

# Mujer de 24 años con diarrea, anemia, plaquetopenia, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda

Francisco Valdés Cañedo<sup>1</sup>, Mercedes Cao Vilariño<sup>1</sup>, Fernanda Arrojo Alonso<sup>2</sup>, Ángel Alonso Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

<sup>2</sup> Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. A Coruña

NefroPlus 2016;8(2):146-153

El caso fue presentado en la Web de Nefrología ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)), y durante 15 días se realizaron distintos comentarios, todos ellos de gran interés, a los que puede accederse en la Web de Nefrología, en el apartado correspondiente al número 2, volumen 8, 2016 de NefroPlus.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 24 años de edad, de profesión militar, sin antecedentes personales de interés excepto un primer embarazo sin complicaciones, que finalizó con un parto normal 15 meses antes de su ingreso. Su madre, de 55 años, fue diagnosticada a los 52 de enfermedad de Churg-Strauss sin afectación renal y su abuela materna falleció en hemodiálisis crónica por enfermedad renal terminal no filiada. No fuma ni consume alcohol o drogas. Desde hace 11 meses recibe anticonceptivos orales.

Siete días antes de su ingreso, después de un ejercicio físico intenso, presenta astenia, anorexia, náuseas y, 3 días más tarde, diarrea sin fiebre con cuatro deposiciones al día, líquidas y sin sangre, de 48 h de duración. A pesar del cese de la diarrea, su estado general no mejora, por lo que acude a su hospital de referencia donde se le objetiva oliguria e insuficiencia renal grave, hipertensión arterial, anemia y plaquetopenia. Fue tratada con fluidoterapia intravenosa (i.v.), trasfundida con una unidad de concentrado de hematíes y remitida a nuestro servicio.

Al ingreso, la paciente estaba consciente y orientada, pálida, sin disnea y toleraba el decúbito. La presión arterial fue de 170/110 mmHg, la temperatura de 36,5 °C, la frecuencia respiratoria de 12 resp/min y la frecuencia del pulso de 70 lat/min. La exploración neurológica fue normal y el fondo de ojo no mostró alteraciones. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal fueron normales. Había edemas pretibiales

ligeros. No se observaron adenopatías ni tampoco alteraciones en la piel ni en los pulsos periféricos.

Los datos analíticos iniciales más relevantes para el caso se recogen en la tabla 1. Posteriormente se comprobó que los ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y la serología para VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) eran negativos. El urocultivo fue negativo y el coprocultivo en medio enriquecido con sorbitol, tomado 5 días después del cese de la diarrea, mostró flora saprofitica normal. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal sin alteraciones. La ecografía renal evidenció unos riñones con ecoestructura y tamaño normales (12,3 cm el derecho y 12,5 cm el izquierdo). El resto de estudios de imagen (radiografía de tórax, ecografía abdominal y tomografía computarizada cerebral) fueron normales.

Fue tratada con plasmaféresis e infusión de plasma diarias, hemodiálisis en días alternos, amlodipino (10 mg/día), enalapril (40 mg/día) y doxazosina (8 mg/día). Después de 7 días de tratamiento, la situación de la paciente no mejoró. Mantuvo la plaquetopenia y necesitó de la administración de cinco unidades de concentrado de hematíes para controlar la anemia, continuó precisando diálisis y permaneció hipertensa. La tolerancia a la plasmaterapia no fue buena. En todas las sesiones se produjeron reacciones adversas en forma de exantema cutáneo y taquipnea, a pesar de la premedicación con esteroides y antihistamínicos. Finalmente, fue preciso suspender la sexta sesión por aparición de exantema cutáneo y broncoespasmo con la infusión de una pequeña cantidad de plasma. Por todo ello, al séptimo día del ingreso se decidió suspender la plasmaterapia, realizar un procedimiento diagnóstico e iniciar un nuevo tratamiento.

El procedimiento diagnóstico fue una biopsia renal que mostró hallazgos característicos de microangiopatía trombótica

## Correspondencia: Francisco Valdés Cañedo

Hospital Universitario de A Coruña.

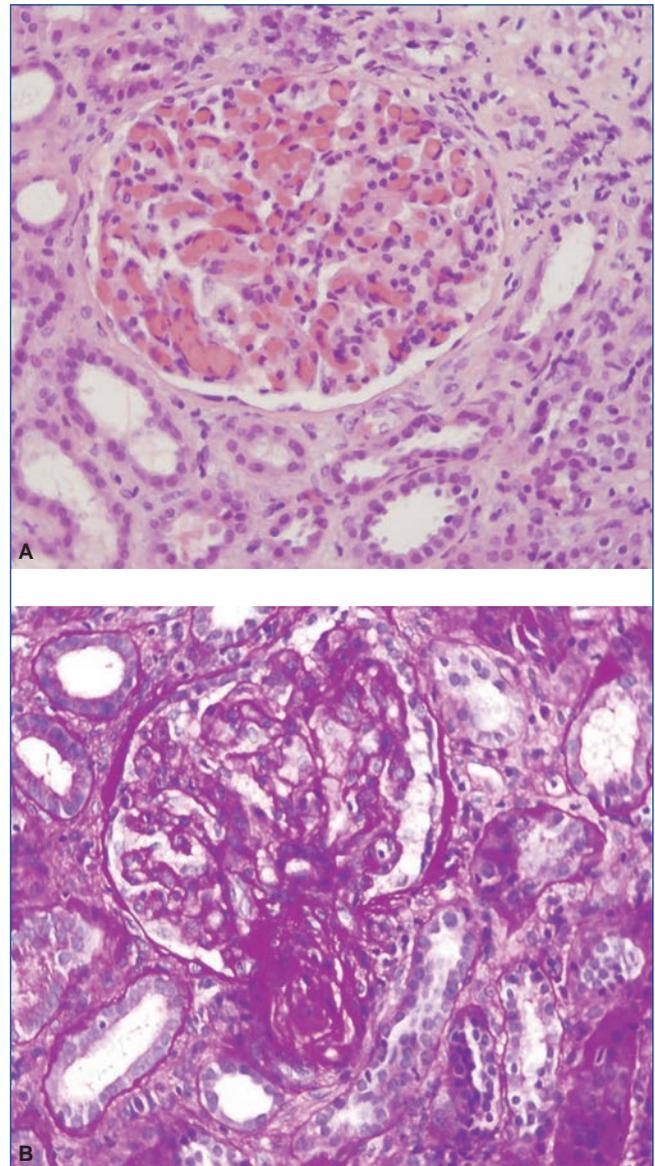
As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

franvalc@gmail.com

**Tabla 1. Datos de laboratorio**

Variable	Rangos de referencia	Valores al ingreso
Hematíes (10 <sup>6</sup> por µl)	3,7-5,1	2,6
Hematocrito (%)	36-45	23
Hemoglobina (g/dl)	12-16	7,7
Esquistocitos (%)	< 0,5 %	1,4 %
Leucocitos (por µl)	4.300-11.000	3.750
Plaquetas (por µl)	130.000-450.000	54.000
TP (segundo)	0,85-1,2	0,92
TPTA (segundo)	0,96-1,3	1,21
ADAMTS13 (% actividad)	> 50	91
Test de Coombs		Negativo
C3 (mg/dl)	79-152	89,2
C4 (mg/dl)	16-43	17,8
Bilirrubina total (mg/dl)	0,3-1,2	0,77
LDH (U/l)	225-450	2.950
Haptoglobina (mg/dl)	36-195	5,8
Urea (mg/dl)	10-50	233
Creatinina (mg/dl)	0,61-1,2	9,8
Calcio (mg/dl)	8,5-10,5	8,8
Fósforo (mg/dl)	2,4-4,4	6,7
Fosfatasa alcalina (U/l)	70-270	113
Sodio (mEq/l)	134-145	130
Potasio (mEq/l)	3,5-5,2	4,7
Cloro (mEq/l)	101-110	109
pH	7,35-7,45	7,30
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-42	30,8
Bicarbonato (mEq/l)	24-30	16
<b>Orina</b>		
pH	4,5-8	5
Proteínas (mg/dl)	0-13,5	150
Hematíes (por µl)	0-15	24.141
Leucocitos (por µl)	0-20	437

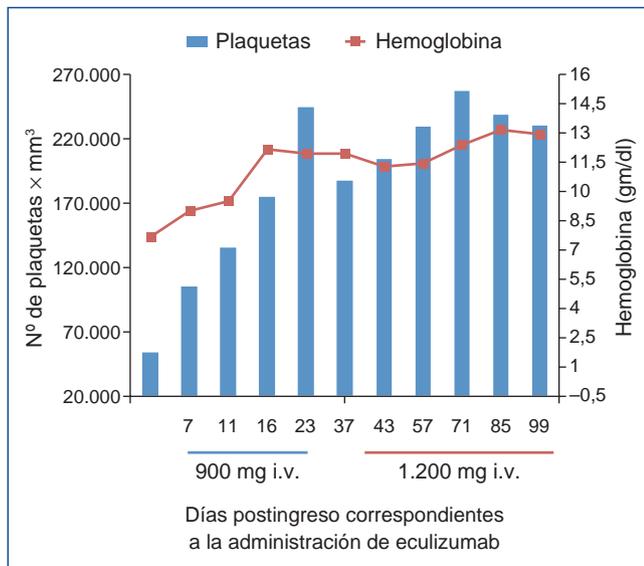
ADAMTS13: *A Disintegrin and Metalloproteninasa with ThromboSpondin type 1 motif, member 13*; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; TP: tiempo de protrombina; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.



**Figura 1. Biopsia renal.**

A) Hematoxilina-eosina. Glomérulo con incremento moderado de la celularidad y marcada congestión capilar. B) PAS. Ensanchamiento mesangial con flexuosidad isquémica y reduplicación de membranas basales. La arteriola muestra una marcada reducción de la luz, engrosamiento subintimal y trombosis.

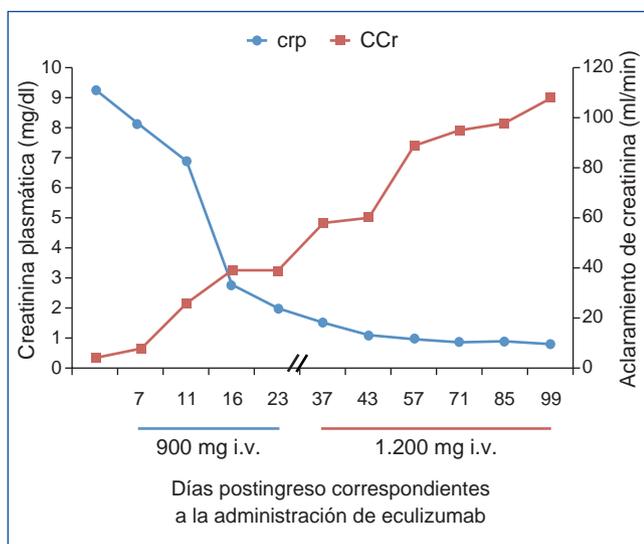
—MAT— (figura 1). El nuevo tratamiento con eculizumab 900 mg i.v. los días 7, 11, 16 y 23 del ingreso normalizó la lactatodeshidrogenasa (LDH) y la haptoglobina con la primera dosis, y las plaquetas y la hemoglobina después de la segunda (figura 2). La presión arterial se controló con la segunda dosis y la medicación antihipertensiva se suspendió al alta tras 24 días de ingreso. La función renal mejoró progresivamente, se pudo suspender la diálisis a partir de la segunda dosis y la creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina se normalizaron después de recibir otras seis dosis bisemanales de 1.200 mg i.v. de eculizumab en régimen ambulatorio (figura 3).



**Figura 2. Evolución del recuento plaquetario y de la concentración de hemoglobina después de la administración de eculizumab.**

El estudio genético y funcional de la paciente reveló una mutación (c.286+2T>G) en el gen de MCP (gen de MCP cofactor proteína, *CD46*), con disminución del 55 % de la expresión de la proteína en la superficie de los leucocitos, un cambio previamente descrito de significado incierto (c.1534+5G>T) en CFI y un haplotipo de riesgo en heterocigosis en CFH (tabla 2). El estudio en su madre mostró los mismos cambios en MCP y CFI que en la paciente.

El diagnóstico definitivo fue de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) mediado por el complemento, con componente familiar y asociado al uso de anticonceptivos orales.



**Figura 3. Evolución de la creatinina plasmática y del aclaramiento de creatinina después de la administración de eculizumab.**

## DISCUSIÓN

### Definición

El SHUa mediado por el complemento se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (AHM), trombocitopenia y daño renal agudo, que aparecen, cuando hay un factor desencadenante, en sujetos con alteraciones genéticas o adquiridas en el sistema del complemento<sup>1-4</sup>. Estos trastornos permiten la actividad incontrolada de C3 convertasa (C3bBb) de la vía alternativa del complemento en la superficie endotelial y la generación de C5a y C5-9b, que al inducir inflamación, daño en la membrana celular y activación de la vía de la coagulación causan una MAT<sup>4,5</sup>.

### Patogenia

El 60 % de los pacientes con SHUa son portadores de una o más anomalías genéticas o adquiridas del complemento<sup>1,3,6-8</sup>. Las mutaciones genéticas se traducen en pérdida de función de proteínas plasmáticas (CFH, CFI)<sup>9,10</sup> o de membrana (MCP, THMD)<sup>11,12</sup>, que interactúan para disociar a C3bBb o degradar a C3b en la superficie celular, o en ganancia de función de proteínas constituyentes de C3bBb (C3, CFB)<sup>13,14</sup>.

Las mutaciones más frecuentes son las que ocurren en la región C terminal de CFH (20-30 %), las de MCP con disminución de función o de expresión de proteína (10-15 %) y las de CFI (4-10 %), mientras que las mutaciones de C3 (2-10 %), THBD (3-4 %) y CFB (1-4 %) son más raras<sup>7,15</sup>. Algunos pacientes con SHUa son portadores de genes híbridos entre el de CFH y los de proteínas relacionadas con el complemento (CFHR1-5)<sup>16,17</sup>. Los anticuerpos anti-CFH son más frecuente en niños (25-50 %) que en adultos (5-10 %)<sup>18-20</sup> y pueden asociarse a deleciones homocigóticas en el gen de CFHR1, CFHR-3 y CFHR4, aunque también se han descrito con mutaciones en CFH, CFI, MCP, CFB o C3<sup>21-23</sup>.

La penetrancia, que se estima del 50 % entre sujetos portadores de anomalías del complemento, se incrementa si coexisten más de una mutación, si se combinan mutaciones y autoanticuerpos o en presencia de algunos polimorfismos de un único nucleótido o de haplotipos completos de CFH y MCP<sup>6</sup>.

El complemento podría estar implicado en algunos casos de SHU por *Escherichia coli* productora de toxina shiga (STEC), porque se ha observado que la toxina puede fijarse a CFH, interfiriendo con su función reguladora<sup>24</sup>. Se desconoce si el complemento puede jugar un papel en el SHUa asociado a mutaciones en diacilglicerol cinasa (DGKE)<sup>25,26</sup>. Estos pacientes presentan daño endotelial con expresión de ICAM-1 y factor tisular mediado por p36 MAPK<sup>27</sup>, pero se han encontrado casos en los que coexisten mutaciones en DGKE y en C3 o trombomodulina<sup>28</sup> y, recientemente, se ha descrito en una familia consanguínea una mutación en DGKE asociada al consumo de C3<sup>29</sup>. Tampoco se conoce el alcance que puede tener el hallazgo de un estudio en el que la mitad de los pacientes con SHUa compartía mutacio-

**Tabla 2. Resultados del estudio molecular y genético de componentes del complemento y factores reguladores de la actividad de la vía alternativa**

Variable	Rango de referencia	Valores paciente
C3 (mg/dl)	79-152	89,2
C4 (mg/dl)	16-38	17,8
Factor H (mg/dl)	12-56	11
Factor I (% control de referencia)	71-115	95
Expresión de MCP en PBLs* (%)	91-109	55
Autoanticuerpos antifactor H		Negativos
Gen de factor H		Haplotipo de riesgo en heterocigosis
Gen de factor MCP		Mutación patogénica (c.286+2T>G)**
Gen de factor I		Cambio de significado incierto (c.1534+5G>T)***

\*Leucocitos en sangre periférica.

\*\*Sustitución en la secuencia de ADN codificante de timina por guanina en el segundo nucleótido del intrón situado entre los nucleótidos 286 y 287.

\*\*\*Sustitución en la secuencia de ADN codificante de guanina por timina en el quinto nucleótido del intrón situado entre los nucleótidos 1534 y 1535.

nes en el complemento y en genes del sistema de coagulación, principalmente de plasminógeno<sup>30</sup>.

### Manifestaciones clínicas y evolución

El SHUa es una enfermedad muy rara. En Europa se estima una incidencia y una prevalencia de 0,11 y de 3,3 por millón de habitantes, respectivamente<sup>31</sup>. Afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes, aunque puede manifestarse en cualquier edad, y hacerlo en forma esporádica o familiar<sup>7,15</sup>.

Suele presentarse abruptamente, como evento único o como recidiva, después de un episodio desencadenante como infección, embarazo o exposición a drogas y se manifiesta con AHM, trombocitopenia y daño renal agudo, frecuentemente con hipertensión arterial por sobrecarga de volumen o afectación vascular. Otras veces, los pacientes evolucionan con anemia y trombocitopenia con función renal conservada, o con proteinuria, hipertensión y deterioro progresivo de la función renal<sup>2,32,33</sup>.

Las manifestaciones extrarrenales dependen del territorio vascular afectado. Son frecuentes las neurológicas, que incluyen irritabilidad, confusión, trastornos motores, convulsiones y coma. También son frecuentes las náuseas, los vómitos y la diarrea, y se han descrito casos con hepatitis, pancreatitis y hemorragia intestinal<sup>2</sup>. Las manifestaciones cardíacas consisten en enfermedad coronaria con infarto, muerte súbita, cardiomiopatía dilatada y estenosis y trombosis de vasos de mediano calibre

en fases tardías de la evolución<sup>34,35</sup>. También se han descrito casos con afectación pulmonar<sup>32</sup> o cutánea<sup>36</sup>.

Los datos de laboratorio muestran valores de hemoglobina habitualmente inferiores a 10 gm/dl, elevación de LDH y descenso de haptoglobina, en ocasiones hasta valores indetectables. El test de Coombs será negativo, excepto en los casos de infección por neumococo, y en el examen del frotis en sangre periférica se pueden encontrar esquistocitos en cantidades superiores al 1 %, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. La trombocitopenia, cuando se produce, es con frecuencia inferior a 150.000 plaquetas y los estudios de coagulación son normales. El daño renal se objetiva por incremento en los valores de creatinina y por descenso de la tasa de filtrado glomerular o por la presencia de proteinuria y hematuria microscópica. En algunos pacientes pueden encontrarse valores bajos de C3 o C4, aunque su normalidad o la de CFH, CFI, CFB no excluyen la enfermedad.

El análisis genético y funcional del sistema del complemento permite confirmar el diagnóstico y valorar la evolución y el pronóstico. El estudio es imprescindible en los familiares candidatos a donantes vivos para trasplante.

El pronóstico de los pacientes depende del componente del complemento afectado<sup>7,32,37</sup> y ha mejorado con el uso de plasmaterapia<sup>38</sup> y, sobre todo, de eculizumab. Previamente al uso de eculizumab se producía insuficiencia renal terminal o muerte en el 50-70 % de los casos con mutaciones en CFH, en el 60 % de

los que las presentaban en C3, en el 50 % de los pacientes con mutaciones en CFI, CFB y trombomodulina, en el 30-40 % de los portadores de anticuerpos antifactor H y en menos del 10 % en los pacientes con mutaciones en MCP<sup>1,39,40</sup>.

La recidiva en el trasplante ocurre en más de la mitad de los pacientes con alteraciones de los componentes plasmáticos y es menos frecuente (15-20 %) en los pacientes con alteraciones en MCP, porque la proteína se expresa con normalidad en las células del injerto<sup>6,41</sup>. La recidiva ensombrece el pronóstico del trasplante, ya que causa pérdida del injerto en el 92 % de los casos<sup>6</sup>. La mayor edad en la presentación de la enfermedad, un intervalo pequeño entre la entrada en diálisis y el trasplante, el uso de donantes vivos relacionados genéticamente y de anticalcineurínicos se han considerado como factores de riesgo de recidiva en el trasplante<sup>42</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El documento de consenso elaborado por el grupo español para el estudio del SHUa ofrece una excelente estrategia para el diagnóstico diferencial de las MAT en pacientes pediátricos y adultos<sup>31</sup>. En los adultos es esencial confirmar la AHMA, con o sin trombocitopenia, y evaluar el contexto clínico subyacente incluyendo la gravedad y la evolución del daño renal.

Siempre hay que descartar las enfermedades autoinmunes, la hipertensión maligna, la preeclampsia/HELLP, las infecciones, las neoplasias, los trasplantes de órganos sólidos o hematopoyéticos y el uso de fármacos que puedan inducir daño renal por mecanismos inmunes o por toxicidad dependiente de dosis. Para ello son imprescindibles la historia clínica exhaustiva, el examen físico completo y el uso de las pruebas diagnósticas más sensibles para descartar esos procesos.

Si el daño renal es mínimo o ausente, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es la primera opción. Cuando es grave y agudo hay que diferenciar entre PTT y SHU-STEPC. Una actividad de ADAMTS13 > 10 % descarta la PTT, mientras que el SHU-STEPC se excluye por la ausencia de afectación gastrointestinal y por la negatividad de los cultivos en medio de MacConkey para O157:H7, del serotipado específico o de las técnicas de PCR para genes de toxina shiga. La publicación de un caso de SHUa del adulto por déficit de cianocobalamina obliga a considerar este diagnóstico cuando se han descartado el resto de opciones<sup>43</sup>.

La biopsia renal rara vez es útil para diferenciar las MAT primarias o secundarias, pero puede utilizarse en casos de evolución atípica o para valorar la indicación de tratamiento continuado con plasmaterapia o eculizumab en pacientes con evolución prolongada, sin afectación hematológica y con deterioro grave de la función renal.

### TRATAMIENTO

El tratamiento convencional consiste en medidas de soporte y en plasmaterapia (plasmáferesis/infusión de plasma) comple-

mentada con inmunosupresión en los pacientes con anticuerpos anti-CFH. Las medidas de soporte incluyen las transfusiones de hematíes cuando la anemia es grave, y de plaquetas si hay riesgo de hemorragia o se realiza alguna intervención, el mantenimiento del volumen intravascular y del soporte nutricional, el control de la hipertensión y el uso de diálisis en caso necesario.

La plasmaterapia aplicada precozmente de forma intensiva y prolongada ha logrado disminuir la mortalidad y alcanzar tasas de remisión hematológica entre 25-88 % según la anomalía presente, pero su eficacia respecto a la función renal es más limitada, porque solo la mitad de los pacientes responden con recuperación o mejoría de la función renal<sup>15,38</sup>. Además, es ineficaz en los pacientes con alteraciones en MCP, por ser una proteína de membrana, y conlleva complicaciones como la necesidad de un catéter de uso prolongado, la depleción de factores de coagulación o las reacciones anafilácticas, que dificultan su uso continuado.

Para los pacientes con mutaciones en proteínas plasmáticas, como CFH, se han propuesto como soluciones definitivas el trasplante hepático, o el combinado hepático y renal para los que, además, presentan insuficiencia renal terminal. Del análisis de la veintena de casos reportados hasta la fecha se deduce que es imprescindible el uso de plasmaterapia o eculizumab en las fases iniciales del trasplante hasta que la función hepática sea operativa y, en cualquier caso, este tipo de trasplante debe realizarse en centros con experiencia acreditada, después de un cuidadoso balance individualizado de riesgos y beneficios del procedimiento y frente a la alternativa de tratamiento continuado con eculizumab<sup>44-47</sup>.

El tratamiento del SHUa ha cambiado con el uso de eculizumab, un anticuerpo IgG4/2 kappa monoclonal humanizado con alta afinidad por C5<sup>48</sup>. En adultos, a dosis de 900 mg i.v. semanales durante 4 semanas y de 1.200 mg i.v. cada 2 semanas, posteriormente, bloquea la producción de C5a y de C5-C9<sup>48,49</sup>. Fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) en 2011, sobre la base de los resultados obtenidos a las 26 semanas de seguimiento en dos estudios observacionales, prospectivos y abiertos, uno con pacientes con SHUa en evolución y refractarios a plasmaterapia, y otro con pacientes de larga evolución, con daño renal crónico y dependientes de plasmaterapia. Los resultados obtenidos con eculizumab en cuanto a abandono de plasmaterapia, normalización hematológica y mejoría de la función renal, sobre todo con su administración precoz, han sido confirmados en esos estudios a más largo plazo<sup>50,51</sup>, corroborados en otras series, en casos aislados, en una revisión sistemática<sup>49,52</sup> y, muy recientemente, en un estudio prospectivo pediátrico<sup>53</sup>. La eficacia de eculizumab también ha sido demostrada en la profilaxis<sup>54-57</sup> y en el rescate de las recidivas en el trasplante renal<sup>55,58-60</sup>. Sin embargo, la respuesta a eculizumab puede estar limitada en pacientes portadores de mutaciones en C5<sup>61</sup>.

El bloqueo de la vía terminal del complemento favorece la infección por gérmenes encapsulados. Por eso, es preceptiva la

vacunación frente a *Neisseria meningitidis* complementada con profilaxis antibiótica durante el efecto ventana o ininterrumpidamente mientras dure el tratamiento<sup>47,62</sup>. Por otra parte, el tratamiento continuado con eculizumab es muy costoso en términos monetarios<sup>49</sup> y, de momento, se desconocen los criterios y el tipo de monitorización necesarios para su discontinuación individualizada. Las sociedades científicas y los grupos de expertos han elaborado excelentes guías para la optimización de su uso<sup>49,31,47</sup>. Sin embargo, es preciso continuar investigando para

conseguir una metodología sensible y validada para monitorizar la actividad del complemento<sup>63-65</sup> y la discontinuación de eculizumab<sup>66,67</sup>, ya que los estudios en estas áreas son escasos y los resultados no son definitivos.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-87.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:1-30.
- Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología*. 2011;2:58-65.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:1847-8.
- Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwegs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods*. 2011;365:8-26.
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sánchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodríguez de Córdoba S, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:475-86.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554-62.
- Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005;14:703-12.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53:836-44.
- Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41:e84.
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362:1542-7.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:345-57.
- Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112:4948-52.
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:240-5.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-59.
- Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med*. 2006;3:e431.
- Valoti E, Alberti M, Tortajada A, García-Fernández J, Gastoldi S, Besso L, et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:209-19.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:555-63.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-7.
- Nozal P, López-Trascasa M. Autoanticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal. *Nefrología*. 2016;36:489-95.
- Jozsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*. 2008;111:1512-4.
- Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, De Córdoba SR, Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114:4261-71.
- Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010;115:379-87.
- Poolpol K, Orth-Holler D, Speth C, Zipfel PF, Skerka C, De Córdoba SR, et al. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. *Mol Immunol*. 2014;58:77-84.
- Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:377-84.
- Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45:531-6.

27. Bruneau S, Neel M, Roumenina LT, Frimat M, Laurent L, Fremeaux-Bacchi V, et al. Loss of DGKEpsilon induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood*. 2015;125:1038-46.
28. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, López L, Justa Roldán ML, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1611-9.
29. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Fremeaux-Bacchi V, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1408-14.
30. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:55-64.
31. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35:421-47.
32. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-400.
33. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36:399-420.
34. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:174-80.
35. Fuertes J, González AE, Oliver JM, Sobrino JA, Sánchez Sicilia L, Torre A. Miocardiopatía dilatada y síndrome hemolítico urémico. *Nefrología*. 1998;18:498-502.
36. Ardissino G, Tel F, Testa S, Marzano AV, Lazzari R, Salardi S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:652-5.
37. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013;13:663-75.
38. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325:398-403.
39. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-79.
40. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:88-99.
41. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35.
42. Ducloux D, Rebibou JM, Semhoun-Ducloux S, Jamali M, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Transplantation*. 1998;65:1405-7.
43. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoit JF, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:119-23.
44. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:940-9.
45. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol*. 2014;29:329-32.
46. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol*. 2016;31:759-68.
47. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:15-39.
48. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:2559-65.
49. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-57.
50. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-81.
51. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87:1061-73.
52. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013;3:e003573.
53. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016;89:701-11.
54. Pelicano MB, De Córdoba SR, Diekmann F, Saiz M, Herrero S, Oppenheimer F, et al. Anti-C5 as prophylactic therapy in atypical hemolytic uremic syndrome in living-related kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:e26-9.
55. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:3337-54.
56. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurznner R, Jungraithmayr TC, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:1746-8.
57. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1488-94.
58. Chatelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc*. 2010;42:4353-5.
59. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2012;5:28-30.

60. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:613-9.
61. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014;370:632-9.
62. Bouts A, Monnens L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1919-20.
63. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood.* 2014;124:1715-26.
64. Volokhina EB, Van de Kar NC, Bergseth G, Van der Velden TJ, Westra D, Wetzels JF, et al. Sensitive, reliable and easy-performed laboratory monitoring of eculizumab therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Immunol.* 2015;160:237-43.
65. Bu F, Meyer NC, Zhang Y, Borsa NG, Thomas C, Nester C, et al. Soluble c5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:968-9.
66. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:633-7.
67. Wetzels JF, Van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:342.