

Journal Pre-proof



Eculizumab en el tratamiento de dos casos de enfermedad anti-MBG

Candela Moliz Myriam León Beatriz Avilés Eugenia Sola Verónica López

PII: S0211-6995(26)00001-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2026.501485>

Reference: NEFRO 501485

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 28 July 2025

Accepted Date: 5 January 2026

Please cite this article as: Moliz C, León M, Avilés B, Sola E, López V, Eculizumab en el tratamiento de dos casos de enfermedad anti-MBG (2026), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2026.501485>

This is a PDF of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form. As such, this version is no longer the Accepted Manuscript, but it is not yet the definitive Version of Record; we are providing this early version to give early visibility of the article. Please note that Elsevier's sharing policy for the Published Journal Article applies to this version, see: <https://www.elsevier.com/about/policies-and-standards/sharing#4-published-journal-article>. Please also note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

TÍTULO: Eculizumab en el tratamiento de dos casos de enfermedad anti-MBG

TITLE: Two Cases of Anti-GBM Disease Treated with Eculizumab.

Authors:

Candela Moliz¹, Myriam León², Beatriz Avilés¹, Eugenia Sola¹, Verónica López¹.

¹ Nephrology Department. Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Instituto Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, RICORS2040 (RD21/0005/0012 and RD24/0004/0026), E-29010, Málaga, Spain.

² Pathology Department, Hospital Regional Universitario de Malaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, RICORS2040 (RD21/0005/0012 and RD24/0004/0026), E-29010, Málaga, Spain.

TÍTULO: Eculizumab en el tratamiento de dos casos de enfermedad anti-MBG

RESUMEN:

La enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) es una enfermedad autoinmune poco frecuente pero potencialmente mortal que se caracteriza por la presencia de una glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o hemorragia alveolar. Esta originada por autoanticuerpos dirigidos contra la cadena α -3 del colágeno tipo IV expresado en las membranas basales del riñón y el pulmón.

El tratamiento estándar incluye normalmente el intercambio plasmático, ciclofosfamida y corticosteroides. A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico renal sigue siendo muy pobre en muchos casos.

Estudios recientes han sugerido el papel patogénico de la activación del complemento en el daño renal de esta enfermedad. Eculizumab es un inhibidor terminal del complemento que se une a la proteína C5, bloqueando así la generación de los componentes proinflamatorios C5a y C5b-9. Esto proporciona una inhibición inmediata de las secuelas proinflamatorias y citotóxicas del sistema del complemento.

Aquí reportamos el uso exitoso de eculizumab en 2 pacientes con enfermedad anti-MBG.

TITLE: Eculizumab in the Treatment of Two Cases of Anti-GBM Disease

ABSTRACT:

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease is a rare but potentially life-threatening autoimmune disorder characterized by rapidly progressive glomerulonephritis and/or alveolar hemorrhage. It is caused by autoantibodies directed against the $\alpha 3$ chain of type IV collagen expressed in the basement membranes of the kidney and lung.

Standard treatment usually includes plasma exchange, cyclophosphamide, and corticosteroids. Despite all therapeutic efforts, renal prognosis remains very poor in many cases.

Recent studies have suggested a pathogenic role of complement activation in the renal damage associated with this disease. Eculizumab is a terminal complement inhibitor that binds to the C5 protein, thereby blocking the generation of the proinflammatory components C5a and C5b-9. This provides immediate inhibition of the proinflammatory and cytotoxic sequelae of the complement system. Here, we report the successful use of eculizumab in two patients with anti-GBM disease.

Palabras clave: anticuerpo antiMBG, enfermedad antiMBG, eculizumab.

Keywords: anti-GBM antibody, anti-GBM disease, eculizumab.

SUMMARY:

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) is a rare autoimmune but life-threatening disease caused by pathogenic autoantibodies targeting a well characterized autoantigen ($\alpha 3$ chain of type IV collagen) expressed in the basement membranes of the kidney and lung. It causes rapidly progressive glomerulonephritis and/or pulmonary hemorrhage (1).

Standard treatment normally includes the combination of plasma exchange, oral cyclophosphamide and corticosteroids. Despite all therapeutic efforts, renal prognosis remains very poor in many cases.

Recent studies demonstrated the pathogenic role of complement activation in renal damage of this disease. Eculizumab is a terminal complement inhibitor that binds to the human C5 complement protein, thus blocking the generation of proinflammatory C5a

and C5b-9. This provides an immediate inhibition of the proinflammatory and cytotoxic sequelae of the complement system.

Here, we report the successfully use of eculizumab in 2 patients with progressive anti-GBM disease.

PRESENTACIÓN DE CASOS:

CASO 1:

Mujer de 26 años que ingresa en planta de Medicina Interna por disnea, tos y hemoptisis de un mes de evolución. A su llegada, presentaba una presión arterial (PA) 106/65 mmHg, creatinina (CrS) 0,73 mg/dl y hemoglobina (Hb) 8,5 g/dl. Análisis de orina con sangre (+2) y proteínas (+2). Se realizó radiografía y TC de tórax que mostraron infiltrado alveolar difuso compatible con hemorragia alveolar. Con sospecha de vasculitis de pequeño vaso, se administró metilprednisolona (500 mg intravenoso durante 3 días) y se inició ciclofosfamida a dosis de 2,5 mg/kg intravenoso quincenal. Al quinto día, se obtuvieron anticuerpos anti-MBG positivos (título 28; negativo <10). En ese momento, solicitaron valoración por nuestro Servicio de Nefrología. Ese mismo día, se programó plasmaféresis diaria y biopsia renal, sin embargo, la paciente empeoró desde el punto de vista respiratorio, presentando insuficiencia respiratoria global que requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En UCI, fue necesario intubación orotraqueal. Se iniciaron sesiones de plasmaféresis y se aplicó nuevo pulso de metilprednisolona (500 mg durante 3 días). Además, se continuó con ciclofosfamida intravenosa (2,5 mg/kg cada 2 semanas, ajustado a función renal), y por la gravedad de la situación, a los quince días del ingreso en UCI, se asoció rituximab (2 dosis de 1g separadas de 15 días).

Pese a las medidas instauradas, la paciente empeoró, sin cese de la hemorragia alveolar y con deterioro progresivo de función renal hasta una de CrS a 4 mg/dl y oligoanuria que obligó al inicio de hemodiafiltración. Ante la refractariedad al tratamiento, se solicitó C5b-9 que resultó elevado, con C3 normal. Con esta situación, en la que no había mejoría a pesar de 20 sesiones de plasmaféresis, al mes del diagnóstico, se decidió administrar eculizumab (900 mg semanal). Tras su inicio, se produjo el cese de la hemorragia que permitió la extubación y mejoró la CrS y la diuresis, que favoreció la retirada de la hemodiafiltración. Tras 1 mes y medio de ingreso en UCI, la paciente pudo ser trasladada a planta de hospitalización donde la función renal mejoró progresivamente hasta casi normalizar. Finalmente se administraron 3 dosis semanales de eculizumab de 900 mg (figura 1).

En cuanto a la biopsia renal. Una vez en planta de hospitalización, tras la estabilización, se realizó la técnica, sin embargo, no se obtuvo muestra suficiente para establecer un

diagnóstico y/o datos de cronicidad mediante microscopía óptica, pero la inmunofluorescencia directa si mostró positividad lineal para IgG en la zona de la membrana basal y negatividad para C3, IgA, IgM, fibrinógeno, kappa y lambda. Se realizó inmunohistoquímica para C4d, que resultó positivo.

Como complicaciones, presentó neutropenia asintomática por rituximab y ciclofosfamida, resuelta con estimulantes de los granulocitos. Se administró profilaxis con valganciclovir y amoxicilina mientras se esperaba la vacunación.

CASO 2:

Varón de 29 años, fumador, que acude por disnea y hemoptisis de 2 semanas de evolución. A su llegada, presentaba una saturación de oxígeno al 70% que mejoró a 93-97% con VMASK al 50%. Analíticamente, destacaba una CrS 1,5 mg/dl y Hb 6,5 g/dl. Orina con sangre (+3), proteínas (+4) y numerosos cilindros hemáticos. Radiografía y TC de tórax con infiltrado alveolar difuso. Ante la sospecha de una vasculitis de pequeño vaso, se administró metilprednisolona (1000 mg intravenoso por 3 días) y ciclofosfamida (dosis 2,5 mg/kg intravenoso, ajustado a función renal). Al día 2 se obtuvieron anticuerpos anti-MBG positivos (13; negativo <10), ANCA negativo. Del resto de la analítica, destacaba C3 bajo con C4 normal. Se inició plasmaféresis diaria, recibiendo un total de 11 sesiones, hasta negativizar los anticuerpos anti-MBG y no signos de sangrado. Al día 12, sin presencia de sangrado, se realizó biopsia renal que mostró glomerulonefritis necrosante con semilunas en 12 glomérulos viables, sin datos de cronicidad. La inmunofluorescencia reflejó depósito lineal de IgG y C3, así como, kappa y lambda. De igual forma se solicitó C4d, que también resultó positivo (figura 2).

La evolución inicial resultó favorable, sin necesidad de hemodiálisis y pudiendo retirar oxigenoterapia. Dada la ausencia de sintomatología, se decidió completar tratamiento de inducción con ciclofosfamida intravenosa, dosis de 2,5 mg/kg, ajustada a función renal, de forma quincenal y ambulatoria. Posteriormente, al mes del inicio de tratamiento con ciclofosfamida, presentó deterioro progresivo de función renal hasta una CrS de 3,5 mg/dl, aumento de hematuria y proteinuria, así como mayor descenso de C3. Debido al empeoramiento analítico, y en base al consumo de complemento, se decidió añadir eculizumab. Se administraron 4 dosis semanales de 900 mg, junto con profilaxis antibiótica hasta obtener vacunación correcta. Finalmente, presentó mejoría bioquímica con normalización de la Crs y desaparición de la hematuria y proteinuria. (Figura 2)

DISCUSIÓN:

La enfermedad anti-MBG es una patología autoinmune rara pero potencialmente mortal, cuyo tratamiento estándar incluye plasmaféresis, corticosteroides y ciclofosfamida oral. En casos refractarios se ha usado rituximab (1). En hemorragia alveolar, la administración oral puede no ser viable, por lo que se puede hacer uso de ciclofosfamida intravenosa, siguiendo el protocolo de vasculitis ANCA (2).

En la enfermedad anti-MBG, es bien conocido el depósito lineal de IgG y C3, que tradicionalmente ha sugerido que el sistema del complemento debía tener una implicación en su patogenia (3). En modelos animales, Groggel et al, observaron que ratones modificados, con déficit de C6, presentaban menor proteinuria y elevación de Crs, lo que planteaba una implicación del complejo de ataque a la membrana en el daño renal (4). Sheerin et al, demostraron que ratones a los que les provocaban un déficit de C3 o C4, no solo presentaban menor proteinuria, si no que presentaban menor infiltración por neutrófilos o trombosis a nivel renal (5). En humanos, Rui Ma et al observaron una asociación entre el nivel sérico de C5b-9 y la elevación de Crs. Además, demostraron el depósito de C1q, factor B, properdina, C3d, C4d y C5b-9 a lo largo de la membrana basal glomerular de 10 pacientes con enfermedad anti-GBM (6). Así, no solo se ha postulado una activación de la vía clásica del complemento, sino que en los últimos trabajos también se plantea una implicación de la vía alternativa y de las lectinas en el daño renal.

Hasta donde hemos podido investigar, existen pocos casos publicados donde se haya empleado Eculizumab como tratamiento de la enfermedad antiMBG (7,8). Recientemente, Nithagon P et al. reportaron dos casos tratados con eculizumab, uno con recuperación y otro sin respuesta. Además de ello, describieron que existía un aumento de C5b-9, C3d y C4d en glomérulos y túbulos, lo que reforzaba la implicación del complemento en esta enfermedad (8).

