

# Glomerulonefritis Membranoproliferativa

*Gustavo Aroca Martínez - Juan Carlos Conde - Luis Castillo Parodi  
Internistas Nefrólogos, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia  
Alex Domínguez-Vargas  
MD; PhD (c) Sci Biomed, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia*

## **INTRODUCCIÓN**

La Glomerulonefritis membranoproliferativa (GnMP), también llamada Glomerulonefritis mesangiocapilar, incluye un grupo de patologías poco frecuentes que comparten una lesión histológica característica, y que pueden originarse muy diversos mecanismos patogénicos. Su hallazgo en una biopsia renal obliga, por lo tanto, a comenzar un proceso diagnóstico etiológico.

El patrón glomerular característico consiste en hiper celularidad mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular e interposición mesangial en la pared capilar, adoptando con frecuencia el glomérulo un aspecto lobulado. Estos cambios en la microscopía óptica se producen como resultado del depósito de inmunoglobulinas, factores del complemento o ambos, en la pared capilar y en el mesangio.

Aunque algunas enfermedades asociadas al patrón de GnMP son bien conocidas, avances recientes en los mecanismos patogénicos y la identificación de su asociación con otras patologías, han motivado un cambio en la clasificación histológica y en el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta Glomerulonefritis<sup>1</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de GnMP ha disminuido a lo largo de los años en Europa y Estados Unidos, como lo muestran los estudios de biopsias renales, con una prevalencia actual del 1 al 4 %. En España supone, según datos del Registro Español de Enfermedades Glomerulares, el 4 % de la patología glomerular biopsiada, y constituye la cuarta causa de enfermedad renal terminal secundaria a Glomerulonefritis. Por el contrario esta patología es una de las más frecuentes en países en vías de desarrollo (Asia, África y Sudamérica), con frecuencias que varían entre el 20 y el 50 % en las series de biopsia renal. Las formas idiopáticas son más prevalentes en población infantil y adultos jóvenes, frente a las formas secundarias que se diagnostican con más frecuencia en la edad adulta<sup>2</sup>.

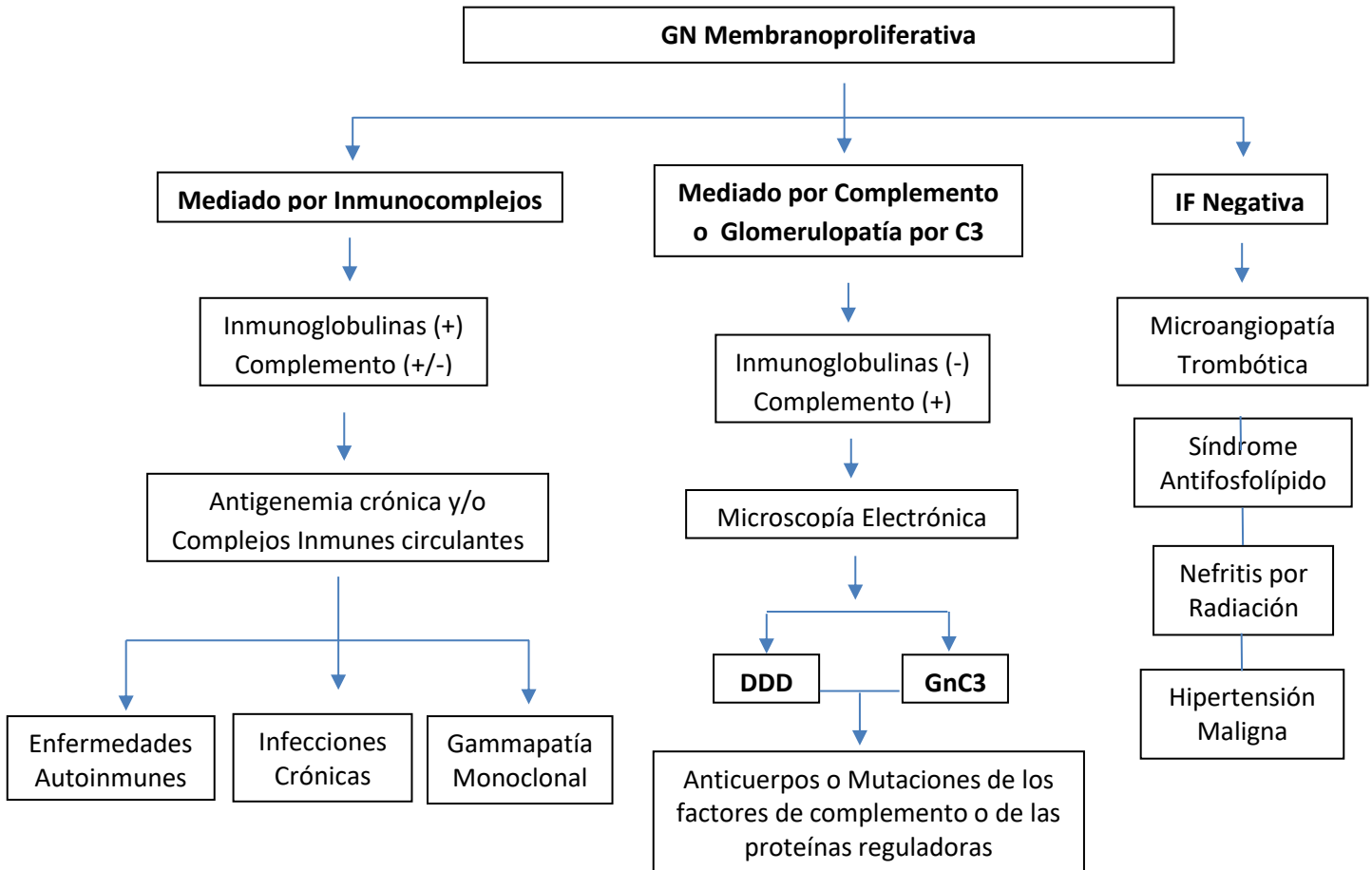
## CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

Clásicamente, la GnMP se ha clasificado de acuerdo a los hallazgos de la microscopia electrónica (ME) en tres tipos:

- **Tipo 1:** es la forma más frecuente y se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes en el mesangio y en el subendotelio. Estos depósitos posiblemente proceden en casi todos los casos de inmunocomplejos circulantes.
- **Tipo 2:** (también llamada enfermedad de depósitos densos) se caracteriza por la presencia de depósitos continuos a lo largo de la membrana basal del glomérulo, túbulos y cápsula de Bowman.
- **Tipo 3:** se caracteriza por la presencia de depósitos subepiteliales, mesangiales y subendoteliales.

En los últimos años se ha propuesto una nueva clasificación de acuerdo a los hallazgos de la inmunofluorescencia (IF). Esta nueva clasificación, a diferencia de la anterior, no es un mero índice morfológico, sino que añade importantes implicaciones etiológicas y terapéuticas. Se proponen dos tipos de GnMP (Figura 1):

**Figura 1:** Clasificación de la GnMP según los hallazgos de la inmunofluorescencia. DDD: (Enfermedad de Depósitos Densos); GnC3: Glomerulopatía C3.



**Fuente:** Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. C3 glomerulopathies. A new perspective on glomerular diseases. Nefrología. 2013. p. 164–70.

- **GnMP mediada por inmunocomplejos:** se caracteriza por el depósito glomerular de inmunocomplejos y elementos del complemento.
- **GnMP mediada por complemento:** también conocida como Glomerulopatía por el complemento 3, se encuentran depósitos del complemento en ausencia de inmunocomplejos.
- **GnMP con inmunofluorescencia negativa:** el daño endotelial se presenta en ausencia de depósitos significativos de inmunoglobulinas y de complemento.

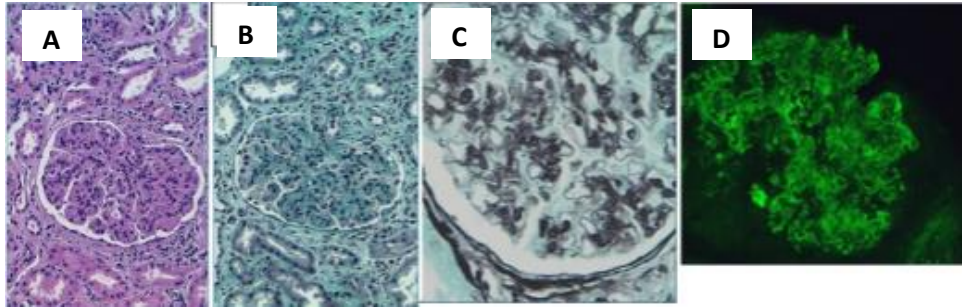
## **PATOGENESIS Y CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS**

En la GnMP el daño renal inicial ocurre por el depósito de inmunoglobulinas, elementos del complemento o ambos en el mesangio y en el endotelio capilar. Este depósito desencadena la llegada de células inflamatorias y el subsiguiente daño inflamatorio (celular o proliferativo). En una fase reparativa posterior se generará nueva matriz mesangial (expansión mesangial) y una nueva membrana glomerular que, en conjunto, ofrece la típica imagen de expansión mesangial y doble contorno de la membrana basal de la microscopia óptica. Las alteraciones mesangiales varían de unos pacientes a otros, aunque tienden a ser uniformes entre los glomérulos de una biopsia. A veces el componente exudativo es tan importante que puede sugerir una Glomerulonefritis postinfecciosa<sup>1,2-5</sup>.

La presencia de "trombos hialinos" en el interior de las luces capilares obliga a descartar la crioglobulinemia o el LES como causa de la GnMP. Los trombos hialinos no constituyen trombos verdaderos sino agregados de inmunocomplejos que rellenan las luces capilares. La IF permite distinguir si el daño renal de la GnMP ha sido iniciado por inmunocomplejos o por disregulación de la vía alterna del complemento. De forma genérica, en la primera encontramos depósitos de inmunoglobulinas y factores del complemento de la vía clásica y en la segunda encontramos depósitos exclusivos de C3. Estos hallazgos son los pilares fundamentales en los que se sustenta la nueva clasificación.

En la GnMP mediada por inmunocomplejos, la IF además puede ofrecer datos fundamentales sobre la posible etiología subyacente. Así, la GnMP asociada a gammapatía monoclonal muestra inmunoglobulinas que se restringen a cadenas ligeras lambda o kappa. La GnMP asociada a infección por VHC típicamente muestra IgM, IgG, C3, kappa y lambda. En el caso de las formas asociadas a enfermedades autoinmunes con frecuencia se observan inmunoglobulinas y proteínas del complemento, IgG, IgM, IgA, C1q, C3 y kappa y lambda. La GnMP mediada por complemento, se caracteriza por depósitos de C3 en el mesangio y en la pared capilar, con ausencia de marcados depósitos de inmunoglobulinas<sup>1,2</sup> (Figura 2).

**Figura 2:** Hallazgos histopatológicos de la GnMP



\* **Panel A.** Glomérulo de aspecto lobulado, con aumento difuso de matriz y celularidad mesangial. (Hematoxilina y Eosina. 20x); **Panel B.** Glomérulo de aspecto lobulado con aumento difuso de matriz y celularidad mesangial (Tricrómico de Masson. 20x); **Panel C.** Imagen de "doble contorno" por interposición mesangial en la membrana basal (Plata-metanamina. 63x); **Panel D.** Inmunofluorescencia directa: depósito granular de IgG a nivel parietal y mesangial.

**Fuente:** Fernández Juárez G, Villacorta Pérez, Javier. Glomerulonefritis membranoproliferativa. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día

El microscopio electrónico (ME) revela típicamente depósitos mesangiales y subendoteliales y en algunos casos intramembranosos y subepiteliales. Esta técnica es incapaz de distinguir entre GnMP mediada por inmunoglobulinas o por complemento.

## CLÍNICA

Los pacientes con GnMP pueden presentar una enorme variedad de síntomas y signos, desde microhematuria aislada con o sin proteinuria, hasta la presencia de síndrome nefrótico, nefrítico o mixto, sin que exista ninguna relación entre la forma patológica y la forma de presentación. Únicamente en la enfermedad por depósito denso (DDD) se han descrito asociaciones con lipodistrofia parcial y alteraciones oculares en forma de retinopatía con aparición de drusas (depósitos amarillentos debajo de la retina), neovascularización y degeneración macular. Si bien se pueden observar formas rápidamente progresivas, la evolución habitual es la lenta progresión de la enfermedad renal<sup>1,2</sup>.

## **FORMAS DE GN MEMBRANOPROLIFERATIVAS**

### **GnMP mediada por inmunocomplejos**

La GnMP mediada por complejos inmunes se produce por la presencia de una antigenemia persistente que genera la formación de complejos antígeno-anticuerpo circulantes. Los complejos desencadenan la activación de la vía clásica del complemento y el depósito de varios de sus factores junto con inmunoglobulinas en la membrana basal y el mesangio, siguiendo el patrón característico de glomerulonefritis membrano-proliferativa. Diversas enfermedades podrían inducir este efecto:

### **GnMP asociada a VHC**

La afectación glomerular más frecuente asociada a la infección por VHC es la crioglobulinemia tipo II que ocasiona un patrón histológico membrano-proliferativo tipo I. La asociación de infección por VHC y GnMP sin crioglobulinemia resulta menos frecuente y evidente. Aunque en pacientes con GnMP sin crioglobulinemia se han identificado partículas virales en el glomérulo, no se ha podido establecer claramente el mecanismo etiopatogénico subyacente entre la infección y la nefritis.

El tratamiento de la GnMP asociada al VHC va encaminado a reducir o eliminar la replicación viral, y disminuir secundariamente la formación y el depósito glomerular de inmunocomplejos con el virus. El principal factor pronóstico es la respuesta viral sostenida al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. En pacientes con función renal normal la combinación de Interferón pegilado y Ribavirina consigue tasas de respuesta viral sostenida del 70-80 % para los genotipos 2 y 3, y del 45-50 % para el genotipo 4. El tratamiento estándar para el genotipo 1 incluye Interferón pegilado, Ribavirina y un inhibidor de la proteasa (Telaprevir/Boceprevir) alcanzando respuestas del 75% en pacientes no tratados previamente. En los pacientes que tienen insuficiencia renal las guías clínicas consideran el empleo de Interferón pegilado en monoterapia ajustado a la función renal en estadios 3,4 y 5 de ERC sin diálisis, e Interferón convencional en los enfermos en diálisis. No obstante existen estudios que han empleado con éxito Ribavirina e Interferón pegilado en dosis reducidas en enfermos con insuficiencia renal avanzada. Se recomiendan tratamientos prolongados (12 meses) y la utilización de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) para el control tensional y de la proteinuria. No se ha estudiado específicamente el empleo de inhibidores de la proteasa en insuficiencia renal, si bien los estudios

farmacocinéticos y algunos trabajos han mostrado seguridad sin necesidad de ajuste de dosis<sup>3</sup>.

En enfermos con GnMP asociada a VHC que cursan con un brote agudo severo (insuficiencia renal rápidamente progresiva) se debe plantear tratamiento inmunosupresor y demorar el tratamiento antiviral unos meses hasta el control del cuadro agudo. El empleo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) en el tratamiento de pacientes que no responden al tratamiento antiviral y que presentan una afectación orgánica severa ha mostrado ser beneficioso en estudios observacionales de enfermos con GnMP principalmente asociada a crioglobulinemia y pacientes con reactivación de GnMP en el trasplante renal. Su mejor tolerancia frente a la ciclofosfamida y el hecho de que ocasiona una menor reactivación de la replicación viral, hace que las guías recomienden su empleo en las situaciones previamente mencionadas, si bien son necesarios estudios controlados que aporten mayor evidencia<sup>4,5</sup>.

### **GnMP asociadas a otras infecciones**

Además de las infecciones virales, las infecciones bacterianas crónicas (principalmente la endocarditis, infección del "shunt" y los abscesos), micosis e infecciones parasitarias se asocian con la aparición de GnMP, sobre todo en el mundo en desarrollo. Los microorganismos que se han vinculado a esta glomerulonefritis incluyen el Estafilococo, Micobacterias, Estreptococo, Propionibacterium acnes, Mycoplasma pneumoniae, Brucella, Coxiella burnetii, Nocardia, Meningococo, Plasmodium y Schistosoma. El tratamiento en todos estos casos de GnMP es únicamente antimicrobiano. La erradicación de la infección repercutirá en el control del proceso glomerular<sup>4</sup>.

### **Paraproteinemias**

En los últimos años varios estudios han vinculado la presencia de procesos monoclonales con el patrón histológico de GnMP<sup>6</sup>. En 2004 se describió un patrón de GnMP secundaria al depósito de inmunoglobulinas monoclonales (con restricción de subclase y subtipo de cadena ligera). En una serie de 37 pacientes con dicho patrón histológico, un tercio de los enfermos presentaban proteína monoclonal circulante<sup>7</sup>.

Más recientemente, en otra serie amplia de 126 pacientes con patrón GnMP se observó que, tras excluir los pacientes que presentaban infección crónica, el 41 % tenían algún tipo de gammapatía monoclonal, evaluado mediante electroforesis e inmunofijación en suero, orina o ambas. Las biopsias de médula ósea en estos enfermos revelaron una gran variedad de condiciones: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en la mayoría de los casos (50 %), linfoma de células B de bajo grado, linfoma linfoplasmacítico, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple. Los autores acuñaron el término "gammapatía monoclonal asociada a GnMP" para los pacientes con GMSI sin criterios de mieloma en la biopsia medular, dado que el término GMSI implica por definición la ausencia de afectación orgánica<sup>8</sup>. Este estudio mostró el vínculo estrecho existente entre disproteinemias y este tipo de Glomerulonefritis, cuya asociación resultó ser más frecuente que la presencia del virus C.

La aparición de la GnMP puede ser el debut de un proceso linfoplasmocítico oculto, lo cual pone de relieve la importancia de realizar estudios electroforéticos en sangre y orina en pacientes con GnMP, así como análisis periódicos del sedimento urinario en enfermos con disproteinemias, independientemente de cuál sea su grado de afectación medular.

La terapia en estos casos implicaría el tratamiento de los desórdenes subyacentes, que en el caso del mieloma y de los procesos linfoproliferativos es el tratamiento quimioterápico hematológico. El enfoque terapéutico en los pacientes con gammapatía monoclonal sin criterios de mieloma resulta menos claro y no se encuentra definido en la literatura. Algunos autores recomiendan el empleo de un esquema similar al utilizado en el mieloma. El tratamiento con Rituximab en pacientes con GnMP secundaria al depósito de inmunoglobulinas monoclonales, ha demostrado ser efectivo en series con pocos enfermos<sup>9</sup>.

### **Enfermedades autoinmunes**

La GnMP se asocia a diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo al lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo. La clínica sistémica extrarrenal asociada a la presencia de los anticuerpos específicos de cada entidad, orienta a la etiología específica de la GnMP secundaria a una enfermedad autoinmune. El tratamiento en estos casos consiste en la terapia inmunomoduladora eficaz en el control de la enfermedad de base.



## Otras causas

Se considera GnMP idiopática aquella cuyo daño está mediado por inmunocomplejos y en la que se han excluido las principales entidades causantes previamente expuestas. Los avances en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad han hecho posible encontrar una causa subyacente en la mayoría de los casos de GnMP, permitiendo reclasificar muchas GnMP consideradas clásicamente idiopáticas. Así pues, la GnMP idiopática queda como un diagnóstico de exclusión y su prevalencia real, aunque probablemente baja sobre todo en adultos, actualmente resulta desconocida<sup>10</sup>.

## GnMP mediada por complemento

Es menos frecuente que la mediada por inmunocomplejos y resulta de la disregulación y continua activación de la vía alternativa del complemento. Esta Glomerulonefritis se produce por el depósito de complemento en el mesangio y a lo largo de la pared capilar. La IF del riñón identifica la presencia de C3 sin depósitos de inmunoglobulinas en esta localización. Por ello ha recibido el nombre de **Glomerulopatía por C3 (GC3)**. Aunque el patrón histológico típico de la Glomerulopatía C3 es el característico de la GnMP, también se han descrito otros patrones consistentes en proliferación mesangial o proliferación difusa (exudativa). Su característica fundamental es la presencia de C3 en ausencia de depósitos significativos de Inmunoglobulinas<sup>11</sup>.

Según el patrón mostrado en el ME, dentro de este tipo de Gn se distinguen dos entidades: Enfermedad de Depósito Denso (EDD) y Glomerulonefritis por C3 (GnC3). En la primera los depósitos se localizan intramembrana y en la segunda se localizan en el subendotelio y en el mesangio con pocos depósitos subepiteliales. Se ha especulado que estas diferencias morfológicas solo reflejarían diferentes puntos o grados en la disregulación de la vía alternativa del complemento o del complejo de ataque de membrana, y que estaríamos ante un continuum de la misma enfermedad<sup>1</sup>.

De hecho, en ambos tipos se han descrito mutaciones genéticas comunes de los componentes-reguladores de la vía alternativa del complemento o anticuerpos frente a ellos. Así, mutaciones en proteínas que regulan la actividad y ensamblaje de la C3 convertasa y la degradación de C3b, tales como factor H, I y B y la proteína 5 relacionada con el factor H han sido implicados. Algunos polimorfismos genéticos de los factores H y B, la proteína cofactor de membrana y C3 también se han asociado a

la Glomerulopatía por C3. En el 71% de los pacientes se han encontrado anomalías adquiridas o hereditarias (mutaciones) de la vía alternativa del complemento, siendo la anomalía más frecuente la presencia de C3NeF (factor C3 nefrítico), un autoanticuerpo dirigido contra la C3 convertasa de la vía alterna (C3bBb), estabilizándola, e impidiendo su inactivación y degradación por el Factor H, prolongando su vida media, lo cual lleva a la permanente activación de la vía alterna del complemento degradando C3 a C3a y C3b, con consumo masivo de C3 y caída significativa en sus niveles séricos.

A pesar de los múltiples factores genéticos descritos hasta ahora, la GnMP asociada a alteraciones en el complemento con frecuencia se desarrolla en la época tardía de la vida, sugiriendo que son necesarios otros factores ambientales. Así, cuando aparece un instigador adicional a la activación del complemento, como pueda ser un proceso infeccioso, se activa el daño glomerular. Esto podría explicar los episodios de hematuria macroscópica asociada a infecciones agudas, presente en muchos pacientes con GnMP. Por otro lado, la GnMP no se desarrolla en todos los miembros de familias de "alto riesgo" genético.

El pronóstico de las Glomerulopatías por C3 no es bueno. Recientemente, en una serie de 134 pacientes, el 41 % progresaron a ERC estadio 5 a los 10 años del diagnóstico, sin que hubiera diferencias entre la forma DDD y la Glomerulonefritis por C3, excepto en los adultos en los que parece que la forma DDD tuvo una progresión más rápida<sup>12</sup>.

La variedad de posibles alteraciones de esta entidad probablemente explica las diferentes respuestas obtenidas con los diferentes tratamientos. De hecho, el objetivo debería ser que éste estuviera guiado por la alteración detectada. Así, en los casos de depleción del Factor H el tratamiento idóneo actual sería en forma de recambio plasmático con reposición con plasma, si bien el aporte directo de este factor podría estar disponible en un futuro cercano. Sin embargo, otros pacientes con otras alteraciones, por ejemplo, mutación en la C3 convertasa no requieren reposición de factores sino tratamientos específicos que restauren el control y la actividad de esta enzima, eliminando los productos de degradación de C3 de la circulación.

Un avance de gran trascendencia en las enfermedades causadas por disregulación del complemento ha sido la disponibilidad de Eculizumab, un anticuerpo monoclonal que se une con gran afinidad a C5 y previene la generación del complejo de ataque de membrana (sMAC). Bomback et al, recientemente han publicado una serie de 6 casos

(3 con DDD y 3 con GnC3) tratados con Eculizumab. Sus hallazgos sugieren que el Eculizumab podría ser útil en algunos pacientes. Tras un año de tratamiento, dos pacientes tuvieron mejoría de la función renal, una paciente remisión de su síndrome nefrótico, y otro presentó estabilidad analítica, aunque mejoría histológica. Sin embargo, en los otros dos pacientes se observó deterioro de función renal. En este trabajo, se objetivó que tras el tratamiento se normalizaron los niveles del sMAC, con relación directa entre el descenso y la mejoría de la función renal y el descenso de proteinuria. Estos datos sugieren que los niveles elevados de sMAC previos al tratamiento podrían ser un predictor de respuesta a este fármaco.

En otra revisión reciente, publicada por Zuber et al, sobre el uso de Eculizumab en esta patología, se sugiere que los candidatos óptimos serían aquellos que tuvieran un escaso tiempo de evolución de la enfermedad, con lesiones activas (proliferación endocapilar y semilunas), mínima fibrosis intersticial en la biopsia renal, reciente incremento de la creatinina sérica o proteinuria y niveles elevados de sMAC<sup>1,2,5</sup>. Finalmente, los casos asociados a autoanticuerpos frente a proteínas del complemento se beneficiarían del tratamiento inmunosupresor.

### **Patrón de GnMP sin inmunoglobulinas ni depósitos de complementos**

Un patrón histológico que remeda el patrón de GnMP al microscopio óptico puede ser visto en otras entidades. En concreto, puede verse en la fase de recuperación de la microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípido, nefropatía asociada al trasplante de medula ósea, nefropatía crónica del injerto, nefritis por radiación y la hipertensión maligna.

La causa común del patrón de GnMP en estos pacientes es el daño endotelial seguido de los cambios reparativos que le confieren este característico patrón. Sin embargo, en la IF no se observan depósitos significativos de inmunoglobulinas ni de complemento. En la ME no aparecen depósitos densos en la pared capilar<sup>1</sup>.

### **EVALUACIÓN**

La hipocomplementemia es común a todos los tipos de GnMP. Niveles bajos de C3 y C4 son más frecuentes en la GnMP asociada a inmunocomplejos, mientras que niveles bajos de C3 y normales de C4 se encuentran con más frecuencia en las formas asociadas a disfunción de la vía alternativa del complemento, sobre todo en la fase aguda. No obstante, la presencia de niveles normales de C3 no excluye esta patología.

Cuando la biopsia renal muestra un patrón de GnMP con depósitos de inmunoglobulinas estaría indicado descartar la asociación con un proceso infeccioso, enfermedad autoinmune, o la presencia de gammapatía monoclonal u otros procesos Infoplasmocitarios. La batería de pruebas a realizar incluye estudios microbiológicos, inmunológicos y pruebas de electroforesis e inmunofijación, y se resume en la (Tabla 1).

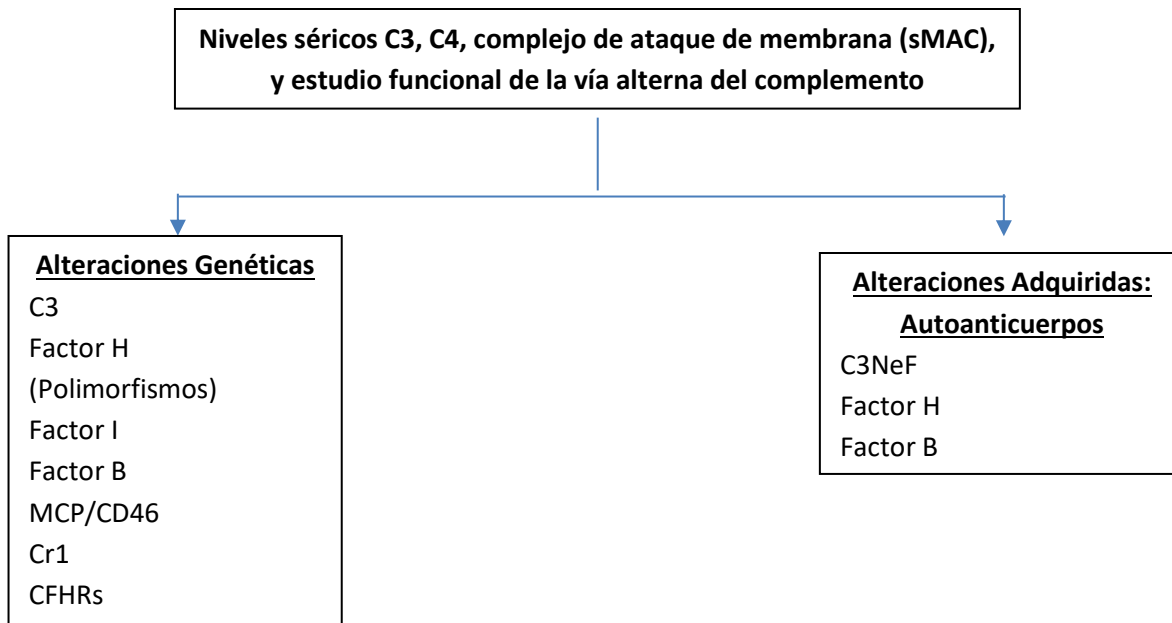
**Tabla 1.** Estudio de las GnMP mediadas por inmunocomplejos

<b>Evaluación Clínica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesis dirigida a la búsqueda de foco infeccioso, neoplasia oculta o enfermedad autoinmune.</li> <li>- Exploración física con especial atención a la presencia de lesiones de piel o mucosas, soplos cardíacos, existencia de adenopatías, masas u organomegalias.</li> </ul>
<b>Estudios Analíticos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serologías VHC, VHB y VIH. PCR de virus Hepatitis B y C en sangre.</li> <li>- Electroforesis e inmunofijación en sangre y orina. Determinación de cadenas libres en sangre y orina y cociente kappa/lambda.</li> <li>- Estudio inmunológico: Ac antinucleares, Ac antiDNA, Factor reumatoide, crioglobulinas, complemento, Ac antiRo (SS-a), Ac antiLa (SS-b) y Ac antiRNP.</li> <li>- Estudios microbiológicos: hemocultivos y cultivo de foco infeccioso en función de la clínica. Mantoux según factores de riesgo epidemiológicos.</li> <li>- Otros: bioquímica hepática, proteína c, VSG y extensión de sangre periférica.</li> </ul>
<b>Otros Estudios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rx Tórax y ecografía abdominal; serie ósea y gammagrafía si presencia de clínica osteoarticular no estudiada previamente; fondo de ojo</li> </ul>

**Fuente:** Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. C3 glomerulopathies. A new perspective on glomerular diseases. Nefrología. 2013. p. 164–70.

Si por el contrario los depósitos son fundamentalmente de C3 (con mínimos depósitos o sin presencia de inmunoglobulinas) estaría indicado realizar un estudio para detectar anomalías de la vía alternativa del complemento. La evaluación inicial de la vía alternativa del complemento debería incluir niveles séricos de complemento, complejo de ataque de membrana, estudio funcional de la vía alternativa del complemento, seguido de estudio genético en búsqueda de mutaciones o variantes alélicas, y determinación de anticuerpos frente a proteínas reguladoras, entre ellos el C3NeF. La mayor parte de estas determinaciones, no se realizan en los laboratorios habituales y deben ser remitidos a laboratorios de referencia<sup>1,2,3</sup>. (Figura 3).

**Figura 3.** Estudio de la GMP mediada por complemento



**Fuente:** Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. C3 glomerulopathies. A new perspective on glomerular diseases. Nefrología. 2013. p. 164–70.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las GnMP estará condicionado por la enfermedad subyacente como se ha ido describiendo en las secciones anteriores. Por ello, es fundamental realizar una evaluación profunda para establecer el diagnóstico etiológico que guiará la actitud terapéutica.

Respecto a la GnMP idiopática, existe escasa evidencia acerca del tratamiento y los pocos estudios controlados han sido realizados en población infantil. La terapia está condicionada por la severidad del daño renal: así pues, pacientes con función renal conservada y proteinuria no nefrótica pueden ser manejados con inhibidores del SRA para control de la tensión arterial y la proteinuria.

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento inmunosupresor en enfermos con fallo renal progresivo, síndrome nefrótico persistente o afectación histológica severa (proliferación extracapilar difusa). Los esteroides en monoterapia no se han estudiado en adultos; en niños demostraron eficacia al enlentecer la progresión renal y reducir la proteinuria; no obstante, las limitaciones metodológicas de los estudios, aparición tardía de la respuesta y efectos secundarios ensombrecen en cierta medida los resultados obtenidos. Estudios observacionales con escasa población y duración han mostrado el beneficio del tratamiento con agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato sódico o anticalcineurínicos, en la remisión de la Glomerulonefritis<sup>1,4,10,11</sup>.

Asimismo, la terapia con Rituximab ha sido eficaz en casos publicados con GnMP idiopática, pero se necesitan series más extensas o estudios controlados que aporten mayor grado de evidencia. En las formas rápidamente progresivas con proliferación extracapilar significativa se sigue considerando la pauta estándar consistente en esteroides y ciclofosfamida. Finalmente, el tratamiento anticoagulante (warfarina), y antiagregante (ASA + Dipyridamol) que se estudió en varios ensayos clínicos, demostró ser beneficioso en el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal y el descenso de la proteinuria inicialmente, pero la tasa de eventos hemorrágicos fue elevada y no se confirmaron dichos efectos beneficiosos en el seguimiento a largo plazo<sup>3,4</sup>.

## RECIDIVA DESPUÉS DEL TRANSPLANTE RENAL

La GnMP con frecuencia recurre tras el trasplante renal. El porcentaje se sitúa entre el 27 y el 56 % dependiendo de las series. En un reciente estudio, en el que se excluían la forma de depósito denso (DDD), la recurrencia ocurrió en el 41 % (el 36 % se correspondía a formas asociadas a gammapatías monoclonales). En este último caso, las recaídas fueron precoces y severas. La hipocomplementemia fue un marcador precoz de recaída. Existen pocos datos para la enfermedad de depósitos densos, la recidiva parece que es universal con pérdida del injerto del 50% a los 5 años<sup>11</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Sethi S, Fervenza FC.** Membranoproliferative Glomerulonephritis ¿A new look at an Old entity. *N Engl J Med* 2012; 366:1119-1131. [Pubmed]
2. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.** *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209. <http://www.nature.com/kisup/journal/v2/n2/index.html>
3. **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB;** American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4):1335-74 [Pubmed]
4. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes.** KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S199. <http://www.nature.com/kisup/journal/v73/n109s/index.html>
5. **Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al.** Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3054. [Pubmed]
6. **Masai R, Wakui H, Komatsuda A, et al.** Characteristics of proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol* 2009; 72:46. [Pubmed]

7. **Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al.** Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65:85. [Pubmed]
8. **Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD.** Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep; 20(9):2055-64. [Pubmed]
9. **Sethi S, Zand L, Leung N, et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:770. [Pubmed]
10. **Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ.** Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4288. [Pubmed]
11. **Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr S, Theis JD, Dogan A, Simith R.** C3 Glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities glomerular, proteomic profile, treatment and follow up. *Kidney Int.* 2012;82(4):465-73 [Pubmed]
12. **Servais A, Hoël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Frovot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Fremeaux-Bacchi V.** Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82 (4):454-464. [Pubmed]