

Update on diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy

Pitchamon Inkong, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital and College of Medicine*

Abstract

Complement 3 glomerulopathy (C3G) is a rare renal disease which has been diagnosed and distinguished for the past 10 years. The disease is not only caused by genetic disorders but also acquired during a person's life. The main mechanism is abnormal control of complement activation with deposition of complement 3 (C3) component in the kidneys leading to glomerular inflammation as well as glomerular damage. The clinical presentation of C3G varies from generalized edema, hypertension, microscopic hematuria, proteinuria, nephrotic syndrome, acute kidney injury to chronic kidney disease. The most common finding from light microscopy from kidney biopsy was membranoproliferative glomerulonephritis together with immunofluorescence has found complement 3 using dominant staining. Almost one half of patients with C3G present low serum C3 level. Currently, C3G cannot be completely cured due to a lack of randomized control trials; therefore, treating C3G refers to an observational study only. Prognosis of disease depends on the severity of renal pathology and cause of the disease; 70% of patients progress to end stage renal disease, on average 10 years while the relapse rate after kidney transplant can reach 50%.

Keywords: complement 3 glomerulopathy, glomerulonephritis, complement

Review Article

การวินิจฉัยและการรักษาใหม่ของโรคไตอักเสบชนิดคอมพลีเมนต์สาม

พิชฌัญญ์ อินกอง, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

Complement 3 glomerulopathy (C3G) เป็นกลุ่มโรคไตอักเสบชนิดหนึ่ง ที่มีการวินิจฉัยโรคในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม และความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง โดยกลไกของการเกิดโรคเกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ ในร่างกายจนเกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ในระบบไหลเวียนเลือดมากผิดปกติ และมีการสะสมของ C3 ที่เนื้อไต มีผลทำให้เกิดการบาดเจ็บและการทำลายของเนื้อเยื่อไต อาการและอาการแสดงทางไต คือ อาการบวม ความดันเลือดสูง ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ กลุ่มอาการเนฟโรติก ไตวายเฉียบพลัน และไตเรื้อรัง วินิจฉัยจากพยาธิสภาพทางไตคือการพบความผิดปกติลักษณะ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) ร่วมกับการย้อมติดสี immunofluorescence (IF) เป็นลักษณะ complement 3 dominant staining ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยตรวจเลือดพบระดับของ complement 3 (C3) ในเลือดลดลง ความรุนแรงและการพยากรณ์ของโรคขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรคและลักษณะพยาธิสภาพไต โดยพบว่ามีโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถึงร้อยละ 70 ในระยะเวลา 10 ปี และมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายไตได้มากถึงร้อยละ 50 ส่วนการรักษาในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานที่สามารถทำให้หายขาดได้ เนื่องจากขาดการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยปัจจุบันการรักษาโรคอ้างอิงตามการศึกษาโดยการสังเกตเท่านั้น

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบชนิดคอมพลีเมนต์สาม, โรคไตอักเสบ, คอมพลีเมนต์

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. พิชฌัญญ์ อินกอง แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: beaupitchamon@gmail.com

บทนำ

โรคไตอักเสบ C3 glomerulopathy (C3G) เป็นกลุ่มโรคไตที่พบได้น้อยแต่มีความสำคัญ เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตเรื้อรังสูง ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้มากขึ้น สาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม และความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง โดย C3G ถูกจำแนกเป็นสองกลุ่มโรค คือ dense deposition disease (DDD) และ C3 glomerulonephritis (C3GN) โดยอาศัยพยาธิสภาพไตจากการตรวจ electron microscopy (EM) ซึ่งมีลักษณะจำเพาะที่แตกต่างกัน^{1,2} อาการและอาการแสดงของโรคพบได้ตั้งแต่ บวม ความดันเลือดสูง ปัสสาวะเป็นฟอง พบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนในปัสสาวะ หรือการทำงานของไตผิดปกติ ร่วมกับการตรวจพบระดับคอมพลีเมนต์สามในเลือด โดยมากกว่าร้อยละ 50 ตรวจพบระดับคอมพลีเมนต์สามในเลือด (serum C3 level) ลดลง ขณะที่ระดับของคอมพลีเมนต์สี่

ในเลือด (serum C4 level) อยู่ในเกณฑ์ปกติ^{2,3} จากการทบทวนวรรณกรรมย้อนหลังในช่วงห้าปีที่ผ่านมา มีการศึกษาเกี่ยวกับโรค C3G มากขึ้น ทั้งในแง่ของกลไกการเกิดโรค อาการและอาการแสดง การตรวจวินิจฉัยและการรักษาด้วยยาใหม่ ๆ ประกอบกับในปัจจุบันพบผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงลักษณะเข้าได้กับโรค C3G มากขึ้น จึงเป็นที่มาของการเขียนทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้

ระบาดวิทยา

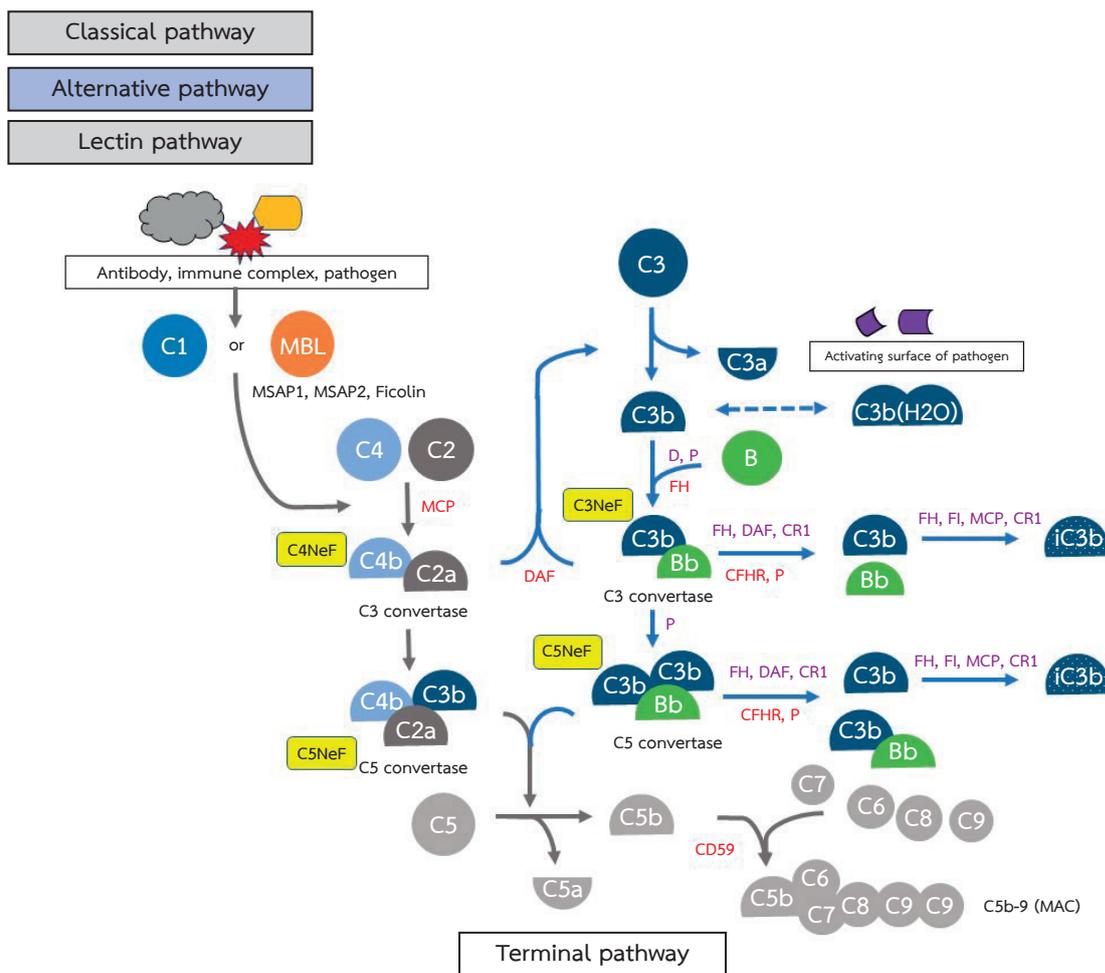
C3G พบเพียงร้อยละ 1-2 ของผลการตรวจชิ้นเนื้อไต⁴ ทำให้ยากต่อการศึกษาทั้งในด้านอุบัติการณ์การเกิดและความชุกของการเกิดโรค ตามรายงานในสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์การเกิด C3G ประมาณ 1-2 รายต่อล้านประชากร รวมทั้งหมด 49 ราย ในช่วงระยะเวลา 3 ปี และความชุกในการเกิดโรคน้อยกว่า

5 รายต่อล้านประชากร⁵ สำหรับข้อมูลทางประเศยุโรปพบอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 0.2-1 รายต่อล้านประชากร และความชุกเท่ากับ 14-140 รายต่อล้านประชากร^{3, 4} โดยพบบ่อยในวัยเด็กหรือวัยรุ่น และอาจพบในช่วงอายุที่มากขึ้นจนถึงวัยสูงอายุได้ ซึ่งมีรายงานว่าเกิดภายหลังการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การได้รับวัคซีน ได้ยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงเกิดขึ้นภายหลังการตั้งครรภ์ แล้วทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ^{1,3}

กลไกการเกิดโรค

C3G เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายผ่านทาง alternative complement pathway ทำให้เกิดการสะสมของคอมพลีเมนต์ในเนื้อไต โดยเฉพาะโกลเมอรูลัส เกิดขบวนการอักเสบและทำลายเนื้อเยื่อจนเกิดพยาธิสภาพและก่อให้เกิดอาการของโรคไตอักเสบ

ระบบการทำงานของคอมพลีเมนต์ในร่างกายแบ่งออกเป็น 3 ทาง คือ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การทำงานและโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ที่ก่อให้เกิด C3 glomerulopathy ระบบ alternative partway เริ่มจากการที่มีสิ่งแปลกปลอมกระตุ้นจากภายนอกผ่าน C3b โดยตรง โดยมี FD ร่วมกับย่อย FB เป็น Bb เพื่อจับกับ C3b เกิด C3bBb (C3 convertase) เพื่อไปย่อย C3 ในร่างกายที่มีอยู่เดิม เร่งการเกิดปฏิกิริยาคอมพลีเมนต์มากขึ้น เพื่อเกิด C3bBbC3b (C5 convertase) ย่อย C5 จนกระตุ้นการเกิด MAC ที่บริเวณเนื้อเยื่อไต จนเกิดเป็นพยาธิสภาพของ C3 Glomerulopathy ในที่สุด, โดยมี FH, FI, DAF, MCP, และ CR1 คอยเป็นตัวควบคุมการทำงานให้เป็นปกติ ในขณะที่ CHHR, P เป็นตัวยับยั้งการสลายของคอมพลีเมนต์ จึงทำให้เกิดการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดโรค
C = complement, F = factor, FH = factor H, FI = factor I, B = factor B, D = factor D, P = properdin, DAF = decay accelerating factor or CD55, CR1 = complement receptor 1, MCP = membrane cofactor protein or CD46, MBL = membrane binding protein, MSAP = MBL associated protein (1, 2), NeF = nephritic factor, ตัวหนังสือสีม่วง = ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงาน, ตัวหนังสือสีแดง = ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงาน

1. Classical pathway

เริ่มต้นจากการถูกกระตุ้นของ C1 ผ่าน IgM หรือ IgG แอนติบอดีที่จับกับแอนติเจนแล้วมาเกาะบนผิวเซลล์ โดย C1q จับกับ Fc portion ของแอนติบอดีแล้วกระตุ้น C1q ให้ทำงาน ขณะเดียวกันก็กระตุ้น C1r และ C1s (C4, C2 convertase) ให้ทำการย่อย C4, C2 เกิดเป็น C4bC2a (C3 convertase) เพื่อย่อย C3 เกิดเป็น C3a และ C4bC2aC3b (C5 convertase) เพื่อย่อย C5 เป็น C5a และ C5b ที่มีผลเป็นลูกโซ่ต่อเนื่องไปจนเกิดการดำเนินงานของ C5b-9, MAC (membrane attack complex) จนเกิดการทำลายของเซลล์

2. Alternative pathway

เกิดจากการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ C3 ได้เลย โดยไม่ผ่านการดำเนินงานของระยะเริ่มแรก (C1,C2,C4) ส่วนใหญ่ถูกกระตุ้นจากแอนติเจนหรือโปรตีนบางอย่าง เช่น ส่วนประกอบของแบคทีเรียหรือโปรตีนที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่เรียกรวมกันว่า properdin ซึ่งประกอบด้วยหลายชนิด ได้แก่ factor A, factor B, factor D และ factor F เป็นต้น โดยพบว่า factor D มีลักษณะคล้าย C1 และ factor B มีลักษณะคล้าย C2 เมื่อเกิดการกระตุ้น factor D จึงย่อย factor B เกิดเป็น Bb และจับกับ C3b กลายเป็น C3bBb (C3 convertase) เพื่อย่อย C3 และเข้าสู่ขั้นตอนลูกโซ่จนกระทั่งถึง MAC เช่นเดียวกับใน classical pathway

3. Lectin pathway

เกิดขึ้นผ่านการกระตุ้นทำงานของสาร mannose binding lectin (MBL) และ ficolin ที่อยู่บนผิวเซลล์ เพื่อจับกับผิวของแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา ที่เข้ามาในร่างกาย ปกติแล้ว MBL จะรวมตัวกับ ficolin เป็นก้อน มีชื่อเรียกว่า MBL associated serine protease (MASP) โดยเมื่อมีการติดเชื้อหรือมีสิ่งแปลกปลอมในร่างกายแล้วเกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ผ่านการดำเนินงานของ MASP2

นอกจากกลไกของการทำลายเซลล์แปลกปลอมต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว ระบบคอมพลีเมนต์ยังมีการสร้างสมดุลในการทำงาน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดการทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย เรียกว่า regulatory of complement activation (RCA) โดยโปรตีนที่สำคัญที่สุดคือ factor H ซึ่งเป็นตัวหลักในการควบคุมการทำงานของ C3bBb (C3 convertase) ให้เกิดการย่อยสลายและไม่สามารถทำงานได้ (inactive form) และร่วมกับ factor I ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้ง C3bBb ไม่ให้เกิด C3bBb เพื่อป้องกันการเกิด C3 convertase ที่มากเกินไป⁶ นอกจากนี้ยังมีโปรตีนอื่นที่ทำหน้าที่ปรับสมดุล โดยยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ ได้แก่ membrane cofactor protein (MCP), decay accelerating factor (DAF) หรือ CD55 และ complement receptor 1 (CR1) เป็นต้น ดังนั้น หากมีการกระตุ้นการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดความผิดปกติของการทำงานหรือเกิดการกลายพันธุ์ของ

ยีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ รวมถึงการทำงานลดลงหรือมีการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนดังกล่าว ก็สามารถทำให้เกิด C3G ได้^{1,7,8}

ปัจจุบันพบแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ที่สำคัญ ได้แก่ C3Nef (C3 nephritic factor), C5Nef (C5 nephritic factor) มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ C3convertase และ C5convertase ตามลำดับ^{3,9} มีผลทำให้เอนไซม์ดังกล่าวมีความเสถียรและทำหน้าที่ได้มากขึ้น จนมีการทำงานมากผิดปกติ ดังนั้น หากตรวจพบแอนติบอดีดังกล่าวเพิ่มขึ้นในร่างกาย ก็สามารถเกิดอาการของ C3G ได้

ปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรค C3G แบ่งได้ 2 กลุ่มหลักคือ

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรค C3G มียีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ³ โดยความผิดปกติของยีนที่พบบ่อย คือ ยีนที่ควบคุมการทำงานของ C3 convertase และ C5 convertase ได้แก่ C3 และ complement factor B (CFB) รวมถึงยีนที่ควบคุมการทำงานของ RCA ได้แก่ ยีน CFH และ CFI เป็นต้น

ยีน CFH mutation ปกติ CFH ทำหน้าที่จับกับ C3b เพื่อยับยั้งการทำงานของ C3 convertase ประกอบไปด้วยยีนปกติ ได้แก่ FHR1, FHR2, FHR3, FHR4, FHR5 เมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีน CFH จะเกิดที่ตำแหน่ง SCR (short consensus repeats) ทำให้โปรตีนมีการเรียงตัวที่ผิดปกติไป มีผลให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ผิดปกติ โดยการกลายพันธุ์ของ CFR มีได้หลายตำแหน่งอาทิเช่น FHR2-FHR5 หรือ FHR5-FHR5 ในแต่ละตำแหน่งก็เกิดความผิดปกติที่ใดได้แตกต่างกัน ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ยีน CFHR5 คือตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด เป็นความผิดปกติแบบ autosomal dominant ซึ่งเกิดจากการเรียงตัวผิดปกติบริเวณ axon2,3 ของยีน CFHR5 เกิดการรวมกันของยีนกลายเป็น FHR5-FHR5

2. ปัจจัยที่ถูกกระตุ้นภายหลัง ส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกาย เป็นผลทำให้ระบบคอมพลีเมนต์ทำงานผิดปกติ แอนติบอดีที่พบบ่อย ได้แก่ แอนติบอดีต่อ C3bBb (C3 convertase) หรือ C3 nephritic factors มีผลทำให้ C3bBb ทำงานได้มากขึ้นและนานขึ้น สามารถพบแอนติบอดีดังกล่าวถึงร้อยละ 50-80 ในผู้ป่วย C3G¹⁰ และมีรายงานพบแอนติบอดีต่อ C3bBaC3b (C5 convertase) หรือ C5 nephritic factor¹¹

- C3 nephritic factor เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C3 convertase ทำให้ C3 convertase เสถียรมากขึ้น และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น ส่งผลให้เกิดการย่อย C3 อย่างต่อเนื่อง และเกิดการทำลายเซลล์ไตจนเกิดโรค C3G ในที่สุด

- **C5 nephritic factor** เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C5 convertase ทำให้ C5 convertase เสถียรมากขึ้น และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น C5-9 มากอย่างต่อเนื่อง
 - **C4 nephritic factor** เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C4b2a ทำให้ C3 convertase และ C5 convertase ทำหน้าที่ได้นานขึ้น
- นอกจากนี้ยังมีการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนอื่น ๆ เช่น แอนติบอดีต่อ factor H และแอนติบอดีต่อ factor B ปัจจุบันมีรายงานในผู้ป่วย C3G ที่อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป สัมพันธ์กับภาวะ monoclonal gammopathy เช่น multiple myeloma และ Waldenstrom macroglobulinemia¹² ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิดโรค C3 glomerulopathy ที่เกิดขึ้นจากพันธุกรรมที่พบบ่อย

Genetic testing abnormal	Chromosome	Renal pathology
Fusion protein		
FHR2 _{1,2} -FHR5 ₁₋₉	1q31.3	DDD
FHR5 _{1,2} -FHR5 ₁₋₉	1q31.3	C3GN
FHR3 ₁₋₂ -FHR1 ₁₋₅	1q32	C3GN
FHR1 _{1,2} -FHR5 ₁₋₉	1q32	DDD, C3GN
FHR1 ₁₋₄ -FHR1 ₁₋₅	1q32	C3GN
FHR1 _{1,2} -FHR2 ₁₋₄	1q32	C3GN
Mutation		
ADAM19 (ADAM metallopeptidase domain 19)	5q33.3	DDD
CFD (complement factor D (adipsin))	19p13.3	DDD
CFI (complement component I)	4q25	DDD
CR1 (complement component receptor 1)	1q32	DDD
MCP (also known as CD46, membrane cofactor protein)	1q32	C3GN

ตารางที่ 2 สาเหตุของการเกิดโรค C3 glomerulopathy เกิดขึ้นภายหลัง

	Frequency (%)	Mechanism	Renal pathology
C3 nephritic factor	50-80	Dysregulation of C3 convertase (C3bBb)	DDD
C4 nephritic factor	2.4	Dysregulation of C3 convertase and C5 convertase in classical and lectin pathway	Non specific MPGN
C5 nephritic factor	50	Dysregulation of C5 convertase (C3bBbC3b)	C3GN > DDD
Factor H autoantibodies	1.0	Affects factor I cofactor activity	DDD, C3GN
Factor B autoantibodies	2.5	Activated C3 convertase activity and increase C3a level	DDD, C3GN
C3 autoantibodies	1.5	Activated C3 convertase activity and C5 convertase activity	DDD > C3GN
Monoclonal immunoglobulins associated with multiple myeloma, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)		Activated alternative pathway	C3GN > DDD

อาการและอาการแสดงของโรค (ตารางที่ 3)

อาการของโรคสามารถแสดงออกได้หลายรูปแบบ โดยร้อยละ 90-95 มาด้วยกลุ่มอาการไตอักเสบที่มีโปรตีนในปัสสาวะ ร้อยละ

27-55 พบอาการบวมแบบกลุ่มเนฟโรติก ร้อยละ 24-76 พบความดันเลือดสูง ร้อยละ 64-85 ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง และร้อยละ 14-59 พบการทำงานของไตลดลง^{13, 14} รวมถึงอาการ

ที่ไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ ไข้ต่ำ ๆ เบื่ออาหาร และน้ำหนักลด ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ ทั้งนี้ระยะเวลาของอาการและอาการแสดงของโรคอาจขึ้นอยู่กับช่วงอายุ กลุ่มผู้ป่วยเด็กจะมีอาการไม่รุนแรงและการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วนผู้ใหญ่จะมีอาการรุนแรงและเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังได้อย่างรวดเร็ว

อาการแสดงอื่น ๆ ที่สามารถพบร่วมกับ C3G ได้แก่ ocular drusen คือการมีคอมพลีเมนต์สะสมที่บริเวณเยื่อจอประสาทตา ตรวจพบการเสื่อมของศูนย์กลางจอประสาทตา (macular degeneration) ในเด็กที่วินิจฉัย C3G และมีรายงานพบร่วมกับภาวะ acquired partial lipodystrophy ในเด็ก โดยส่วนใหญ่พบร่วมกับอาการไตอักเสบที่ตรวจพบระดับ C3 ในเลือดลดลงและระดับ C3NeF ในเลือดเพิ่มขึ้น¹⁵

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคไตอักเสบ ได้แก่ การตรวจปัสสาวะแบบสมบูรณ์ พบเม็ดเลือดแดง โดยร้อยละ 50 เป็นลักษณะ microscopic hematuria และร้อยละ 23 เป็นลักษณะ macroscopic hematuria หรือ red cell casts ได้ ตรวจโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 90-93 โดยเป็นลักษณะของ nephrotic syndrome ถึงร้อยละ 26.5 พบการทำงานของไตลดลงถึงร้อยละ 35.5 ระดับยูเรียและครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นโดยค่าเฉลี่ยของครีเอตินินอยู่ที่ 2.31 ± 1.7 มก./ดล. และระดับแอลบูมินในเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 60

2. การส่งตรวจเพื่อหาสาเหตุของโรคและประเมินความรุนแรงของโรค ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและลักษณะของเม็ดเลือดแดง พบภาวะเลือดจาง การทำงานของตับ ระดับไขมันในเลือด การทดสอบทางเลือดเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรค เช่น แอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ (ANA) แอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสต่าง ๆ และส่งตรวจ protein electrophoresis และ monoclonal immunoglobulins ในเลือดและปัสสาวะในกรณีสงสัยภาวะ monoclonal gammopathy

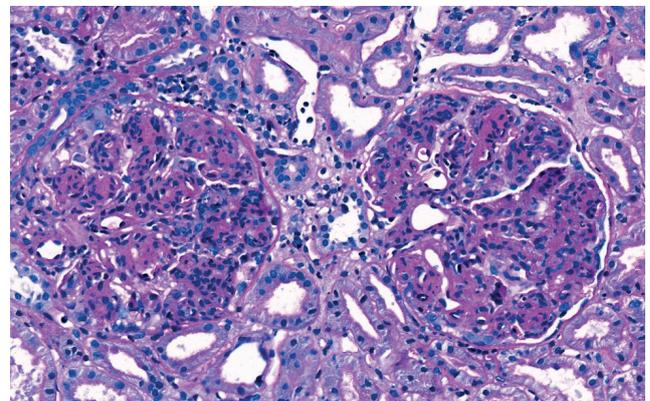
การตรวจพยาธิสภาพไต

การตรวจพยาธิสภาพไตถือเป็นมาตรฐานของการวินิจฉัยโรคเนื่องจากอาการและอาการแสดง รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นไม่สามารถตรวจวินิจฉัยแยกโรคได้ชัดเจน¹⁶

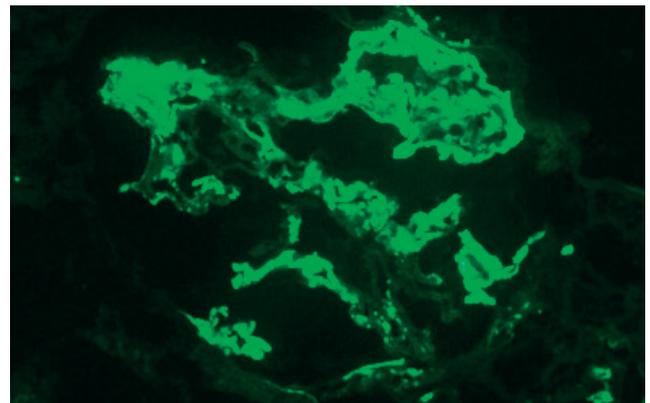
1. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (light microscopy) ส่วนใหญ่ร้อยละ 44-76 พบความผิดปกติลักษณะของ membranoproliferative glomerulonephritis (รูปที่ 2) ร้อยละ 21-28 พบ mesangial proliferative glomerulonephritis ร้อยละ 8-29 พบ diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis และร้อยละ 9 พบ crescentic glomerulonephritis ได้ โดยพบลักษณะ

การอักเสบของโรครุนแรงในผู้ป่วย DDD ได้บ่อยกว่าผู้ป่วย C3GN ขณะที่ C3GN ส่วนใหญ่พบลักษณะของพยาธิสภาพแบบเรื้อรังคือ chronic fibrotic และ sclerotic glomeruli ได้บ่อยกว่า^{9,10,12,13}

2. การตรวจ immunofluorescence (IF) พบการติดสีเรืองแสงของ C3 เป็นลักษณะของ semi-linear หรือ granular (รูปที่ 3) ในโกลเมอรูลัสเด่นกว่าโปรตีนชนิดอื่น ๆ โดยความเข้มของการติดสีมากกว่าสองเท่าขึ้นไปของการติดสีของโปรตีนชนิดอื่น ๆ หรือตรวจไม่พบการติดสีของคอมพลีเมนต์อื่น ๆ เลย ทั้ง C1 และ C4 แต่อาจตรวจพบการติดสีของ IgM บริเวณ subendothelium หรือ subepithelium ได้¹² นอกจากนี้ยังอาจพบการติดสีของ light chains ได้ โดยพบในผู้ป่วย C3 glomerulopathy จากภาวะ monoclonal gammopathy¹⁶



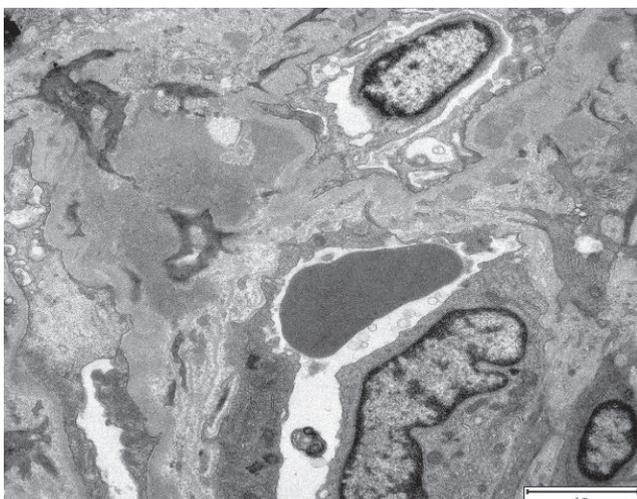
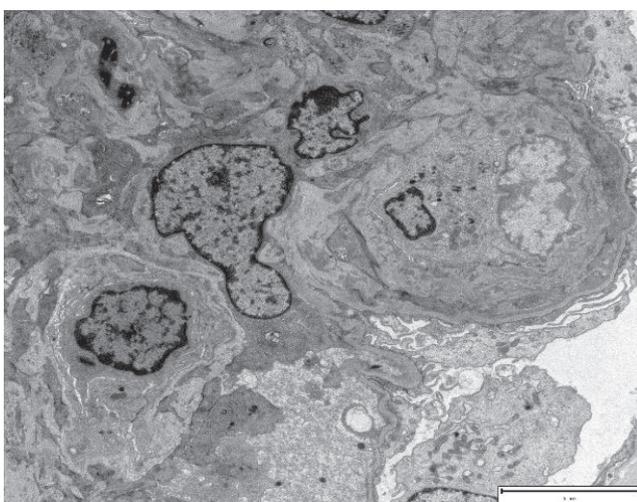
รูปที่ 2 พยาธิสภาพที่ไตจากกล้องจุลทรรศน์ light microscopy พบลักษณะ membranoproliferative pattern คือ mesangial hypercellularity and capillary wall double contours (PAS×400)



รูปที่ 3 ย้อม immunofluorescence พบลักษณะ intense staining C3 ที่ glomerular capillary loops และ mesangial แบบ coarse granular pattern

3. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) ถือเป็นวิธีการมาตรฐานในการตรวจแยกโรคระหว่าง DDD และ C3GN โดยมีลักษณะที่แตกต่างกัน ดังนี้ (รูปที่ 4)

- DDD พบ electron-dense รูปร่างเหมือน sausage-shaped หรือ Chinese calligraphy-like จำนวนมาก อยู่ภายในชั้น lamina densa ของ glomerular basement membrane และอาจพบที่บริเวณ Bowman's capsule และ tubular basement membrane ร่วมด้วย¹⁶
- C3GN พบลักษณะของ electron-dense แบบไม่มีรูปร่างชัดเจนหรือลักษณะเหมือนฝุ่นอยู่ที่บริเวณ mesangium, subendothelium หรือ subepithelium และจำนวนของ electron-dense พบน้อยกว่า DDD¹⁶



รูปที่ 4 แสดงพยาธิสภาพที่พบในกล้องอิเล็กตรอน (บน) C3 glomerulonephritis พบ electron-dense แบบไม่มีรูปร่างชัดเจนหรือลักษณะเหมือนฝุ่น กระจายตัวอยู่ทั่ว ๆ อยู่บริเวณ mesangium, subendothelium หรือ subepithelium (ล่าง) Dense deposition disease พบ electron-dense รูปร่างเหมือน sausage-shaped หรือ Chinese calligraphy-like จำนวนมากอยู่ภายในชั้น lamina densa ของ glomerular basement membrane เป็นส่วนมาก

การตรวจระบบคอมพลิเมนต์ในร่างกาย

การตรวจการทำงานของระบบคอมพลิเมนต์ในร่างกายแนะนำให้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย C3G ด้วยการตรวจวัดระดับปริมาณและระดับการทำงานของคอมพลิเมนต์ในเลือด ได้แก่ ระดับ C3 และ C4 ในเลือด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบ C3 ในเลือดลดลงได้ถึงร้อยละ 41-76 ในขณะที่ระดับ C4 ในเลือดลดลงเพียงร้อยละ 1-23 เท่านั้น¹⁶ และพิจารณาส่งตรวจระดับ serum soluble C5b-9 level, serum C3 nephritic factor (C3Nef) และ autoantibodies against factor H ในผู้ป่วยเป็นราย ๆ โดยระดับคอมพลิเมนต์ในเลือดแต่ละชนิด สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคได้ดังนี้⁶

- ระดับ serum C3 ส่วนใหญ่ลดลงเด่นชัดใน DDD
- ระดับ serum soluble C5b-9 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย C3GN
- ระดับ C3 nephritic factor (C3Nef) ในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 40-60 ใน C3GN และเพิ่มขึ้นได้มากถึงร้อยละ 80-90 ใน DDD
- ระดับแอนติบอดีต่อ factor H ตรวจพบได้ในทั้ง C3GN และ DDD แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ aHUS ร่วมด้วย
- ระดับแอนติบอดีต่อ factor B ตรวจพบได้ในทั้ง C3GN และ DDD

แต่อย่างไรก็ตามการตรวจระดับ serum soluble C5b-9 level, serum C3Nef, autoantibodies against factor B และ autoantibodies against factor H นั้น ยังไม่ใช้เป็นมาตรฐาน เนื่องจากทำได้ยากและมีราคาแพง นอกจากนี้ที่กล่าวข้างต้นแล้ว ระดับคอมพลิเมนต์ในเลือดสามารถใช้ในการพยากรณ์โรค ติดตามความรุนแรงของโรคและการดำเนินเข้าสู่การเกิดไตเรื้อรัง ระยะสุดท้ายได้ เช่น serum C3 ลดลง, serum soluble C5b-9 level เพิ่มขึ้น และ serum C3Nef เพิ่มขึ้น¹⁷

การตรวจทางพันธุกรรม

ผู้ป่วย C3G ทุกราย ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรม เพื่อตรวจหาชนิดที่ผิดปกติ การกลายพันธุ์ รวมถึงความผิดปกติของการจัดเรียงตัวของสารพันธุกรรมของระบบคอมพลิเมนต์ เนื่องจากมีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการรักษา และหากตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยากดภูมิคุ้มกัน¹⁸ การส่งตรวจความผิดปกติของยีนและการเรียงตัวของยีนในปัจจุบัน สามารถส่งตัวอย่างเลือดหรือซีรัมเพื่อตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมโดยตรวจ polymerase chain reaction (PCR) ผลการตรวจใช้เวลาประมาณ 2-7 วัน โดยมีการตรวจเป็นกลุ่มของยีน (gene panel) มาตรฐานที่มักก่อให้เกิด

เกิดโรค C3G คือ C3, factor B, factor H factor I, MCP และ CHFR5⁶ นอกจากนี้ยังมีการส่งตรวจยีนอื่น ๆ ที่ก่อโรคได้อีก ดังแสดงใน ตารางที่ 1

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและยังไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ เนื่องจากเป็นโรคที่พบไม่บ่อย จึงมีข้อจำกัดในการศึกษาและวิธีการในการรักษาโรคกลุ่มนี้ มีเพียงการศึกษาแบบสังเกตการณ์และรายงานผู้ป่วยเท่านั้นดัง ตารางที่ 4^{9,19} โดยแนะนำการรักษาแบบประคับประคองด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควบคุมความดันเลือดและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะด้วยยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ angiotensin-receptor blocker (ARB) และการลดระดับไขมันในเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ตรวจพบภาวะ monoclonal gammopathy ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ อาจพิจารณา

ปรึกษาอายุรแพทย์โรคเลือด เพื่อทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และการให้ยาเคมีบำบัดตามโรคร่วมที่ตรวจพบ

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงที่พบได้ในผู้ป่วย C3 glomerulopathy

Signs and symptoms	Frequency(%)
Glomerulonephritis	90-95
Proteinuria	90-93
Edema	40-70
Hypertension	24-76
Microscopic hematuria	64-92
Renal impairment	14-59
Low serum C3 and normal serum C4	70-80

ตารางที่ 4 ข้อมูลการศึกษาของการรักษาโรค C3 glomerulopathy ในปัจจุบัน

	Interventions	Study design	Follow-up	N	Outcomes
Rabasco A, et al 2015	MMF + steroid vs other + steroid	Prospective study	47 months	60	Renal survival 100% in MMF Clinical remission 80% in MMF
Bomback AS, et al 2012	Ecuzumab	Prospective study	12 months	6 DDD=3 C3GN=3	N=1: lower proteinuria N=2: reduced serum creatinine N=1: stable creatinine
Le Quintrec M, et al 2018	Ecuzumab	Retrospective study	14 months	26	Global clinical remission 23% Partial clinical remission 23% No response 54%
Kurtz KA, et al 2002	Plasmapheresis 73 sessions	Case series		15-year old girl (DDD)	Stable serum creatinine No develop tubular atrophy in biopsy
Zand L, et al 2014	Kidney transplantation	Retrospective study		21	Recurrent C3GN in the allograft 66.7% Graft failure 50% (median time of 77 months to graft failure)

ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน

การรักษาด้วยยาควบคุมภูมิคุ้มกันยังไม่ใช่ว่าการรักษามาตรฐาน แต่มีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า ขนาดเล็กในประเทศสเปน โดยติดตามผู้ป่วย C3G 60 รายที่มีการทำงานของไตแรกเริ่มเฉลี่ยประมาณ 66 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 5 กรัม/วัน หลังการรักษาเป็นระยะเวลา 47 สัปดาห์พบว่า การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ร่วมกับการให้ยา mycophenolate mofetil (MMF) มีอัตราการสงบของโรคได้ถึงร้อยละ 86 ในขณะที่การให้ยาสเตียรอยด์อย่างเดียวโรคสงบ

เพียงร้อยละ 50 ร่วมกับมีการค่าทำงานของไตคงที่ทุกคนตลอดการศึกษา และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ MMF เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย²⁰ โดยพยาธิสภาพที่ไตส่วนใหญ่เป็นลักษณะ MPGN เกือบครึ่งหนึ่งมี fibrosis และ glomerulosclerosis ในระดับปานกลาง ดังนั้นอาจแนะนำให้ MMF ในรายที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง^{16,21} มีโปรตีนในปัสสาวะจำนวนมากและการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องหลังจากรักษาแบบประคับประคองแล้ว ร่วมกับผลพยากรณ์ไตมีการอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรง เป็นต้น

Plasma therapy

ข้อมูลของการรักษาด้วยการทำ plasma therapy มีจำนวนจำกัด มีเพียงกรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิงอายุ 15 ปี วินิจฉัย DDD ร่วมกับ crescentic change อาการแรกเริ่มคือ ไตวาย ตรวจพบระดับ C3 ในเลือดต่ำ ร่วมกับ C3Nef สูง ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ cyclophosphamide ร่วมกับ plasma exchange ทั้งหมด 73 ครั้ง รวมระยะเวลา 63 สัปดาห์ ผลการรักษาคือระดับครีเอตินินในเลือดคงที่ตลอดการรักษา โดยมีแนวโน้มที่ดีขึ้น ร่วมกับระดับ C3Nef โดยเชื่อว่า plasma exchange สามารถช่วยขจัดแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ออกจากร่างกาย เพื่อลดการทำลายของเซลล์ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า เมื่อหยุดการรักษาอาการก็กลับมาเป็นซ้ำอีก²²

Plasma infusion มีประโยชน์ในผู้ป่วย C3G ที่พิสูจน์แล้วว่าเกิดจากความผิดปกติในการสร้างโปรตีน factor H จากการศึกษาในผู้ป่วยสองรายที่วินิจฉัย DDD ร่วมกับพบความผิดปกติของยีนในการสร้าง factor H พบว่าการให้ fresh frozen plasma ปริมาณ 10-15 มล./กก. เป็นเวลา 14 วัน สามารถชะลอความรุนแรงของโรคได้

การปลูกถ่ายไต

ข้อมูลของการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย C3G มีจำนวนจำกัด จากการรวบรวมข้อมูลของเมโยคลินิก ศึกษาผู้ป่วย C3GN ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 21 รายในช่วงปี ค.ศ. 1996 ถึง 2010 พบว่า อายุเฉลี่ยในการเข้ารับการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 36 ปี อัตราการกลับมาเป็นโรคซ้ำหลังได้รับการปลูกถ่ายอยู่ที่ร้อยละ 67²³ โดยระยะเวลาการเกิดซ้ำเฉลี่ยหลังปลูกถ่ายไตประมาณ 2-3 ปี และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเกิดการสูญเสียไตในเวลาต่อมา⁴ อัตราการเกิดซ้ำใน DDD และ C3GN ไม่แตกต่างกัน โดยพบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วยทั้งหมดพบ monoclonal gammopathy ร่วมด้วยและเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดเป็นโรคซ้ำและการสูญเสียไต จากข้อมูลดังกล่าวอาจพอสรุปได้ว่า C3G มีความเสี่ยงสูงในการกลับมาเป็นโรคซ้ำหลังการปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะผู้ป่วยที่พบภาวะ monoclonal gammopathy ร่วมด้วย

Anti-complement therapy ด้วย eculizumab

Eculizumab คือ monoclonal antibody inactivates C5 ยับยั้งที่ terminal pathway หรือ MAC หวังผลเพื่อลดการทำลายเซลล์ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย C3G ที่ได้รับการรักษาด้วย eculizumab สามารถลดปริมาณของ serum soluble C5b-9 level ได้ การศึกษาแบบติดตามย้อนหลังรวบรวมผู้ป่วย C3G ในฝรั่งเศสช่วงปี ค.ศ. 2010 ถึง 2016 จำนวน 26 ราย เป็นเด็ก 13 ราย ผู้ใหญ่ 13 ราย หลังได้รับการรักษาด้วย

eculizumab เป็นระยะเวลา 14 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่โรคสามารถเข้าสู่ระยะสงบจำนวน 12 ราย (global =6, partial=6) โดยร้อยละ 54 ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่ตอบสนองต่อการรักษา แต่พบว่าระดับโปรตีนในปัสสาวะลดลงและการทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้น ร่วมกับพยาธิสภาพที่ขึ้นเนื้อไตคงที่^{19,24} อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการใช้ eculizumab เพื่อการรักษาผู้ป่วย C3G ในปัจจุบัน อาจใช้เพียงเพื่อชะลอการทำลายของไตในระยะเวลานึง

New anti-complement therapies

ปัจจุบันเนื่องจากเราทราบกลไกการเกิดโรค C3G ได้ละเอียดมากขึ้นในระดับโมเลกุลและโปรตีนที่ผิดปกติอันก่อให้เกิดโรค จึงมีการศึกษาหาใหม่ ๆ ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อการทำงานของยีนหรือโปรตีนที่ผิดปกติ เพื่อยับยั้งการเกิดโรคตามกลไกที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น ได้แก่ ACH0144471 ออกฤทธิ์ที่ factor D เพื่อยับยั้งการสร้าง C3 และ C5 convertase เป็นการศึกษาแบบแบบสุ่มระยะที่สอง เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา ACH0144471 แบบรับประทานในการรักษาผู้ป่วย C3G เป็นระยะเวลา 6 เดือน เทียบกับยาหลอก โดยผลลัพธ์ที่วัดคือพยาธิสภาพที่ไตที่เปลี่ยนแปลงร่วมกับการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะ โดยเริ่มทำการศึกษาดังแต่เดือนมิถุนายนปี ค.ศ. 2018 คาดว่าจะเสร็จในช่วงเดือนพฤษภาคมปี ค.ศ. 2020, avacopan ออกฤทธิ์ที่ C5aR1 ยับยั้ง C3a C5a C4a ป้องกันการเกิด anaphylatoxin โดยขณะนี้กำลังมีการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สอง ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา avacopan ในการรักษา C3G เทียบกับยาหลอก โดยวัดผลการรักษาด้วยการติดตามพยาธิสภาพการอักเสบในชิ้นเนื้อไตก่อนและหลังการรักษาที่ 26 สัปดาห์ เริ่มทำการศึกษาดังแต่ปี ค.ศ. 2017 คาดว่าจะเสร็จในปี ค.ศ. 2020 เป็นต้น และยังมียาใหม่อีกหลายตัวที่กำลังถูกพัฒนาเพื่อการรักษาโรคกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น¹⁰

การดำเนินโรค

C3G มักมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาอาการของโรคสงบลงได้ โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 3-4 ปี อีกครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคไม่สามารถสงบเองได้หากไม่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน และสามารถเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถึงร้อยละ 50-70 โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย ได้แก่ อายุมาก ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูง การทำงานของไตลดลงตั้งแต่แรกวินิจฉัย ระดับ serum C3 level ปกติ serum soluble C5b-9 level ปกติ พยาธิสภาพไตประกอบด้วย glomerulosclerosis หรือ interstitial fibrosis หรือ crescents หรือการอักเสบ C3 โดยไม่ติดสี immunoglobulin หรือ monoclonal gammopathy ตรวจไม่พบ C3Nef และ

การเกิดการกลายพันธุ์ของยีนในระบบคอมพลีเมนต์ โดยปัจจัยที่กล่าวข้างต้นอาจมีผลทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอีกด้วย

บทสรุป

C3G เป็นโรคในกลุ่มไตอักเสบที่พบน้อยมาก มาด้วยอาการของไตอักเสบ ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะและการทำงานของไตลดลง ตรวจเลือดพบระดับของ serum C3 level ลดลง และระดับ serum C4 level ปกติ พยาธิสภาพที่พบบ่อยในชั้นเนื้อไตคือ membranoproliferative glomerulonephritis ที่ย้อมติด C3 เด่น แยกเป็นสองกลุ่มโรคย่อยคือ DDD และ C3GN จากลักษณะทางกล้องอิเล็กตรอน ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานที่ทำให้หายขาด มีรายงานว่าการใช้ mycophenolate หรือ eculizumab สามารถเพิ่มอัตราการสงบของโรคได้ และมีการศึกษาค้นคว้ายาใหม่ ๆ ที่ได้ผลในการรักษาโรคกลุ่มนี้ เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1685-93.
- Thurman JM, Nester CM. All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1856-66.
- 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(4):454-64.
- Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):46-53.
- Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93(4):977-85.
- Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt MO, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1876-82.
- Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;31(5):717-25.
- De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2917-29.
- Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, Mignotet M, Petitprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2017;92(5):1232-41.
- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):129-43.
- 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(3):193-9.
- Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):283-94.
- Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO, Oruc A, Ozluk Y, Akgul SU, et al. Immunosuppressive Treatment in C3 Glomerulopathy: Is it Really Effective? *Am J Nephrol*. 2017;46(2):96-107.
- Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, Amaro MH, Lozano V, Ghannam AB, et al. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:83-90.
- Corvillo F, Lopez-Trascasa M. Acquired partial lipodystrophy and C3 glomerulopathy: Dysregulation of the complement system as a common pathogenic mechanism. *Nefrologia*. 2018;38(3):258-66.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy:

- conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51.
17. Hauer JJ, Shao D, Zhang Y, Nester CM, Smith RJH. Factor B and C4b2a Autoantibodies in C3 Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2019;10:668.
 18. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178-86.
 19. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):84-92.
 20. Rabasco C, Cavero T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153-60.
 21. Catikkas M, Demir E, Ozluk Y, Caliskan Y, Badur RM, Turkmen A. Case report: C3 glomerulopathy advancing atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologia.* 2018;38(4):450-2.
 22. Kurtz KA, Schlueter AJ. Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2002;17(3):135-7.
 23. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1110-7.
 24. 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(5):748-56.