En nuestro caso 1, el uso de eculizumab se planteó ante la ausencia de respuesta a la terapia estándar, junto con rituximab, y tras la sospecha de la activación del complemento por la elevación de C5b-9. En el caso 2, aunque no se pudo medir C5b-9, la presencia de depósito de C3 en la biopsia, el descenso de C3 sérico, junto con el deterioro progresivo de Crs y la hematuria, hicieron que se priorizara eculizumab sobre rituximab para intentar obtener una respuesta rápida y evitar la pérdida progresiva de función renal. Más aún, en ambos casos, se solicitó c4d en la biopsia renal, que resultaron positivos, orientando hacia una posible activación de la vía clásica o de las lectinas, qué en última instancia, provocarían la activación del complejo de ataque a la membrana que contribuiría al daño renal como se ha sugerido en los trabajos expuestos previamente.

En cuanto al esquema de tratamiento de eculizumab, se planteó un inicio rápido y corto en el tiempo, asumiendo una activación secundaria de la vía del complemento, como se ha postulado en otras enfermedades autoinmunes (9,10). De este forma, se decidieron,

4 dosis de inducción semanales de 900 mg, sin aplicar finalmente la cuarta dosis en el primer caso por la clara mejoría analítica (9).

En ambos casos eculizumab parece que fue capaz de frenar la cascada del complemento y la inflamación que estaba acelerando el declive de la función renal. Es posible que, en una enfermedad tan huérfana de tratamiento, este bloqueador de complemento pueda ser útil en casos refractarios, que no estén respondiendo a la terapia estándar. En cualquier caso, se necesitan más datos y estudios para poder establecer conclusiones.

Bibliografía:

1. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162-1172.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116.
3. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(3):445-450.
4. Groggel GC, Salant DJ, Darby C, Rennke HG, Couser WG. Role of terminal complement pathway in the heterologous phase of antiglomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int.* 1985;27(4):643-651.
5. Sheerin N, Springall T, Carroll M, et al. Protection against anti- glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3-and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol.* 1997;110:403-409.
6. Ma R, Cui Z, Hu SY, et al. The alternative pathway of complement activation may be involved in the renal damage of human anti-glomerular basement membrane disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e91250.
7. Sobotta M, Moerer O, Gross O. Case Report: Eculizumab and ECMO Rescue Therapy of Severe ARDS in Goodpasture Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:720949.

8. Nithagon P, Cortazar F, Shah SI, et al. Eculizumab and Complement Activation in Anti-glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(10):2713-2717.
9. Cavero T, Rabasco C, López A et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):466-474.
10. Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr, et al. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2024;106(3):369-391.

Figura 1. La imagen muestra la evolución del paciente del caso 1 durante su hospitalización, qué tratamiento recibió y como se modificó su creatinina sérica .

A lo largo de la hospitalización, recibió varios ciclos de choques de esteroideos, ciclofosfamida, rituximab y finalmente eculizumab. Se puede observar cómo tras Recibir eculizumab, hubo un claro descenso de creatinina sérica

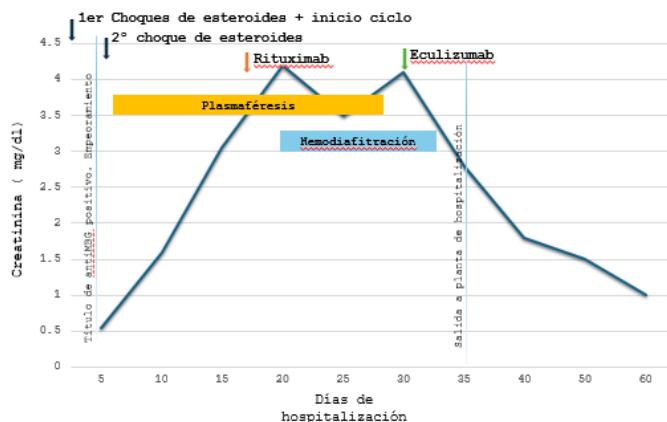


Figura 2. La imagen muestra la evolución del paciente del caso 2 durante su hospitalización, qué tratamiento recibió y como se modificó su creatinina sérica .

A lo largo de la hospitalización, recibió un ciclo de corticoides, ciclofosfamida y finalmente eculizumab. Se puede observar cómo tras recibir eculizumab, hubo un claro descenso de creatinina sérica

