

Depósitos aislados de C_3 en mesangio

J. Ballarín*, P. Barceló*, J. Mora*, C. Gelpi**, F. Algaba*, J. L. Rodríguez*** y G. del Río*

* Fundación Puigvert. Barcelona. ** Servicio Inmunología. Hospital Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

RESUMEN

De un total de 119 glomerulonefritis mesangiales definidas por proliferación de células mesangiales y/o el aumento de matriz mesangial, 11 presentan depósitos aislados de C_3 en mesangio.

La forma de presentación más frecuente de estos pacientes es la hematuria macroscópica. Tres presentan un síndrome nefrótico desde el inicio o durante el período de observación. En un solo caso aparece una insuficiencia renal.

Es difícil, dado el corto período de observación, juzgar la evolutividad, pero están descritos en la literatura varios casos de evolución hacia la insuficiencia renal terminal. Estos depósitos plantean dos tipos de problemas diagnósticos: el de las otras causas de hematuria, y esencialmente la enfermedad de Berger, y el de las otras glomerulonefritis crónicas que pueden cursar con depósitos aislados de C_3 : glomerulonefritis aguda y glomerulonefritis membranoproliferativa. Datos de la literatura sugieren que puede tratarse de una entidad propia, secundaria a un factor circulante.

Palabras clave: **Glomerulonefritis mesangial. C_3 aislado en mesangio.**

ISOLATED C_3 MESANGIAL DEPOSITION

SUMMARY

Eleven out of 119 cases of mesangial glomerulonephritis defined by proliferation of mesangial cells and/or the increase of mesangial matrix, presented isolated deposits of C_3 in the mesangium. Macroscopic hematuria is the most common onset in these patients. 3 of them had a nephrotic syndrome from the beginning or during the period of observation. There was only one case of renal failure. It is rather difficult, considering the sort follow-up, to judge their evolution, but in the literature, several cases of evolution towards terminal renal failure, have been reported. Such an entity presents clinical and histological problems. The former: other causes of isolated C_3 deposits: acute glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. Some data in the literature suggest that it can be a separate entity secondary to a circulating factor.

Key words: **Mesangial glomerulonephritis. Isolated C_3 in the mesangium.**

Correspondencia: Dr. J. Ballarín.
Fundación Puigvert.
Cartagena, 340.
08025-Barcelona.

Recibido: 30-V-85.
En forma definitiva: 14-IX-85.
Aceptado: 30-IX-85.

Introducción

Depósitos aislados de C_3 en mesangio pueden estar presentes, aunque de forma infrecuente, en algunas glomerulonefritis (GN) primitivas.

En las GN agudas pueden persistir en biopsias tardías depósitos de C_3 en mesangio sin inmunoglobulinas, con pocos o sin depósitos en asas. En las GN membranoproliferativas I-III, y sobre todo II, pueden estar presentes estos depósitos también de forma aislada.

Más recientemente se han descrito estos depósitos en pacientes con hematuria macro y/o microscópica aislada o con proteinuria¹⁻⁶ y en el síndrome nefrótico por lesiones mínimas⁷.

Para algunos autores constituye una entidad propia⁸⁻¹⁰.

En un estudio retrospectivo de las glomerulonefritis mesangiales¹¹ hemos aislado 11 pacientes con estas características. Nos proponemos presentar sus datos clínicos, histológicos e inmunológicos.

Material y método

Durante el período comprendido entre 1977-1982 se practicaron en nuestro Servicio 418 biopsias renales. De éstas, 11 presentaron depósitos aislados de C_3 en mesangio.

La eliminación urinaria de proteínas se midió con la técnica de Biuret en orina recogida durante veinticuatro horas; el filtrado glomerular se determinó por el aclaramiento endógeno de creatinina, considerándose normal por encima de 80 ml/min.

Los niveles séricos de IgG, IgA e IgM se determinaron mediante inmunodifusión radial en placas comercializadas (Behring), estableciendo los valores normales sobre 200 controles sanos y aplicando dos desviaciones estándar a los valores medios. Los valores séricos de C_{1q} , C_4 y C_3 se dosificaron según el método de Mancini, utilizando antisueros mono-específicos. La determinación de inmunocomplejos circulantes se realizó mediante la técnica de polietilenglicol, que comporta una precipitación con PEG al 3,5 % e inmunodifusión radial frente a IgG, IgA, IgM y C_3 , con placas Behring.

El examen histológico se realizó en cortes de 3-4 micras previa fijación del tejido en paraformaldehído y tinciones con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson e impregnación argéntica de Jones. Para la inmunofluorescencia, las piezas se congelaron con isopentano en nitrógeno líquido utilizando sueros mono-específicos conjugados a fluorescencia anti-IgA, IgG, IgM, C_{1q} , C_3 y fibrinógeno, cuya especificidad fue comprobada.

Resultados

Datos clínicos y biológicos (tabla I)

El grupo estudiado está compuesto de 11 pacien-

tes, con un claro predominio masculino (10 hombres-una mujer). La edad media es de $20,7 \pm 10,7$ años (de siete a cuarenta y seis años). En siete casos, la forma de comienzo es de una hematuria macroscópica. Una revisión de empresa permite en dos casos un diagnóstico de hematuria microscópica y en uno de proteinuria con microhematuria. Un paciente debuta con síndrome nefrótico. En tres casos, la hematuria macroscópica ha seguido un cuadro amigdalar febril, en uno coincide con dolor lumbar de características atípicas y en dos aparece relacionado con el esfuerzo.

En todos los pacientes, el cultivo de orina es negativo. En los casos con hematuria se ha realizado un cultivo de BK que es siempre negativo, una urografía endovenosa, una cistoscopia en siete casos y una arteriografía en dos, siendo estas exploraciones normales. En todos los casos, la función renal es normal y no existe hipertensión arterial. Dos pacientes presentan un discreto descenso de C_3 , con C_4 siempre normal. En un solo caso se ha encontrado un aumento de la IgA sérica y en cinco pacientes de la IgM sérica (tabla II).

Microscopia óptica (tabla II)

La biopsia renal se ha realizado a los $1,61 \pm 20,4$ meses de la presentación de los síntomas.

En seis biopsias se han encontrado lesiones glomerulares leves: incremento de matriz mesangial en dos y proliferación mesangial en cuatro, que es segmentaria y focal en dos y difusa en los otros dos casos. En dos casos se evidencian depósitos fibrinoides en mesangio. En tres casos existía daño túbulo-intersticial leve, y en uno, discretas lesiones vasculares.

Cinco biopsias no tienen alteraciones en microscopia óptica.

Estudio en inmunofluorescencia (tabla III)

El depósito mesangial de C_3 es focal y segmentario en cinco casos y difuso en seis. Se acompaña en seis casos de depósitos de C_3 en asas. En cuatro casos se observan depósitos de C_3 en vasos intersticiales.

Evolución

El tiempo medio de evolución después de la biopsia renal es de $21,6 \pm 23,5$ meses.

Tres pacientes presentan síndrome nefrótico, uno desde el inicio de la enfermedad (paciente núm. 2), y en dos aparece durante el período de seguimiento (pacientes núms. 6 y 10). Dos de ellos (pacientes núms. 2 y 10) son tratados con corticoides. El primero ha presentado tres brotes, respondiendo siempre al tratamiento, y el segundo está en remisión a los catorce meses de la suspensión del tratamiento.

En siete casos persiste la hematuria microscópica; en cuatro, una proteinuria.

Tabla I. Datos clínicos y analíticos

Paciente	Sexo	Forma de comienzo	Edad	EN BIOPSIA RENAL				EVOLUCION				
				Hematuria	Proteinuria g/24 h.	Creatinina sangre mmol/l.	Tensión arterial	Tiempo	Proteinuria	Hematuria	Creatinina sangre	Tensión arterial
1	H	Hemat. macrosp.	20	+	0	80	140/80	—	—	—	—	—
2	H	Sínd. nefr.	7	—	3,4	60	100/60	60	0,4	—	60	110/70
3	H	Hemat. macrosp.	21	+	0	90	130/90	20	0	—	80	120/70
4	H	Hemat. microsp.	12	+	0	60	110/60	30	0	Intermitente	50	110/70
5	H	Hemat. macrosp.	12	+	0	70	130/70	9	0	+	70	120/80
6	H	Proteinuria	19	+	2,4	110	120/80	40	3,2	+	270	130/70
7	H	Hemat. macrosp.	26	+	0	90	130/80	52	(SN) neg.	+	100	130/85
8	H	Hemat. macrosp.	21	+	0,5	70	110/70	72	2,4	+	90	120/70
9	H	Hemat. microsp.	46	+	0,4	100	150/90	6	0,3	+	100	140/80
10	M	Hemat. macrosp.	24	+	4,3	90	120/70	21	neg.	—	80	120/70
11	H	Hemat. macrosp.	20	+	0	90	120/55	6	neg.	+	100	110/55

Un solo paciente con síndrome nefrótico evoluciona hacia la insuficiencia renal.

En ningún caso aparece hipertensión arterial.

Discusión

En un estudio retrospectivo previo¹¹ hemos presentado las glomerulonefritis mesangiales observadas en nuestro Servicio.

Se definen por un aumento mesangial, a costa de

la matriz, de la proliferación celular o de ambos, con lesiones segmentarias y focales, o sin ellas y sin alteraciones de la membrana basal¹². Once de estos casos presentan depósitos de C₃ en mesangio, sin inmunoglobulinas.

El cuadro clínico muestra en nuestra serie: predominio de la hematuria macro y/o microscópica aislada o con proteinuria mínima y síndrome nefrótico; es similar a los datos de la literatura.

Es frecuente el hallazgo de C₃ mesangial sin inmu-

Tabla II. Datos inmunológicos

Paciente	C ₃ mg %	C ₄ mg %	IgG mg %	IgA mg %	IgM mg %
1	96	31	968	263	102
2	—	—	—	—	—
3	79	37,8	1.555	204	66
4	100	46	1.023	120	166
5	115	39	1.122	42	105
6	69	49	1.210	253	155
7	60	26	924	220	242
8	140	65	—	—	—
9	78	82	891	360	232
10	117	43	1.056	150	214
11	51	26	1.023	216	268

Tabla III. Datos en microscopia óptica e inmunofluorescencia

	MICROSCOPIA OPTICA		INMUNOFUORESCENCIA		
	Glomérulos	Intersticio	C ₃ mesangio.	C ₃ asas	Vx intersticiales
1	N	N	+	-	-
2	PMD	N	+	+	-
	incr. mes.				
3	N	N	+	-	-
4	N	N	+	-	+
5	N	N	+	-	+
6	15% obleas, PMD Incr. mes. Dep. fibr.	Fibrosis leve Infiltrado	+	+	-
7	N	N	+	+	+
8	12% obleas 30% adher. cápsula PFS	Fibrosis leve	+	+	-
9	Obleas 10% 40% adher. cáp. PMD Depós. fibrinoides	Fibrosis leve Lesiones vasculares	+	+	-
10	N	N	+	+	+
11	N	N	+	-	-

N = normal; PMD = proliferación células mesangiales difusas; PMFS = proliferación células mesangiales focal y segmentaria; Incr. mesangial = incremento matriz mesangial.

noglobulinas en pacientes con hematuria aislada (tabla IV); también se ha descrito en pacientes con hematuria y proteinuria, proteinuria aislada o con síndrome nefrótico^{8, 9, 13}.

El diagnóstico de estos pacientes plantea dos tipos de problemas: el diferenciarlos de las otras causas con hematuria y de síndrome nefrótico desde el punto de vista clínico, y desde el punto de vista histológico, de las otras causas de depósitos aislados de C₃.

En los pacientes con hematuria, una vez descartada una causa urológica, hay que pensar esencialmente en una glomerulonefritis con depósitos de IgA^{14, 15} o con depósitos de otras inmunoglobulinas. En los casos presentados, el estudio en inmunofluorescencia muestra la presencia de C₃ aislado en mesangio.

En el síndrome nefrótico, para la mayoría de los autores, la presencia de inmunoglobulinas o comple-

mento descarta las lesiones mínimas; no es así para otras que incluyan en esta entidad las formas con depósitos de IgM y/o C₃^{16, 17}.

Se sabe que pueden existir depósitos de C₃ sin inmunoglobulinas en las glomerulonefritis agudas (GNA) y en las glomerulonefritis membranoproliferativas (GNMP) tipo I y II^{19, 20}.

Los depósitos de C₃ se pueden observar durante el curso de una glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Sólo pueden existir problemas en una forma incompleta con biopsia tardía (cuatro a seis semanas después del inicio de la enfermedad) cuando polinucleares intraglomerulares y «humps» han desaparecido. Los depósitos están habitualmente formados de IgG y C₃ de distribución parietal. En algunos casos, los depósitos de C₃ pueden persistir a largo plazo, y en biopsias tardías tienen una disposición mesangial. En estos casos cobra toda su importancia el interrogatorio para

Tabla IV. Depósitos e inmunofluorescencia en pacientes con hematuria aislada o con proteinuria mínima

	Pardo y cols. (2)	Van Der Putte y cols. (1)	Michael y cols. (3)	Orfila y cols. (4)	Ballarín y cols. (6)
Núm. de casos	44	24	31	173	64
IF neg.	14 (31,8%)	9 (37,5%)	4 (12,9%)	41 (23,7%)	20 (31%)
C ₃ mesangial aislado	10 (22,7%)	0	1 (3,2%)	31 (17,9%)	6 (9%)
IgM mesangial	9 (20,4%)	5 (20,8%)	8 (25,8%)	33 (19,1%)	7 (11%)
IgA mesangial	11 (25%)	10 (41,7%)	18 (58,1%)	68 (39,3%)	25 (33%)

descartar inmediatamente el síndrome nefrítico agudo.

La glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos aislados de C₃ se puede descartar fácilmente con los datos de la microscopia óptica, observando anomalías de la pared glomerular. No obstante, puede existir un problema diagnóstico en algunas formas focales de esta entidad.

Una vez descartada GNA y GNMP hay que establecer si el depósito de C₃ en mesangio es patológico. La presencia de C₃ a nivel arteriolar en el riñón normal es una eventualidad conocida²¹⁻²⁴. No es así a nivel glomerular, donde algunos autores lo han evidenciado²⁵ y otros no^{26, 27}. No obstante, en nuestra experiencia, así como en la literatura, el parénquima renal presenta frecuentemente alteraciones, y los estudios en microscopia electrónica muestran anomalías.

Es difícil llegar a una conclusión en cuanto al pronóstico de esta nefropatía, ya que el período de seguimiento es corto en nuestra experiencia, así como en la literatura^{4, 9}. Se atribuye a las glomerulonefritis mesangiales^{1, 28, 29} un pronóstico favorable, pero no hay que olvidar que una tercera parte de las glomerulonefritis con depósitos mesangiales de IgA evolucionan hacia la insuficiencia renal. Noel y cols. han presentado ocho pacientes con depósitos de C₃ en insuficiencia renal terminal¹⁰.

Los mecanismos fisiopatológicos permanecen desconocidos. La fijación aislada de C₃ permite evocar la activación de la vía alterna del complemento. Esta activación se podría producir a nivel de los receptores glomerulares del C₃ situados a nivel epitelial y mesangial³⁰, aunque para otros autores estos receptores son esencialmente epiteliales.

Noel presenta recientemente ocho pacientes con depósitos de C₃ que recidivan después del trasplante renal¹⁰. Esto apunta, según estos autores, hacia la individualización de este patrón de IF en una entidad propia, de la cual podría ser responsable un factor circulante.

Bibliografía

1. Van de Putte LBA, Brutel de la Riviere G y Van Breda Vriesman PJC: Recurrent or persistent hematuria. Sign of Mesangial immune-complex deposition. *New Engl J Med* 299:1165, 1975.
2. Pardo V, Berian MG, Levi DF y Strauss J: Benign primary hematuria. Clinicopathologic study of 65 patients. *Am J Med* 67:817, 1979.
3. Michael J, Jones NF, Davies DR y Tighe JR: Recurrent hematuria, role of renal biopsy and investigative morbidity. *Br Med J* 1:686, 1976.
4. Orfila C, Pieraggi MT y Suc JM: Mesangial isolated C₃ deposition in patients with recurrent or persistent haematuria. *Lab Invest* 43:1, 1980.
5. Baumelou A, Segonds A, Beaufils H, Durand D, Bec P, Lebon P y Guedon J: Intérêt de la biopsie rénale dans l'étude des hématuries microscopiques isolées. *Sem Urol Néphrol. Pitié-Salpêtrière*, Küss R, Legrain M ed. París, Masson, 160, 1981.
6. Ballarín J, Barceló P, Gelpi C, Algaba F, Rodríguez A, Covarsí A y Del Río G: Hématuries isolées, étude histologique et immunologique. *Néphrologie* 4:111, 1983.
7. Prasad DR, Zimmerman SW y Burkholder PM: Immunohistologic features of minimal change nephrotic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 101:345, 1977.
8. Girard JF, Nochy D, Laine JF y Bariey J: «Dépôts mésangiaux de C₃ et hématuries (abstr.)». *Néphrologie* 4:42, 1983.
9. Grekas D, Morley AR, Wilkinson R y Kerr DNS: Isolated C₃ deposition in patients without systemic disease. *Clin Nephrol* 21:270, 1984.
10. Noel LH, Droz D y Kreis H: Chronic Glomerulonefritis with isolated C₃ deposits: constant recurrence after renal Transplantation. IXth International Congress of Nephrology, 1984.
11. Ballarín J, Barceló P, Mora J, Gelpi C, Algaba F, Rodríguez JL y Del Río G: Glomerulonefritis mesangial idiopática. XV Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, 1983.
12. Hernando L, Egado J y Barat A: Glomerulonefritis mesangiales. En *Tratado de Nefrología* 737. Martínez-Maldonado M y Rodicio JL ed. Salvat. Barcelona, 1982.
13. Torras A, Bergadá E y Montolíu J: Glomerulonefritis con depósitos exclusivos de C₃ mesangial. XIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, 1981.
14. Berger J y Hinglais N: Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Néphrol* 74:694, 1968.
15. Orfila C, Pieraggi MT y Suc JM: Mesangial isolated C₃ deposition in patients with recurrent or persistent haematuria. *Lab Invest* 43:1, 1980.
16. Roy LP, Westberg NG y Michael AF: Nephrotic syndrome. No evidence for a role for IgE. *Clin Exp Immunol* 13:553, 1973.
17. Prasad DR, Zimmerman SW y Burkholder PM: Immunohistologic features of minimal change nephrotic syndrome. *Arch Path Med* 101:345, 1977.
18. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG y Gallo G: The long term course of post-streptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 80:342, 1974.
19. Bariety J, Druet P, Loirat P y Lagrue G: Les glomérulonéphrites pariéto-prolifératives. Etude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochemie de 49 cas, corrélations anatomo cliniques. *Path et Biol* 19:259, 1971.
20. Herdman RC, Pickering RJ, Michael AF, Vernier RL, Fisch AJ, Gewurz H y Good RA: Chronic glomerulonefritis with low serum complement activity. (Chronic hypocomplementemic glomerulonephritis). *Medecine* 49:207, 1970.
21. Velosa J, Miller K y Michael AF: Immunopathology of the end-stage kidney. *An J Path* 84:149, 1976.
22. Sinniah R: Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 36:276, 1983.
23. Larsen S: Glomerular immune deposits in kidneys from patients with no clinical or light microscopic evidence of glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 5:313, 1979.
24. Naish PF, Aber GM y Boyd WN: C₃ deposition in renal arterioles in the loin pain and haematuria syndrome. *Br Med J* 3:746, 1975.
25. Bloom PM, Filo RS y Smith EJ: Immunofluorescent deposits in normal kidneys (abstr.). *Kidney Int* 10:539, 1976.
26. Barceló P, Covarsí A, Ballarín JA, Rodríguez JL, Gelpi C y Del Río G: The isolated C₃ in the vascular pole in patients with primary hematuria. XIXth Congress of the European Dialysis and Transplant Association, 1982.
27. Chen BTM, Ooi BS, Tan KK y Khoo OT: Causes of recurrent haematuria. *Quart J Med* 41:141, 1972.
28. Kupor LT, Mullins JO y McPhaul JJ: Immunopathologic findings in idiopathic renal haematuria. *Arch Intern Med* 135:1204, 1975.
29. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R y Esparza AR: Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 39:21, 1978.
30. Peterson EE, Bhan AK, Schneeberger EE, Collins AB, Colvin RB y McCluskey RT: Glomerular human receptors in human renal disease. *Kidney Int* 13:245, 1978.