

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

Nacidos con riesgo: fundamentos genéticos de la C3G



Dra. Beatriz Avilés Bueno |
Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga

¿Cuándo el riesgo coexiste?

CONFIDENCIAL

Declaración de conflictos de interés

He recibido honorarios por colaboraciones científicas por parte de: Novartis, Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sobi.

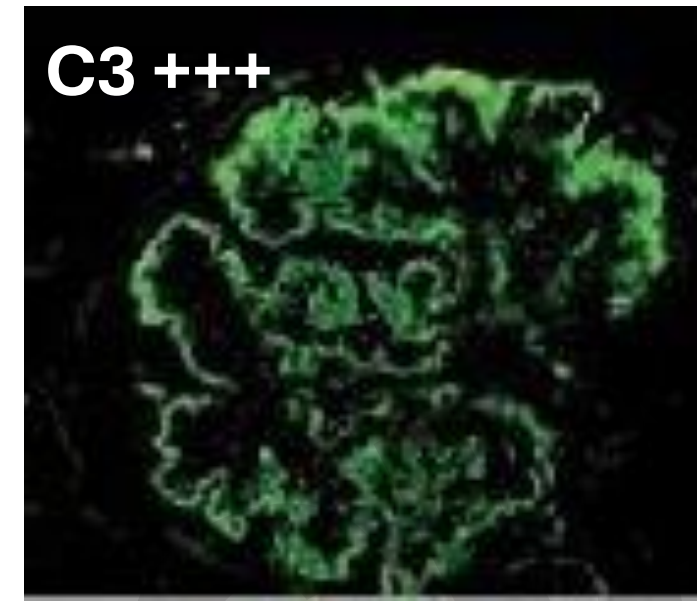
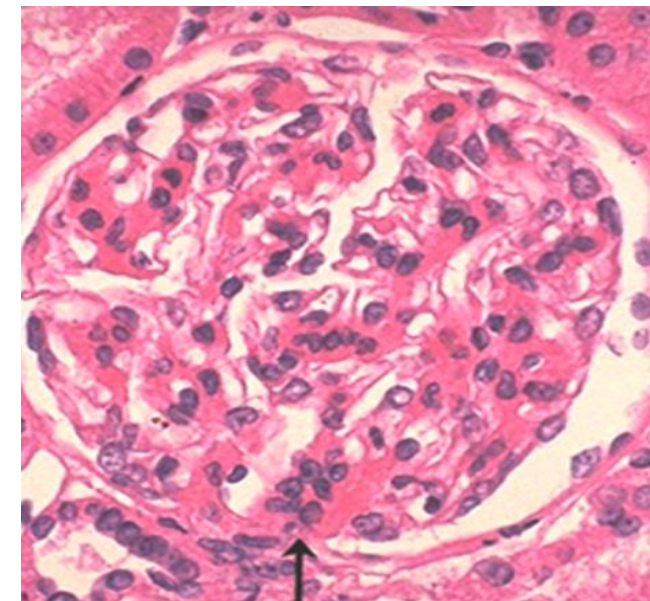
CONFIDENCIAL

Antecedentes | Dic 2017



18 años, Reside en Argentina
AP: Tiroiditis de Hashimoto

Debut: Amigdalitis aguda y hematuria macroscópica



GN proliferativa mesangial difusa

- Cr 1 mg/dL; CPC 1,5 mg/g; C3 y C4 normales; ANAs + 1/40 (DNAs, ENAs neg)

Tto:

Esteroides
Micofenolato sódico:
360 mg x 3
Losartan

Biopsia renal Argentina:

MO: 17 glom. Aumento de **cel mesangial**, paredes capilares finas. 1 lesión de GSSF. Cilindros hemáticos. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve.

IFD: 6 glom. Depósito **C3 mesangial y en pared capilares** de intensidad **3+**.

C1q: depósitos **mesangiales** y en pared capilar de intensidad **3+**.

ME: 2 glom. con incremento de matriz mesangial y células mesangiales

Membranas basales: la **lámina densa conserva su espesor, textura y contorno**. Depósitos electrondensos en **mesangio** que proyectan en algún sector hacia **subendotelio**.

Dx: GN Mesangial proliferativa difusa con depósito de C3 y C1q.



Nefrología Al Día. GN
Proliferativas. M Gloicoechea
UNC Kidney Center. Kidney
Health library

Antecedentes | 2020

- CPC 1,5 g/g, microhematuria persistente

20 años- Argentina

2ª Biopsia renal:

MO: 24 glom. **Incremento leve de celularidad y matriz mesangial.**

2 lesiones de GSSF. Paredes de capilares finas.

Atrofia tubulointersticial leve.

IFD: 8 glom. Depósitos difusos mesangiales granulares de **C3 de intensidad 3/4.**

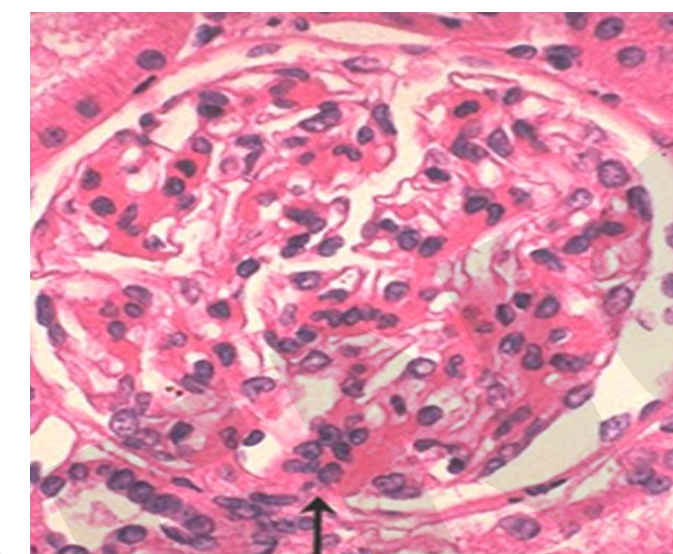
Depósitos mesangiales granulares difusos de **IgG de intensidad 1/4.**

Cadenas **kappa y lambda** depósitos granulares difusos mesangiales 2/4.

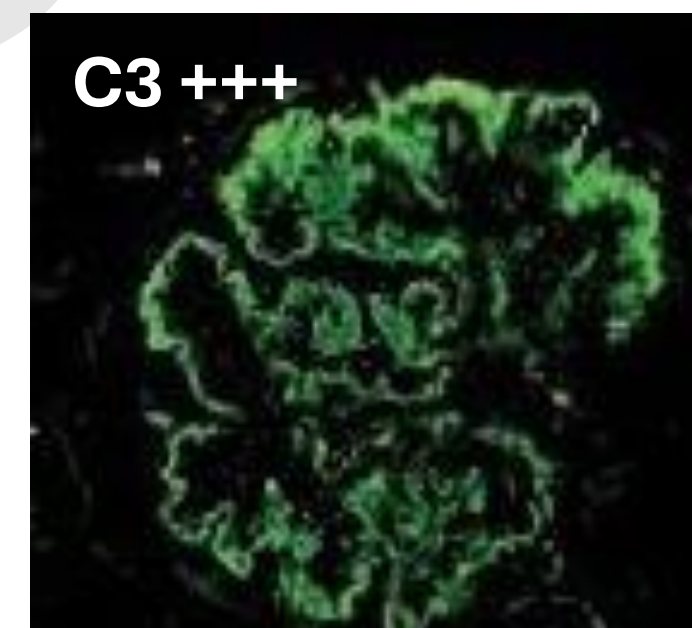
C1q: trazas mesangiales.

Inmunohistoquímica: **C4D positivo** granular mesangial y en pared capilar difuso.

Dx: glomerulopatía C3.



GN proliferativa
mesangial difusa



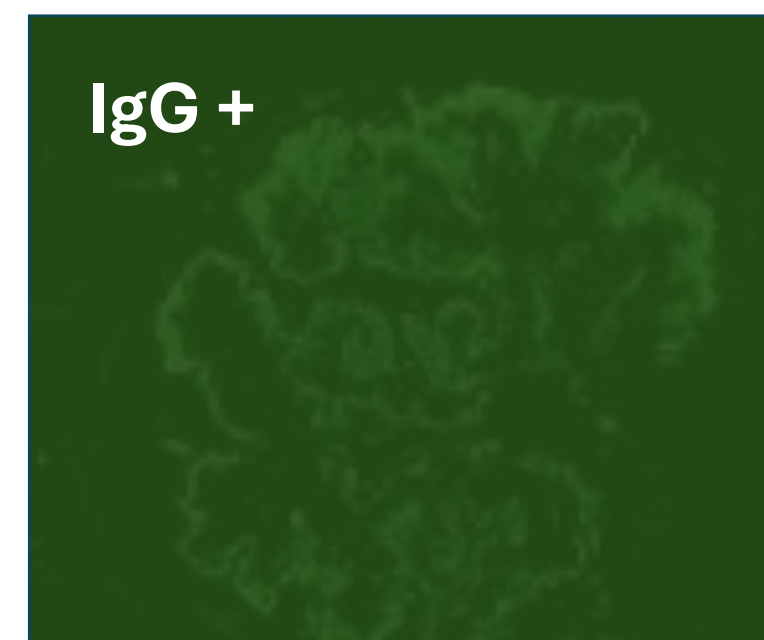
C3 +++



Kappa ++



Lambda ++



IgG +



C1q trazas

Dic 2023

Argentina

- CPC 1,5 → 2,2 g/g
- Feb: **C3:78 mg/dL**

Tto: stop MMF
antiproteinúrico

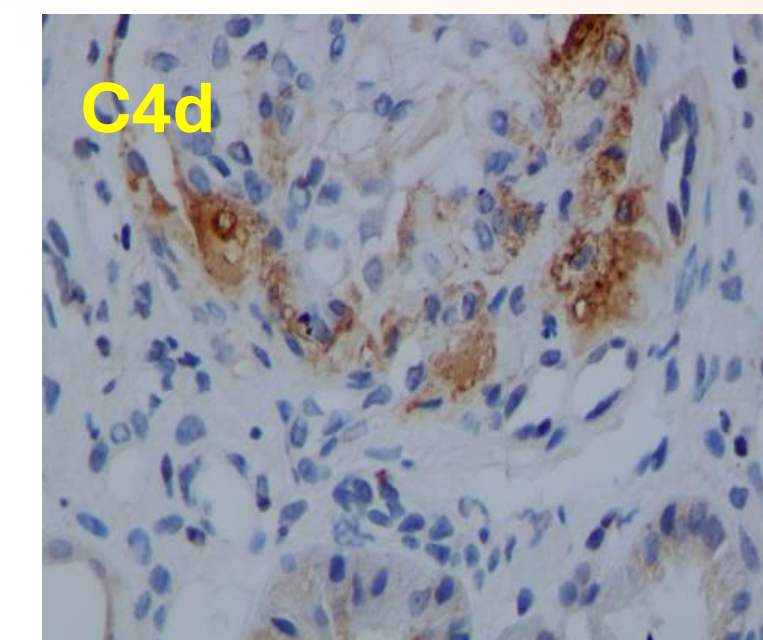
2024

23 años- España

Nefrólogo privado
(6 meses)

- CPC 1,7 g/g

Tto: antiproteinúrico



C4d

Evolución clínica-HRUMálaga

Febrero 2025

24 años

- Cr 0,9; FG 84 mL/min/1,73m²
- **CPC 2877 mg/g, sed 5 h/C.**
- Estudio inmunológico: normal, **ANAs + 1/40, DNAs ENAS neg, resto normal.**
- No monoclonalidad, cadenas ligeras normales.
- Serología VHB, VHC, HIV neg.
- **Crioglobulinas neg.**
- C3 95 ; C4 normal.
- TSH 5,5.

Tto: losartan, simvastatina, dapagliflozina, levotiroxina.

Fecha: 3 y 4 meses

- Cr 0,9 mg/g → 1,13 mg/dL FG 68 mL/min.
 - **CPC 5063 mg/g; hemat 2+.**
→ 3 semanas de Pred: 4613 mg/g.
 - **C3: 79; C4 35.**
 - Col LDL 73.
 - Estudio funcional (07/04/25): CH50; Factor I; FH, C3Nef: normales.
Factor B bajo : 19 (>22,5 mg/dL).
- Tto:
- **Prednisona: 40 mg/24h (1 mg/kg)**
 - **Micofenolato mofetil: 500 mg/12h**
 - Espironolona 25 mg/24h

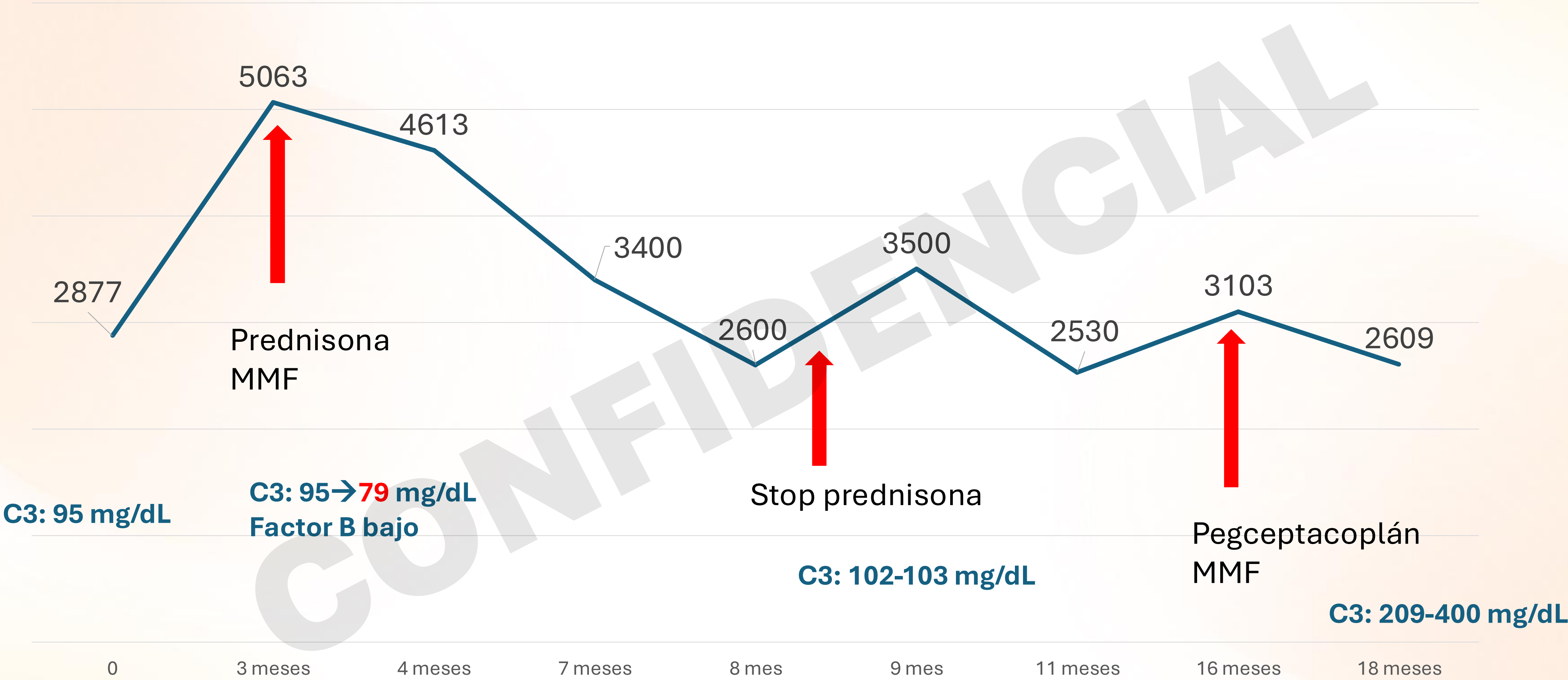
Fecha: 3 meses ago 25

- Cr 1,03; FG 76.
- **CPC 3,4 g/g.**
- **Alb 3,07.**
- Col LDL 96.
- **C3 y C4 normales.**

Tto:

- Pauta descenso de Pred hasta 15 mg/24h
- MMF 500 mg/12h

Proteinuria mg/g



Llega el estudio genético

Estudio genético del exoma clínico dirigido (captura CES) por secuenciación masiva (NGS)

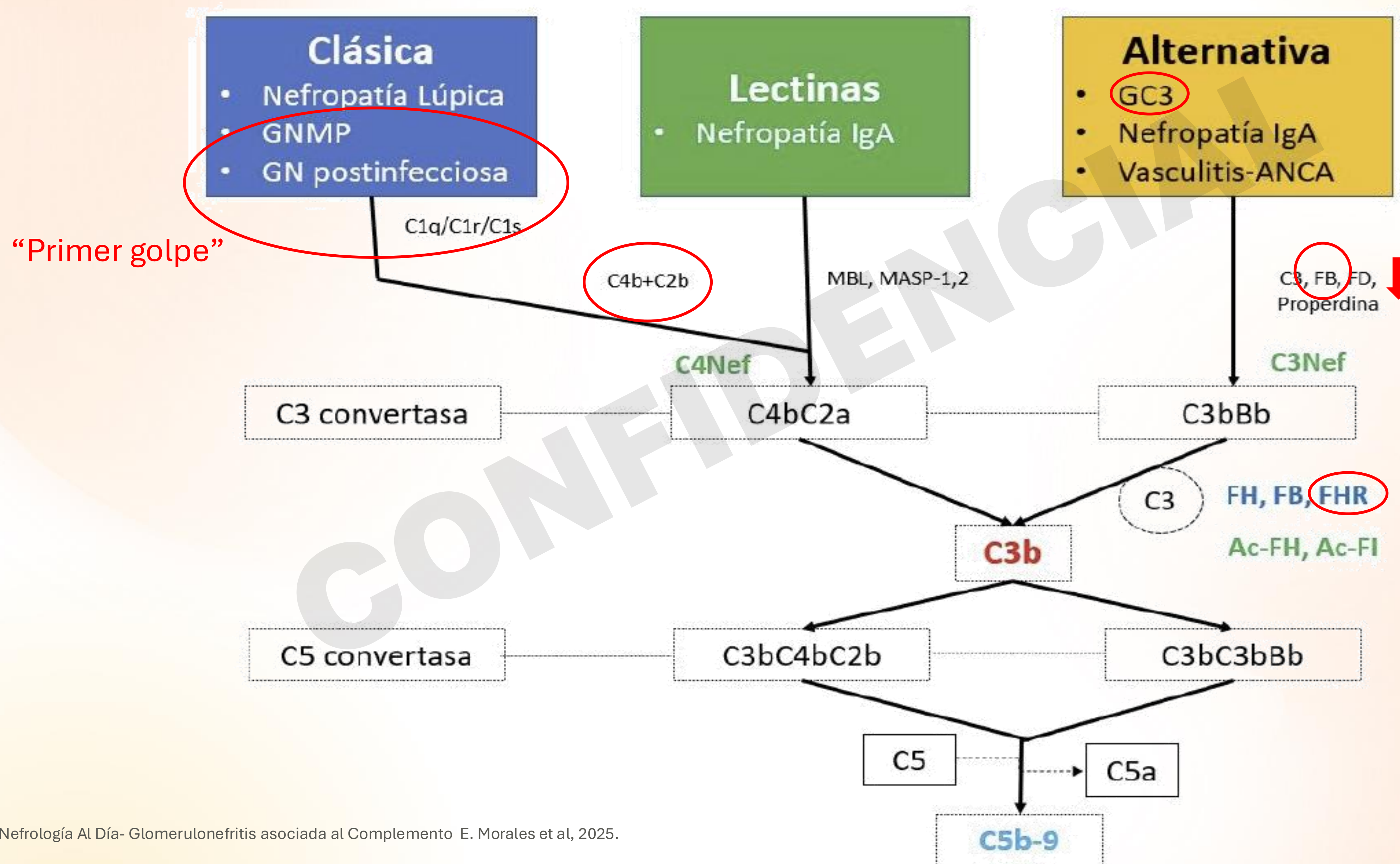
Se ha identificado la presencia de heterocigosis de la **variante de significado clínico incierto (VSI)** en el **gen *CFHR5*** NM_030787.4:c1411G>C p.(Gly471Arg) **autosómica dominante**. Cambio **tipo missense** que sustituye la Glicina por Arginina en la posición 471 de la proteína.

El predictor CADD estima que tendría un efecto probablemente patogénico de 17,54

Se ha identificado la presencia de heterocigosis de la **variante de significado clínico incierto (VSI)** en el **gen *COL4A3*** NM_000091.5:c.1360C>A p.(Pro454Thr) Autosómica Recesiva/Dominante. Cambio **tipo missense** que sustituye prolina por treonina en la posición 454 de la proteína.

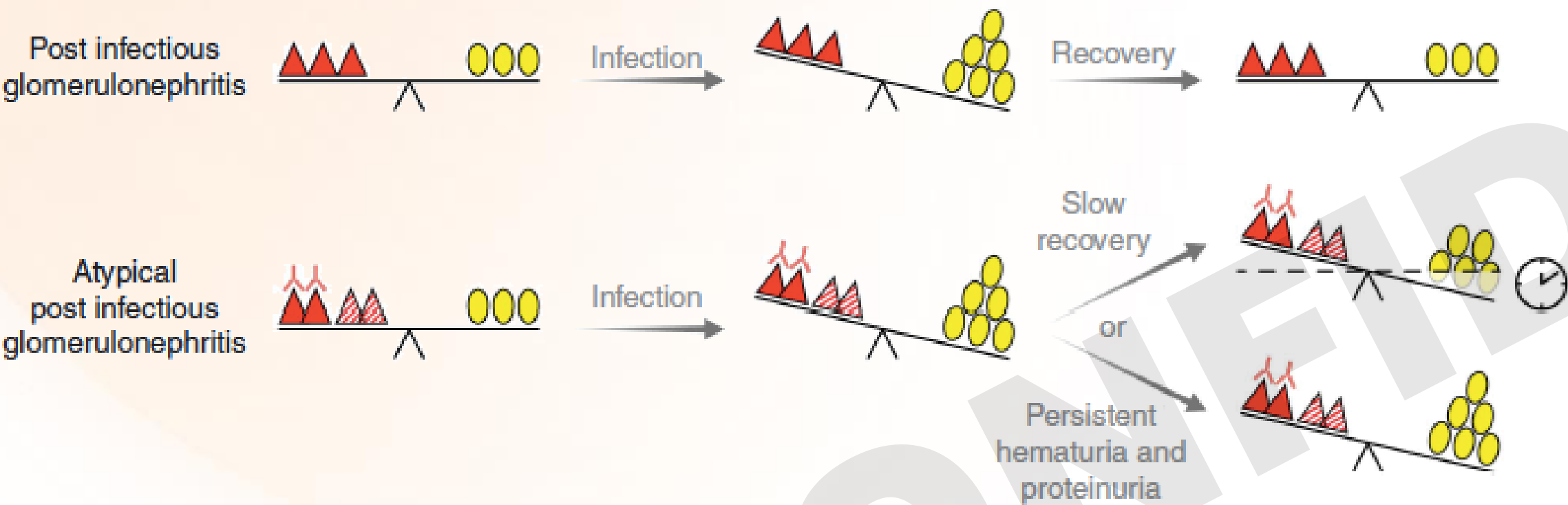
El predictor CADD estima que tendría un efecto patogénico de 22.0

Cascada el complemento



GN postinfecciosa atípica

Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement



“Las guías clínicas reconocen la similitud de la GNPI y la GNC3, pero no está claro si estas dos entidades son clínicamente distintas o representan un continuum”

Table 3| Complement abnormalities

Patient	CFH	CFHR5	FH antibodies ^a
1	c.2171delC, p.Thr724fsX, 725	No mutations	Negative
2	No mutations	c.646-647, AA > TT, p.Asn216Phe	Negative
3	No mutations	No mutations	Negative
4	No mutations	No mutations	Negative
5	No mutations	No mutations	Negative
6	No mutations	No mutations	Negative
7	c.3350A > G, p.Asn1117Ser	No mutations	Negative
8	No mutations	No mutations	Negative
9	No mutations	No mutations	Negative
10	c.1699A > G, p.Arg567Gly	No mutations	Negative
11	No mutations	No mutations	Negative

“None of these variants is reported in NHLBI Exome Sequencing Project, and current data suggest that rare variants such as those reported here make an important contribution to human phenotypic variation and disease susceptibility.”

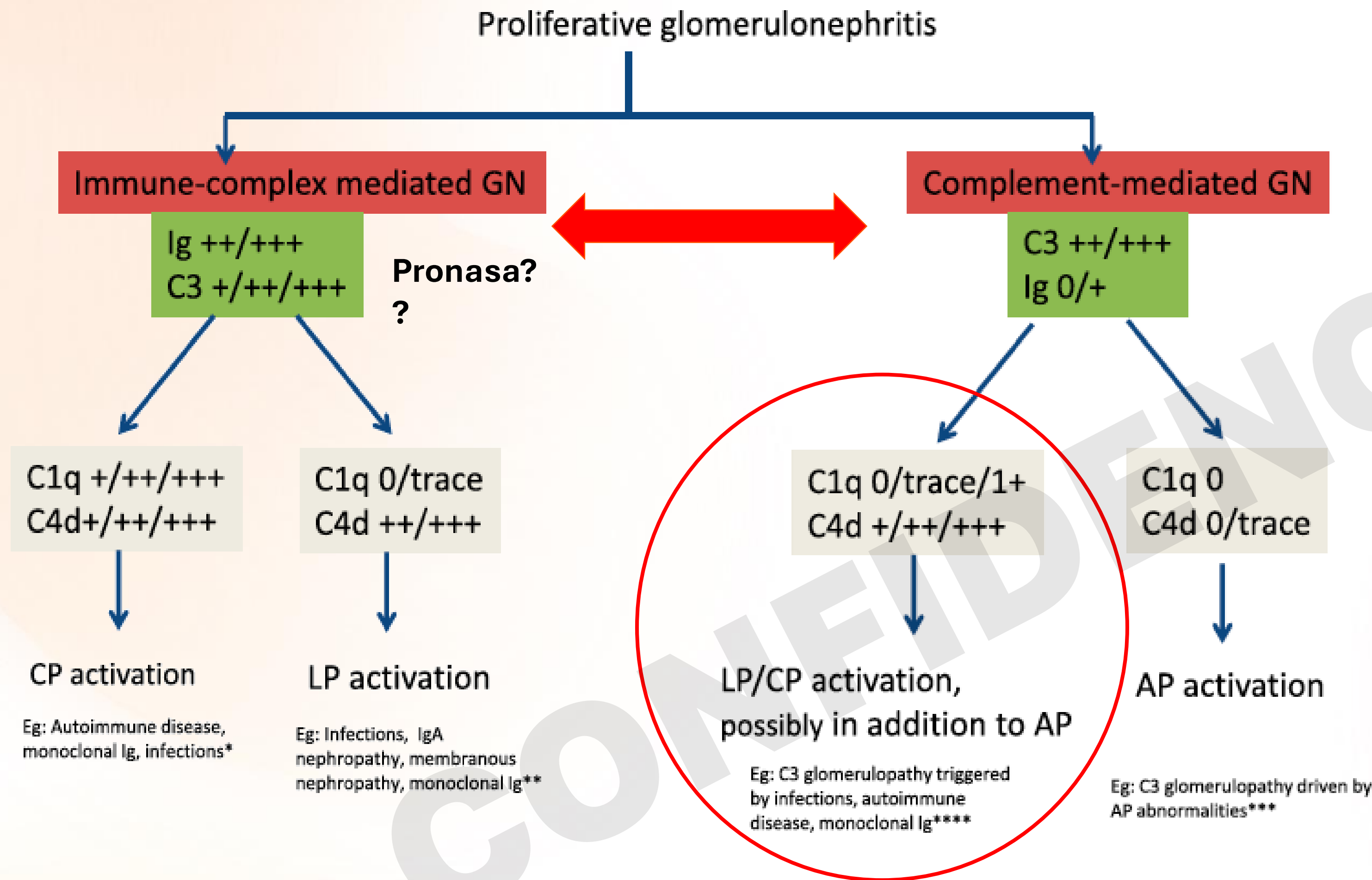
Evaluation of the significance of complement-related genes mutations in atypical postinfectious glomerulonephritis: a pilot study

Table 3 Rare coding variants in complement system genes

ID	Gender	Age of onset	Gene	Nucleotide change	Amino acid change	SIFT	Polyphen2	Mutation Taster	CADD
1	M	12	<i>MASP2</i>	c.1111G>T	p.Asp371Tyr	D	P	P	14.12
2	F	51	<i>MASP2</i>	c.1111G>T	p.Asp371Tyr	D	P	P	14.12
			<i>C8A</i>	c.1454G>T	p.Arg485Leu	D	P	P	12.54
3	M	13	<i>MASP2</i>	c.1111G>T	p.Asp371Tyr	D	P	P	14.12
			<i>CFH</i>	c.1652 T>C	p.Ile551Thr	T	D	N	13.01
4	M	26	<i>MASP2</i>	c.1111G>T	p.Asp371Tyr	D	P	P	14.12
			<i>CFI</i>	c.1196G>A c.1217G>A c.1241G>A	p.Arg399His p.Arg406His p.Arg414His	T	P	P	2.089
5	M	13	<i>MASP2</i>	c.464A>G	p.His155Arg	D	P	D	15.65
6	F	31	<i>CFH</i>	c.2509G>A	p.Val837Ile	T	B	D	0.822
			<i>CFHR5</i>	c.434G>A	p.Gly145Glu	T	B	P	0.011
			<i>CFHR3</i>	c.424C>T	p.Arg142Cys	D	D	P	13.96

D Damaging, *P* Probably damaging, *T* Tolerance, *B* Benign

50% pueden tener depósito de C4d (MASP2 implicado en la vía de las lectinas).
Pero la GN postinfecciosas atípicas:
No suelen presentar depósito de C1q, y cuando existe es de baja intensidad.
ME: TIENEN DEPÓSITOS SUBEPITELIALES EN LA BIOPSIA (“jorobas”).



Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis

Analizan 156 biopsias :
123 de GP C3 y 33 de GNMP por IC.
Rebiopsian **11 GNMP por IC**

3 han cambiado a GP C3

Solapamiento de la disregulación de la vía alterna y la vía de las lectinas en algunos casos de GP C3
¿Puede que en la primera biopsia no se detectaran “Igl ocultas” que hubiesen aparecido con técnicas de pronasa?

Genética



Padre:
Origen armenio
Monoreno congénito

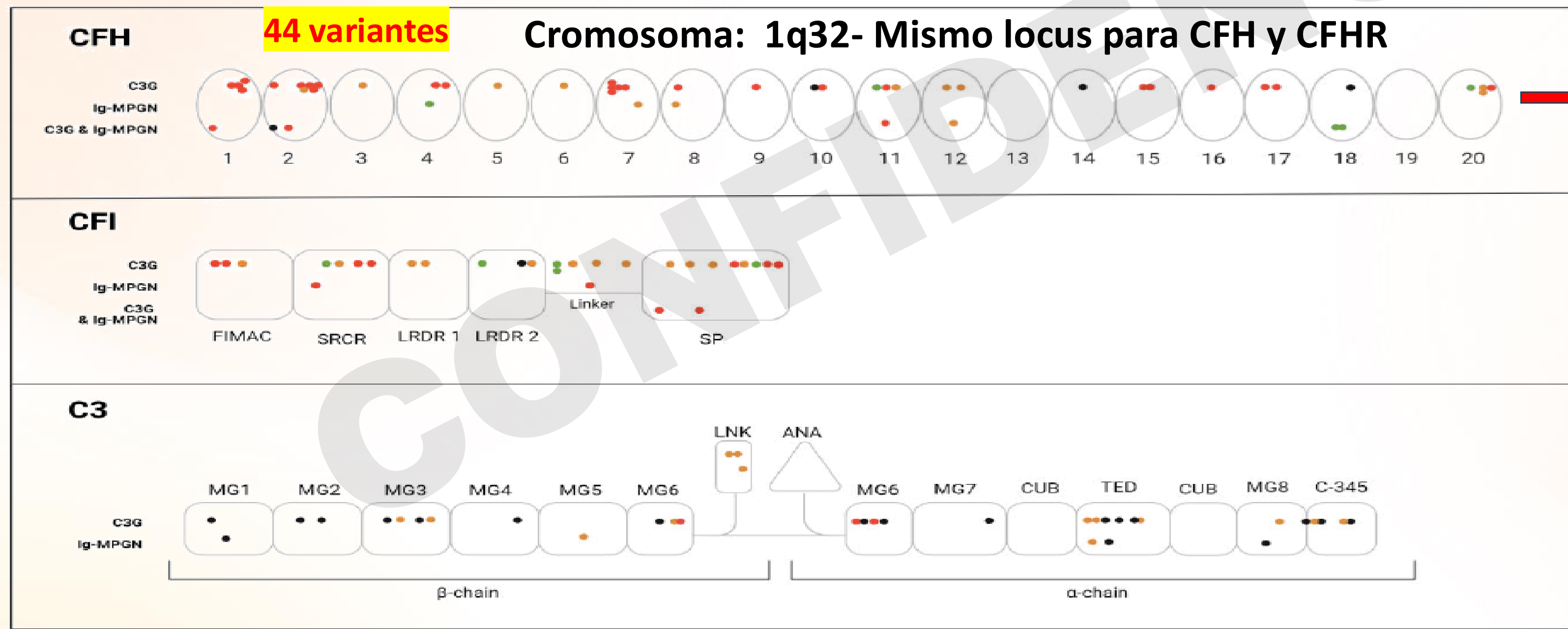
Se ha identificado la presencia de heterocigosis de la **variante de significado clínico incierto (VSI)** en el **gen *CFHR5*** NM_030787.4:c1411G>C p.(Gly471Arg) **autosómica dominante**. **Cambio tipo missense** que sustituye la glicina por arginina en la posición 471 de la proteína.

El predictor **CADD** estima que tendría un efecto probablemente patogénico de **17,54**.

Acquired and genetic drivers of C3 and C5 convertase dysregulation in C3 glomerulopathy and immunoglobulin-associated MPGN

Julia Roquigny^{1,2}, Marie-Sophie Meuleman¹, Carine El Sissy^{1,3}, Paula Vieira Martins³, Seppo Meri², Anna Duval^{1,4}, Moglie Le Quintrec⁵, Fadi Fakhouri⁶, Sophie Chauvet^{1,7} and Véronique Frémeaux-Bacchi^{3,4}

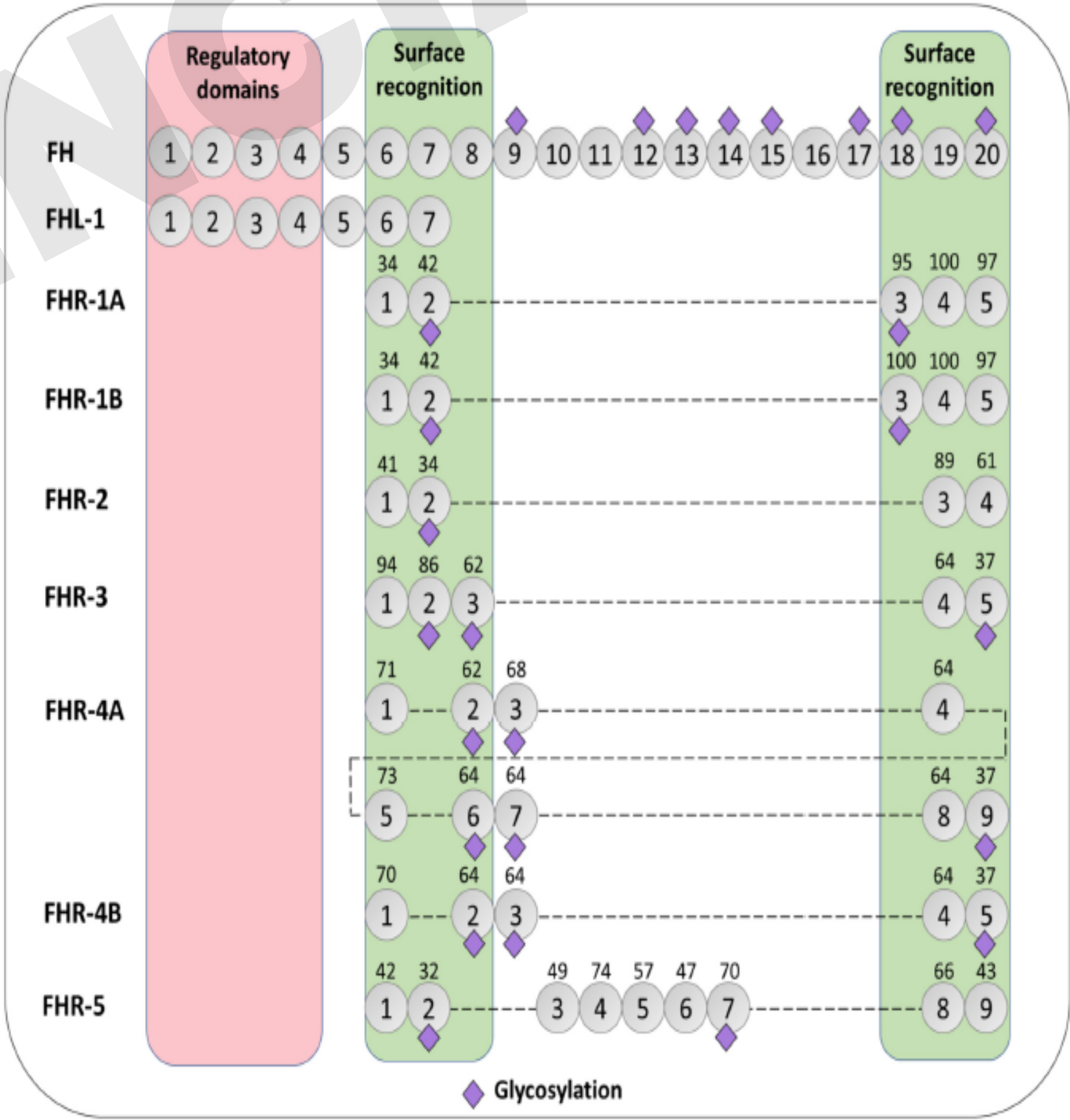
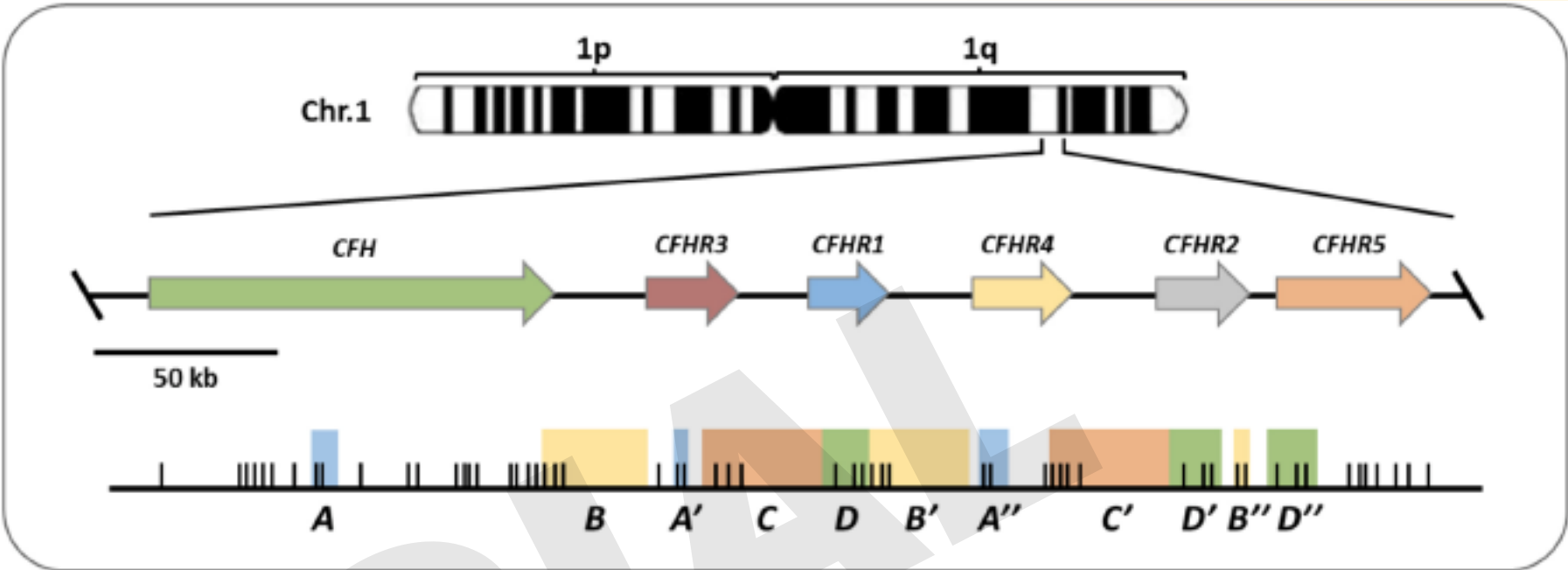
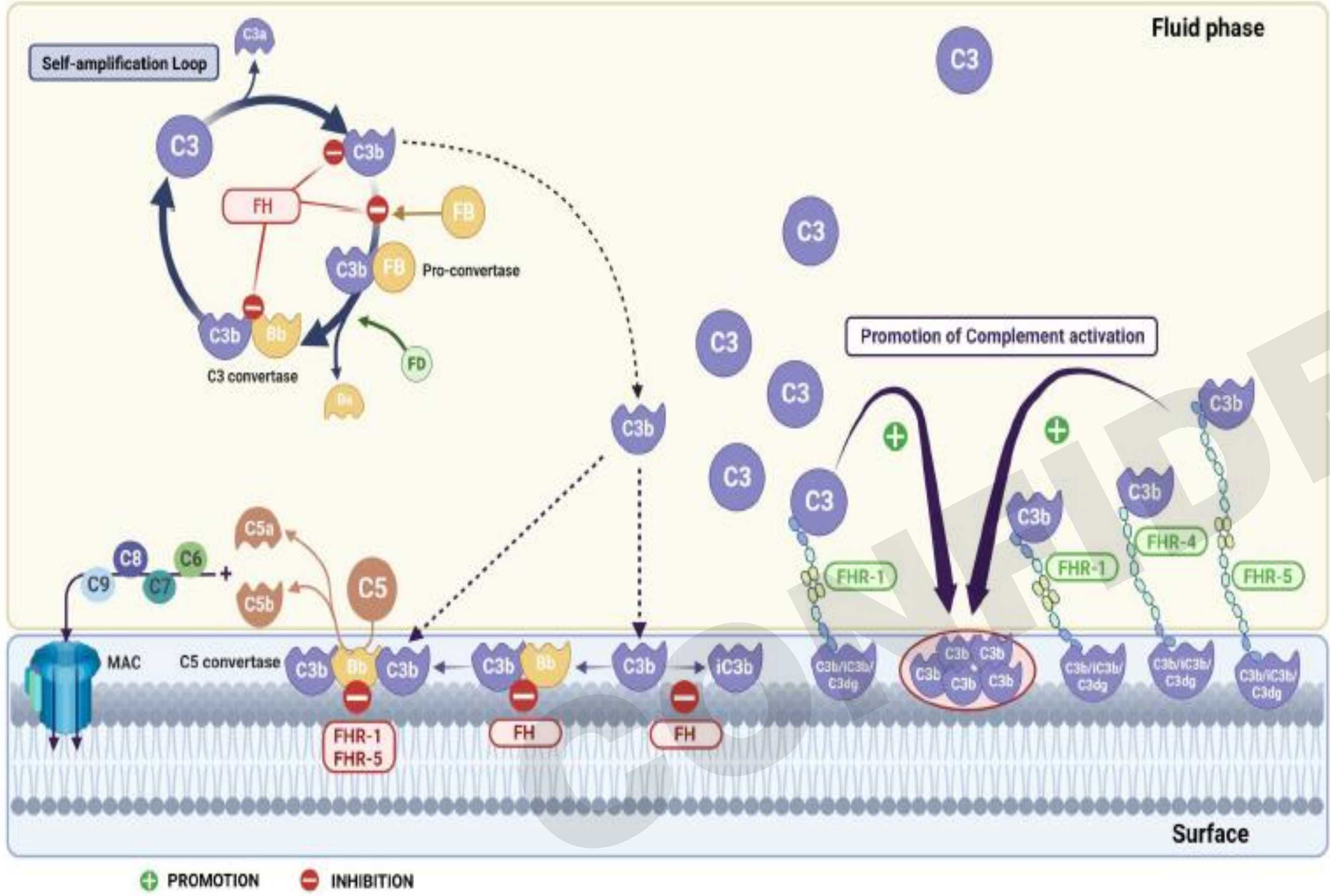
The C3G and Ig-MPGN associated **rare variants** identified in genes coding for complement proteins. Each dot represents the location of a rare variant in the domain of the corresponding complement.



4-22% de CPC3/ Ig-MPGN

“El predictor **CADD** estima que tendría un efecto probablemente patológico de **17,54**”

The variants without evidence of pathogenicity but with a predicted Combined Annotation Dependent Depletion score (**CADD**) >15 were considered “likely pathogenic”.



El locus génico **CFH-CFHR** comprende los genes **CFH** y **CFHR1-5**.



(B)

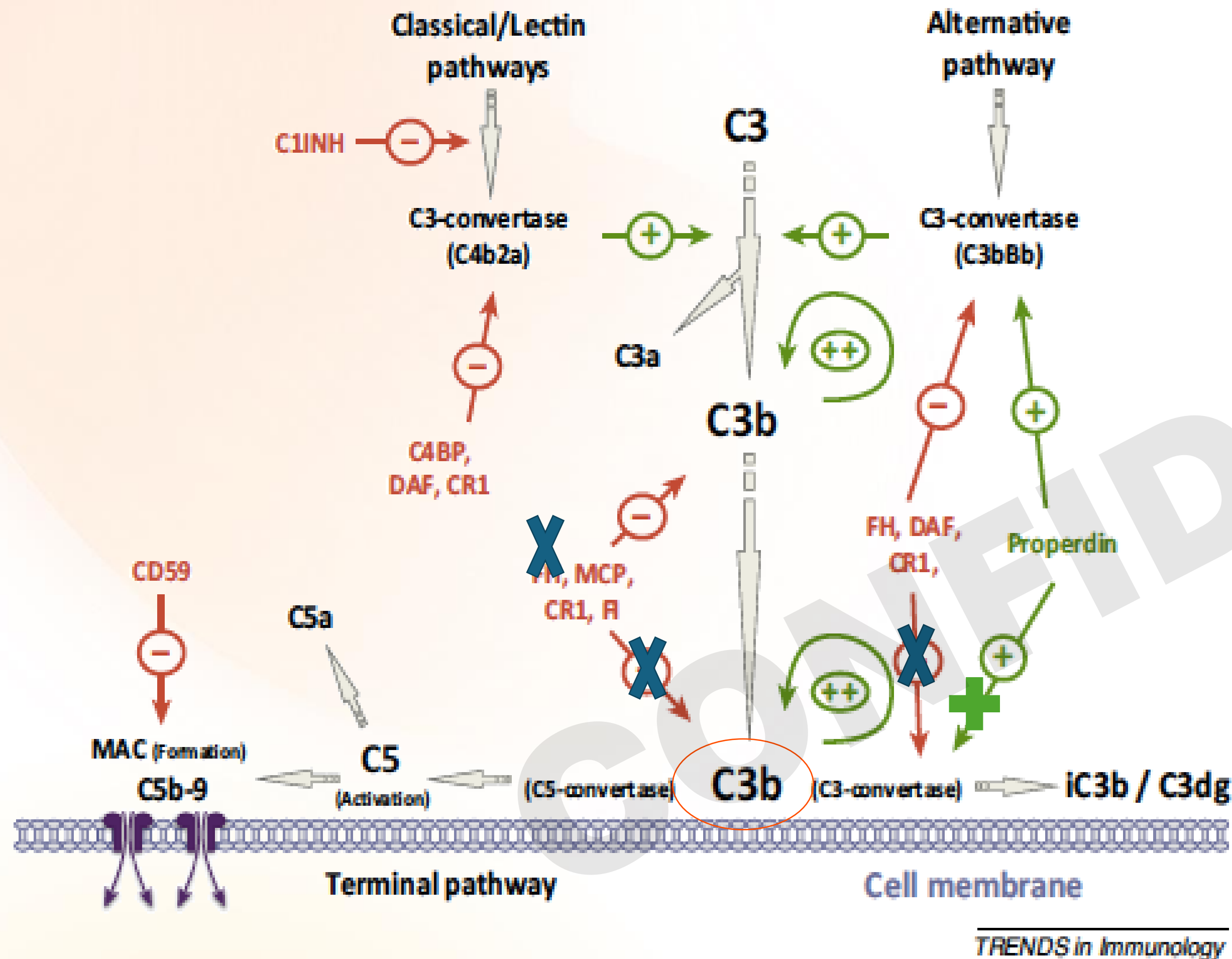
Recombination event	Expressed protein	Ref
	FHR5_{1,2}-FHR5 	29, 45,46
	FHR1_{1,4}-FHR1 	43
	FHR2_{1,2}-FHR5 	49
	FHR5_{1,2}-FHR2 	47
	FHR1_{1,2}-FHR5 	44
	FHR1_{1,2}-FHR1 	48

Reordenamientos cromosómicos que generan deleciones, duplicaciones e inversiones de los genes de **CFHR**.

Formación de **proteínas FHR híbridas**.

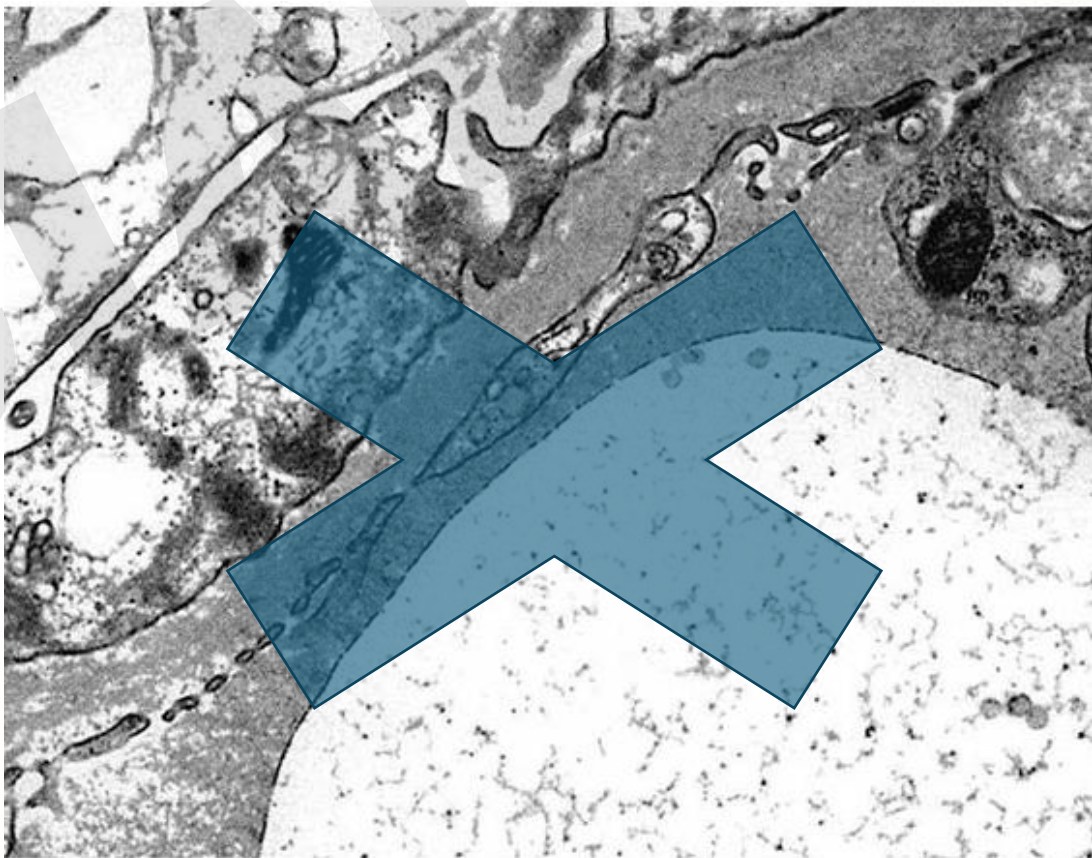
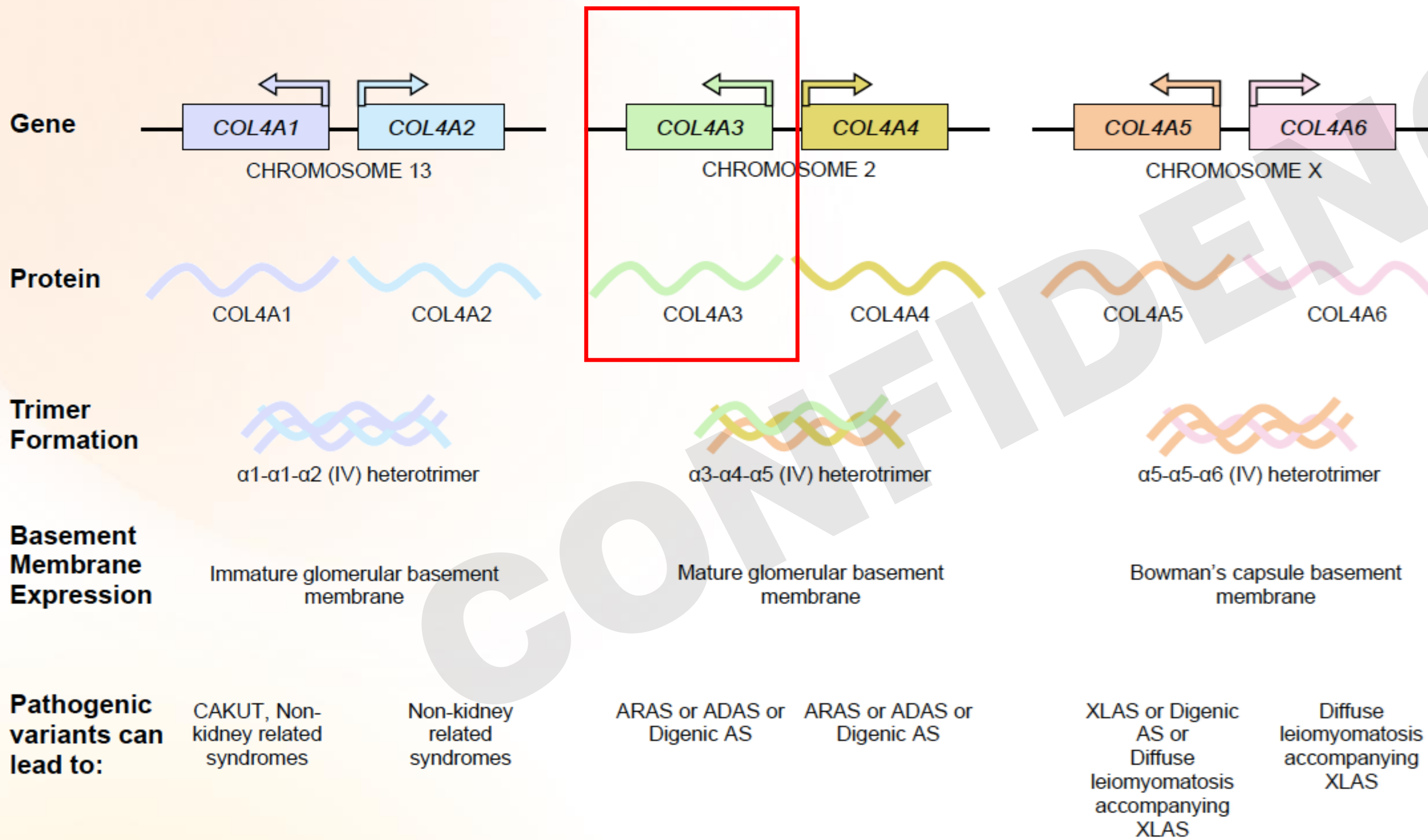
- Subtipo endémico de **glomerulonefritis por C3 (C3GN)** descrito en Chipre: denominado **nefropatía por CFHR5** asociado a una proteína híbrida FHR5 originada por una **duplicación interna de sus dos primeros dominios SCP**.
- Deleciones o duplicaciones en dominios de dimerización para formar complejos multiméricos como **FHR1₁₋₄-FHR1**, **FHR2_{1,2}-FHR5**, **FHR1₁₋₃-FHR5** y **FHR1₁₋₂-FHR1**.

Fisiopatologías probables FHR5 anómalas



- Desregulación del complemento a nivel de la **superficie celular donde compete con FH con su función reguladora.**
- Incremento de su afinidad por **C3b opsonizada favoreciendo la formación de convertasa de C3**
- Favorecen el reclutamiento de más C3b en la superficie celular
- Complejos multiméricos de FHR5 (**FHR2_{1,2}-FHR5** y **FHR5_{1,2}-FHR5**): Potencian el reclutamiento de **properdina** cuando se encuentran anclados a la superficie celular, lo que promueve la amplificación local de la activación del complemento.

Se ha identificado la presencia de heterocigosis de la **variante de significado clínico incierto (VSI)** en el **gen COL4A3** NM_000091.5:c.1360C>A p.(Pro454Thr) autosómica recesiva/dominante. Cambio **tipo missense** que sustituye prolina por treonina en la posición 454 de la proteína. El predictor CADD estima que tendría un efecto patológico de 22,0.



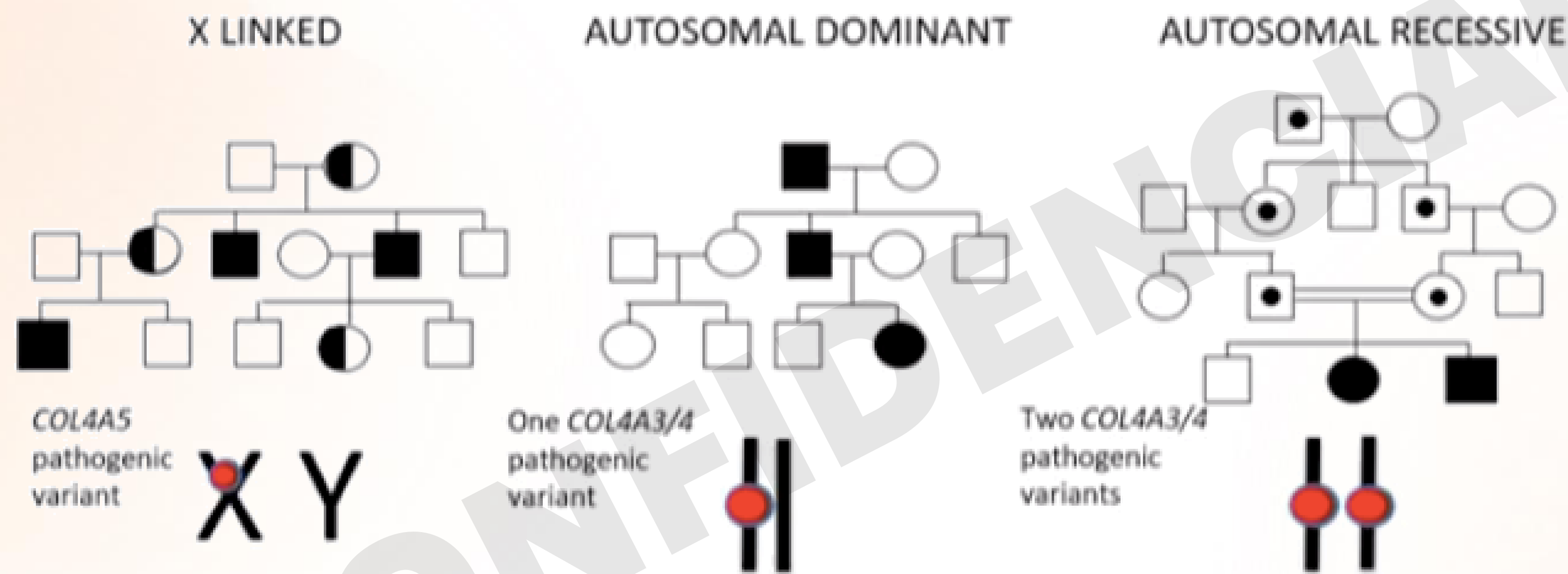
Fragmentación y laminación de la lámina densa

ME: 2 Glom con incremento de matriz mesangial y células mesangiales

Membranas basales: la lámina densa conserva su espesor, textura y contorno.

Depósitos electrondensos en **mesangio** que proyectan en algún sector hacia **subendotelio**.

Heterozygous pathogenic *COL4A3* and *COL4A4* variants (autosomal dominant alport síndrome) are common, and not typically associated with end-stage kidney failure, hearing los, or ocular abnormalities

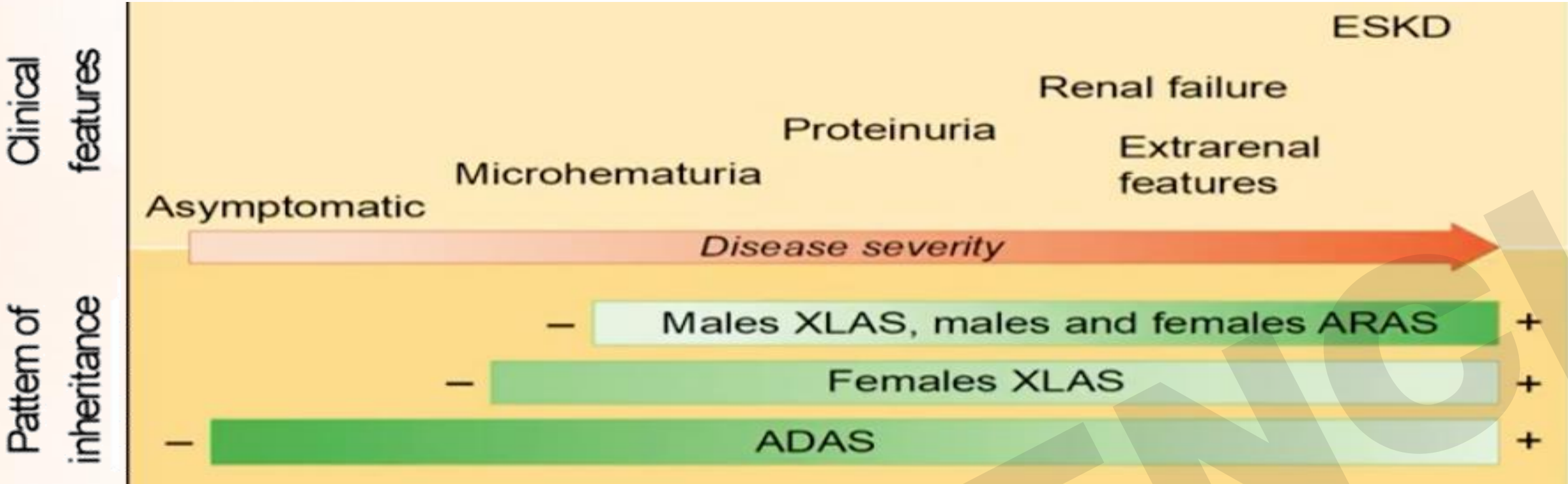


Risk ESKD	90% males by 40 y 20% females by 60 y	60y : <3% 80y : ≈3%	50% before 30 y
Extrarenal features	+++	-	+++
Prevalence	1/2300	1/106?? 1% de la población	<1% overall AS??

x20

Adaptado de Savige J, Kidney Int Rep 2022.

AS has a wide phenotypic spectrum



$\alpha 3-\alpha 4-\alpha 5$ (IV) Expression	Some expression		No expression
Variant	Missense	Splice site	High impact: protein truncating, nonsense, frameshift, deletion, rearrangement
AS Subtype	ADAS Females with XLAS		ARAS Males with XLAS

Mild Severe

Clinical Manifestations	Microscopic hematuria	Albuminuria with some macroscopic hematuria attacks possible; eye deformities and hearing loss may begin	Albuminuria and hematuria worsen; eGFR declines; eye deformities and hearing loss worsens	Kidney failure
Electron Microscopy Pathology	Some GBM thinning and splitting may be observed	GBM begins to thicken; splitting may worsen	GBM has a basketweave appearance; Some glomerulosclerosis and foot process effacement may be visible	Severe GBM abnormalities; extreme glomerulosclerosis and foot process effacement

Mild Severe

Variantes en heterocigosis en *COL4A3/A4*. Expresión fenotípica extremadamente variable



Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome – 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN

Roser Torra^{1*}, Beata Lipska-Ziętkiewicz^{2,3*}, Frederic Acke⁴, Corinne Antignac⁵, Jan Ulrich Becker⁶, Emilie Cornec-Le Gall⁷, Albertien M. van Eerde⁸, Nicolas Feltgen⁹, Rosella Ferrari¹⁰, Daniel P. Gale¹¹, Oliver Gross¹², Stefanie Haeberle¹³, Tanja Włodkowski¹³, Laurence Heidet¹⁴, Rachel Lennon¹⁵, Laura Massella¹⁶, Rezan Topaloglu¹⁷, Kristina Pfau¹⁸, Maria del Prado Venegas Pizarro¹⁹, Heidi Zealey²⁰ on behalf of **ERKNet, ERA Genes&Kidney and ESPN WG** Hereditary Kidney Disorders groups

- Variantes mono-alélicas patogénicas de *COL4A3/A4* **se comportarían como factores de riesgo** y de progresión de enfermedad renal más que como agentes causantes.
- Pueden **modificar la evolución de la ERC en poblaciones de mayor** edad que presentan otras comorbilidades y donde la evolución natural ya es de por sí peor en varones.
- Confieren un aumento modesto y variable de riesgo de enfermedad renal.
- Se asocian con poca frecuencia a manifestaciones extrarenales: ojos, oídos.
- Se manifiestan por microhematuria y hematuria

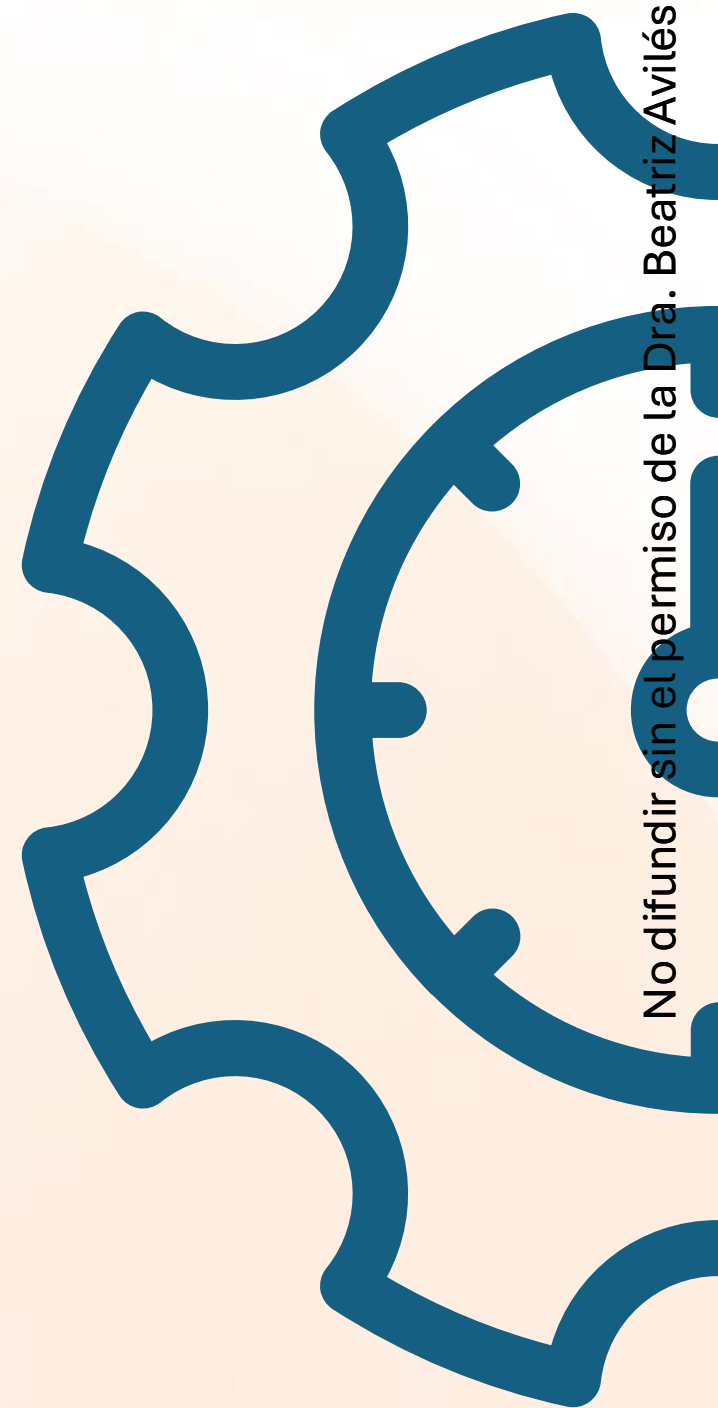
“A kidney biopsy is suggested in an individual with a P/LP *COL4A3/4/5* variant if the onset of nephrotic syndrome is abrupt or the degree of proteinuria does not match the expected clinical presentation of the disease.”

Estamos pendientes del estudio
genético de su padres... y de la
evolución del tratamiento con
pegcetacoplán

Pregunta 1

Desde el punto de vista fisiopatológico, ¿cuál sería el diagnóstico más probable que nos plantearíamos en este caso?

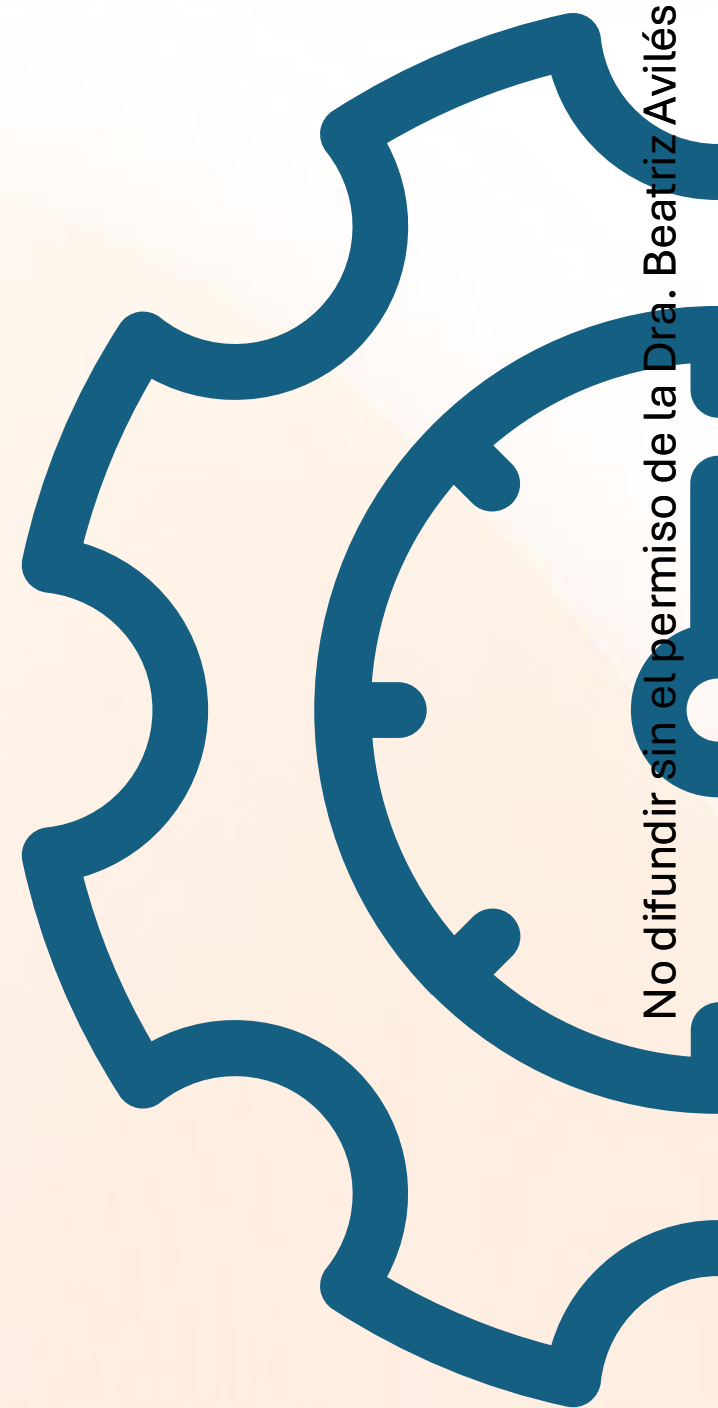
- A. Nos encontramos ante una glomerulonefritis C3 que presenta activación de la vía alternativa y de la vía clásica/las lectinas. Quizás mediada por IC de inicio.
- B. Se trata de una glomerulonefritis C3 con proteinuria persistente por lesiones crónicas.
- C. Estamos ante una glomerulonefritis postinfecciosa atípica que ha evolucionado hacía una glomerulonefritis C3.



Pregunta 1 - Respuesta

Desde el punto de vista fisiopatológico, ¿cuál sería el diagnóstico más probable que nos plantearíamos en este caso?

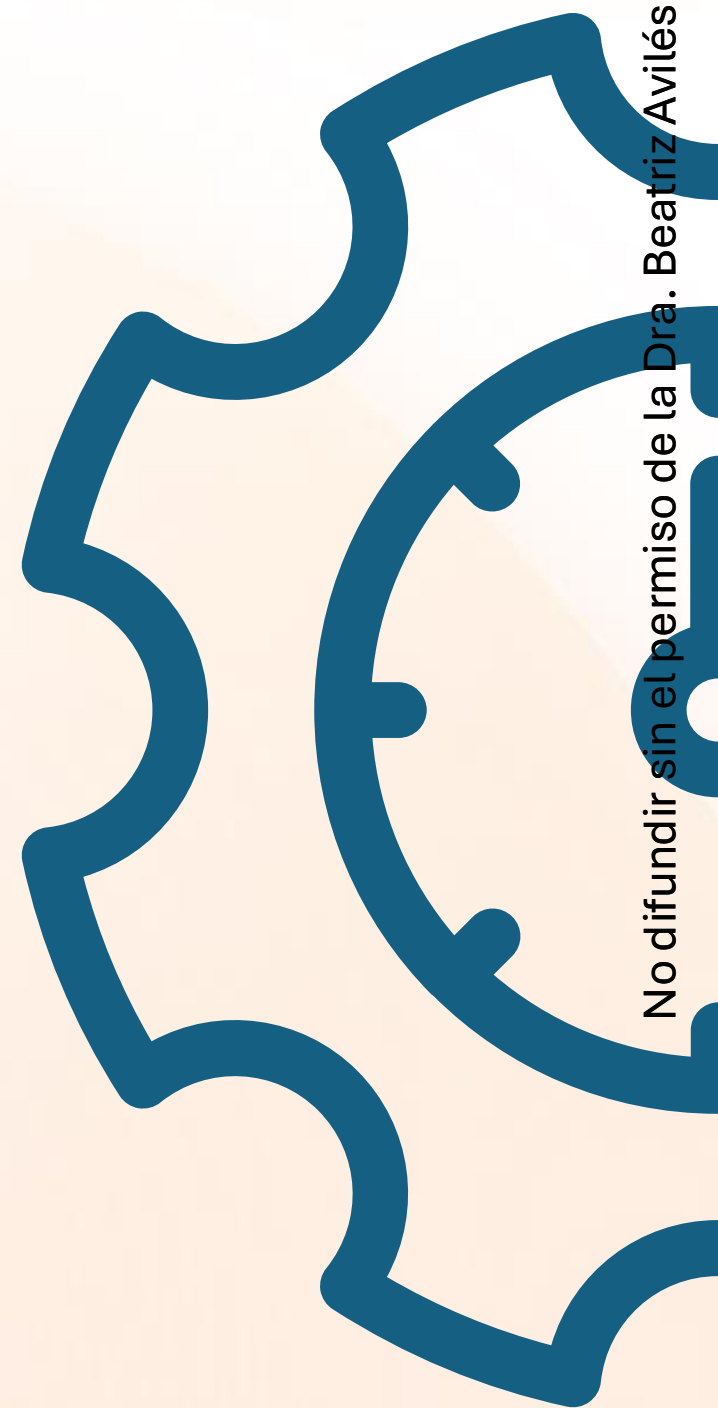
- A. Nos encontramos ante una glomerulonefritis C3 que presenta activación de la vía alternativa y de la vía clásica/las lectinas. Quizás mediada por IC de inicio.**
- B. Se trata de una glomerulonefritis C3 con proteinuria persistente por lesiones crónicas.
- C. Estamos ante una glomerulonefritis postinfecciosa atípica que ha evolucionado hacía una glomerulonefritis C3.



Pregunta 2

Desde el punto de vista genético:

- A. Se trata de una paciente con expresión fenotípica de un Sd. de Alport de base al tener una VSI en *COL4A3* en homocigosis AD/AR.
- B. Se trata de una paciente con una GP C3 al tener una VSI en *CFHR5* en homocigosis AD.
- C. Existe un substrato genético por esclarecer en la variante en el gen *CFRH5* AD. La variante en *COL4A3* parece menos relacionada con la enfermedad al diagnóstico. Podría influir en el pronóstico a largo plazo.

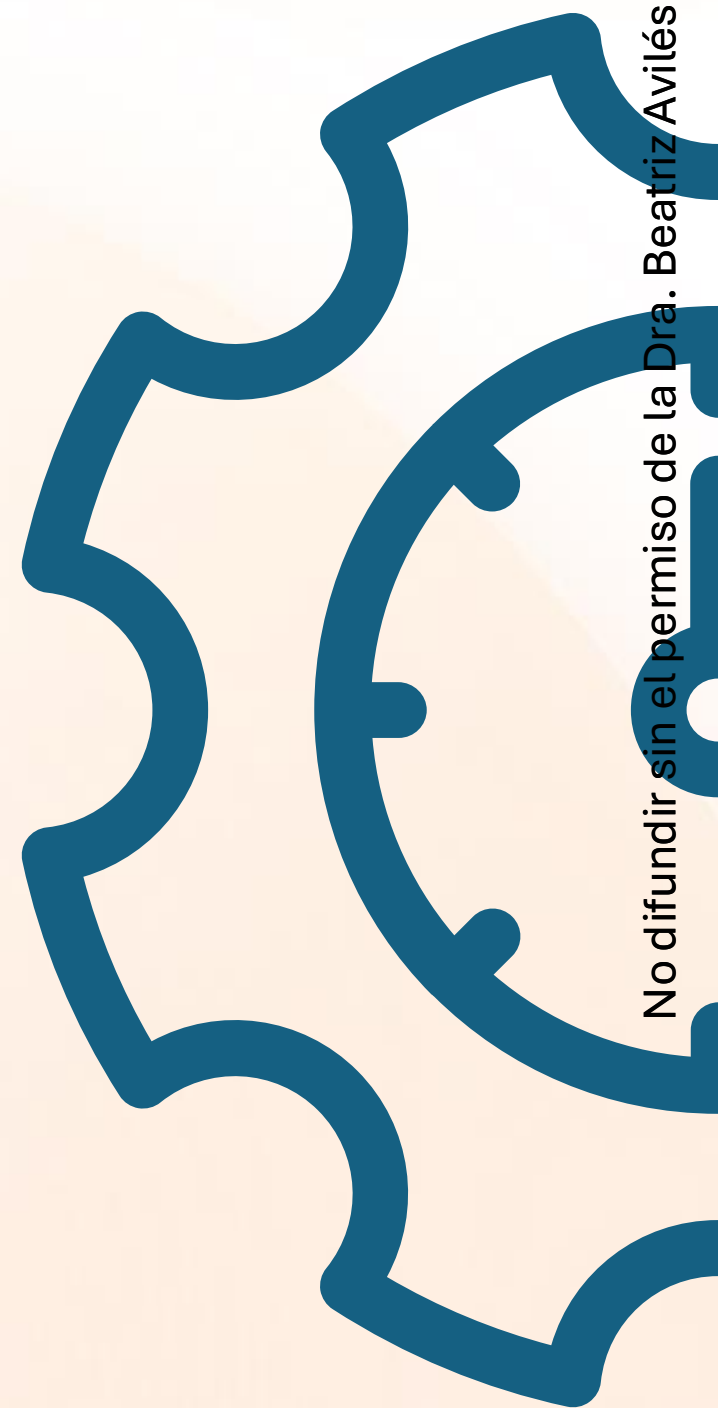


No difundir sin el permiso de la Dra. Beatriz Avilés Bueno

Pregunta 2 - Respuesta

Desde el punto de vista genético:

- A. Se trata de una paciente con expresión fenotípica de un Sd. de Alport de base al tener una VSI en *COL4A3* en homocigosis AD/AR.
- B. Se trata de una paciente con una GP C3 al tener una VSI en *CFHR5* en homocigosis AD.
- C. **Existe un substrato genético por esclarecer en la variante en el gen *CFRH5* AD. La variante en *COL4A3* parece menos relacionada con la enfermedad al diagnóstico. Podría influir en el pronóstico a largo plazo.**



No difundir sin el permiso de la Dra. Beatriz Avilés Bueno



¡Muchas gracias!