

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos: **Una glomerulopatía C3 de presentación atípica**

Dra. María Herrero Goñi |
Hospital Universitario Cruces, Baracaldo



Declaración de conflictos de interés

No tengo conflictos de interés para la elaboración de esta charla.

CONFIDENCIAL

Objetivos de aprendizaje

Dudas y más dudas



Aproximación diagnóstica a ERCA. Pérdida de oportunidad.



Tratamiento recomendado, ¿inmunosupresión?



Recidiva tras el trasplante.

Motivo de consulta

Debut



15 años de edad.

Diagnosticado de ERC de forma casual en contexto del preoperatorio de Genu valgo.

- ✓ Poliuria de 3,5 L/día. Osmol urinaria 256 mOsm/kg.
- ✓ Creatinina 3 mg/dl, cistatina C 4 mg/L, eGFR:
 - Schwartz-IDMS 22,5 mL/min/1,73m², Schwartz CysC 19 mL/min/1,73 m², CKD-EPI 29,6 mL/min/1.73 m².
- ✓ Índice de proteínas/creatinina 2000 mg/g y albumina/creatinina de 1300 mg/g.
- ✓ No microhematuria en ese momento, ni episodios de macrohematuria a lo largo de la infancia.
- ✓ Tensión arterial normal; p50-95.



Motivo de consulta

Antecedentes personales relevantes

- Embarazo controlado. Dilatación de pelvis renal bilateral durante el embarazo que remitió espontáneamente.
- Inmunización completa.
- Desarrollo psicomotor normal.
- No estancamiento pondero-estatural.
- En seguimiento por traumatología por Perthes bilateral y genu valgo.
- IQ: hemiepifisiodesis femoral y tibial con 14 años de edad. Adeno-amigdalectomía y drenaje transtimpánico bilateral con 3 años.
- Mutación Factor V Leiden (G1691A) en heterocigosis. No episodios trombóticos.

Motivo de consulta

Aproximación nefro-urológica



- **AP nefrológicos:**
 - No infecciones urinarias en la infancia ni episodios de macrohematuria.
 - Refieren polidipsia durante la infancia, ingesta de agua nocturna.
 - Enuresis nocturna primaria hasta los 13 años.
 - Mecánica micción adecuada en la actualidad.
- Estudio analítico con eGFR e iones completo, incluyendo despistaje infeccioso, inmunológico, autoinmunidad y complemento normales.
- Exploración física anodina. Fenotipo normal. Tanner IV.
- Tensión arterial en rango normal p50.

Manejo diagnóstico

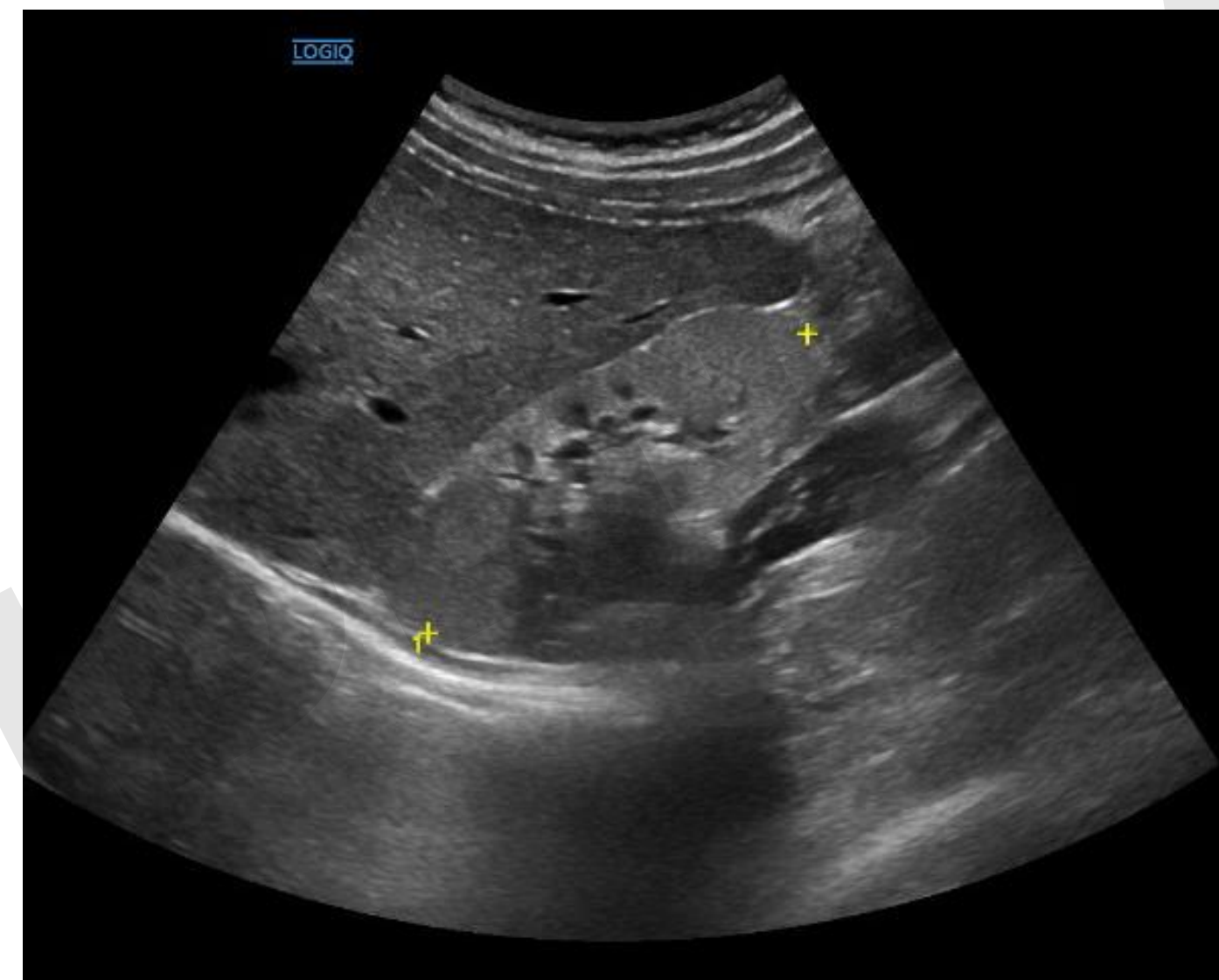
Ecografía renal al diagnóstico:

Marcado **aumento de la ecogenicidad de los dos riñones**, con **ausencia de diferenciación corticomedular**.

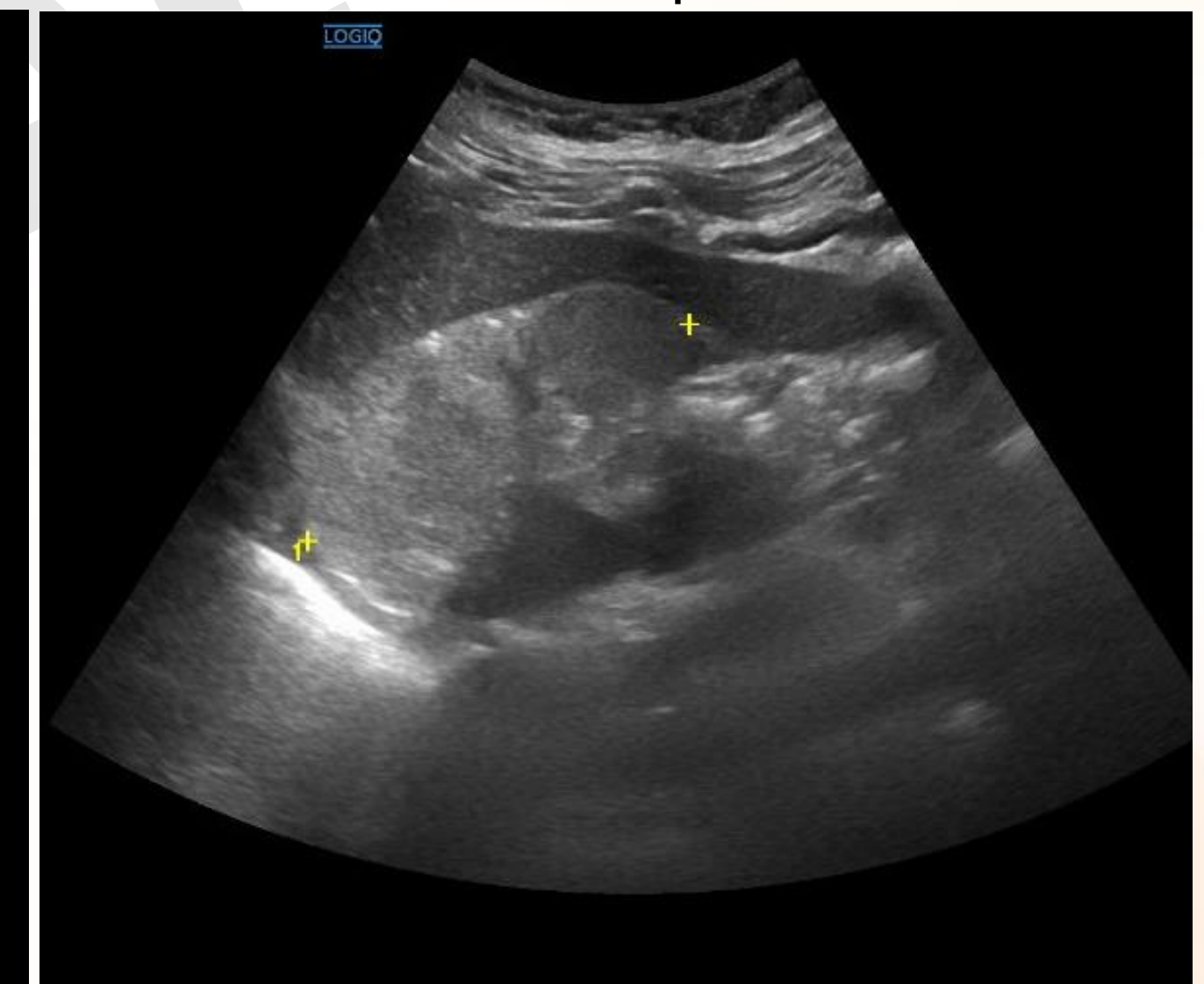
Riñón derecho de aproximadamente 8,8 cm (<p2,5), mientras que el riñón izquierdo mide aproximadamente 7,7 cm (<p2,5).

No se identifica dilatación de la vía excretora. Vejiga colapsada, sin alteraciones groseras. No líquido libre intraabdominal.

Riñón derecho



Riñón izquierdo

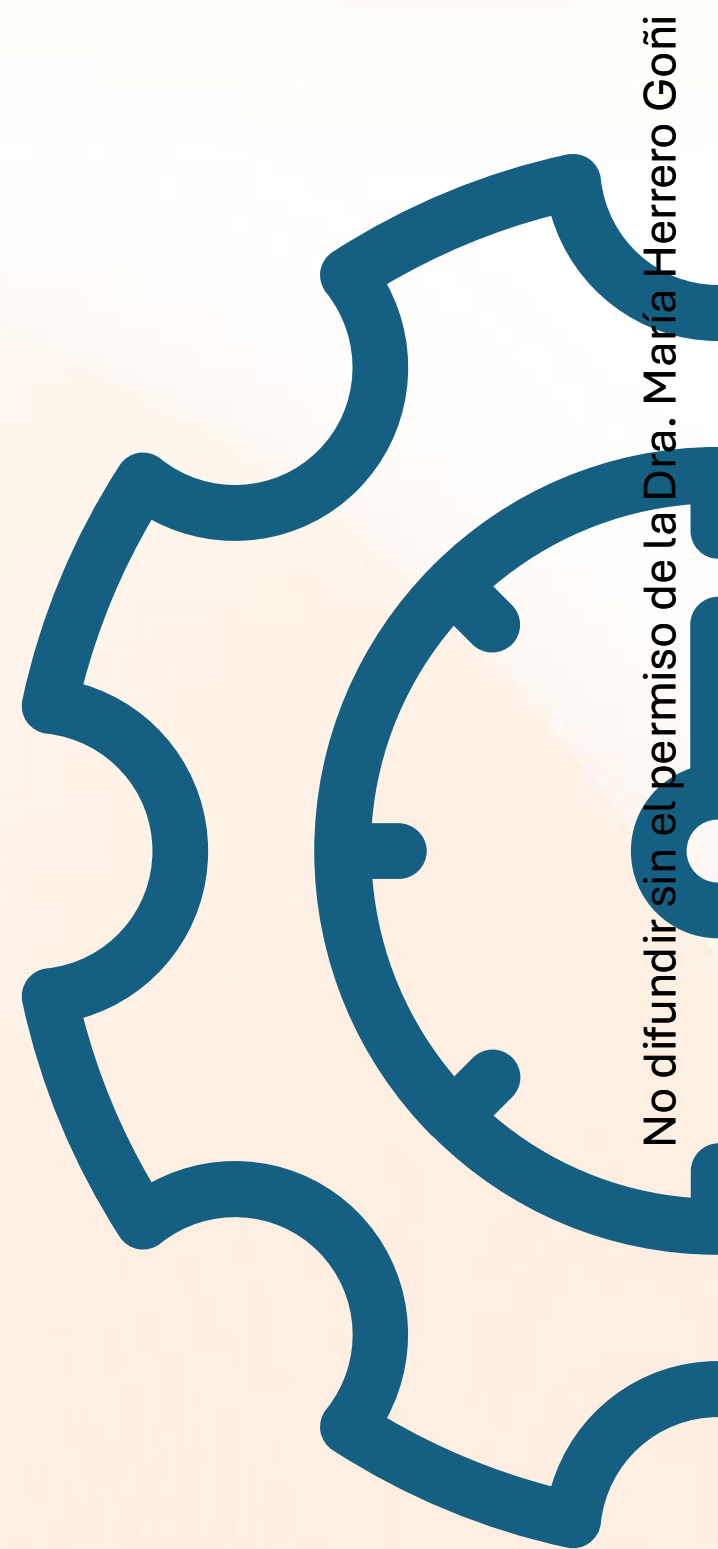


Displasia renal: riñones ecogénicos, hipoplásicos y poliuria con hipostenuria

Pregunta 1

En relación a la actitud a seguir a continuación, con un paciente con eGFR en torno a 20 mL/min/1,73m², en mi práctica habitual llevaría a cabo:

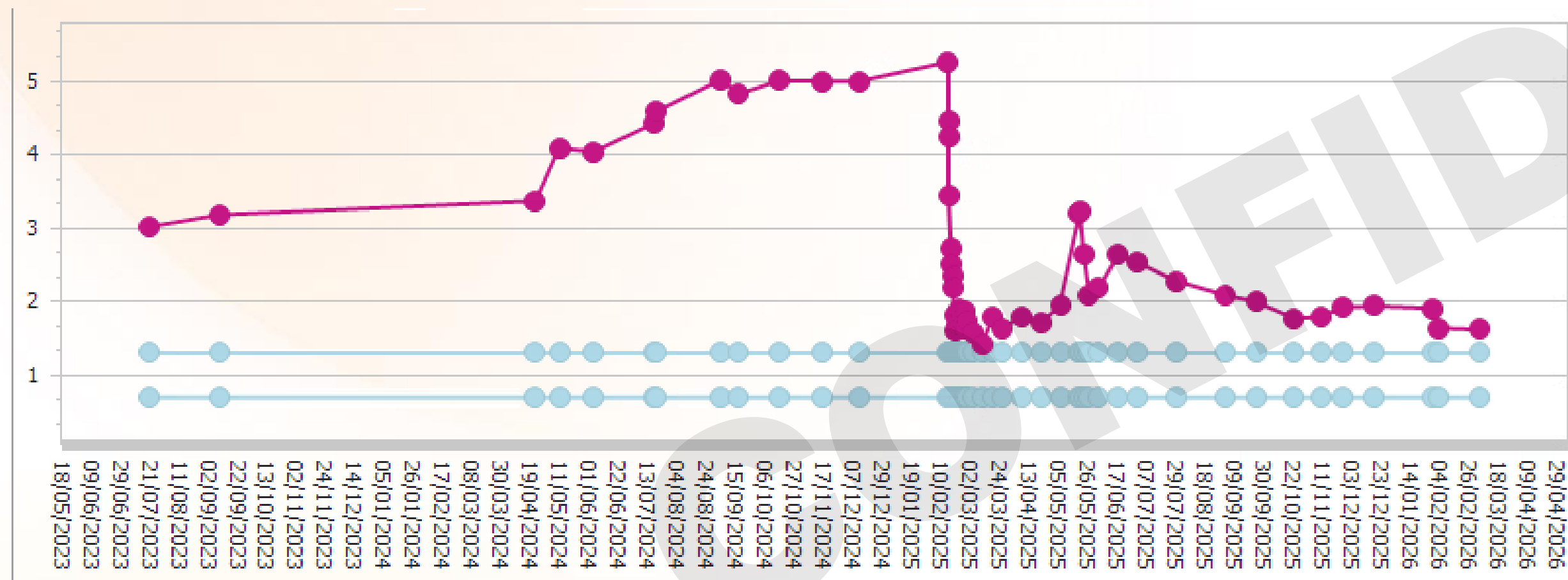
- Haría más pruebas complementarias para filiar la causa de la ERC.
- En un paciente con la historia clínica referida de poliuria, nicturia, isostenuria, datos ecográficos de hipodisplasia renal y sin antecedentes relevantes en la infancia con estudios infecciosos, inmunológicos, de autoinmunidad y complemento negativos no llevaría a cabo más estudios para filiar la ERC y procedería a realizar el estudio pretrasplante.
- No incluiría al paciente en lista de espera de trasplante hasta no tener clara la causa de la ERC aunque tuviera que incluirle en un programa de diálisis crónica.



Manejo de ERCA

Evolución clínica:

Evolución gráfica de la creatinina



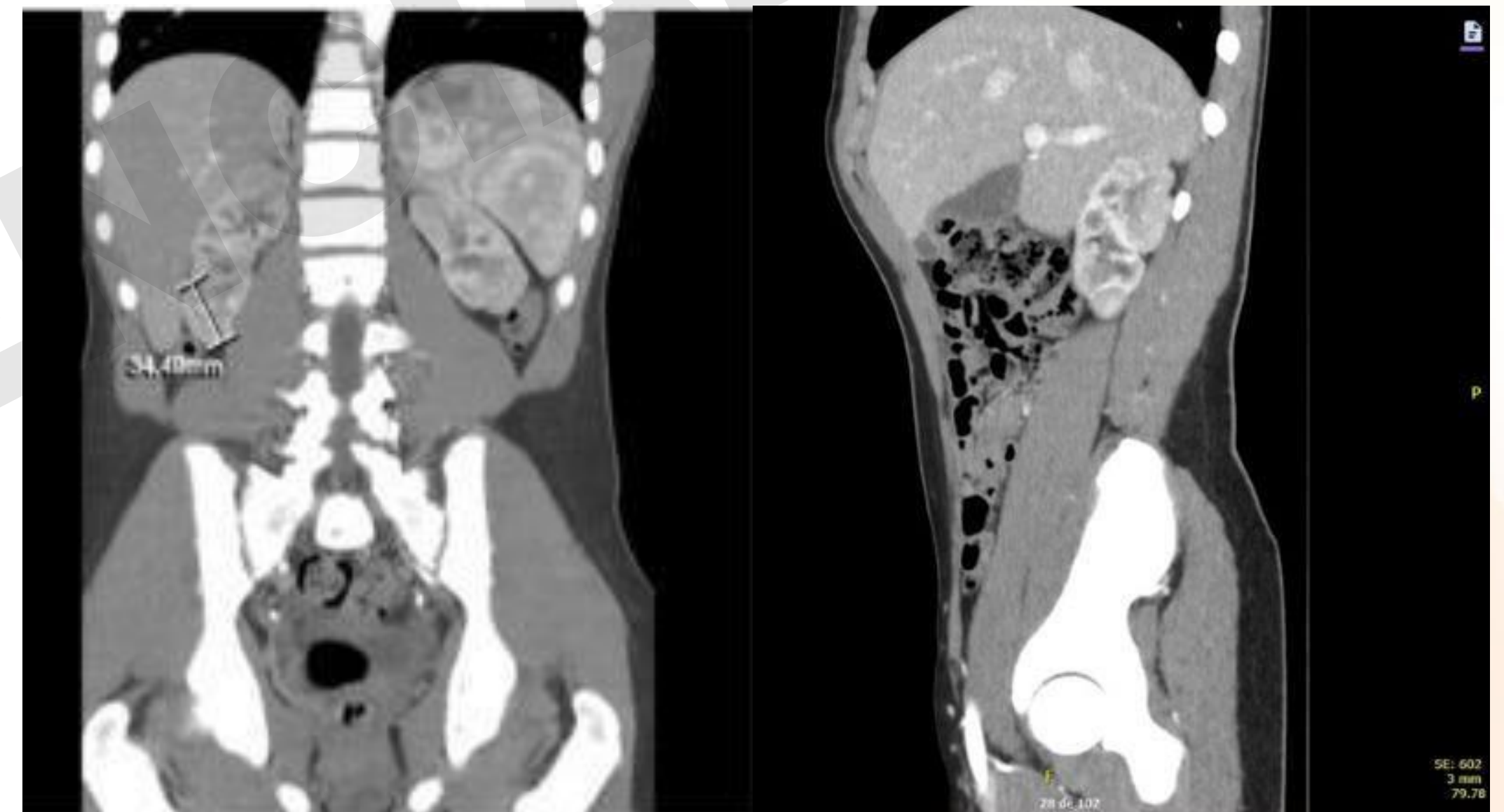
Estudio pre-trasplante

Angiotac:

Riñones de pequeño tamaño con parénquima de aspecto algo atrófico aunque mantienen cierta diferenciación corticomedular.

Se delimitan, al menos, **cinco lesiones focales sólidas corticomedulares, afectando al polo superior e inferior y región interpolar renal derecha y al polo superior y región interpolar del riñón izquierdo, de hasta 35 mm de diámetro máximo, sin aparente infiltración del sistema colector.** Son algo exofíticas, que abomban/ deforman el contorno renal, sin claro contenido graso ni calcificaciones.

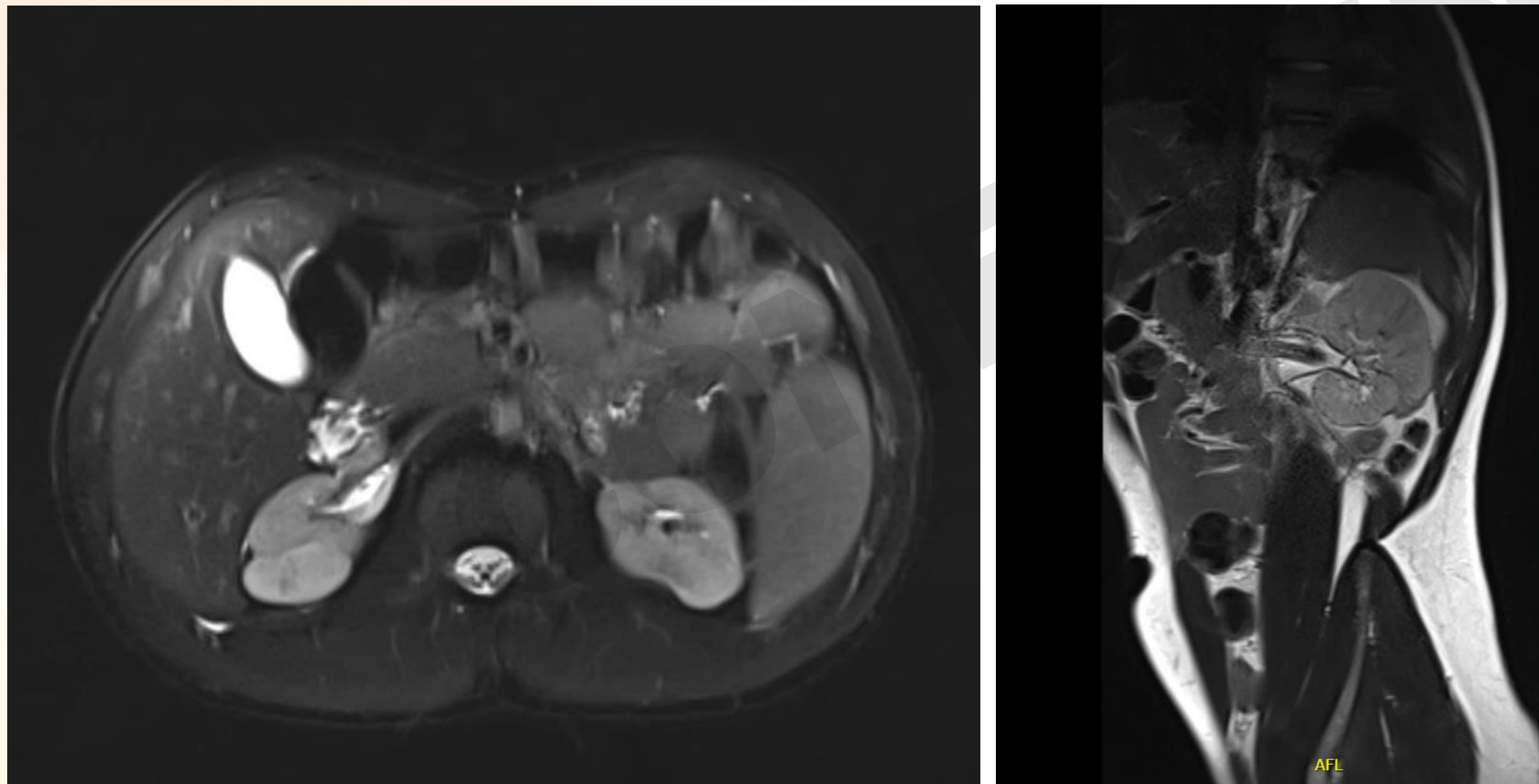
No se dispone de una serie arterial y venosa pura para correcta valoración, resultan indeterminadas mediante esta técnica. Serán valoradas mediante RM. Pelvis extrarrenales bilaterales, sin objetivar dilatación de la vía excretora. Venas renales bilaterales permeables. Vejiga a media repleción, sin hallazgos reseñables.



Estudio diagnóstico

RMN

T2 axial, sagital y coronal, T2 fat-sat axial, T1 axial, T1 VIBE Dixon axial, difusión.



Riñones de aspecto dismórfico, con múltiples lobulaciones/áreas pseudotumorales, sin clara lesión subyacente. Podría estar en relación con enfermedad renal crónica.

Estudio diagnóstico



Biopsia renal

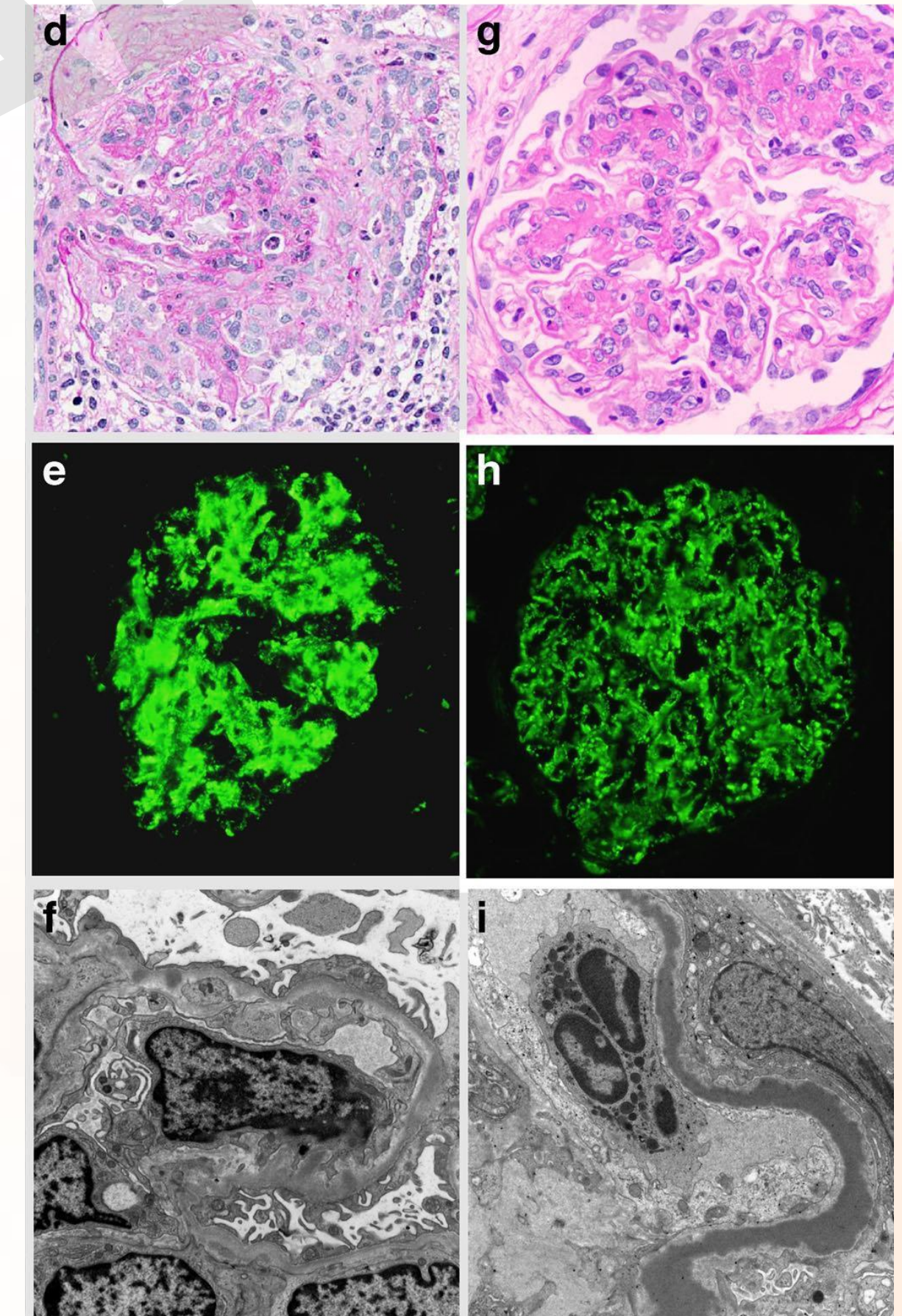
Nº de glomérulos: 13. Nº de glomérulos globalmente esclerosados: 9 (70%). Arterias: 8.

