

Reporte de caso

Nefropatía C1q

Lemus-Barrios Gustavo¹, cardiogus@gmail.com, Henao-Velásquez Carlos²

1 Médico Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario San Jorge, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

2 Médico Internista- Nefrólogo, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia.

Introducción

La nefropatía C1q es una rara glomerulonefritis caracterizada por depósitos mesangiales difusos, dominantes o codominantes de la fracción C1q de complemento, en ausencia de un perfil clínico e inmunológico de lupus eritematoso sistémico (LES). Describimos el caso de una mujer de 27 años de edad que presentó síndrome nefrótico de causa no clara, en quien se descartó LES y síndrome antifosfolípido (SAF), pero que tenía una biopsia renal compatible con esta enfermedad. En la inmunofluorescencia se observaron depósitos mesangiales de C1q ++, IgG ++, IgM++ C3++, y ausencia de depósitos de IgA y C4. Tras el diagnóstico se instauró manejo inmunosupresor logrando estabilidad clínica. Se realiza descripción del caso y revisión de la literatura de esta rara causa de síndrome nefrótico.

Palabras claves: nefropatía C1q, síndrome nefrótico, adulto.

Nephropathy C1q

Abstract: C1q nephropathy is a rare glomerulonephritis characterized by diffuse, dominant or codominant mesangial deposits of C1q complement, in the absence of a clinical and immunological profile of

systemic lupus erythematosus (SLE). We describe a case of a 27-year-old female with nephrotic syndrome of unclear cause, in whom SLE and antiphospholipid syndrome (SAF) were ruled out but who had a kidney biopsy compatible with this disease. Immunofluorescence showed mesangial deposits of C1q ++, IgG ++, IgM ++ C3 ++, and absence of IgA and C4 deposits. After the diagnosis, immunosuppressive management was established, achieving clinical stability. A case description and literature review of this rare cause of nephrotic syndrome is performed.

Keywords: nephropathy C1q, Nephrotic syndrome, Adult.

Caso Clínico

Se trata de una mujer de 27 años, de raza mestiza, quien consultó al Hospital Universitario San Jorge de Pereira por cuadro clínico de 3 días de evolución que inicia de manera insidiosa con edema de miembros inferiores, edema palpebral, cefalea pulsátil parietofrontal de intensidad 7/10 y orina espumosa. Al examen clínico la paciente se encontraba en malas condiciones generales, con palidez mucocutánea y edema bpalpebral, los parámetros vitales evidenciaron hipertensión (Presión arterial: 180/134 mmHg), y taquicardia (frecuencia cardiaca: 98/min), no se encontró febril ni con alteración en la oxigenación periférica. La revisión cardiopulmonar fue normal, el abdomen era globoso y presentaba ascitis. En miembros inferiores había edema blando pretibial bilateral. No había alteración neurológica. A la

revisión por sistemas la paciente negó artritis o artralgias, úlceras orales, brote, síntomas respiratorios, neurológicos o gastrointestinales.

La paciente tenía como antecedentes patológicos: tuberculosis pulmonar tratada con esquema acordado supervisado (5 años antes), hipertensión gestacional con aborto en semana 19 (5 años antes), síndrome nefrótico con proteinuria de 3.7 gr (3 años antes). Este último antecedente sin etiología. Se había realizado una primera biopsia renal percutánea que no fue concluyente.

Un año antes de la consulta la paciente había presentado un segundo síndrome nefrótico con proteinuria de 19 gr en orina de 24 hrs, durante el curso del embarazo, con necesidad de interrupción del embarazo a la semana 12. En esa oportunidad se realizaron los siguientes estudios: prueba de VIH, antígenos de superficie para hepatitis B y anticuerpos para hepatitis C, doppler de arterias renales, ecocardiograma transtorácico, complemento (C3 y C4), ANAS, ANCAS, ENAS, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, B2 Glicoproteína, cadenas livianas Kappa y Lambda, metanefrinas, ácido vanilmandélico todos en rangos de normalidad. El mismo año de la consulta presenta una tercera pérdida gestacional en la semana 18 de causa no clara, con estudio anatomopatológico del feto sin malformación fenotípica.

Entre los parámetros analíticos, inmunológicos y serológicos realizados durante su estudio hospitalario destacaron: hemoglobina 8,9 gr/dL, hematocrito 27,2%, volumen corpuscular medio 86 fL, hemoglobina corpuscular media 25,52, Leucocitos: 7.970/mm³ con diferencial normal (Neutrófilos: 4677/mm³, Linfocitos: 2225/mm³, Monocitos: 502/mm³, Eosinófilos: 465/mm³, Basófilos: 465/mm³), Plaquetas de: 257.000/mm³, morfología en sangre periférica: anisocitosis con anisocromía, serie blanca normal; Creatinina 2,7 mg/dL, Nitrógeno ureico 24 mg/dl, depuración de Creatinina de 44 ml/min, Colesterol Total: 325 mg/dl, Triglicéridos: 569 mg/dl, Proteínas totales 3,0 g/dl, Albúmina 1,4 g/dl, Hierro sérico 54 mcg/dl. Las Aminotransferasas, Fosfatasa alcalina, Ácido úrico, Calcio iónico, Fósforo, Ferritina, Fibrinógeno, niveles séricos de inmunoglobulinas IgM, IgA, T4 Libre, TSH, B2 microglobulina, PCR, Factor reumatoide, Complemento (C3, C4) y cadenas ligeras en sangre fueron normales.

En el estudio bioquímico de orina mostraba un sedimento activo con 50 eritrocitos dismórficos por campo de alto poder y 500 mg/dl de proteínas. No se detectaron cilindros céreos o hemáticos. El análisis de orina de 24 horas mostró una proteinuria en rango nefrótico de: 6.3 g/dl.

Por la condición de mujer, la edad y abortos a repetición la primera consideración fue un síndrome antifosfolípidos (SAF), un lupus eritematoso

sistémico (LES) o una vasculitis asociada a ANCA. La determinación de ANAs, antiDNA, ENAs y ANCA fueron negativas. También se realizaron crioglobulinas, serología para VIH, Hepatitis B y C que fueron negativos, y sumado a un factor reumatoide negativo hacían poco probable el diagnóstico crioglobulinemia. Adicionalmente se realizó una segunda toma de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas IgG e IgM que fueron negativas. El diagnóstico de LES y SAF fue descartado por ausencia de parámetros clínicos y paraclínicos.

La ecografía renal reporto ambos riñones de forma, tamaño y posición normal con aumento difuso de la ecogenicidad y pérdida de la diferenciación corticomedular y vascularización normal a la saturación doppler color. Se concluyó hallazgos ecográficos renales en relación a nefropatía crónica.

A pesar de que la paciente tenía un antecedente de pérdidas gestacionales, estas fueron antes de la semana 20 lo cual no era compatible con preeclampsia, ya que por definición esta se produce después de la semana 20 de gestación. También llamó la atención la no mejoría del cuadro clínico a pesar de la culminación del embarazo y la recurrencia del cuadro clínico por lo que se plantean como causas no relacionadas con el embarazo. Por la poca claridad del cuadro clínico se decidió realizar una nueva biopsia renal. En la microscopía electrónica se observaron glomérulos con membranas basales capilares con espesor entre 400-600nm. (normales para la edad y sexo), engrosamiento focal y no se observó desdoblamiento ni depósitos. Los podocitos mostraron pérdida del 30% de los pedicelos, con transformación vellosa e hipertrofia moderada, no se observó desprendimiento. A nivel epitelial se observaron grandes depósitos subendoteliales con oclusión de la luz del capilar glomerular. El mesangio presentaba ensanchamiento moderado de la matriz, sin observarse proliferación celular. El tubulointersticio presentaba membranas basales tubulares de espesor aumentado, los capilares peritubulares fueron normales y no se observaron inclusiones. En la inmunofluorescencia se observaron depósitos de IgG: ++, IgM: ++, C3: ++ y C1q ++ en membrana basal y mesangio, no se encontraron depósitos de IgA ni de C4.

Por la ausencia de LES y la presencia codominante de C1q en la inmunofluorescencia se realizó el diagnóstico de Nefropatía por C1q. Se inició manejo con pulsos de Metilprednisolona 500mg por tres días continuando con prednisolona 1mg/kg/día con desmonte progresivo, Hidroxicloroquina 200 mg día, Tacrolimus 5 mg día, Ciclofosfamida mensual a 500mg/m² de superficie corporal mensual, hasta completar 6 meses, Ácido acetil salicílico 100 mg/día, Losartán 100 mg cada 12 horas, Atorvastatina 20 mg día y manejo antihipertensivo complementario por hipertensión de difícil control. A los tres meses de instaurada la terapia la paciente presentó mejoría de la proteinuria con disminución a 500 mg/dl en 24 horas, con un sedimento inactivo.

Discusión

La nefropatía C1q es una enfermedad renal rara, caracterizada por depósitos de C1q en el mesangio en microscopía de inmunofluorescencia y depósitos densos mesangiales en la microscopía electrónica [1]. Fue descrita por primera vez en 1982 [2], pero conocida como una entidad clínico patológica separada en 1985 tras las descripciones de Jenette y Hipp [3]. Los criterios diagnósticos se basan en: 1) la presencia, difusa, dominante o codominante de C1q en el mesangio glomerular en la inmunofluorescencia, con una intensidad de tinción mínima de 2 en una escala de 0 a 4, y 2) Ausencia de cualquier evidencia clínica o serológica del lupus eritematoso sistémico [3,4]. Esta entidad clínica es rara, poco reconocida y su prevalencia se encuentra entre 0.2 -16%, siendo más frecuente en

adultos jóvenes como el caso clínico presentado, con una edad media de presentación de 17.8 años.

El C1 es el primer componente de la activación del complemento por la vía clásica y es un pentámero compuesto por una subunidad de C1q y dos subunidades de C1r y C1s [5]. El C1q es una glucoproteína hexamérica que hace parte de la familia de las colectinas, tiene un peso molecular entre 460-462KDa, es producido por una variedad de células como los monocitos, las células dendríticas, la microglía y las células endoteliales [5-6]. El C1q tiene un papel fundamental en la remoción de complejos inmunes y cuerpos apoptóticos, así como en la regulación de la tolerancia del linfocito B [6]. La disrupción de este proceso conduce a desarrollo de autoinmunidad.

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía C1q son heterogéneas [4]. La sospecha clínica debe considerarse en adultos jóvenes, quienes presentan proteinuria severa o síndrome nefrótico de causa no clara y que como nuestro paciente no tengan signos clínicos ni paraclínicos de LES. Es frecuente la resistencia al tratamiento con glucocorticoides, en cuyo caso la recurrencia es frecuente mostrando un mal pronóstico a largo plazo [3]. También se puede presentar como un síndrome nefrítico ó proteinuria y/o hematuria aislada y es frecuente que al momento del diagnóstico los pacientes sean hipertensos y tengan insuficiencia renal [5].

Los patrones histológicos de la nefropatía por C1q se pueden dividir en 3 tipos: 1) la enfermedad de cambios mínimos, 2) la glomerulosclerosis focal y segmentaria y 3) la glomerulonefritis proliferativa inmunemente mediada [5]. En pacientes trasplantados se ha documentado depósitos de C1q en aloinjerto renal, aunque su prevalencia es baja 0.4%, el papel pronóstico en el paciente trasplantado aún no está muy claro [7]

En una revisión de Inkeri y cols se menciona que la excesiva activación del complemento y depósitos de C1q en placenta se relacionan con preeclampsia y abortos, a pesar de una evidencia pobre, no descartamos que en la paciente las pérdidas recurrentes del embarazo pudieran estar en relación con esta patología [8].

El tratamiento es un reto debido a la falta de evidencia. Los glucocorticoides son el manejo de elección pero la mayoría de estudios han mostrado una mala respuesta al tratamiento [9]. Pulsos de Metilprednisolona han mostrado ser útiles en los casos de cortico resistencia a dosis medias. La combinación de glucocorticoides con Ciclofosfamida, Azatioprina, Micofenolato mofetil, Tacrolimus y Rituximab también han mostrado resultados en algunos estudios [5].

Previamente los hallazgos de la nefropatía C1q se incluían dentro del término nefritis lúpica (NL) seronegativa, sin embargo, este término no se recomienda ya que la nefropatía C1q esta descrita como una entidad distinta, con un curso clínico diferente, que no expresa un patrón "full house" en la biopsia (detección simultánea de depósitos de IgA, IgM, IgG, C1q y C3) y que además tiene una respuesta al manejo más ominosa [1,5].

Conflicto de intereses: los autores se declaran sin conflictos de intereses.

Referencias

1. Malleshappa, P. (2013). C1q nephropathy-unity in diversity. *Journal of Renal Injury Prevention*, 2(4), 117.
2. Jones, E., & Magil, A. Nonsystemic mesangiopathic glomerulonephritis with "full house" immunofluorescence.

- Pathological and clinical observation in five patients. *American journal of clinical pathology*, 78(1), 29-34.
3. Jennette, J. C., & Hippius, C. G. (1985). C1q nephropathy: A distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 6(2), 103-110.
 4. Husain, S., Kfoury, H. . The Heterogeneity and Controversy of C1q Nephropathy: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *World Journal of Nephrology and Urology*, 3(1), 49-53.
 5. Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, Oliver T, Chandran A, Zeng X, Dakshinesh P, Pillai U. C1q Nephropathy: The Unique Underrecognized Pathological Entity. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2015;2015:490413.
 6. Potlukova, E., & Kralikova, P. (2008). Complement Component C1q and Anti-C1q Antibodies in Theory and in Clinical Practice. *Scandinavian journal of immunology*, 67(5), 423-430.
 7. Said, S. M., Cornell, L. D., Valeri, A. M., Sethi, S., Fidler, M. E., Cosio, F. G., & Nasr, S. H. (2010). C1q deposition in the renal allograft: a report of 24 cases. *Modern Pathology*, 23(8), 1080-1088.
 8. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki ML, Laivuori H, Meri S. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Front Immunol*. 2014 Jul 9;5:312.
 9. Markowitz, G. S., Schwimmer, J. A., Stokes, M. B., Nasr, S., Seigle, R. L., Valeri, A. M., & D'Agati, V. (2003). C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international*, 64(4), 1232-1240.