

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

Recidiva de nefropatía C3 en trasplante renal



Dra. Covadonga López del Moral |
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Declaración de conflictos de interés

Declaro no tener conflictos de interés.

CONFIDENCIAL

Presentación del caso

Hombre de 60 años

- AP: Exfumador, HTA, obesidad, SAHS en tratamiento con CPAP. Arteriopatía periférica. Coxartrosis con prótesis total de cadera derecha en 2007.
- **Inicio de seguimiento en Nefrología en 2011. 45 años.**
- Remitido por deterioro de función renal con **Cr 1,9 mg/dl y FGe 41 mL/min, EyS activo con hematuria y proteinuria** (proteinuria cuantificada en orina 24 horas 3,3 gramos). Proteinograma normal. Serologías negativas. ANA, ANCAS, IGs, FR normales. Discreto consumo C3 sérico con C4 normal. Fondo de ojo normal. Eco urológica y Doppler sin hallazgos.
- Se decide solicitar **biopsia renal**.



Presentación del caso

- Resultados **biopsia riñón nativo 13/06/2011**: 21 glomérulos de los que 8 (39%) se encuentran totalmente esclerosados. El resto muestran lesiones segmentarias y focales en forma de necrosis fibrinoide y esclerosis parcial del ovillo glomerular con formación de sinequias y semilunas fibrosas. **Las arterias presentan lesiones severas en forma de hipertrofia concéntrica de la capa media. Proliferación miointimal con estenosis marcada de la luz y necrosis fibrinoide en arteriolas.** La inmunofluorescencia resulta positiva frente a C3 (+++ granular mesangial), con IgA e IgG negativas, IgM (++ granular fino), C4 (++) y fibrinógeno (++) **Diagnóstico: Lesiones de hipertensión arterial maligna (nefroangioesclerosis maligna).** NO realizado microscopía electrónica.
- Se trata con **manejo conservador**, BSRAA y control de FRCV. Control de proteinuria (menor de 1 gramo) pero progresivo deterioro de función renal.
- En **2019 es remitido a consultas de ERCA** con un FGe 20 mL/min.

Presentación del caso

- Se inicia estudio pre-trasplante renal. Inicio de HD por FAVI en mayo 2019.
- Se revisa biopsia renal en Nefrología y Anatomía Patológica, y se diagnostica de **probable GC3** por IF con C3 granular mesangial predominante.
- En febrero 2020 se solicita **estudio genético**: Todas las variantes detectadas han sido descritas previamente en la población general como variantes de significado benigno o probable benigno; es decir, son variantes de la normalidad sin ningún significado clínico conocido. Tampoco se han observado reordenamientos entre los genes *CFH/CFHR*. Paciente **NO PORTADOR de alteraciones patogénicas en las secuencias analizadas del conjunto de genes estudiado.**



Presentación del caso

- El paciente recibe su **primer trasplante renal el 25/04/2020** en FII (valorado por CCV y Urología: FII por ateromatosis en lado derecho y clínica de claudicación).
- **Primera biopsia del injerto al mes del trasplante** por deterioro de función renal (Cr 2,8 mg/dL) con microhematuria y CAC orina 300 mg/g.
- Signos de **rechazo activo mediado por anticuerpos (g1, ptc1, C4d1, sin Ac antiHLA), RAC borderline, NTA. Patrón de proliferación endocapilar en algunos glomérulos. No se descarta la recidiva de la enfermedad de base en fases muy precoces.** En los glomérulos se observa proliferación mesangial segmentaria y llamativa proliferación endocapilar, con presencia de polimorfonucleares y linfocitos en las luces capilares. **No realizada IF.** SCORE BANFF: g1 i0 t2 v0 cg0 ci0 ct1 cv1 ti1 i-IFTA 0 ah0 aah0 mm1 ptc1 C4d1.

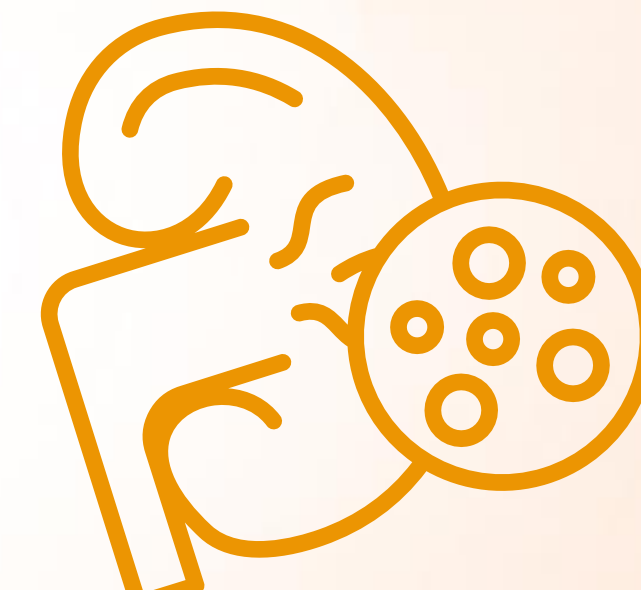


Presentación del caso

- Se trata con **bolus de MPS de 500 mg x3, 6 sesiones de PF+IGIV**. Tras el tratamiento, dado de alta con creatinina 1,48 mg/dL y FG 53 mL/min, con proteinuria de 627 mg/24h y sin microhematuria.
- Inmunosupresión basal con tacrolimus, MMF y prednisona. Función renal subóptima durante el primer año.
- En marzo 2021, aproximadamente al año del trasplante, se realiza **nueva biopsia por función subóptima** con Cr 2,2 mg/dL y FGe 32 mL/min; sin microhematuria, CAC 30-90 mg/g sin BSRAA. En sangre se objetiva C3 ligeramente bajo, sin datos de MAT a nivel periférico. Ac antiHLA siempre negativos por *screening*.

Presentación del caso

- Segunda biopsia de injerto renal 02/03/2021: **MAT glomerular, compatible con recidiva de nefropatía C3 (IFD revela depósitos granulares exclusivos de C3).**
- 20 glomérulos más uno esclerosado y dos arterias. El material en congelación contiene otros dos glomérulos. El dato morfológico más importante es la presencia de **trombos en un glomérulo que aparece con cambios isquémicos y lobulación**. En el resto de los glomérulos se observan cambios proliferativos de predominio endocapilar y ligera expansión mesangial. No se identifican dobles contornos. En el intersticio puede apreciarse un área de infiltrado inflamatorio linfocitario que ocupa menos del 10 % de todo el tejido cortical y que origina imágenes de tubulitis leve. También es posible observar aislados capilares peritubulares con inflamación en su luz. Otro hallazgo es la presencia de áreas de fibrosis y atrofia tubular. **El estudio de IFD revela depósitos granulares exclusivos de C3 (+++).** El C4d resulta negativo. **Sin signos de rechazo: g0 i0 t1 v0 cg0 ci1 ct1 cv1 ti1 mm1 ah0 i-FTA 0 ptc0 C4d0.**



Presentación del caso

- Con estos hallazgos se inicia **ARA2**, se mantiene inmunosupresión basal igual (incluyendo MMF y prednisona), y se inicia **eculizumab** en 12/05/2021 con vacunación gérmenes encapsulados.
- Función renal similar, FG alrededor 30 mL/min. **Biopsia de control en noviembre 2021**, con sangrado posterior precisando lavados, FRA (llega a Cr 6 mg/dL) y bacteriemia por *E. coli*. Esta última biopsia fue **poco valorable, muestra subóptima, mayoría médula**.
- Función renal progresivamente peor, con FGe alrededor 20-25 mL/min, con CAC orina alrededor 200 mg/g, microhematuria. Se realiza **cambio de eculizumab a ravulizumab en enero 2023**.
- En último año deterioro de función renal con FGe menor 20 mL/min, por lo que se inicia estudio pre-trasplante renal (segundo trasplante).

Resumen

**2011**

45 años. HTA, obesidad, enfermedad arterial periférica, SAHS.

2011: biopsia con diagnóstico de **nefroangioesclerosis maligna**.

**2019**

Manejo **conservador**. Remitido a ERCA en 2019, con inicio de HD por FAVI en mayo 2019.

Se revisa biopsia: probable **GC3** por IF con **C3 granular mesangial predominante**. Estudio genético sin alteraciones patogénicas.

**2020**

Primer trasplante renal en abril 2020, en FII.

Rechazo activo mediado por anticuerpos al mes del trasplante (g1, ptc1, C4d1, sin Ac antiHLA), RAC borderline.

Tratamiento con bolus de MPS de 500 mg x3, 6 sesiones de PF+IGIV.

2021

En marzo de 2021 nueva biopsia: MAT glomerular, compatible con **recidiva de nefropatía C3** (IFD revela depósitos granulares exclusivos de C3).

Inicio de **eculizumab** en mayo 2021.

Biopsia de control en noviembre 2021, poco valorable, muestra subóptima.

**2023**

En enero 2023 se cambia a **ravulizumab** por su posología. Mantiene este tratamiento en la actualidad.

Resumen – situación actual



2026

60 años.

Actualmente con FGe
aprox. 15 mL/min.

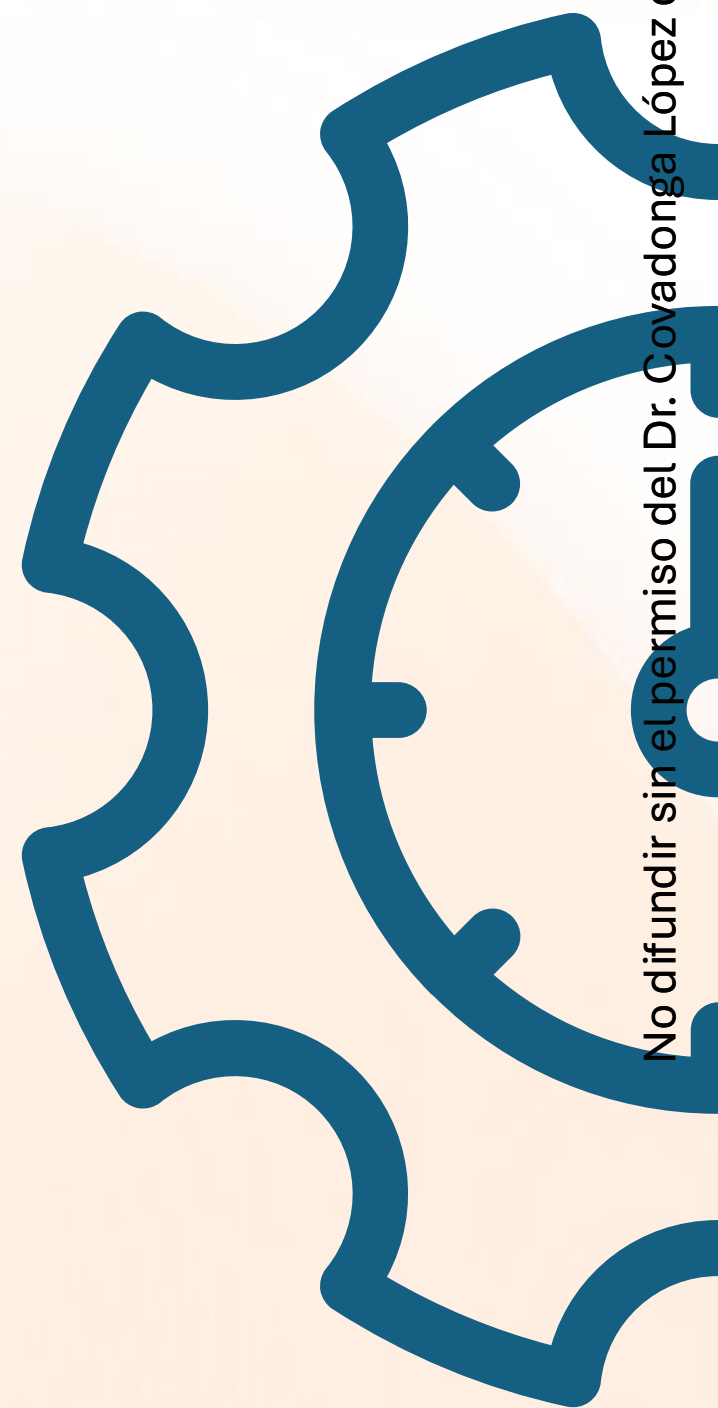
Duración del primer
injerto renal: 6 años.

**Estudio para
segundo trasplante renal,** con
posibilidad de administrar nuevos
fármacos si recidiva nefropatía C3 en
nuevo injerto (**pegcetacoplán**).

Estudio pre-trasplante renal

¿Qué hacer con ravulizumab de cara al segundo trasplante?

- Mantener el tratamiento mientras esté activo en lista de espera.
- Suspendir el tratamiento.
- Mantener el tratamiento mientras esté activo en lista de espera y administrar una dosis "de carga" el día de la alarma de trasplante.



No difundir sin el permiso del Dr. Covadonga López del Moral

Estudio pre-trasplante renal

- **Grupo sanguíneo AB+.**
- Tipaje *HLA*: A 29/33. B 44/44 C 2/16. *DRB1* 1/7. *DQB1* 2/5.
- Ac anti-*HLA* NEGATIVOS por *screening*.
- **Positividad confirmada a título elevado de anticuerpos IgM anti-B2gloproteína y a título medio IgM anti-cardiolipina**, resto de los anticuerpos antifosfolípido estudiados negativos. Hematología recomienda adiro 100 mg, y en situaciones de riesgo trombótico profilaxis con HBPM.
- Diagnóstico de **FA precisando inicio de anticoagulación con SINTROM**. Cuando se active en LE de trasplante se cambiará a HBPM.

Estudio pre-trasplante renal

- **ECOTT y dobutamina 06/03/2025:** VI no dilatado, con hipertrofia ligera y FE del 55%; discreta **hipokinesia** inferolateral media. CNG previo a Tx previo en 2019 con ausencia de lesiones angiográficamente significativas en troncos y/o ramas principales. Valorado en CARDIOLOGÍA de cara a segundo trasplante renal: No precisa ahora CNG pre-Tx (asintomático, eco dobutamina negativo y CNG en 2019 sin lesiones).
- **BMN tóxico** tras 3 meses con amiodarona. Nódulos TIRADS 3 (el mayor 2,2 cm) y TIRADS 4 (LTD 2,9 cm con BAG benigna). Tratamiento con metimazol, seguimiento en Endocrino. Suspendida ya amiodarona.
- **Viruria BK no significativa con viremia BK negativa**, que habrá que monitorizar tras el retrasplante. Dada la viremia negativa no hay contraindicación para el trasplante.

Estudio pre-trasplante renal

- **AngioTC 26/02/2025:** Aorta abdominal y sector ilíaco permeables, con **severa ateromatosis calcificada** afectando a la aorta abdominal infrarrenal, ambas arterias ilíacas primitivas, ilíacas internas y externas. Imagen compatible con aneurisma sacular trombosado de 14 mm en el contorno lateral izquierdo de la aorta abdominal infrarrenal. **Las arterias ilíacas primitivas y especialmente las arterias ilíacas externas e internas son de calibre irregular, con luz permeable disminuida globalmente de tamaño y con algunos segmentos marcadamente reducidos.**
- **Valoración por CCV:** pequeña úlcera penetrante trombosada en la cara lateral de la aorta infrarrenal, sobre la que no es necesario actuar.

Estudio pre-trasplante renal

Comentado en sesión multidisciplinar de TRASPLANTE COMPLEJO (Urología, CCV, Anestesia y Nefrología):

APTO. Ateromatosis severa, se revisan imágenes de angio-TAC y se decide ir a LADO DERECHO (mejor ilíaca común).



Estudio pre-trasplante renal

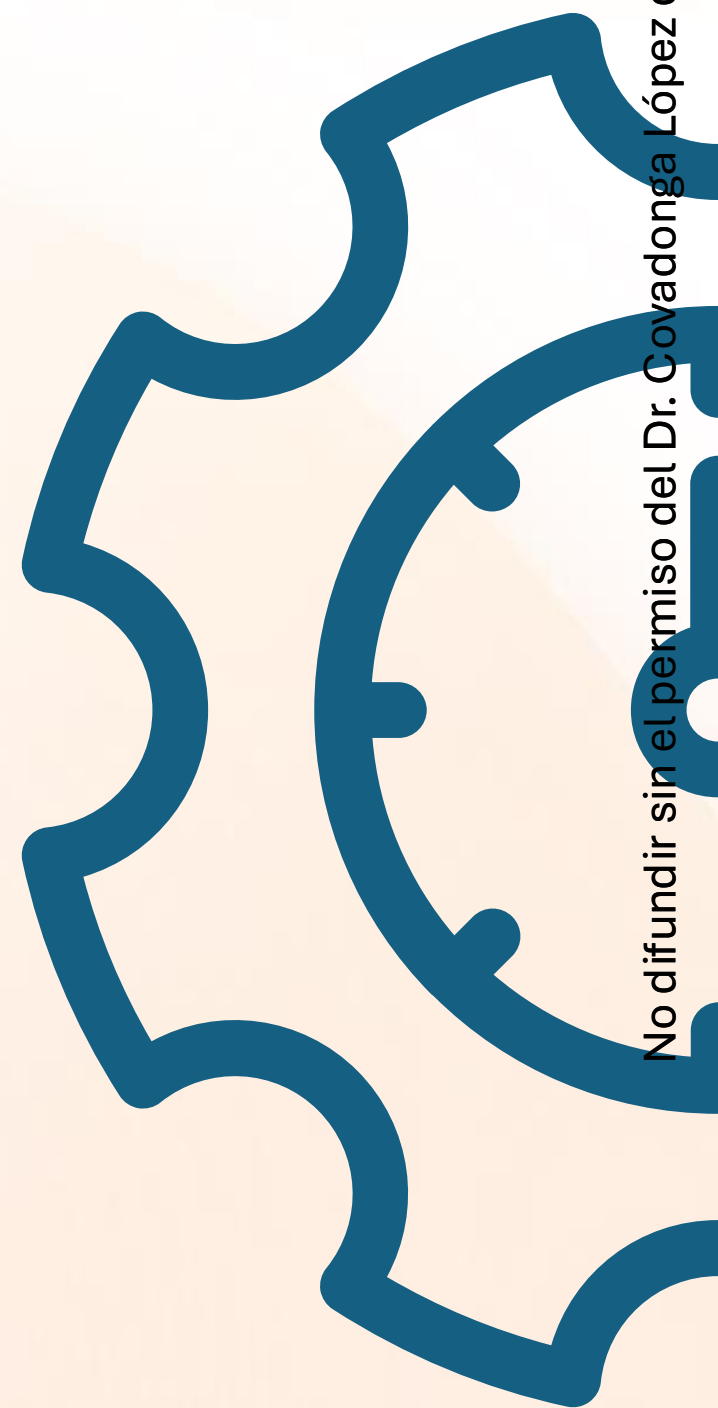
- **Pendiente de activarse en LE para segundo trasplante** cuando presente FGe menor 15 mL/min en 2 ocasiones.
- Se ha solicitado **pegcetacoplán** a Farmacia Hospitalaria, siendo aprobado, para administrar el fármaco si hay recidiva de nefropatía C3 en el segundo injerto.

CONFIDENCIAL

Estudio pre-trasplante renal

¿De cara al postrasplante, ¿cuándo realizar biopsia y pautar tratamiento específico con inhibidor proximal de complemento como pegcetacoplán?

- Realizar biopsia si precisa por indicación clínica y pautar tratamiento si se confirma la recidiva de nefropatía C3.
- Realizar biopsia "de protocolo" precoz en el postrasplante y pautar tratamiento específico si se objetiva recidiva histológica de nefropatía C3.
- No esperar a realizar biopsia, y pautar pegcetacoplán como profilaxis.



No difundir sin el permiso del Dr. Covadonga López del Moral

Conclusiones

- La nefropatía **C3** es una entidad rara con alto riesgo de recidiva en trasplante renal.
- Se han desarrollado **nuevos fármacos inhibidores proximales del complemento, como iptacopán o pegcetacoplán**, que parecen mostrar eficacia en el control de la enfermedad en riñones nativos y en recidiva en trasplante renal.
- Se necesita **más evidencia en trasplante para establecer el tiempo óptimo de inicio del tratamiento, la necesidad de biopsias de protocolo para detectar recidiva histológica precoz, así como el papel de dichos fármacos en profilaxis.**



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL