

ORGANIZADO POR:

**Evidenze**

Casos clínicos:

# **El largo y sinuoso camino de la C3G**

Dr. Francisco José de la Prada Álvarez |

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla



# Declaración de conflictos de interés

He recibido transferencias de valor por parte de Novartis y Sobi en los últimos 12 meses.

CONFIDENCIAL

# Presentación del caso

## Niña de 13 años

- **12/02/2018 URGENCIAS PEDIÁTRICAS HU VIRGEN MACARENA**
- Niña de 13 años que consulta por dolor abdominal principalmente en región renal derecha de 24 horas de evolución, tras proceso febril gripal de 5 días de evolución.
- Urea 29 mg/dL 20 – 50; creatinina 0,45 mg/dL 0,70 – 1,50.
- Proteínas totales 6,6 gr/dL 6,0 - 8.0 Albúmina 3,8 gr/dL 3,5 – 5,0.
- **ORINA microalbúmina/ creatinina 257,69 mg/gr creat. Hematíes/Campo abundantes**



**12/02/2018 URGENCIAS PEDIÁTRICAS HU VIRGEN MACARENA**

**Niña de 13 años que consulta por dolor abdominal principalmente en región renal derecha de 24 horas de evolución, tras proceso febril gripal de 5 días de evolución.**

**Urea 29 mg/dL 20 – 50; creatinina 0,45 mg/dL 0,70 – 1,50.**

**Proteínas totales 6,6 gr/dL 6,0 – 8,0; albúmina 3,8 gr/dL 3,5 – 5,0.**

**ORINA microalbúmina/ creatinina 257,69 mg/gr creat. Hematíes/Campo abundantes**

**VSG 5 < 20; PCR <0,30 mg/L < 5,00.**

**Inmunoglobulina A 72 mg/dL 40 – 350; inmunoglobulina G 810 mg/dL 650 – 1600; inmunoglobulina M 97 mg/dL 50 – 300.**

**Ac(IgG) antinucleares negativo: (< 1/160).**

**Ac(IgG) anti citoplasma de neutrófilos (titulación): negativo; negativo a dilución 1/20.**

**Complemento C3 29 mg/dL 82 – 170; Complemento C4 17 mg/dL 12 – 36.**



U.G.C. ANATOMÍA PATOLÓGICA  
VM - HOSPITAL VIRGEN MACARENA  
Avda. Dr. Fedriani, Nº 3.  
41009 - SEVILLA

## INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA : BIOPSIA

Centro remitente: HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN  
MACARENA  
Servicio remitente: NEFROLOGIA  
Médico remitente: .

Solicitado: 23/01/2019

Recibido: 23/01/2019

### Diagnóstico clínico

Hematuria y proteína moderada con C3 bajo.

### **Descripción Macroscópica :**

Dos cilindros renales con 29 glomérulos valorables:

- GLOMÉRULOS: De forma difusa, se aprecia **proliferación mesangial con duplicación de la membrana basal.** Adicionalmente se advierten ocasionales polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.
- TÚBULOS, INTERSTICIO Y VASOS: Sin alteraciones significativas.

### **Diagnóstico:**

RIÑÓN (BIOPSIA):  
- VER COMENTARIO.

### **Comentarios:**

El estudio de IF pone de manifiesto **un intenso depósito de C3 en mesangio y asas capilares.** Este hallazgo en conjunto a las características histológicas observadas abogan a favor del diagnóstico de glomerulonefritis por C3.

### **Informes complementarios:**

Complementario validado: 29/01/2020

Patólogo  
Dr/a.:



**ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR DE COMPLEMENTO EN GLOMERULOPATÍA C3**

Fecha de Extracción: 27-03-2019

Fecha del Informe: 18-10-2019

**Análisis Bioquímicos e Inmunológicos:**

**Perfil de Complemento (Niveles de C3 y C4)**

Niveles C3: 13mg/dl [rango normal 75-195]

Niveles C4: 27mg/dl [rango normal 14-60]

**Vía Alternativa**

Niveles de FH en plasma: 147µg/ml [rango normal 90-285]

Niveles MCP (*Membrane Cofactor Protein*) en PMN: 110% [rango normal 70-109% control]

Anticuerpos anti-Factor H: Negativo

Factor Nefrítico: Negativo

Análisis WB de Factor H y FHRs en plasma: Normal. Sin deficiencias ni bandas anómalas.

**Estudios Genéticos**

**Resumen de variantes genéticas encontradas:**

| Variantes patogénicas |                |                    |                |
|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
| <b>CFH:</b>           | No se detectan | <b>CFI:</b>        | No se detectan |
| <b>CFHR1:</b>         | No se detectan | <b>MCP (CD46):</b> | No se detectan |
| <b>CFHR2:</b>         | No se detectan | <b>CFB:</b>        | No se detectan |
| <b>CFHR3:</b>         | No se detectan | <b>THBD:</b>       | No se detectan |
| <b>CFHR4:</b>         | No se detectan | <b>DGKE:</b>       | No se detectan |
| <b>CFHR5:</b>         | No se detectan | <b>CFP:</b>        | No se detectan |
| <b>C3:</b>            | No se detectan | <b>ADAMTS13:</b>   | No se detectan |

**Reordenamientos CFH-CFHRs:**

MLPA: No se detectan.

Array CGH (Casos especiales):

CNV (Copy Number Variations por NGS): No se detectan.

**Informe de resultados y relevancia en la patología:**

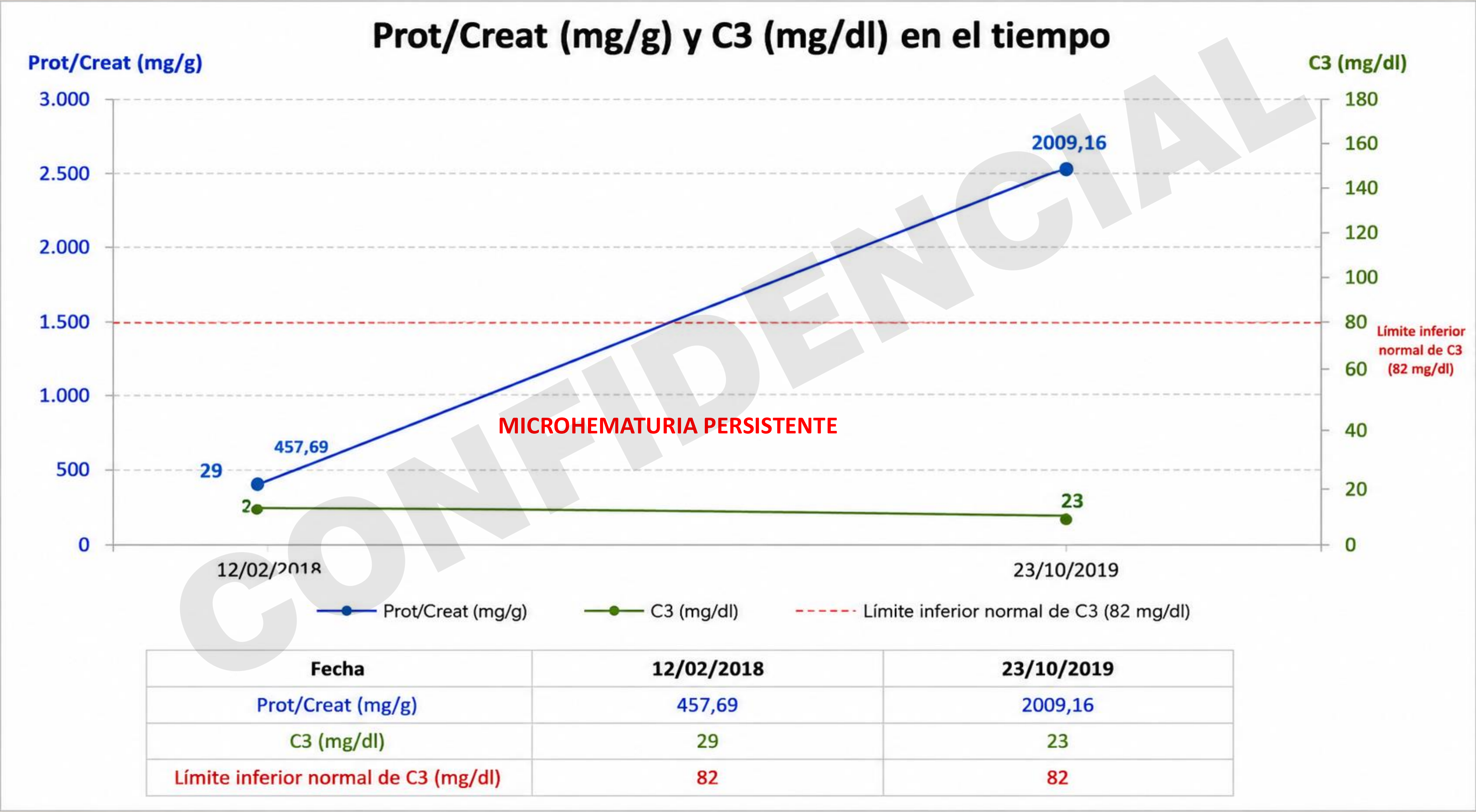
En el estudio bioquímico e inmunológico del complemento se identifican niveles muy disminuidos de C3, sin que existan causas genéticas que los justifiquen.

En el estudio genético no se han identificado variantes genéticas patogénicas en los genes del complemento asociados al desarrollo de C3G.

**Conclusión:**

Se evidencia activación del complemento por la vía alternativa sin que se identifiquen factores genéticos o adquiridos que lo justifiquen.

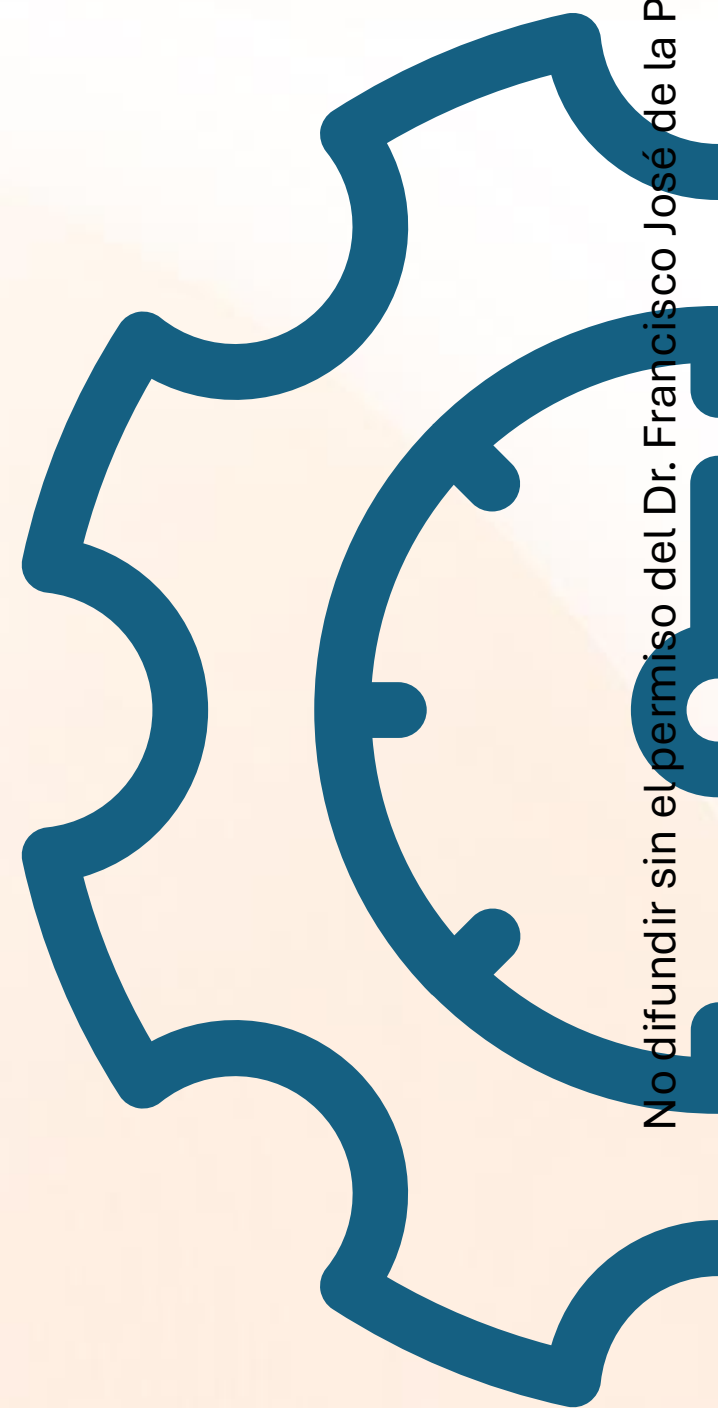
Evolución analítica



## Pregunta

**En este momento, ¿cuál sería su actitud terapéutica?**

-  Actitud expectante.
-  Iniciar tratamiento inmunosupresor con prednisona y micofenolato mofetil.
-  Iniciar tratamiento con bloqueantes finales del complemento.



No difundir sin el permiso del Dr. Francisco José de la Prada Álvarez

# Abordaje terapéutico



VOL 100 | ISSUE 4S | OCTOBER 2021



## KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

S1 **KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases**  
*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group* **OPEN**

### 8.2.2 C3 glomerulopathy

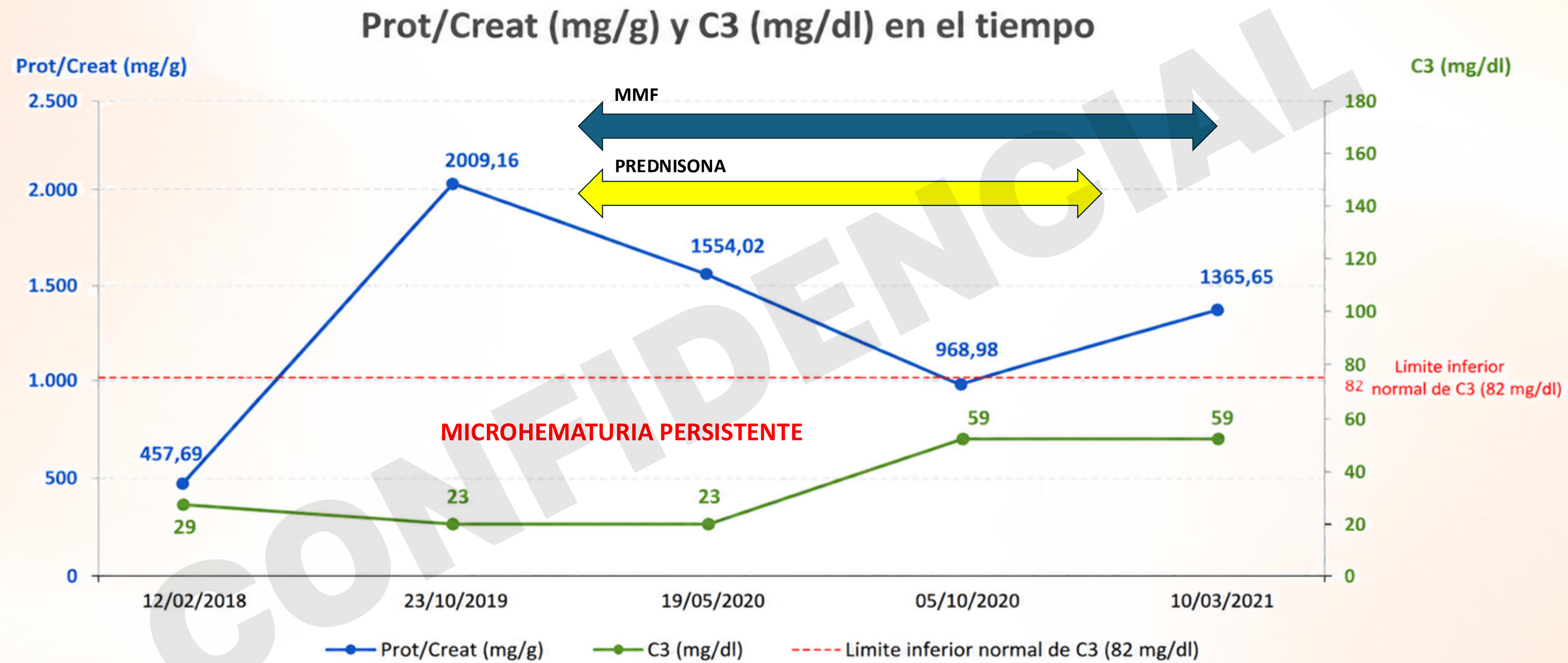
An optimal treatment strategy for C3G using currently available therapeutics has not been established. Expert opinion has encouraged the usual supportive measures

- MAPA 98-104/ 62-64 mmHg.

**Practice Point 8.2.2.1:** In the absence of a monoclonal gammopathy, C3G in patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with MMF plus glucocorticoids, and if this fails, eculizumab should be considered

**Diciembre/2019. Se comenta en sesión interhospitalaria con HUVR, donde se decide optimizar tratamiento: iniciar prednisona (40mg/m<sup>2</sup>/día (mant. 12 meses)) y micofenolato mofetilo (500 mg/m<sup>2</sup>/12h)**

Evolución analítica



| Fecha                                | 12/02/2018 | 23/10/2019 | 19/05/2020 | 05/10/2020 | 10/03/2021 |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Prot/Creat (mg/g)                    | 457,69     | 2009,16    | 1554,02    | 968,98     | 1365,65    |
| C3 (mg/dl)                           | 29         | 23         | 23         | 59         | 59         |
| Límite inferior normal de C3 (mg/dl) | 82         | 82         | 82         | 82         | 82         |

# Abordaje terapéutico



VOL 100 | ISSUE 4S | OCTOBER 2021



## KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

S1 **KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases**  
*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group* **OPEN**

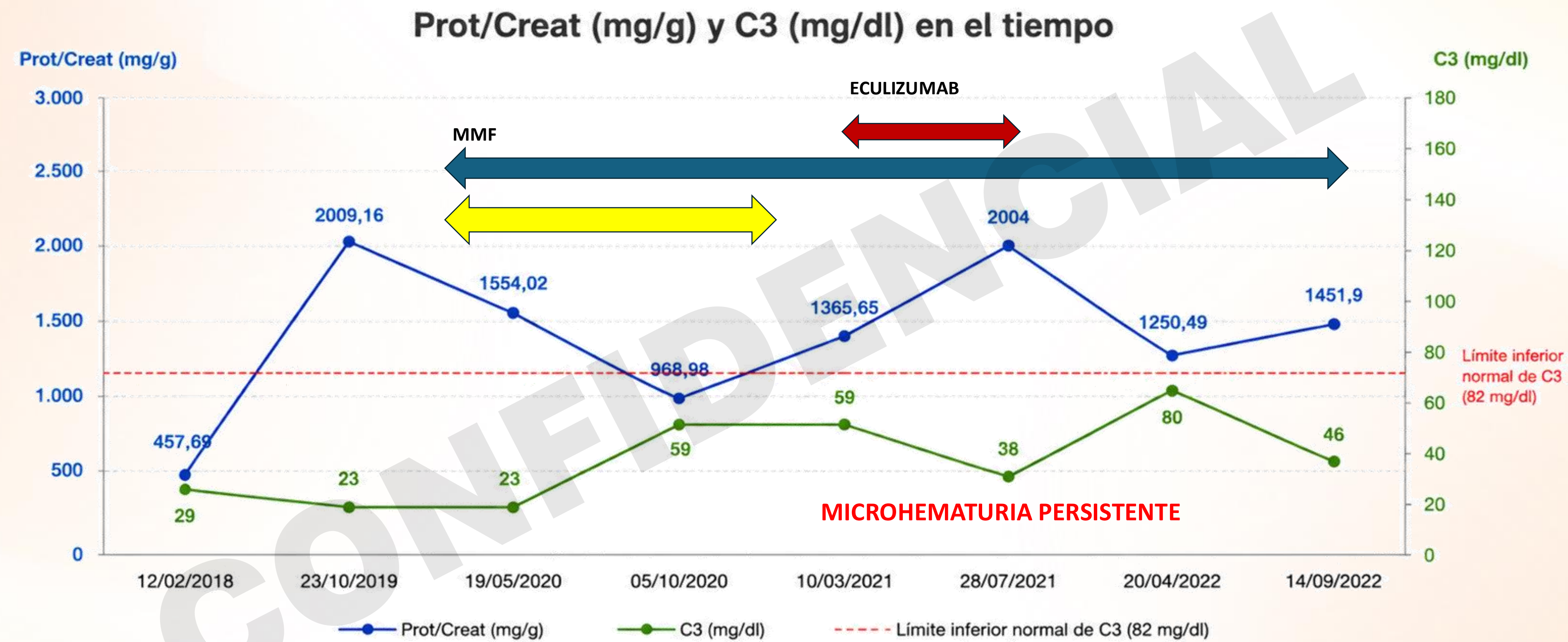
### 8.2.2 C3 glomerulopathy

An optimal treatment strategy for C3G using currently available therapeutics has not been established. Expert opinion has encouraged the usual supportive measures

**Practice Point 8.2.2.1:** In the absence of a monoclonal gammopathy, C3G in patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with MMF plus glucocorticoids, and if this fails, eculizumab should be considered.

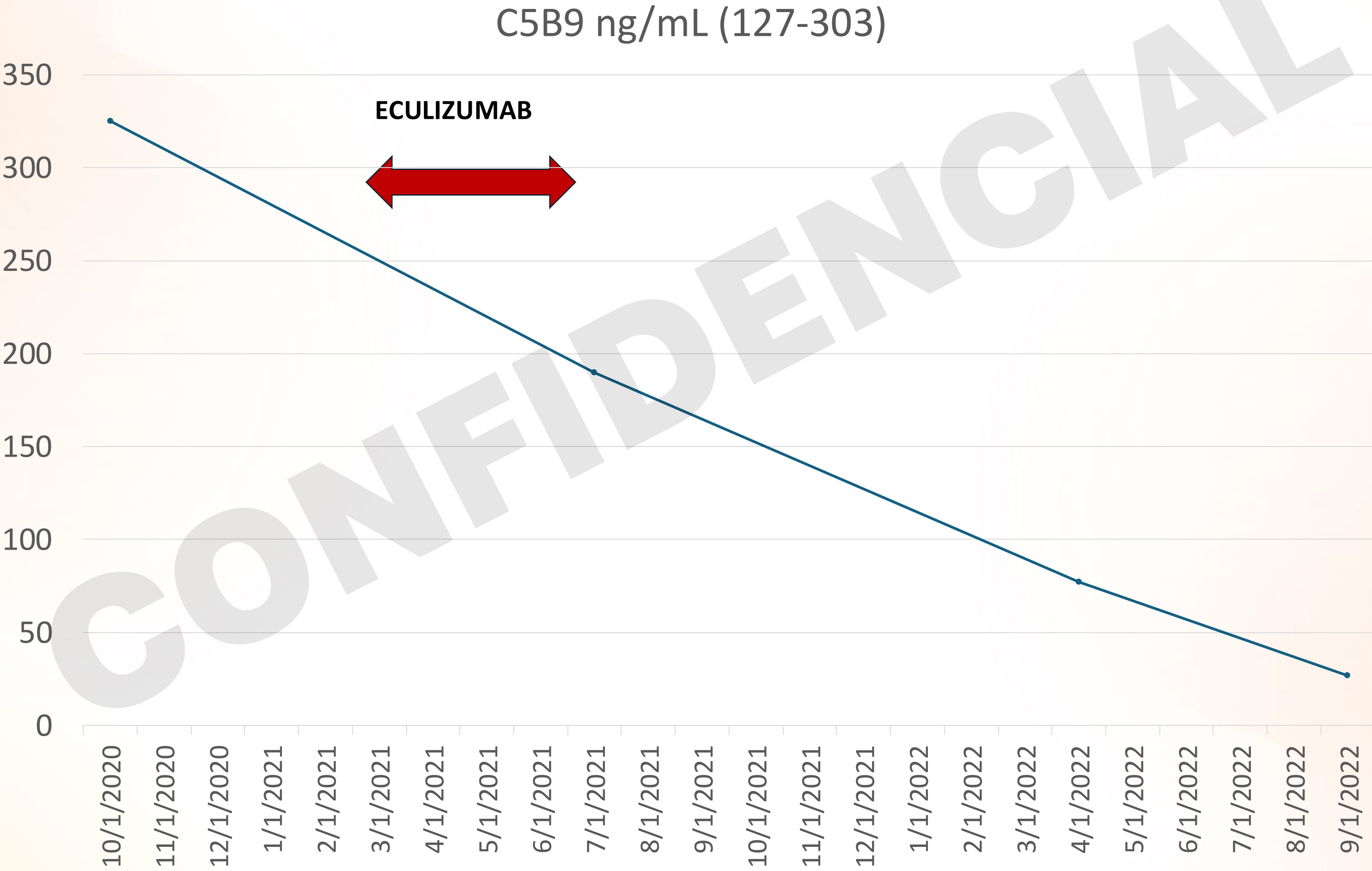
- **10/03/2021. Tratamiento con eculizumab.**

Evolución analítica



| Fecha                                | 12/02/2018 | 23/10/2019 | 19/05/2020 | 05/10/2020 | 10/03/2021 | 20/04/2022 | 14/09/2022 |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Prot/Creat (mg/g)                    | 457,69     | 2009,16    | 1554,02    | 968,98     | 206,95     | 1250,4     | 1451,9     |
| C3 (mg/dl)                           | 29         | 23         | 23         | 59         | 38         | 80         | 46         |
| Límite inferior normal de C3 (mg/dl) | 82         | 82         | 82         | 82         | 82         | 82         | 82         |

# Evolución analítica



No difundir sin el permiso del Dr. Francisco José de la Prada Álvarez

# Evolución clínica

## Consulta de transición

**14/09/2022**

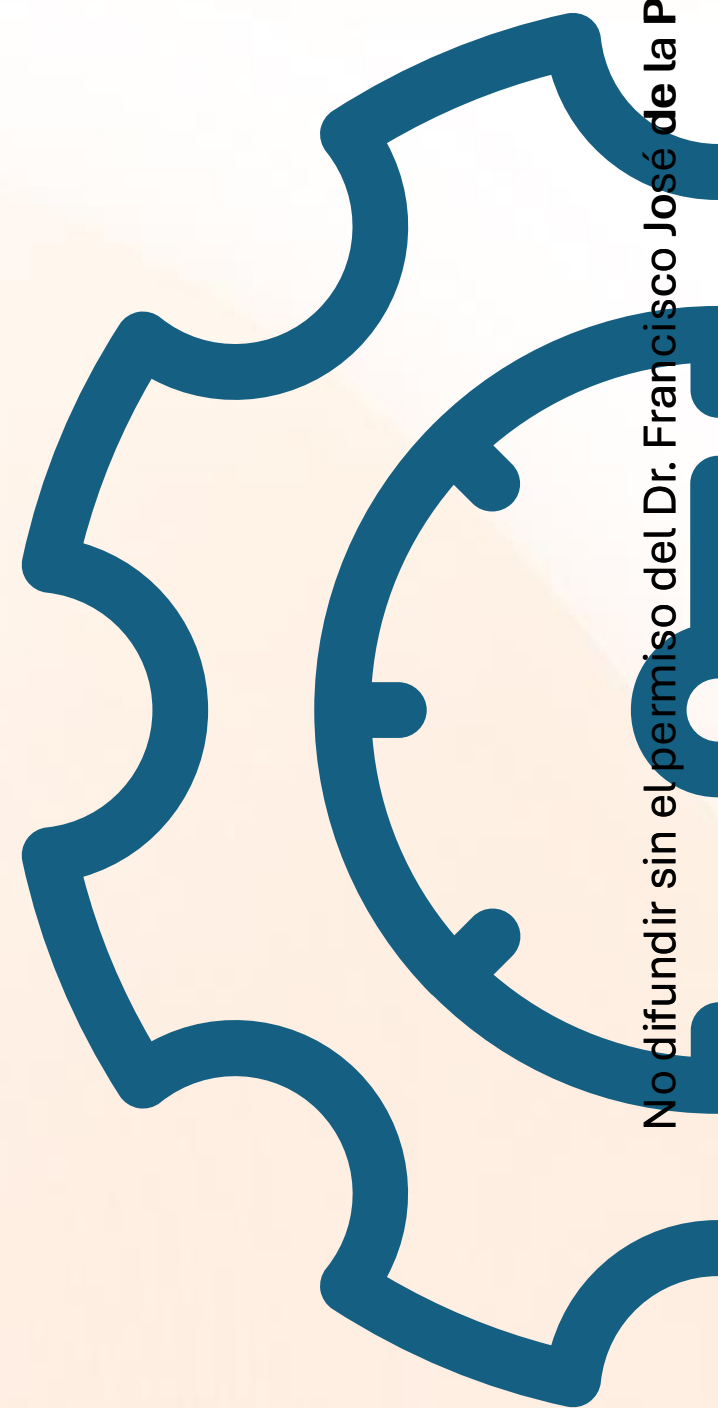
- Hemoglobina \* 12,1 g/dL (13,0 -17,5).
- Albumina 3,9 g/dL (3,5 -5,0). Proteínas totales \* 5,6 g/dL (6,5 -8,1).
- Urea 26 mg/dL, creatinina \* 0,66 mg/dL, filtrado glomerular/1,73 m<sup>2</sup> (estimado) 142 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Micofenolato 3,40 µg/mL.
- Urianálisis sistemático de orina: proteínas (orina; tira color) \* 200 mg/dL (0 -15); eritrocitos (recuento por volumen) 35 x 1/µL (0 -15).
- Bioquímica general (orina): albumina (orina) 55,54 mg/dL - proteína (orina) \* 229,4 mg/dL (0,0 -100,0).
- Creatinina (orina): 158,0 mg/dL - albumina/creatinina (orina) \* 351,5 mg/g (0,0 -30,0); proteína/creatinina (orina) 1451,90 mg/g <200 adultos.
- Proteína, excreción (orina 24h) \* 2936 mg/24h (0 -150).

## Pregunta

**En este momento, ¿cuál sería su actitud terapéutica?**

-  Abandonar cualquier esperanza de respuesta.
-  Suspendir micofenolato mofetil.
-  Intentar enrolar en ensayo clínico.

CONFIDENCIAL



# Abordaje terapéutico



VOL 100 | ISSUE 4S | OCTOBER 2021

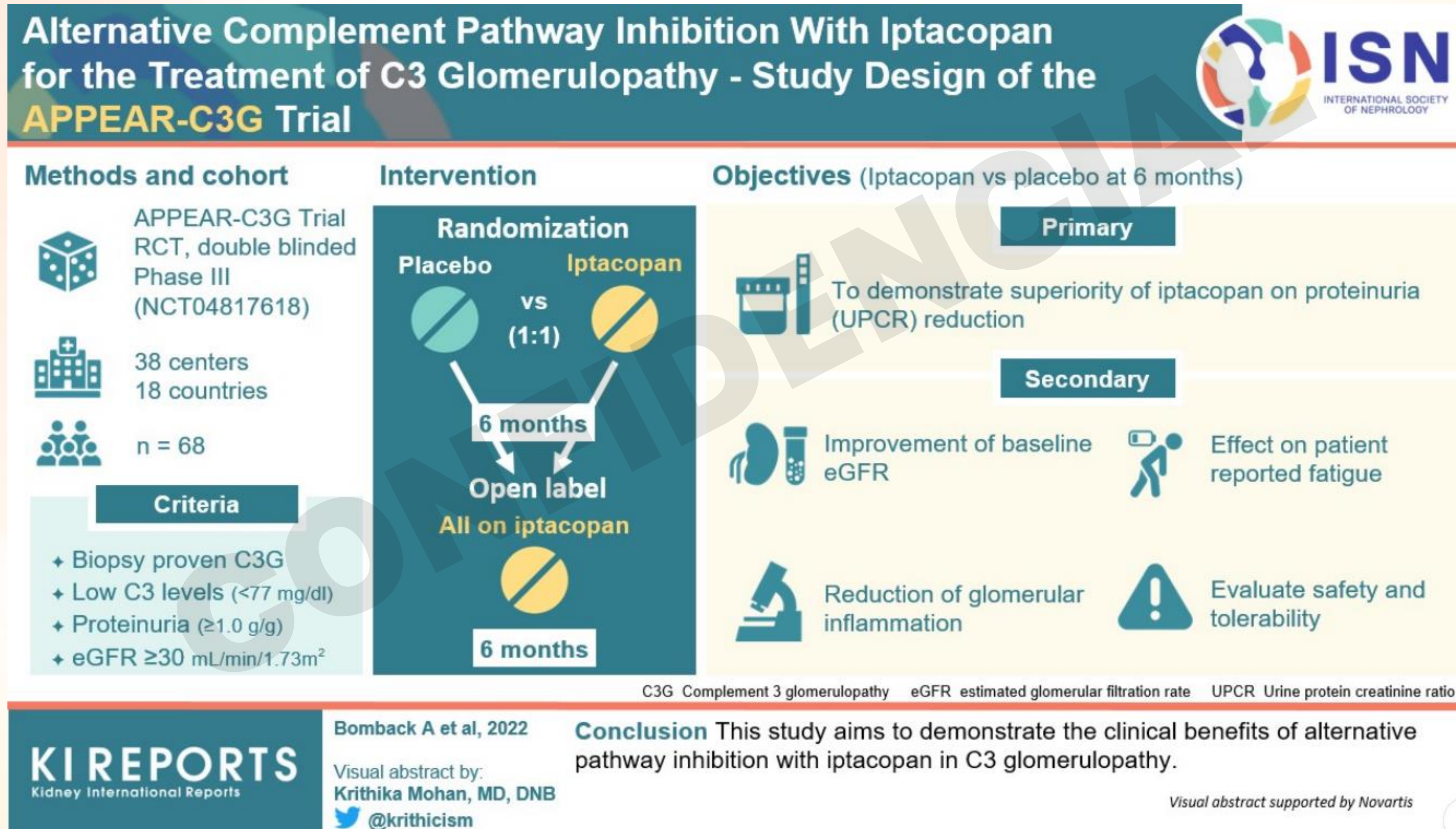
## KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

S1 **KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases**

*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group* **OPEN**

**Practice Point 8.2.2.2: Patients who fail to respond to the treatment approaches discussed in 8.2.2.1 should be considered for a clinical trial where available.**

# Abordaje terapéutico



## INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA : BIOPSIA

Centro remitente: VM - HOSPITAL VIRGEN MACARENA  
Servicio remitente: NEFROLOGÍA  
Médico remitente: ,

Solicitado: 30/01/2023

Recibido: 30/01/2023

### Descripción Macroscópica :

Cinco cilindros renales el mayor de 1,9 cm.  
VF/1B/HE/A

### Descripción Microscópica :

Cilindros renales que comprenden corteza y médula de los que se selecciona material para ensayo clínico, estudiando el tejido restante mediante microscopía óptica (7 glomérulos) e inmunofluorescencia directa (10 glomérulos).

- Glomérulos: Los glomérulos muestran de forma difusa hiper celularidad mesangial, observándose un glomérulo con esclerosis global.
- Intersticio: Se observa fibrosis intersticial leve con un mínimo infiltrado inflamatorio y con presencia focal de células espumosas.
- Túbulos: Se observa atrofia tubular focal.
- Vasos: Sin alteraciones histológicas significativas.

### Diagnóstico:

RIÑÓN (BIOPSIA):

- ALTERACIONES COMPATIBLES CON GLOMERULONEFRITIS POR C3.

### Comentarios:

El estudio de inmunofluorescencia directa ha resultado positivo para C3 (+++). Con la técnica de rojo congo no se observa depósito de amiloide.

# Abordaje terapéutico

## Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy - Study Design of the APPEAR-C3G Trial



### Methods and cohort

- APPEAR-C3G Trial RCT, double blinded Phase III (NCT04817618)
- 38 centers 18 countries
- n = 68

#### Criteria

- ✦ Biopsy proven C3G
- ✦ Low C3 levels (<77 mg/dl)
- ✦ Proteinuria ( $\geq 1.0$  g/g)
- ✦ eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>

### Intervention



### Objectives (Iptacopan vs placebo at 6 months)

#### Primary

- To demonstrate superiority of iptacopan on proteinuria (UPCR) reduction

#### Secondary

- Improvement of baseline eGFR
- Effect on patient reported fatigue
- Reduction of glomerular inflammation
- Evaluate safety and tolerability

C3G Complement 3 glomerulopathy eGFR estimated glomerular filtration rate UPCR Urine protein creatinine ratio

**KI REPORTS**  
Kidney International Reports

Bomback A et al, 2022

Visual abstract by:  
**Krithika Mohan, MD, DNB**  
@krithicism

**Conclusion** This study aims to demonstrate the clinical benefits of alternative pathway inhibition with iptacopan in C3 glomerulopathy.

Visual abstract supported by Novartis

- **Randomización en fase doble ciego: 27/03/23 (iptacopán vs. placebo).**

# Abordaje terapéutico

## Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy - Study Design of the APPEAR-C3G Trial



### Methods and cohort

- APPEAR-C3G Trial RCT, double blinded Phase III (NCT04817618)
- 38 centers 18 countries
- n = 68

#### Criteria

- ✦ Biopsy proven C3G
- ✦ Low C3 levels (<77 mg/dl)
- ✦ Proteinuria ( $\geq 1.0$  g/g)
- ✦ eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>

### Intervention



### Objectives (Iptacopan vs placebo at 6 months)

#### Primary

- To demonstrate superiority of iptacopan on proteinuria (UPCR) reduction

#### Secondary

- Improvement of baseline eGFR
- Effect on patient reported fatigue
- Reduction of glomerular inflammation
- Evaluate safety and tolerability

C3G Complement 3 glomerulopathy eGFR estimated glomerular filtration rate UPCR Urine protein creatinine ratio

**KI REPORTS**  
Kidney International Reports

Bomback A et al, 2022

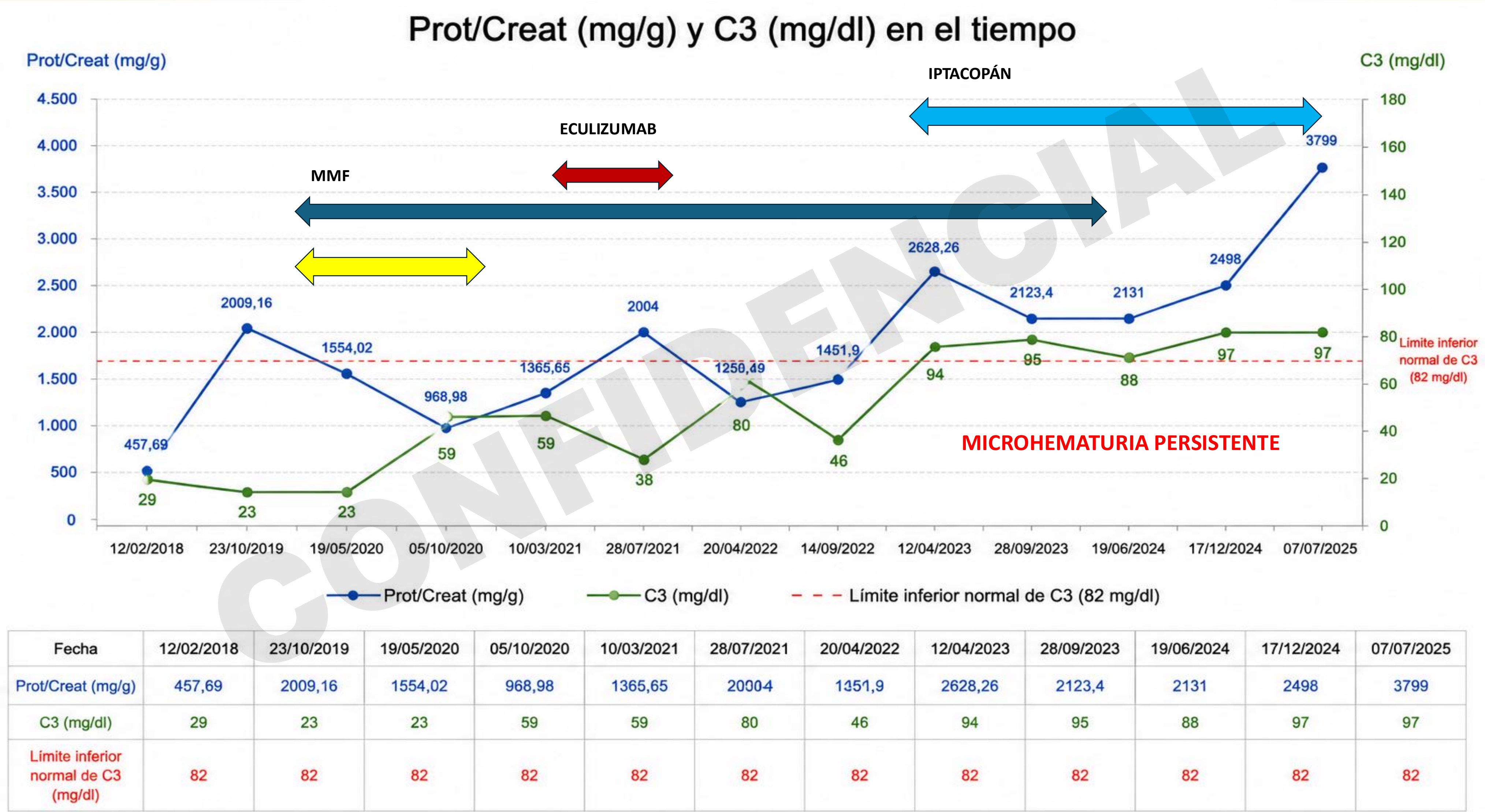
Visual abstract by:  
**Krithika Mohan, MD, DNB**  
@krithicism

**Conclusion** This study aims to demonstrate the clinical benefits of alternative pathway inhibition with iptacopan in C3 glomerulopathy.

Visual abstract supported by Novartis

- El 22/09/2023 pasa a fase de openlabel (iptacopán).
- Se realiza biopsia renal de protocolo el 28/09/2023 dentro de ensayo clínico (NO SE DISPONE DE INFORME).

Evolución analítica



# Abordaje terapéutico

## Tratamiento actual

- Losartan 50 mg, 1 comp en cena.
- Eplerrenona 25 mg, 1 comp en almuerzo.
- Dapaglifozina 10 mg, 1 comp en desayuno.
- Iptacopan 200 mg desayuno y cena.

12/09/2025

- Albúmina 3,7 g/dL 3,5 - 5,2; proteínas totales \* 5,9 g/dL 6,0 - 8,0.
- Urea 34 mg/dL 15 – 40; creatinina 0,60 mg/dL 0,50 - 0,90; filtrado glomerular/1,73 m<sup>2</sup> (estimado) > 90mL/min.

Urianálisis:

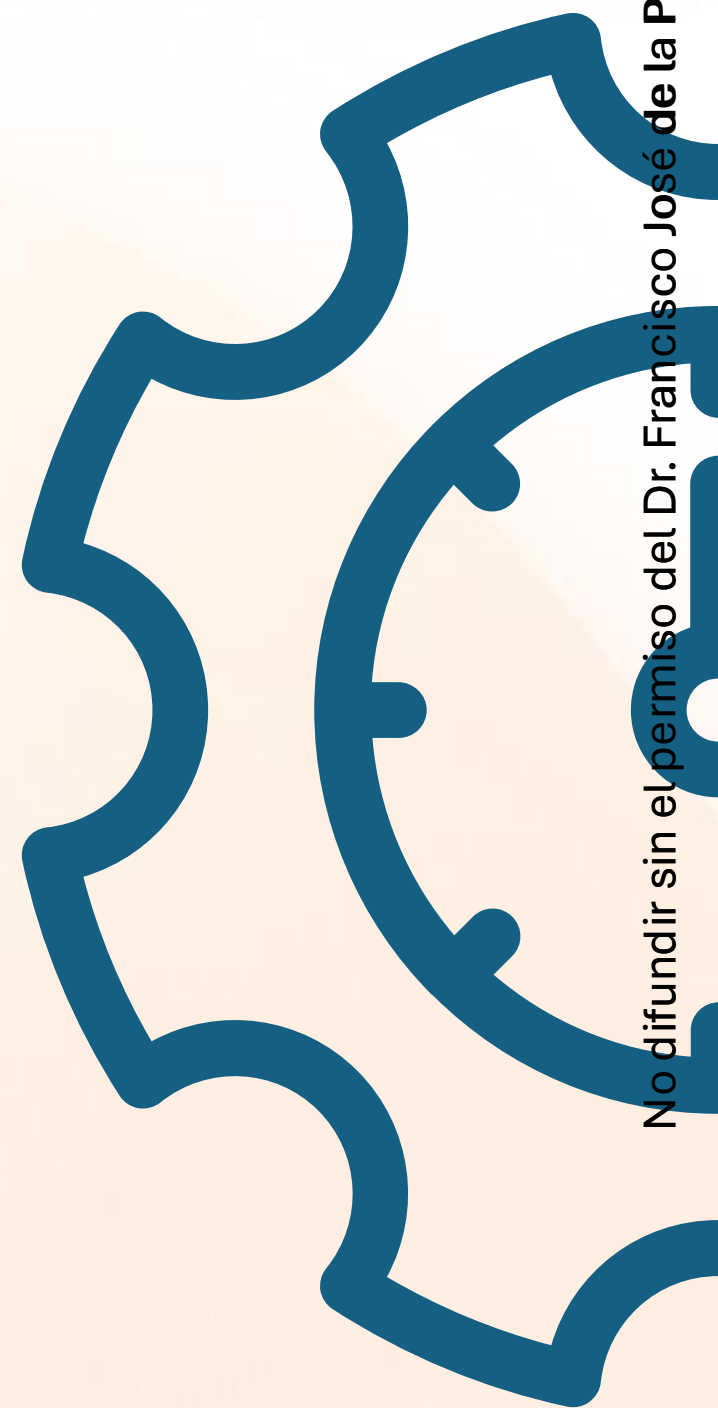
- Proteínas (orina; tira color) \* 100 mg/dL. ¿Glucosa (orina; tira color) \* 2000 mg/dL.
- Sedimento urinario eritrocitos 29 0 – 15 x 1/μL.
- Albúmina/creatinina (orina) \* 2608,2 mg/g 0,0 - 30,0.
- Proteína/creatinina (orina) \* 3337,8 mg/g 0,0 - 200,0.
- Complemento C3 97 mg/dL 82 – 170; Complemento C4 17,8 mg/dL 12,0 - 36,0.

## Pregunta

**En este momento, ¿cuál sería su actitud?**

-  Realizar una 4ª biopsia renal.
-  Solicitar tratamiento con pegcetacoplán.
-  Buscar otro ensayo clínico.

CONFIDENCIAL



# ¿Puede la inhibición de C3 con pegcetacoplan reducir la proteinuria en la Glomerulopatía C3 y la Glomerulonefritis Membranoproliferativa con patrón IC-MPGN?



ECA fase 3, doble ciego  
122 centros en 19 países



Adolescentes y adultos con  
C3G o IC-MPGN primaria



Riñones nativos y Recurrencia  
postrasplante



Aleatorizado 1:1 con 1080mg  
Pegcetacoplan Vs Placebo



N = 124, 56% Adultos  
44% ♂, Edad media 26a  
Cociente P/C ~ 2g/g



Mediana TFG<sub>e</sub> ~ 86ml/min/1.73m<sup>2</sup>

GnMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; IC-MPGN, mediada por inmunocomplejos

## DESENLACE PRIMARIO

Cociente P/C urinaria a la  
semana 26 Vs basal.

Pegcetacoplan  
N = 63

- 67.2%  
(IC 95%: -74.9 to -57.2%)

Placebo  
N = 61

+ 2.9%  
(IC 95%: -8.6 to +15.9%)

68% reducción  
riesgo relativo

## DESENLACE SECUNDARIO

Desenlace renal  
compuesto

Reducción 50% del  
Cociente P/C

Estabilización de TFG<sub>e</sub>  
y ≥50% del P/C

49%

60%

3%

5%

- Sin diferencias significativas en el índice histológico
- Eventos adversos similares entre los grupos

**CONCLUSIÓN:** Pegcetacoplan logró una reducción mayor de la proteinuria en comparación con placebo en pacientes con glomerulopatía C3 (C3G) o IC-MPGN primaria.

*Fakhouri F et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN (VALIANT Trial). NEJM 2025*

Resumen visual por [Akshaya Jayachandran](#) @DrAkshayaJ @nephromomvakshu.bsky.social

Traducido por [Milagros Flores](#) @dramiliflores.bsky.social

# Conclusiones

- Se trata de una enfermedad **poco frecuente**.
- Causada por una **desregulación de la fase fluida de la vía alterna de complemento**.
- Más frecuente en **adolescentes y adultos jóvenes**.
- El **30-50%** de los pacientes van a desarrollar **enfermedad renal terminal en los 10 años** siguientes al diagnóstico.
- En el **50-80%** **recurre en el trasplante**.

“Por primera vez disponemos de terapias verdaderamente modificadoras de la enfermedad en la glomerulonefritis C3, que actúan sobre la desregulación fundamental de la vía alterna del complemento que caracteriza a esta enfermedad glomerular, con la esperanza de que la insuficiencia renal se convierta en una posibilidad remota para la mayoría de los pacientes.”

C3 Glomerulopathy Diagnosis, Current Treatments, and Emerging Therapies

Mahtab Mashayekhi · Jonathan E. Zuckerman · Jonathan Barratt · Richard J. Glassock · Fernando Caravaca-Fontán · Raymond K. Hsu · Arun Rajasekaran · Edgar Lerma · Sahibzadi Mahrukh Noor · Amir Abdipour · Sayna Norouzi

Kidney Med. 8(3):101258. Published online January 10, 2026. doi: 10.1016/j.xkme.2026.101258



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL