

**C3 nephritic factors och C4 nephritic factors, (C3NeF och C4NeF)**

## **C3 nephritic factors och C4 nephritic factors** (C3NeF och C4NeF)

### **Indikation/medicinsk information**

Analys av C3NeF är indicerat vid C3-glomerulopati samt vid andra tillstånd med oförklarad persisterande låg C3-nivå i cirkulationen. C4NeF kan förekomma vid samma sjukdomstillstånd, men är betydligt mindre vanligt.

C3NeF är autoantikroppar med specificitet för den alternativa vägens C3-konvertas (C3bBb) (1) medan C4NeF är autoantikroppar med specificitet för den klassiska vägens C3-konvertas (C4b2a) (2). Autoantikropparna binder till respektive C3-konvertas och stabiliserar enzymkomplexet mot både spontant sönderfall och mot inverkan av komplementhämmare som faktor H och C4-bindande protein. Både C3NeF och C4NeF förlänger C3-konvertasens halveringstid, vilket hos flertalet patienter leder till ökad C3-konsumtion.

Både C3NeF och C4NeF är vanligast vid olika typer av C3-glomerulopati, som är en samlingsbeteckning på kroniska primära glomerulonefriter med dominerande C3-deposition och ingen eller sparsam inlagring av immunglobuliner i glomeruli (3). Det finns två huvudtyper av C3-glomerulopati; dense deposit disease (DDD, tidigare benämnd membranproliferativ glomerulopati typ 2) och C3-glomerulonefrit. C3NeF förekommer även vid membranproliferativ glomerulonefrit typ 1 och 3, samt vid förvärvad partiell lipodystrofi. Till följd av den ökade C3-nedbrytningen får patienter med C3NeF och/eller C4NeF oftast låg C3-koncentration i cirkulationen vilket kan ge ökad risk för Neisseria-infektioner (4). C4NeF är betydligt mindre vanligt förekommande än C3NeF, och båda typerna av autoantikroppar kan även förekomma samtidigt hos samma patient (5).

C3NeF är heterogena och det har angivits att det finns minst två typer av C3NeF, med olika antigenspecificitet. På grund av heterogeniteten rekommenderas att använda minst två analysmetoder för detektion (6). Vissa autoantikroppar mot enzymkomplex i komplementsystemet stabiliserar C5-konvertas istället för eller i tillägg till stabilisering av C3-konvertas och kan då ge upphov till ökad bildning av membranattack-komplex och eventuellt även till ökad konsumtion av komplementfaktorer i den terminala komplementsekvensen (C5, C6, C7, C8 och C9). Betydelsen av C5-konvertasstabiliserande funktion hos C3NeF är i rådande kunskapsläge (mars 2018) oklart, liksom om typen av C3NeF har betydelse för prognos eller behandlingssvar.

### **Metoder**

För analys av C3NeF används följande tre metoder:

1. Hemolys av osensibiliserade fårblodkroppar via den alternativa vägen (7).
2. Detektion av C3-nedbrytning efter inkubation av patientserum tillsammans med normalserum (8, 9).
3. ELISA med påvisande av IgG-antikroppar som bundit den alternativa vägens C3-konvertas, modifiering av metod beskriven i referens 6.

För analys av C4NeF används en hemolytisk metod, modifiering av metod beskriven i referens 10.

Serum krävs för analyserna.

**C3 nephritic factors och C4 nephritic factors, (C3NeF och C4NeF)****Referensintervall****C3NeF**

1. Hemolys: <15 %, baserat på analys av prover från 20 blodgivare.
2. C3-nedbrytning: <10 %, baserat på analys av prover från 20 blodgivare.
3. ELISA: svaras ut semi-kvantitativt som negativ/positiv/starkt positiv. Cut-off baseras på analys av prover från 93 blodgivare.

C4NeF: Svaras ut som negativ/gränsvärde/positiv. Prover från 20 blodgivare har analyserats vid etablering av analysen.

**Referenser**

1. Davis AE 3rd, Ziegler JB, Gelfand EW et al. Heterogeneity of nephritic factor and its identification as an immunoglobulin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Sep;74(9):3980-3.
2. Halbwachs L, Leveillé M, Lesavre P et al. Nephritic factor of the classical pathway of complement: immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. J Clin Invest. 1980 Jun;65(6):1249-56.
3. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney Int. 2012 Mar;81(5):434-41.
4. Teisner B, Elling P, Svehag SE et al. C3 nephritic factor in a patient with recurrent Neisseria meningitidis infections. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C. 1984 Dec;92(6):341-9.
5. Zhang Y, Meyer NC, Fervenza FC et al. C4 Nephritic Factors in C3 Glomerulopathy: A Case Series. Am J Kidney Dis. 2017 Dec;70(6):834-843.
6. Paixão-Cavalcante D, López-Trascasa M, Skattum L et al. Sensitive and specific assays for C3 nephritic factors clarify mechanisms underlying complement dysregulation. Kidney Int. 2012 Nov;82(10):1084-92.
7. Rother U. A new screening test for C3 nephritis factor based on a stable cell bound convertase on sheep erythrocytes. J Immunol Methods. 1982;51(1):101-7.
8. Peters DK, Martin A, Weinstein A et al. Complement studies in membranoproliferative glomerulonephritis. Clin Exp Immunol. 1972 Jul;11(3):311-20.
9. Williams DG, Peters DK, Fallows J et al. Studies of serum complement in the hypocomplementaemic nephritides. Clin Exp Immunol. 1974 Nov;18(3):391-405.
10. Blom AM, Corvillo F, Magda M et al. Testing the Activity of Complement Convertases in Serum/Plasma for Diagnosis of C4NeF-Mediated C3 Glomerulonephritis. J Clin Immunol. 2016 Jul;36(5):517-27.