

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

Biomarcadores: Medir para comprender

Dra. Marina Melgosa Peña |
Hospital Universitario de Burgos, Burgos



Declaración de conflictos de interés

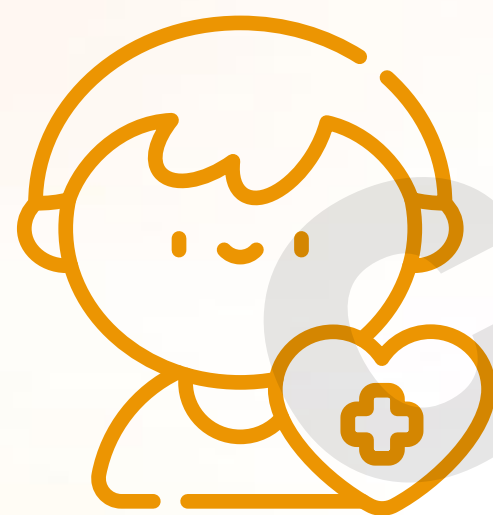
Declaro no tener ningún conflicto de interés clínico o comercial directo en relación con el análisis, la temática abordada o el desarrollo tecnológico presentado en esta sesión clínica.

CONFIDENCIAL

Presentación del caso

Niño de 10 años

- No antecedentes familiares de interés (ovodonación).
- **AP:** Orquidopexia derecha (7años). Neumonía tratada con amoxicilina con evolución favorable en octubre de 2024.



NOVIEMBRE 2024: Inicio de clínica → **Síndrome nefrótico/nefrítico**

Edemas	Extremidades inferiores y párpados
Hipoalbuminemia	Albumina en sangre: 2 g/dL
Proteinuria en rango nefrótico:	Prot orina: 906 mg/dL / Cr orina: 141 mg/dL. Índice prot/Cr = 6,43
Macrohematuria	
TA límite alto	

→ Función renal conservada (CrP: 0,59) → TFGe 105 mL/min/1,73m²

INGRESO: Inicio de tratamiento con corticoide: **prednisolona** (60mg/m²/24h)
AAS + dieta sosa + restricción hídrica

Evolución inicial



Día +1 ingreso

Sospecha GN post infecciosa

Se suspende corticoide y se inicia furosemida.



+4 semanas

Ausencia de mejoría clínica

Persisten edemas, proteinuria en rango nefrótico, e hipoalbuminemia



Biopsia Renal



Marcadores clínicos:

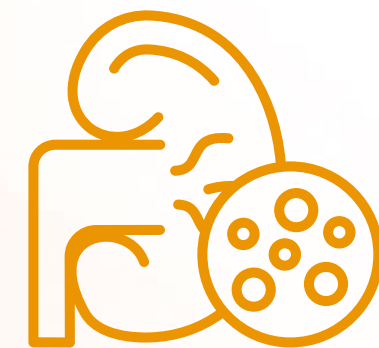
- **C3 8,4 mg/dL** (V 90-180)
- **C4: 13,9 mg/dL** (normal)
- Albumina/Cr = 3,5 g/g Cr

Marcadores clínicos:

- C3 9,9 mg/dL (V 90-180)
- C4: 16,9 mg/dL (normal)
- Albumina/Cr = 5,8 g/g Cr

Estudio histopatológico

Diciembre 2024



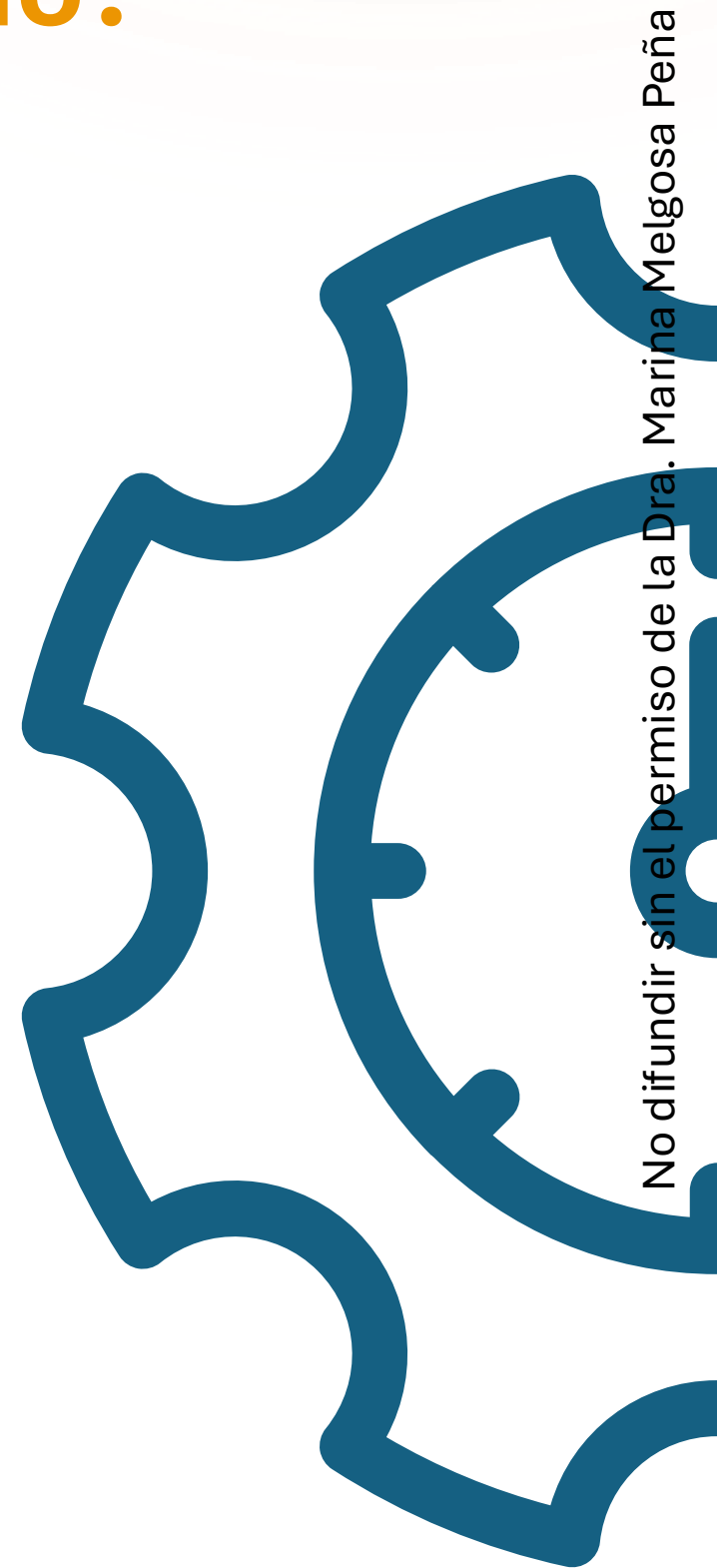
Glomerulonefritis proliferativa difusa de **patrón membranoproliferativo (mesangiocapilar)** con estudio de inmunofluorescencia directa positivo y **dominante para C3** con **positividad también para IgM, IgA, IgG, Kappa, Lambda y C1q**. NOTA: el patrón morfológico y de IFD observado es más **sugestivo de una glomerulonefritis membranoproliferativa clásica (tipo I o III)** que de una glomerulopatía C3 (enfermedad por depósitos densos o glomerulonefritis C3), sin poder realizar un diagnóstico diferencial totalmente concluyente en este caso. **No ha sido posible realizar estudio de microscopía electrónica.**

GN membranoproliferativa

Pregunta 1:

En este punto, ¿qué decisión clínica sobre el curso a seguir habríais tomado?

- A. Realizar una segunda biopsia renal para descartar la formación de semilunas epiteliales progresivas y suspender preventivamente el tratamiento con IECA para proteger el filtrado.
- B. Iniciar de inmediato pulsos mensuales de ciclofosfamida endovenosa empírica junto a dosis máximas de prednisona oral, asumiendo que es una MPGN idiopática grave mediada por inmunocomplejos.
- C. Mantener exclusivamente medidas de soporte hídrico restrictivo, dieta hiposódica y diuréticos de asa, asumiendo que se trata de una glomerulonefritis post infecciosa de curso atípico con una fase de resolución inusualmente prolongada.
- D. Cuestionar la sospecha de IC-MPGN clásica debido a la hipocomplementemia persistente, solicitar microscopía electrónica de la parafina para descartar enfermedad por depósitos densos y tramitar un estudio genético y molecular del complemento.



No difundir sin el permiso de la Dra. Marina Melgosa Peña

Estudio histopatológico

Diciembre 2024



Glomerulonefritis proliferativa difusa de **patrón membranoproliferativo (mesangiocapilar)** con estudio de inmunofluorescencia directa positivo y **dominante para C3** con **positividad también para IgM, IgA, IgG, Kappa, Lambda y C1q**. NOTA: el patrón morfológico y de IFD observado es más **sugestivo de una glomerulonefritis membranoproliferativa clásica (tipo I o III)** que de una glomerulopatía C3 (enfermedad por depósitos densos o glomerulonefritis C3), sin poder realizar un diagnóstico diferencial totalmente concluyente en este caso. **No ha sido posible realizar estudio de microscopía electrónica.**

GN membranoproliferativa

- Se reinicia tratamiento con corticoide: **prednisolona** (60mg/m²/24h).
- Se añade al tratamiento **IECA (lisinopril)** y **estatina**.
- **Se solicita microscopía electrónica.**

Escalada inmunosupresora



Diciembre 24

Prednisona
(60mg/m²/24h)



Enero 25

Bolos de metilprednisona
(250mg) 3 días



Ene-Feb 25

Micofenolato mofetilo
600mg/m²/12h



Marzo 25

Tacrólimus
(0,25mg/kg/día) + MMF +GC



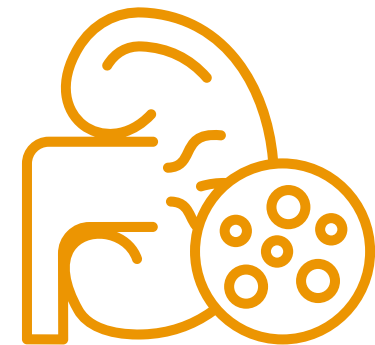
Marcadores clínicos:

- **C3 14,8 mg/dL** (V 90-180)
- **Albúmina 2,4 g/dL**
- **Albumina/Cr = 4,6 g/g Cr**

**Solicitamos estudio
del complemento**

Estudio histopatológico

Actualización marzo 2025



Es difícil valorar si la intensidad de **tinción de C3** es de dos valores superior al resto de marcadores, aunque en mi opinion es **claramente superior**. La ausencia de depósitos subepiteliales en forma de Humps y la escasa tinción de C4d va en contra de origen postinfeccioso, y **más a favor de GC3**. Finalmente, el material procesado para **microscopía electrónica**, aunque poco valorable por tratarse de material rescatado de la parafina, muestra un **patrón electrondenso en "cinta"** muy sugestivo de **enfermedad por depósitos densos**.

Estudio inmunológico y genético



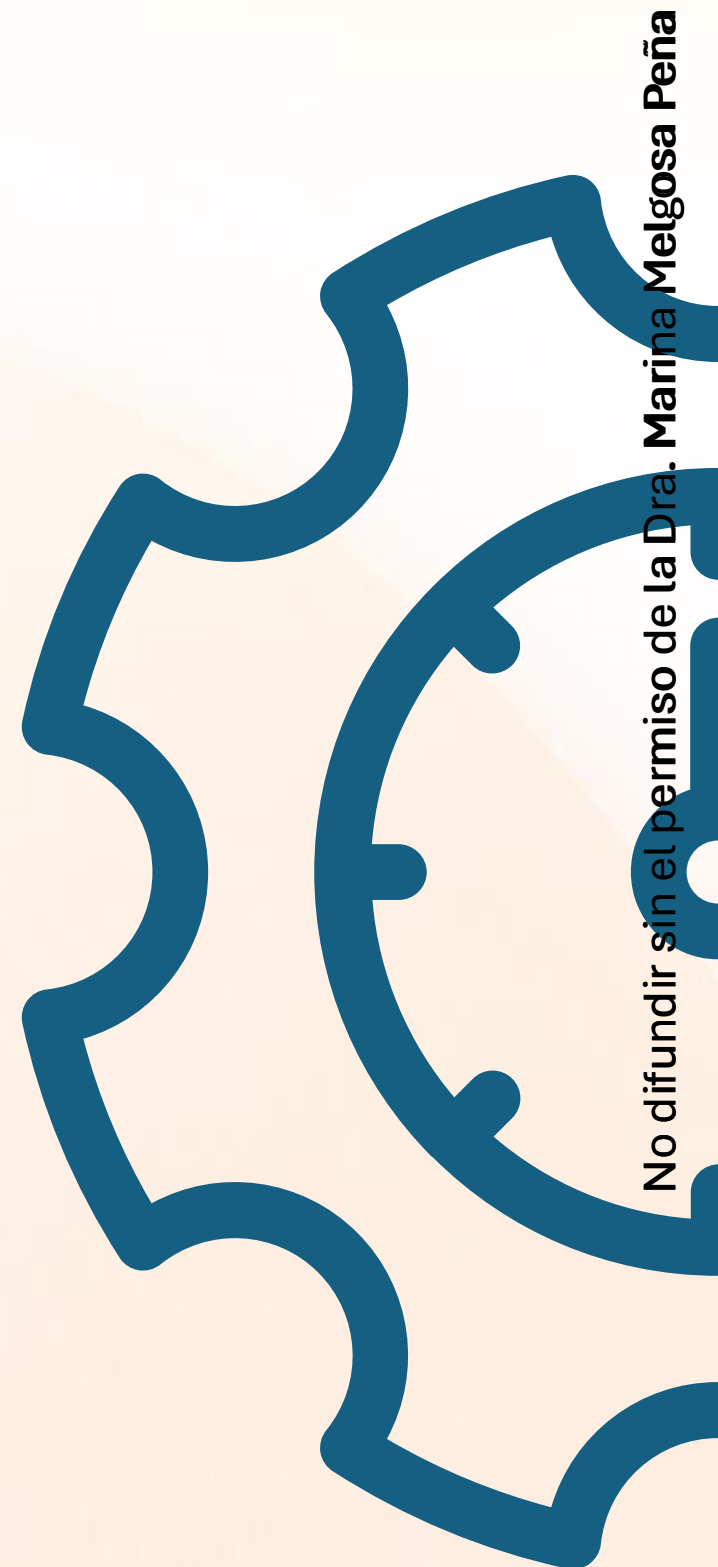
Parámetro estudiado	Resultado obtenido	Rango / Significado clínico
Niveles C3 sérico	12 mg/dL	Severamente disminuido (VN: 90-180 mg/dL). Consumo masivo por vía alternativa.
C3Nef (factor nefrítico C3)	Altamente positivo	Autoanticuerpo que estabiliza la convertasa C3bBbP, forzando la activación continua.
Biomarcador sC5b-9 (complejo terminal)	1031 ng/mL	Nivel extremadamente elevado. Evidencia activación masiva de la vía terminal.
Análisis genético de C3	Variante en heterocigosis	Mutación en exón 15 (c.1909G>C; p.Gly637Arg). Ganancia de función patogénica.

No difundir sin el permiso de la Dra. Marina Melgosa Peña

Pregunta 2:

De acuerdo al estudio previo, ¿cuál es la base patogénica que explica la grave y persistente desregulación documentada en este paciente?

- A. Un bloqueo irreversible en la producción hepática de la proteína reguladora properdina y del factor de iniciación FD, secundario al daño mitocondrial inducido por el tacrolimus.
- B. Un déficit genético homocigoto en el factor H (*CFH*) que impide la inactivación de C3b, combinado con autoanticuerpos circulantes dirigidos selectivamente contra el factor de transcripción nuclear de linfocitos T.
- C. Un mecanismo autoinmune mediado por C3Nef, sumado a una variante genética en heterocigosis en el exón 15 de C3 asociada a ganancia de función.
- D. Una activación mediada exclusivamente por la vía clásica del complemento tras la unión de inmunocomplejos circulantes de IgG a la proteína C1q derivada del tratamiento previo con amoxicilina.

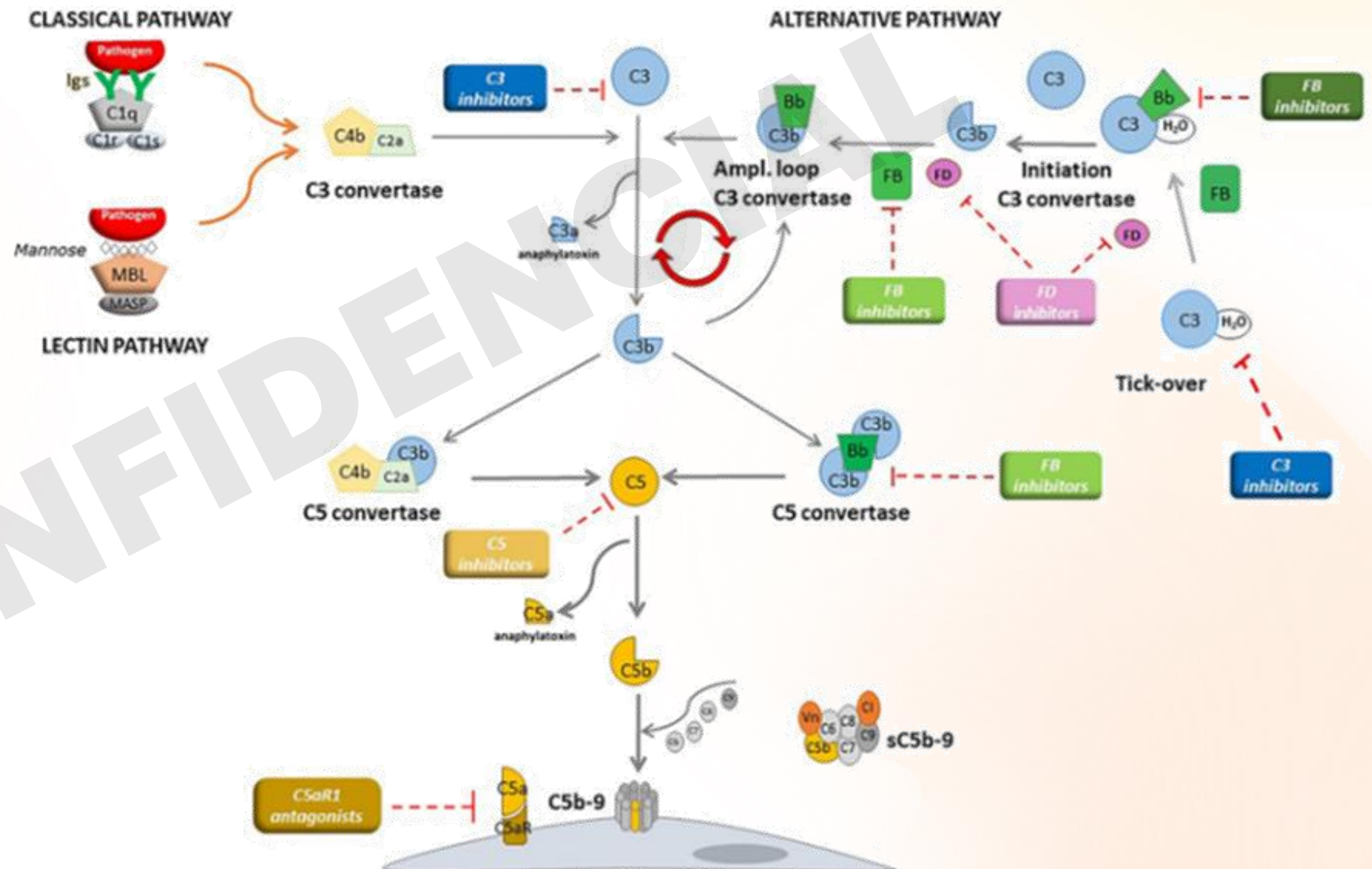


No difundir sin el permiso de la Dra. Marina Melgosa Peña

Decisión tras estudio del complemento...

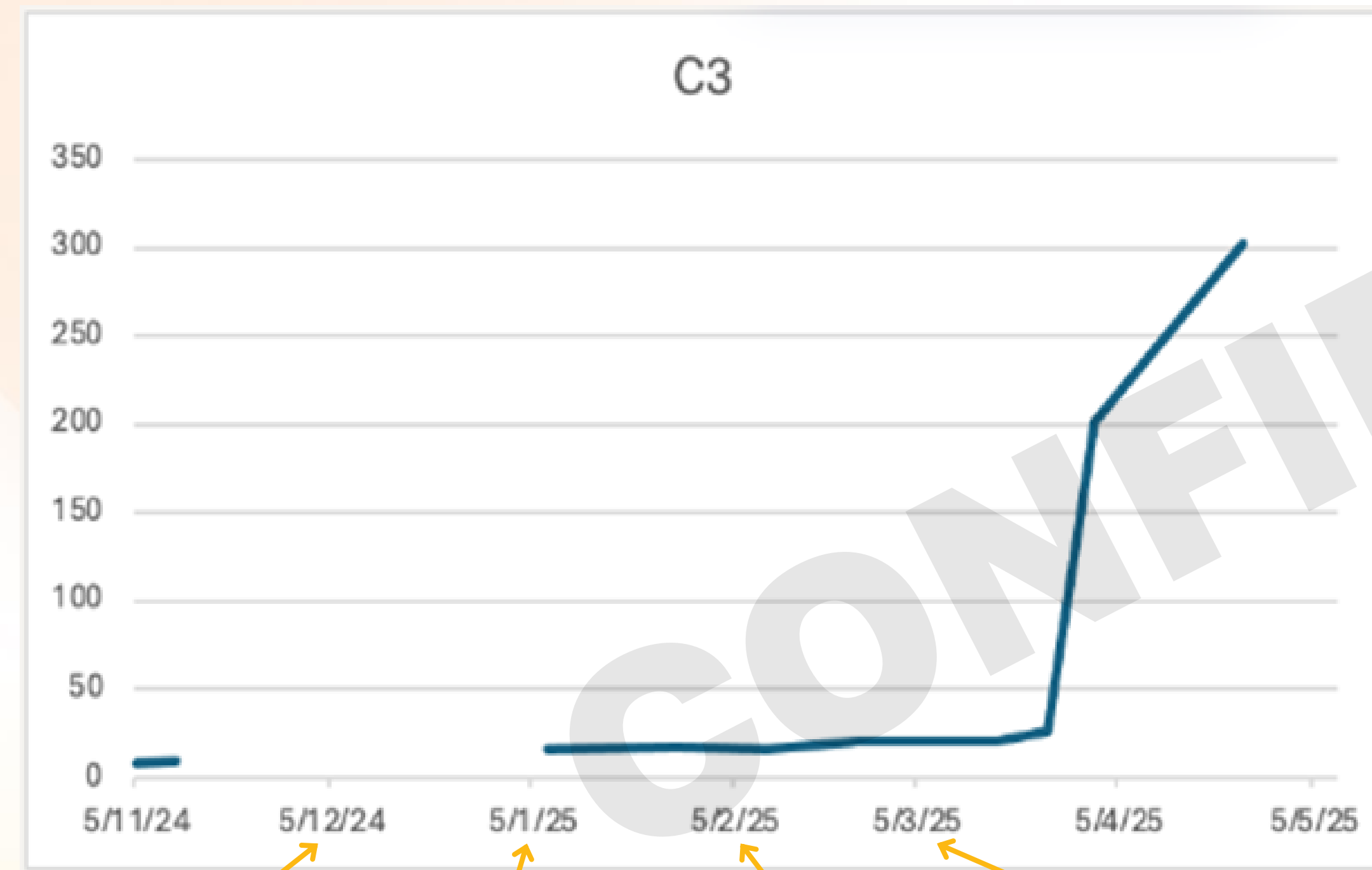
Marzo 2025

Inicio de **pegcetacoplán**
810 mg bisemanal (uso
compasivo)



Seguimiento tras inicio de pegcetacoplán

Mayo 2025 (4 semanas de tratamiento)

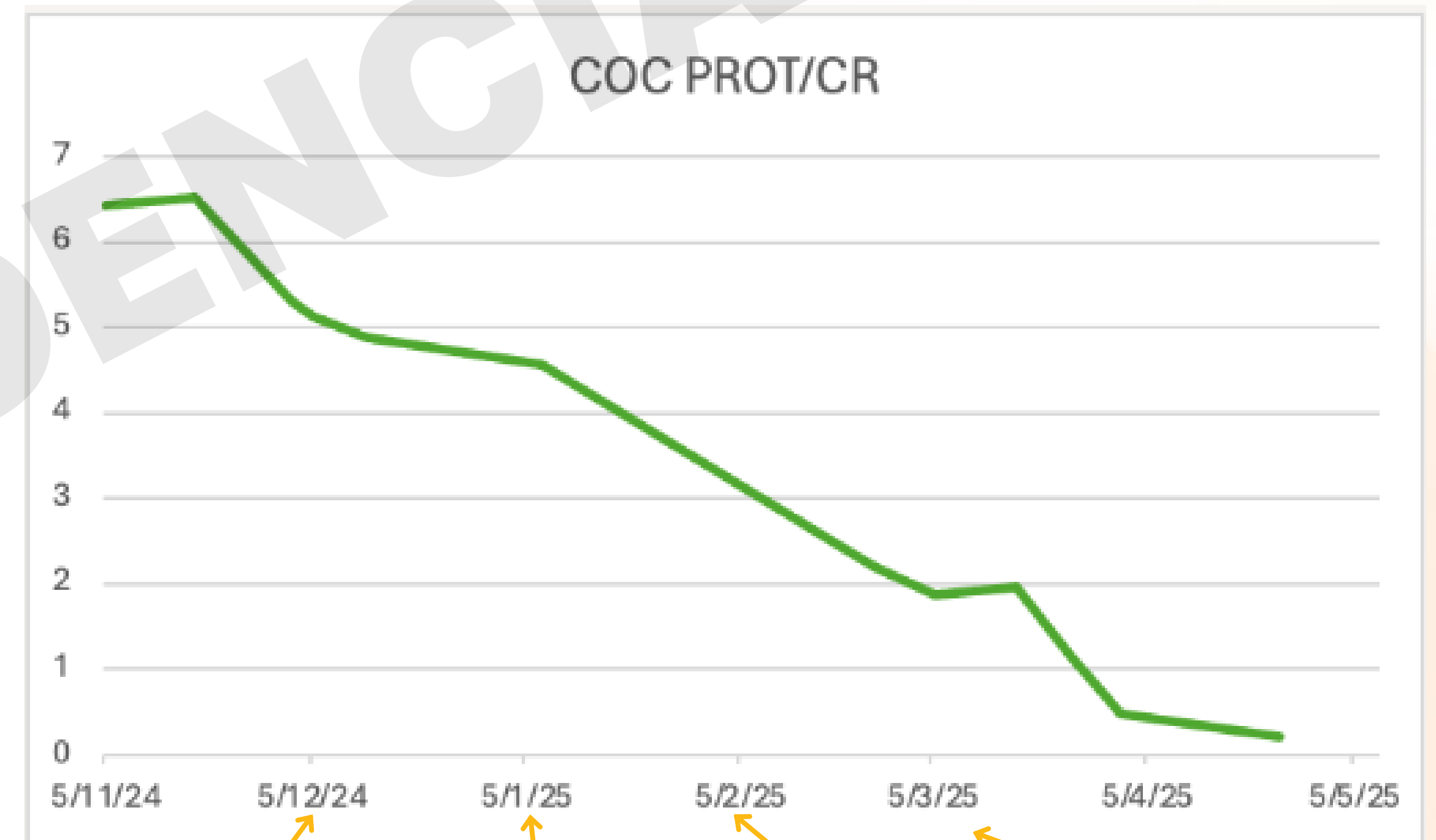


Prednisona

MMF

Tacrólimus

pegcetacoplán



Prednisona

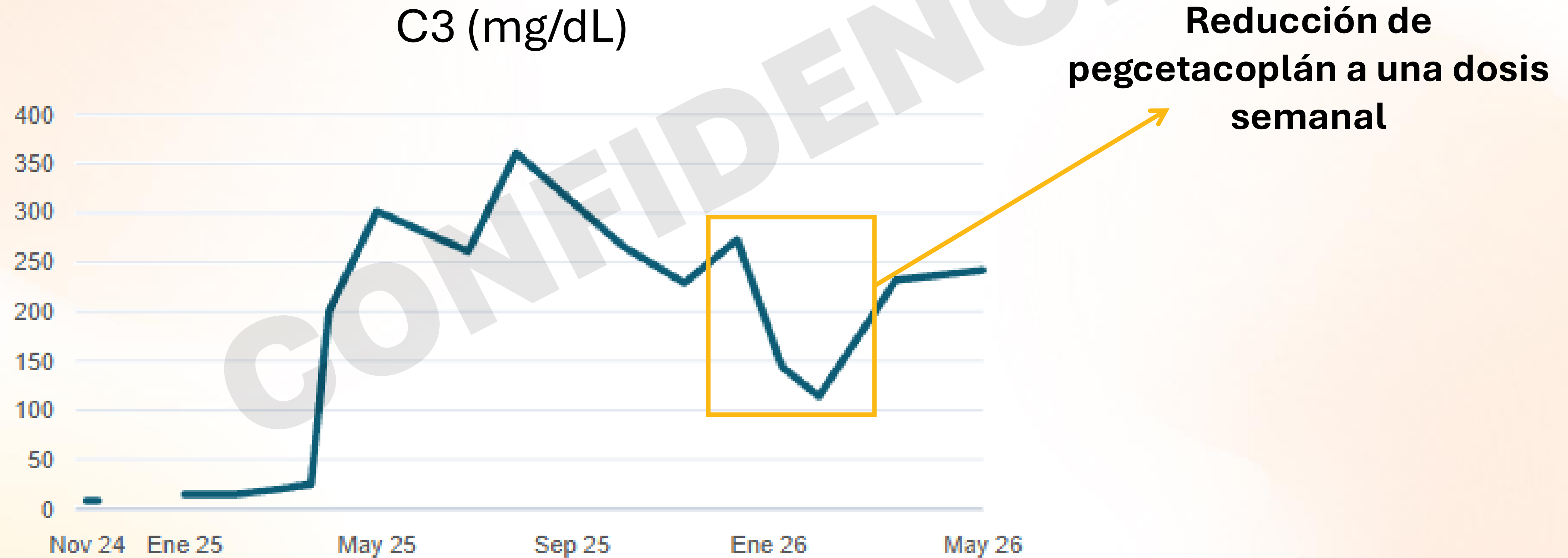
MMF

Tacrólimus

pegcetacoplán

Seguimiento tras inicio de pegcetacoplán

Mayo 2026 (14 meses de tratamiento)



Seguimiento tras inicio de pegcetacoplán

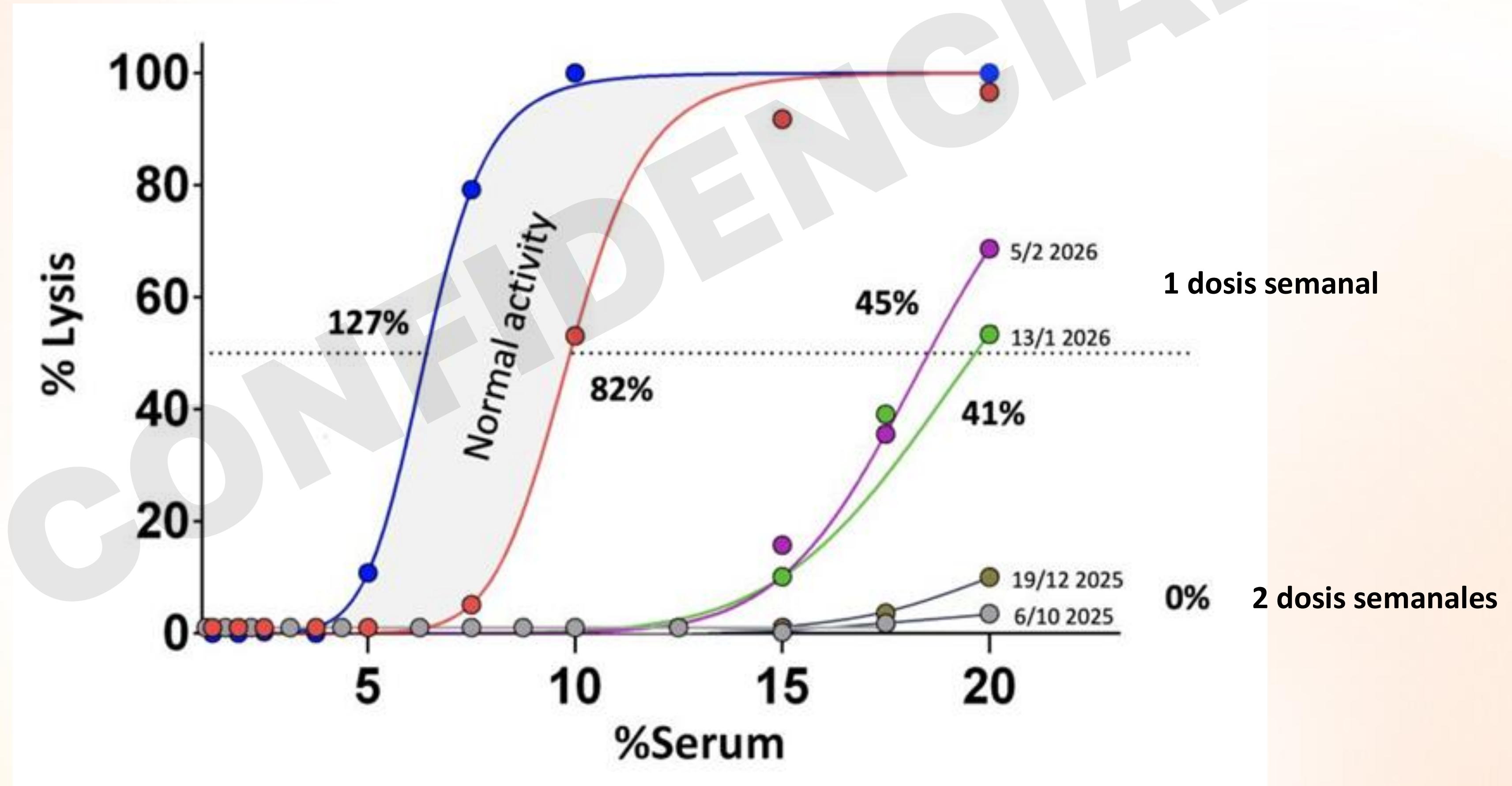
Muestra	Niveles C3 [rango normal 68-188 µg/dL]	C3dg [rango normal >150UA]	Niveles de C4 [rango normal 14-60 mg/dL]	Niveles de Properdina [rango normal 5-15 µg/mL]	Niveles de sC5b-9 [rango normal <118ng/mL]	AP50 [rango normal 127-82%]
27/01/2025	12	Pos.	13	4	1031	ND
06/10/2025	229	Neg.	14	ND	134	0%
19/12/2025	313	Neg.	17	17	191	0%
13/01/2026	154	Pos.	11	12	327	41%
04/02/2026	103	Pos.	3	ND	513	44%
25/03/2026	342	Neg.	12	ND	110	0%

1 dosis semanal

No difundir sin el permiso de la Dra. Marina Melgosa Peña

Seguimiento tras inicio de pegcetacoplán

Valoración de la actividad de la vía alternativa durante el tratamiento con pegcetacoplán



Y ahora, ¿hasta cuándo valoramos mantener el tratamiento?

Situación actual (junio 2026):

- Cr 0,51 mg/dL , TFGe/talla 129 mL/min/1,73m², niveles **C3 232 mg/dL** (VN 90-180), C4 normal. **Albuminuria residual 44mg/g Cr**, Prot/Cr 0,16 mg/gCr.
- No hematuria.
- **Realizada biopsia de control el 08 de junio de 2026, pendiente informe anatomía patológica.**
- **De momento, en tratamiento con pegcetacoplán 810 mg bisemanal.**



Conclusiones



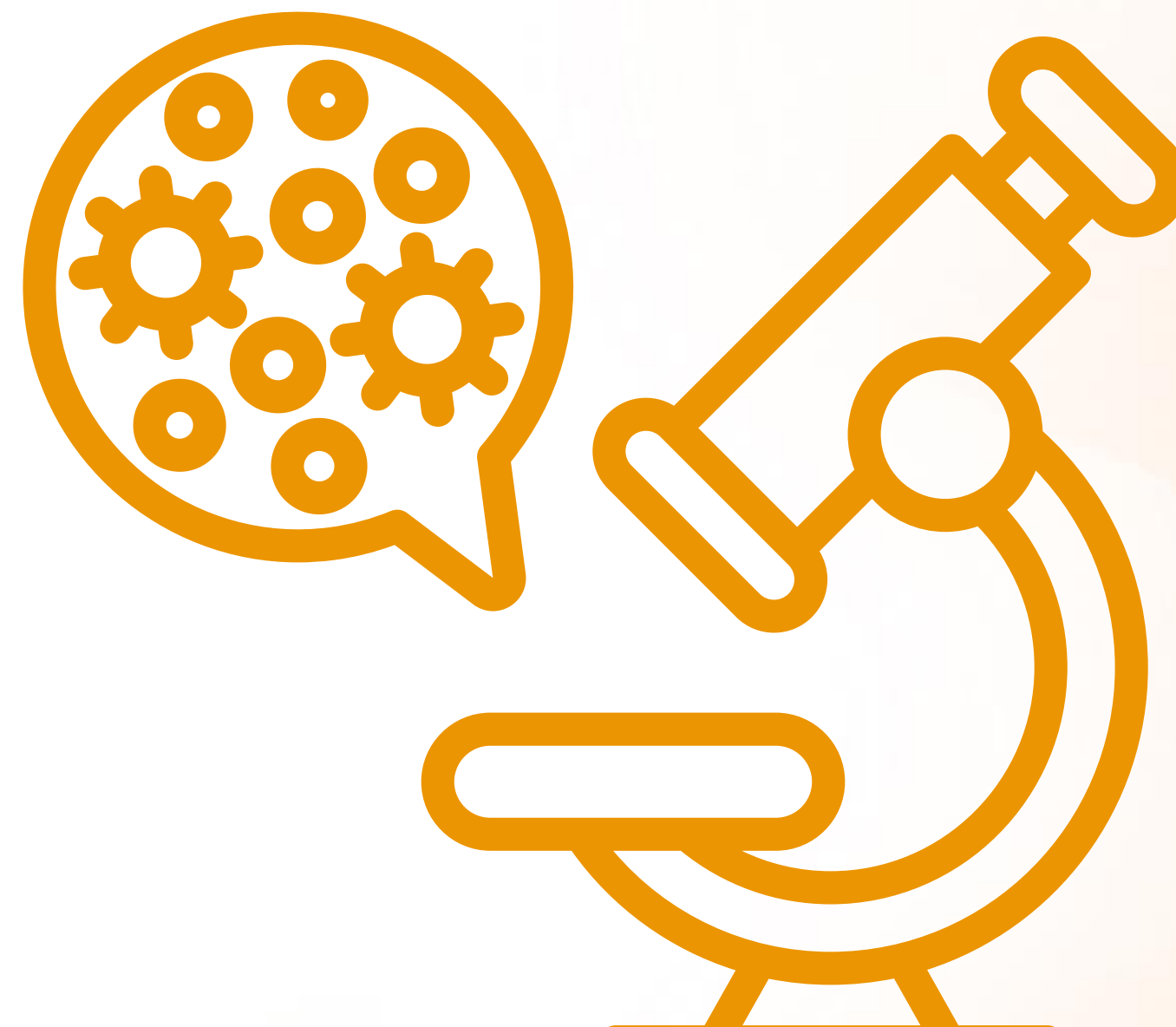
- El **estudio del complemento** es recomendable en glomerulonefritis membranoproliferativas refractarias. Identificar la variante en C3 y C3Nef cambió el curso clínico de nuestro paciente.
- El inicio del tratamiento con pegcetacoplán conduce a una **normalización de los niveles de C3 y C4**. Paralelamente, se observa la negativización de los biomarcadores de activación de la vía alternativa y una disminución marcada de los niveles del complejo terminal soluble sC5b-9.
- Tras la reducción de la dosis de pegcetacoplán, se observa un repunte de la actividad de la vía alternativa en el ensayo funcional, lo que sugiere una pérdida del bloqueo completo y una **dependencia dosis-respuesta del fármaco para mantener el control de la activación de la vía alternativa**.
- **¿Hasta cuándo tenemos que mantener el medicamento?** ¿Qué otros estudios serían necesarios?

“Si no fuera por la gran variabilidad
entre los individuos, la medicina sería
una ciencia exacta y no un arte”

William Osler (1849-1919)



Los grandes avances en medicina no solo curan enfermedades, transforman la forma en que entendemos la vida.





¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL