

## CASO CLINICO

*Glomerulonefritis membranosa asociada a déficit de inhibidor de C1 esterasa tipo II y hepatitis por virus C*

J. C. García García\*, E. Peláez, J. C. Rodríguez García\*, E. Vázquez Martull\*\*, S. Cigarrán y A. Pereira

Sección de Nefrología. Hospital Montecelo. Pontevedra.

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital Montecelo. Pontevedra. \*\* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Juan Canalejo La Coruña.

## RESUMEN

*El déficit del inhibidor de C1 esterasa (C1 -INH) puede asociarse a distintos tipos de enfermedades autoinmunes mediadas por inmunocomplejos circulantes, probablemente como consecuencia de un insuficiente aclaramiento de los mismos. En este contexto se han descrito algunos casos de déficit de C1-INH asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa o proliferativa difusa. Presentamos un caso de déficit de C1-INH asociado a glomerulonefritis membranosa, asociación que no hemos encontrado descrita hasta la fecha. Posteriormente la paciente fue diagnosticada de hepatitis por virus C. Se discuten las posibles implicaciones patogénicas de estos procesos.*

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranosa. Complemento. Angioedema hereditario. Hepatitis C.**

## MEMBRANOUS NEPHROPATHY DEFICIENCY OF C1 INHIBITOR AND HEPATITIS C

*Deficiency of C1 inhibitor (C1 -INH) can be associated with different types of circulating immune complexes-mediated diseases, probably, as a result of disturbed clearance of them. Some cases of deficiency of C1-INH have been reported to be associated with glomerulonephritis, usually membranoproliferative or diffuse proliferative. We describe one case of membranous glomerulonephritis associated with deficiency of C1-INH; this type of association has not been described before. Some months later the patient was also found to be affected with hepatitis C virus. Pathogenetic implications of these associations are discussed.*

Key words: **Membranous glomerulonephritis. Complement. Hereditary angioedema. Virus C hepatitis.**

## Introducción

La glomerulonefritis membranosa (GNM) puede ser idiopática (GNMI) o bien asociarse a diversos

procesos: infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, linfomas o fármacos <sup>1</sup>. La GNMI cursa de forma característica con niveles de complemento sérico normales, y la presencia de hipocomplementemia debe hacer sospechar la existencia de una forma secundaria, fundamentalmente la asociada a lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras enfermedades sistémicas mediadas por inmunocomplejos (IC)<sup>2</sup>. Hasta la fecha no se ha referido ningún caso de asociación entre GNM y déficit de inhibidor de C1 esterasa (C1-INH), entidad que sí se ha descrito asociada a otros tipos de glomerulopatías <sup>3,5</sup>. Presenta-

Correspondencia: Enrique Peláez Pérez.  
Sección de Nefrología.  
Hospital Montecelo.  
36071 Pontevedra.

Recibido: 19-I-93.  
En versión definitiva: 28-II-94.  
Aceptado: 1 -III- 94.

mos un caso de GNM con niveles de C4 disminuidos, en la que, una vez descartada la existencia de conectivopatías, el estudio de las distintas fracciones del complemento demostró un perfil compatible con un déficit de C1-INH tipo II. Nueve meses después, a raíz de presentar un brote de hipertransaminasemia, la paciente fue diagnosticada de hepatitis por virus C (HVC).

### Caso clínico

Paciente de 50 años remitida a nuestro hospital para estudio de proteinuria e hipoalbuminemia. Había sido intervenida de pólipo endocervical y legrado uterino dos meses antes. Tras la intervención quirúrgica empezó con malestar general, astenia e hinchazón matutina de párpados y vespertina de piernas. Estos síntomas, de grado más leve, los presentaba ocasionalmente desde hacía algunos años. El resto de la anamnesis no aportó datos de interés.

La exploración física mostró un peso de 51,5 kg, talla de 153 cm, TA 135/80, FC 80 lpm, coloración y estado nutricional normales. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal fueron normales. No se objetivaron edemas ni adenopatías en territorios accesibles. Los datos analíticos más importantes fueron: Hemoglobina, 13,5 gr/dl; hematócrito, 40,5%; leucocitos, 5.800/mm<sup>3</sup> con fórmula normal; plaquetas, 29.2.000/mm<sup>3</sup>; VSG, 14 mm/hora; creatinina, 0,77 mg/dl; urea, 52 mg/dl; colesterol, 292 mg/dl; proteínas totales, 5,1 g/dl; albúmina, 2,3 g/dl; resto de los valores bioquímicos, incluyendo transaminasas, normales. IgG, 628 mg/dl (N, 800-1.800); IgA, 195 mg/dl (N, 90-450); IgM, 226 mg/dl (N, 65-265); C3, 133 mg/dl (N, 85-193); C4, 4 mg/dl (N, 12-36); ANA, anti-DNA, anti-ENA, anti-SS-A y anti-SS-B negativos. Inmunocomplejos circulantes negativos. Serología luética negativa. HBsAg negativo y anti-HBc negativo. En orina presentaba una proteinuria de 5 g/24 horas con sedimento urinario normal. El estudio radiológico y ecográfico fue normal. Se realizó una biopsia renal percutánea que mostró rigidez de asas capilares, sin engrosamiento del mesangio, y depósitos de IgG y C3 en asas capilares en el estudio con inmunofluorescencia. Con el microscopio electrónico se observaron depósitos electrodensos a nivel subepitelial (fig. 1), diagnosticándose de GNM.

Ante la persistencia del C4 descendido sin otros datos de enfermedad sistémica se realizó un estudio de los componentes del complemento, cuyos resultados se exponen en la tabla I. La paciente carecía de antecedentes familiares de angioedema y el estudio del complemento realizado a sus dos hijos fue normal.

A los nueve meses de evolución se detectó una li-

gera elevación de transaminasas (GOT, 60 U/l; GPT, 66 U/l) con aparición de anticuerpos anti-hepatitis C positivos, RNA viral positivo, factor reumatoide 300 UI/ml (N < 20) y crioglobulinas positivas. La paciente siguió revisiones con periodicidad, refiriendo episodios ocasionales de hinchazón en párpados y piernas, pero no a otros niveles. Recibió como único tratamiento inhibidores de la HMG-CoA reductasa para controlar sus niveles de colesterol. Los niveles de transaminasas nunca sobrepasaron el doble de la normalidad y fueron disminuyendo paulatinamente hasta normalizarse. La función renal ha permanecido estable y en la última revisión tenía una proteinuria de 2,7 g/24 horas, con una albúmina sérica de 3,1 g/dl, y no presentaba edemas.



Fig. 1.—Estudio estructural de asa capilar glomerular que demuestra abundantes depósitos electrodensos a nivel subepitelial e intramembranoso (x 12.532).

Tabla I. Valores de las distintas fracciones del complemento encontrados en la paciente

Componente complemento	Valor encontrado	Valores normales	Técnica de determinación
CH 100	<20 U CH 100/ml	68-144	Inmunodifusión radial
Clq	14 mg/dl	10-25	Nefelometría
C2	1.2 mg/dl	1,8-3,0	Inmunodifusión radial
C3	91 mg/dl	55-120	Nefelometría
C3a	25,7 mg/dl	10-40	Nefelometría
C4	2 mg/dl	20-50	Nefelometría
C5	24,1 mg/dl	4-15	Nefelometría
C9	53 mg/dl	13-67,5	Inmunodifusión radial
C1-INH	36 mg/dl	22-45	Nefelometría
Actividad C1-INH	59%	80-125%	Substrato cromogénico

## Discusión

El C1-INH es una proteína reguladora de la vía clásica del complemento, que actúa impidiendo la activación de C1 al disociar C1q de C1rC1s<sup>6</sup>. El déficit de C1-INH se manifiesta por el cuadro clínico denominado angioedema, caracterizado por episodios recurrentes de edemas de tejidos blandos a distintos niveles, de severidad y frecuencia variable. Existe una forma hereditaria, de transmisión autosómica dominante, con dos variantes a nivel bioquímico: el tipo I (85% de los casos), caracterizado por una síntesis insuficiente de C1-INH, que presenta niveles plasmáticos bajos de C1-INH, y el tipo II (15% de los casos), en el que se sintetizan cantidades normales de un C1-INH funcionalmente anómalo y que presenta niveles plasmáticos de C1-INH normales o aumentados, pero con una actividad funcional disminuida. Ambas formas cursan con niveles plasmáticos de C2 y C4 disminuidos, debido al exceso de consumo, y niveles normales de C3 y C1q<sup>7,8</sup>. También se ha descrito una forma adquirida, asociada a trastornos linfoproliferativos y autoinmunes, con la misma expresión clínica y analítica, salvo por la presencia de niveles disminuidos de C1q<sup>9</sup>.

Nuestra paciente presentaba un perfil de complemento compatible con un déficit hereditario de C1-INH de tipo II asociado a una GNM. Se han descrito asociaciones de déficit de C1-INH con numerosas enfermedades autoinmunes<sup>5,10</sup> y con glomerulonefritis (GN) no asociada a lupus, básicamente GN membranoproliferativa (GNMP) o proliferativa difusa<sup>3-5</sup>. En general se trata de enfermedades mediadas por IC y cuya aparición en estos pacientes pudiera estar en relación con la incapacidad de los sueros hipocomplementémicos para solubilizar los IC y evitar su depósito en los distintos tejidos<sup>11</sup>. Esto ocurre también en los déficits congénitos de complemento, fundamentalmente de C1q, C2 y C4, cuya asociación a LES está ampliamente documentada<sup>12,13</sup>.

En la literatura revisada no hemos encontrado ningún caso de GNM asociada a déficit de C1-INH. La patogénesis de la GNM no parece estar mediada por IC circulantes, sino más bien por la formación de IC *in situ* por anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la célula epitelial glomerular, aunque estos antígenos todavía no se han identificado. No obstante, el complemento juega un papel en este proceso: se ha demostrado la presencia de C3d (producto de degradación del C3) en las biopsias de pacientes con GNM; asimismo, estos pacientes presentan niveles urinarios de la fracción terminal del complemento C5b-9 más elevados que pacientes con otros tipos de GN. Se ha sugerido una actividad subclónica del complejo C5b-9 como un posible mecanismo patogénico, si bien éste no está completamente definido<sup>14,15</sup>.

En cualquier caso, resulta difícil establecer una conexión patogénica entre los niveles disminuidos de C4 y C2 que presentaba la paciente y la presencia de una GNM, aunque se ha descrito una mayor incidencia de alelos nulos para alguno de los isotipos de C4 en los parientes con GNM idiopática que en la población general, y no se puede descartar un posible papel del complemento en la movilización y disposición de los IC formados *in situ*<sup>12</sup>.

Posteriormente nuestra paciente fue diagnosticada de HVC, junto con crioglobulinas y factor reumatoide positivos. Desafortunadamente no fue posible obtener datos sobre el tipo de crioglobulina ni de factor reumatoide implicados. Se han publicado recientemente varias series de HVC asociada a crioglobulinemia y a GNMP, con datos que apuntan a una posible relación patogénica entre estos procesos<sup>16-20</sup>. También se han descrito algunos casos de HVC y GNM<sup>19-21</sup>, aunque en éstos la relación patogénica no está demostrada y los estudios de tipo epidemiológico destinados a verificar el grado de asociación han dado resultados dispares (del 0 al 18%)<sup>22,23</sup>. La infección por virus C puede cursar con transaminasas normales y, por lo tanto, no es posible descartar en nuestro caso que no estuviera ya presente en el momento del diagnóstico de la GNM. Sin embargo, hasta ahora todos los casos descritos de asociación entre HVC y GN, tanto GNMP como GNM, presentaban elevación de transaminasas en el momento del diagnóstico de la GN. Por otra parte, aunque probablemente los títulos elevados de factor reumatoide sugieren niveles elevados de crioglobulinas, nuestra paciente no presentaba síntomas ni signos clínicos sugestivos de crioglobulinemia, y los niveles de C3 eran normales. La GNM no es común en la crioglobulinemia, y en los pocos casos documentados de asociación entre HVC y GNM las crioglobulinas fueron siempre negativas. Por estas razones pensamos que es poco probable que exista en este caso una relación patogénica entre la HVC, la crioglobulinemia y la GNM, si bien no podemos desechar totalmente esta posibilidad.

Por último, llama la atención la ausencia de manifestaciones clínicas de angioedema en nuestra paciente. Los episodios de hinchazón leve que refería parecen en relación con el síndrome nefrótico, aunque éste nunca ha sido clínicamente llamativo. En otros casos descritos previamente el angioedema apareció años después del diagnóstico de la GN<sup>3</sup>. La ausencia de antecedentes familiares podría explicarse por la existencia de una mutación espontánea, que, según series recientes, aparece hasta en un 20% de los casos<sup>8</sup>. En la actualidad la paciente lleva casi tres años de evolución y, dada la estabilidad de la función renal y la ausencia de un síndrome nefrótico florido, no parece que los niveles bajos de complemento estén condicionando un peor pronóstico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Revert L y Mirapeix E: En *Tratado de Nefrología*. Ed. por M. Martínez Maldonado, J. L. Rodicio y J. Herrera Acosta. Norva, p. 709. Madrid, 1993.
2. Hebert LA, Cosío FG y Neff JC: Diagnostic significance of hypocomplementemia. *Kidney Int* 39:811-821, 1991.
3. Hory B y Haultier JJ: Glomerulonephritis and hereditary angioedema: Report of two cases. *Clin Nephrol* 31:259-263, 1989.
4. Pan CG, Strife CF, Ward MK, Spitzer RE, McAdams AJ, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH y Frank HM: Long term follow-up of non-systemic lupus erythematosus glomerulonephritis in patients with hereditary angioedema. Report of four cases. *Am J Kidney Dis* 19:526-531, 1992.
5. Brickman C, Tsokos G, Balow J y cols.: Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. I Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 77:749-757, 1986.
6. Porcel JM y Vergani D: El sistema del complemento: una fascinante cascada biológica. *Med Clin (Barc)* 100:428-435, 1993.
7. Sim TC y Grant JA: Hereditary angioedema: Its diagnostic and management perspectives. *Am J Med* 88:656-664, 1990.
8. Agostoni A y Cicardi M: Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:206-215, 1992.
9. Frigas E: Angioedema with acquired deficiency of the C1 inhibitor: a constellation of syndromes. *Mayo Clin Proc* 64:1269-1275, 1989.
10. Ley SJ y Williams RC: A family with hereditary angioedema and multiple immunologic disorders. *Am J Med* 82:1046-1051, 1987.
11. Schifferly JA, Steiberg G y Paccaud JP: The role of complement and its receptors in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med* 315:488-495, 1986.
12. Mathieson PW y Peters DK: Deficiency and depletion of complement in the pathogenesis of nephritis and vasculitis. *Kidney Int* 44 (S 42):13-8, 1993.
13. Lhotta K, Thoenes W, Glatzl J, Hintner H, Kronenberg F, Joannidis M y König P: Hereditary complete deficiency of the fourth component of complement: effects on the kidney. *Clin Nephrol* 39:117-124, 1993.
14. Couser WG: Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 44 (S 42):19-26, 1993.
15. Klein JB: Immunologic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21:225-230, 1993.
16. Agnello V, Chung RT y Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327:1490-1495, 1992.
17. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Vendramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G y Zanetti A: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 117:573-577, 1992.
18. Pascual M, Perrin L, Giostra E y Schifferly JA: Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 162:569-570, 1992.
19. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE y Willson R: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-470, 1993.
20. Sánchez R, Praga M, Ortuño T, Mazuecos A, Araque A, Alamo C, Andrés A y Rodicio JL: Glomerulonephritis asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *Nefrología* 13 (S.1):17, 1993.
21. Rollino C, Rocatello D, Giachino O, Basolo B y Piccoli G: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991.
22. Restoker G, Deforges L, Ben Maadi A, Bourgeon B, Lang Ph y Weil B: Low prevalence of hepatitis C virus antibodies among adult patients with primary glomerulonephritis in France. *Nephron* 63:367, 1993.
23. Wang H, Wang L y Zhang G: Is there HCV associated with glomerulonephritis? Abstracts of XIth International Congress of Nephrology, p. 597. Jerusalem, June 13-18, 1993.