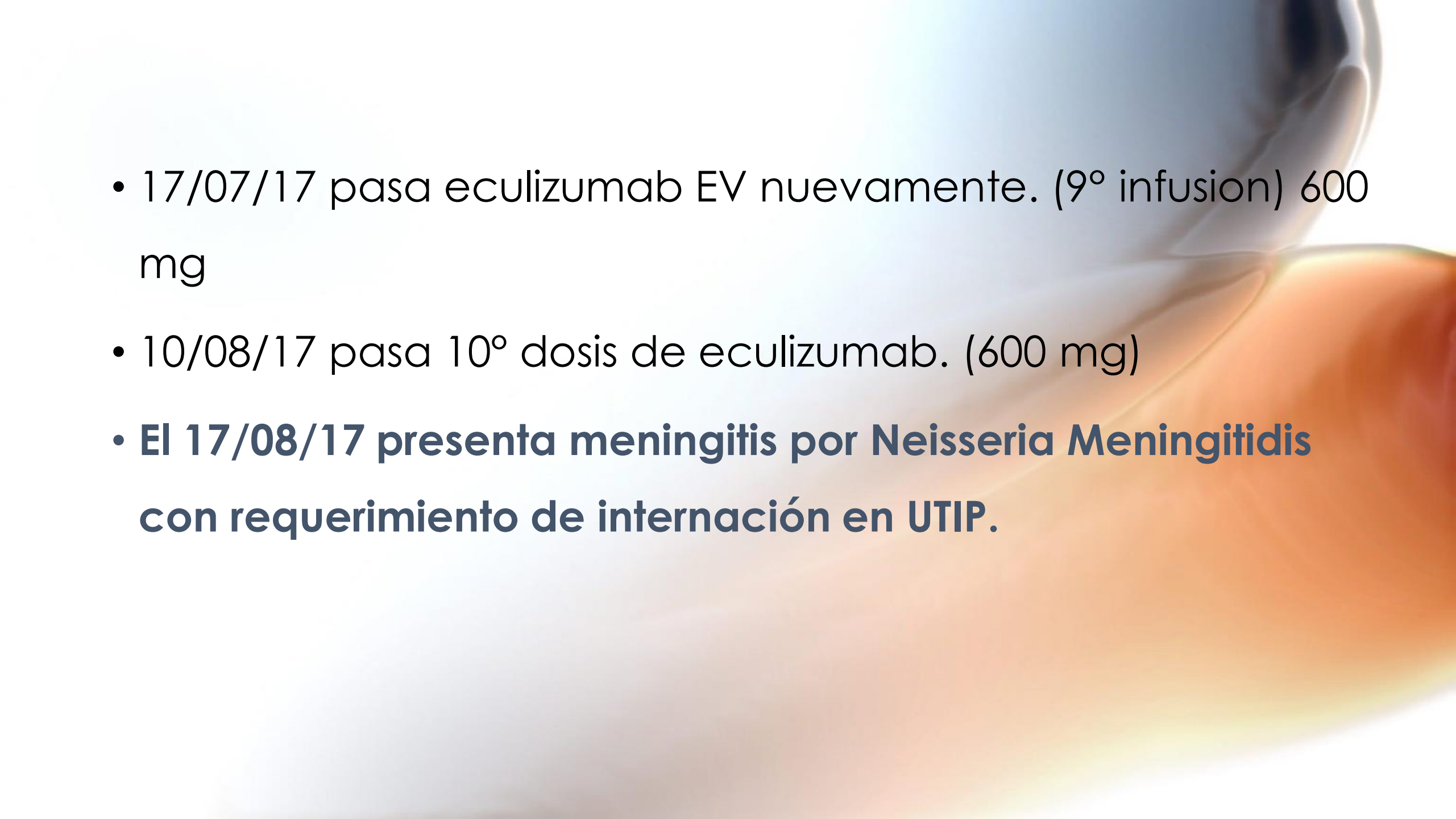
Se suspende la medicación por falta de suministros.

Hospital Gutierrez 15/2/2017 a un mes de la última infusión de eculizumab

- **C3 6 mg/dl**
- Estudio funcional de la vía clásica del complemento < 50 UH50/ml (180-280)
- Factor B 265 mg/l (229-394)
- Factor H 614 mg/l (329-557)
- Factor I 34 mg/l (15-31)
- Dosaje de properdina 21 mg/dl (19-50)
- Anticuerpos anti Factor H negativos

12/04/2017 Hospital Gutierrez

- **C3 11 mg/dl**
- C4 28 mg/dl
- Estudio funcional de la vía clásica del complemento < 50 UH50/ml (VR 180-280)
- Estudio funcional de la vía alterna + de 60 minutos (VN 7-12 min)
- Factor C3 nefrítico negativo
- Productos de degradación de C3 por inmunofijación positivo 35 % (bandas de C3 c y C3 d implica degradación de C3 in vivo)

