



**Lúcio R. Requião Moura**

*Núcleo de Ensino e Pesquisa*

**Hospital do Rim**

*Fundação Oswaldo Ramos*

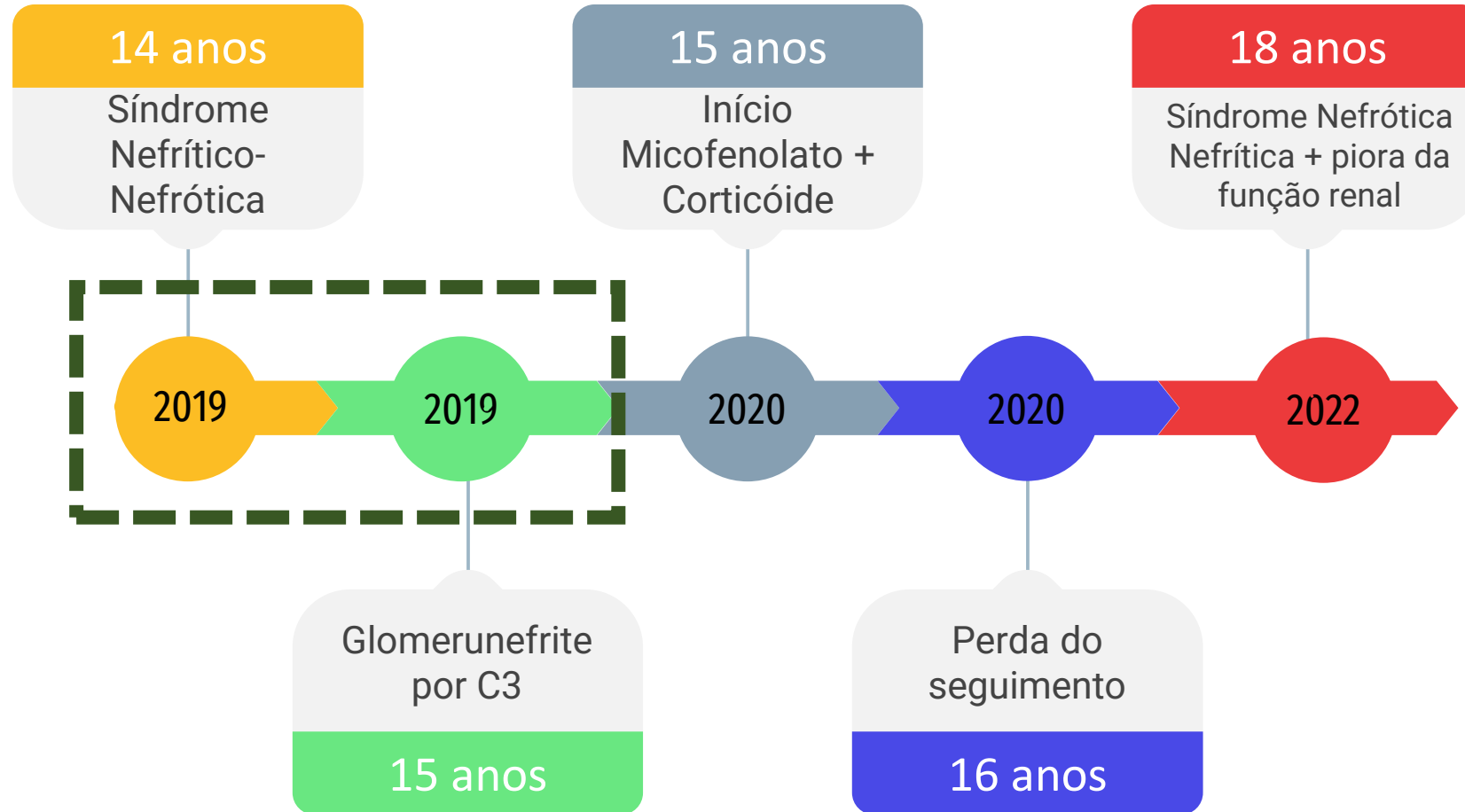
*Professor de Nefrologia*

**Universidade Federal de São Paulo**

**São Paulo – Brasil**



# CASO CLÍNICO



# Será?



- 1 P** Predisposições  
(pressão, afeto, pressa)
- 2 O** O que mais pode ser?
- 3 D** Dados estão completos  
(anamnese, exame físico, outros exames)
- 4 E** Erro (erro meu ou dos outros)
- 5 R** RISCO (iminente de vida ou de perda de membro)



**Predisposições:** sempre procure avaliar se fatores do ambiente ou dos seus afetos e emoções não estão interferindo no seu processo de raciocínio.



**O que mais pode ser?** Evite a armadilha de focar excessivamente em uma impressão diagnóstica inicial. Sempre busque explicações alternativas! Esta é considerada a estratégia antiviéses mais eficaz de todas!

**Dados estão completos?** Uma grande fonte de erros é a coleta incompleta de dados. Será que você não esqueceu de avaliar algum dado importante? **Reveja a história!**



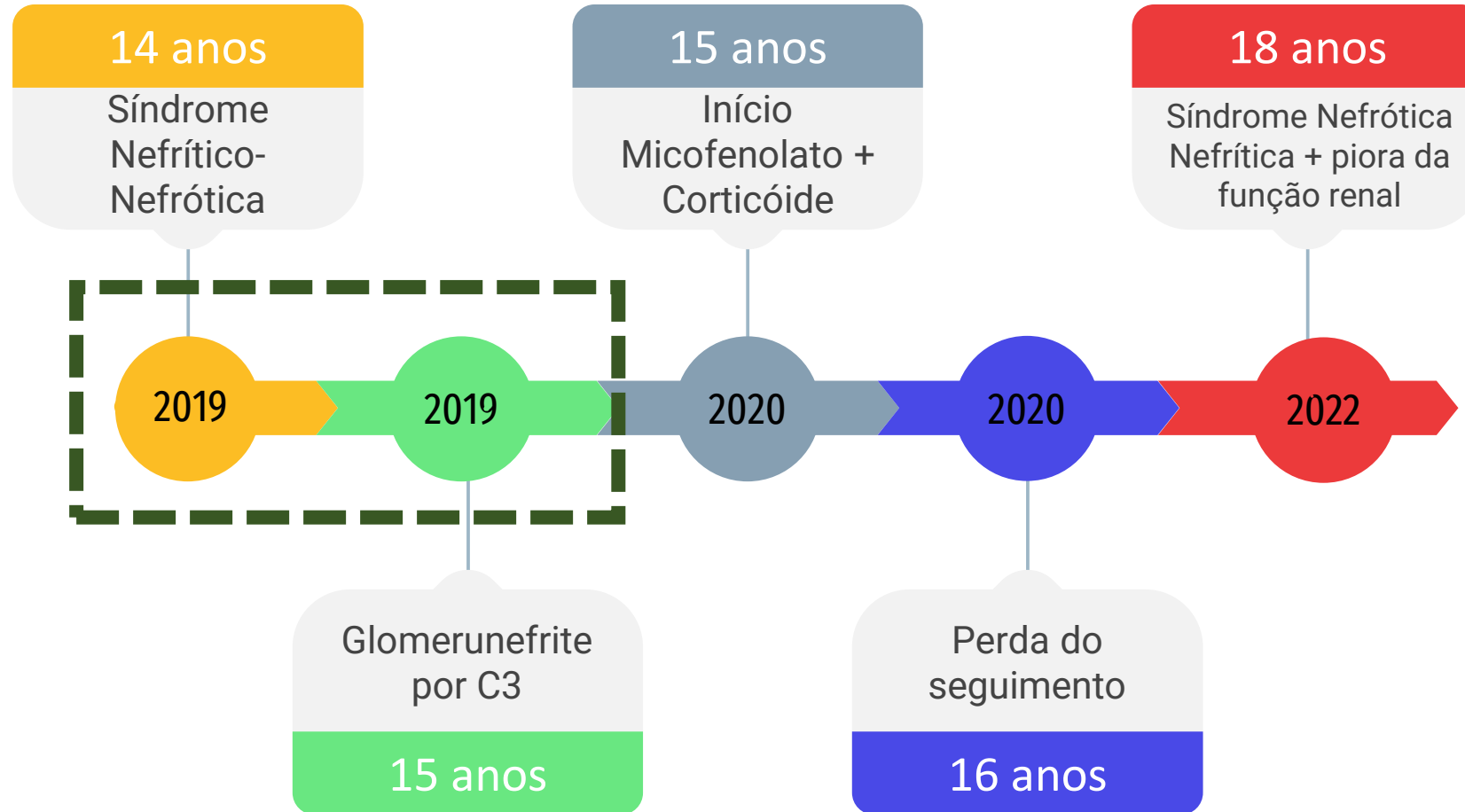
**Erro:** sempre esforce-se para lembrar que você **(ou outro)** pode estar errado! Manter o tempo todo um pequeno grau de dúvida pode ser benéfico.

**Risco:** avalie em primeiro lugar se há risco iminente de morte ou complicação grave e se você precisa tomar uma conduta imediata para reduzir esse risco, antes de maiores investigações.

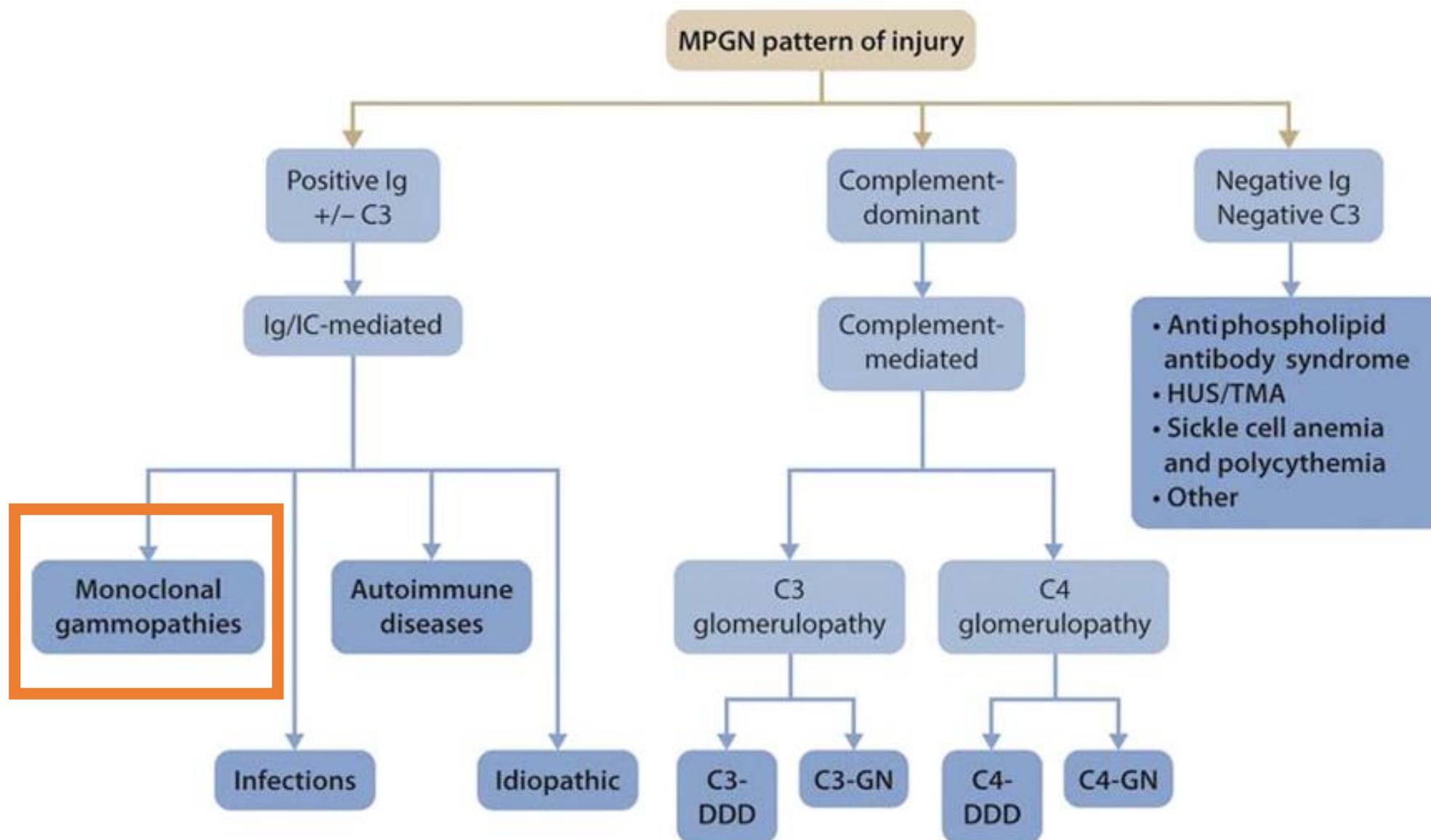


Isso é considerar o pior cenário, pensar primeiro naquele diagnóstico que não pode ser perdido porque traz um alto risco de morte ou complicações graves.

# CASO CLÍNICO

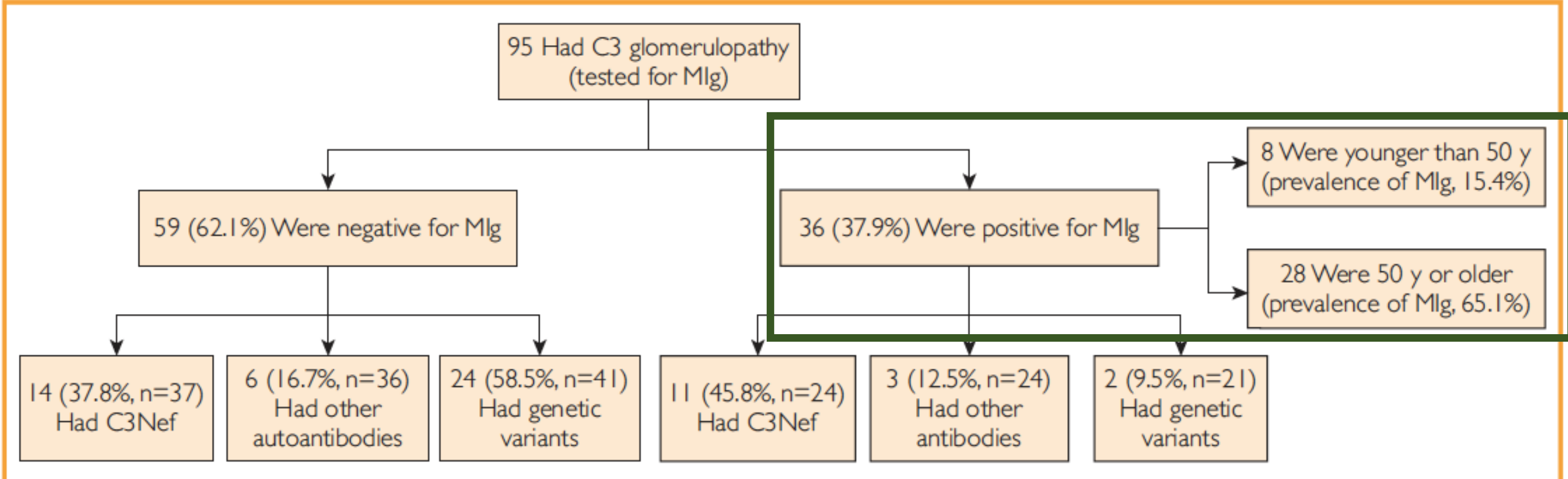


# Glomerulonephrite por C3?



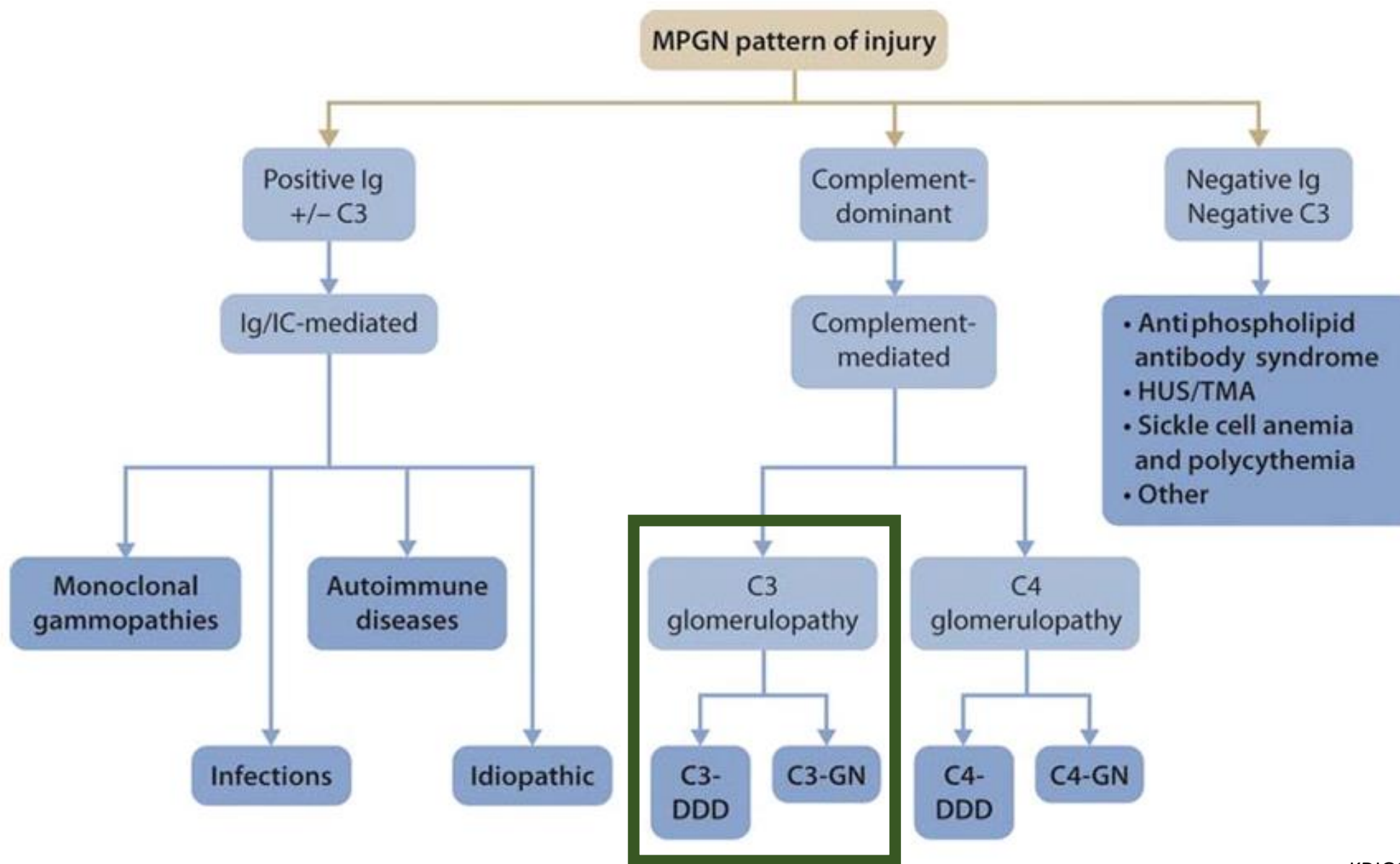


# Gamopatia Monoclonal só se > 50 anos?



**FIGURE 1.** Breakdown of C3 glomerulopathy by presence of monoclonal gammopathy and complement abnormalities. C3Nef = C3 nephritic factor; Mlg = monoclonal immunoglobulin. Total number of patients tested are represented by 'n'.

# Glomerulonephrite por C3?



# Glomerulonephrite por C3?

**Practice Point 8.1.3: If no underlying etiology is found for ICGN after extensive workup, evaluate for both complement dysregulation and drivers of complement dysregulation**

Functional assays	CH50, AP50, FH function
Quantification of complement components and regulators	C3, C4, FI, FH, FB, Properdin
Measurement of complement activation	C3d, Bb, sMAC
Autoantibodies	Anti-FH, anti-FB, nephritic factors (C3, C4, C5)
Genetic testing	C3, CFH, CFI, CFB, and CFHR1-5 MLPA
Plasma cell disorders <sup>†</sup>	Serum free light chains, serum and urine electrophoresis, and immunofixation <sup>†</sup>
Immunofluorescence studies on kidney biopsy specimen	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, fibrinogen, kappa, lambda, C4d (usually bright C3, negative or minimal Ig, negative C4d)

# C3DDD ou C3GN?

Depósito na IF	Subtipo	Distribuição pré Tx	Taxa de recorrência	Comentários sobre o risco	Perda do enxerto, se recorrência
● Igs	Policlonal	38,7%	30-35%	Baixo risco de recorrência, sobretudo de C3 e C4 normal	10%
	Monoclonal	38,7%	66%	Alto risco, entretanto, o risco é menor se proteína monoclonal sérica estiver presente	50%
★ C3	C3GN	19,3%	70%	Alto risco, especialmente de nível sérico de C3 baixo	50%
	C3DDD	3,2%	80-90%	Alto risco de recorrência, mas progressão para perda lenta	25%

● Rituxmabe?

★ Bloqueios de complemento?

# GN com padrão de lesão membrano-proliferativo



1999-2014  
HC - USP

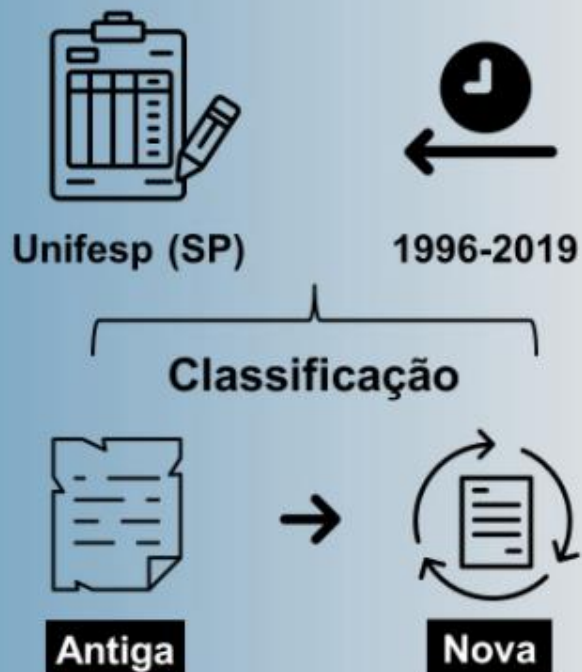
Parameter	Immunoglobulin positive (n = 73)	C3 positive (n = 9)	IF negative (n = 10)	<i>p</i> -value
Age (years)	44.9 ± 14.6	44.6 ± 20.0	43.8 ± 15.0	0.44
Male gender, <i>n</i> (%)	45 (61.6)	6 (66.6)	7 (70.0)	0.57
Creatinine (mg/dL)	1.8 (1.1-3.6)	1.8 (1.3-5.4)	2.1 (1.6-5.1)	0.45
GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	41.0 (20.0-65.0)	42.0 (15.5-50.0)	39.5 (11.2-53.5)	0.84
Proteinuria (g/day)	6.3 ± 3.4	6.0 ± 3.0	5.5 ± 3.5	0.91
Serum albumin (g/dL)	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.3	2.7 ± 0.5	0.22
Low C3, <i>n</i> (%)	35 (52.2)	4 (44.4)	5 (50.0)	0.63
Low C4, <i>n</i> (%)	23 (34.3)	2 (22.2)	4 (40.0)	0.70
Low C3 and C4, <i>n</i> (%)	18 (26.8)	2 (22.2)	3 (30.0)	0.91
Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	41 (56.0)	2 (22.2)	3 (30.0)	0.06
Hematuria, <i>n</i> (%)	51 (70.0)	5 (55.5)	10 (100.0)	0.07

# GN com padrão de lesão membrano-proliferativo



## Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) classificação histopatológica atual, perfil clínico e desfechos renais

### MÉTODOS



### RESULTADOS



#### GNMP primária X GNMP secundária

53  
GNMP

36 Primárias  
(67,9%)

33 por imunocomplexos (91,7%)

3 por complemento (8,3%)

17 Secundárias  
(32,1%)



Hematúria  
Depósitos de IgG  
Depósitos de C1q

P<0,05



Prognóstico

↑ albumina (p=0,03)  
↓ proteinúria (p=0,03)

# CASO CLÍNICO



# Tratamento

1. Na ausência de gamopatia monoclonal, pacientes com C3GN moderada a grave poderiam ser tratados inicialmente com MMF + glicocorticoide, e se essa abordagem falhar, Eculizumab pode ser considerado.
2. Pacientes com falência de resposta ao tratamento acima podem ser considerados para inclusão em estudos clínicos, quando disponíveis.

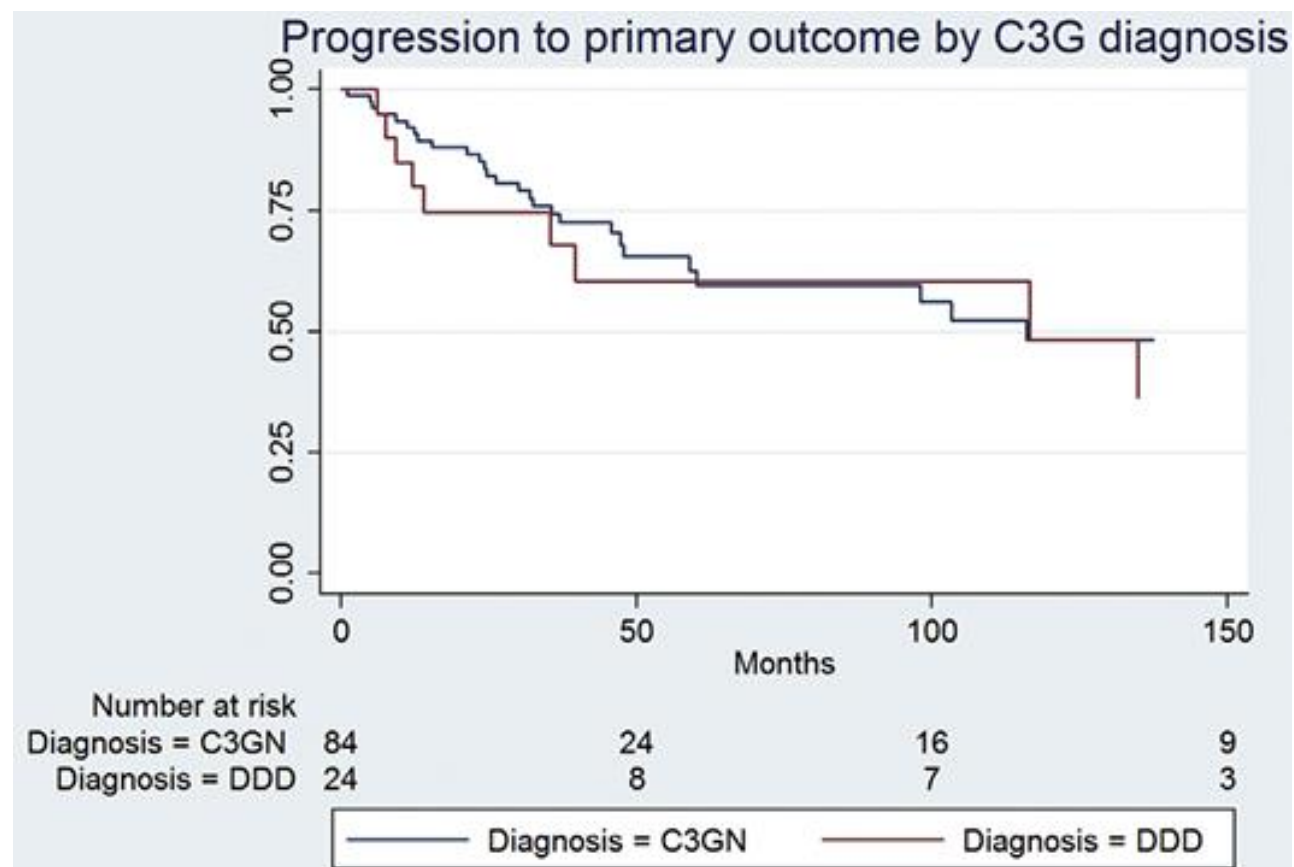


## C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy



Andrew S. Bomback<sup>1</sup>, Dominick Santoriello<sup>2</sup>, Rupali S. Avasare<sup>3</sup>, Renu Regunathan-Shenk<sup>1</sup>, Pietro A. Canetta<sup>1</sup>, Woojin Ahn<sup>1</sup>, Jai Radhakrishnan<sup>1</sup>, Maddalena Marasa<sup>1</sup>, Paul E. Rosenstiel<sup>2</sup>, Leal C. Herlitz<sup>4</sup>, Glen S. Markowitz<sup>2</sup>, Vivette D. D'Agati<sup>2</sup> and Gerald B. Appel<sup>1</sup>

- ▶ Estudo multicêntrico americano
- ▶ Coorte histórica com 111 pacientes
- ▶ 87 C3GN e 24 C3DDD
- ▶ Acompanhamento de 72 meses
- ▶ Objetivo: marcadores de prognóstico
- ▶ Desfecho: 2xSCr ou DRC-V



# Há um papel para o MMF?

Parameter	C3GN (n = 87)	DDD (n = 24)	P value <sup>a</sup>
<b>(A) Treatment</b>			
RAAS blockade: ACE-I, ARB, MRB	75.6	79.2	0.8
Steroids	70.1	50.0	0.09
Mycophenolate mofetil	43.7	16.7	0.02
Calcineurin inhibitor	8.1	0.0	0.3
Eculizumab	4.6	12.5	0.2
Rituximab	8.1	0.0	0.3
Cyclophosphamide	4.6	8.3	0.6
Other immunosuppression	3.5	12.5	0.1
Any immunosuppression	73.6	66.7	0.5
<b>(B) Outcomes</b>			
Duration of follow-up (months)	69.1	83.2	0.4
Remission (complete + partial)	37.9	25.0	0.2
Remission (complete)	14.9	8.3	0.4
Doubling of creatinine (eGFR > 15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	9.2	8.3	0.7
Progression to CKD 5 (eGFR < 15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	9.2	0.0	–
Pre-emptive transplantation	9.2	8.3	1.0
ESRD	11.5	20.8	0.3
Death	0.0	4.2	–

Predictor	Hazard ratio (95% CI)	P value
<b>(A) Clinical variables model</b>		
Female	1.44 (0.53–3.92)	0.5
Age		
Less than 18 years	1.00 (reference)	N/A
18-50 years	0.91 (0.28–3.03)	0.9
Over 50 years	1.19 (0.30–4.81)	0.8
Race/ethnicity		
White	1.00 (reference)	N/A
Hispanic	1.29 (0.48–3.47)	0.6
Asian	4.01 (0.81–19.77)	0.09
African-American	3.24 (0.33–32.00)	0.3
eGFR via CKD-EPI equation (per 10 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Proteinuria at diagnosis (per 1 g/d)	1.03 (0.93–1.14)	0.6
Low C3 and/or C4	1.35 (0.54–3.37)	0.5
Detectable complement abnormality (gene variant and/or antibody)	0.57 (0.15–2.10)	0.4
Use of immunosuppression	0.87 (0.33–2.29)	0.8

# Experiência da *Mayo Clinic*

Variable	C3GN (n=70)	DDD (n=8)
Duration of follow-up (mo)	Median: 22.3 Range: 0.1-201.1	Median: 21.1 Range: 0.2-125.2
Conservative management only	31 (44.3)	3 (37.5)
Therapeutic plasma exchange	3 (4.3)	1 (12.5)
Immunosuppressive therapy	38 (54.3) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroids only: 12</li> <li>• Other immunosuppressive drugs with or without corticosteroids 26<sup>d</sup> (21 mycophenolate mofetil, 6 eculizumab, 7 calcineurin inhibitors, 2 rituximab, 3 azathioprine, and 4 cyclophosphamide)</li> </ul>	4 (50) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroids only: 0</li> <li>• Other immunosuppressive drugs with or without corticosteroids 4<sup>d</sup> (3 mycophenolate mofetil, 1 cyclophosphamide, and 1 eculizumab)</li> </ul>
ACE-I/ARB	52 (74.3)	8 (100)
ESRD	7 (10) <sup>e</sup>	2 (25) <sup>e</sup>
Kidney transplant	5 (7.1)	1 (12.5)
Recurrent C3G posttransplant	1	1
Serum creatinine level (mg/dL)	Median: 1.5 (n=58) Range: 0.4-3.7	Median: 0.7 (n=6) Range: 0.3-1.7
Proteinuria value (mg/24 h)	Median: 904 (n=47) Range: 76-22,603	Median: 472 (n=5) Range: 101-1500

# Tratamento

1. Na ausência de gamopatia monoclonal, pacientes com C3G moderada a grave poderiam ser tratados inicialmente com MMF + glicocorticoide, e se essa abordagem falhar, Eculizumab pode ser considerado.
2. Pacientes com falência de resposta ao tratamento acima podem ser considerados para inclusão em estudos clínicos, quando disponíveis.

Trial record **1 of 1** for: vALIANt | Glomerulonephritis

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

**Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALIANt)**

Trial record **2 of 3** for: C3 Glomerulopathy | ( Map: Brazil )

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

**Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G)**

# Estudo clínico em C3GN: Valiant



**Mônica Nakamura**

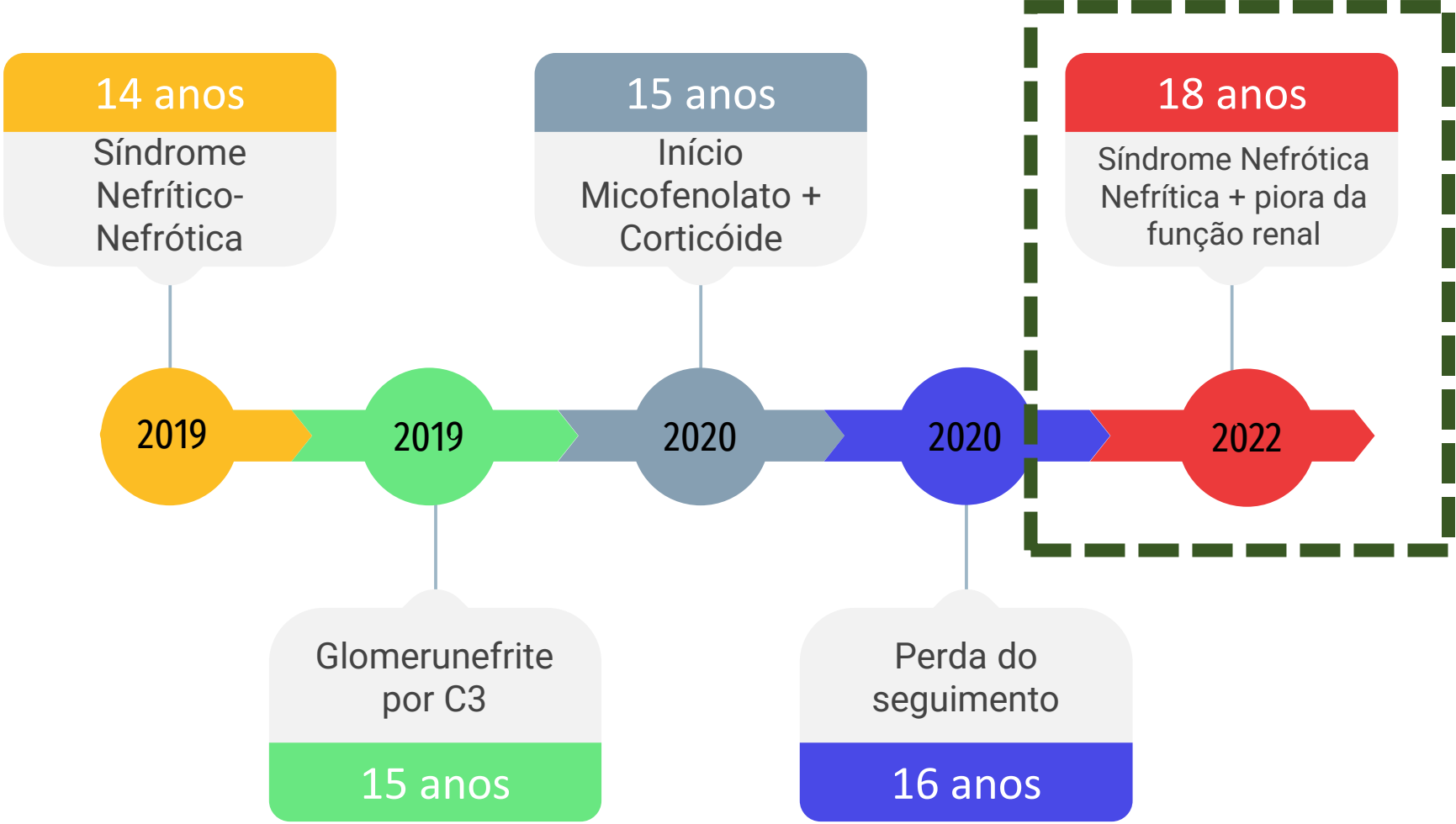
monica.nakamura@hrim.com.br



**Juliana Mansur**

jumansurbr@yahoo.com.br

# CASO CLÍNICO



# Essa evolução é compatível?

Parameter	C3GN (n = 87)	DDD (n = 24)	P value <sup>a</sup>
<b>(A) Treatment</b>			
RAAS blockade: ACE-I, ARB, MRB	75.6	79.2	0.8
Steroids	70.1	50.0	0.09
Mycophenolate mofetil	43.7	16.7	0.02
Calcineurin inhibitor	8.1	0.0	0.3
Eculizumab	4.6	12.5	0.2
Rituximab	8.1	0.0	0.3
Cyclophosphamide	4.6	8.3	0.6
Other immunosuppression	3.5	12.5	0.1
Any immunosuppression	73.6	66.7	0.5
<b>(B) Outcomes</b>			
Duration of follow-up (months)	69.1	83.2	0.4
Remission (complete + partial)	37.9	25.0	0.2
Remission (complete)	14.9	8.3	0.4
Doubling of creatinine (eGFR > 15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	9.2	8.3	0.7
Progression to CKD 5 (eGFR < 15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	9.2	0.0	–
Pre-emptive transplantation	9.2	8.3	1.0
ESRD	11.5	20.8	0.3
Death	0.0	4.2	–

Predictor	Hazard ratio (95% CI)	P value
<b>(A) Clinical variables model</b>		
Female	1.44 (0.53–3.92)	0.5
Age		
Less than 18 years	1.00 (reference)	N/A
18-50 years	0.91 (0.28–3.03)	0.9
Over 50 years	1.19 (0.30–4.81)	0.8
Race/ethnicity		
White	1.00 (reference)	N/A
Hispanic	1.29 (0.48–3.47)	0.6
Asian	4.01 (0.81–19.77)	0.09
African-American	3.24 (0.33–32.00)	0.3
eGFR via CKD-EPI equation (per 10 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Proteinuria at diagnosis (per 1 g/d)	1.03 (0.93–1.14)	0.6
Low C3 and/or C4	1.35 (0.54–3.37)	0.5
Detectable complement abnormality (gene variant and/or antibody)	0.57 (0.15–2.10)	0.4
Use of immunosuppression	0.87 (0.33–2.29)	0.8



# Considerações finais

Pelos dados brasileiros disponíveis, é uma condição rara também em nosso meio;

Considerar a ampliação das possibilidades diagnósticas com pesquisa de componentes monoclonais e testes genéticos;

Tratamento com IMS pode ser iniciado (CS + MMF) e Eculizumabe pode ser considerado;

Considerar a inclusão do paciente em estudos clínicos, quando disponíveis.