













Artículo original

C4d como factor pronóstico en una cohorte de pacientes pediátricos con nefropatía IgA en una institución en Cali, Colombia

Jessica María Forero-Delgadillo ^{1,2}, Natalia Duque ², Alejandro Padilla-Guzmán ³, Laura Torres-Canchala  ³, Vanessa Ochoa ^{1,2}, Carlos Jiménez ⁴, Ana María Arrunategui ⁴, Nelson Huerfano ⁴ y Jaime Manuel Restrepo ^{1,2}

¹Servicio de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

³Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴Servicio de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Cómo citar: Forero-Delgadillo JM, Duque N, Padilla-Guzmán A, Torres-Canchala L, Ochoa V, Jiménez C, et al. C4d como factor pronóstico en una cohorte de pacientes pediátricos con nefropatía IgA en una institución en Cali, Colombia. Rev. Colomb. Nefrol. 2023; 10(2), e624. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.2.624>

Resumen

Contexto: la glomerulonefritis aguda posinfecciosa (GNPI) representa un riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal a largo plazo.

Introducción: la nefropatía por IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular más común del mundo. En pediatría, la frecuencia de la enfermedad no está bien establecida y puede llevar a falla renal terminal a los 20 años entre el 20-30 % de los casos. Se ha descrito relación entre una tinción histológica C4d positiva y variables clínicas e histológicas de peor pronóstico renal.

Objetivo: el objetivo del presente estudio es correlacionar la presencia diagnóstica de C4d en biopsias renales con variables clínicas e histológicas en pacientes con NIgA.

Métodos: estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron entre los años 2011-2018 todos los pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de NIgA que contaran con material de biopsia renal adecuado para la tinción de C4d. La variable resultado principal fue la tasa de filtración glomerular (TFG) al momento del diagnóstico y al último seguimiento.

Recibido:
05/May/2022
Aceptado:
19/Dic/2022
Publicado:
24/Feb/2023

✉ **Correspondencia:** Laura Torres-Canchala, Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia. Correo-e: laura.torres@fvl.org.co



Resultados: catorce pacientes fueron incluidos en el estudio. Dos (14.2 %) tuvieron tinción positiva para C4d en la biopsia de diagnóstico, de los cuales, ninguno presentó deterioro de la función renal por TFG ni proteinuria moderada-severa durante el estudio. No se encontró relación entre una tinción para C4d positiva y variables histopatológicas de peor pronóstico (incluyendo hiper celularidad mesangial y fibrosis intersticial-atrofia tubular), de la clasificación de Oxford.

Conclusión: dado el escaso tamaño de la muestra, nuestros hallazgos no fueron concordantes con la literatura en cuanto a la relación entre una tinción positiva para C4d y variables clínicas e histopatológicas de peor pronóstico renal.

Palabras clave: nefropatía por IgA, complemento C4d, biopsia, insuficiencia renal crónica

C4d as a prognostic factor in a cohort of children with IgA nephropathy in a hospital in Cali, Colombia

Abstract

Background: IgA nephropathy (IgAN) is the most common glomerular disease in the world. In pediatrics, the frequency of this disease is not well established, and it can lead to end-stage renal failure at 20 years in between 20-30 % of cases. A relationship among positive histological C4d staining, and clinical and histological variables of worse renal prognosis has been described.

Purpose: The aim of the present study is to correlate the diagnostic presence of C4d in renal biopsies with clinical and histological variables in patients with IgAN.

Methodos: Observational and retrospective study. Between 2011 and 2018, all pediatric patients with a histopathological diagnosis of IgAN, who had adequate renal biopsy material for C4d staining, were included. The main outcome variable was the glomerular filtration rate (GFR) at the time of diagnosis and at the last follow-up.

Results: Fourteen patients were included in the study. Two (14.2 %) had positive staining for C4d in the diagnostic biopsy, of which none presented impaired renal function by GFR or moderate-severe proteinuria during the study. No relationship was found between positive C4d staining and histopathological variables of worse prognosis (including mesangial hypercellularity and interstitial fibrosis-tubular atrophy), according to the Oxford classification.

Conclusion: Given the small sample size, our findings were not consistent with the literature regarding the relationship between positive staining for C4d and clinical and histopathological variables of worse renal prognosis.

Keywords: Berger disease, complement C4d, biopsy, chronic kidney insufficiency

Introducción

La nefropatía por IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular crónica más prevalente en muchos países del mundo, tales como Australia, Japón, Francia y Estados Unidos [1]. En pediatría, la frecuencia de esta enfermedad no está establecida, dado que la realización de

biopsia renal no es rutinaria [2]. Sin embargo, se ha descrito una incidencia del 10 % en biopsias renales de afroamericanos y europeos americanos, y hasta en el 38 % de nativos americanos [1]. De igual manera, pese a que inicialmente era considerada una enfermedad benigna, puede llevar a falla renal terminal a los 10-15 años en el 10-11 % de los casos y al 20-30 % de los casos a los 20 años [2-4]. En estos estudios, el diagnóstico de NIgA se realizó en una etapa temprana de la infancia al tamizar y seguir a los niños con proteinuria y/o hematuria.

Dentro de las presentaciones clínicas de NIgA que marcan mejores desenlaces en pediatría se incluye la presencia de proteinuria mínima al diagnóstico [5]. En adultos se ha descrito proteinuria moderada o severa, falla renal, hipertensión arterial al debut, obesidad, hipoalbuminemia y tiempo promedio de hipertensión arterial como variables de mal pronóstico renal [4, 6, 7]. El aspecto histopatológico de la glomerulopatía es muy variable, existiendo varios sistemas para clasificar las lesiones microscópicas de la NIgA. Estas clasificaciones se basan en la severidad y extensión de la proliferación mesangial, el porcentaje de glomérulos con lesiones segmentarias, con semilunas y/o esclerosis global, y en algunos esquemas, la extensión del daño tubulointersticial. La clasificación actualmente más usada es la clasificación de Oxford (MESTC), la cual busca dar al clínico una aproximación pronóstica [8-10] teniendo en cuenta los siguientes factores: hiper celularidad mesangial, hiper celularidad o proliferación endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, atrofia tubular y/o fibrosis intersticial, y presencia de semilunas [8-10]. Los factores histopatológicos de mal pronóstico descritos incluyen la presencia de hiper celularidad mesangial y endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, semilunas en más del 30 % de los glomérulos, atrofia tubular y/o fibrosis intersticial [4,6,11-13].

Se ha planteado que en la NIgA se induce la activación del complemento por la vía alterna y por la vía de las lectinas [14]. Estudios in vitro han valorado el C4d (fragmento producido por el clivaje de C4) como marcador de activación del complemento. Diversos estudios han encontrado depósitos de C4d (principalmente en mesangio, pero también en pared capilar y epitelio tubular) en todos los casos con evidencia de activación del complemento por la vía de las lectinas (tinción positiva para *mannose-binding lectin* (MBL) y L-ficolina) [14, 15]. El C4d se ancla a través de un enlace covalente a las células adyacentes donde se depositan los complejos inmunes. Tal enlace, al tener una vida media más larga, se ha propuesto como una “huella” de activación y se ha estudiado en un esfuerzo por encontrar otros marcadores histológicos predictores de mal pronóstico en la enfermedad [11, 16-18].

Estudios retrospectivos en niños y adultos han correlacionado la tinción de C4d mesangial con disminución progresiva en la tasa de filtración glomerular (TFG), mayores valores de proteinuria [14, 17-27] y/o desarrollo de enfermedad renal terminal [4, 14, 18, 19, 21, 22, 25, 28].

Otros estudios han encontrado una correlación entre una tinción positiva para C4d y la gravedad histológica, según la clasificación de Oxford [14, 19, 20, 22, 23, 25–29] y la de Haas [17]. Se ha encontrado que la presencia de depósito de C3 y C4d en el análisis de la biopsia renal de diagnóstico, mejora la predicción de riesgo para desenlaces renales [19, 22]. Sin embargo, hasta el momento no hay biomarcadores pronósticos urinarios ni séricos diferentes a la TFG y la proteinuria [10].

El objetivo del presente estudio es correlacionar la presencia diagnóstica de C4d en biopsias renales con variables clínicas e histológicas en pacientes con NIgA.

Métodos

El Hospital Universitario Fundación Valle del Lili (FVL) es un hospital de tercer nivel, ubicado en la ciudad de Cali, que funciona como centro de referencia del suroccidente colombiano con un cubrimiento aproximado de 10 millones de personas y cuenta con un servicio de nefrología pediátrica que atiende a 3000 pacientes por año. La FVL es centro de remisión para la realización de biopsias renales de niños y, por tanto, representa una importante aproximación diagnóstica de la nefropatía por IgA en la región. Este estudio fue realizado bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la institución (#1397).

Grupos de estudio y variables de recolección

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo (2011-2018), en el cual se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de NIgA y que contaran con material de biopsia renal adecuado para la tinción de C4d. Se excluyeron los pacientes sin disponibilidad de tejido renal idóneo para la tinción. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de la institución.

Variables de exposición

Se recolectaron variables demográficas, características clínicas y resultados histopatológicos de los pacientes con NIgA. El material obtenido de los bloques de la biopsia renal diagnóstica fue analizado por dos nefropatólogos (CJ, AMA) quienes los clasificaron de acuerdo con la clasificación de Oxford (tabla 1) [30]. Adicionalmente, se reportó la presencia o ausencia de semilunas fibrosas [10], celulares, aterosclerosis y porcentaje de glomeruloesclerosis global. Posteriormente, se les realizó inmunotinción para C4d por un citohistotecnólogo (NH). Los reportes de las tinciones fueron analizados por (CJ, AMA) para determinar los resultados.

La tinción de C4d se reportó como tinción positiva en área mesangial, en paredes capilares glomerulares y a nivel tubular o global.

Tabla 1. Clasificación de Oxford

M: Hiper celularidad mesangial	MO ausente / M1 presente
E: Hiper celularidad endocapilar	EO ausente / E1 presente
S: Esclerosis focal y segmentaria	SO ausente / S1 presente
T: Fibrosis intersticial y atrofia tubular	T0 (0-25 %) T1 (26-50 %) T2 (>50 %)

Fuente: adaptado de Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):546-56. doi: 10.1038/ki.2009.168 [30].

Variables de resultado

La variable resultado principal fue la TFG al momento del diagnóstico y al último seguimiento. La TFG fue calculada utilizando la fórmula de Schwartz para menores de 18 años [31]. Una vez calculada, se categorizó de acuerdo con la clasificación internacional KDIGO para evaluar la función renal del paciente [10,32]. Se definió insuficiencia renal como una TFG menor a 60 mL/min/1.73m² (estadio IIIA según clasificación KDIGO).

El nivel de proteinuria se definió como valor de proteínas en el uroanálisis expresado en mg/dl o por cruces (leve entre 30 - 99 mg/dl / +, moderada entre 100 y 299 mg/dl / ++ y severa más de 300 mg/dl / ++++) o de acuerdo al valor de la relación proteinuria / creatinuria en muestra espontánea de orina (rango nefrótico > 2), hematuria como presencia de 3 o > glóbulos rojos por campo de alto poder, hipertensión arterial como presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 para la edad, sexo y talla [33], necesidad de terapia de reemplazo renal, trasplante y muerte. Todas las variables anteriores se tomaron como variables de desenlace secundarios.

Análisis estadístico

Las variables dicotómicas fueron reportadas como porcentajes. Las variables continuas se presentan como medianas y rangos intercuartílicos, o promedios y desviaciones estándar, de acuerdo con la normalidad de su distribución. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico Stata® 14.0 (StataCorp, 2014, College Station TX, USA).

Resultados

Durante los años 2011 al 2018, 25 pacientes pediátricos con NIgA fueron seguidos en la institución. Catorce pacientes presentaron material histopatológico apto para tinción para C4d. La selección de pacientes se describe en la figura 1.