- 
- 17/07/17 pasa eculizumab EV nuevamente. (9° infusión) 600 mg
 - 10/08/17 pasa 10° dosis de eculizumab. (600 mg)
 - **El 17/08/17 presenta meningitis por Neisseria Meningitidis con requerimiento de internación en UTIP.**

- La proteinuria se mantiene alrededor de 2000 mg/d desde sep/2017 a mayo/2019 que aumenta a 6000 mg/d
- Se insiste en nuevo pedido de ECZ
- **Dic/2019 comienza a aumentar la creatinina 1,16 mg/dl**
CICr 66,5 ml/min/1.73m²
- Reinicia ECZ con proteinuria masiva, muy variable y con escasa respuesta con las siguientes 8 dosis
- Suspende en feb/2020 con creatinina 1,24 mg/dl;
continúa con aumento progresivo llegando en 18 meses a ERCT e ingresando a HD en sept/2021

En resumen...

Debut julio/15
CTC y biopsia
↓
GNPI

Sept/16
Tto con
eculizumab
c/buena rta

Fines del 2019
Retoma
infusiones de
eculizumab,
s/rta
Comienza
deterioro de FR

Marzo/16
Estudio
complemento
y genético.
Tto con
plasma con
rta parcial

Agosto/17
Meningitis por
meningococo
Suspende
eculizumab

Sept/2021
Progresión
hasta ERCT e
ingresa en HD

Ahora, en plan de trasplante...



Qué sabemos de GN C3 y trasplante?

“Según distintas series casi la mitad de los pacientes llegan a ERCT a los 5 años del diagnóstico.

Esto es variable debido al amplio espectro de la enfermedad”

Nephron

Clinical Practice: Review Article

Nephron 2020;144:272–280
DOI: 10.1159/000507254

Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease

Fernando Caravaca-Fontán^{a, b} Laura Lucientes^{a, c} Teresa Caveró^d
Manuel Praga^{a, b}

Qué sabemos de GN C3 y trasplante?

- La progresión a ERCT ocurre dentro de los 10 años en 70% de los niños y 30-50% de los adultos.
- La evidencia histológica de recurrencia post-trasplante puede documentarse casi de inmediato, y lleva a pérdida del injerto a 10 años en 50% de los pacientes

Nat Rev Nephrol. 2019 March ; 15(3): 129–143. doi:10.1038/s41581-018-0107-2.

C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease

Richard J.H. Smith^{1,*}, Gerald B. Appel², Anna M. Blom³, H. Terence Cook⁴, Vivette D. D'Agati⁵, Fadi Fakhouri⁶, Véronique Fremeaux-Bacchi⁷, Mihály Józsi⁸, David Kavanagh⁹, John D. Lambris¹⁰, Marina Noris¹¹, Matthew C. Pickering¹², Giuseppe Remuzzi^{11,13,14}, Santiago Rodríguez de Córdoba¹⁵, Sanjeev Sethi¹⁶, Johan Van der Vlag¹⁷, Peter F. Zipfel^{18,19}, Carla M. Nester¹

Qué sabemos de GN C3 y trasplante?

Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V, Practical management of C3 glomerulopathy and immunoglobulin-mediated MPGN: facts and uncertainties., *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.053>.

- La principal preocupación es el alto riesgo de recurrencia y pérdida del injerto: **C3GN (60-86%)**, DDD (55-86%) y Ig-MPGN (42-53%).
- En varios países se limita la donación de DVR en aquellas patologías con alta tasa de recurrencia, como C3GN.
- Se desconoce la utilidad clínica de las biopsias de protocolo en el post-Tx; por un lado puede ayudar a un diagnóstico temprano o en contraposición llevar al sobretratamiento de recurrencias subclínicas. Más aún, su utilidad es limitada al no existir un tratamiento eficiente de la recurrencia.

Qué sabemos de GN C3 y trasplante?

Original Investigation

AJKD

Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series

Renu Regunathan-Shenk, Rupali S. Avasare, Woojin Ahn, Pietro A. Canetta, David J. Cohen, Gerald B. Appel, and Andrew S. Bomback

Table 4. Comparison With Published Data for C3G Posttransplantation

	French C3GN ⁵	Mayo C3GN ⁹	Columbia C3GN	French DDD ⁵	Dutch DDD ^{10-b}	Columbia DDD
Recurrent cases	6/10 (60%)	14/21 (67%)	10/12 (86%)	6/11 (55%)	11/13 (85%)	6/7 (86%)
Graft failure	NA	7/14 (50%)	3/10 (30%)	NA	5/6 (83%)	5/6 (83%)
Time to failure, mo ^a	NA	77	59	NA	14	41

Abbreviations: C3G, C3 glomerulopathy; C3GN, C3 glomerulonephritis; DDD, dense deposit disease; NA, not available.

^aMedian unless otherwise indicated.

^bMean



Damos paso a centro de
trasplante...