

MINI EDITORIALI

# C3 glomerulopathy: una rivoluzione nella classificazione delle glomerulonefriti



Cristiana Rollino

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. G. Bosco, Torino

Corrispondenza a: Cristiana Rollino; Divisione di Nefrologia, Ospedale S.G. Bosco, Piazza Donatore di Sangue 3, 10154 Torino; mail: [cristiana.rollino@libero.it](mailto:cristiana.rollino@libero.it)

## Abstract

La C3 glomerulopathy comprende la C3 glomerulonephritis, la Dense Deposit Disease, la nefropatia da Factor H-Related Protein 5 (CFHR5) e le glomerulonefriti acute protratte, anche se su queste ultime il dibattito è ancora aperto.

Caratteristica di queste nefropatie è la deposizione di C3, in assenza di immunoglobuline. Il pattern in microscopia ottica può essere proliferativo mesangiale o membrano-proliferativo.

Alla base della nefropatia c'è una disregolazione del funzionamento del complemento a causa di modificazioni acquisite (autoanticorpi anti-C3 convertasi -C3 Nephritic Factor-, anti-fattore H, I o B) o genetiche di alcuni fattori della via alterna (sono state rilevate mutazioni dei fattori B, H, I del complemento, delle proteine 1-5 correlate al fattore H).

Trattamenti mirati sono diretti al ripristino di fattori complementari mancanti con plasma o alla rimozione di anticorpi con plasmaferesi, oppure diretti al controllo del funzionamento del complemento: in particolare l'eculizumab, anticorpo umanizzato diretto contro il C5, si è dimostrato efficace in casi sporadici ed in una piccola casistica di uno studio pilota. La terapia con steroidi e immunodepressori è risultata inefficace.

Ulteriori studi su questa nefropatia definiranno meglio le caratteristiche e il trattamento più opportuno

Parole chiave: glomerulonefrite C3, glomerulopatia C3, nephropatia C3

## C3 glomerulopathy

C3 glomerulopathy includes C3 glomerulonephritis, Dense Deposit Disease, Factor H-Related Protein 5 (CFHR5) nephropathy and most atypical acute postinfectious glomerulonephritis.

The characteristic of this nephropathy is C3 deposits without immunoglobulins. Light microscopy pattern can be mesangial proliferative or membrano-proliferative. A dysregulation of complement is at the base of the disease: acquired changes (autoantibodies anti-C3 convertase -C3 Nephritic Factor-, anti-factor H, I or B) or genetic changes (mutations of factors B, H, I, or 1-5 Factor H-related proteins) are found.

Targeted treatments are directed towards replacement of lacking factors with plasma or to removal of antibodies with plasma exchange or towards control of complement functioning. In particular eculizumab, a humanized monoclonal antibody directed against C5, has been shown to have a favourable effect in anecdotal cases and in a small series of patients in a prospective study. Corticosteroids and immunosuppressive drugs are ineffective.

Further studies on this nephropathy will define characteristics and indicate the most suitable treatment options

Key words: C3 glomerulonephritis, C3 nephropathy, eculizumab

L'ultimo quinquennio ha portato una revisione della classificazione delle glomerulonefriti membrano-proliferative (GNMP) e l'introduzione della C3 glomerulopathy [1] [2] [3].

La C3 glomerulopathy raggruppa patologie glomerulari caratterizzate dalla presenza esclusiva di depositi di C3, in assenza di depositi di immunoglobuline.

Comprende la C3 glomerulonephritis (C3GN), la Dense Deposit Disease (DDD) - precedentemente definita anche GNMP tipo II -, la nefropatia da Factor H-Related Protein 5 (CFHR5) [4] ([full text](#)) [5]; inoltre Sethi sottolinea come le forme di GN acuta protratta abbiano caratteristiche sovrapponibili [6].

La C3GN può avere pattern di GNMP (con proliferazione subendoteliale e doppi contorni della membrana basale glomerulare) oppure di proliferativa mesangiale, proliferativa diffusa, crescentic GN, GN sclerosante [4] ([full text](#)) e, in microscopia elettronica, può presentare depositi in più sedi, mesangiale, subepiteliale o subendoteliale [4] ([full text](#)).

Le GNMP vengono quindi ora classificate in GNMP tipo I, quando coesistono i depositi di immunoglobuline a quelli di C3 in sede subendoteliale, e tipo III quando i depositi di immunoglobuline e C3 siano in sede subepiteliale e subendoteliale.

E' possibile che nuove future revisioni modifichino ulteriormente questa classificazione.

Caratteristica comune di queste nefropatie è la deposizione di C3, a causa di modificazioni acquisite o genetiche di alcuni fattori della via alterna. Nei pazienti affetti sono state rilevate mutazioni dei fattori B, H, I del complemento, delle proteine correlate al fattore H (CFHR 1-5) [3] e polimorfismi in alcuni alleli definiti a rischio -«Complotype of risk alleles»-, in particolare CH402 [3]. Le modificazioni acquisite consistono nella presenza di autoanticorpi, come il C3 Nephritic Factor (C3NeF), che stabilizza la C3 convertasi, o anticorpi anti-fattore H, I o B [3]. Il tutto induce una disregolazione del funzionamento del complemento.

Poiché esistono soggetti sani portatori di queste anomalie genetiche, si suppone che, perché si sviluppi la malattia, debba avvenire un secondo evento (*two hits hypothesis*) [2].

L'anomalo comportamento del complemento rende queste forme avvicinabili, sotto il profilo patogenetico e terapeutico, alla sindrome emolitico-uremica atipica.

Un corretto inquadramento nosografico e l'individuazione dell'anomalia sottostante può permettere l'applicazione di trattamenti mirati al ripristino di fattori complementari mancanti con plasma (risultato efficace in un caso di DDD - [7]Habbig-) o alla rimozione di anticorpi con plasmaferesi (efficace nel caso descritto da Krmar - [8]-), oppure diretta al controllo del funzionamento del complemento. La terapia con steroidi e immunodepressori è risultata inefficace in più studi ( [9] ([full text](#)) [10] ([full text](#)) [11] ([full text](#)), [12]).

I nuovi orizzonti terapeutici consistono quindi in un controllo dell'attività del complemento, possibile al momento con eculizumab (E), un inibitore del C5. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato, proveniente da linee di mieloma murino, diretto contro il C5. Questo anticorpo è stato sintetizzato in modo da presentare una regione variabile anti-C5 ibrida uomo-topo, una "hinge region" derivata da IgG2 umana e un tratto Fc proveniente da IgG4 umana che impedisce l'attivazione del complemento e il legame a recettori Fc [13] ([full text](#)).

L'anticorpo previene la formazione dell'anafilotoxina C5a e del Membrane Attack Complex (MAC).

L'E è stato utilizzato per ora solo in casi sporadici. Daina, in un paziente con DDD trattato per 5 anni con steroidi e poi con Rituximab, ha osservato la riduzione della proteinuria dopo avvio di E [10] ([full text](#)).

Vivarelli, in un caso di DDD, ha evidenziato la dipendenza della proteinuria dalla somministrazione di E e l'assottigliamento della membrana basale glomerulare in corso di terapia [13] ([full text](#)).

Mc Caughan, in un caso di recidiva di DDD dopo trapianto, dopo una terapia inefficace con steroidi, micofenolato, rituximab e plasmaferesi, ha ottenuto un miglioramento funzionale e della proteinuria dopo somministrazione di E [9] ([full text](#)).

Bomback, nell'unico studio prospettico con osservazione di un anno, ha trattato tre pazienti con DDD e tre con C3GN con E e ha osservato un miglioramento istologico in un caso, la scomparsa di proteinuria nefrosica in un altro caso e un miglioramento funzionale in altri due casi [11] ([full text](#)).

Purtroppo, non è per ora chiaro il criterio con cui individuare i pazienti da trattare con E: Bomback ha osservato una risposta favorevole nei pazienti con elevato MAC [11] ([full text](#)). Il C3NeF, che non correla con le fasi di attività, non sembrerebbe poter guidare la terapia, così come il C3.

Sarà importante seguire gli sviluppi degli studi futuri su questo gruppo di nefropatie per poter individuare i pazienti che possono beneficiare del trattamento con E o con nuove terapie dirette al controllo del complemento.

## Bibliografia

- [1] Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney international* 2013 Dec;84(6):1079-89
- [2] D'Agati VD, Bomback AS C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney international* 2012 Aug;82(4):379-81
- [3] Nester CM, Smith RJ Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy. *Clinical nephrology* 2013 Dec;80(6):395-403
- [4] Barbour TD, Pickering MC, Cook HT et al. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Jul;28(7):1685-93 ([full text](#))
- [5] Gale DP, de Jorge EG, Cook HT et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010 Sep 4;376(9743):794-801
- [6] Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney international* 2013 Feb;83(2):293-9
- [7] Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney international* 2009 Jun;75(11):1230-4
- [8] Krmar RT, Holtbäck U, Linné T et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clinical nephrology* 2011 Feb;75 Suppl 1:4-10
- [9] McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE et al. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012 Apr;12(4):1046-51 ([full text](#))
- [10] Daina E, Noris M, Remuzzi G et al. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *The New England journal of medicine* 2012 Mar 22;366(12):1161-3 ([full text](#))
- [11] Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 May;7(5):748-56 ([full text](#))
- [12] Servais A, Noël LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney international* 2012 Aug;82(4):454-64
- [13] Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *Journal of the*

American Society of Nephrology : JASN 2012  
Jul;23(7):1229-37 (full text)