Cilindros renales constituidos por corteza y médula. Se identifican glomérulos con esclerosis global (9) y el resto muestran grados variables de alteración arquitectural con ocupación endocapilar, cierta expansión de la matriz mesangial y ocasionales dobles contornos de membrana. Se reconoce fibrosis intersticial y atrofia tubular severa (extensión del 60%), sin evidencia de infiltrado inflamatorio. Se observan 9 arterias, algunas con leve engrosamiento fibroso subintimal focal.

Inmunofluorescencia: 4 glomérulos. **C3 +++ mesangial segmentaria y difusa. C1q e IgM + mesangial segmentaria y focal (inespecíficas). IgA, IgG, kappa y lambda negativas.**

Diagnóstico: Alteración glomerular de **patrón mesangiocapilar (membranoproliferativo) con depósito mesangial de C3**. Severa glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Este patrón de afectación puede verse en una **glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a C3**.



Estudio diagnóstico



Biopsia renal

Propuesta para cuantificar de forma semicuantitativa los siguientes parámetros:

- **Actividad:** hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar, morfología membranoproliferativa, infiltración leucocitaria, semilunas, necrosis fibrinoide e inflamación intersticial.
- **Cronicidad:** esclerosis segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial, arterioesclerosis. La validación multicéntrica de este sistema ha demostrado que el índice de cronicidad es el principal predictor histológico de supervivencia renal.

Dominio Clínico	Criterios de Consenso 2013	Hallazgos del Paciente
Inmunofluorescencia (IF) 	Depósito de C3 dominante (intensidad ≥2 órdenes de magnitud superior a otras Ig). Ausencia o mínima presencia de Inmunoglobulinas.	C3 +++ (3 cruces). IgA, IgG, Kappa y Lambda NEGATIVAS. C1q/IgM + (1 cruz, inespecífica).  CUMPLE CRITERIO
Microscopía Óptica (MO) 	Patrón variable. Frecuentemente membranoproliferativo con expansión mesangial, engrosamiento capilar y dobles contornos.	Alteración arquitectural mesangiocapilar, dobles contornos focales, ocupación endocapilar y expansión de matriz.  PATRÓN ALINEADO

Imagen realizada con IA

El índice de cronicidad es el principal predictor histológico de la supervivencia renal a largo plazo en pacientes con GC3.

Consensus Report on C3 Glomerulopathy de 2013
Caravaca-Fontán. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. Nephron 2020;144:272–280
Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int (2017) 91:539–551

Estudio diagnóstico

Biopsia renal

Actividad (3/21): hipercelularidad mesangial (1), proliferación endocapilar (1), morfología membranoproliferativa (1), infiltración leucocitaria, semilunas, necrosis fibrinoide e inflamación intersticial.

- Existen signos de daño activo (proliferación y expansión mesangial), la enfermedad no se encuentra en una fase proliferativa aguda o agresiva.

Cronicidad (10/10): esclerosis segmentaria (3), atrofia tubular (3), fibrosis intersticial (3), arterioesclerosis (1).

- Un índice de 10 representa el grado máximo de daño crónico irreversible.
- Un índice de cronicidad ≥ 4 es uno de los principales predictores de progresión a ERCA y se asocia con una menor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

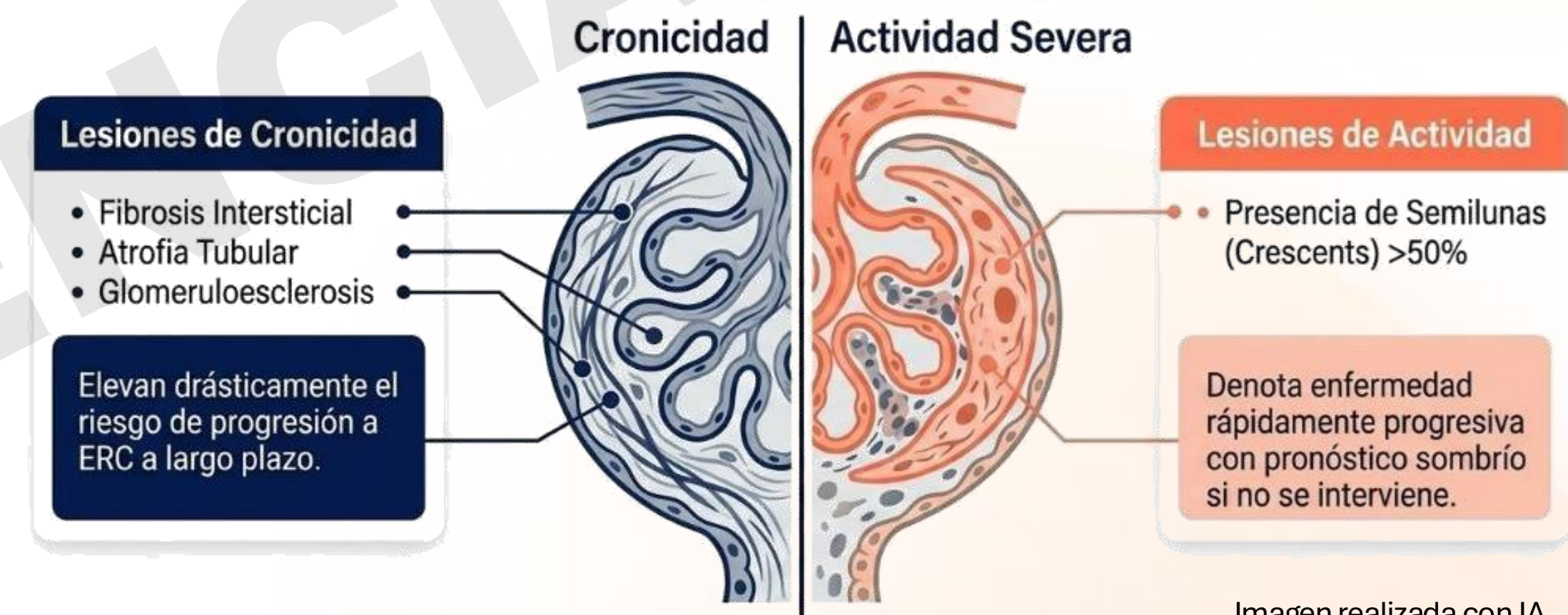


Imagen realizada con IA

Caravaca-Fontán. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. Nephron 2020;144:272–280

Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017. 91:539–551

Estudio diagnóstico

Biopsia renal-M.E.

La investigación de la C3G debería centrarse menos en la microscopía electrónica y más en los patrones observados en la microscopía óptica, ya que estos últimos permiten modificar el tratamiento de forma más efectiva

Los dos subtipos definidos por ME —DDD y GNC3— pueden considerarse manifestaciones de una misma entidad, ya que, aunque difieren en su presentación clínica, muestran un pronóstico y una evolución a largo plazo similares en la población pediátrica.

No hay evidencia de que la DDD tenga una supervivencia renal significativamente peor que la GNC3.

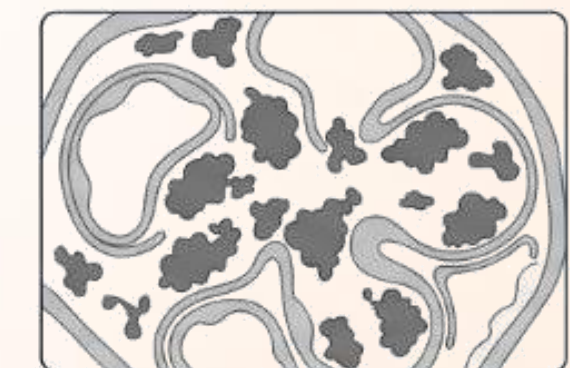


Sub-clasificación Histológica

La MO no puede diferenciar las variantes de GC3. Se requiere de Microscopía Electrónica (ME) para distinguir entre:

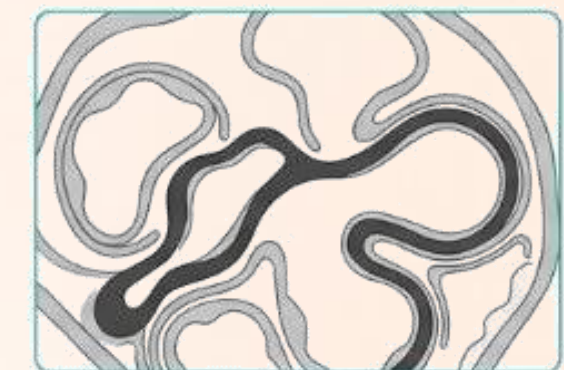
- Enfermedad por Depósitos Densos (DDD): depósitos intramembranosos.
- Glomerulonefritis C3 (C3GN): depósitos subendoteliales / mesangiales.

Glomerulonefritis C3 (GNC3)



Firma Ultraestructural

Enfermedad por Depósitos Densos (DDD)



Firma Ultraestructural

Imagen realizada con IA

Zahir Z. Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2021.

Bomback AS. 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 Apr;93(4):977-985.

Caravaca-Fontán. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron* 2020;144:272–280

Riedl M et al. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2017. 32:43–57.

Estudio diagnóstico

Estudio del complemento

- Niveles de C3: 77 mg/dL (rango 68-188 mg/dL).
- **Fragmentos activados C3: positivo débil.**
- Niveles de C4: 16 mg/dL (14-60 mg/dL).
- Vía alternativa: normal.
- No Ac antiFH ni C3Nef.
- MLPA: portador de delección *CFHR3-CFHR1* en heterocigosis.
- En el estudio bioquímico e inmunológico no se observan alteraciones en los niveles de las proteínas del complemento.
- Los niveles de C3 cercanos al límite inferior del rango normal, y una positividad débil para la presencia de fragmentos activados de C3 (C3dg) podrían sugerir una activación del complemento.
- En el estudio genético no se han identificado variantes genéticas en los genes del complemento que sugieran una predisposición al desarrollo de patologías mediadas del complemento.

Glomerulopatía C3

Factores pronósticos



Imagen realizada con IA



- Pronóstico más favorable en niños vs. adultos.
- GFR inicial.
- Reducción de proteinuria >50% y su reducción temprana para evitar la progresión a ERC.
- Impacto de la cronicidad y actividad de la enfermedad.

Wong EKS. MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Rare Disease Group and National Study of MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Investigators. C3 Glomerulopathy and Related Disorders in Children: Etiology-Phenotype Correlation and Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Nov;16(11):1639-1651.

Zahir Z. Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2021.

Caravaca-Fontán. Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. Kidney360. 2023 May 1;4(5):6 59-672.

Nester C. Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. Clin J Am Soc Nephrol. 2024 Sep 1;19(9):1201-1208.

Resumen



Sospecha inicial UROPATÍA

No HTA

No micro ni macrohematuria

Proteinuria atribuida a enfermedad renal



Biopsia renal compatible con **C3G**

Hallazgos de angioTAC y RMN

No manifestaciones extrarrenales



Factores de mal pronóstico:

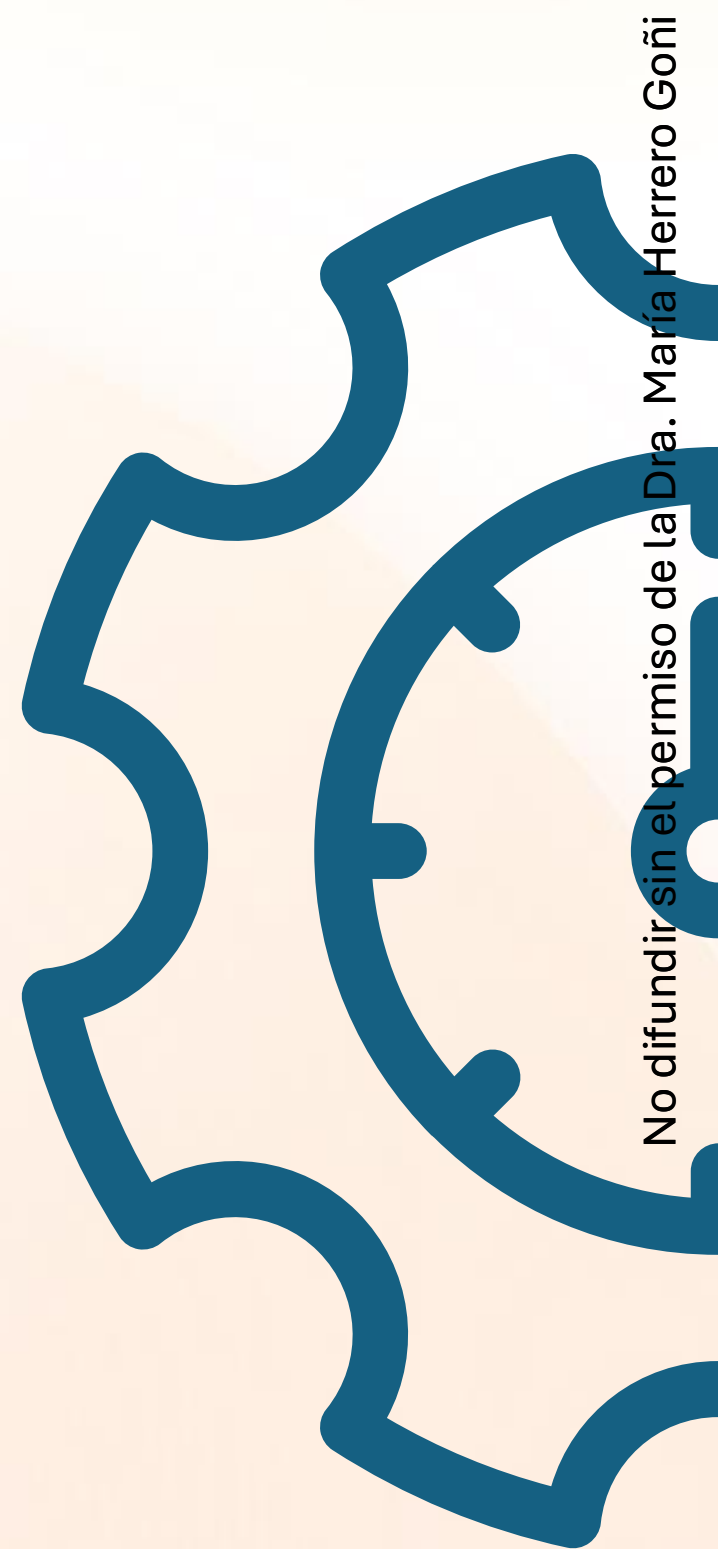
- **GFR inicial**
- **Proteinuria**
- **Lesiones de cronicidad**
- **Lesiones de actividad**

El GFR y el índice de cronicidad son los factores determinantes de mal pronóstico renal a largo plazo

Pregunta 2

En relación a la actitud a seguir a continuación, con el paciente con eGFR en torno a 15 mL/min/1,73m² y diagnosticado de una C3G, en mi práctica habitual llevaría a cabo:

- Inmunosuprimiría al paciente por si pudiera recuperar algo de función renal aunque se retrasara su entrada en lista de espera y entrara en diálisis ya que, probablemente, supondría 6 meses de tratamiento con esquemas clásicos y otros tantos (en función de respuesta) con nuevas terapias bloqueantes del complemento (pegcetacoplán).
- Inmunosuprimiría al paciente por si pudiera recuperar algo de función renal sólo si no se retrasara su entrada en lista de espera.
- Incluiría al paciente en lista de espera de trasplante ya que no creo que fuera rescatable.

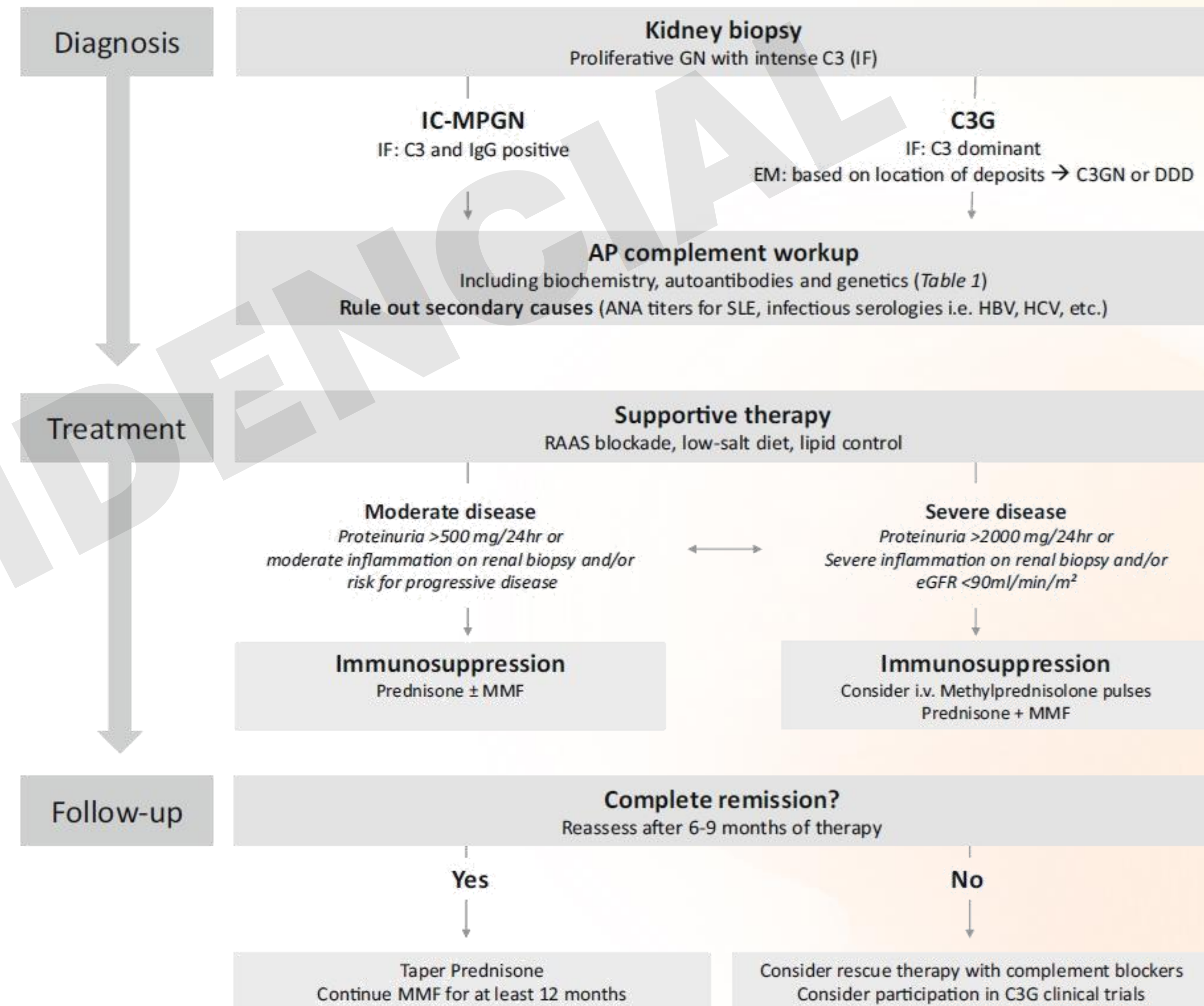


No difundir sin el permiso de la Dra. María Herrero Goñi

Tratamiento ERCA

eGFR <15 mL/min/1,73m²

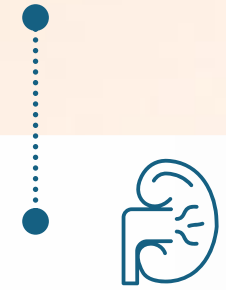
- Calcitriol 0,25 alterno con 0,5 mcg/24h (Me).
- Alopurinol (comp 100 mg) 1 comp/día (Me).
- Bicarbonato (cap 1g): 1-0-1-1.
- Aranesp (darbepoetina alfa): 20 mcg/2 semanas SC (los domingos).
- Ferbisol (ferroglicina sulfato comp 100 mg): 1 comp/24h (Ce).
- Mastical D (comp 1250 mg CC + 800 UI de colecalciferol): 1 comp cada 12 horas (De-Ce, quelante del P).



Presentación del caso

Fecha: 15.02.25

Trasplante renal de donante
cadáver en situación de
prediálisis.

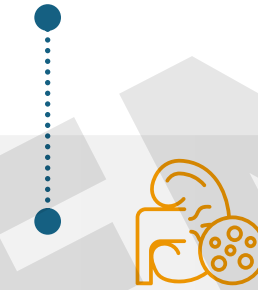


Marcadores clínicos:

- Disidentidades 2-0-0.
- IgGCMV donante/receptor: IgG +/- IgG+.
- Ac antiHLA pretrasplante: negativos.
- Isquemia fría: 12h 31 min.
- Injerto: Riñón derecho con una arteria, una vena y un uréter.

Fecha: 25.02.25

Biopsia sin datos de recidiva
de C3G ni rechazo.



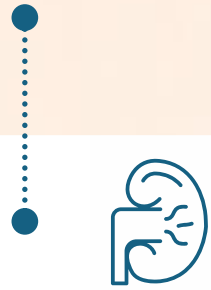
Marcadores clínicos:

- Cr al alta 1,7 mg/dL.
- Ecografía-doppler: injerto renal hiperecogénico con áreas subcorticales indeterminadas. Perfusión y ondas de resistencia **normales**.
- Sospecha de microtrombo.

Evolución clínica

Fecha: 15.02.25

Trasplante renal de donante cadáver en situación de prediálisis.

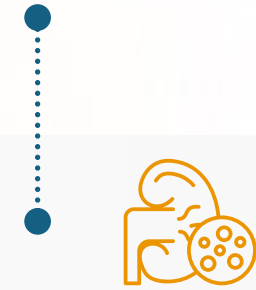


Marcadores clínicos:

- Disidentidades 2-0-0.
- IgG CMV donante/receptor: IgG +/- IgG +.
- Ac antiHLA pretrasplante: negativos.
- Isquemia fría: 12h 31 min.
- Injerto: Riñón derecho con una arteria, una vena y un uréter.

Fecha: 25.02.25

Biopsia sin datos de recidiva de C3G ni rechazo.



Marcadores clínicos:

- Cr al alta 1,7 mg/dL (eGFR 39).
- Ecografía-doppler: injerto renal hiperecogenico con áreas hipoecogénicas subcorticales indeterminadas. Perfusión y ondas de resistencia normales.
- Sospecha de microtrombo.

Fecha: 20.05.25

Biopsia sin datos de recidiva de C3G ni rechazo.



Marcadores clínicos:

- Cr de 3,2 mg/dL (eGFR 25).
- Recibe metilprednisolona ev 500 mg x 3 días.
- Ecografía-doppler: menos evidentes las áreas de isquemia aunque se intuyen áreas de aspecto más subagudo con morfología triangular cortical.
- Perfusión y ondas de resistencia normales.

Recidiva en el trasplante

La C3G presenta una alta tasa de recurrencia lo que obliga a una vigilancia constante ante factores que puedan reactivar la vía alternativa:

- **Alta tasa de recurrencia:** entre el 67% y el 84%.
- **Principal causa de pérdida del injerto:** La recurrencia es la segunda causa de pérdida del riñón trasplantado después del rechazo. En algunas series, hasta el 50-60% de los pacientes que recidivan acaban perdiendo el injerto.
- **Vigilancia constante:** Esta "espada de Damocles" obliga a un seguimiento estrecho de los niveles de C3, proteinuria y sedimento tras el trasplante, ya que factores como la isquemia-reperfusión o infecciones intercurrentes pueden reactivar la vía alternativa y atacar el nuevo órgano.
- **Incertidumbre terapéutica:** Actualmente no existen guías definitivas ni tratamientos universales eficaces para prevenir o tratar la recidiva en el injerto, aunque el uso de nuevos fármacos dirigidos ofrece una esperanza futura (iptacopán/pegcetacoplán).

Biopsia Temprana Independiente del FGe para identificar la ventana de baja cronicidad.
Perfil Genético y de Complemento Identificación precisa del defecto en la Vía Alternativa.
Inhibición Proximal Modificación de la historia natural mediante el bloqueo de la raíz del daño (Factor B con Iptacopan / C3 con Pegcetacoplan).

Imagen realizada con IA

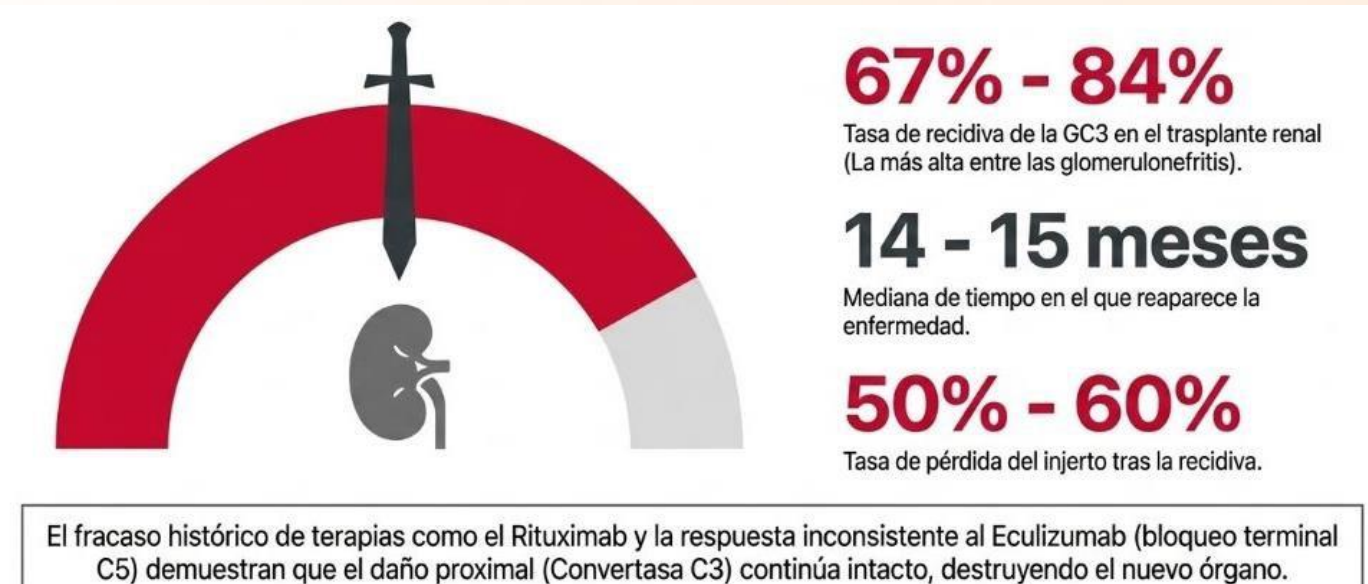


Imagen realizada con IA

Bartoli G. Updates on C3 Glomerulopathy in Kidney Transplantation: Pathogenesis and Treatment Options. Int J Mol Sci. 2024 Jun 13;25(12):6508. Magliulo EK. C3 Glomerulopathy: A Current Perspective in an Evolving Landscape. Glomerular Dis. 2024 Oct 30;4(1):200-210. Caravaca-Fontán. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. Nephron 2020;144:272-280. Noris M. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024 Jan 31;39(2):202-214.

Evolución clínica

Evolución post-trasplante

- Mejoría progresiva manteniendo cifras de creatinina entre 1,6-1,9 mg/dL (41-50 mL/min/1,73m²) a lo largo de la evolución. Diuresis de alrededor de 2,5 L/día.
- Tensión arterial normal en p50-75.
- Ac anti-HLA negativos.
- Anemia ferropénica en tratamiento con EPO y suplementos de Fe.
- Ecografía-doppler (12.2025):
- Aspecto **ecográfico prácticamente normal** con alguna pequeña muesca cortical en relación con sus antecedentes. No dilatación de la vía excretora.
- Ondas Doppler intrarrenales de características normales con índices de resistencia entre 0,6 y 0,7. Vena renal permeable. Velocidad picosistólica en arteria renal del injerto de hasta 180 cm/s, normal.

Evolución clínica

Procesos infecciosos intercurrentes

- Positivización de BK en abril 2025 (2 meses postrasplante), con cargas viral en plasma máxima de 96.500 UI en julio 2025 hasta negativización (marzo 2026):
 - Modificación de IS, Ig mensuales iv.
- Cargas virales CMV y VEB negativas en todo momento.
- Agosto 2025: diarrea por *Campylobacter* con función renal estable, recibe ciprofloxacino oral. No precisa ingreso.
- Noviembre 2025: infección respiratoria por gripe A, recibe oseltamivir oral. No precisa ingreso.
- Recibe profilaxis con valganciclovir oral y trimetoprim-sulfametoxazol oral según protocolo habitual.

Puntos para discusión

Puntos de conflicto y desafíos clínicos en la C3G



1. El **sesgo del FGe bajo al debut** (30 ml/min) puede llevar a omitir la biopsia erróneamente.



2. La **pérdida de oportunidad terapéutica** por diagnóstico tardío cuando el daño ya es crónico.



3. El dilema ético y clínico de inmunosuprimir un riñón con alta cronicidad y baja actividad histológica.



4. La recurrencia de la GC3 en el trasplante renal como una “**espada de Damocles**” (tasas de recidiva del 67-84%).

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

William Osler



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL