



Revisión

Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable

Elena Román^{a,*}, Santiago Mendizábal^a, Isidro Jarque^b, Javier de la Rubia^c, Amparo Sempere^b, Enrique Morales^d, Manuel Praga^d, Ana Ávila^e y José Luis Górriz^e

^a Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2016

Aceptado el 14 de enero de 2017

Palabras clave:

Microangiopatías trombóticas secundarias
Activación del complemento
Eculizumab

R E S U M E N

El conocimiento del papel del complemento en la patogenia del síndrome hemolítico urémico atípico y otras microangiopatías trombóticas (MAT) ha fomentado el desarrollo de la terapia anticomplemento con eculizumab más allá de su indicación original en la hemoglobinuria paroxística nocturna y en el síndrome hemolítico urémico atípico. La evidencia científica demuestra un estrecho límite entre MAT primarias y secundarias con activación del complemento subyacente en ambas. Por ello, el control del complemento se convierte en una diana terapéutica. El uso de eculizumab en MAT secundarias contempla 2 escenarios: diagnóstico diferencial difícil entre MAT primaria y secundaria (incluidos cuadros clínicos incompletos) o daño por complemento en procesos distintos, donde se demuestra la eficacia del tratamiento. Esta revisión es una síntesis de la evidencia científica sobre el papel de la activación del complemento en la fisiopatología de las MAT secundarias y la eficacia de la terapia anticomplemento en MAT asociadas a embarazo, fármacos, trasplante, rechazo humoral, enfermedades sistémicas y glomerulonefritis. La experiencia es aún limitada, pero la respuesta a eculizumab en pacientes con MAT secundarias graves y refractarias al tratamiento convencional abre una puerta a la investigación de la terapia anticomplemento como nueva opción terapéutica.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eroman@comv.es (E. Román).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.006>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Secondary thrombotic microangiopathy and eculizumab: A reasonable therapeutic option

ABSTRACT

Keywords:

Secondary thrombotic microangiopathies
Complement activation
Eculizumab

Understanding the role of the complement system in the pathogenesis of atypical haemolytic uraemic syndrome and other thrombotic microangiopathies (TMA) has led to the use of anti-complement therapy with eculizumab in these diseases, in addition to its original use in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome. Scientific evidence shows that both primary and secondary TMAs with underlying complement activation are closely related. For this reasons, control over the complement system is a therapeutic target. There are 2 scenarios in which eculizumab is used in patients with TMA: primary or secondary TMA that is difficult to differentiate (including incomplete clinical presentations) and complement-mediated damage in various processes in which eculizumab proves to be efficacious. This review summarises the evidence on the role of the complement activation in the pathophysiology of secondary TMAs and the efficacy of anti-complement therapy in TMAs secondary to pregnancy, drugs, transplant, humoral rejection, systemic diseases and glomerulonephritis. Although experience is scarce, a good response to eculizumab has been reported in patients with severe secondary TMAs refractory to conventional treatment. Thus, the role of the anti-complement therapy as a new treatment option in these patients should be investigated.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La investigación del complemento en la patogenia del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y otras microangiopatías trombóticas (MAT) ha fomentado el desarrollo de la terapia anticomplemento. Eculizumab, primer anticuerpo monoclonal que bloquea el componente C5 del complemento, está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y el SHUa. Su eficacia en riñón nativo y en trasplante renal destacó la importancia de la activación del complemento en SHUa, prototipo de enfermedad por alteración primaria del complemento. Sin embargo, el diagnóstico y clasificación académica por exclusión de distintas etiologías e identificación de variantes genéticas pronto se complica ante la evidencia de situaciones en las que convergen distintas formas de MAT y la necesidad de diseñar categorías centradas en la patogenia y tratamiento.

Las primeras experiencias que amplían la indicación original de eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna y el SHUa parten de la evidencia científica del estrecho límite entre MAT primarias y secundarias¹. Tres conceptos modifican la visión clásica de la MAT: la activación de complemento primaria o secundaria, el solapamiento entre distintas entidades clínicas y la disfunción endotelial como clave patogénica.

La MAT es un proceso complejo, derivado del desequilibrio entre inmunidad, coagulación y complemento, alterado por factores precipitantes (predominantes en MAT secundarias) en pacientes predispuestos por múltiples determinantes genéticos (dominantes en SHUa) (fig. 1).

La activación local (SHUa, isquemia/reperusión) o sistémica del complemento, causa de lesión endotelial (rechazo humoral, glomerulonefritis C3 [GNC3], recidiva de nefropatía

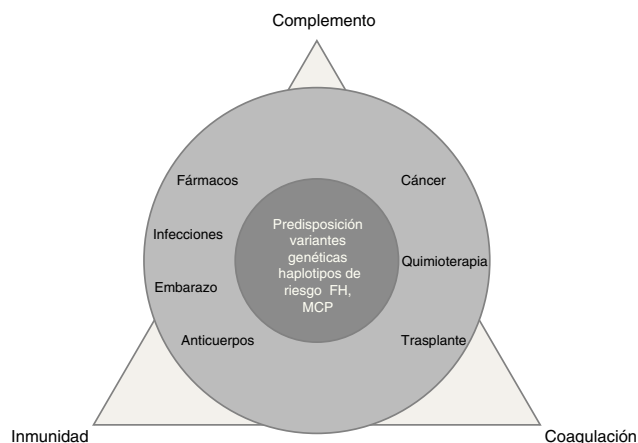


Figura 1 – Elementos de la MAT, proceso complejo multifactorial.

postrasplante) está presente en la MAT de forma primaria o secundaria. La demostración de la activación del complejo efector terminal (C5b-9) en MAT secundarias convierte al complemento en diana terapéutica y es la base del tratamiento con eculizumab² en 2 escenarios: situaciones de diagnóstico diferencial difícil entre MAT primaria y secundaria y entidades con activación de vía terminal de complemento con o sin trombosis microvascular:

- MAT de difícil diagnóstico:
 - Desencadenada por infecciones (tabla 1)
 - Asociada a fármacos (tabla 1)
 - Asociada a glomerulonefritis

Tabla 1 – Pacientes con condiciones amplificadoras del complemento tratados con eculizumab

MAT secundaria	Resultado
<i>Inducida por fármacos:</i>	
Doxorrubicina	Mejoría de la función renal ¹³⁸
Gemcitabina	Mejoría de la función renal ¹³⁹
Mitomicina	Remisión renal y hematológica ¹⁴⁰
STEC-SHU	Remisión renal y neurológica ¹⁴¹
STEC-SHU y mutación en el gen CFH	Remisión hematológica, renal sin diálisis ni RP ¹⁴²
PTT resistente a RP, vincristina, esteroides y rituximab	Tratamiento con eculizumab, RP y esteroides ¹⁴³
	Remisión hematológica, renal y neurológica ¹⁴³
Deficiencia de cobalamina	Eculizumab antes del diagnóstico ¹⁴⁴

PPT: púrpura trombótica trombocitopénica; RP: recambio plasmático; STEC-SHU: síndrome hemolítico urémico inducido por la infección de *E. coli* productora de toxina Shiga.

- En enfermedades sistémicas (vasculitis, lupus, esclerodermia, etc.)
- En el embarazo y posparto
- Hipertensión arterial maligna (HTAM)
- De novo, postrasplante de órgano sólido (MAT-TOS).
- Daño microvascular con activación de complemento:
 - MAT en trasplante de progenitores hematopoyéticos (MAT-TPH)
 - Rechazo mediado por anticuerpos (RMA)
 - Daño por isquemia/reperfusión
 - Púrpura trombótica trombocitopénica refractaria
 - Nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos.

El paciente con MAT se identifica rápidamente en la práctica clínica, pero es difícil saber la causa. El tiempo que transcurre entre la sospecha diagnóstica y la certeza puede incidir negativamente en la eficacia del fármaco si la decisión terapéutica se demora. Los estudios genéticos y moleculares del complemento tienen valor pronóstico y estratégico a largo plazo, pero no para la indicación precoz, decisiva para preservar la función renal. La MAT es un proceso catastrófico y letal para el endotelio que conduce a daño renal y sistémico independientemente de su causa, con limitada respuesta a terapia convencional. Prueba de ello es que ensombrece el pronóstico y la supervivencia del paciente en todas las situaciones en las que complica la enfermedad de base: posparto, trasplante renal y TPH, HTAM, enfermedades autoinmunes o glomerulopatías.

El objetivo de esta revisión es aportar la evidencia científica actual sobre el tratamiento de las MAT secundarias y el manejo de estos pacientes desde una perspectiva terapéutica emergente y prometedora.

Microangiopatías trombóticas en enfermedades sistémicas

Existen casos de MAT asociados a gran variedad de enfermedades sistémicas con solapamiento entre entidades y mutaciones del complemento hasta en un 33% de los

pacientes con SHU asociado a enfermedades autoinmunes^{3,4}. La presencia de diversos componentes del complemento en las biopsias renales plantea su papel patogénico, y la respuesta a eculizumab indica que la desregulación del complemento de base no genética puede desempeñar un papel importante y ser una posible diana terapéutica.

Vasculitis de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

El concepto de vasculitis pauciumunes está cambiando por el hallazgo de depósitos electrodensos en biopsia renal hasta en el 54% de los casos. En algunos pacientes con vasculitis de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positiva se han encontrado componentes del complemento en los depósitos glomerulares (C3, C4, C1q, factor B, properdina y complejo de ataque de membrana) asociados con peor pronóstico renal⁵. La MAT en la biopsia renal asociada con vasculitis no es infrecuente (13,6%), especialmente en los casos graves y de peor curso evolutivo⁶. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la vía alternativa del complemento tiene un papel primordial en la patogenia de las vasculitis⁷. Estudios experimentales con un antagonista del receptor C5a (CCX168) muestran un claro efecto beneficioso sobre la evolución de la afectación renal⁸. Por tanto, el uso de fármacos que bloqueen el complemento podría ser una alternativa terapéutica en estos pacientes.

Lupus eritematoso sistémico

Numerosas observaciones clínicas señalan la importancia del complemento en la nefropatía lúpica (NL) y la traducción histológica es la lesión característica conocida como «full house», con depósito de inmunoglobulinas y complemento⁹ que juegan un doble papel en la patogenia de NL. Los componentes de la vía clásica (C1q, C2, C4) tienen un papel protector, facilitando la apoptosis de los inmunocomplejos del lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que factores finales (C5 a C9) promueven inflamación y daño tisular a través de la generación de anafilotoxinas (C5a) y la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9)¹⁰. Un estudio experimental reveló el papel del déficit del factor H como potenciador del desarrollo de la NL con una presentación clínica e histológica más agresiva¹¹. La coexistencia histológica de NL y MAT confiere peor pronóstico renal¹². Song et al. encontraron MAT en el 24,3% de las biopsias renales con NL en un estudio retrospectivo. Estos pacientes tuvieron datos clínicos e histológicos más severos respecto al grupo sin MAT, lo que supone un factor de riesgo para la evolución de la función renal¹³. Estudios experimentales y clínicos han mostrado que la activación del complemento es esencial en la patogenia de la MAT y del LES, por lo que el uso de bloqueantes del complemento podría ser una terapia prometedora¹⁴. El tratamiento con eculizumab ha mostrado seguridad y buena tolerancia en estudios en fase I en pacientes con LES; desafortunadamente, no han continuado con estudios en fase II o III^{15,16}. Sin embargo, 5 pacientes en la literatura, resistentes al tratamiento inmunosupresor habitual para NL (2 asociado a SAFC), responden positivamente al tratamiento con eculizumab (tabla 2)^{10,17,18}.

Tabla 2 – Pacientes tratados con eculizumab en enfermedades sistémicas

Edad en años	Forma clínica	Tratamiento previo	Dosis de eculizumab	Tiempo de administración	Evolución
4 ¹⁰	LES IVG	E + PF + CFM oral + CsA + RTX	5 dosis (300 mg) sm y después (20 mg/kg) quincl	18 meses	RC
24 ¹⁷	LES III-IV + TMA	E + CFM iv (6 meses) + PF + diálisis	1.200 mg quincl	6 meses	RP (CrS 1,6 mg/dl) sin datos de MAT
14 ¹⁸	LES IVG (A)	E + CFM iv (6 meses) + RTX (2 dosis) + MMF + TAC	4 dosis (1.200 mg) sm y 2 dosis (1.200 mg) quincl	2 meses	RP con recuperación de función renal y descenso de proteinuria
28 ¹⁹	SAFC + LES	E + PF + Ig + ACO + antiagregación + CFM iv + RTX	6 dosis (600 mg) sm y dosis quincl (1.200 mg) 12 meses y dosis (600 mg) mensual	>36 meses	RC
36 ²⁰	SAFC	E + PF + CFM iv + ACO + diálisis	4 dosis (900 mg) sm y 1.200 mg quincl	ND	Recuperación función renal (CrS 1,6 mg/dl) y secuelas neurológicas
30 ²¹	SAFC + LES	E + PF + RTX (2 dosis) + ACO + Ig + PF + diálisis	4 dosis (900 mg) sm y 5 dosis (1.200 mg) quincl	3 meses	Remisión de síntomas SAFC y permanece en diálisis
47 ²²	SAFC	E + PF + Ig + ACO + RTX (3 dosis) + diálisis	2 dosis (900 mg) sm y dosis (1.200 mg) quincl	16 meses	Recuperación de SAFC y permanece en diálisis

ACO: anticoagulación oral; CFM: ciclofosfamida; E: esteroides; Ig: inmunoglobulina; iv: intravenosa; LES: lupus eritematoso sistémico; MMF: micofenolato mofetil; ND: sin datos; PF: plasmaféresis; quincl: quincenales; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico; sm: semanal; RTX: rituximab; TAC: tacrolimus.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una variante del síndrome antifosfolípido (<1%) caracterizada por trombosis sistémica y desarrollo de un fracaso multiorgánico con elevada morbimortalidad y difícil tratamiento. Diversos autores han señalado que la activación incontrolada del complemento puede iniciar y amplificar los fenómenos característicos del SAFC, como la activación de endotelio, el factor de expresión de los monocitos y la agregación plaquetaria, unido a los hallazgos histológicos propios de la MAT¹⁹. El tratamiento abarca desde la anticoagulación hasta la terapia inmunosupresora (esteroides o ciclofosfamida), inmunoglobulinas y plasmaféresis. El uso de terapias que bloqueen el complemento puede ser una opción terapéutica, especialmente en pacientes refractarios al tratamiento habitual²⁰. En la literatura 8 casos de SAFC, 4 trasplantados y 4 no trasplantados, han sido tratados exitosamente con eculizumab (tablas 2 y 3)¹⁹⁻²⁷.

Hipertensión arterial maligna

La HTAM es un cuadro clínico caracterizado por marcada elevación de la presión arterial y retinopatía hipertensiva grado III o IV. Recientemente se ha propuesto modificar esta definición por hipertensión severa con daño multiorgánico²⁸. Esta entidad puede acompañarse de MAT con una frecuencia estimada del 5-20%^{29,30}. Entre las hipótesis sobre la presencia de MAT en HTAM encontramos: hiperestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (valores elevados de aldosterona como principal factor humoral mediador de la MAT)³¹, factores genéticos como el genotipo TT de angiotensinógeno M235T y valores disminuidos del ADAMTS13 en pacientes con

HTAM y MAT^{32,33}. Por otro lado, hasta un 15% de los pacientes con MAT presentan HTAM. Es fundamental distinguir estas entidades, pues el tratamiento es diferente³⁴. Algunos datos clínicos pueden orientar el diagnóstico diferencial a favor de una HTAM con MAT, como la historia previa de hipertensión, una presión arterial excesivamente elevada con deterioro de la función renal y trombocitopenia leve o persistente a pesar de controlar la presión arterial³⁵.

Microangiopatías trombóticas en la glomerulonefritis

Las glomerulopatías C3 (C3G) constituyen una entidad cuyas características clínicas, patogénicas y evolutivas han sido perfiladas en los últimos años. Su definición se basa en la presencia de depósitos intensos, aislados o claramente predominantes de C3 en la inmunofluorescencia^{36,37}. Se distinguen 2 tipos: GNC3 y enfermedad por depósitos densos; esta última, caracterizada por depósitos intensamente osmiofílicos, en forma de cinta, a lo largo de la membrana basal³⁶. La patogenia de las C3G consiste en una activación anómala de la vía alternativa del complemento por mutaciones en los genes que codifican factores del complemento o proteínas reguladoras (factores H, I, CD46), o por autoanticuerpos contra estos factores reguladores³⁶⁻³⁸.

Diversos estudios han mostrado que el espectro de mutaciones genéticas y autoanticuerpos asociados a C3G es muy similar al de pacientes con SHUa³⁶⁻³⁸. Se postula que en C3G la disregulación del complemento se produce en fase fluida, lo que causa el acúmulo de los productos de la degradación del complemento en los capilares glomerulares, mientras que la activación del complemento en el SHUa afecta

Tabla 3 – Utilización de eculizumab en MAT postrasplante de órgano sólido

Desencadenante	N	Duración del tratamiento	Resultado	Comentario
SAFC ²⁴	3	Continúan (1-4 años)	Estabilidad de función renal. Sin episodios de SAFC	Profilaxis de SAFC catastrófico. Inicio en el trasplante
SAFC ²⁵	1 (RP)	5 semanas	Resolución de la MAT y normalización de función renal a los 6 meses	Tratamiento de MAT 2.ª a SAF en el postrasplante
SAFC ²⁶	3 (RP)	3-12 meses	Resolución de la MAT y normalización de función renal	Respuesta rápida. Tras 2.ª dosis de eculizumab: resolución de MAT
SAFC ²⁷	1	7 meses	Resolución de la MAT	Lenta desaparición de MAT histológica
MAT postrasplante renopancreático ¹⁰²	1 (RP, reducción/retirada ICN)	2 semanas	Resolución de la MAT	Cese de diálisis tras la 1.ª dosis de eculizumab
MAT postrasplante cardíaco ¹⁰⁵	1 (RP, reducción/retirada ICN)	2 meses	Resolución de la MAT	Cese de diálisis, mejoría en función miocárdica y de alteraciones neurológicas
Trasplante intestinal (5) y hepático (2) ¹⁰³	7	4-107 semanas	Resolución de la MAT	Cese de diálisis en 3 de 4 pacientes
MAT postrasplante ¹⁰⁴	1 (RP, reducción/retirada ICN)	4 semanas	Resolución de la MAT	Respuesta tras 1.ª dosis de eculizumab, tras RP prolongado (18 sesiones)
MAT por ICN ¹⁰¹	1 (RP, reducción/retirada ICN)	Una semana	Resolución de la MAT	
MAT asociada a CMV ⁸⁸	1 (RP)	3 meses	Resolución de la MAT	

CMV: citomegalovirus; ICN: inhibidor de la calcineurina; MAT: microangiopatía trombótica; RP: recambio plasmático; SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico.

principalmente a superficies celulares (endotelio) y provoca una MAT grave^{36,38-40}.

Los motivos por los que unos pacientes con determinada mutación genética presentan SHUa y otros C3G se conocen solo parcialmente^{39,40}. No obstante, en la literatura se han descrito casos de SHUa/MAT y C3G como procesos coincidentes⁴¹ en un mismo paciente^{39,42-44}, MAT en pacientes previamente diagnosticados de C3G⁴² y otros, que desarrollaron SHUa/MAT tras un trasplante renal^{43,44} y cuya causa de insuficiencia renal terminal había sido C3G.

El tratamiento de la C3G es controvertido. Aunque la inmunosupresión convencional había sido considerada inefectiva basándose en algunos casos clínicos y en series cortas de enfermos, un estudio reciente mostró un efecto favorable, sobre todo, de la basada en esteroides y micofenolato mofetilo (MMF)⁴⁵. Datos preliminares de este estudio indican que los casos debidos a autoanticuerpos podrían ser especialmente sensibles al MMF, mientras que los causados por anomalías genéticas serían, en general, resistentes. Varios enfermos han sido tratados con eculizumab, con resultados diversos⁴⁶⁻⁵¹, aunque el análisis cuidadoso de los casos señala que eculizumab podría ser efectivo en pacientes con enfermedad aguda y agresiva, con ausencia de lesiones crónicas avanzadas en la biopsia renal y con elevación de los niveles séricos de C5b-9⁴⁶⁻⁵¹. A día de hoy, no nos consta que se hayan descrito casos de pacientes con C3G que desarrollaran una MAT tratados con eculizumab.

Nefropatía por inmunoglobulina A

El sistema del complemento desempeña un papel destacado en la patogenia de la nefropatía por IgA (NigA), amplificando el daño renal producido por el depósito de los inmunocomplejos compuestos por IgA1 deficiente en galactosa y sus autoanticuerpos específicos⁵²⁻⁵⁴. Determinados polimorfismos en genes del complemento influyen en la predisposición a sufrir NigA⁵²⁻⁵⁴ y los depósitos de C4d y C3 tienen un significativo valor predictivo en esta entidad⁵⁵.

La presencia de lesiones de MAT en biopsias renales de pacientes con NigA ha sido señalada en algunos estudios⁵⁶, pero necesita ser corroborada. Varios casos clínicos de MAT/SHUa y mutaciones en el factor H asociadas a NigA han sido reportados⁵⁷⁻⁵⁹. Asimismo, se ha comunicado un efecto beneficioso de eculizumab en pacientes con NigA agresiva sin MAT/SHUa concomitante^{60,61}. Es evidente que se necesitan más estudios para determinar con precisión la incidencia real de MAT en la NigA y la posible indicación terapéutica del bloqueo del complemento en esta entidad.

Otras glomerulonefritis

Los intensos depósitos de diversos componentes del complemento observados en la mayoría de las glomerulonefritis evidencian que la activación del complemento juega un papel destacado en el daño glomerular de estos procesos.

Tabla 4 – Pacientes tratados con eculizumab en casos de MAT asociada al embarazo

Edad en años	Presentación	Forma clínica	Mutación genética	Tratamiento previo	Dosis de eculizumab	Duración del tratamiento	Evolución
31 ⁶⁶	3 días posparto	MAT-SHUa	FI	27 sesiones de PF + diálisis	4 dosis sm y después quincl	ND	RC
26 ⁶⁷	Una semana posparto	MAT-SHUa	Historia familiar (FH, FI)	24 sesiones PF + diálisis	2 dosis sm (900 mg) y quincl (1.200 mg)	18 meses	RC
26 ⁶⁸	17 semanas de gestación	MAT-SHUa	Historia familiar y FH	29 sesiones PF	2 dosis sm (900 mg) y después quincl (900 mg) hasta el parto	21 semanas	RC y parto 38 semana
32 ⁶⁹	Después de la cesárea	MAT	ND	PF + E	4 dosis sm (900 mg) y quincl (1.200 mg)	6 meses	RC
23 ⁷⁰	5 días poscesárea	MAT	ND	22 sesiones PF + diálisis	4 dosis sm (900 mg) y quincl (1.200 mg)	Mantenimiento Se interrumpió durante 3 meses	RC
41 ⁷¹	4 días posparto	MAT	Haplotipos de riesgo FH, MCP	6 sesiones PF + diálisis	4 dosis sm (900 mg) y quincl (900 mg)	11 meses	RC
35 ⁷³	26 semanas de gestación	HELLP	ND	Betametasona	3 dosis sm (1.200 mg)	3 semanas	RC y parto 29 semana

E: esteroides; FI: factor I; FH: factor H; MAT: microangiopatía trombótica; ND: no datos; PF: plasmaféresis; quincl: quincenales; RC: remisión completa; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; sm: semanales.

No existen estudios sistemáticos sobre la prevalencia de alteraciones genéticas o funcionales del complemento en las glomerulonefritis. Aparte de C3G e NiGA, se han descrito casos de MAT/SHUa en pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa, aguda postinfecciosa y membranoproliferativa por inmunocomplejos⁶². No existen casos tratados con eculizumab en estas MAT asociadas a glomerulonefritis, aunque ocasionalmente este fármaco ha sido usado con buenos resultados en glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos⁶³.

Microangiopatías trombóticas en el embarazo

La MAT asociada al embarazo es una entidad clínica infrecuente con incidencia estimada de un caso por cada 25.000 embarazos y elevada morbimortalidad maternal y perinatal. Durante la última década, 2 hallazgos han permitido mejorar el conocimiento de esta entidad: la deficiencia adquirida o congénita del ADAMTS13, causante de la púrpura trombótica trombocitopénica del segundo y tercer trimestres del embarazo, y el desequilibrio de los factores reguladores de la vía alternativa del complemento como factor genético de riesgo para el desarrollo de SHUa posparto. Fakhouri et al. describieron que un 85% de las pacientes con SHU asociado al embarazo presentaban alteraciones en los factores del complemento⁶⁴. Aunque el mecanismo patogénico está todavía por dilucidar, se plantea que, en un embarazo normal con alguna mutación en los genes del complemento, tendría lugar una activación descontrolada contrarrestada por proteínas reguladoras situadas en la superficie del trofoblasto como CD55 o DAF (factor acelerador de decaimiento), MCP y CD59. Sin embargo, numerosos desencadenantes (fenómenos inflamatorios, infecciones, hemorragias) podrían reactivar la vía alternativa del complemento después del parto y, en ausencia de mecanismos regulatorios presentes en la superficie placentaria,

precipitarían la MAT posparto⁶⁵. La implicación del complemento en la MAT del embarazo ha permitido el uso de eculizumab en 7 pacientes, con o sin mutación del complemento, en embarazo o posparto, con diferentes pautas, pero en todos los casos con una excelente respuesta clínica (tabla 4)⁶⁶⁻⁷¹.

Recientemente esta activación del complemento también se ha asociado a otras entidades relacionadas con el embarazo como la preeclampsia y el síndrome de anemia hemolítica, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas (síndrome HELLP). La preeclampsia representa la respuesta materna a un exceso de factores antiangiogénicos generados por la hipoperfusión placentaria que incluyen factores vasculopáticos como SolubleFms-Like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1), potente antagonista del vascular endothelial growth factor (VEGF) y la endoglina (inhibidor del TGF-β). La clínicas varían desde diferentes grados de hipertensión hasta un síndrome HELLP o eclampsia^{65,72}. El sistema del complemento es clave en los procesos inflamatorios y su sobreactivación induce la desregulación de los factores angiogénicos que contribuyen en la patogenia. Basándose en este argumento, Burwick et al. presentaron el caso de una mujer con síndrome HELLP grave a las 26 semanas de gestación, tratada con eculizumab, con respuesta clínica favorable que permitió prolongar el embarazo 17 días y disminuir la morbimortalidad del neonato⁷³.

El complemento en el trasplante de órgano sólido

Microangiopatías trombóticas postrasplante renal y de otros órganos sólidos

La MAT-TOS es una complicación poco frecuente observada en entre un 0,8 y un 15% de los trasplantes renales. Suele aparecer en los primeros 3 meses (2/3 de los pacientes) y conlleva pérdida de injerto hasta en 1/3 de ellos⁷⁴⁻⁷⁷.

Clínica y patológicamente, la MAT-TOS es indistinguible del SHUa recurrente⁷⁶. Los antecedentes personales o familiares, el inicio abrupto y la mayor afectación sistémica y hematológica son más frecuentes en el SHUa recurrente³. La MAT-TOS tiene una presentación variable, desde proteinuria e hipertensión aisladas (30% de casos) hasta MAT completa (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y deterioro de la función renal) con mayor riesgo de pérdida del injerto^{74,76,78}.

El SHUa se relaciona con mutaciones en proteínas reguladoras del complemento. En cambio, en MAT-TOS intervienen múltiples factores de daño endotelial y activación de complemento, como donantes con criterios expandidos, fenómenos asociados a muerte cerebral, isquemia/reperfusión, infecciones virales, rechazo humoral, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina y anti-VHC e inmunosupresores, sobre todo inhibidores de la calcineurina (ICN) e inhibidores de mTOR (imTOR)²⁶. Por otro lado, se observan variantes genéticas de proteínas del complemento hasta en el 30% de los pacientes con MAT-TOS⁷⁴.

En la muerte cerebral y en la isquemia/reperfusión, aumenta la liberación de C5a y C5b-9 y disminuye la capacidad de unión de CFH al endotelio^{26,78-83}, lo que favorece la lesión endotelial más marcada observada en órganos de donantes en parada cardiorrespiratoria⁸⁴. En modelos experimentales se ha observado reducción del daño tisular al bloquear el complemento^{84,85}. Actualmente, se lleva a cabo un ensayo clínico para evaluar el efecto de eculizumab sobre la función retrasada del injerto (NCT02145182).

Las infecciones virales pueden desencadenar MAT-TOS y recurrencia de SHUa⁸⁶⁻⁸⁹. Aunque la patogenia es desconocida, está relacionada con el trofismo endotelial del virus que induce expresión de moléculas de adhesión y liberación del factor von Willebrand, que causa adhesión plaquetaria y trombosis microvascular⁸⁸. Hasta el momento se han descrito 7 casos en la literatura por citomegalovirus postrasplante renal⁸⁶⁻⁸⁹. En todos, la administración de ganciclovir intravenoso y recambios plasmáticos logró resolver la hemólisis. Una publicación reciente ha mostrado una segunda recurrencia de MAT asociada a viremia por citomegalovirus resuelta tras tratamiento con valganciclovir, que facilitó el aclaramiento de la viremia, más eculizumab, que puede prevenir la destrucción celular producida por el citomegalovirus y mediada por el complemento⁸⁸.

El tratamiento inmunosupresor es uno de los principales factores de riesgo para MAT-TOS. Se observa en entre el 4 y el 15% de los pacientes tratados con ciclosporina y el 1-4% de los tratados con tacrolimus^{75,79,90}. Los ICN tienen un efecto tóxico endotelial directo mediado por la formación de micropartículas que estimulan la vía alterna de C y por isquemia tisular (reducción de vasodilatadores prostaciclina y óxido nítrico), formación de especies reactivas de O₂ y aumento de agregación plaquetaria⁹⁰⁻⁹⁷. Los imTOR favorecen la MAT postrasplante por inhibición de la síntesis de VEGF por los podocitos, que favorece el daño endotelial, y la reducción de la capacidad de regeneración del endotelio. El riesgo de MAT-TOS se incrementa de forma significativa al asociar ambos fármacos^{92,98-100}.

El manejo de la MAT-TOS no está bien establecido. Inicialmente se recomienda la eliminación del agente causal (tratamiento antiviral, del rechazo, etc.). En caso de MAT por

fármacos, reducir o retirar el inmunosupresor relacionado puede resolver la MAT, pero aumenta el riesgo de rechazo agudo. Para minimizar este riesgo, el cambio a belatacept podría mantener la inmunosupresión sin aumentar el riesgo de MAT¹⁰⁰. Si persiste la MAT o en casos graves, se recomienda asociar recambio plasmático. Pese a ello, el riesgo de pérdida de injerto continúa siendo del 20-42%^{74,77,78}. Dada la implicación del sistema del complemento en la MAT postrasplante y su mal pronóstico, en casos refractarios a terapia habitual se ha utilizado terapia anticomplemento en diferentes órganos (tabla 3)^{24,25,27,75,101-105}. En una revisión retrospectiva, Dhakal describe una tasa de recuperación hematológica y mejoría de la función renal en el 90% de 26 casos con MAT-TPH y TOS tratados con eculizumab. Aunque la dosis, frecuencia y duración del tratamiento es variable (900 y 1.200 mg/dosis entre 2 y 21 dosis), el promedio de respuesta se observa tras 2 dosis (entre 1 y 18)⁷⁵.

Con un limitado número de casos heterogéneos, estas evidencias apoyan que eculizumab puede ser una opción terapéutica en MAT *de novo* post-TOS, aunque son necesarios más estudios que indiquen qué grupo de pacientes se beneficiarían, qué dosis y cuál es la duración óptima del tratamiento.

Rechazo mediado por anticuerpos

El RMA es un problema mayor del trasplante renal en pacientes con anticuerpos *human leukocyte antigen* (HLA) pre- y postrasplante, debido al riesgo de pérdida del injerto, rápido deterioro de función y resistencia al tratamiento. Se presenta en entre el 30 y el 40% de los pacientes sensibilizados a pesar de inmunosupresión, eliminación de anticuerpos y esplenectomía.

Eculizumab se ha utilizado en prevención y tratamiento del RMA por la evidencia del papel patogénico crítico del complemento. Los anticuerpos específicos contra donante activan el complemento sobre el endotelio, desencadenando el rechazo agudo y facilitando la inflamación en el rechazo crónico. La isquemia/reperfusión y los inmunosupresores contribuyen a la amplificación del complemento y a la pérdida de resistencia endotelial a la respuesta inmune y la trombosis.

La eficacia de eculizumab en RMA no está asociada a MAT histológica. Aunque esta se encuentra en entre el 4 y el 46% de los pacientes, eculizumab no solo incrementa el dintel para el desarrollo de MAT, sino que interfiere en la respuesta inmune. El bloqueo específico C5 previene la formación de anafilotoxina C5a (potente inductor de respuesta inflamatoria) y del complejo de ataque de membrana C5b-9, que daña directamente el endotelio¹.

La mayor evidencia del poder del control de complemento es el fenómeno de acomodación: protección adquirida del injerto con C4d positivo e histología normal. En el trasplante ABO incompatible por anticuerpos anti-A/B, aumenta la expresión de proteínas reguladoras CD55 y CD59. Aunque utilizado precozmente postrasplante eculizumab previene el rechazo agudo, no existe evidencia de acomodación en pacientes tratados².

Eculizumab en prevención de rechazo mediado por anticuerpos

La experiencia más extensa ha sido publicada por Stegall et al.¹⁰⁶. Veintiséis receptores de trasplante de donante

vivo sensibilizados recibieron ecilizumab para prevenir RMA. Comparados con 51 pacientes históricos no tratados, la incidencia de RMA fue del 7,7% en el grupo tratado frente al 40%. Dos pacientes con altos niveles de anticuerpos donante específicos (DSA) presentaron RMA durante el tratamiento.

La respuesta a ecilizumab varía en distintos tipos de rechazo. Bentall¹⁰⁷ identificó DSA de tipo IgM en 4 casos de la cohorte de Stegall, 2 de ellos con RMA y uno con RMA subclínico. Burbach et al. publicaron el caso de 2 pacientes con mala evolución en rechazo C4d negativo¹⁰⁸.

El desarrollo de DSA IgM, daño endotelial directo por anticuerpos, citotoxicidad celular anticuerpos-dependiente/complemento-independiente, activación de la vía alternativa o lectinas y lesión inflamatoria por componentes de complemento proximal podrían ser mecanismos relacionados con la falta de respuesta a ecilizumab.

Ecilizumab en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos

La literatura incluye una serie retrospectiva con 10 pacientes y 10 casos independientes¹⁰⁹. Orandi et al. trataron con ecilizumab (con o sin esplenectomía) 10 de 24 casos con RMA grave¹¹⁰. Al año se perdieron 4 de 5 casos tratados con ecilizumab; ninguno de los 5 tratados con ecilizumab más esplenectomía. Ocho de otros 10 casos independientes respondieron al tratamiento y 2 perdieron el injerto (fallo a 47 días, nefropatía BK). Un caso pediátrico publicado recientemente subraya la importancia del tratamiento temprano: tratado precozmente con 2 dosis de ecilizumab mejoró la función renal y normalizó la histología¹¹¹.

La patogenia del RMA es compleja. Ecilizumab no influye sobre los niveles de DSA circulantes ni sobre la respuesta celular independiente de complemento, por lo que debe ser combinado con timoglobulina, rituximab, recambio plasmático e IGIV. En la cohorte de Stegall et al., la duración del tratamiento fue variable (3-4 meses). En este sentido es importante el nivel de DSA y se propone mantener tratamiento con MFI > 9.000¹¹².

Ecilizumab ha mostrado eficacia en la prevención del RMA en pacientes sensibilizados y en el tratamiento del RMA refractario. La repercusión sobre la glomerulopatía del trasplante es difícil de valorar por las diferencias en la gravedad del RMA y los tratamientos asociados. El inicio precoz se relaciona con mayor eficacia y es necesario aumentar la experiencia para establecer la duración óptima del tratamiento en relación con la intensidad de DSA.

Microangiopatía trombótica asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos

La MAT-TPH es una complicación con mortalidad elevada (hasta el 90% en pacientes graves⁹²) y con riesgo de nefropatía crónica en los menos graves. Se ha estimado que la MAT ocurre en entre el 10 y el 35% de los TPH, especialmente después del trasplante alogénico¹¹³⁻¹¹⁷. Entre los factores desencadenantes destacan los ICN para la profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped, que causan directamente lesión endotelial, activan el complemento y alteran la actividad de

Tabla 5 – Factores de riesgo de MAT-TPH

Factores de riesgo^{115,145-150}

Edad avanzada
EICH
Acondicionamiento con radioterapia
Sexo femenino
Inhibidores de la calcineurina
Sirolimus
Disparidad HLA

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; HLA: human leukocyte antigen.

ADAMTS13 (tabla 5)⁹⁷. Aunque la enfermedad del injerto contra el huésped aguda es un factor de riesgo independiente de MAT-TPH, no se ha establecido relación causal¹¹⁸⁻¹²⁰.

La MAT-TPH puede tener un curso benigno sin tratamiento o con reducción de la dosis del ICN. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una lesión sistémica con daño renal, gastrointestinal, serositis, hipertensión pulmonar y fallo multiorgánico¹²¹⁻¹²⁴. La lesión endotelial más común es la renal, que provoca descenso del filtrado glomerular, proteinuria e hipertensión arterial. La afectación pulmonar provoca hipoxemia o distrés respiratorio^{125,126} y la gastrointestinal, vómitos, diarrea, dolor abdominal y hemorragia, que se solapan con el propio cuadro de la enfermedad del injerto contra el huésped intestinal, y que precisa estudio histológico para el diagnóstico diferencial.

La MAT-TPH debe sospecharse ante elevación brusca de lactato deshidrogenasa sérica (LDH), hipertensión y proteinuria. El aumento de LDH es secundario al daño tisular por isquemia relacionada con trombosis y lesión endotelial¹²⁷. Los esquistocitos suelen aparecer tardíamente. La tabla 6 recoge los criterios diagnósticos de MAT-TPH.

La determinación de la actividad del complemento terminal mediante la cuantificación de niveles plasmáticos del complejo efector terminal (sC5b-9) permitiría identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una terapia anticomplemento. Niveles plasmáticos elevados del sC5b-9 y proteinuria se han asociado con una reducción de la tasa de supervivencia (<20% al año)¹²⁸.

Los niveles plasmáticos de ADAMTS13, habitualmente moderadamente disminuidos, permiten excluir con seguridad la púrpura trombótica trombocitopénica, extremadamente rara tras el TPH.

Por último, en receptores de trasplante alogénico, el estudio genético del sistema del complemento debe realizarse en muestras no hematológicas, como frotis bucal.

El tratamiento inicial consiste en la retirada de agentes potencialmente desencadenantes (ICN), control de complicaciones asociadas (infecciones, enfermedad de injerto contra huésped) y adecuada terapia antihipertensiva. Sin embargo, la respuesta es a menudo limitada, especialmente en pacientes con MAT-TPH grave. Las opciones terapéuticas actuales incluyen recambio plasmático, defibrólido, rituximab y ecilizumab.

El recambio plasmático está debatido y se asocia a una tasa de respuesta del 36% (entre 0 y 80%) probablemente porque se reserva para casos graves. La mejoría de los parámetros hematológicos (plaquetas, hemoglobina, haptoglobina, LDH) puede dar falsa impresión de mejoría del trastorno subyacente. Las

Tabla 6 – Comparación de los criterios diagnósticos de MAT-TPH

	Leukemia Net International Working Group ¹⁵⁰	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network ¹¹⁸	O-TMA Grouping ¹²⁹
Esquistocitos	>4%	>2 por campo	>2 por campo
Recuento de plaquetas	<50 × 10 ⁹ /l o <50% del valor basal normal	No especificado	<50 × 10 ⁹ /l o <50% del valor basal normal
LDH	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	Disminuida	No especificada	Disminuida
Transfusiones	Aumentadas	No especificadas	No especificadas
Creatinina	No especificada	2 × valor basal	No especificada
Coombs directo	No especificado	Negativo	Negativo
Coagulación	Normal	Normal	Normal

LDH: lactato deshidrogenasa; O-TMA: overall thrombotic microangiopathy.

proteínas reguladoras del complemento del plasma infundido pueden conseguir remisión a corto plazo, pero el daño tisular y la mortalidad no se modifican^{129,130}. Si se indica recambio plasmático, deberá comenzarse precozmente, con frecuencia diaria hasta la resolución de la MAT.

El anticoagulante defibrótico, aprobado en Europa, se ha usado en pacientes con manifestaciones leves y la administración de rituximab solo o combinado con otros agentes también se ha asociado a respuesta favorable en casos seleccionados¹³¹.

La MAT-TPH es una enfermedad multifactorial en la que se activa el complemento por vía clásica y alternativa, que resulta en daño tisular por trombosis microvascular¹³². Existen evidencias crecientes del desequilibrio del complemento implicado en algunos casos de MAT-TPH y de remisión completa con terapia anticomplemento con eculizumab. Se ha comprobado que los pacientes con MAT-TPH tienen activación del complemento, autoanticuerpos antifactor H y depósito renal C4d¹³³⁻¹³⁵ y pueden presentar variantes patogénicas de genes de complemento de SHUa. En un estudio pediátrico de 6 niños con fracaso renal agudo y MAT-TPH, la mayoría presentaban delección de genes de proteínas relacionadas con el factor H (CFHR3 y CFHR1), 3 de ellos con autoanticuerpos anti-FH. La respuesta al recambio plasmático fue mala y se detectaron niveles elevados de sC5b-C9 y trombosis en biopsia renal. De los 6 pacientes, 4 alcanzaron niveles plasmáticos terapéuticos de eculizumab y respuesta clínica¹³⁶.

En un estudio retrospectivo, 12 pacientes con MAT-TPH grave recibieron eculizumab en Francia entre 2010 y 2013, con un seguimiento mediano de 14 meses: la respuesta hematológica y global fue del 50 y del 33%, respectivamente¹³⁷.

Tanto las dosis de eculizumab como el tiempo de respuesta para controlar la MAT-TPH son mayores que las observadas habitualmente en el SHUa, y se recomienda evaluar la respuesta tras una inducción al menos de 4-6 semanas.

Discusión

La implicación del complemento en el SHUa y la MAT de distintas etiologías descubre una nueva perspectiva terapéutica: el control del complemento para evitar el daño endotelial e inflamatorio. La experiencia muestra que el espectro de la MAT no está formado por categorías disyuntivas sino que existe

un continuo en la patogenia donde intervienen 2 elementos que interactúan con intensidad variable: factores genéticos de predisposición y factores etiológicos o predisponentes. La evidencia científica muestra solapamiento y mecanismos comunes entre SHUa y otras MAT secundarias en las que se produce daño endotelial por el complemento, hecho que explica la respuesta a eculizumab en pacientes con MAT de distinta etiología y lo convierte en una terapia prometedora. La contribución del complemento en la patogenia de las MAT secundarias está bien documentada en las entidades revisadas en este artículo. Son necesarios estudios sistemáticos que analicen las variantes genéticas y de predisposición a la activación de las vías alternativa y terminal, las consecuencias funcionales de esta activación sobre los mecanismos de la enfermedad y el efecto funcional/clínico del bloqueo del componente C5 por eculizumab, que en MAT secundarias representa una terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la enfermedad de base. La falta de respuesta al control del factor etiológico y al tratamiento convencional en MAT secundarias ha impulsado la terapia con eculizumab en la mayoría de los casos publicados.

Las limitaciones fundamentales para evaluar la eficacia de eculizumab en MAT secundarias son la heterogeneidad clínica y patogénica de los casos generalmente graves y refractarios, el sesgo de publicación, la concurrencia de otras terapias utilizadas en la enfermedad de base, la variación en las dosis, frecuencia y duración de los tratamientos y la dificultad de la monitorización con marcadores biológicos y farmacocinéticos. La duración óptima del tratamiento es una cuestión importante, dado el impacto económico de eculizumab. Este es además un factor limitante del tratamiento precoz que, como se ha demostrado en el SHUa, es más coste-efectivo. Las pautas de administración en la mayoría de los casos corresponden a la indicación en SHUa y hemoglobinuria paroxística nocturna o están modificadas de forma empírica.

Aunque el número global de pacientes tratados todavía no es elevado, actualmente se dispone de un número significativo de casos tratados exitosamente con eculizumab en MAT posttembarazo/parto, post-TOS, TPH y en prevención/tratamiento del RMA. Los casos de MAT en enfermedades sistémicas, asociada a fármacos, glomerulonefritis e HTAM constituyen el grupo más heterogéneo y difícil de evaluar.

La implicación de la activación de complemento en los mecanismos patogénicos de las MAT secundarias es clara,

pero es necesario impulsar estudios para sistematizar la experiencia clínica y permitir el diseño de estrategias comunes en distintas enfermedades y la identificación de marcadores biológicos y de parámetros clínicos de eficacia que permitan determinar con precisión la posible indicación terapéutica en cada caso.

Conceptos clave

- La MAT es un proceso complejo, derivado del desequilibrio entre inmunidad, coagulación y complemento por una combinación de factores etiológicos (MAT secundarias) y factores de riesgo genético (dominantes en SHUa).
- La clasificación de MAT clásica no explica la complejidad de los mecanismos de la enfermedad ni refleja los objetivos terapéuticos, por lo que es necesario reconsiderar una clasificación patogénica de la MAT.
- Existe solapamiento entre ambas entidades y mecanismos comunes de daño endotelial mediado por el complemento que explican la respuesta a eculizumab en pacientes con MAT de distinta etiología, lo que lo convierte en una terapia prometedora.
- Aunque la experiencia es limitada, eculizumab se ha mostrado eficaz en la MAT post-TOS, TPH, prevención y tratamiento de rechazo humoral, asociadas a embarazo y enfermedades sistémicas. La precocidad del tratamiento, al igual que en SHUa, se asocia con mejor beneficio terapéutico.
- Son necesarios más estudios para determinar con precisión la indicación, dosificación y duración del tratamiento como terapia coadyuvante al tratamiento etiológico en cada caso.

Conflicto de intereses

Elena Román, Javier de la Rubia, Amparo Sempere, Enrique Morales, Manuel Praga y Ana Ávila han desarrollado actividades de consultoría y docencia para Alexion Pharmaceuticals. Elena Román, Enrique Morales y Manuel Praga han formado parte de comités de expertos en SHUa. Ninguna de las actividades mencionadas ha influido en la elaboración de este manuscrito.

Elena Román, Santiago Mendizábal, Isidro Jarque, Ana Ávila y José Luis Górriz son miembros de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario o Económico (MAISE) para eculizumab, de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Alexion Pharmaceuticals el soporte logístico para la realización de la reunión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riedl M, Fakhouri F, le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: Pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:444-64.
2. Roumenina LT, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V. Physiological and therapeutic complement regulators in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:421-9.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnostics and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35:421-47.
4. 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.
5. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1247-52.
6. Chen SF, Wang H, Huang YM, Li ZY, Wang SX, Yu F, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of renal thrombotic microangiopathy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:750-8.
7. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2013;83:129-37.
8. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 in subjects with ANCA-associated vasculitis, 2014. [consultado 16 abril 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363388>
9. Popat RJ, Robson MG. Complement and glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2014;128:238-42.
10. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Martino S, Vergano L, Lastauka I, et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:167-72.
11. Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:285-95.
12. Gharbi C, Bourry E, Rouvier P, Hacini S, Letaief A, Baumelou A, et al. Rapidly progressive lupus nephritis and concomitant thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:487-91.
13. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R12.
14. Sekine H, Kinser TT, Qiao F, Martinez E, Paulling E, Ruiz P, et al. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1076-85.
15. Furie R, Matis L, Rollins S. A single dose, placebo controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody h5G1.1 in patients with systemic lupus erythematosus. En: *Innovative Therapies in Autoimmune Diseases*, Resumen presentado en: American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting; San Antonio, TX, 19 Oct 2004.
16. Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol*. 2013;148:313-21.
17. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: Efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:127-30.
18. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna N, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2286-8.

1. Riedl M, Fakhouri F, le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies:

19. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2719-23.
20. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, Bakirhan K, Alexis K, Elrafei T, et al. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: A case report and review of literature. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:704371.
21. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilagy A, Csuka D, Proászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e143.
22. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab induces sustained remission in a patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2015;21:311-3.
23. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *New Engl J Med.* 2010;362:1744-5.
24. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:459-65.
25. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:2523-7.
26. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noël LH, et al. Eculizumab improves postransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant.* 2013;13:2179-85.
27. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, Yost SE, Bracamonte ER, Sussman AN, et al. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation.* 2014;98:e17-8.
28. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: A modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens.* 2015.
29. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Can we differentiate one from the other? *Hypertens Res.* 2005;28:89-95.
30. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3266-72.
31. Akimoto T, Muto S, Ito C, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33:77-83.
32. Van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E, Lenting PJ, Meijers JC, Levi M, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension.* 2008;51:862-6.
33. Van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension.* 2005;45:246-51.
34. Shavit L, Reinus C, Slotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension—case series and review of literature. *Clin Nephrol.* 2010;73:147-52.
35. Khanal N, Dahal S, Upadhyay S, Bhatt VR, Bierman PJ. Differentiating malignant hypertension-induced thrombotic microangiopathy from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol.* 2015;6:97-102.
36. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079-89.
37. Hou J, Markowitz GS, Bombback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014;85:450-6.
38. Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:359-75.
39. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:787-95.
40. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: One target, two diseases. *J Immunol.* 2015;194:5129-38.
41. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82:454-64.
42. Janssen van Doorn K, Dirinck E, Verpooten GA, Couttenye MM. Complement factor H mutation associated with membranoproliferative glomerulonephritis with transformation to atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2013;6:216-9.
43. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3811-3.
44. Mehta K, More V, Chitale A, Khubchandani S. Atypical hemolytic uremic syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis. *Indian Pediatr.* 2013;50:793-4.
45. Rabasco C, Caverio T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153-60.
46. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:231-7.
47. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, Florquin S, Roelofs JJ, van den Heuvel LP, et al. Eculizumab in pediatric dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1773-82.
48. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:484-9.
49. Rodriguez-Osorio L, Ortiz A. Timing of eculizumab therapy for C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8:449-52.
50. Payette A, Patey N, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, le Deist F, Lapeyraque AL. A case of C3 glomerulonephritis successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1033-7.
51. Bombback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:270-6.
52. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1503-12.

53. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1795-803.
54. Rojas-Rivera J, Fernandez-Juarez G, Praga M. Rapidly progressive IgA nephropathy: A form of vasculitis or a complement-mediated disease. *Clin Kidney J.* 2015;8:477-81.
55. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:897-904.
56. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:137-48.
57. Wang R, Zhang Y, Li S, Chen H, Zeng C, Chen H, et al. Hemolytic uremic syndrome complicated with IgA nephropathy: A case report and literature review. *Clin Nephrol.* 2015;83:36-40.
58. Edey M, Strain L, Ward R, Ahmed S, Thomas T, Goodship TH, et al. Is complement factor H a susceptibility factor for IgA nephropathy. *Mol Immunol.* 2009;46:1405-8.
59. Schmitt R, Krmar RT, Kristoffersson A, Soderberg M, Karpman D. IgA nephropathy associated with a novel N-terminal mutation in factor H. *Eur J Pediatr.* 2011;170:107-10.
60. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Bekassy Z, Sartz L, Karpman D, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2225-8.
61. Ring T, Pedersen BB, Salkus G, Goodship TH. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: Proof of principle and conundrum. *Clin Kidney J.* 2015;8:489-91.
62. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2246-59.
63. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorne P, Hebert D, Langlois V, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *New Engl J Med.* 2012;366:1165-6.
64. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:859-67.
65. Fakhouri F, Verceel C, Fremeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2100-6.
66. Zschiedrich S, Prager EP, Kuehn EW. Successful treatment of the postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *Ann Intern Med.* 2013;159:76.
67. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Combe C. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: Terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J.* 2013;6:243-4.
68. Ardissino G, Wally Ossola M, Baffero GM, Rigotti A, Cugno M. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:487-9.
69. Cañigral C, Moscardo F, Castro C, Pajares A, Lancharro A, Selves P, et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol.* 2014;93:1421-2.
70. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou I, Panagidou A, Demetriou K, Zavros M, et al. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:307.
71. De Sousa Amorim E, Blasco M, Quintana L, Sole M, de Cordoba SR, Campistol JM. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: Insights for optimizing management. *J Nephrol.* 2015;28:641-5.
72. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenia L, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: A genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2011;8:e1001013.
73. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013;34:201-3.
74. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Bucler M, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:1694-701.
75. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015.
76. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1517-23.
77. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:1289-94.
78. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: A comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:471-9.
79. Caires RA, Marques ID, Repizo LP, Sato VA, Carmo LP, Machado DJ, et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: Clinical features, treatment, and long-term patient and graft survival. *Transplant Proc.* 2012;44:2388-90.
80. Sacks SH, Zhou W. The role of complement in the early immune response to transplantation. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:431-42.
81. Van Werkhoven MB, Damman J, van Dijk MC, Daha MR, de Jong JJ, Leliveld A, et al. Complement mediated renal inflammation induced by donor brain death: Role of renal C5a-C5aR interaction. *Am J Transplant.* 2013;13:875-82.
82. Blogowski W, Dolegowska B, Salata D, Budkowska M, Domanski L, Starzynska T. Clinical analysis of perioperative complement activity during ischemia/reperfusion injury following renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1843-51.
83. De Vries DK, van der Pol P, van Anken GE, van Gijlswijk DJ, Damman J, Lindeman JH, et al. Acute but transient release of terminal complement complex after reperfusion in clinical kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95:816-20.
84. Thurman JM, Royer PA, Ljubanovic D, Dursun B, Lenderink AM, Edelstein CL, et al. Treatment with an inhibitory monoclonal antibody to mouse factor B protects mice from induction of apoptosis and renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:707-15.
85. Damman J, Nijboer WN, Schuur TA, Leuvenink HG, Morariu AM, Tullius SG, et al. Local renal complement C3 induction by donor brain death is associated with reduced renal allograft function after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2345-54.
86. De Keyzer K, van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am J Nephrol.* 2010;32:491-6.
87. Olie KH, Goodship TH, Verlaak R, Florquin S, Groothoff JW, Strain L, et al. Posttransplantation cytomegalovirus-induced recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation: Successful treatment with intensive plasma exchanges and ganciclovir. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:e12-5.

88. Java A, Edwards A, Rossi A, Pandey R, Gaut J, De los Santos R, et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transpl Int.* 2015;28:1121-5.
89. Jeejeebhoy FM, Zaltzman JS. Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient: A new treatment strategy. *Transplantation.* 1998;65:1645-8.
90. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1058-68.
91. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, et al. Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1849-62.
92. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2011;118:1452-62.
93. Stahl AL, Kristofferson A, Olin AI, Olsson ML, Roodhooft AM, Proesmans W, et al. A novel mutation in the complement regulator clusterin in recurrent hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2009;46:2236-43.
94. Zoja C, Furci L, Ghilardi F, Zilio P, Benigni A, Remuzzi G. Cyclosporin-induced endothelial cell injury. *Lab Invest.* 1986;55:455-62.
95. Hwang EA, Kim HS, Ha E, Mun KC. Apoptosis in endothelial cells by cyclosporine. *Transplant Proc.* 2012;44:982-4.
96. De Arriba G, Calvino M, Benito S, Parra T. Cyclosporine A-induced apoptosis in renal tubular cells is related to oxidative damage and mitochondrial fission. *Toxicol Lett.* 2013;218:30-8.
97. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E, et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:551-7.
98. Nava F, Cappelli G, Mori G, Granito M, Magnoni G, Botta C, et al. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: Clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46:2263-8.
99. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *New Engl J Med.* 2008;358:1129-36.
100. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant.* 2005;5:2441-7.
101. Safa K, Logan MS, Batal I, Gabardi S, Rennke HG, Abdi R. Eculizumab for drug-induced de novo posttransplantation thrombotic microangiopathy: A case report. *Clin Nephrol.* 2015;83:125-9.
102. Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy postsimultaneous pancreas-kidney transplantation—a case report. *Transplant Proc.* 2011;43:2097-101.
103. Broome C, McCloskey JK, Girlanda R. Successful management of calcineurin induced thrombotic microangiopathy (TMA) with eculizumab after non-renal solid organ transplantation. *Blood.* 2013;122:1078.
104. Wilson CH, Brown AL, White SA, Goodship TH, Sheerin NS, Manas DM. Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation.* 2011;92:e42-3.
105. Morales E, Rabasco C, Gutierrez E, Praga M. A case of thrombotic micro-angiopathy after heart transplantation successfully treated with eculizumab. *Transpl Int.* 2015;28:878-80.
106. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:2405-13.
107. Bental A, Tyan DB, Sequeira F, Everly MJ, Gandhi MJ, Cornell LD, et al. Antibody-mediated rejection despite inhibition of terminal complement. *Transpl Int.* 2014;27:1235-43.
108. Burbach M, Suberbielle C, Brocheriou I, Ridel C, Mesnard L, Dahan K, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation.* 2014;98:1056-9.
109. Johnson CK, Leca N. Eculizumab use in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20:643-51.
110. Orandi BJ, Zachary AA, Dagher NN, Bagnasco SM, Garonzik-Wang JM, van Arendonk KJ, et al. Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody-mediated rejection after HLA-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98:857-63.
111. Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. *Pediatrics.* 2015;135:e551-5.
112. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: Outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant.* 2015;15:1293-302.
113. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Khoury JC, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Early clinical indicators of transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric neuroblastoma patients undergoing autoSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:682-9.
114. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: An infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:47-51.
115. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, Nakamae M, Terada Y, Hagihara K, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006;81:525-31.
116. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006;82:638-44.
117. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y, et al. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:689-93.
118. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:571-5.
119. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci.* 2002;27:3-12.
120. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:43-9.

121. Jodele S, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Witte D, Chima R. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:202-7.
122. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, Filipovich AH, Laskin BL, Goebel J, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16:E39-42.
123. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, Edwards AM, Papadopoulos EB, Young JH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:976-84.
124. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:515-24.
125. Dandoy CE, Hirsch R, Chima R, Davies SM, Jodele S. Pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1546-56.
126. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:225-39, quiz 332-4.
127. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.* 1998;13:16-9.
128. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: A study in children and young adults. *Blood.* 2014;124:645-53.
129. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;90:918-26.
130. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, Khoury JC, Pinkard SL, Carey PM, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion.* 2013;53:661-7.
131. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:542-3.
132. Ricklin D, Cines DB. TMA: Beware of complements. *Blood.* 2013;122:1997-9.
133. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2013;122:2003-7.
134. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, Yin HJ, Luo G, Koury JC, et al. Renal arteriolar C4d deposition: A novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation.* 2013;96:217-23.
135. Marshall RJ, Sweny P. Haemolytic-uraemic syndrome in recipients of bone marrow transplants not treated with cyclosporin A. *Histopathology.* 1986;10:953-62.
136. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:518-25.
137. De Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: A study from the SFGM-TC. *Transplantation.* 2015;99:1953-9.
138. Ansari A, Kansal S, Chiesa-Vottero A, Siman J. Doxorubicin induced thrombotic microangiopathy-2 case reports of this unknown association. *AJKD.* 2013;61:B20.
139. Al Ustwani O, Lo h J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, et al. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: Case series and concise review. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:E30-3.
140. Faguer S, Huart A, Fremeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2013;6:484-5.
141. Wurznner R, Riedl M, Rosales A, Orth-Holler D. Treatment of enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome (eHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:508-16.
142. Caillaud C, Zalozzyc A, Licht C, Pichault V, Fremeaux-Bacchi V, Fischbach M. CFH gene mutation in a case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol.* 2016;31:157-61.
143. Chapin J, Weksler B, Magro C, Laurence J. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2012;157:772-4.
144. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, de Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:119-23.
145. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: A pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:1073-4.
146. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: Role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:345-53.
147. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113:58-64.
148. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, Mraz W, Lehmacher W, Gleixner B, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood.* 1989;73:2018-24.
149. Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:445-51.
150. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92:95-100.