

Pregledni članek/Review članek

## C3 GLOMERULOPATIJA

## C3 GLOMERULOPATHY

T. Kersnik Levart

*Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

V preglednem prispevku najprej podajamo definicijo C3-glomerulopatije. Nato predstavljamo patofiziologijo bolezni ter opisujemo patohistološko in klinično sliko. Podajamo priporočila za diagnostično obravnavo otroka s C3-glomerulopatijo. Predstavljamo možnosti zdravljenja in ocenjujemo napoved izida bolezni, ki je relativno slaba, saj se bolezen lahko ponovi celo v presajeni ledvici.

**Ključne besede:** C3 glomerulopatija, bolezen gostih znotrajmembranskih depozitov, C3 glomerulonefritis, komplement, otroci.

### ABSTRACT

In this review article, the author initially defines C3 glomerulopathy and provides new insights into the pathophysiology of this disease. This is followed by a description of the pathohistological and clinical presentation. Recommendations for the diagnostic work-up are reviewed as well as therapeutic options in children with C3 glomerulopathy. Finally, the prognosis in native and transplanted kidneys is discussed.

**Key words:** C3 glomerulopathy, dense deposit disease, C3 glomerulonephritis, complement, children.

### OPREDELITEV POJMOV IN DEFINICIJA C3 GLOMERULOPATIJE

C3 glomerulopatija (C3GP) je relativno nov patohistološki pojem. Opisuje glomerulni bolezenski proces, pri katerem gre za moteno uravnavanje alternativne poti komplementnega sistema. Izguba uravnavanja vodi do neustrezne in prekomerne ak-

tivnosti komplementnega sistema. To se zgodi bodisi zaradi **genetskih razlogov** (mutacije na regulatorjih komplementa – faktorji H, I, B, MCP/CD46, CFHR5, CFHR 3-1; aletne variante – faktor H, C3, MCP; mutacije na faktorjih komplementa – C3) ali zaradi **pridobljenih razlogov** (protitelesa proti regulatorjem komplementa (faktorji H, I, B) in C3 komponenti komplementa (C3-nefritični faktor).

C3GP opredeljujejo prevladujoči depoziti C3, ki jih dokažemo z imunofluorescenco. Izvirna definicija C3GP je zajemala le glomerulne bolezni z izoliranim odlaganjem izključno komponente komplemента C3 (1). Ta pa se je zdela preozka, saj je končno njen osnovni namen odkriti čim več bolnikov, pri katerih je indicirana poglobljena analiza alternativne poti komplemента. Tako so osnovali novo definicijo C3GP, ki C3GP opredeljuje z depoziti C3, ki so za dve stopnji ali več bolj intenzivni kot depoziti IgA, IgG, IgM ali C1q (2, 3).

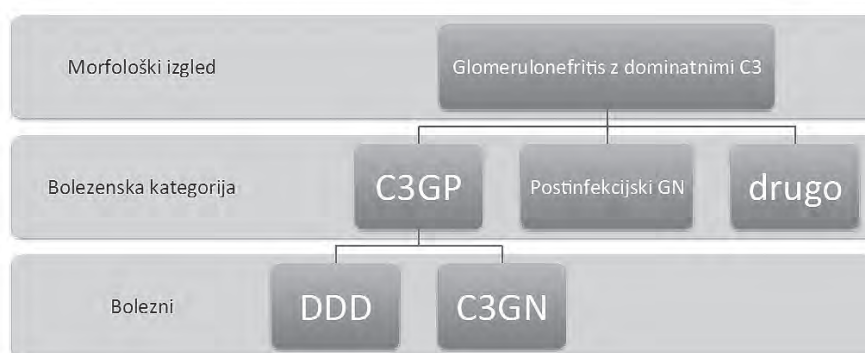
Nedavno so v strokovni literaturi predlagali, da bi glomerulne bolezni s takšnimi skupnimi imunofluorescenčnimi spremembami uvrstili v morfološko skupino glomerulonefritisi z dominantnimi depoziti C3 (3). Na ta način bi zaobjeli večino primerov C3GP in izključili večino primerov imunskokompleksne bolezni, hkrati pa vključili tudi netipične oblike postinfekcijskega glomerulonefritisa, ki pogosto predstavlja C3GP. Na Sliki 1 predstavljamo predlagano klasifikacijo bolezni, ki patohistološko izpolnjuje merila za glomerulonefritis z dominantnimi depoziti C3.

### **PATOFIZIOLOGIJA C3 GLOMERULOPATIJE IN PODOBNOSTI Z ATIPIČNIM HEMOLITIČNO-UREMIČNIM SINDROMOM**

Za razumevanje patofiziologije C3GP je bistveno poznavanje delovanja komplementnega sistema, ki ga tvorijo tri poglobljene poti: klasična, lektinska in alternativna pot. Za njegovo usklajeno delovanje ter s tem tudi prirojene in pridobljene imunosti je nujno zelo natančno in pravilno delovanje vsake od njih. Za razliko od klasične in lektinske poti, ki v normalnih okoliščinah nista aktivni, je alternativna pot komplementnega sistema stalno blago aktivna, kar pomeni, da je njena povečana aktivnost posledica izgube uravnavanja. Spontana hidroliza tioesterske vezi molekule C3 (angl. *C3 tick over*) v normalnih

okoliščinah komplementnemu sistemu omogoča nadzor nad dejavniki okolja. Pri aktivaciji C3 nastane anafilatoksina C3a in C3b, ki se vežeta na mikrobo, imunske depozite ali celice nekrotičnega tkiva, kar privede do opsonizacije patogenov s posledično fagocitozo. Serumski faktor D cepi serumski faktor B v podenoto Ba (neaktivna podenota) in podenoto Bb (aktivna podenota). Podenota Bb je serinska proteaza, ki se veže na C3b in tvori AP C3-konvertazo, ki preko pozitivne povratne zanke pospešuje aktivacijo C3. Z amplifikacijsko zanko C3b se po začetni aktivaciji C3 tvorijo milijoni molekul C3b. Vezava dodatnih molekul C3b na AP C3-konvertazo tvori C5-konvertazo, ki aktivira C5. Tako nastane anafilatoksina C5a in C5b. Anafilatoksin C5a sproži kaskado komplementnega terminalnega kompleksa ter povzroči tvorjenje MAC ali C5b-9 (angl. *membrane attack complex*) in celično lizo.

Podobno kot pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu (aHUS) gre tudi pri C3GP za moteno uravnavanje alternativne poti komplementnega sistema. Pri C3GP je moteno uravnavanje komplemента v plazmi (torej sistemsko), medtem ko gre pri aHUS za moteno uravnavanje na površini oziroma na endotelu glomerulnih kapilar (torej lokalno). Osrednja motnja pri C3GP je na ravni C3-konvertaze z odlaganjem komponente C3 v glomerulih, medtem ko je pri aHUS na ravni C5-konvertaze s histološko značilnimi mikrotrombozami z negativnim imunofluorescenčnim izvidom. Povečana aktivnost alternativne poti komplemента je posledica izgube njenega uravnavanja zaradi genetskih razlogov (mutacije na regulatorjih komplemента – faktorji H, I, B, MCP/CD46, CFHR5, CFHR 3-1; alelne variante – faktor H, C3, MCP; mutacije na faktorjih komplemента – C3) ali pridobljenih razlogov (protitelesa proti regulatorjem komplemента (faktorji H, I, B, C3NeF). Mutacije pri C3GP in aHUS najdemo na genih, ki kodirajo iste regulatorne beljakovine, vendar so mutacije pri vsaki od njiju na različnih genskih lokusih (4).



Slika 1. Klasifikacija bolezni, ki patohistološko izpolnjujejo merila za glomerulonefritis z dominantnimi depoziti C3 (3).

Figure 1. Classification of disease in a biopsy showing the morphological changes of a glomerulonephritis with dominant C3 deposits (3).

## PATOHISTOLOŠKA SLIKA C3 GLOMERULOPATIJE

Patohistološka slika C3GP je heterogena. S svetlobnim mikroskopiranjem lahko prepoznamo mezangijsko proliferacijo ali membranoproliferativni in endokapilarno proliferativni vzorec. Pri vsakemu od njih lahko ugotovljamo polmesece. V redkih primerih so lahko svetlobnomikroskopsko glomeruli tudi normalni. Posamezne oblike C3GP se najbolj razlikujejo glede lastnosti in umeščenosti depozitov, ki jih vidimo z elektronskim mikroskopom. Če gre za elektronsko goste depozite, ki se značilno nahajajo v glomerulni bazalni membrani, govorimo o **bolezni gostih depozitov (angl. dense deposit disease, DDD)**. Ti depoziti so pogosto tudi v mezangiju, v Bowmanovi kapsuli in tubulni bazalni membrani. Oblikujejo trakaste ali klobasam podobne strukture, ki jih prekinjajo deli povsem normalne glomerulne bazalne membrane. *Lamina densa* je zadebeljena in preoblikovana, lahko pa depoziti zajamejo tudi subendotelni prostor in oblikujejo "humpom" podobne subepitelne depozite, ki spominjajo na depozite pri postinfekcijskem glomerulonefritisu (5). Tiste primere C3GP, pri katerih depoziti C3 nimajo značilnega videza DDD, obravnavamo kot **C3 glomerulonefritis** (3, 6). V tem primeru so depoziti z elektronskim mikroskopiranjem videti manj gosti, bolj diskretni in bolj zlivajoči. Lahko se nahajajo subendotelno, intramembransko

in subepitelno, podobno kot pri membranoproliferativnem glomerulonefritisu tipa III (MPGN tipa III), ali pa le subendotelno kot pri MPGN tipa I. Tudi pri C3 glomerulonefritisu lahko ugotovimo (tako kot pri DDD) velike subepitelne, "humpom" podobne depozite, ki spominjajo na depozite pri postinfekcijskem glomerulonefritisu. Tudi sicer ni neobičajno, da pri postinfekcijskem glomerulonefritisu, zlasti po akutnem obdobju, ugotovljamo izključno depozite C3 brez imunoglobulinov (7). Tudi pri C3GP pogosto ugotovljamo predhodno okužbo. V takšnih primerih je razlikovanje med postinfekcijskim glomerulonefritsom in C3GP zahtevno in temelji na ostalih patohistoloških značilnostih obeh bolezni ter na klinični sliki, pri čemer naj bi ob atipičnem kliničnem poteku ali patohistološki značilnosti sicer evidentnega postinfekcijskega glomerulonefritisa vedno posumili na C3GP.

Na tem mestu velja omeniti tudi zgodovinsko delitev membranoproliferativnega glomerulonefritisa (MPGN), ki smo ga razvrstili glede na umeščenost elektronskomikroskopsko gostih depozitov v MPGN tipov I, II in III. Ta delitev MPGN ne upošteva patofiziologije bolezni, ki pa je zajeta v novi klasifikaciji, po kateri MPGN delimo na imunskokompleksno posredovani in na komplementno posredovani MPGN (8, 9). Pri imunskokompleksno posredovanem MPGN najdemo v imunofluorescenci depozite C3 in IgG, medtem ko pri komplementno

posredovanem samo depozite C3. Pogosto, vendar ne izključno, prav zadnja skupina komplementno posredovanega MPGN predstavlja C3GP in zajema MPGN tipa II ali DDD ter tiste MPGN tipov I in III, pri katerih v imunofluorescenci prevladuje C3 in jih tako označujemo kot C3 glomerulonefritis.

## KLINIČNA SLIKA C3 GLOMERULOPATIJE

Podobno kot patohistološka slika je raznolika tudi klinična slika C3GP. Lahko se kaže kot izolirana proteinurija, izolirana hematurija (makroskopska-mikroskopska), proteinurija (nefrotska-nefrotska) s hematurijo, nefritični sindrom, nefrotski sindrom, nefrotsko-nefritični sindrom ali odpoved ledvic in arterijska hipertenzija. Pri DDD se lahko pojavijo tudi s komplementom posredovani zunajledvični zapleti, kot so pridobljena delna (parcialna) lipodistrofija ter družje na mrežnici, ki pri približno 10 % bolnikov lahko povzročijo motnje vida, odstop mrežnice in retinopatijo (10–15).

## DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA OTROKA S C3 GLOMERULOPATIJO

Za postavitev diagnoze C3GP je odločilna **ledvična biopsija**. Od laboratorijskih izvidov so poleg **kazalnikov ledvične okvare** (hematurija, proteinurija, hipoproteinemija, hiperlipidemija, ledvična funkcija, stanje elektrolitov in kislinsko-bazično stanje, anemija, itd.) pomembni in povedni tudi **serološki testi komplementnega sistema**, s katerimi lahko nekoliko bolj razjasnimo morebitno etiologijo motenega uravnavanja alternativne poti komplementa. Označevalci, ki specifično kažejo na aktivacijo alternativne poti komplementa, so znižane vrednosti C3, normalne vrednosti C4 in znižane vrednosti faktorja B. Označevalci, ki kažejo na povečano presnovo C3, so znižane vrednosti C3 ter povišani razgradni produkti C3 (npr. C3d). Na povečano presnovo C5 kažejo znižane vrednosti

C5 ter povišane vrednosti topnih C5b-9 ter C5a. Koncentracije regulatorjev komplementa (faktorji H, I, B, MCP/CD46, CFHR5, CFHR 3-1) so lahko znižane ali normalne. Lahko so prisotna protitelesa, ki jih inaktivirajo (C3NeF, anti-faktorji H, I, B). Pomembno je tudi **molekularnogenetsko diagnosticiranje**, s katerim lahko na genih za posamezne komponente komplementa ali na njihovih regulatorjih najdemo patogene mutacije. Pri nekaterih bolnikih posredujejo disregulacijo alternativne poti komplementnega sistema **monoklonalne beljakovine oziroma paraproteini** (16–19)

Pickering in sodelavci (3) v nedavno objavljenem priporočilu o obravnavi bolnikov s C3GP ne glede na to, ali gre za bolezen na nativni ali za bolezen na presajeni ledvici, priporočajo neslednje obvezne preiskave komplementnega sistema:

- **C3;**
- **C4;**
- **faktor H;**
- **presejanje za paraproteinemijo;**
- **C3NeF;**
- molekularnogenetsko **presejanje za nefropatijo CFHR5** (ki je prepoznan vzrok C3GP, zato je ta podatek klinično informativen) (20, 21).

Izbira ostalih preiskav naj temelji na individualni klinični sliki pri posameznem bolniku (3):

- **faktor B** (nekontrolirana aktivacija alternativne poti komplementa pri znižanih vrednostih faktorja B);
- **C5** (znižan pri aktivaciji terminalne poti komplementa; bolniki z znižano vrednostjo C5 so skupina bolnikov, pri kateri bo uvedba zdravljenja z inhibitorjem C5 najverjetneje koristna);
- **označevalci aktivacije C3: C3d, C3c, C3adesArg** (so bolj občutljivi označevalci aktivacije C3 kot sama koncentracija C3);
- **označevalci aktivacije C5: C5adesArg, topni C5b-9** (so bolj občutljivi označevalci aktivacije C5 kot sama koncentracija C5);

- **protitelesa proti faktorju H** (povezana s C3GP, vpliv na potek bolezni ni znan, posebno pomemben pri bolnikih z nizko vrednostjo C3 in negativnim C3NeF);
- **protitelesa proti faktorju B** (povezana s C3GP, vpliv na potek bolezni ni znan);
- dodatno **molekularnogenetsko diagnostičiranje** – presejanje na morebitne mutacije na komplementnih regulatornih genih (CFH, CFI, CD46) in komplementnih aktivacijskih genih (C3, CFB) ter variacije na CFH-CFHR (lahko nam pomagajo pri razjasnitvi etiologije bolezni).

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA C3 GLOMERULOPATIJE

Zdravljenje C3GP je podporno in specifično. **Podporno** zdravimo z blokado renin-angiotenzinskega sistema ter zdravljenjem dislipidemije, arterijske hipertenzije ter morebitnih zapletov kronične ledvične bolezni (anemija, sekundarni hiperparatiroidizem, elektrolitske motnje in motnje kislinobazičnega stanja).

Priporočila o **specifičnem zdravljenju** C3GP niso enotna. Navajamo ugotovitve:

- **Anticelično imunosupresivno zdravljenje** (ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, rituksimab). Z anticeličnim imunosupresivnim zdravljenjem želimo zmanjšati število celic, ki proizvajajo protitelesa. Izkazalo se je, da za zdaj ni kontroliranih raziskav, ki bi dokazovale učinkovitost tovrstnega zdravljenja pri bolnikih s C3GP. Obstajajo nekontrolirane raziskave, ki pa govorijo bolj o neuspešnosti kot uspešnosti tovrstnega zdravljenja. Tako se je zdravljenje z mikofenolat mofetilom in rituksimabom izkazalo kot neuspešno pri zdravljenju C3GP (22), podobno tudi zdravljenje s steroidi pri DDD (23, 24), medtem ko so bili steroidi različno uspešni pri zdravljenju MPGN (25). Novejša poročila McCaughana in sodelavcev (26) ter Bombacka in sodelavcev (27) govorijo celo o popolni neuspešnosti zdravljenja C3GP s steroidi, mikofenolat mofetilom in rituksimabom. Kljub naštetemu ter kljub neugodnim dokazom o kakršni koli učinkovitosti, KDI-GO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pri odraslih in otrocih z domnevno idiopatskim MPGN ter klinično sliko nefritičnega sindroma s slabšanjem ledvične funkcije priporoča zdravljenje s ciklofosfamidom ali z mikofenolat mofetilom ter s steroidi (28).
- **Plazemsko zdravljenje.** Namen plazemskega zdravljenja je nadomeščanje manjkajočih ali nefunkcionalnih faktorjev, v določenih primerih pa tudi odstranitev protiteles proti faktorjem, ki uravnavajo normalno delovanje komplementnega sistema. Izsledki velikih kontroliranih raziskav ne dokazujejo uspešnosti plazemskega zdravljenja pri bolnikih s C3GP. Podobno kot pri anticeličnem imunosupresivnem zdravljenju tudi pri plazemskem zdravljenju o neučinkovitosti oziroma učinkovitosti pričajo le posamezni objavljeni primeri (27, 29–31). Bomback in sodelavci so poročali o neučinkovitosti plazemskega zdravljenja kljub normalizaciji vrednosti C3NeF pri bolniku z DDD (27). Ker za zdravljenje C3GP ni oblikovanih enotnih priporočil, pričakujemo nadaljnjo uporabo plazemskega zdravljenja v posameznih primerih tudi v prihodnosti.
- **Inhibitor C5 – eculizumab.** Boljše razumevanje patofiziologije C3GP nam odpira nove možnosti zdravljenja. Pri prekomerni aktivaciji alternativne poti komplementnega sistema se zdi logično, naj bi bilo specifično zdravljenje usmerjeno predvsem v obvladovanje prekomerne aktivacije. Opisujejo nekaj kliničnih primerov v večini uspešnega zdravljenja s specifičnim blokatorjem komponente kompleksa C5 eculizumabom (24, 26, 32–42). Eculizumab sicer ni uradno registrirano zdravilo za zdravljenje C3GP (kot tudi ne za aHUS). Izsledki edine raziskave o učinkovitosti zdravljenja C3GP z eculizumabom kažejo, da je

zdravilo učinkovito pri nekaterih bolnikih (vendar ne vseh) in da naj bi bile povišane vrednosti C5b-9 kazalnik njegove učinkovitosti (27). To dokazujemo tudi z našim (še neobjavljenim) primerom o učinkovitosti zdravljenja z eculizumabom pri bolniku s C3GP in povišanimi vrednostmi C5b-9 (43). Boljše razumevanje patofiziologije C3GP torej odpira nove možnosti zdravljenja. Eculizumab je gotovo revolucionarno zdravilo za zdravljenje aHUS. Kljub nekaterim ugodnim poročilom o njegovi uspešni uporabi pri C3GP (24, 26, 32-42) zaradi bolj heterogene skupine pa enake revolucije verjetno pri C3GP ni pričakovati. Prihodnost se zdi v blokadi na ravni C3, ki bi bila pri zdravljenju C3GP verjetno bolj uspešna. Do tedaj pa objavljeni dokazi o učinkovitosti eculizumaba opravičujejo njegovo uporabo pri izbrani skupini bolnikov s C3GP, najboljše pri bolnikih s huje potekajočo oz. napredujočo klinično sliko (nefrotsko-nefrotični sindrom, ledvična odpoved) ter povišano vrednostjo C5b-9. Zlasti je pomembno, da upoštevamo tudi patofiziologijo motenega uravnavanja alternativne poti komplementnega sistema. Tako je pri pridobljenih razlogih zaradi pridobljenih protiteles proti regulatorjem, komponentam komplementa, vredno poskusiti z anticeličnim zdravljenjem in s plazemskim zdravljenjem. Po drugi strani pa naj bi pri dokazanih genetskih razlogih primernejša uporaba eculizumaba. Tudi v tej skupini bolnikov obstajajo izjeme, podobno kot pri izoliranem pomanjkanju faktorja H, pri katerem lahko pomanjkanje nadomeščamo z infuzijami sveže zmrznjene plazme. Zdravljenje z eculizumabom lahko pomembno izboljša bolnikovo klinično sliko, tudi če smo ga uvedli šele po začetku dializnega zdravljenja (3).

## NAPOVED IZIDA BOLEZNI PRI C3 GLOMERULOPATIJI

Napoved izida bolezni pri bolnikih s C3GP je relativno slaba. Pri 15 % bolnikov s C3 glomerulonefritisom in pri kar 50 % bolnikov z DDD pride v 10 letih do končne ledvične odpovedi. Žal se bolezen tudi na presajeni ledvici zelo pogosto ponovi (22, 44, 45). Opisujejo celo primere, ko so nekateri bolniki s C3GP po presaditvi razvili trombotično mikroangiopatijo (22).

## ZAKLJUČEK

C3 glomerulopatija (C3GP) je relativno nov patohistološki pojem, ki zajema glomerulne bolezni z depoziti C3, ki so na imunofluorescenci za dve stopnji ali več intenzivnejši kot kateri koli drugi depoziti. Patohistološka in klinična slika C3GP sta raznoliki, diagnosticiranje pa naj bo usmerjeno v natančno odkrivanje morebitnega vzroka motenega uravnavanja alternativne poti komplementa. Specifično zdravljenje ni jasno opredeljeno, vse več pa je dokazov o smiselnosti specifičnega blokiranja prekomerno aktivne alternativne poti komplementnega sistema. S takšnim zdravljenjem se zdi nekoliko bolj ugodna tudi napoved izida bolezni, ki je sicer relativno slaba, saj se bolezen pogosto ponovi celo v presajeni ledvici.

## LITERATURA

1. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 494-9.
2. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85: 450-6.

3. 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.
4. Niaudet P. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. Editors: Mattoo TK, Kim MS. UpToDate 2015.
5. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense Deposit Disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605-16.
6. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 4: 454-64.
7. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N et al. Atypical post-infectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; 83: 293-9.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341-8.
9. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119-31.
10. Eisinger AJ, Shortland JR, Moorhead PJ. Renal disease in partial lipodystrophy. *Q J Med* 1972; 41: 343-54.
11. Mathieson PW, Peters DK. Lipodystrophy in MCGN type II: the clue to links between the adipocyte and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1804-6.
12. Duvall-Young J, Short CD, Raines MF, Gokal R, Lawler W. Fundus changes in mesangiocapillary glomerulonephritis type II: clinical and fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 900-6.
13. Colville D, Guymer R, Sinclair RA, Savage J. Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II («dense deposit disease»). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: E2-5.
14. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 504-10.
15. D'Souza YB, Jones CJ, Short CD, Roberts IS, Bonshek RE. Oligosaccharide composition is similar in drusen and dense deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 2009; 75: 824-7.
16. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; 163: 4590-6.
17. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1284-93.
18. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977-82.
19. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 770-82.
20. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376: 794-801.
21. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damiannou L, Patsias C, Zavros M et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1436-46.
22. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA et al.

- Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82: 454-64.
23. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirsch M et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392-403.
  24. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161-3.
  25. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 231-7.
  26. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 12: 1046-51.
  27. 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.
  28. Group KDIGOKGW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl)* 2012; 2: 198-9.
  29. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Dvenge J, Beck B et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 415-21.
  30. Banks RA, May S, Wallington T. Acute renal failure in dense deposit disease: recovery after plasmapheresis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1874-5.
  31. Krmar RT, Holtback U, Linne T, Berg UB, Celisi G, Soderberg MP et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clin Nephrol* 2011; 75 (Suppl 1): 4-10.
  32. Herlitz LC, Bomback A, Markowitz G, Stokes MB, Smith RN, Colvin RB et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1229-37.
  33. Garnier A, Modesto A, Tellier S, Bandin F, Decramer S. Successful treatment of membranoproliferative glomerulonephritis type I with monoclonal anti C5 antibody (eculizumab) [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: FR-PO1902.
  34. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1165-6.
  35. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163-5.
  36. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Rev Nephrol* 2012; 8: 643-57.
  37. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1975-81.
  38. Kerns E, Rozansky D, Troxell ML. Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2227-31.
  39. Vivarelli M, Emma F. Treatment of C3 glomerulopathy with complement blockers. *Semin Thromb Hemost* 2014 ;40: 472-7.
  40. Bomback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2014; 3-4: 270-6.
  41. Payatte A, Patey N, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Le Deist F, Lapeyraque AL. A case of C3 glomerulonephritis successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2015; 6: 1033-7.



42. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 3: 484-9.
43. Kersnik Levart T, Ferluga D, Vizjak A, Kojc N. Benefit of Eculizumab in a Patient with C3 Glomerulonephritis. Še neobjavljen primer.
44. Servais A, Fremeaux-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: 193-9.
45. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006; 69: 50411.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Prof. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo

SPS Pediatrična klinika

Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Tel: +386 1 522 71 45

Fax: +386 1 522 96 20

e-pošta: tanja.kersnik@guest.arnes.si

**Prispelo/Received: 25. 9. 2015**

**Sprejeto/Accepted: 12. 10. 2015**