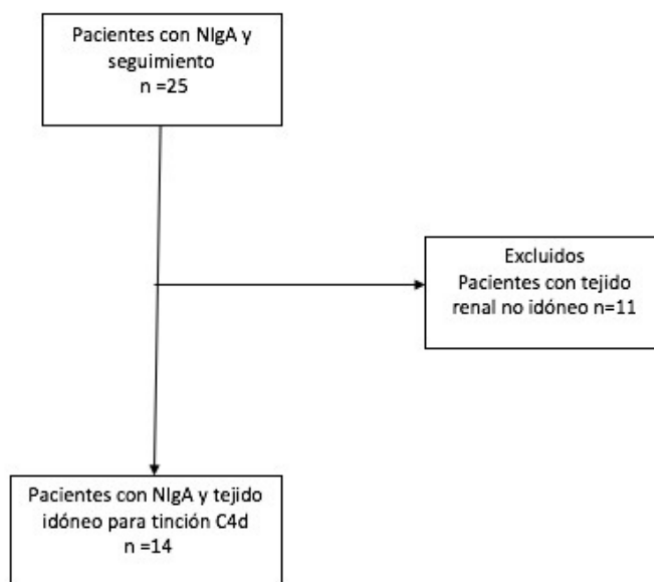


Figura 1. Diagrama de flujo

Fuente: elaboración propia.

Al momento del diagnóstico

La tabla 2 describe las características clínicas de los pacientes al momento de la biopsia de diagnóstico. El 57.2 % de los pacientes fueron de género masculino, todos eran de raza mestiza, la mediana de edad al inicio de síntomas fue de 7 años (RIC 5.0-9.5) y de 8.5 años (RIC 5.5-10.5) al momento del diagnóstico. La mediana de la TFG fue de 88 mL/min/1.73m² (73.5-111.3). El 42.8 % de los pacientes presentaron proteinuria moderada-severa, 21.4 % proteinuria en rango nefrótico, 28.6 % hematuria macroscópica, 64.3 % hematuria microscópica y un paciente, hipertensión arterial.

De acuerdo con la clasificación de Oxford, en el 50 % del total de las biopsias renales se encontró hiper celularidad mesangial, seguido por hiper celularidad endocapilar (26.6 %), el 42.9 % mostró glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y el 14.2 % fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) T1-T2 (tabla 3). Se encontraron dos biopsias con tinción positiva para C4d, una con localización focal en paredes glomerulares y la otra difusa en el área mesangial y paredes glomerulares (figura 2).

Tabla 2. Variables al momento del diagnóstico (n= 14)

Características	n (%)
Género, n (%)	
Masculino	8 (57.2)
Femenino	6 (42.8)
Etnia, n (%)	
Mestizo	14 (100)
Blanco	0 (0)
Negro	0 (0)
Indígena	0 (0)
Edad al inicio de síntomas años), mediana (RIC)	7.0 (5.0-0.5)
Edad al diagnóstico (años), mediana (RIC)	8.5 (5.5-10.5)
Tasa de Filtración glomerular (mL/min/1.73m²), mediana (RIC)	88 (73.5-111.3)
Severidad proteinuria (%)	
Leve	8 (57.2)
Moderada	3 (21.4)
Severa	3 (21.4)
Relación proteinuria/creatinuria, n (%)	
En rango no nefrótico	11 (78.6)
En rango nefrótico	3 (21.4)
Hipertensión arterial, n (%)	1 (7.1)
Hematuria macroscópica n (%)	4 (28.6)
Hematuria microscópica n (%)	9 (64.3)

Fuente: elaboración propia.

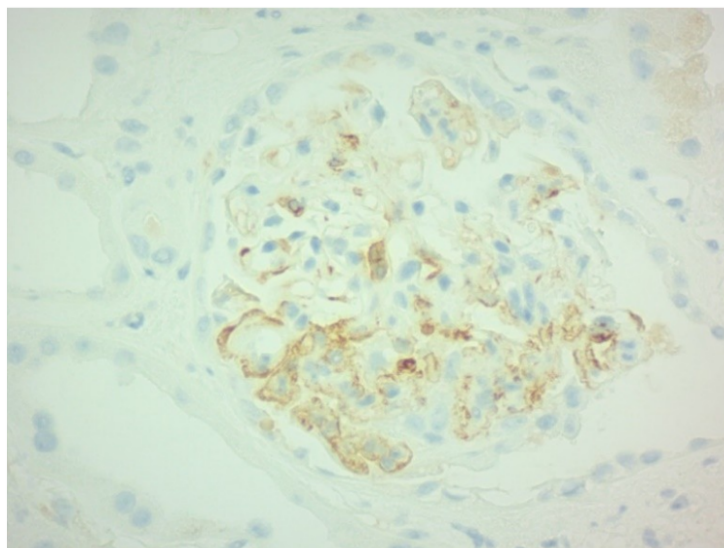
Con respecto al esquema farmacológico con el que los pacientes se encontraban previo a la biopsia renal, de los 14 pacientes a los cuales se les realizó tinción para C4d: 6 recibían solo IECA, 2 recibían IECA y esteroide, 2 solo esteroide, 2 no tenían ningún manejo farmacológico y en 2 pacientes, no se pudo obtener datos (incluyendo 1 de los casos con tinción positiva para C4d). Uno de los pacientes con biopsia renal positiva para C4d recibía solo IECA antes de la biopsia renal. Durante el seguimiento 4 pacientes recibieron MMF.

Respecto al nivel de proteinuria al diagnóstico: uno de los tres pacientes con proteinuria en rango nefrótico recibía IECA y esteroide, el otro solo esteroide y el último, no tenía ningún manejo farmacológico. De los casos con proteinuria en rango no nefrótico, 7 recibían IECA y 2 esteroide.

Tabla 3. Variables de la biopsia renal (n=14)

Características	N (%)
Tinción C4d, n (%)	
Mesangial	1 (7.1)
Paredes de capilares glomerulares	1 (7.1)
Negativo	12 (85.7)
Número de semilunas serosas, n (%)	
Una	2 (14.3)
Dos	1 (7.1)
Número de semilunas fibrosas, n (%)	
Una	1 (7.1)
Dos	2 (14.3)
Clasificación Oxford, n (%)	
Hipercelularidad mesangial	7 (50)
Hipercelularidad endocapilar	4 (28.6)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	6 (42.9)
Fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA)	
- T0 (0-25 %)	12 (85.7)
- T1 (26-50 %)	1 (7.1)
- T2 (>50 %)	1 (7.1)

Fuente: elaboración propia.

**Figura 2.** Tinción positiva para C4d en biopsia renal

Nota aclaratoria: Tinción focal de C4d en paredes glomerulares

Fuente: Servicio de Patología. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

Último seguimiento

Once de 14 (78.5 %) pacientes fueron seguidos en el tiempo. De los sujetos perdidos en el seguimiento se encontraba uno con tinción positiva para C4d. La mediana de tiempo entre la realización de la biopsia renal y el último seguimiento fue de 5.6 años (RIC 3.7-7.8), la mediana de edad fue de 14 años (RIC 12-17) y la mediana TFG fue de 94.6 mL/min/1.73m² (65.7-111.2). La TFG del paciente con tinción para C4d positiva fue de 123 mL/min/1.73m². No se presentaron muertes en los participantes (tabla 4).

Tabla 4. Variables en el último seguimiento (n=11)

Características	N (%)
Tiempo entre biopsia renal y último seguimiento (años), mediana (RIC)	5.6 (3.7-7.8)
Edad (años), mediana (RIC)	14 (12-17)
Hematuria macroscópica, n (%)	1 (7.1)
Hematuria microscópica, n (%)	3 (21.4)
Hipertensión arterial n (%)	0 (0)
Trasplante renal n (%)	1 (7.1)
Muerte n (%)	0 (0)

Fuente: elaboración propia.

En el último seguimiento, 6 pacientes recibían IECA, 1 esteroide y ninguno MMF, ciclofosfamida, ni ciclosporina. Uno de los pacientes positivos en la biopsia renal para C4d, al momento del último seguimiento, se encontraba con proteinuria mínima y continuaba en manejo solo con IECA. No se contaron con datos del otro paciente con tinción positiva para C4d.

Discusión

En nuestro estudio no se encontraron variables clínicas, ni histológicas, de peor pronóstico renal en los pacientes con NIgA y tinción para C4d positiva en biopsia renal. Encontramos que el 14.2 % de los participantes tuvo una tinción positiva para C4d en la biopsia renal, lo cual es un porcentaje menor del reportado en otros estudios [17, 18, 23, 26, 28]. En nuestro estudio, uno de ellos, al momento del diagnóstico, tuvo proteinuria leve y una TFG de 117 mL/min/1.73m². Al final del seguimiento de este caso no se evidenció deterioro de la función renal (123 mL/min/1.73m²). En la biopsia se reportó C4d focal en paredes glomerulares, sin glomeruloesclerosis global ni focal y segmentaria, sin semilunas fibrosas ni celulares, ausencia de hiper celularidad mesangial y endocapilar, e IFTA 0-25 % (T0). En el segundo caso no se contó con datos clínicos debido a pérdida en su seguimiento. La biopsia de este caso reportó una tinción difusa para C4d en el área mesangial y las paredes glomerulares.

Todos los pacientes se encontraban en manejo con IECA o esteroide al momento de la biopsia renal. No consideramos que el manejo que recibieron los pacientes antes de la biopsia renal esté relacionado con los resultados negativos de la tinción para C4d. No hay evidencia que relacione el esquema inmunosupresor con los resultados de tinción para C4d.

En una revisión sistemática reciente, Yuanyuan Jiang y colaboradores, describieron un total de 12 estudios (1251 pacientes), que tenían como objetivo determinar si la tinción de C4d es un predictor de severidad de la presentación de la NIGa; de ellas solo dos involucraron pacientes pediátricos. La prevalencia de los depósitos de C4d en biopsias renales fue del 34 % (95 % IC, 27 %-41 %) con una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 86$ %; $P < 0.001$). Los pacientes que tuvieron depósitos glomerulares de C4d reportaron menores TFG (MD, -11.48; 95 % IC, -18.27 to -4.70; $P < 0.001$, $I^2 = 80$ %; $P < 0.001$), relaciones proteína/creatinina más altas (MD, 0.87; 95 % IC, 0.53-1.21; $P < 0.001$) y más riesgo de hipertensión arterial (RR, 1.45; 95 % CI, 1.06-1.99; $P = 0.02$) comparado con aquellos sin depósitos [34].

Los estudios exclusivamente en población pediátrica son más limitados, Baek y colaboradores, en una cohorte retrospectiva de 56 niños en Corea, describió una prevalencia de tinción para C4d positiva del 55.4 %, con un mayor índice (media de 1.4 mg/mg) proteinuria/creatinuria ($P = 0.001$), mayor uso de inmunosupresores ($P = 0.005$) y mayor proliferación mesangial, según la clasificación de Oxford ($P < 0.001$) en las biopsias de dichos pacientes. No hay descripción del tiempo de seguimiento ni del momento de la realización de la tinción para C4d en el grupo con resultado negativo para la tinción. Este grupo tuvo una media de TFG de 114.0 ± 25.8 y el grupo de tinción positiva una media de TFG de 105.9 ± 36.8 mL/min/1.73m² [17].

En otro estudio en Latinoamérica (Brasil), Fabiano y colaboradores, en una cohorte retrospectiva pediátrica de 47 pacientes con una media de seguimiento de 8.3 años, encontraron una tinción glomerular positiva para C4d en el 78 % de los pacientes. Este grupo presentó mayor proteinuria de 24 horas basal (1.66 ± 0.68 vs 0.47 ± 0.19 g/día/1.73 m², $P < 0.001$), también disminución progresiva en la TFG (-10.04 ± 19.38 vs 1.70 ± 18.51 mL/min/1.73 m²/año; $P = 0.045$) y lograron, con mayor frecuencia, el resultado primario del estudio que fue descenso del 50 % de la TFG (50.0 % vs 10.8 %, $P = 0.013$) y mayor enfermedad renal terminal (30,0 % vs a 2,7 %, $P = 0,026$) en comparación con el grupo con tinción de C4d negativa [18].

Nuestros hallazgos no son consistentes con lo descrito en la literatura con relación a la presencia de tinción para C4d positiva en la biopsia renal y una mayor severidad de proteinuria al momento del diagnóstico [14, 17, 22, 25–27], mayor deterioro progresivo de la TFG hasta enfermedad renal crónica terminal y por ende, una menor supervivencia renal [14, 18, 19, 21,

22, 25, 26, 28]. Tampoco se encontró relación con una mayor gravedad histopatológica, según la clasificación de Oxford [14, 19, 20, 22, 23, 25–29].

Conclusión

No se encontraron variables clínicas ni histológicas de peor pronóstico renal en los pacientes con NlgA y tinción para C4d positiva en biopsia renal. Se requieren estudios con muestras mayores, seguimientos clínicos más largos y en lo posible, el uso de combinación de marcadores como C3 y C4d.

Agradecimientos

Agradecemos al Centro de Investigaciones Clínicas (CIC) de la Fundación Valle del Lili por todo el soporte dado durante el desarrollo de este estudio.

Contribuciones de los autores

JMF y VO: concibieron el estudio, obtuvieron la aprobación ética, participaron en todos los aspectos de la generación del artículo, revisaron cada borrador y coordinaron todas las actividades de los coautores; JMR, JMF, VO, LTC: diseñaron el estudio; ND, JMF, VO: recopilaron todos los datos; AMA y CJ: analizaron las biopsias renales; NH: realizó el procedimiento de tinción de C4d; LTC: realizó el análisis estadístico y preparó las tablas y figuras. Todos los autores interpretaron los datos. Todos los autores realizaron aportes críticos en todos los aspectos del diseño y la ejecución del estudio y participaron en todas las fases de la redacción del artículo. Todos los autores participaron en la revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante y aprobaron la versión final que se presentará a la revista.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran voluntariamente la no existencia de algún conflicto de interés durante el desarrollo del estudio y la redacción de este manuscrito.

Referencias

- [1] Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Sem Nephrol.* 2018;38(5):435–42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.013> ↑Ver página 2, 3

- [2] Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis.* 2019;5(3):182–8. <https://doi.org/10.1159/000495751> ↑Ver página 3
- [3] Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron.* 1992;60(1):60–7. <https://doi.org/10.1159/000186706> ↑Ver página 3
- [4] Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *J. Nephrol.* 2017;30(3):339–46. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0360-z> ↑Ver página 3
- [5] Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, *et al.* Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatr. Nephrol.* 2015;30(12):2121–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3176-5> ↑Ver página 3
- [6] Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín J, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, *et al.* Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23(10):1753–60. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012010063> ↑Ver página 3
- [7] Coppo R DG. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005;18(5):503–12. ↑Ver página 3
- [8] Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, *et al.* The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int.* 2010;77(10):921–7. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.43> ↑Ver página 3
- [9] Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534–45. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.243> ↑Ver página 3
- [10] Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(45):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021> ↑Ver página 3, 4, 5
- [11] Wyatt RJ, Julian BA. Medical progress: IgA nephropathy. *NEJM.* 2013;368(25):2402–24014. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1206793> ↑Ver página 3
- [12] Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin a nephropathy in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25(5):823–9. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1096-3> ↑Ver página 3
- [13] Haas M, Rahman MH, Cohn RA, Fathallah-Shaykh S, Ansari A, Bartosh SM. IgA Nephropathy in children and adults: Comparison of histologic features and clinical outcomes.

- Nephrol Dial Transplant. 2008;23(8):2537–45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn014> ↑Ver página 3
- [14] Chandra P. C4d in Native Glomerular Diseases. *Am. J. Nephrol.* 2019;49(1):81–92. <https://doi.org/10.1159/000496059> ↑Ver página 3, 4, 10, 11
- [15] Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, *et al.* Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(6):1724–34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090923> ↑Ver página 3
- [16] Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, Segarra A, Salcedo MT, Gonzalez F, *et al.* Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):897–904. <https://doi.org/10.2215/CJN.09710913> ↑Ver página 3
- [17] Baek HS, Hoon Han M, Jin Kim Y, Hyun Cho M. Clinical Relevance of C4d Deposition in Pediatric Immunoglobulin A Nephropathy. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2018;37(5):326–36. <https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1504841> ↑Ver página 3, 4, 9, 10
- [18] Fabiano RCG, de Almeida Araújo S, Bambirra EA, Oliveira EA, Simões e Silva AC, Pinheiro SVB. Mesangial C4d deposition may predict progression of kidney disease in pediatric patients with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1211–20. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3610-y> ↑Ver página 3, 9, 10
- [19] Nam KH, Joo YS, Lee C, Lee S, Kim J, Yun HR, *et al.* Predictive value of mesangial C3 and C4d deposition in IgA nephropathy. *J. Clin. Immunol.* 2020;211:108331 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108331> ↑Ver página 3, 4, 10, 11
- [20] Sato Y, Sasaki S, Okamoto T, Takahashi T, Hayashi A, Ogawa Y, *et al.* Mesangial C4d deposition at diagnosis in childhood immunoglobulin A nephropathy. *Pediatr Int.* 2019;61(11):1133–9. <https://doi.org/10.1111/ped.13921> ↑Ver página 3, 4, 11
- [21] Segarra A, Romero K, Agraz I, Ramos N, Madrid A, Carnicer C, *et al.* Mesangial C4d deposits in early IgA nephropathy. *Clin. J. Am So Nephrol.* 2018;13(2):258–64. <https://doi.org/10.2215/CJN.02530317> ↑Ver página 3, 10
- [22] Faria B, Henriques C, Matos AC, Daha MR, Pestana M, Seelen M. Combined C4d and CD3 immunostaining predicts immunoglobulin (Ig)A nephropathy progression. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179(2):354–61. <https://doi.org/10.1111/cei.12461> ↑Ver página 3, 4, 10, 11

- [23] Heybeli C, Unlu M, Yildiz S, Cavdar C, Sarioglu S, Camsari T. IgA nephropathy: Association of C4d with clinical and histopathological findings and possible role of IgM. *Ren Fail.* 2015;37(9):1464–9. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1077319> ↑Ver página 3, 4, 9, 11
- [24] Maeng YI, Kim MK, Park JB, Cho CH, Oh HK, Sung WJ, *et al.* Glomerular and tubular C4D depositions in IgA nephropathy: Relations with histopathology and with albuminuria. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(5):904–10. ↑Ver página 3
- [25] Sahin OZ, Yavas H, Tasli F, Gibyeli DG, Ersoy R, Uzun A, *et al.* Prognostic value of glomerular C4d staining in patients with IgA nephritis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):3299–304. ↑Ver página 3, 4, 10, 11
- [26] Nasri H, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M, Bashardoust B, Nasri P, Mubarak M. Association of glomerular C4d deposition with various demographic data in IgA nephropathy patients; a preliminary study. *J. Nephrothol.* 2015;4(1):19–23. ↑Ver página 3, 4, 9, 10, 11
- [27] Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. The utility of glomerular C4d immunostaining in renal biopsies in patients with immunoglobulin a nephropathy. A clinicopathological study. *Pol J Pathol.* 2017;68(2):148–52. <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.69691> ↑Ver página 3, 4, 10, 11
- [28] Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, *et al.* Mesangial C4d deposition: A new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):886–91. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn563> ↑Ver página 3, 4, 9, 10, 11
- [29] Rath A, Tewari R, Mendonca S, Badwal S, Nijhawan VS. Oxford classification of IgA nephropathy and C4d deposition; correlation and its implication. *J. Nephropharmacology.* 2016;5(2):75–9. ↑Ver página 4, 11
- [30] Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546–56. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.168> ↑Ver página 4, 5
- [31] Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839–48. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0358-1> ↑Ver página 5
- [32] Nephrology IS of N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1) ↑Ver página 5

- [33] Dionne JM, Harris KC, Benoit G, Feber J, Poirier L, Cloutier L, *et al.* Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):577–85. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.007> ↑Ver página 5
- [34] Jiang Y, Zan J, Shi S, Hou W, Zhao W, Zhong X, *et al.* Glomerular C4d Deposition and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Medicine* 2021;3(6):1014–21. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.06.009> ↑Ver página 10