

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

**NEFROPATIAS ASSOCIADAS À DESREGULAÇÃO
DA VIA ALTERNA DO SISTEMA DO COMPLEMENTO**

Ana Elisa Martins Lopes

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Porto 2014

Ana Elisa Martins Lopes

Nefropatias Associadas à Desregulação da Via Alternativa do Sistema do Complemento

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ano letivo 2013/2014

Orientador: Prof. Doutora Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no CHP/HSA, Professora Auxiliar Convidada e Regente de Semiologia Médica e Cirúrgica I e II do ICBAS/UP

ÍNDICE

RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	8
CAPÍTULO 1. SISTEMA DO COMPLEMENTO E DOENÇA RENAL	9
1.1 SISTEMA DO COMPLEMENTO	9
1.2 DESREGULAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA E DOENÇA RENAL.....	12
CAPÍTULO 2. SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA	13
2.1 DEFINIÇÃO	13
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	14
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	14
2.4 PATOGÊNESE	15
2.5 DIAGNÓSTICO	18
2.6 PROGNÓSTICO	20
2.7 TRATAMENTO	21
PLASMAFERESE	21
ECULIZUMAB.....	22
TRANSPLANTE.....	25
CAPÍTULO 3. GLOMERULOPATIA C3.....	26
3.1 DEFINIÇÃO	26
3.2 PATOGÊNESE	29
3.3 FORMAS DE GLOMERULOPATIA C3.....	32
DOENÇA DOS DEPÓSITOS DENSOS.....	33
GLOMERULONEFRITE C3.....	34
NEFROPATIA CFHR5	35
3.4 DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO DA GLOMERULOPATIA C3	36
3.5 TRATAMENTO	38
IMUNOSSUPRESSÃO.....	38
PLASMAFERESE	38
ECULIZUMAB.....	39
4. DESAFIOS FUTUROS	40
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ativação do sistema do Complemento e amplificação pela via alternativa.	10
Figura 2: Algoritmo diagnóstico e terapêutico da SHUa.....	19
Figura 3: Reclassificação das GNMP e Glomerulopatia C3.	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Reguladores da via alternativa do sistema do Complemento.	11
Tabela 2: Alterações genéticas e adquiridas associadas à desregulação da via alternativa na SHUa.	16
Tabela 3: Prognóstico dos doentes com SHUa de acordo com a anomalia subjacente.	20
Tabela 4: Resultados da administração de eculizumab (terapêutica anti-C5) em 24 relatos de casos de SHUa.	23
Tabela 5: Classificação clássica das GNMP.	27
Tabela 6: Alterações genéticas e adquiridas associadas à desregulação da via alternativa identificadas na glomerulopatia C3.	30
Tabela 7: Prevalência do C3NeF na DDD e na GNC3.	31
Tabela 8: Investigação do sistema do Complemento na Glomerulopatia C3.	37

ABREVIATURAS E SIGLAS

- ARAs: Antagonistas dos recetores da angiotensina
CAM: Complexo de ataque à membrana
CFB: Fator B do Complemento
CFH: Fator H do Complemento
CFHR: Proteínas relacionadas com o CFH
CFI: Fator I do Complemento
CTC: Complexo terminal do Complemento
C3NeF: Fator nefrítico C3
DDD: Doença dos depósitos densos
DRT: Doença renal terminal
FR: Função renal
GC3: Glomerulopatia C3
GNC3: Glomerulonefrite C3
GNMP: Glomerulonefrite membranoproliferativa
IECAs: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
LRA: Lesão renal aguda
MBG: Membrana basal glomerular
MCP: Cofator proteico membranar
ME: Microscopia eletrónica
MI: Microscopia de imunofluorescência
MO: Microscopia ótica
MT: Microangiopatia trombótica
PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica
SHU: Síndrome hemolítica urémica
SHUa: Síndrome hemolítica urémica atípica
SNC: Sistema nervoso central
STEC: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*
STEC-SHU: Síndrome hemolítica urémica por infeção a Shiga toxin-producing *Escherichia coli*
THBD: Trombomodulina
VA: Via alternativa
VC: Via clássica
VL: Via das lectinas

RESUMO

Na última década a compreensão do envolvimento do sistema do Complemento na doença renal foi ampliada de forma notável, com a desregulação da via alternativa a emergir como evento patofisiológico central de entidades cuja patogénese permanecia desconhecida.

O objetivo desta revisão é a descrição da Síndrome Hemolítica Urémica atípica e da Glomerulopatia C3, entidades atualmente reconhecidas como doenças resultantes da desregulação da via alternativa, e do impacto da utilização de terapêuticas dirigidas ao Complemento nas duas entidades.

O sistema do Complemento é um componente fundamental do sistema imunológico inato, atuando na defesa contra patogéneos, na *clearance* de imunocomplexos e na indução e amplificação da resposta inflamatória. A ativação deste sistema ocorre em cascata através de três vias, designadamente a via clássica, a via das lectinas e a via alternativa. Este processo é alvo de um controlo rigoroso por diversas proteínas reguladoras, impedindo a lesão inespecífica das células do hospedeiro.

A implicação da disfunção da via alternativa do Complemento na doença renal originou novas classificações etiológicas e novas entidades, determinando novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. A Síndrome Hemolítica Urémica atípica é uma microangiopatia trombótica com envolvimento renal predominante hoje reconhecida como doença primária da regulação da via alternativa. A Glomerulopatia C3 é uma entidade recente que engloba as lesões glomerulares, com diferentes padrões inflamatórios, resultantes também da desregulação desta via. A compreensão da patogénese subjacente permitiu identificar abordagens terapêuticas dirigidas. Introduziram-se no tratamento destas doenças terapêuticas dirigidas ao sistema do Complemento já disponíveis, o anticorpo anti-C5 eculizumab, e a pesquisa de novas terapêuticas foi impulsionada.

Apesar de raras, estas doenças associam-se a morbilidade e mortalidade significativas. Com a maior compreensão da sua etiologia, permitindo a definição de algoritmos diagnósticos mais precisos e a identificação de intervenções terapêuticas mais específicas, espera-se melhorar o prognóstico destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Sistema do Complemento, Síndrome Hemolítica Urémica atípica, Glomerulopatia C3, Doença dos Depósitos Densos, Glomerulonefrite C3, nefropatia CFHR5, eculizumab

ABSTRACT

In the last decade the understanding of the involvement of Complement system in kidney disease remarkably enlarged, with the alternative pathway dysregulation rising as the central pathophysiological event of entities whose pathogenesis remained unknown.

The purpose of this review is to outline Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy, entities currently recognised as primary disorders of the alternative pathway regulation, and the impact of using Complement directed therapies in these diseases.

The Complement system is a major component of innate immunity, acting in microbial killing, immune complex handling and initiation and amplification of inflammatory response. This system works as a cascade, initiated either through the classical pathway, the lectin pathway or the alternative pathway. This process is strictly regulated by a set of regulatory proteins, preventing non-specific damage to self-cellular components.

The implication of the alternative pathway dysfunction in kidney disease originated new etiological classifications and new entities, determining new diagnostic and therapeutic approaches. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome is a thrombotic microangiopathy with predominant renal involvement and is now recognised as a primary disorder of the alternative pathway regulation. C3 Glomerulopathy is a recent entity that incorporates glomerular lesions with different inflammatory patterns, also consequence of the alternative pathway dysregulation. Comprehensive understanding of the underlying pathogenesis has provided insights into the potential targets of directed therapies. Complement inhibitory therapies already available, the anti-C5 antibody eculizumab, were introduced in the treatment of these diseases, and research into new therapies was driven.

Although rare, these diseases are associated with significant morbidity and mortality. Greater understanding of its etiology, allowing the development of more accurate diagnostic algorithms and the identification of more specific therapeutic interventions, is expected to improve the prognosis of these patients.

KEY-WORDS: Complement system, atypical Hemolytic Uremic Syndrome, C3 Glomerulopathy, Dense Deposit Disease, C3 Glomerulonephritis, CFHR5 nephropathy, eculizumab

INTRODUÇÃO

A desregulação da via alternativa (VA) do sistema do Complemento emergiu na última década como processo patofisiológico central de nefropatias cuja patogénese permanecia desconhecida. Consequentemente surgiram novas classificações e entidades e definiram-se novas abordagens diagnósticas. A Síndrome Hemolítica Urémica atípica (SHUa) e a Glomerulopatia C3 (GC3) são os principais exemplos, reconhecendo-se hoje que a lesão renal nestas doenças raras é consequência da ativação excessiva da VA.

Perante estes novos conhecimentos, a disponibilidade de terapêuticas dirigidas ao Complemento, nomeadamente o anticorpo anti-C5 eculizumab, gerou grandes expectativas para o tratamento destas doenças, associadas a morbilidade e mortalidade significativas. O eculizumab foi recentemente aprovado para o tratamento da SHUa. Na GC3, os dados são limitados, mas sugerem benefícios em alguns casos.

O presente trabalho tem como objetivo rever a SHUa e a GC3, apresentando também o impacto das terapêuticas dirigidas ao Complemento nas duas entidades.

CAPÍTULO 1. SISTEMA DO COMPLEMENTO E DOENÇA RENAL

1.1 SISTEMA DO COMPLEMENTO

O sistema do Complemento é um componente fundamental do sistema imunológico inato, crucial na defesa contra infeções, eliminação de células apoptóticas, remoção de imunocomplexos e modulação das respostas imunológicas adaptativas (1,2).

A ativação do Complemento ocorre em cascata, em cinco etapas sequenciais (figura1): iniciação; formação de C3 convertase; amplificação; formação de C5 convertase; e ativação do complexo terminal do Complemento (CTC), com formação do complexo de ataque à membrana (CAM) (3). A ativação do Complemento pode iniciar-se por três vias: clássica (VC), das lectinas (VL) e alternativa (VA). A VC é ativada por imunocomplexos e a VL pelo reconhecimento de grupos manose bacterianos. A VA distingue-se por se encontrar constitutivamente ativa. As três convergem na formação de complexos proteásicos instáveis, as C3 convertases, catalisadoras da reação central, a clivagem de C3. Este evento crítico gera C3a, uma anafilatoxina, e C3b, uma potente opsonina que se deposita nas superfícies celulares, sinalizando-as para destruição. O C3b formado pode associar-se a C3 convertases e formar C5 convertases, que clivam C5 em C5a, uma anafilatoxina, e C5b, componente iniciador do CTC. No CTC há associação sequencial de C5b, C6, C7, C8 e C9, culminando na formação do CAM, que provoca lise celular direta (1,2,4). Independentemente do estímulo inicial, a VA amplifica a resposta do Complemento, requisito fundamental para a eficiente ativação deste sistema. O C3b formado na ativação inicial é substrato para formar C5 convertases mas também novas C3 convertases da VA, associando-se ao fator B do Complemento (CFB). As C3 convertases resultantes clivam mais C3, formando-se mais C3b, num potente mecanismo de amplificação (1,4).

O controlo rigoroso da ativação do Complemento é fundamental para prevenir a lesão inespecífica das células do hospedeiro. A VA, constitutivamente ativa, produz continuamente C3b na circulação, com deposição indiscriminada nas superfícies celulares. Contudo, fisiologicamente esta ativação apresenta baixa eficiência, pois ocorre sob uma regulação estrita, com rápida inativação das convertases formadas na circulação e controlo da deposição de C3b nas células do hospedeiro (1,4,5). O fator H (CFH), o fator I (CFI), o cofator proteico membranar CD46 (MCP) e a trombosmodulina (THBD) são proteínas que asseguram esta regulação na circulação (fase fluida) e/ou nas superfícies celulares (fase sólida) (tabela1). No endotélio a cooperação entre estes reguladores é fundamental para inativar o C3b depositado,

impedindo lesão endotelial (5). A regulação do Complemento foi também atribuída a uma família de proteínas relacionadas com o CFH (CFHR1-5), mas as suas funções individuais não estão completamente esclarecidas (6).

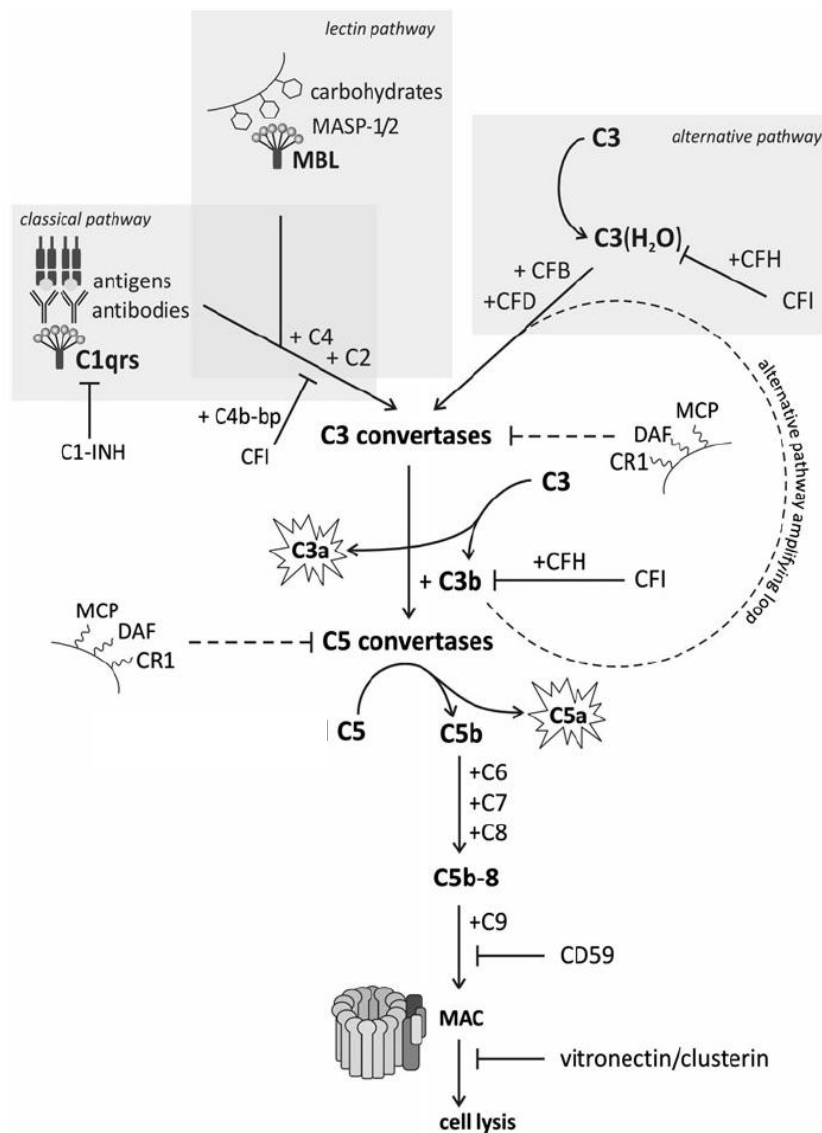


Figura 1: Ativação do sistema do Complemento e amplificação pela via alternativa.

Adaptado de Koscielska-Kasprzak e Bartoszek (2013) (2). A via clássica é ativada pela ligação de C1q a complexos anticorpo-antígeno. A via das lectinas é ativada pela ligação das lectinas a resíduos manose bacterianos. As duas vias convergem na formação da C3 convertase (C4bC2a) sobre as superfícies alvo. A via alternativa está permanentemente ativa, com formação espontânea de C3b na fase fluida. Esta ativação fisiológica e espontânea, designada por *tick over*, resulta da hidrólise aquosa de C3, que se converte em C3(H₂O), molécula funcionalmente ativa semelhante a C3b, capaz de formar C3 convertases de fase fluida. A C3 convertase da via alternativa forma-se em duas etapas. Inicialmente, o C3b liga-se ao CFB e este complexo C3bB é depois clivado pelo fator D num ponto do fator B, produzindo os fragmentos Ba e Bb. O fragmento Bb permanece ligado ao C3b, gerando a C3 convertase ativa da VA (C3bBb).

MAC: complexo de ataque à membrana; MBL: lectinas ligantes de manose.

Tabela 1: Reguladores da via alternativa do sistema do Complemento.

Adaptado de Noris, Mescia e Remuzzi (2012) (7)

Regulador	Gene codificador	Localização	Função
Fator H do Complemento (CFH)	<i>CFH</i>	Circulação	Através do domínio N-terminal regula a ativação do Complemento na fase fluida, atuando como cofator do CFI na inativação de C3b e promovendo diretamente a dissociação da C3 convertase (C3bBb); através do domínio C-terminal regula a ativação do Complemento na fase sólida, reconhecendo o C3b depositado nas superfícies celulares, nomeadamente no endotélio, e assim impedindo a formação da C3 convertase
Fator I do Complemento (CFI)	<i>CFI</i>	Circulação	Tem ação proteásica e cliva C3b, produzindo o fragmento inativo iC3b, na presença de cofatores solúveis (CFH) e/ou membranares (MCP)
Cofator Proteico Membranar CD46 (MCP)	<i>MCP</i>	Superfícies celulares, exceto eritrócitos	Regula o Complemento na fase sólida, ligando-se ao C3b depositado nas superfícies celulares e atuando como cofator do CFI
Trombomodulina (THBD)	<i>THBD</i>	Endotélio	Tem ação anticoagulante; está envolvida na formação do TAFI, que inativa as anafilatoxinas C3a e C5a; acelera a inativação de C3b pelo CFI na presença de CFH

TAFI: inibidor da fibrinólise ativado pela trombina

1.2 DESREGULAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA E DOENÇA RENAL

Na última década, a desregulação da VA do Complemento foi identificada como evento patogénico central de várias nefropatias. A SHUa e a GC3 são entidades atualmente reconhecidas como consequência da ativação excessiva da VA, com associação a fatores de risco genéticos e adquiridos envolvendo esta via do Complemento. As alterações genéticas incluem mutações com perda de função nos genes codificadores das proteínas reguladoras da VA e mutações com ganho de função nos genes codificadores das proteínas ativadoras. As alterações adquiridas incluem anticorpos que estimulam diretamente a ativação da VA e anticorpos que impedem a ação dos seus reguladores (8,9).

Apesar da patogénese central comum, identificando-se inclusivamente alterações genéticas iguais, as duas entidades apresentam diferenças substanciais, sugerindo que a presença destas alterações não é suficiente para determinar o fenótipo da doença (10,11). Histopatologicamente, a lesão glomerular na SHUa deve-se a uma microangiopatia trombótica (MT), enquanto a GC3 se associa à deposição glomerular de produtos de degradação do Complemento, com tradução na microscopia de imunofluorescência (MI) e na microscopia eletrónica (ME) como depósitos de C3 e depósitos densos, respetivamente. Estes achados estão tipicamente ausentes na SHUa. A própria patofisiologia parece diferir na localização e mecanismo da desregulação. Na SHUa, a desregulação ocorre nas superfícies celulares, predominantemente na microvasculatura renal, e envolve primariamente a ativação descontrolada do CTC, com lesão endotelial, recrutamento de leucócitos e plaquetas e trombose microvascular. Já na GC3 a desregulação ocorre na fase fluida, com lesão glomerular por deposição local dos produtos de degradação de C3 formados excessivamente na circulação (9,12-14).

CAPÍTULO 2. SÍNDROME HEMOLÍTICA URÉMICA ATÍPICA

2.1 DEFINIÇÃO

A Síndrome Hemolítica Urémica (SHU) define-se pela tríade de hemólise, trombocitopenia e lesão renal aguda (LRA) e constitui uma MT. As MT caracterizam-se pelo espessamento capilar e arteriolar, lesão endotelial proeminente e acumulação subendotelial de proteínas e resíduos celulares, com formação de trombos ricos em plaquetas e fibrina, oclusão vascular e isquemia tecidual. Esta lesão traduz-se em anemia hemolítica mecânica, não imune, com presença de eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico e trombocitopenia. As MT incluem também a Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT). As etiologias da SHU e da PTT são hoje reconhecidamente distintas e apesar da lesão patológica comum, na SHU predomina o atingimento renal e na PTT o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (5,15).

O termo SHU foi associado à MT provocada pela infeção por bactérias produtoras da toxina Shiga, particularmente a *Escherichia coli* enterohemorrágica (O157:H7 ou O104:H4). Esta forma de SHU, também designada por SHU típica ou STEC-SHU (do inglês Shiga toxin-producing *Escherichia coli*), corresponde a 90% dos casos de SHU nas crianças, associa-se a história de diarreia sangüinolenta e demonstra tipicamente recuperação da função renal (FR). Por oposição, atribuíam-se a designação de SHU atípica (SHUa) aos casos não associados a infeção, incluindo quadros secundários a outras doenças e casos idiopáticos (5,8,15,16).

A recente definição dos mecanismos moleculares subjacentes às MT permitiu estabelecer uma classificação fisiopatológica. Atualmente, o termo SHUa designa uma doença primária da regulação da VA do Complemento (5). Representa 5-10% dos casos de SHU nas crianças e a maioria nos adultos, pode ser familiar ou esporádica e apresenta mau prognóstico (5,8). As formas secundárias, tradicionalmente incluídas no conceito de SHUa, devem considerar-se parte da doença que presumivelmente provocou a MT, mas esta distinção entre SHUa com evento desencadeante e SHU secundária pode ser difícil (5). A designação de SHU idiopática deve adotar-se após exclusão de SHUa e de uma possível associação secundária (15).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A SHUa é uma doença rara, com incidência exata desconhecida. Contudo, mais de 1000 doentes foram identificados em vários registos (5). A SHUa ocorre em qualquer idade, não se considerando hoje uma doença exclusivamente pediátrica (17). No maior registo disponível (18), a manifestação durante a infância foi apenas ligeiramente mais frequente do que na idade adulta e num recente registo francês (19), aproximadamente 60% dos casos eram adultos. Nas crianças, a idade de manifestação demonstrou uma distribuição específica dependente da anomalia subjacente (19). Na infância, a SHUa afeta os dois géneros igualmente, mas nos adultos predomina no sexo feminino (5,15,19).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os dados relativos à apresentação clínica da SHUa são limitados pelo número de doentes. A SHUa parece manifestar-se subitamente, com sintomas inespecíficos de fadiga, mal-estar, palidez, anorexia e vômitos. A maioria dos doentes apresenta-se com anemia, trombocitopenia e LRA. Esquizócitos no sangue periférico, níveis elevados de DHL e níveis reduzidos ou indetectáveis de haptoglobinas confirmam a hemólise intravascular de origem microangiopática. Oligúria ou anúria podem ocorrer, bem como proteinúria (5,15). Metade das crianças e a maioria dos adultos necessitam de diálise na admissão (5,15,19). A hipertensão arterial é comum e frequentemente grave. Cerca de 20% dos doentes apresentam manifestações extra-renais, em 10% dos casos no SNC, e em 5% dos doentes ocorre disfunção multiorgânica grave. Menos frequentemente, a SHUa pode ter apresentação mais insidiosa, com anemia subclínica, níveis flutuantes de trombocitopenia durante semanas ou meses e FR preservada no momento do diagnóstico (5,15).

2.4 PATOGÉNESE

A ativação descontrolada da VA sobre o endotélio perturba profundamente o seu fenótipo antitrombótico fisiológico, através das anafilotoxinas C3a e C5a e da deposição de C3b, com consequente progressão até à formação do CAM. O Complemento tem ação pró-inflamatória no endotélio, com recrutamento, ativação e migração transendotelial de leucócitos, e também ação ativadora sobre as plaquetas. Estas vias inflamatórias e hemostáticas desencadeadas pelo Complemento proporcionam estímulos adicionais para a sua ativação, criando um ciclo de perturbação endotelial, recrutamento e ativação de leucócitos e plaquetas, e mais ativação e deposição do Complemento, resultando na trombose microvascular contínua (7). Apesar da microvasculatura renal ser o principal alvo, outros órgãos podem ser afetados, particularmente SNC, coração, pulmão e trato gastrointestinal (15).

Identificam-se causas genéticas ou adquiridas da desregulação da VA em 60-70% dos doentes (tabela 2) (15). Descreveram-se mutações inativadoras nos genes *CFH*, *CFI*, *MCP* e *THBD* e mutações com ganho de função nos genes *C3* e *CFB*, com deficiência quantitativa ou qualitativa das respetivas proteínas. Identificaram-se também mutações nos genes *CFHR*. Como causas adquiridas, conhece-se a presença de autoanticorpos anti-*CFH* (8,15,20). O resultado comum a estas alterações é o compromisso da proteção das superfícies celulares, aumentando a suscetibilidade à ativação descontrolada da VA a este nível, como demonstrado pela observação de depósitos de C3 e C5b-9 no endotélio glomerular e plaquetas de doentes com SHUa (1,7,11).

As mutações no gene *CFH* são as mais frequentemente associadas à SHUa. Localizam-se no domínio C-terminal, a região crítica para a ligação às superfícies celulares, e a maioria resulta em níveis normais de proteínas ineficazes no controlo do Complemento sobre o endotélio e plaquetas. A regulação da VA na fase fluida, apenas dependente do domínio N-terminal, mantém-se (1,7,20). Os autoanticorpos anti-*CFH* identificados têm também como alvo a região C-terminal. São mais frequentes nas crianças, contribuindo para a SHUa na infância em 10-12% dos casos, até 25% segundo alguns autores. A sua ocorrência tem predisposição genética, com 90% dos casos associados a deleções homocigóticas nos genes *CFHR1* e *CFHR3* (5,7,20). As mutações no gene *MCP* são também mais frequentes em crianças. Resultam maioritariamente na redução da expressão da proteína, pelo que a deteção de MCP nos leucócitos periféricos constitui uma importante investigação etiológica (5,20).

Tabela 2: Alterações genéticas e adquiridas associadas à desregulação da via alternativa na SHUa.

Adaptado de Loirat e Frémeaux-Bacchi (2011) (5), Wong, Goodship e Kavanagh (2013) (20)

Alteração	Frequência	Mecanismo
Mutação no gene <i>CFH</i>	20-30%	A maioria das mutações resulta numa menor capacidade de ligação ao C3b depositado nas superfícies celulares (endotélio e plaquetas), com controlo anormal da via alternativa na fase sólida; algumas mutações resultam em deficiência quantitativa de CFH
Mutação no gene <i>CFI</i>	4-10%	As mutações comprometem a inativação de C3b nas fases sólida e fluida; a maioria das mutações resulta em deficiência quantitativa do CFI
Mutação no gene <i>MCP</i>	5-15%	A maioria das mutações resulta em redução da expressão celular de MCP; algumas mutações são qualitativas, com redução da atividade de cofator
Mutação no gene <i>C3</i>	2-10%	As mutações resultam na formação de C3 convertases mais resistentes à ação dos reguladores e/ou na maior afinidade de ligação para CFB, com formação aumentada de C3 convertases
Mutação no gene <i>CFB</i>	1-4%	As mutações resultam na formação de C3 convertases mais resistentes à ação dos reguladores e/ou na maior afinidade de ligação para C3b, com formação aumentada de C3 convertases
Mutação no gene <i>THBD</i>	3-5%	As mutações resultam em menor capacidade de atuar como cofator na inativação de C3b mediada pelo CFI
Autoanticorpos anti-CFH	6-10%	Os anticorpos ligam-se ao domínio C-terminal do CFH, impedindo a sua atividade reguladora na fase sólida

CFB: fator B do Complemento; CFH: fator H do Complemento; CFI: fator I do Complemento; MCP: cofator proteico membranar; THBD: trombomodulina

Está descrita penetrância incompleta (aproximadamente 50%) para todas as mutações associadas à SHUa (20). Assim, as mutações parecem constituir um fator de risco, e não causa única e direta da doença, sendo necessários múltiplos eventos genéticos e ambientais para a sua manifestação (5,7). Alguns autores sugerem ser necessário um evento desencadeante (*trigger*) e outras variantes genéticas concomitantes (8). Os *triggers* ambientais, que em indivíduos saudáveis representam eventos auto-limitados por múltiplos mecanismos protetores, poderão induzir a ativação descontrolada do Complemento. Em pelo menos 50% dos doentes, o evento desencadeante será infeccioso, sobretudo infecções respiratórias altas e gastroenterites. Uma história de diarreia precedente não exclui, portanto, o diagnóstico de SHUa. A gravidez constitui também um *trigger* frequente, desencadeando a doença em 20% das mulheres, com 80% dos casos ocorrendo no pós-parto (5,7,15,19). A segunda alteração genética necessária à manifestação da doença pode ser uma mutação adicional num dos genes do Complemento ou uma variante genética comum, que atue como fator de suscetibilidade. Encontram-se mutações em mais do que um gene do Complemento em 12% (5,15) a 20% (8) dos doentes, dependendo dos registos. Polimorfismos nos genes *CFH*, *MCP* e *CFHR1* mostraram atuar como fatores de suscetibilidade para a doença (8).

2.5 DIAGNÓSTICO

A SHUa partilha muitas características de apresentação com outras MT e não existem marcadores agudos específicos. Como o estudo genético confirmatório não está disponível no imediato, o diagnóstico baseia-se no reconhecimento de uma síndrome clínica compatível com ausência de sinais de uma causa alternativa de MT (15). A idade, história familiar, contexto clínico e modo de apresentação são frequentemente sugestivos do diagnóstico nas crianças, mas nos adultos estes aspetos são menos informativos e a investigação diagnóstica mais complexa (5,17) (figura 2). Nas crianças, a principal distinção reside entre STEC-SHU e SHUa e outros diagnósticos alternativos são raros (17). Nos adultos, a SHUa deve ser diferenciada das restantes MT, nomeadamente a STEC-SHU e a PTT. As apresentações da PTT e da SHUa são geralmente distintas, mas podem sobrepor-se. A exclusão de causas sistémicas, nomeadamente neoplasias, infeções e doenças autoimunes, é também fundamental. Perante a tríade de trombocitopenia, hemólise e LRA, o diagnóstico de SHUa considera-se quando não existe evidência de STEC-HUS, critérios para PTT ou outra doença que possa explicar o quadro, particularmente na presença de níveis séricos de C3 reduzidos. A correta identificação do quadro como secundário é importante, pois o tratamento da doença de base resolve a microangiopatia (5,15).

À exceção do doseamento de C3 e C4, a investigação do Complemento requer laboratórios especializados. Na investigação da SHUa são mandatórios os doseamentos séricos de C3, C4, CFH, CFI e CFB, a determinação da expressão de MCP nos leucócitos periféricos, e a pesquisa de autoanticorpos anti-CFH (5). Níveis normais de C3 e CFB não excluem a ativação excessiva do Complemento nas superfícies celulares e a diminuição de C3 não é universal na SHUa (5,15). Pela possibilidade de défices qualitativos das proteínas, o doseamento dos seus níveis não substitui a pesquisa de mutações (15). A identificação de autoanticorpos anti-CFH também não anula o estudo genético, pois anomalias genéticas e adquiridas podem coexistir (5). Em 30% dos doentes com suspeita de SHUa não são identificadas anomalias do Complemento. Estes doentes poderão apresentar mutações desconhecidas nos genes atualmente implicados na doença ou em genes ainda desconhecidos (5,15).

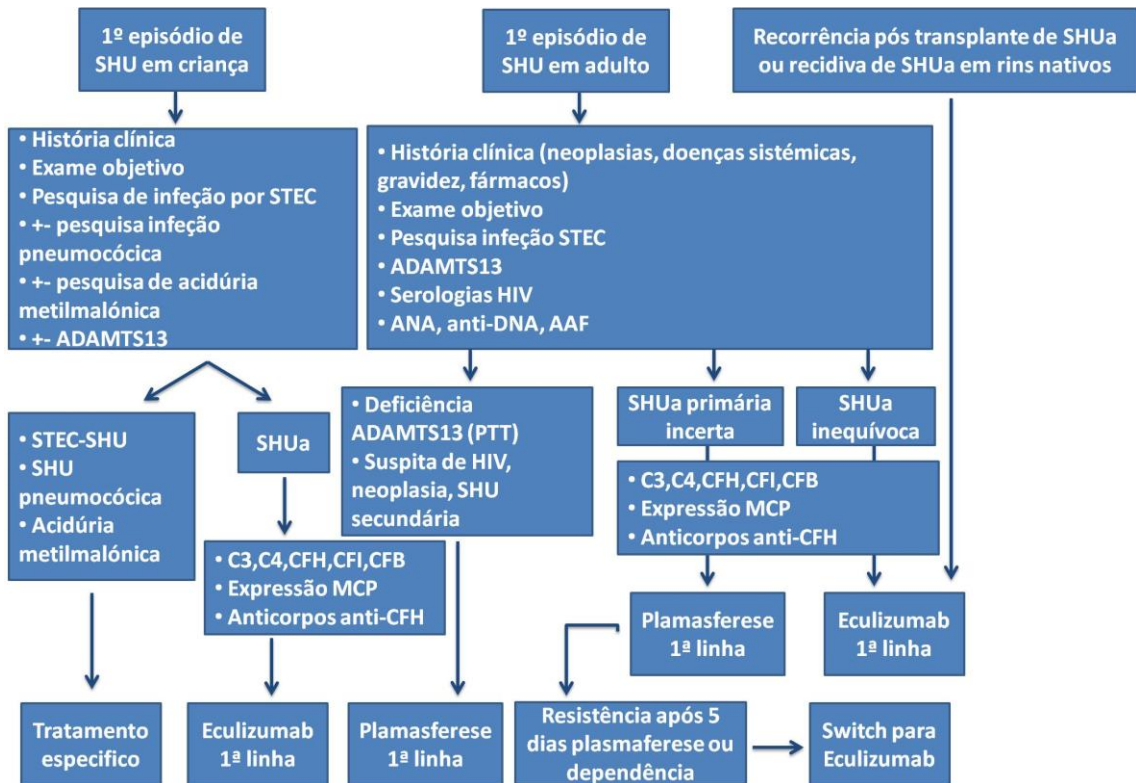


Figura 2: Algoritmo diagnóstico e terapêutico da SHUa.

Adaptado de Zuber, Fakhouri, Roumenina, Loirat e Frémeaux-Bacchi (2012) (13). Nas crianças, o principal diagnóstico alternativo à SHUa é a SHU-STE_C, sendo mandatória a pesquisa de infecção por bactérias produtoras de toxina Shiga. Outros diagnósticos alternativos devem ser equacionados individualmente, pois ocorrem raramente (PTT, SHU secundária a infecção por *Streptococcus pneumoniae* ou SHU secundária a alterações do metabolismo da cobalamina, nomeadamente a acidúria metilmalônica). Nos adultos, o diagnóstico diferencial é mais abrangente, devendo também ser consideradas a PTT (determinação da atividade da enzima ADAMTS13), neoplasias, infecções e doenças sistêmicas associadas a quadros de microangiopatias trombóticas. Um diagnóstico incerto, mas provável, de SHUa surge após exclusão de PTT e causas secundárias. A identificação de alterações do Complemento confirmará o diagnóstico. Um diagnóstico inequívoco de SHUa num primeiro episódio ocorre na SHUa familiar.

ANA: anticorpos antinucleares; AAF: anticorpos antifosfolipídicos; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítica urémica; SHUa: síndrome hemolítica urémica atípica; STEC: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*;

2.6 PROGNÓSTICO

Nas diferentes séries de casos a SHUa demonstrou ter mau prognóstico global. Verificou-se no primeiro episódio morte em 2-10% dos doentes e progressão para DRT em 33% (16). Após 3 anos, ocorreu morte ou progressão para DRT em 48% das crianças e 67% dos adultos (18). A mortalidade parece ser maior nas crianças, mas o prognóstico renal é pior nos adultos (19). A história natural da SHUa (risco de progressão, frequência das recidivas e risco de recorrência pós-transplante) depende significativamente da anomalia subjacente (7) (tabela 3). Mutações no *CFH* apresentam o pior prognóstico, com morte ou progressão para DRT em 60-70% dos doentes após 1 ano. Mutações no gene *MCP* apresentam o prognóstico mais favorável, com progressão para DRT em apenas 35% dos doentes aos 5 anos (5,20). As recidivas afetam 50% dos doentes, particularmente os portadores de mutações no gene *MCP* (15). Recidivas com recuperação completa são características da SHUa em crianças com mutações no gene *MCP* (5). Nos adultos, a maioria das recidivas ocorre no primeiro ano (19). Prevê-se um maior risco de recorrência com intercorrências ativadoras do Complemento, como infecções, cirurgias ou gravidez, mas o seu reconhecimento e tratamento atempados são frequentemente difíceis (5). O transplante renal tem mau prognóstico, com risco global de recorrência de 50%, e risco de perda do enxerto em 80-90% destes (5,8). A exceção são os casos de mutações isoladas no *MCP*, em que o risco de recorrência é muito menor, pois o enxerto corrige o defeito no regulador membranar (20).

Tabela 3: Prognóstico dos doentes com SHUa de acordo com a anomalia subjacente.

Adaptado de Loirat e Frémeaux-Bacchi (2011) (5)

Anomalia	Risco de morte ou DRT no 1º episódio ou no 1º ano	Risco de recidivas	Risco de recorrência pós-transplante
Mutação <i>CFH</i>	60-70%	50%	75-90%
Mutação <i>CFI</i>	50%	10-30%	45-80%
Mutação <i>MCP</i>	0-6%	70-90%	<20%
Mutação <i>C3</i>	60%	50%	40-70%
Mutação <i>CFB</i>	50%	3/3 (sem DRT)	100%
Mutação <i>THBD</i>	50%	30%	1/1
Anticorpos anti- <i>CFH</i>	30-40%	40-60%	Sim, se títulos altos

CFB: fator B do Complemento; CFH: fator H do Complemento; CFI: fator I do Complemento; DRT: doença renal terminal; MCP: cofator proteico membranar; THBD: trombomodulina

2.7 TRATAMENTO

A plasmaferese era até recentemente a única terapêutica de primeira linha no tratamento da SHUa, com eficácia demonstrada empiricamente, sem evidência em ensaios clínicos. A identificação da patogênese da SHUa revelou os bloqueadores do Complemento como nova opção terapêutica e em 2009 o anticorpo eculizumab, anteriormente aprovado para a hemoglobinúria paroxística noturna, começou a ser utilizado. Os resultados favoráveis determinaram a sua aprovação para o tratamento da SHUa em adultos e crianças pela European Medicines Agency (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA) no final de 2011 (13,16).

PLASMAFERESE

Na plasmaferese há reposição das proteínas do Complemento em falta e remoção das proteínas disfuncionais ou dos autoanticorpos e dos fatores inflamatórios e trombogênicos que contribuem para a lesão (16). A sua eficácia é superior nas manifestações hematológicas do que nas manifestações renais e a maioria dos doentes apresenta DRT após 3 anos, apesar do tratamento (8,15). Para ser eficaz, a plasmaferese deve iniciar-se nas primeiras 24 horas após a admissão. Até à introdução do eculizumab, a plasmaferese realizava-se diariamente até melhoria substancial ou normalização da contagem plaquetária, cessação da hemólise (com estabilização da hemoglobina e normalização de DHL) e melhoria da FR, traduzida pela diminuição da creatinina sérica (16). A FR é um marcador importante durante a terapêutica, especialmente no contexto de LRA (15). Doentes com anomalias nos reguladores plasmáticos respondem melhor do que doentes com defeitos nos reguladores membranares. Pelo menos 90% dos doentes com SHUa por defeitos no MCP alcançam remissão num episódio agudo independentemente da plasmaferese (8,16). A presença de autoanticorpos anti-CFH é indicação clara para plasmaferese, devendo associar-se a imunossuppressores, com eficácia descrita para ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e rituximab (16).

Perante evolução favorável após 5 dias consecutivos de plasmaferese, recomenda-se a redução gradual, individualizando a duração do tratamento mediante a evolução e as anomalias do Complemento identificadas. A manutenção da plasmaferese profilática parece superior à terapêutica episódica isolada, com ocorrência frequente de recidivas e progressão para DRT após a descontinuação. Indivíduos com mutações associadas a mau prognóstico são frequentemente dependentes da plasmaferese (20). O tratamento a longo prazo, até remissão durante meses ou anos, ou mesmo indefinidamente, será provavelmente necessária nestes

casos. Contudo, na prática, por razões logísticas ou técnicas, a plasmaferese é interrompida muito mais precocemente (16). Independentemente da normalização da contagem plaquetária, na ausência de diminuição da creatinina sérica em pelo menos 25% ou de diminuição dos níveis de DHL após 5 dias de plasmaferese, assume-se doença resistente à plasmaferese, sem controlo da microangiopatia (16,17). Até à introdução do eculizumab no tratamento da SHUa, esta situação obrigava a plasmaferese diária (16).

Vários autores propõem a plasmaferese como tratamento de primeira linha para adultos com SHUa (13,15). Verificando-se resistência, recidivas com a redução ou descontinuação (dependência), intolerância ou dificuldades de acesso vasculares, o eculizumab tem indicação (5,13,16). Nas crianças, pelas dificuldades técnicas e alta taxa de complicações da plasmaferese, o eculizumab tem sido sugerido como tratamento de primeira linha (5,13,16).

ECULIZUMAB

Modelos animais demonstraram que a ativação de C5, provavelmente pela produção desregulada da C5 convertase, é essencial para o desenvolvimento da SHUa (5). O eculizumab, anticorpo monoclonal humanizado recombinante, bloqueia a clivagem de C5, impedindo a formação da anafilatoxina C5a e a ativação do CTC. Consequentemente, as funções pró-inflamatórias, pró-trombóticas e líticas do Complemento são inibidas, mantendo-se as funções proximais, como a opsonização de microrganismos e a remoção de imunocomplexos (13). Vários casos de doentes sem DRT e doentes transplantados tratados com eculizumab foram publicados ou incluídos em ensaios, com os resultados a demonstrarem eficácia e a determinarem a sua aprovação no tratamento da SHUa (12,16).

Foram recentemente revistos 24 casos de SHUa tratados com eculizumab, incluindo 11 crianças e 13 adultos (tabela 4) (13). Dos 24 doentes, 22 receberam previamente plasmaferese, dos quais 19 não responderam e 3 mostraram-se dependentes. O eculizumab obteve remissão hematológica completa em todos os casos e recuperação da FR basal em 80% das crianças e 31% dos adultos. O controlo ou recuperação da FR verificou-se inclusivamente em doentes dializados e o grau de recuperação correlacionou-se inversamente com o intervalo de tempo entre o início do episódio e o início do tratamento. Nos 3 casos dependentes, o eculizumab permitiu a interrupção definitiva e segura da plasmaferese, com melhoria ligeira mas clinicamente significativa da FR. Em 3 doentes com manifestações extra-renais graves (isquemia digital e envolvimento neurológico) verificou-se recuperação destas manifestações.

Tabela 4: Resultados da administração de eculizumab (terapêutica anti-C5) em 24 relatos de casos de SHUa. Adaptado de Zuber, Fakhouri, Roumenina, Loirat e Frémeaux-Bacchi (2012) (13)

	Crianças (n=11)	Adultos (n=13)
Dados Epidemiológicos		
Idade média inicial	0.9 anos (0.02-8 anos)	22.5 anos (3-50 anos)
SHUa familiar	2/10 (20.0%)	2/11 (18.2%)
Mutações em genes do Complemento	8/11 (72.7%)	7/13 (53.8%)
No episódio de SHUa atual		
SHUa em rins nativos	9/11 (81.8%)	5/13 (38.5%)
1º episódio de SHUa em rins nativos	4/9 (44.4%)	4/5 (80.0%)
SHUa em rins transplantados	2/11 (18.2%)	8/13 (61.5%)
À administração da terapêutica anti-C5		
Primeira linha	0/11 (0.0%)	2/13 (15.4%)
Resposta nula ou incompleta à plasmaferese	10/11 (90.9%)	9/13 (69.2%)
Dependência da plasmaferese	1/11 (9.1%)	2/13 (15.4%)
Doentes em diálise	3/10 (30%)	3/12 (25%)
Resposta à terapêutica anti-C5		
Normalização da disfunção hematológica associada à SHUa	11/11 (100%)	13/13 (100%)
Recuperação completa da FR basal	8/10 (80%)	4/13 (30.7%)
Diminuição do nível de creatinina >25%	9/10 (90%)	9/13 (69.2%)
Percentagem de redução do nível de creatinina	63.3 +- 28.8	41.9 +- 29.5
Follow-up médio	22 meses (intervalo 2,5 a 42 meses)	15 meses (intervalo 2-49 meses)

FR: função renal

Dois ensaios multicêntricos internacionais prospectivos de fase II evidenciaram a eficácia do eculizumab (13,16,17). Foram incluídos doentes com idade superior a 12 anos com SHUa em rins nativos ou transplantados e que receberam eculizumab por apresentarem doença dependente da plasmaferese (ensaio com 20 doentes) ou doença resistente (ensaio com 17 doentes). Demonstrou-se que o eculizumab inibe o processo microangiopático da SHUa, com aumento da contagem plaquetária, cessação da hemólise e melhoria ou estabilização da FR, sem necessidade de recomeçar plasmaferese ou iniciar diálise (16). A reversão da MT, definida como ausência de diminuição da contagem plaquetária superior a 25% do valor base, ausência de plasmaferese e ausência de diálise de novo durante 12 semanas consecutivas, observou-se em aproximadamente 85% dos doentes nos dois ensaios (13). Dos doentes resistentes, 5 eram dializados e o eculizumab permitiu a suspensão da diálise em 4 deles (17). A melhoria da FR foi também significativa no grupo com doença dependente da plasmaferese (13). A eficácia do eculizumab revelou-se independente da presença de mutações nos genes do Complemento.

O eculizumab tem demonstrado grande potencial terapêutico e um perfil de segurança excelente, mas são necessários resultados a longo prazo para confirmar o impacto no prognóstico (7). Um grupo de estudo francês (13) apresentou uma proposta para a utilização do eculizumab na prática clínica (figura2). Na idade pediátrica, o eculizumab é recomendado como primeira linha em todos os episódios. Nos adultos com diagnóstico de SHUa definitivo, como casos familiares da doença, recidivas de doença já conhecida ou recorrências pós-transplante, o eculizumab é também recomendado como primeira linha. Nos episódios inaugurais em adultos não transplantados, onde uma investigação etiológica abrangente é mandatória, a plasmaferese mantém-se como primeira linha. Subsequentemente, com o diagnóstico de SHUa confirmado, se ocorrer resistência ou dependência da plasmaferese recomenda-se transitar-se para o eculizumab, com a recuperação da FR dependente da instituição precoce do tratamento.

A duração ótima do tratamento com eculizumab não está esclarecida. Na SHUa, a EMA aprovou o tratamento com eculizumab indefinidamente. Como a história natural da doença depende significativamente da anomalia subjacente, a duração do tratamento seria idealmente estabelecida nesta base. O tratamento durante toda a vida será apropriado para doentes com mutações associadas a mau prognóstico, enquanto nas crianças com mutações isoladas no gene *MCP* a descontinuação será possível (13). Ao inibir a ativação do CTC, o eculizumab aumenta a suscetibilidade a infeções por bactérias capsuladas, particularmente *Neisseria meningitidis*, pelo que a vacinação antes do tratamento é obrigatória. Contudo, a sua eficácia poderá ser limitada nos transplantados renais e, menos significativamente, nos doentes com DRT (16,17).

TRANSPLANTE

Considerando a penetrância incompleta das mutações e o papel dos polimorfismos nos genes do Complemento, o transplante renal de dador vivo relacionado com o doente não é recomendado, podendo conferir risco de doença ao recetor e ao dador (16). Uma investigação completa do Complemento, com pesquisa de mutações para todas as proteínas com associação conhecida à doença, é mandatória para estimar o risco de recorrência pós-transplante. Nos doentes sem alterações identificadas o risco de recorrência não está bem estabelecido (4,5). O transplante renal isolado não deve efetuar-se sem uma estratégia preventiva da recorrência peri-operatória, particularmente importante nos casos com mutações de alto risco (16). A plasmaferese era a única estratégia preventiva, realizando-se várias horas antes do transplante e depois diariamente, com redução gradual até ao necessário para evitar recorrências. Atualmente o eculizumab é também uma opção, tendo demonstrado grande eficácia, sem risco acrescido de complicações infecciosas (5,17). Independentemente da estratégia parece provável que a maioria dos indivíduos com mutações do Complemento necessite de tratamento indefinidamente. Nos casos de autoanticorpos anti-CFH, a imunossupressão isolada poderá ser suficiente (5).

Como as proteínas do Complemento são produzidas maioritariamente no fígado, o transplante hepático e o transplante combinado hepatorenal foram realizados com intenção curativa em casos selecionados e os relatos mais recentes sugerem ser possível um prognóstico favorável a longo prazo (8).

CAPÍTULO 3. GLOMERULOPATIA C3

3.1 DEFINIÇÃO

Na última década, nenhuma glomerulopatia sofreu transformações conceptuais tão marcadas como a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Da compreensão da desregulação do Complemento como causa de lesão glomerular resultaram uma nova classificação da doença e uma nova entidade, a glomerulopatia C3 (12,21).

O termo GNMP denota um padrão histopatológico glomerular reconhecido na MO. Classicamente, a GNMP descrevia-se como secundária ou primária e estudos adicionais por ME classificavam a GNMP primária em três tipos, consoante a localização dos depósitos patológicos (tabela 5). Pela MI, os depósitos dos tipos I e III apresentavam tipicamente imunoglobulinas, mas no tipo II a sua ausência era característica. Contrariamente, fragmentos do componente C3 do Complemento eram constantes nos depósitos dos três tipos. Esta classificação, baseada nos achados histológicos e ultraestruturais, apresentava limitações. Muitos doentes com depósitos densos intramembranosos, característicos do tipo II, não apresentavam padrão membranoproliferativo na MO, pelo que a designação GNMP tipo II foi substituída pelo termo doença dos depósitos densos (DDD). A identificação de depósitos isolados de C3 em biópsias de GNMP tipos I e III, com ausência das imunoglobulinas classicamente descritas, e a observação ocasional de outros padrões histológicos, como a glomerulonefrite mesangioproliferativa ou a glomerulonefrite crescêntrica, nestas lesões glomerulares sem imunoglobulinas, inicialmente designadas por GNMP idiopática com depósitos isolados de C3, evidenciavam também a problemática da classificação (12,21).

Tabela 5: Classificação clássica das GNMP

Classificação das GNMP	Microscopia eletrónica	Microscopia de imunofluorescência
GNMP tipo I	Depósitos subendoteliais e mesangiais predominantes	Imunoglobulinas e componentes do Complemento
GNMP tipo II (DDD)	Depósitos de alta densidade eletrónica intramembranosos e mesangiais	C3 isoladamente, sem imunoglobulinas
GNMP tipo III		
Subtipo Burkholder	Depósitos subendoteliais e subepiteliais	Imunoglobulinas e componentes do Complemento
Subtipo Strife and Anders	Depósitos intramembranosos, subendoteliais e subepiteliais	C3 isoladamente ou associado a imunoglobulinas

DDD: doença dos depósitos densos; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa

A existência de diversos padrões de inflamação glomerular associados à deposição isolada de C3, sem imunoglobulinas, sugeriu como processo patológico subjacente a desregulação da VA, via de ativação e deposição do Complemento independente de anticorpos. A identificação de mutações causadoras de doença e de variantes genéticas em proteínas do Complemento em doentes com depósitos isolados de C3, contribuiu para confirmar esta hipótese (9,22). As limitações da classificação tradicional das GNMP aliadas à compreensão da sua etiologia originaram uma nova classificação, mais representativa da patogénese. Baseada na MI, distingue lesões associadas a depósitos de imunocomplexos, sugestivas da ativação da VC, de lesões associadas a depósitos de C3 isoladamente, sem imunoglobulinas, sugestivas da desregulação da VA (figura 3). Desta reclassificação em doença mediada por imunocomplexos *versus* doença mediada pelo Complemento, emergiu um novo conjunto de doenças, agrupadas sob a designação de Glomerulopatia C3, onde o processo patogénico fundamental corresponde ao controlo anormal da ativação, deposição ou degradação do Complemento, resultando na deposição glomerular de C3 (12,14,23). Esta nova classificação tem implicações na prática clínica. Na presença de imunoglobulinas, sinalizando lesão mediada por imunocomplexos, a investigação deve focar-se na identificação de *triggers* subjacentes, indutores de antigenemia crónica ou de imunocomplexos circulantes, como processos infecciosos, autoimunes ou associados a disproteinemias. Já a investigação da GC3 deve focar-se no estudo da VA e do CTC (21,24).

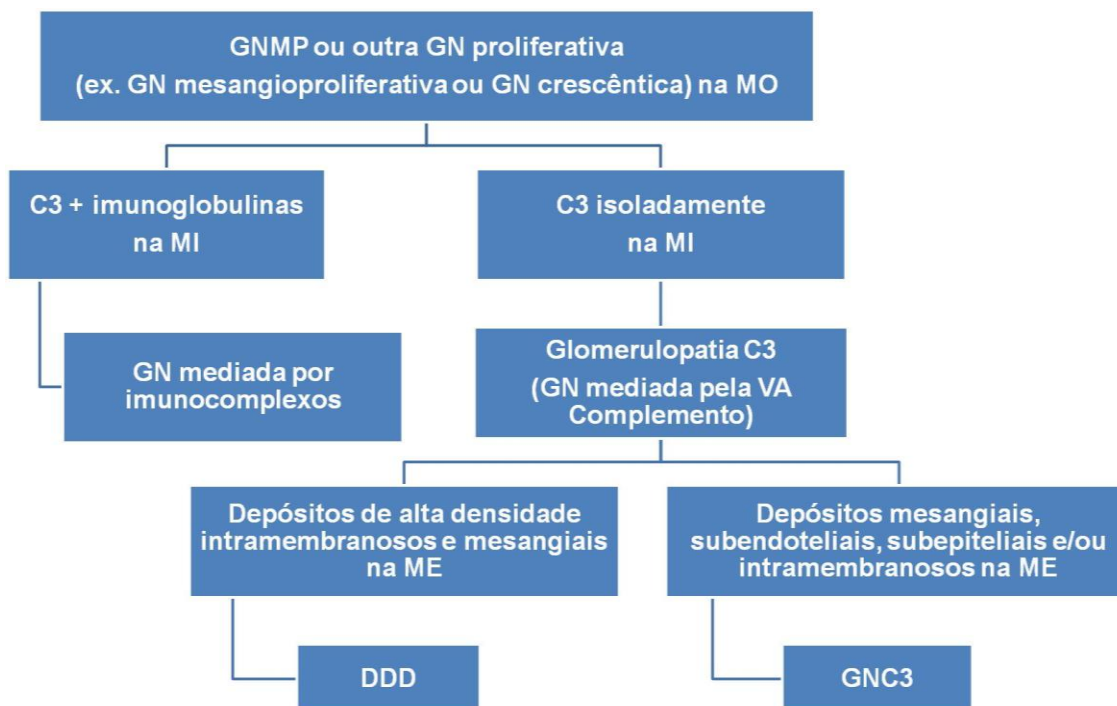


Figura 3: Reclassificação das GNMP e Glomerulopatia C3.

Adaptado de Bomback e Appel (2012) (12). Da reclassificação das GNMP emergiu um novo espectro de doenças designadas por Glomerulopatia C3. A nova abordagem baseia-se na MI e distingue as lesões associadas a depósitos de C3 e imunoglobulinas das lesões com depósitos isolados de C3. Esta classificação estende-se a outras formas de GN proliferativa na MO, não se limitando ao padrão de GNMP.

DDD: doença dos depósitos densos; GN: glomerulonefrite; GNC3: glomerulonefrite C3; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; ME: microscopia eletrônica; MI: microscopia de imunofluorescência; VA: via alternativa

A GC3 engloba padrões de lesão glomerular heterogêneos, com inflamação variável, associados a depósitos de C3 em localizações também variáveis, sem imunoglobulinas ou apenas quantidades vestigiais (9). A GC3 inclui, sem substituir, entidades patológicas já existentes, sendo os exemplos mais representativos a DDD e os casos tradicionalmente classificados como GNMP tipos I e III sem imunoglobulinas, para os quais foi proposto o termo glomerulonefrite C3 (GNC3) (14). Apesar de a SHUa também resultar da desregulação da VA, não se associa à deposição glomerular de C3, e muitos autores consideram que não deve ser incluída nesta nova entidade (9,12).

3.2 PATOGÊNESE

Depósitos glomerulares de C3 isoladamente são a marca da patogênese subjacente à GC3, a desregulação da ativação ou modulação da C3 convertase da VA ao nível da circulação (fase fluida) (12,21). A ativação constitutiva da VA na circulação, de baixo grau, transforma-se num estado hiperativo, com consumo maciço de C3, traduzido na redução dos seus níveis séricos, e formação excessiva de C3b, resultando na amplificação da formação de C3 e C5 convertases e, conseqüentemente, de CAM solúveis (sCAM ou sC5b-9). A deposição dos produtos de degradação de C3 e dos componentes do CTC é responsável pela lesão glomerular. Estudos de disseção por laser e espectrometria de massa confirmaram a presença glomerular de componentes da VA e do CTC em doentes com DDD e GNC3, sem acumulação significativa de componentes da VC ou imunoglobulinas (3,25).

Subjacente à desregulação da VA podem existir alterações adquiridas ou genéticas (tabela 6), No mesmo indivíduo podem ocorrer várias anomalias e verificou-se a coexistência de defeitos genéticos e adquiridos em vários casos. Sugeriu-se que a hiperatividade da VA geneticamente determinada possa promover fenómenos autoimunes por alterações conformacionais da C3 convertase (12,21). Os dados disponíveis são muito limitados para correlacionar achados genéticos, autoimunes e da função do Complemento com o prognóstico, mas a identificação de mais casos poderá revelar alguns destes parâmetros como biomarcadores de progressão da doença. Atualmente os melhores indicadores prognósticos são critérios clínicos como o grau de disfunção renal e de proteinúria na apresentação (12).

Tabela 6: Alterações genéticas e adquiridas associadas à desregulação da via alternativa identificadas na glomerulopatia C3.

Adaptado de Wada e Nangaku (2013) (11)

Alterações Genéticas		
Alteração	Doença	Mecanismo
Mutação no gene C3	DDD	Uma mutação com ganho de função em C3 resulta, através do <i>tick over</i> da via alternativa, na formação de uma C3 convertase mutante resistente à regulação pelo CFH
Mutação no gene CFH	DDD GNC3	As mutações resultam na redução da afinidade de ligação do CFH ao componente C3b ou em défices quantitativos (parciais ou completos)
Mutação no gene CFI	GNC3	As mutações resultam em défices quantitativos ou qualitativos, com compromisso da inativação de C3b
Mutação no gene MCP	GNC3	Mutações resultam na incapacidade de ligação a C3b, mantendo níveis de expressão normais nas superfícies celulares
Mutação no gene CFHR5	Nefropatia CFHR5	Uma duplicação interna do gene <i>CFHR5</i> resulta na formação de uma proteína CFHR5 ineficaz na ligação ao C3b depositado nas superfícies celulares e, conseqüentemente, na inibição da formação de C3 convertases - a regulação da ativação do Complemento na fase sólida é assim comprometida
Polimorfismos no gene CFH	DDD GNC3	Identificaram-se vários polimorfismos associados a um maior risco de GC3. A variante Y402H está sobre-representada na DDD. Resulta na maior atividade basal da via alternativa, mesmo em indivíduos saudáveis. Em simultâneo com C3NeF ou mutações no <i>CFH</i> , promoverá a acumulação intramembranosa dos fragmentos de C3 excessivamente formados na circulação. Embora também ocorra na GNC3, o significado desta associação não é claro
Alterações Adquiridas		
Alteração	Doença	Mecanismo
C3NeF	DDD GNC3	Os anticorpos estabilizam a C3 convertase, prolongando a sua semi-vida de alguns segundos até minutos ou horas, e/ou impedem a ação dos reguladores do Complemento
Autoanticorpos anti-CFH	DDD GNC3	Os anticorpos ligam-se à região N-terminal do CFH, impedindo a ação reguladora sobre a C3 convertase
Autoanticorpos anti-CFB	DDD	Os anticorpos ligam-se ao CFB, promovendo a estabilização da C3 convertase

CFB: fator B do Complemento; CFH: fator H do Complemento; CFHR5: proteína 5 relacionada com o CFH; CFI: fator I do Complemento; C3NeF: fator nefrítico C3; DDD: doença dos depósitos densos; GNC3: glomerulonefrite C3; MCP: cofator proteico membranar

A causa mais frequentemente implicada na GC3 é o fator nefrítico C3 (C3NeF), um autoanticorpo que estabiliza a C3 convertase e impede a ação inibidora do CFH (3,10). O C3NeF é reportado em aproximadamente 80% dos doentes com DDD e em 40-50% dos doentes com GNC3 (tabela 7). Contudo, a contribuição exata do C3NeF para a doença permanece indefinida, pois a sua presença não é específica da GC3, ocorrendo também em indivíduos saudáveis e em outras patologias glomerulares e não glomerulares (12). Servais *et al.* (10), na maior série descrita até hoje, incluindo 134 doentes com GNMP tipo I (n=48), DDD (n=29) e GNC3 (n=56), verificaram que 58,6% dos doentes apresentavam C3NeF, mas em 44% destes os níveis de C3 eram normais e 32% demonstraram níveis flutuantes durante o follow-up. Estes dados sugerem que a C3 convertase estabilizada pelo C3NeF poderá depender da regulação por outros fatores.

Tabela 7: Prevalência do C3NeF na DDD e na GNC3.

Adaptado de Bomback e Appel (2012) (12)

Referência	N	DDD (%)	GNC3 (%)
Servais <i>et al.</i> (2007)	17	N/A	41
Nasr <i>et al.</i> (2009)	9	78	N/A
Zhang <i>et al.</i> (2012)	32	78	N/A
Servais <i>et al.</i> (2012)	75	86	45
Sethi <i>et al.</i> (2012)	10	N/A	50

DDD: doença dos depósitos densos; GNC3: glomerulonefrite C3; N/A: não aplicável.

Diversas mutações associadas a proteínas ativadoras ou reguladoras da VA foram implicadas na GC3, embora identificadas apenas numa minoria dos doentes (14). Servais *et al.* (10) pesquisaram mutações nos genes *CFH*, *CFI* e *MCP* na sua amostra de 134 doentes. Dos 29 doentes com DDD, apenas 5 (17,2%) apresentavam mutações, todas no gene *CFH*, e dos 56 doentes com GNC3, apenas 11 (19,6%) tinham mutações, presentes nos três genes pesquisados. Zhang *et al.* (3) encontraram mutações em 3 casos (9%) de entre 32 doentes com DDD, todas no gene *CFH*. Servais *et al.* (26) reportaram mutações em 6 doentes (31,6%) de 19 casos de GNC3 em que foram pesquisadas mutações nos genes *CFH*, *CFI* e *MCP*. Numa série de 12 casos de GNC3, Sethi *et al.* (25) pesquisaram os genes *CFH*, *CFI* e *CFHR*, com mutações presentes em 3 casos (25%). Conhecem-se também polimorfismos que atuam como fator de risco para a doença. A variante Tirosina402Histidina (Y402H) do *CFH*, o polimorfismo mais estudado, parece condicionar menor regulação da C3 convertase nas superfícies celulares e está sobre-representado na DDD (28).

3.3 FORMAS DE GLOMERULOPATIA C3

A DDD e a GNC3 são os principais exemplos da GC3, mas esta entidade inclui também condições onde ocorrem mutações nos genes do Complemento determinantes de doença, como a GNC3 familiar com mutações nos genes *CFHR* (14).

A distinção entre DDD e GNC3 estabelece-se pela aparência e localização dos depósitos de C3 na ME. A DDD caracteriza-se pela presença de depósitos de alta densidade ao longo da membrana basal glomerular (MBG), enquanto na GNC3 são encontrados depósitos mesangiais e subendoteliais, podendo também ser intramembranosos e subepiteliais (9,22,25). À exceção destas diferenças na ME, desconhecem-se outras especificidades histopatológicas ou clínicas que diferenciem as duas entidades (14). Com patogénese comum, a DDD e a GNC3 poderão representar extremos de um espectro patológico contínuo, dependente do nível e do grau de desregulação da VA e do CTC (22,24). Os determinantes da forma de manifestação, como marcadores genéticos ou biológicos que influenciem a localização dos depósitos, não são conhecidos (10,24). Servais *et al.* (10) sugeriram recentemente que a localização dos depósitos e a heterogeneidade da lesão glomerular na GC3 poderá depender da expressão do MCP, cofator do CFI na inativação de C3b. Segundo os autores, na GNC3 este regulador será amplamente expresso nas células endoteliais e mesangiais, inativando rapidamente as quantidades excessivas de C3b formadas, com deposição dos fragmentos iC3b resultantes no espaço subendotelial, sem atingimento da MBG. Já na DDD, o nível de expressão do MCP não parece ter qualquer influência. Modelos animais sugerem que o fragmento inativo iC3b é fundamental para o desenvolvimento da DDD. Esta observação está de acordo com a deteção de níveis séricos aumentados destes fragmentos nestes doentes (9,24). A inexistência de mutações inativadoras no gene *CFI* em associação à DDD favorece também a hipótese da acumulação do fragmento iC3b na MBG ter um papel chave na patogénese (3,10).

DOENÇA DOS DEPÓSITOS DENSOS

Na DDD existem caracteristicamente depósitos de alta densidade eletrônica na MBG, podendo também ser encontrados no mesângio e na membrana basal tubular. Na MO, o padrão mesangioproliferativo é o mais comum, com alterações membranoproliferativas apenas até 33% dos casos. A glomerulonefrite crescêntica e a glomerulonefrite proliferativa exsudativa aguda foram também reportadas (3,9,28).

A doença afeta 2 a 3 indivíduos por milhão. Atinge primariamente crianças e adultos jovens, mais frequentemente entre os 5 e os 15 anos de idade, com o sexo feminino ligeiramente mais afetado (3,28).

Foram identificadas na DDD mutações nos genes *CFH* e *C3*, com dados mais consistentes relativos às mutações no *CFH* (29). Como causas adquiridas, reconhecem-se o C3NeF, autoanticorpos anti-CFH e anti-CFB. O C3NeF é detectado em aproximadamente 80% dos casos, mas a sua relação com a doença não é clara (3). Alguns autores defendem que a redução dos níveis de C3 associada a níveis de C4 normais na presença de C3NeF sugere fortemente a DDD, apesar do diagnóstico definitivo exigir biópsia renal (4). Zhang *et al.* (28) sugerem que uma investigação com pesquisa de C3NeF, autoanticorpos anti-CFH e anti-CFB e pesquisa de mutações no gene *CFH*, identificará uma causa provável da desregulação da VA em quase 90% dos doentes com DDD.

A DDD demonstrou um prognóstico mais desfavorável do que a GNC3, possivelmente associado à maior prevalência de C3NeF (10,25). A progressão para DRT ocorre em aproximadamente 25% dos doentes aos 5 anos após o diagnóstico e em 50% aos 10 anos. Este desfecho parece mais provável com o diagnóstico na infância e crianças do sexo feminino apresentam progressão mais agressiva (3,12). O transplante associa-se a recorrência histológica em 100% dos casos, com falência do enxerto em 50% dos doentes aos 5 anos pós-transplante (3).

GLOMERULONEFRITE C3

A GNC3 inclui as lesões glomerulares com deposição isolada de C3 mas sem depósitos intramembranosos de alta densidade na ME, característicos da DDD. Como o padrão de GNMP ocorre em até 75% dos casos, esta entidade pode classificar-se em GNC3 com ou sem padrão membranoproliferativo, encontrando-se alterações mesangiais e membranosas nestes últimos. Alguns autores sugerem que estes padrões morfológicos poderão relacionar-se com a patogênese subjacente (9,26). Servais *et al.* (26), numa série de 19 casos, verificaram que mutações nos genes *CFH*, *CFI* e *MCP* eram mais frequentes na GNC3 sem padrão membranoproliferativo, enquanto o C3NeF era mais frequente na GNC3 com padrão membranoproliferativo.

A GNC3 é uma doença rara, com poucos estudos clínicos e patológicos disponíveis (9,25). Sethi *et al.* (25) analisaram 12 casos de GNC3 (incluindo 2 recorrências pós-transplante) e verificaram a ocorrência da doença em todas as idades e com igual frequência de género. As manifestações mais comuns eram hematúria e proteinúria. Na MO predominava o padrão membranoproliferativo. O estudo do Complemento evidenciou alterações da VA em todos os doentes. Os achados mais frequentes foram polimorfismos no *CFH* (10 em 11 doentes), incluindo o alelo H402 (4 casos). O C3NeF foi a alteração adquirida mais comum, presente em 5 de 10 casos testados. Detetou-se 1 caso com autoanticorpos anti-*CFH* e mutações nos genes *CFH*, *CFI* e *CFHR5* em 3 doentes. Servais *et al.* (10) reportaram na série de 56 casos de GNC3 que 71% dos doentes apresentavam padrão membranoproliferativo na MO. Na apresentação, 40% dos doentes tinham níveis de C3 baixos. O C3NeF foi detetado em 45% dos doentes e identificaram-se mutações nos genes *CFH* (7 doentes), *CFI* (3 doentes) e *MCP* (1 doente), num total de 19,6% dos casos.

A GNC3 parece ter um prognóstico mais favorável relativamente à DDD. Nos 12 casos reportados por Sethi *et al.* (25) não ocorreu declínio significativo da FR num follow-up médio de 26 meses. Na série de 56 casos de Servais *et al.* (10) apenas 25% dos adultos com GNC3 progrediram para DRT após 10 anos (12). Os mesmos autores, na série de 19 casos (24), verificaram FR preservada em quase 50% dos doentes, com progressão para DRT em apenas 15%. A presença de padrão membranoproliferativo associou-se a maior progressão para DRT e foi sugerida como fator de mau prognóstico.

NEFROPATIA CFHR5

A nefropatia CFHR5, descrita recentemente em famílias cipriotas, representa uma GNC3 familiar atualmente considerada endémica no Chipre. Com transmissão autossómica dominante, constitui um distúrbio monogénico por duplicação interna do gene *CFHR5*. A proteína CFHR5 resultante é ineficaz na ligação ao C3b depositado nas superfícies celulares, comprometendo a regulação do Complemento na fase sólida. Os níveis séricos de C3 normais refletem esta desregulação local no endotélio glomerular (4,12,14).

A doença manifesta-se com hematuria microscópica e episódios de hematuria macroscópica, precedidos por infeções respiratórias altas e associados a deterioração aguda da FR (4,6). O prognóstico varia com o género, com mais de 80% dos doentes do sexo masculino a progredir para DRT (4,11).

3.4 DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO DA GLOMERULOPATIA C3

Nenhum algoritmo permite atualmente identificar corretamente todos os casos de GC3. O diagnóstico depende da interpretação e integração individualizadas dos dados clínicos, histológicos, serológicos e genéticos (14). Uma biópsia com deposição de C3 sem acumulação significativa de imunoglobulinas, associada a níveis séricos de C3 reduzidos e de C4 normais, implica investigar a atividade da VA, mutações e autoanticorpos (12,25). A atividade da VA pode demonstrar-se por marcadores serológicos reveladores da sua ativação específica (C3 e CFB reduzidos com C4 normal), do turnover de C3 (C3 reduzido e produtos da sua degradação aumentados) e do turnover de C5 (C5 reduzido e C5a e sCAM aumentados) (14).

Em 2012, um grupo de especialistas elaborou um consenso sobre a GC3 (14), apresentando recomendações para a investigação do Complemento (tabela 8). Recomendam em todos os doentes o doseamento de C3, C4 e CFH, a pesquisa de C3NeF e de mutações no gene *CFHR5* e a deteção de paraproteinemia. Investigações adicionais recomendam-se individualmente, por exigirem interpretação por especialistas e/ou validação clínica.

Tabela 8: Investigação do sistema do Complemento na Glomerulopatia C3.

Adaptado de Pickering, D'Agati, Nester, Smith, Haas, Appel et al. (2013) (14)

Testes recomendados em todos os doentes	Comentário
Determinação dos níveis séricos de C3 e C4	Níveis reduzidos de C3 associados a níveis normais de C4 indicam ativação da via alternativa
Pesquisa de C3NeF	O C3NeF está associado à GC3, mas não é clara a sua correlação com o curso da doença
Determinação dos níveis séricos de CFH	O défice de CFH está implicado na GC3 e está invariavelmente associado à redução dos níveis séricos de C3
Deteção de paraproteína sérica	A paraproteinemia foi associada à GC3; testes por especialistas são necessários para determinar se a paraproteinemia é uma causa da ativação descontrolada de C3
Pesquisa da mutação <i>CFHR5</i>	A nefropatia <i>CFHR5</i> é uma causa bem caracterizada de GC3, pelo que a pesquisa da mutação é clinicamente informativa
Testes a considerar individualmente	Comentário
Determinação dos níveis séricos de CFB	A ativação descontrolada da via alternativa pode associar-se a níveis reduzidos de CFB
Determinação dos níveis séricos de C5	C5 pode estar reduzido na ativação do CTC e poderá indicar o grupo de doentes com maior benefício da inibição terapêutica de C5
Determinação de marcadores da ativação de C3 (C3d, C3c, C3adesArg)	Os componentes resultantes da ativação de C3 são marcadores mais sensíveis desta ativação do que níveis antigénicos de C3 intacto
Determinação de marcadores da ativação de C5 (C5adesArg, sCAM)	Os componentes resultantes da ativação de C5 são marcadores mais sensíveis desta ativação do que níveis antigénicos de C5 intacto
Pesquisa de autoanticorpos anti-CFH	Os autoanticorpos anti-CFH estão associados à GC3; a sua pesquisa é especialmente importante nos casos que apresentam níveis séricos de C3 reduzidos na ausência de C3NeF
Pesquisa de autoanticorpos anti-CFB	Os autoanticorpos anti-CFB estão associados à GC3
Pesquisa de mutações em genes de proteínas reguladoras do Complemento (<i>CFH</i>, <i>CFI</i>, <i>MCP</i>), genes de proteínas ativadoras (<i>C3</i>, <i>CFB</i>) e avaliação da variação do número de cópias no <i>locus CFH-CFHR</i>	Mutações nestes genes estão associados à GC3; a pesquisa de mutações no gene <i>CFH</i> é especialmente importante nos casos que apresentam níveis séricos de C3 reduzidos na ausência de C3NeF

CFB: fator B do Complemento; CFH: fator H do Complemento; CFI: fator I do Complemento; CTC: complexo terminal do Complemento; C3NeF: fator nefrítico C3; MCP: cofator proteico membranar; sCAM: complexo de ataque à membrana solúvel

3.5 TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da GC3 associa intervenções específicas a tratamentos não específicos, com administração de IECAs ou ARAs para controlo da pressão arterial e redução da proteinúria, retardando a progressão da doença (24). A clarificação da patogénese sugeriu como potenciais alvos terapêuticos específicos a C3 convertase, com inibição da deposição glomerular dos produtos de degradação de C3, e/ou as alterações inflamatórias subsequentes, resultantes da clivagem de C5 e progressão do CTC (13). Estratégias possíveis, mas ainda inexistentes, serão restaurar o controlo da C3 convertase, impedir a sua atividade ou remover os produtos de degradação de C3 da circulação (3,24). Contrariamente, o bloqueio do CTC pelo eculizumab é atualmente uma opção, mas os dados relativos à sua utilização na GC3 são escassos (13). Até 2012, o tratamento incluía invariavelmente um imunossupressor com ou sem plasmaferese, apesar da inexistência de evidência para qualquer uma das terapêuticas (14). O tratamento eficaz da GC3 requer provavelmente o conhecimento prévio do defeito da VA presente em cada doente (12).

IMUNOSSUPRESSÃO

A eficácia de imunossupressores (ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e rituximab) seria expectável na presença de anomalias adquiridas na VA. Contudo, os relatos mais recentes sugerem que esta abordagem permanece globalmente insatisfatória (14). Recentemente, o grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* recomendou ciclofosfamida oral ou micofenolato, com corticoterapia diária em dose baixa ou em dias alternados até 6 meses, para casos presumidos de GNMP idiopática com síndrome nefrítica e declínio progressivo da FR. Notam, contudo, que esta recomendação baseia-se em evidência de muito baixa qualidade (14). A coexistência de anomalias adquiridas e genéticas poderá explicar a inconsistência da imunossupressão isolada na obtenção da remissão da doença (12).

PLASMAFERESE

A plasmaferese constitui atualmente a única forma de substituição dos reguladores do Complemento ausentes ou disfuncionais, mas, apesar do benefício teórico, tem demonstrado resultados contraditórios. Contudo, na ausência de tratamentos definitivos, é provável que continue a ser utilizada na GC3 (14).

ECULIZUMAB

O papel da ativação de C5 e o benefício das terapêuticas dirigidas ao CTC não estão definidos, mas modelos animais de GC3 demonstraram que o bloqueio de C5 reduz significativamente a inflamação glomerular, apesar de não reduzir a deposição de C3 nem a proteinúria (13). O eculizumab é utilizado desde 2012, com quatro relatos de casos e um ensaio a reportarem resultados inconsistentes (11,13). Contudo, parece existir eficácia nas formas mais inflamatórias da doença.

O ensaio (30) incluiu 3 doentes com DDD (1 transplantado) e 3 doentes com GNC3 (2 transplantados), com proteinúria superior a 1g/dia e/ou LRA, tratados com eculizumab semanalmente. Após 1 ano, 2 doentes (1 com DDD e 1 com GNC3) mostraram redução significativa da creatinina sérica; 1 doente com DDD demonstrou redução marcada da proteinúria; e 1 doente com GNC3 obteve melhoria histopatológica mas manteve os parâmetros laboratoriais. Nos 2 doentes restantes verificou-se deterioração da FR durante o tratamento. Em todos os casos avaliados para sCAM, os níveis elevados normalizaram. Os autores concluíram que houve resposta ao eculizumab em alguns casos e que níveis elevados de sCAM poderão predizer resposta ao tratamento.

Não prevenindo a ativação excessiva de C3 na circulação e consequente deposição glomerular dos seus fragmentos, parece improvável que estratégias dirigidas ao CTC beneficiem doentes com doença estável. Contudo, nas agudizações, associadas a inflamação glomerular, a inibição de C5 poderá ser muito útil (3). Segundo o grupo de estudo francês (13), os prováveis candidatos ótimos ao eculizumab apresentam duração da doença relativamente curta, lesões inflamatórias ativas (proliferação endocapilar e crescentes) com fibrose limitada em biópsia recente, elevações recentes da creatinina sérica e/ou proteinúria e níveis aumentados de sCAM.

4. DESAFIOS FUTUROS

Apesar dos progressos, permanecem questões importantes sobre a patogênese da SHUa e da GC3. Na SHUa é necessário identificar fatores de risco genéticos adicionais, compreender a penetrância incompleta da doença e identificar biomarcadores de doença ativa, que permitam a distinção das restantes MT e a identificação precoce de recidivas (15). Na GC3, será fundamental esclarecer a contribuição exata das mutações e autoanticorpos na desregulação da VA, a relação entre patogênese e alterações histológicas, e entre estas alterações e as características clínicas e o prognóstico (14).

A presença de anomalias da VA em casos diagnosticados como GNMP com imunocomplexos será alvo de investigação. Servais *et al.* (10) reportaram alterações na VA (C3NeF e mutações em *CFH* e *CFI*) em mais de metade dos doentes com GNMP tipo I. Apesar de um possível diagnóstico incorreto, valorizando-se imunoglobulinas vestigiais aprisionadas em áreas esclerosadas, discute-se uma eventual relação entre deposição de imunocomplexos e desregulação do Complemento. Sugere-se que na ativação da VC por um estímulo antigénico, uma desregulação da VA pré-existente poderá desencadear uma amplificação excessiva. A associação entre deficiência funcional de C3 e incapacidade para remover imunocomplexos circulantes poderá explicar parcialmente a coexistência de reguladores da VA disfuncionais com glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. Admitindo estes casos como verdadeiramente associados a imunocomplexos, ocorrendo simultaneamente com alterações da VA, questiona-se a definição de um novo subtipo da GC3 (9,12,21).

O tratamento representa indiscutivelmente um dos principais desafios. Na SHUa, o eculizumab demonstrou melhorar significativamente o prognóstico, mas o elevado custo será uma barreira à sua utilização (17,20). O desafio será definir a melhor opção para cada doente individualmente, consoante as anomalias subjacentes e a fase da doença, entre plasmaferese, eculizumab ou transplante (5). Na GC3, terapêuticas dirigidas à C3 convertase, atualmente indisponíveis, têm um interesse claro e a sua pesquisa está em curso (7,14). A concretização da disponibilidade destas terapêuticas representa assim um importante objetivo no futuro. Também fundamentais serão ensaios clínicos para determinar a eficácia das terapêuticas e identificar indicadores clínicos e biomarcadores da resposta à terapêutica (14).

CONCLUSÃO

O presente trabalho constitui uma revisão da SHUa e da GC3, entidades cuja patogénese, a desregulação da VA do Complemento, foi notavelmente clarificada na última década. Consequentemente surgiram novas classificações etiológicas, que visam criar melhores algoritmos diagnósticos e terapêuticos e, idealmente, melhorar o prognóstico destes doentes. Contudo, estas novas abordagens serão necessariamente adaptadas à disponibilidade local dos testes diagnósticos e acessibilidade às terapêuticas.

A SHUa é uma MT que se reconhece hoje como doença primária da regulação da VA, devendo ser distinguida de outras MT, nomeadamente casos secundários e idiopáticos. A GC3 é uma entidade descrita recentemente, resultado da compreensão do papel do Complemento na patogénese das glomerulonefrites, tendo também como fenómeno subjacente a desregulação da VA do Complemento. Apesar da patogénese central comum, SHUa e GC3 são doenças distintas.

O reconhecimento da patogénese subjacente, indispensável às intervenções terapêuticas dirigidas, introduziu o eculizumab no tratamento destas doenças. O anticorpo anti-C5 demonstrou melhorar significativamente o prognóstico dos doentes com SHUa, tendo sido aprovado para o tratamento. Na GC3 os dados são ainda limitados, mas parecem existir benefícios em doentes selecionados.

A SHUa e a GC3 são doenças raras com morbilidade e mortalidade significativas. O maior conhecimento das doenças recentemente alcançado revelou a possibilidade de melhorar o prognóstico destes doentes no futuro, prevenindo a DRT e melhorando a qualidade de vida. Nos próximos anos, o esclarecimento de aspetos patogénicos e clínicos ainda pouco compreendidos, a otimização dos tratamentos já disponíveis e a introdução de novas terapêuticas poderá concretizar este objetivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez de Cordoba S, Tortajada A, Harris CL, Morgan BP. Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs. *Immunobiology* 2012;217:1034-46.
2. Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszkka M, Zabinska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2014;62:47-57 September.
3. Smith RJ, Harris CL, Pickering MC. Dense deposit disease. *Mol Immunol* 2011; 48:1604-10.
4. Java A, Atkinson J, Salmon J. Defective complement inhibitory function predisposes to renal disease. *Annu Rev Med* 2013;64:307-24.
5. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
6. Skerka C, Chen Q, Frémeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol Immunol* 2013;56:170-80.
7. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33.
8. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:15-20.
9. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-99.
10. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Quintrec ML, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposits disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-64.
11. Wada T, Nangaku M. Novel roles of complement in renal diseases and their therapeutic consequences. *Kidney Int* 2013;84:441-50.
12. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:634-42.
13. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:643-57.
14. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-89.
15. Nester CM, Thomas CP. Atypical haemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:617-25.

16. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 2):e115-35.
17. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical haemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med* 2013;24:492-95.
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-59.
19. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S et al. Genetics and outcome of atypical haemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554-62.
20. Wong EKS, Goodship THJ, Kavanagh. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol* 2013;56:199-212.
21. D'Agati VD, Bomback AS. C3 glomerulopathy: what's in a name?. *Kidney Int* 2012;82:379-81.
22. Heeringa SF, Cohen CD. Kidney diseases caused by complement dysregulation: acquired, inherited and still more to come. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:695131.
23. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4288-94.
24. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012;81:434-41.
25. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012;82:465-73.
26. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007;44:193-99.
27. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1009-17.
28. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishumiura C, Frees K, Jones M, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:265-74.
29. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-56.
30. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:748-56.