



Original breve

Expresión de C4d en glomeruloesclerosis focal y segmentaria



Venice Chávez Valencia^{a,b}, Victoriano Pérez-Vázquez^{b,*}, Anel Gómez García^c, Katya Vargas-Ortiz^b, Martha Arisbeth Villanueva Pérez^d, Marisol Godínez Rubí^e, Leonardo Pazarín Villaseñor^f, Sergio Gutiérrez Castellanos^d y Citlalli Orizaga de la Cruz^a

^a HGR No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán, México

^b Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México

^c Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán, México

^d Servicio de Patología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco, México

^e Patología y Nefropatología, Centro de Diagnóstico e Investigación, Departamento de Morfología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^f HGR No. 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2022

Aceptado el 10 de abril de 2023

On-line el 18 de abril de 2023

Palabras clave:

Complemento

Diagnóstico

Glomeruloesclerosis focal

y segmentaria

Marcador subrogado

Tinción C4d

R E S U M E N

Antecedentes: Existe poca información acerca de la expresión del C4d (fragmento del complemento) en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y sus variantes. El objetivo del estudio fue determinar la expresión de C4d en las variantes de GEFS en biopsia renal percutánea de riñones nativos en un hospital de segundo nivel y su correlación con variables clínicas, bioquímicas e histológicas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en bloques de parafina de pacientes con biopsia renal percutánea con GEFS de 16-65 años, sexo indistinto, no diabéticos ni obesos. Se realizó inmunohistoquímica para C4d, analizando su expresión en capilares glomerulares (CG) no esclerosados y áreas de esclerosis (EC). Se registraron variables clínicas y bioquímicas. Los casos fueron clasificados en C4d positivos o negativos y se compararon entre ellos. Se analizó la correlación entre las puntuaciones de C4d en CG y EC con variables clínicas y bioquímicas. **Resultados:** Se analizaron 20 muestras, 4 para cada variante. En el momento de la biopsia renal percutánea la edad fue de $38,8 \pm 18,6$ años, 65% sexo masculino, 8,7% hipertensos. El porcentaje de positividad para C4d fue del 40% en CG, del 30% en EC y del 35% en mesangio. La mayor expresión de C4d fue para las variantes celular y colapsante. Los casos C4d positivos tenían mayor proteinuria ($p = 0,035$). Se encontró correlación entre el porcentaje de expresión de C4d en CG y EC ($p = 0,012$) y de EC con atrofia tubular y fibrosis intersticial ($p < 0,05$).

* Autor para correspondencia..

Correos electrónicos: vicpe@yahoo.com, vpvazquez@ugto.mx (V. Pérez-Vázquez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.04.005>

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: La expresión de C4d en GEFS predominó en la variante celular y colapsante por probable activación del complemento. C4d es un posible marcador subrogado en GEFS.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

C4d expression in focal segmental glomerulosclerosis

A B S T R A C T

Keywords:

Complement
Diagnosis
Focal segmental
glomerulosclerosis
Surrogate marker
C4d staining

Background: There is a little information about of expression of C4d (complement fragment) in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) subtypes. Our aim was to determine the expression of C4d in FSGS subtypes in percutaneous native renal biopsies in a second-level hospital and its correlation with clinical, biochemical and histological variables.

Material and methods: A retrospective study in paraffin blocks of patients with biopsy with FSGS aged 16-65 years, indistinct sex, not diabetic or obese. Immunohistochemistry was performed for C4d and their expression was analyzing in non-sclerosed glomerular capillaries (GC) and sclerosis areas (SA). Clinical and biochemical variables were recorded. The cases were divided into C4d positive and C4d negative groups and compared. The correlation between C4d staining scores in CG and SA with clinical and biochemical variables were analyzed.

Results: Twenty samples were analyzed, 4 for each subtype. At the time of biopsy average age was 38.8 ± 18.6 years, 65% male, 8.7% with hypertension. The percentage of positivity for C4d was 40% in GC, 30% SA and 35% in mesangium. The highest expression was for cellular and collapsing subtypes. C4d positivity cases had increased proteinuria ($p=0.035$). A significant correlation was found between percentage of C4d expression in CG with SA ($p=0.012$) and SA with tubular atrophy and interstitial fibrosis ($p<0.05$).

Conclusions: C4d expression in FSGS predominated in the cellular and collapsing subtypes, which translates complement activation. C4d is a possible surrogate marker in GSFS.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una lesión renal histológica causada por diversas etiologías y procesos patológicos con daño y pérdida del podocito^{1,2}. La lesión de GEFS se puede subdividir ampliamente en formas primarias (idiopáticas), genéticas y secundarias², y en términos prácticos la GEFS se clasifica en primaria o secundaria en función de si se identifica o no una etiología responsable de esta³. Los pacientes con GEFS primaria se presentan con síndrome nefrótico, lesiones focales y segmentarias en microscopia de luz, depósitos de complejos inmunes no definidos en inmunofluorescencia y borramiento generalizado de los podocitos en la microscopia electrónica¹.

Según la clasificación de Columbia, existen 5 variantes para la GEFS: clásica, perihiliar, celular, tip y colapsante⁴, cada una con diferente pronóstico en evolución y llegada a enfermedad renal crónica terminal. En la GEFS, los depósitos de IgM y C3 son frecuentemente encontrados en las áreas escleróticas y algunas veces en el mesangio en las áreas no escleróticas⁵.

El C4d es un fragmento de C4 que se produce durante la activación del complemento por la vía clásica o de las lectinas^{4,5}. El C4d es muy estable y se une covalentemente a las superficies celulares, donde puede ser detectado mediante

inmunohistoquímica. El estudio de C4d en glomerulopatías es de interés clínico en los últimos años, ya que el depósito mesangial de C4d se puede utilizar como un factor de mal pronóstico en la nefropatía IgA⁶.

Nuestro objetivo fue determinar la expresión de C4d en las variantes de GEFS primaria en biopsia renal percutánea (BRP) de riñones nativos adultos en un hospital de segundo nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social y su correlación con variables clínicas, bioquímicas e histológicas.

Material y métodos

Estudio transversal retrospectivo realizado en bloques de parafina de pacientes con BRP con diagnóstico de GEFS, con edades entre 16 y 65 años, sexo indistinto, con expediente y reporte completos de patología (≥ 7 glomérulos, con microscopia óptica e inmunofluorescencia), no diabéticos, no obesos, con reporte no reactivo a virus de inmunodeficiencia humana y hepatitis B y C. Sin antecedentes de cáncer en los últimos 5 años, sin tratamiento previo y/o consumo de esteroides antes de la BRP.

Los hallazgos de la BRP se clasificaron según Columbia. Las muestras fueron evaluadas por 2 patólogas tanto para C4d como para corroborar la variante, quienes examinaron las

biopsias por separado, y las diferencias en el diagnóstico entre las 2 patólogas se resolvieron por consenso.

La detección de C4d mediante inmunohistoquímica se realizó en tejido fijado en parafina en secciones de 3 μ m en formaldehído y se utilizó el anticuerpo policlonal de conejo antihumano C4d (Cell MarqueTM, EE. UU.) catálogo BSB 2836, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

Se consideró positiva toda expresión en capilares glomerulares (CG) sin esclerosis según Van de Lest et al.⁷.

Los pacientes se clasificaron en positivos al presentar depósito de C4d en cualquier porcentaje en CG en aquellos glomerulos sin esclerosis⁷, y como C4d negativos en ausencia de este; además, se evaluó la expresión de C4d en zonas de esclerosis (EC) y mesangio. Se registraron variables clínicas (edad, hipertensión, índice de masa corporal) y bioquímicas (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, complemento C3 y C4, proteinuria en orina de 24 h), y se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por la fórmula Modification of Diet in Renal Disease de 4 elementos. La excreción urinaria de proteínas y los niveles de creatinina sérica al inicio del estudio fueron comparables entre los grupos.

El análisis estadístico se realizó en el software estadístico SPSS[®] v20.0 en español (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Los datos cuantitativos se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana con rango intercuartil según su distribución. Las diferencias de los datos cuantitativos se evaluaron mediante la prueba t de Student o prueba no paramétrica según la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson o de Spearman según la normalidad de los datos. Se realizó análisis de regresión logística entre la expresión de C4d y las variables creatinina sérica, proteinuria y TFGe, así como análisis de regresión multinomial entre expresión de C4d y variantes histológicas de GEFS. Todo valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

Se analizaron 20 muestras con GEFS, 4 para cada variante. En el momento de la BRP la edad fue de $38,8 \pm 18,6$ años, 65% sexo masculino, 8,7% hipertensos. La principal indicación de BRP fue el síndrome nefrótico en el 60% de los casos, seguido de proteinuria subnefrótica con un 20%. En el momento de la BRP, el promedio de hemoglobina fue de $14,8 \pm 2,9$ g/dL, urea $93,3 \pm 75,9$ mg/dL, creatinina $1,9 \pm 1,3$ mg/dL, proteinuria $5,4 \pm 4$ g/día y albúmina sérica $2,4 \pm 0,3$ g/dL; el resto de los datos demográficos, clínicos y patológicos se muestra en la [tabla 1](#). La mediana de la TFGe fue de 68,5 (rango 14-132,6) mL/min/1,73 m². En el momento de la biopsia renal, 6 pacientes (30%) presentaron disminución de la TFGe < 60 mL/min/1,73 m².

El porcentaje de positividad para C4d fue del 40% en CG, del 30% en EC y del 35% en mesangio. Al comparar las 8 muestras positivas a C4d frente a las 12 negativas se encontró diferencia solo entre la proteinuria por día ($p = 0,035$); el resto de las variables se muestra en la [tabla 2](#).

Ninguna muestra analizada mostró positividad conjunta en la expresión de C4d(-)/C1q(-)/C3(-); el 10% mostró positividad conjunta de C4d(+)/C3(+)/C1q(-); el 5% fue C4d(-)/C3(+)/C1q(-). El 20% fueron C4d(+)/IgM(+); finalmente,

el 10% de las muestras tenían positividad conjunta para C4d(+)/IgM(+)/C3(+).

La positividad para las variantes fue: clásica uno en CG y uno en EC, perihiliar ninguno en CG y uno en EC, celular 3 en CG y 3 en EC, tip uno en CG y uno EC, colapsante 3 en CG y 2 en EC. Al analizar el porcentaje de expresión entre las variantes no se encontraron diferencias estadísticas en la expresión de C4d ([fig. 1](#)).

La correlación entre la expresión de C4d en CG y EC fue significativa, así como para EC con atrofia tubular y fibrosis intersticial ([tabla 3](#)); sin embargo, no fueron significativas para C3, C4, TFGe y proteinuria en 24 h.

Se aplicó un modelo de regresión logística multinomial para buscar la asociación entre la expresión de C4d con las variantes de GEFS, el cual fue no significativo; así mismo, el modelo de regresión lineal para buscar la asociación entre la expresión de C4d con las variables clínicas TFGe y proteinuria de 24 h no fue significativo.

Discusión

Existen pocos estudios que analicen la expresión de C4d en GEFS. Nosotros reportamos que el 40% de las muestras analizadas tuvieron positividad para C4d en CG, lo cual es similar al 42,9% de positividad reportado por Drachenberg et al.⁸, pero menor a lo reportado por Van de Lest et al.⁷, quienes informan una prevalencia de un 73% de glomerulos positivos para C4d en 40 pacientes con mayor edad, proteinuria y con tratamiento previo, lo cual pudo influir en la diferencia de expresión.

Encontramos correlación entre la expresión de C4d en CG y proteinuria en orina de 24 h, lo cual apoya el daño glomerular causado por la activación del C4d y es similar a otros reportes^{9,10}. Recientemente, Chebotareva et al.¹¹ reportan mayor expresión de algunas proteínas en orina entre pacientes con GEFS que en pacientes con nefropatía membranosa; entre estas proteínas están algunas del complemento (C4b, C9, factor B e I) y una disminución en CD59, lo cual evidencia que un mayor daño está asociado a la activación del complemento.

En nuestro estudio, en el 35% de las muestras analizadas con GEFS se encontró expresión de C4d en mesangio, similar a lo reportado por Heybeli et al.¹²; este hallazgo fue reportado previamente en nefropatía membranosa, lo cual evidencia una activación local del complemento⁶.

En nuestro estudio, las variantes celular y colapsante mostraron mayor expresión de C4d en CG, lo cual es similar a lo reportado por Drachenberg et al.⁸ y Huang et al.¹³; estos últimos reportan mayor actividad en las variantes celulares que en las variantes tip y NOS.

Un resultado a destacar es la correlación positiva entre la expresión de C4d en CG y EC en 6 de las 20 muestras analizadas, lo cual mostró significación estadística y es similar a lo que exponen otros autores^{7,8}, recordando que estudios previos reportan que estos depósitos glomerulares de C4d pueden preceder al desarrollo de GEFS, lo que evidencia que la activación del complemento puede desempeñar un papel patogénico en su desarrollo⁷.

En biopsias de injerto renal, C4d se deposita en el endotelio vascular, siendo el mesangio el control interno. C4d tiene

Tabla 1 – Datos demográficos, clínicos y patológicos en global y para cada variante

Variable/variante GEFS	Total GEFS (n = 20)	Celular (n = 4)	Colapsante (n = 4)	Hiliar (n = 4)	NOS (n = 4)	Tip (n = 4)
Edad (años)	37,9 ± 16,7	48,2 ± 21,5*	43,5 ± 17,7	25,2 ± 4,9	45,7 ± 16	26,7 ± 7,8
Sexo hombre/mujer	14/6	1/3	4/0	3/1	2/2	4/0
Creatinina (mg/dL)	2,2 ± 1,2	2,9 ± 1,8	1,9 ± 0,1	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,9	2,3 ± 2,7
C3 (mg/dL)	123 ± 26,5**	106 ± 10,5**	134,5 ± 3,5	100,5 ± 6,3**	18,5 ± 16,2**	114,5 ± 7,7**
C4 (mg/dL)	28,9 ± 8	23 ± 1,7	40 ± 8,4	29 ± 2,8	28 ± 12,7	27,5 ± 6,3
Proteinuria (g/día)	5,4 ± 3,8	7,7 ± 4,7	6,6 ± 0,1	3,5 ± 3,7	2,7 ± 3,2	8 ± 5,5
TFGe (MDRD) en mL/min/1,73 m ² SC	59,8 ± 39,2	52,3 ± 64	41 ± 1,4	69 ± 15	55,5 ± 3,46	75,8 ± 80,3
Número de glomérulos por muestra	25,7 ± 16,3	30,7 ± 15,7	33,6 ± 23,2	14,5 ± 6,4	31,5 ± 25,6	22,5 ± 5,8
Número de glomérulos con esclerosis	9,7 ± 11,6	8,7 ± 3,9	23,6 ± 19,7***,****	3,25 ± 1,5****	12,6 ± 17,6	5 ± 6 (2-14)***
Porcentaje expresión C4d en capilares	8,25 (0-50)	15 (0-30)	12,5 (0-50)	0	12,5 (0-50)	1,2 (0-5)
Porcentaje expresión C4d en zonas de esclerosis	10,5 (0-50)	15 (0-30)	25 (0-50)	0	0	12,5 (0-50)
Porcentaje de atrofia tubular	16,5 (0-35)	17,5 (0-35)	18,7 (0-30)	20 (0-20)	18,7 (0-30)	7,5 (0-30)
Porcentaje de fibrosis intersticial	16,7 (0-35)	16,2 (0-35)	18,7 (0-30)	20 (0-20)	18,7 (0-30)	10 (0-30)

Se reportan medias ± desviaciones estándar y porcentajes (mínimo y máximo). En negrita, las correlaciones significativas. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SC: superficie corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

* p = 0,046 entre hiliar y celular.
 ** p < 0,05 entre variante NOS y variantes tip, perihiliar y celular.
 *** p = 0,01 entre colapsante y tip.
 **** p = 0,023 entre colapsante e hiliar.

Tabla 2 – Datos demográficos, clínicos y patológicos entre los casos C4d positivos y negativos

Variable/variante GEFS	C4d positivos (n = 8)	C4d negativos (n = 12)
Edad (años)	45,3 ± 16,1	32,9 ± 15,7
Sexo hombre/mujer	6/2	8/4
Creatinina (mg/dL)	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,2
C3 (mg/dL)	112,5 ± 15,6	129,1 ± 30,5
C4 (mg/dL)	28,7 ± 11,5	29 ± 6,3
Proteinuria (g/día)	8,1 ± 3,4	3,1 ± 3,1*
TFGe (MDRD) en mL/min/1,73 m ² SC	56,4 ± 47	64,8 ± 38,8
Número de glomérulos por muestra	25,7 ± 16,3	30,7 ± 15,7
Número de glomérulos con esclerosis	9,7 ± 11,6	8,7 ± 3,9
Porcentaje expresión C4d en capilares	8,25	15
Porcentaje expresión C4d en zonas de esclerosis	12,3	15
Porcentaje de atrofia tubular	16,5	17,5
Porcentaje de fibrosis intersticial	16,7	16,2

GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SC: superficie corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

* p < 0,05.

un enlace covalente que se une a las células cercanas donde se depositan los complejos inmunitarios y que le confiere una vida media más larga; por esto, C4d sirve como una huella de lesión tisular mediada por anticuerpos. La activación del complemento en GEFS es posiblemente a través de la vía clásica y alterna^{5,13}.

En nuestro estudio, ninguna muestra analizada mostró positividad en la expresión conjunta de C4d, C1q y C3, lo cual, citando a Gupta et al.¹⁴, podría interpretarse como sin actividad en la vía clásica del complemento, pero el 10% mostró positividad conjunta a C4d y C3 con C1q negativo, lo cual podría asumirse como una activación de la vía de las lectinas (una muestra fue variante colapsante y la otra celular). Solo el 5% mostró positividad para C3 con C4d con C1q negativo

(una muestra de la variante tip), lo cual muestra activación de la vía alterna del complemento. Sin embargo, no encontramos disminución o aumento en las concentraciones del complemento sérico de C3 y C4, pero sí con diferencias en las concentraciones de estos en la variante NOS, siendo diferente a lo reportado por Huang et al.¹³, quienes en una muestra de 70 pacientes con GEFS primaria reportaron un incremento en las concentraciones séricas y urinarias de C3a, C5a y C5b-9. Debemos mencionar que es un grupo con tratamiento previo, de los cuales el 61,7% mostraba recaída después de la remisión. En este sentido, Thurman et al.¹⁵ estudiaron a 19 pacientes con GEFS y reportaron que los niveles plasmáticos y urinarios de Ba (fragmento del complemento) se correlacionaron positivamente con el nivel de proteinuria, concluyendo que el sistema

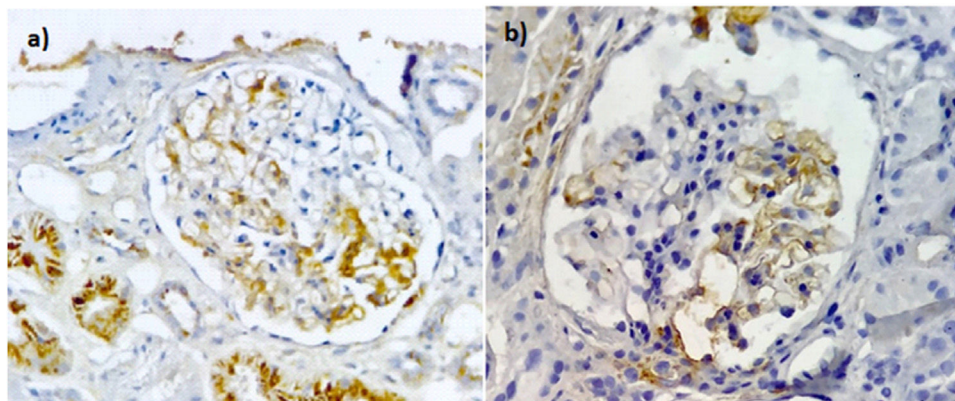


Figura 1 – Tinción de inmunoperoxidasa con anticuerpos anti-C4d en pacientes con GEFS. a) Positivo segmentario con intensidad moderada en el mesangio y células endoteliales de los capilares glomerulares con una distribución granular uniforme. Depósitos no específicos en el citoplasma de los túbulos. b) Positivo segmentario con intensidad moderada en el mesangio y células endoteliales de los capilares glomerulares, además C4d sin expresión en el endotelio de los capilares peritubulares. Imágenes $\times 40$.

Tabla 3 – Correlaciones de Pearson entre porcentaje de C4d en capilares glomerulares, zonas de esclerosis, TFGe, proteinuria, atrofia tubular y fibrosis intersticial en BRP con GEFS

Variables	Porcentaje de expresión de C4d en zonas de esclerosis	TFGe por MDRD (mL/min/1,73 m ² SC)	Proteinuria (g/día)	Porcentaje de atrofia tubular	Porcentaje de fibrosis intersticial
Porcentaje de expresión de C4d en capilares glomerulares	r = 0,536 p = 0,012	r = -0,56 p = 0,061	r = 0,581 p = 0,211	r = 0,262 p = 0,264	r = 0,28 p = 0,231
Porcentaje de expresión de C4d en zonas de esclerosis	-	r = -0,254 p = 0,381	r = 0,644 p = 0,061	r = 0,525 p = 0,031	r = 0,522 p = 0,032

En negrita, las correlaciones significativas.

BRP: biopsia renal percutánea; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SC: superficie corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

del complemento se activa en pacientes con GEFS primaria, y los niveles elevados de Ba plasmático se correlacionan con una enfermedad más grave.

Adicionalmente, reportamos que el 10% de las muestras tenían positividad para C4d, IgM y C3 con atrapamiento en capilares glomerulares; esto está dado por la naturaleza propia de IgM, la cual es un pentámero y, por lo tanto, tiene una mayor capacidad para activar el complemento que la IgG¹⁵.

Zhang et al.¹⁶, en 58 pacientes con GEFS primaria y depósito de IgM y C3, muestran respuestas terapéuticas desfavorables y peores resultados en función renal, lo que indica que el depósito de IgM y C3 podría implicar la progresión de la enfermedad a través de la activación del complemento. Sin embargo, Trachtman et al.¹⁷ evidencian que la IgM natural y el complemento no inician la lesión glomerular, sino que exacerban la lesión causada por otros factores y contribuyen a la progresión de la enfermedad. A diferencia de otros autores, no encontramos correlación entre la expresión de C4d en CG o EC con creatinina, TFGe y proteinuria.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como el hecho de ser unicéntrico y el tamaño de la muestra. El

abordaje diagnóstico por el clínico que motivó la toma de las BRP y el diagnóstico histopatológico, así como la clasificación de las diferentes variantes, se realizaron antes de la publicación de las nuevas guías KDIGO 2021¹⁸, dejando independientemente de la etiología responsable solo como GEFS. Además, tiene la limitante de no contar con pruebas genéticas de GEFS ni moleculares sobre la vía de la lectina y/o pruebas específicas confirmatorias para la vía alterna.

Sin embargo, tiene la fortaleza de que no se incluyeron pacientes con obesidad, diabetes, consumo de esteroides o enfermedades víricas. Consideramos que a futuro se requieren más estudios adicionales y prospectivos para valorar el posible significado en la parte clínica y pronóstico de la expresión de C4d en GEFS. Es probable que se deba redirigir el camino de la GEFS como una enfermedad más asociada a causas autoinmunes con depósito de C4d sin hipocomplementemia.

Conclusiones

La expresión de C4d en GEFS predominó en la variante celular y colapsante tanto en CG como EC, lo cual se traduce en

una activación del complemento tanto en la vía de las lectinas como en la vía alterna y es parte de la etiopatogenia. Sin embargo, se requieren más estudios para analizar su valor pronóstico en la función renal y con ello servir de base para establecer tratamientos enfocados contra las vías del complemento.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad de León, Guanajuato, México (CIIC133/2022).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Hladunewich MA, Cattran D, Sethi SM, Hayek SS, Li J, Wei C, et al. Efficacy of rituximab in treatment-resistant focal segmental glomerulosclerosis with elevated soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and activation of podocyte $\beta 3$ integrin. *Kidney Int Rep.* 2021;7:68–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.017>.
- De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:759–74, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017090958>.
- Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Agraz-Pamplona I, Carnicer-Cáceres C, Ramos-Terrades N, Ostos-Roldán E, et al. Treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: Options in the event of resistance to corticosteroids and calcineurin inhibitors. *Nefrologia.* 2013;33:448–61, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jan.11871>.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:368–82.
- Chandra P. C4d in native glomerular diseases. *Am J Nephrol.* 2019;49:81–92, <http://dx.doi.org/10.1159/000496059>.
- Espinosa-Hernández M, Ortega-Salas R, López-Andreu M, Gómez-Carrasco JM, Pérez-Sáez MJ, Pérez-Seoane C, et al. C4d as a diagnostic tool in membranous nephropathy. *Nefrologia.* 2012;32:295–9, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Feb.11224>.
- Van de Lest NA, Zandbergen M, Wolterbeek R, Kreutz R, Trouw LA, Dorresteyn EM, et al. Glomerular C4d deposition can precede the development of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2019;96:738–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.028>.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chandra P, Haririan A, Mendley S, Weir MR, et al. Epidemiology and pathophysiology of glomerular C4d staining in native kidney biopsies. *Kidney Int Rep.* 2019;4:1555–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.015>.
- Satyam, Kumar V, Bind MK, Misra V, Gupta A, Singh PA. Role of C4d in the diagnosis and prognosis of native renal diseases. *Indian J Nephrol.* 2022;32:97–103, http://dx.doi.org/10.4103/ijn.IJN_251_20.
- Son MJ, Park JW, Kim DK, Joo KW, Kim SG, Hwang YH, et al. Significance of C4d expression in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9:8215–22.
- Chebotareva NV, Vinogradov A, Brzhozovskiy AG, Kashirina DN, Indeykina MI, Bugrova AE, et al. Potential urine proteomic biomarkers for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12607, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232012607>.
- Heybeli C, Oktan MA, Yıldız S, Ünlü M, Celik A, Sarıoğlu S. Mesangial C4d deposition is independently associated with poor renal survival in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:650–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-01688-0>.
- Huang J, Cui Z, Gu QH, Zhang YM, Qu Z, Wang X, et al. Complement activation profile of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One.* 2020;15:e0234934, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234934>.
- Gupta N, Wakefield DN, Clapp WL, Garin EH. Use of C4d as a diagnostic tool to classify membranoproliferative glomerulonephritis. *Nefrologia.* 2017;37:78–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.011>.
- Thurman JM, Wong M, Renner B, Frazer-Abel A, Giclas PC, Joy MS, et al. Complement activation in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One.* 2015;10:e0136558, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136558>.
- Zhang YM, Gu QH, Huang J, Qu Z, Wang X, Meng LQ, et al. Clinical significance of IgM and C3 glomerular deposition in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1582–9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01190216>.
- Trachtman H, Laskowski J, Lee C, Renner B, Feemster A, Parikh S, et al. Natural antibody and complement activation characterize patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;321:F505–16, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00041.2021>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–276, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.