

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

El tejido como guía – Historia natural, recidiva subclínica y decisiones terapéuticas en la C3G del trasplante renal

Dr. Hernando Trujillo |
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid



Declaración de conflictos de interés

Hernando Trujillo ha recibido honorarios de Alexion, AstraZeneca, Chiesi, Gilead, Novartis y Sobi por cursos de formación continuada, seminarios y advisory boards.

Ha recibido compensación económica de Apellis, Novartis, GlaxoSmithKline y Chemocentryx por inclusión de pacientes en ensayos clínicos.

CONFIDENCIAL

Objetivos de aprendizaje

Al final de esta sesión, serás capaz de:



Reconocer la complejidad inmunológica del paciente con recidiva múltiple de C3G/IC-MPGN en el trasplante renal.



Argumentar por qué la biopsia de protocolo es la estrategia de seguimiento preferida frente a la profilaxis primaria.



Reflexionar sobre si el target terapéutico óptimo en la C3G/IC-MPGN del trasplante puede variar según el fenotipo histológico y la vía de activación del complemento predominante.

Presentación del caso

Mujer de 49 años

- Sin antecedentes familiares.
- Enfermedad renal crónica terminal secundaria a MPGN tipo 1 con componente extracapilar focal, biopsia en 1998. Inicio de diálisis en octubre 2000.
- Estudio genético del complemento sin variantes patogénicas ni anticuerpos.
- No monoclonalidad.
- HTA con antecedente de PRES en 2013.
- Hiperparatiroidismo terciario con paratiroidectomía subtotal + auto implante en región preesternal en febrero de 2020.



Presentación del caso



Oct/2001 → Nov/2002

1º trasplante renal de DME en FID. Recidiva de MPGN tipo I a los 13 meses. Vuelta a HD.



Marcadores clínicos:

- IFD: IgG, C3, C1q positivos.

Mar/2005 → Feb/2006

2º trasplante renal de DME en FII. Recidiva de IC-MPGN a los 5 meses. Síndrome nefrótico + deterioro de FG.



Marcadores clínicos:

- IFD: IgG, C3, C1q positivos.
- Sin respuesta a choque de esteroides.

Ene/2011 → Feb/2013

3º trasplante renal en FID con PLEX profiláctica. Recidiva de MPGN a los 9 meses. Sin respuesta a PLEX + rituximab.



Marcadores clínicos:

- IFD: IgG, C3, C1q positivos.
- PRA acumulado: 98%.

Ante esta historia: ¿indicarías un 4º trasplante? ¿Con qué estrategia?

Mujer, 49 años. IC-MPGN primaria sin variantes patogénicas en el complemento ni autoanticuerpos. Tres trasplantes perdidos por recidiva precoz. PRA 98%.

- A. Sí al trasplante, sin estrategia específica adicional.
- B. Sí al trasplante, con profilaxis primaria con inhibidor del complemento.
- C. Sí al trasplante, con biopsia de protocolo precoz y tratar en función de histología.
- D. No indicaría un 4º trasplante por riesgo de recidiva prácticamente universal.



No difundir sin el permiso del Dr. Hernando Trujillo

Presentación del caso

**14/ene/2025**

4º trasplante renal de DME en asistolia tipo III. Programa PATHI. 3 iHLA (1DR). PRA 98%, sin DSA preformados. TIF 22h. Función inmediata del injerto.

**Marcadores clínicos:**

- Cr 1.2–1.3 mg/dL.
- Sin proteinuria ni hematuria
- C3 bajo (55–60 mg/dL).

Biopsia protocolo: día +7

MO: sin lesiones glomerulares ni intersticiales. Banff: i0 t0 v0 g0 ptc0 C4d0 ci0 ct0. IFD: depósitos mesangiales granulares de **C3** (+++/+++), resto negativo. Índice actividad/cronicidad: 0.

**Marcadores clínicos:**

- ME: membranas basales de grosor habitual. Sin depósitos parietales ni mesangiales.

21/feb/2025

Diagnóstico: C3G — recidiva histológica (únicamente depósitos) precoz con índice de actividad 0 y sin expresión clínica ni funcional.

**Marcadores clínicos:**

- C3G y IC-MPGN primaria: mismo espectro de la enfermedad.
- Hipocomplementemia C3 mantenida.

IC-MPGN idiopática/primaria: un espectro de la misma enfermedad

Rare Variants in Complement Gene in C3 Glomerulopathy and Immunoglobulin-Mediated Membranoproliferative GN

Marie Sophie Meuleman¹, Paula Vieira-Martins², Carine El Sissy^{1,2}, Vincent Audard^{3,4},
Véronique Baudouin⁵, Dominique Bertrand⁶, Frank Bridoux⁷, Férielle Louillet⁸, Claire Dossier⁵,
Vincent Esnault⁹, Noémie Jourde-Chiche^{10,11}, Alexandre Karras¹², Marie-Pascale Morin¹³,
François Provot¹⁴, Philippe Remy³, David Ribes¹⁵, Caroline Rousset-Rouviere¹⁶, Aude Servais¹⁷,
Eric Thervet¹², Leila Tricot¹⁸, Mohamad Zaidan¹⁹, Alain Wynckel²⁰, Julien Zuber¹⁷,
Moglie Le Quintrec²¹, Véronique Frémeaux-Bacchi^{1,2} and Sophie Chauvet^{1,12}

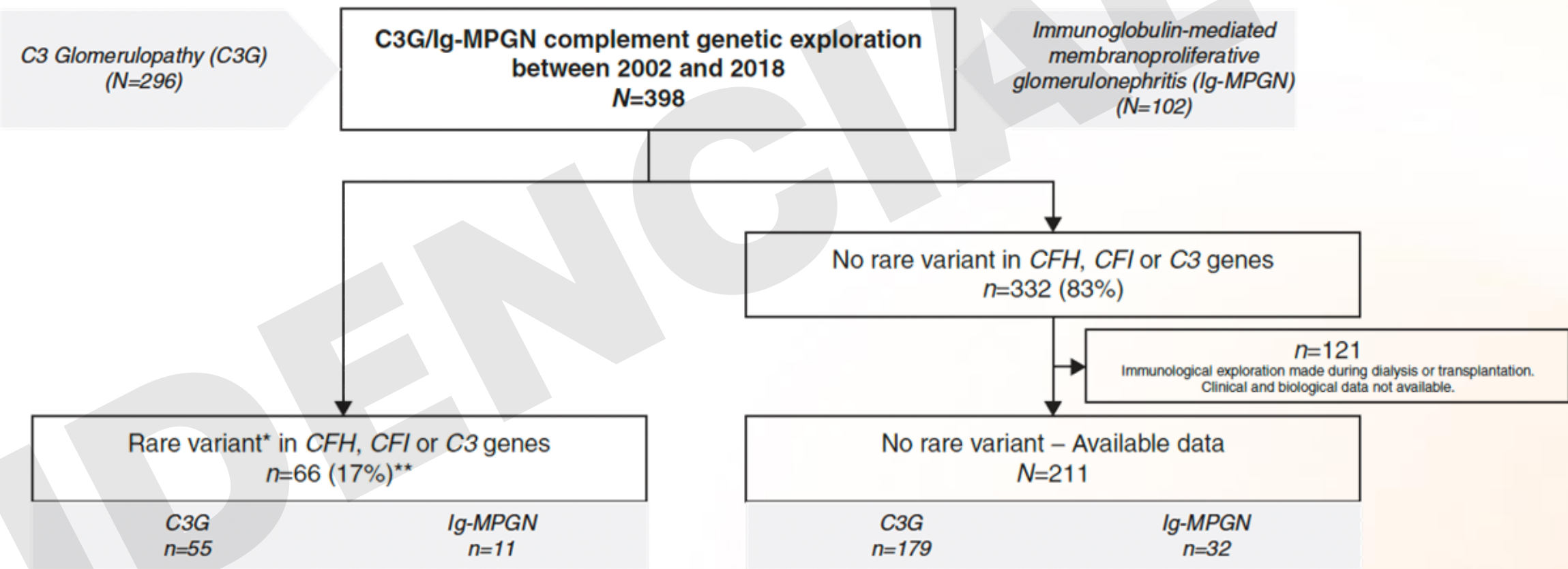


Figure 1. C3 glomerulopathy, Ig-MPGN, and CFH, CFI, or C3 variants: patients repartition in national French registry. *Rare variants were defined by minor allelic frequency <0.1%. **Three patients carried two variants: one carried C3 VUS (p.Ala257Thr) and homozygous pathogenic CFH variant (p.Cys431Ser) and was included in the group of patients with CFH variant. Another one carried a pathogenic variant in C3 (p.Asn1179Thr) and a CFI VUS (p.Ile306Val) and was included in the group of patients with C3 variant. The last one carried two pathogenic rare variants in CFI (p.Pro50Ala and p.Ala210Ser). C3G, C3 glomerulopathy; CFH, complement factor H; CFI, complement factor I; Ig-MPGN, immunoglobulin-mediated membranoproliferative GN; VUS, variant of uncertain significance.

- **Variantes patogénicas:** 11/102 (11%) de pacientes con IC-MPGN primaria vs. 14% en C3G.
- **Autoanticuerpos adquiridos:** en el grupo de pacientes sin variantes patogénicas (que incluye 32 pacientes con IC-MPGN primaria), C3NeF positivo en 98/201 (49%) y anticuerpos anti-factor H en 24/179 (14%).
- En resumen, autoanticuerpos y variantes patogénicas en proporciones similares (IC-MPGN primaria vs. C3G).

IC-MPGN idiopática/primaria: un espectro de la misma enfermedad

Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy

Brief Report | Published: 28 July 2013

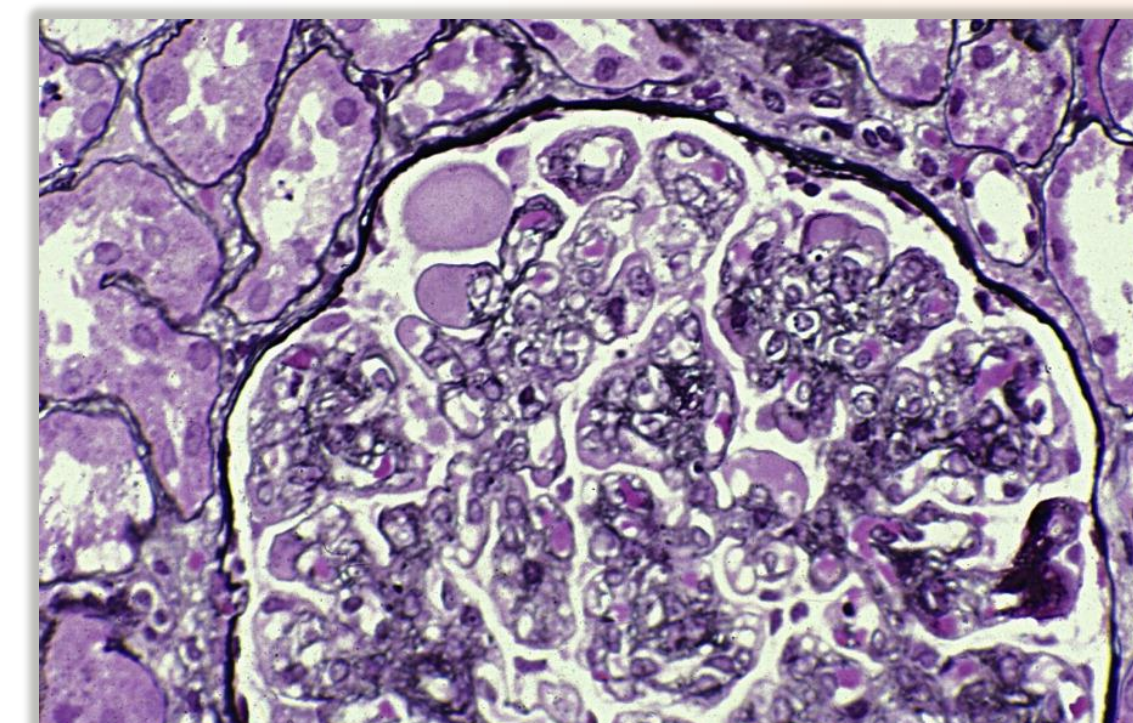
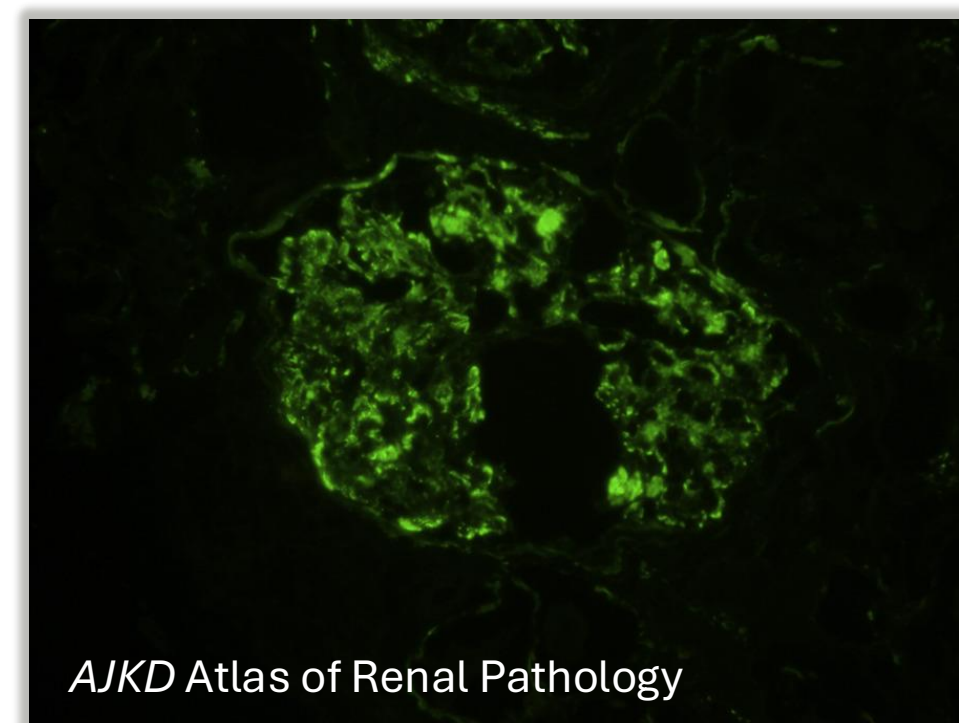
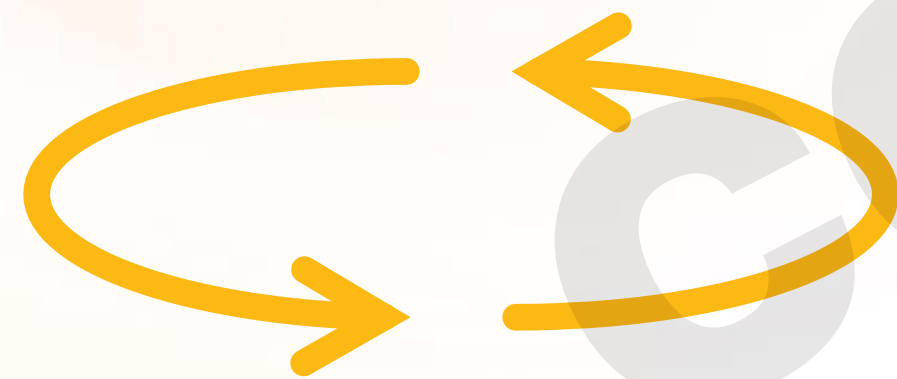
Volume 28, pages 2227–2231, (2013) [Cite this article](#)

- C3 glomerulopathy can present with codominant C3 and Ig deposition, with subsequent biopsies then showing dominant C3 deposition.

Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis

Hannah J. Lomax-Browne,¹ Nicholas R. Medjeral-Thomas,¹ Sean J. Barbour,² Jack Gisby,¹ Heedeok Han,³ Andrew S. Bomback,³ Fernando C. Fervenza,⁴ Thomas H. Cairns,⁵ Richard Szydlowski,⁶ Sven-Jean Tan,⁷ Stephen D. Marks,^{8,9} Aoife M. Waters,⁸ Gerald B. Appel,³ Vivette D. D'Agati,¹⁰ Sanjeev Sethi,¹¹ Cynthia C. Nast,¹² Ingeborg Bajema,¹³ Charles E. Alpers,¹⁴ Agnes B. Fogo,¹⁵ Christoph Licht,¹⁶ Fadi Fakhouri,¹⁷ Daniel C. Cattran,¹⁸ James E. Peters,¹ H. Terence Cook,¹ and Matthew C. Pickering¹

- In patients with an initial diagnosis of Ig-MPGN, the diagnosis changed to C3 GN on second biopsy in three of 11 individuals.
- We did not observe any cases where the diagnosis changed from C3 GN to Ig-MPGN.



Biopsia día +7: depósitos mesangiales de C3 puro, sin expresión clínica. ¿Qué decides?

Cr 1,3 mg/dL, sin proteinuria, sin hematuria. C3 bajo. Índice de actividad y cronicidad: 0. Sin hiper celularidad glomerular.

- A. Vigilar — sin clínica ni inflamación histológica, no hay indicación clara de tratar.
- B. Tratar — los depósitos son patogénicos y la ventana terapéutica en el trasplante es estrecha.
- C. Repetir biopsia en 3–6 meses antes de tomar una decisión terapéutica.
- D. Modificar inmunosupresión convencional de mantenimiento.

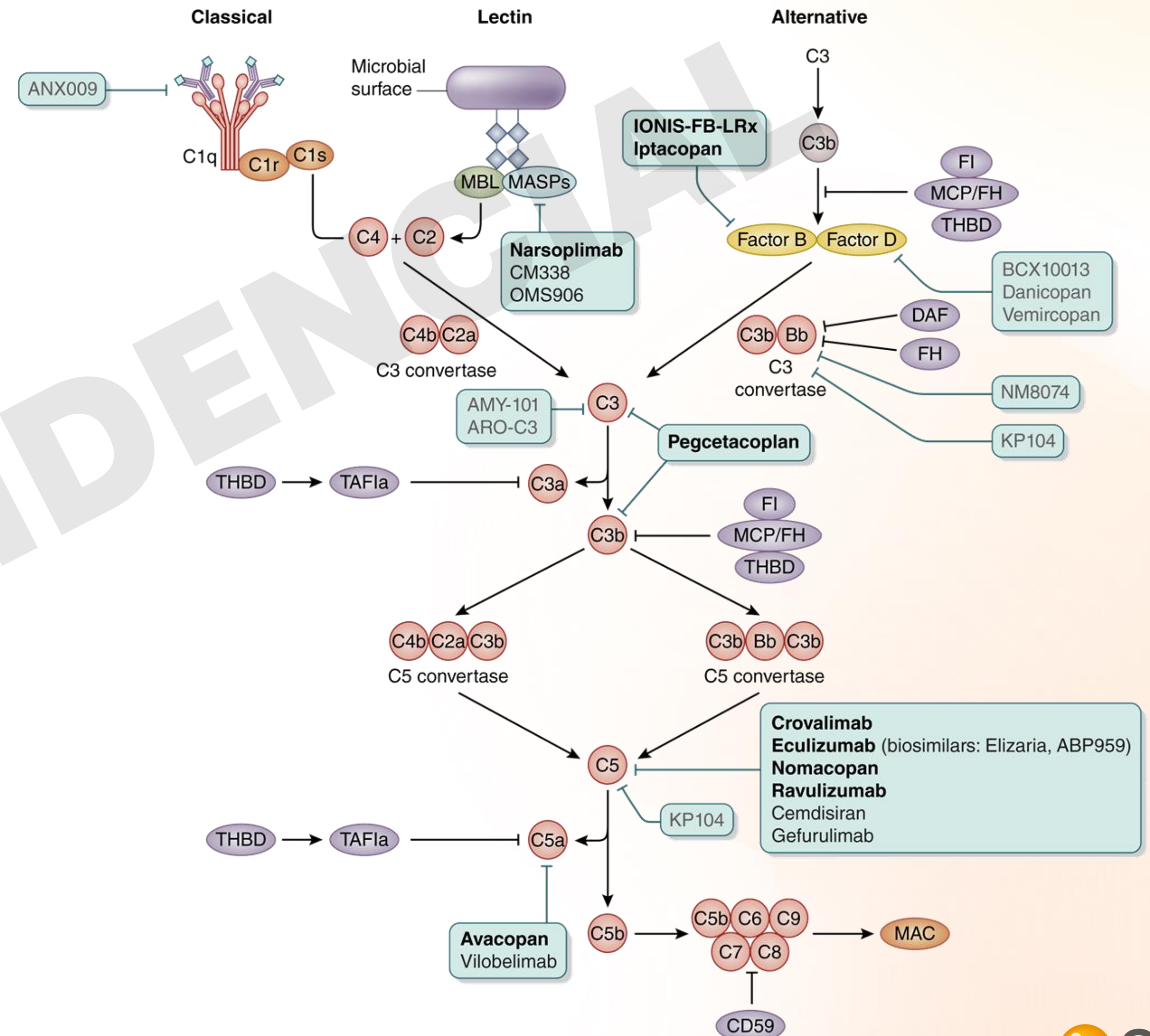


No difundir sin el permiso del Dr. Hernando Trujillo

Decisión tras biopsia de protocolo en día +7

Inicio de **iptacopán** (bloqueante de factor B)

- Uso compasivo



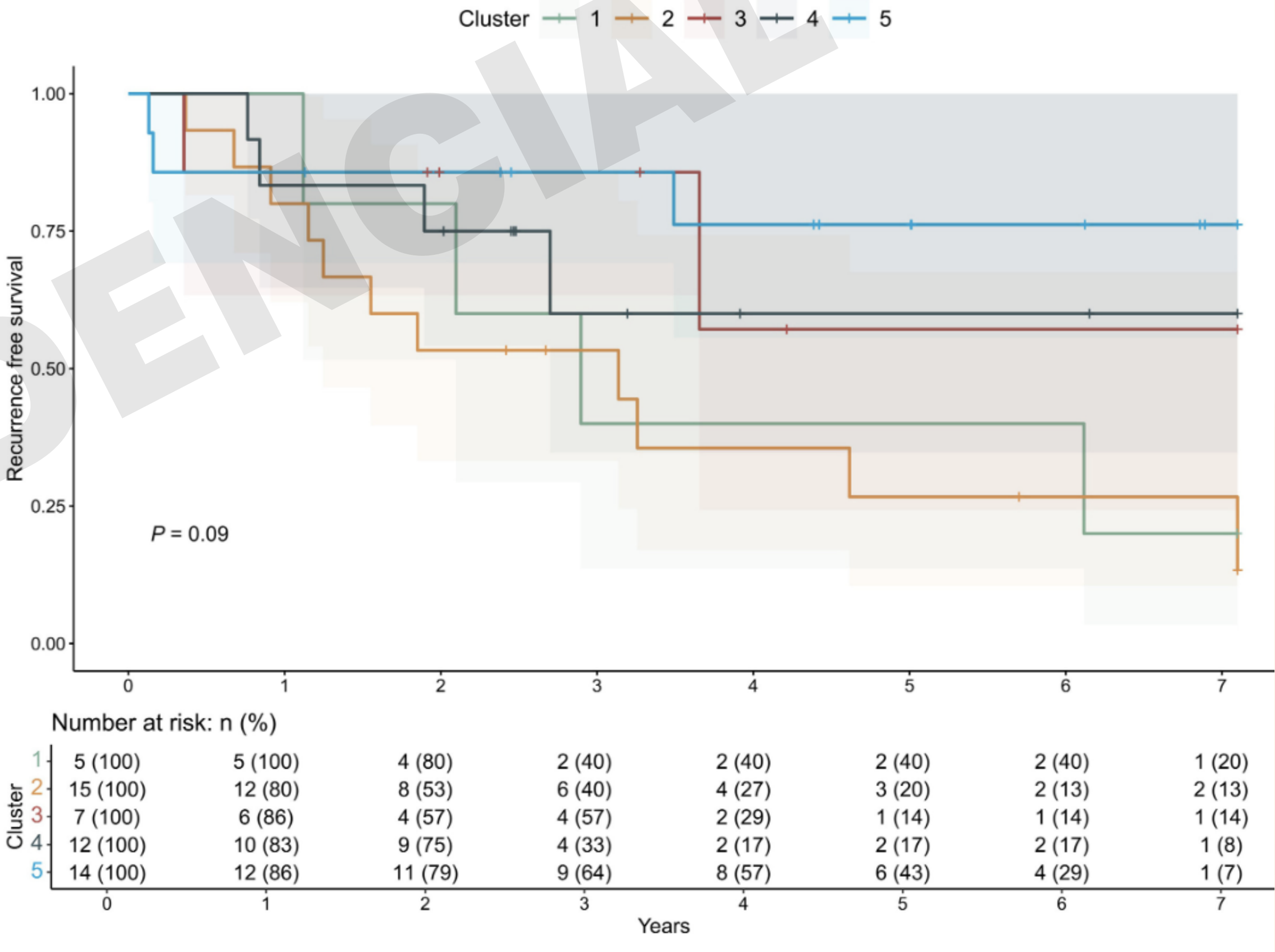
¿Por qué no profilaxis primaria?
– No hay predictores de recurrencia

www.kidney-international.org clinical investigation

Hierarchical clustering uncovered disease patterns and further untangled complexities in immune complex-mediated idiopathic MPGN and C3 glomerulopathy

Ariela Benigni¹, Erica Daina¹, Henry Löffler-Wirth², Rossella Piras¹, Miriam Rigoldi¹, Maria Schmidt², Camillo Carrara^{1,3}, Roberta Donadelli¹, Zahra Imanifard¹, Caterina Mele¹, Marta Alberti¹, Maddalena Marasà¹, Carolina Martinatto¹, Elena Bresin¹, Sara Gamba¹, Lisa Quadri¹, Giliane Nanchen⁴, Marina Vivarelli⁵, Francesco Emma⁶, Gaetano La Manna⁷, Enrico Vidal⁸, Andrea Pasini⁹, Andrea Ranghino¹⁰, Gabriele Donati^{11,12}, Enrico Verrina¹³, Andrea Angeletti¹³, Giuliano Brunori¹⁴, Mario Giordano¹⁵, Federico Alberici¹⁶, Umberto Maggiore¹⁷, Gabriele Malgieri¹⁸, Giuseppe Remuzzi¹, Matteo Breno^{1,19} and Marina Noris^{1,19}; on behalf of the Italian Registry of MPGN²⁰

Among the 58 patients receiving a first kidney transplant, 24 (41%) had a biopsy-proven recurrence and 16 of them lost the graft for recurrence. Kaplan-Meier analysis showed a trend for higher risk of recurrence in the first kidney transplant in clusters 1 and 2, which however did not reach statistical significance (Figure 6a, $P = 0.09$). At the last follow-



¿Recurrencia?

- ¿Cómo vamos a definir recurrencia en trasplante? ¿Depósitos aislados, inflamación glomerular, proteinuria +/- DFR?
- ¿Asociación entre la presencia (o intensidad) de depósitos C3 y la actividad o el pronóstico en la C3G?
- ¿Qué constituye una reducción clínicamente significativa en la tinción de C3 que se correlacione con mejores resultados?

Table 2. Evidence and uncertainties in C3 glomerulopathy trial end points at 6 months

PRE-Specified End Point	Evidence	Uncertainties
Histopathology	Reduced C3 deposition could indicate target engagement by therapies targeting the alternative complement pathway Disease activity index may be associated with response to treatment¹	Disease activity index not always associated with response to treatment¹⁸ Unclear what alterations in the histopathology constitute a meaningful change Sampling error and lack of standardization of methods could make it challenging to detect treatment effect even if it exists Timing of histological changes not defined

Adaptado de: CJASN 19(9):p 1201-1208, September 2024.

Los depósitos son patogénicos

Supplementary Table S6. Evolution of light microscopy patterns and electron microscopy deposit location.

Parameter	Value: N		
	Index biopsy	Year 1 biopsy	Year 2 biopsy
N	16	9	6
LM Stable pattern			
Normal > Normal	-	0	0
MesGN > MesGN	-	2	4
EPGN > EPGN	-	0	0
MPGN > MPGN	-	0	2
LM Progression			
Normal > MesGN	-	2	0
Normal > EPGN	-	1	0
MesGN > EPGN	-	2	0
MesGN > MPGN	-	2	0
EM deposits		(n=8)	(n=3)
Mes > Mes	-	1	
Mes > Mes + cap	-	3	1
Mes + cap > Mes + cap	-	4	2

Abbreviations: EM, electron microscopy; EPGN, endocapillary proliferative glomerulonephritis; LM, light microscopy; Mes, mesangium; cap, capillary deposits (subendothelial or subepitelial), MesGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis.

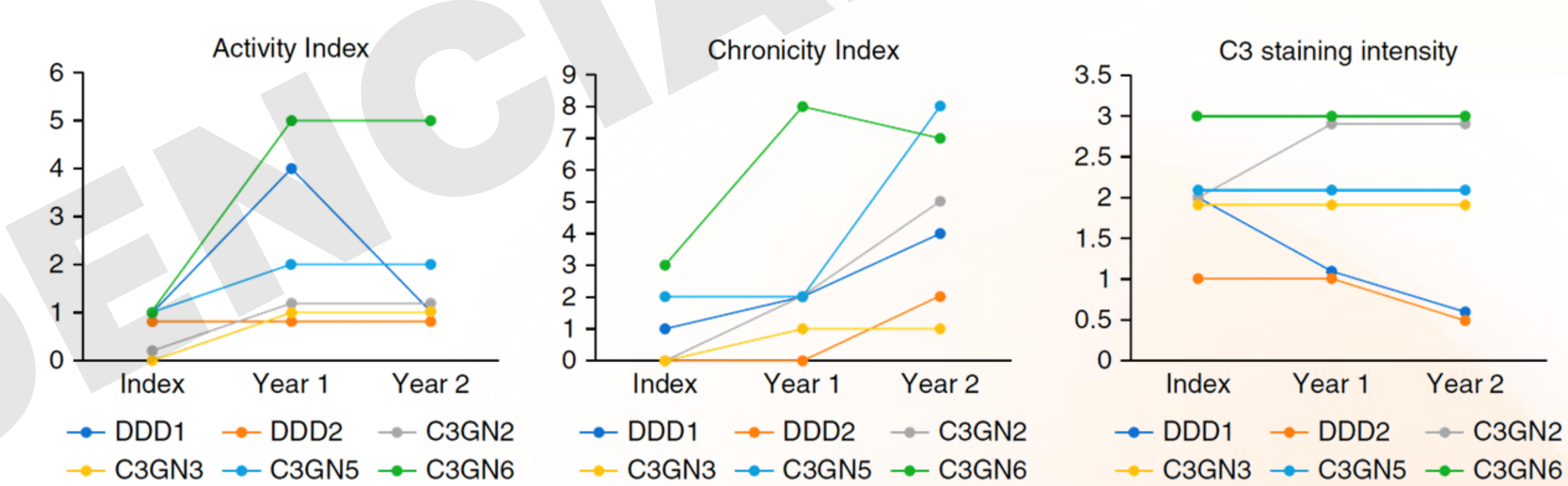


Figure 4. C3G histologic scores and C3 staining intensity at index biopsy, year 1 biopsy, and year 2 biopsy. Evolution of activity index, chronicity index, and C3 staining intensity of the six patients with biopsies at all the time points. C3 staining of 0.5 is interpreted as± or trace. For DDD2, index biopsy was the year 1 biopsy.

¿Objetivo del tratamiento?

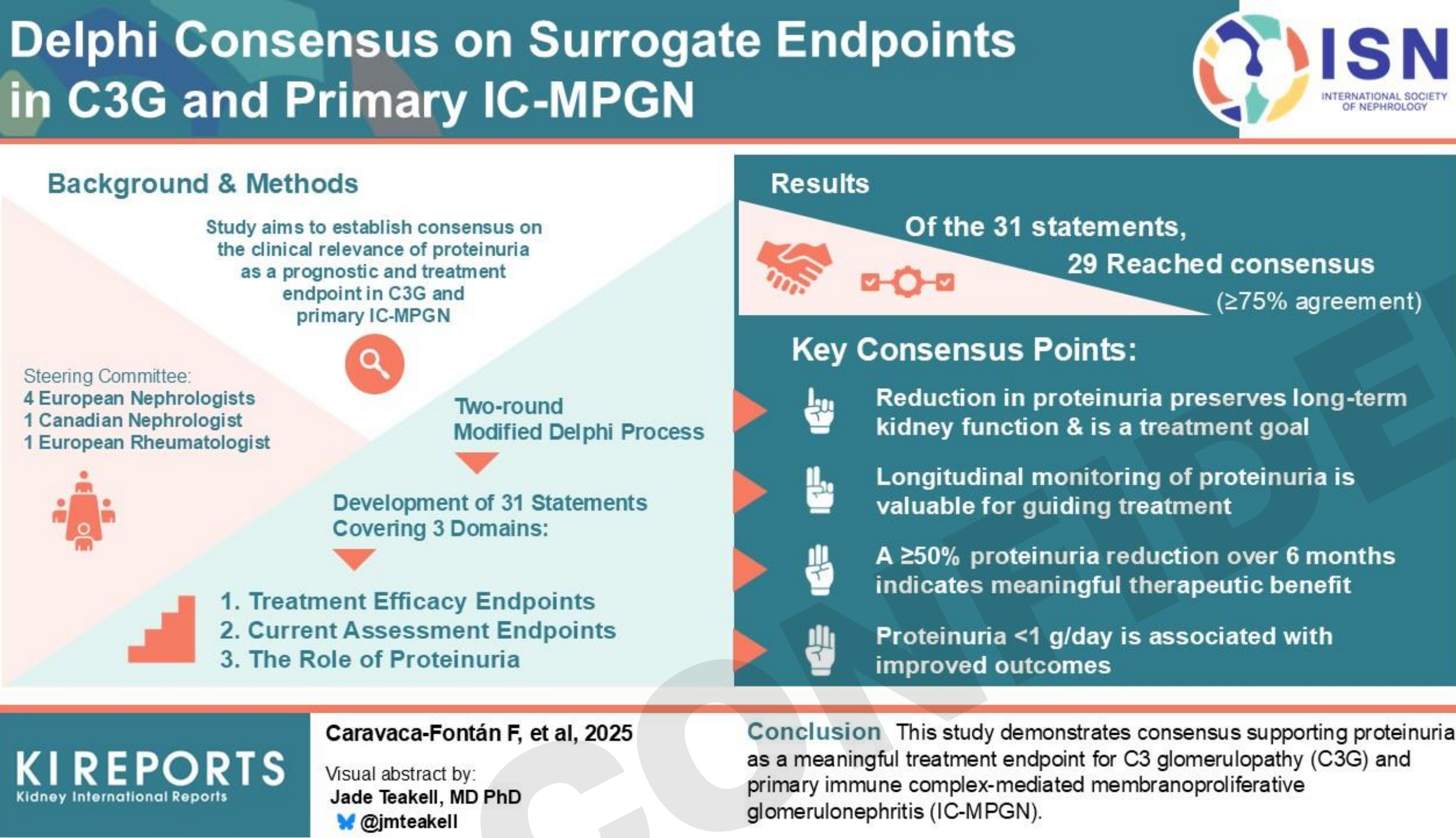


Table 1. Final set of consensus statements with corresponding agreement values

No.	Statement (S):	Strongly Agree	Tend To Agree	Tend To Disagree	Strongly Disagree	Agreement
Domain A: Importance of end points in assessing treatment efficacy for patients						
S9	Resolution of kidney C3 deposits is an important end point that demonstrates the treatment is targeting the root of the disease and may be considered alongside changes in eGFR and proteinuria in C3G and primary IC-MPGN	27%	59%	14%	0%	86%
S10	Evidence suggests that a reduction of C3 deposits in kidney biopsy is associated with better clinical outcomes, including improved kidney function and a lower risk of progression to chronic kidney disease in C3G and primary IC-MPGN	16%	72%	6%	6%	88%

Biopsia de protocolo: mes +12

Bajo iptacopán: cambia el fenotipo, no la actividad

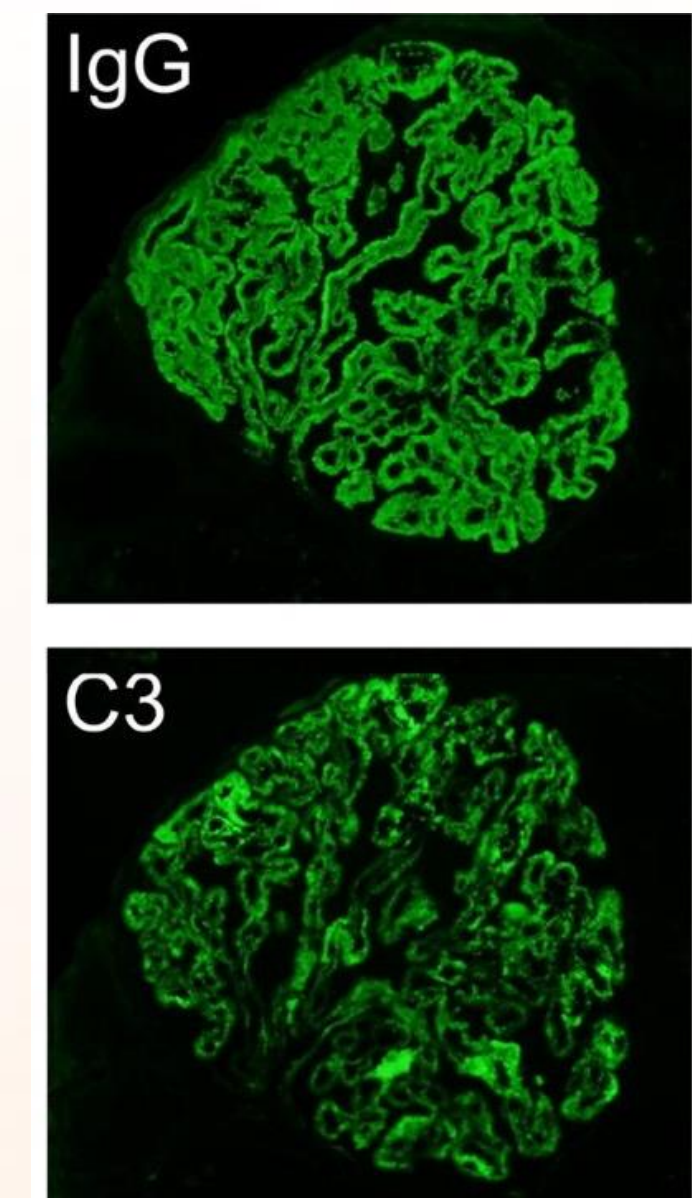
MO: leve expansión e hiper celularidad mesangial. Inflamación intersticial con predominio de neutrófilos (zona subcapsular). Tubulitis neutrofílica. Fibrosis y atrofia tubular ~20% subcapsular. Inflamación en CPT (ptc1). C4d0 en CPT.

IFD: IgG (++++/++++), cadenas kappa (++++/++++), C3 (++++/++++), C4 (+++/+++), C1q (++++/++++). Lambda, IgA, fibrinógeno: negativos. DNAJB9 negativo.

ME: depósitos electrodensos no estructurados mesangiales + depósito subepitelial aislado. Sin depósitos subendoteliales.

Banff: no criterios de lesión aloinmune.

Función renal: Cr 1.5 mg/dL · FG 40 ml/min · CAC 105 mg/g · C3 normalizado · Sin proteinuria ni hematuria · AMO: células plasmáticas 0.2%, sin atipias — descartada monoclonalidad.



CEN Case Rep 8, 301–307 (2019)

Biopsia mes +12 bajo iptacopán: reaparece el patrón IC-MPGN. Función renal estable. ¿Cómo lo manejarías?

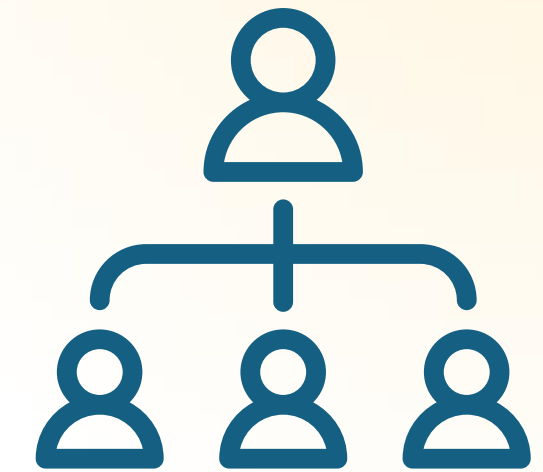
IgG (+++), kappa (+++), C3 (+++), C4 (++), C1q (+++). Lambda/IgA negativos. Leve hiper celularidad mesangial. Cr 1.5 mg/dL, sin proteinuria. AMO sin monoclonalidad.

- A. Mantener iptacopán — la función está preservada y la evolución es favorable respecto a trasplantes previos.
- B. Cambiar a inhibidor de C3 (pegcetacoplán) — el depósito de Ig sugiere activación del complemento a través de vías no dependientes exclusivamente del factor B.
- C. Intensificar inmunosupresión (rituximab) — el componente de Ig orienta a un mecanismo inmune tratable.
- D. Esperar nueva biopsia en 3–6 meses antes de tomar decisiones.



No difundir sin el permiso del Dr. Hernando Trujillo

¿Por qué ha cambiado el fenotipo bajo bloqueo del factor B?



C3G/IC-MPGN: Mismo espectro, distintos fenotipos

- ✓ C3G e IC-MPGN pueden compartir la misma fisiopatología: hiperactivación de la vía alternativa del complemento.
- ✓ La diferencia está en si predomina el depósito de C3 solo (C3G) o acompañado de Igs (IC-MPGN). El cambio de fenotipo entre ambos en el mismo paciente es un fenómeno reconocido y descrito.
- ✓ Las biopsias seriadas son la **única herramienta** que permite documentar cómo evoluciona el fenotipo bajo tratamiento y orientar la decisión sobre el bloqueo óptimo del complemento.

Hipótesis: ¿por qué puede persistir la activación bajo inhibición del factor B?

- ❖ **iptacopán** bloquea el factor B e inhibe la C3 convertasa de la vía alternativa. Sin embargo, si existe activación del complemento a través de la vía clásica — mediada por IgG depositada — o de la vía de las lectinas, la generación de C3b continuaría independientemente.
- ❖ Razonamiento para un inhibidor de C3: **pegcetacoplán** actúa sobre C3/C3b, aguas arriba de todas las vías de activación, incluyendo la clásica. Es una hipótesis fisiopatológica coherente, pero no validada en ensayos clínicos.
- ❖ **No hay evidencia** que permita afirmar que un inhibidor sea superior al otro en este contexto. Es una pregunta abierta que este caso plantea.



Decisión terapéutica y seguimiento

Pegcetacoplán: bloqueo proximal de C3

- ✓ Abr/2026 → cambio de iptacopán por pegcetacoplán. La reaparición del depósito de Igs bajo bloqueo del factor B orienta hacia activación del complemento no dependiente exclusivamente de la vía alternativa.
- ✓ Situación actual (jun/2026): Cr 1.5 mg/dL · FG 40 ml/min · CAC 105 mg/g · C3 normal · Sin proteinuria ni hematuria · Biopsia de protocolo prevista: oct–nov/2026.
- ❑ Perspectiva: tres trasplantes previos perdidos antes del año.
- ❑ Hoy, 15 meses post-trasplante, con injerto funcional y sin síndrome nefrótico. Bajo iptacopán, la historia natural se modificó de forma sustancial — la pregunta es si pegcetacoplán puede completar esa respuesta.
- ❑ **Nota:** los ensayos pivotaes de iptacopán (NEJM 2025)¹ y pegcetacoplán (Lancet 2025)² excluyeron o infrarrepresentaron a pacientes trasplantados. Se requieren datos prospectivos específicos en trasplante.



1. N Engl J Med 2025;393:2210-2220; 2. Lancet. 2025 Oct 11;406(10512):1587-1598.

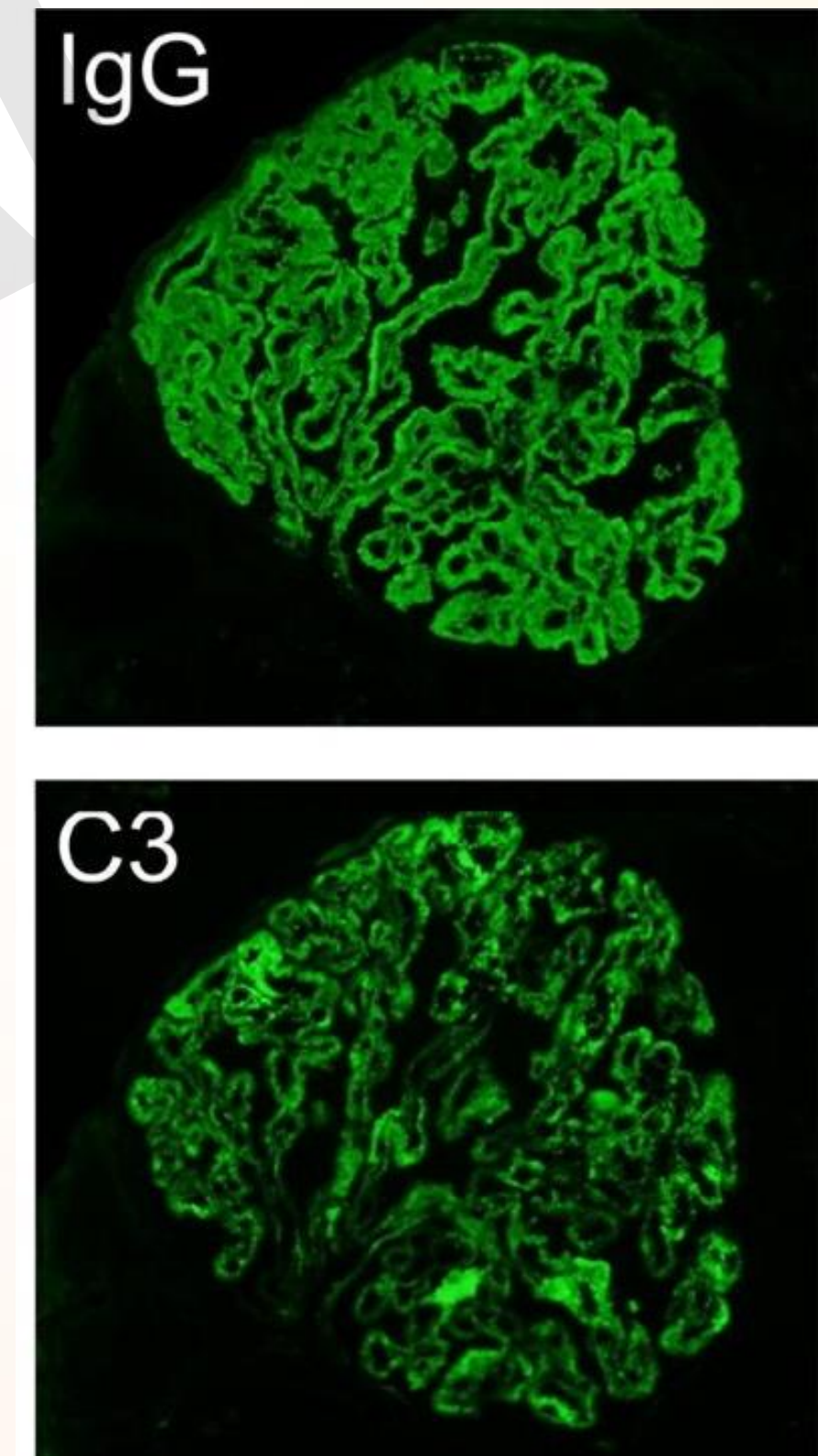
Conclusiones

- **Biopsia de protocolo**, no profilaxis primaria. Ningún biomarcador sérico predice de forma fiable la recidiva de C3G/ IC-MPGN en el trasplante. La biopsia precoz permite detectarla antes del daño clínico y funcional establecido.
- Los **depósitos son patogénicos**: tratar desde la recidiva histológica. Esperar a proteinuria o disfunción puede significar perder la ventana terapéutica. La controversia existe, pero la biología apoya el tratamiento precoz.
- El bloqueo del complemento modifica la historia natural. Tres trasplantes previos perdidos antes del año. Con iptacopán: 15 meses, injerto funcionando, sin síndrome nefrótico. **El target terapéutico importa.**
- **¿Existen nichos terapéuticos diferenciales?** Pregunta abierta. Si la activación del complemento no es exclusivamente vía factor B, un inhibidor de C3 (pegcetacoplán) puede ser más eficaz. Necesitamos datos prospectivos en trasplante.

“La medicina es la ciencia de la
incertidumbre y el arte de la
probabilidad”

William Osler

Cuando el
complemento no avisa,
la biopsia es nuestra
única brújula



CEN Case Rep **8**, 301–307 (2019).



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL