



## COMENTARIO EDITORIAL

# *Factores genéticos de predisposición al Síndrome Hemolítico Urémico. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas*

S. Rodríguez de Córdoba<sup>1</sup>, A. Peña<sup>2</sup>, F. Rivera<sup>3</sup>, M. López Trascasa<sup>4</sup> y P. Sánchez-Corral<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología. Centro de Investigaciones Biológicas. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>3</sup>Sección de Nefrología. Hospital Nuestra Señora de Alarcos. Ciudad Real. <sup>4</sup>Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) es una de las causas principales de fracaso renal agudo en niños. El SHU es un trastorno de la microvasculatura, clínicamente definido por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, que afecta preferentemente a los riñones y se manifiesta con hematuria, oligoanuria y fracaso renal<sup>1</sup>. Tradicionalmente se distinguen dos formas de SHU. La forma más frecuente se denomina SHU-típico o SHU asociado a diarrea, ya que ésta suele preceder a la aparición del síndrome. Esta forma se asocia con frecuencia a infecciones por la cepa de *E. coli* O157:H7, que secreta una potente toxina capaz de unirse a receptores Gb3 (globotriaosilceramida) de la superficie de las células endoteliales y provocar la destrucción de las mismas de forma directa o a través de la activación de mecanismos inflamatorios y procoagulantes. La mayoría de los pacientes con SHU-típico evolucionan satisfactoriamente al cabo de 2-3 semanas, si bien un 10% mueren o evolucionan hacia enfermedad renal crónica progresiva y un 25% desarrollan secuelas renales permanentes. En contraste a los casos de SHU-típico, existe un grupo de pacientes (5-10% del total) con SHU no asociado a diarrea, comienzo insidioso, evolución muy mala y elevada mortalidad (54%). Entre los supervivientes de este grupo la mitad tiene recurrencias y la mayoría evoluciona a insuficiencia renal crónica. Asimismo, el porcentaje de recidivas de la patología en los enfermos a los que se les realiza trasplante renal es muy elevado<sup>2</sup>. Esta

forma «atípica» de SHU no muestra una relación particular con infecciones, y tiende a asociarse con tratamientos inmunosupresores o anticancerígenos, con el uso de anticonceptivos, con el embarazo o con el postparto. El SHU-atípico presenta formas familiares, en las que se han descrito patrones de herencia autosómica tanto dominante como recesiva.

Durante estos últimos años se ha producido un avance espectacular en el conocimiento de los mecanismos patogénicos que subyacen al SHU, que sin duda tendrá una repercusión importante en el diagnóstico precoz y en el tratamiento. El punto de partida de estos avances son los estudios de ligamiento genético en familias con SHU-atípico realizados en 1998 por Warwicker y cols., y que llevaron a concluir que la región cromosómica 1q32 contiene genes de susceptibilidad a SHU<sup>3</sup>. Esta región del genoma humano contiene el denominado Sistema RCA<sup>4</sup>, un conjunto de genes que codifican proteínas del Complemento presentes en el plasma o en las superficies celulares y cuya función es regular la activación del Complemento, evitando el consumo incontrolado de sus componentes en plasma y protegiendo los tejidos y células del propio organismo del daño accidental que la activación del Complemento pudiera producirles. Dentro del sistema RCA se identificó inicialmente a *HF1* como gen candidato responsable de la predisposición a SHU. Este gen codifica factor H, una proteína abundante en plasma cuyo déficit ya se había relacionado con SHU en algunos pacientes. De hecho, varios grupos identificaron de forma independiente mutaciones en factor H en el 20-30% de los pacientes con SHU-atípico<sup>3,5-7</sup>. Una de las observaciones más interesantes de este rastreo mutacional del gen *HF1* en diferentes series de pacientes con SHU ha sido ver que estas mutaciones se agrupan en la región C-terminal

**Correspondencia:** Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba  
Departamento de Inmunología  
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)  
Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid  
E-mail: SRdeCordoba@cib.csic.es

de factor H (fig. 1), sugiriendo que alteran un dominio funcional concreto en esta molécula. Efectivamente, el análisis de algunas de estas mutaciones de factor H asociadas a SHU demostró que tienen repercusiones funcionales, ya que eliminan selectivamente la capacidad de factor H de proteger a las células y tejidos del organismo frente a la acción del Complemento, sin alterar, en cambio, la capacidad de factor H de modular la activación del complemento en plasma<sup>8</sup>. Estos resultados explican por qué la mayoría de los enfermos de SHU-atípico tienen niveles normales de C3 y C4 en plasma, y plantean que el SHU no es el resultado de una deficiencia clásica del Complemento, sino más bien una situación de «autolesión» por el sistema del Complemento como consecuencia de una protección deficiente de los propios tejidos. Esta hipótesis ha sido reforzada recientemente por el hallazgo de pacientes con SHU-atípico que, en vez de mutaciones en *HF1*, tienen mutaciones en otro gen del sistema RCA que codifica una proteína de membrana denominada *Membrane Cofactor Protein (MCP)*. Esta proteína tiene una función similar a la del factor H y con-

siste en proteger a la célula del daño por activación del sistema del Complemento<sup>9-11</sup>. Parece que un factor importante de predisposición a SHU es la coexistencia de un sistema de Complemento funcional junto con una deficiente protección de las superficies celulares. En estas circunstancias, es previsible que cualquier evento que dispare la activación y amplificación del Complemento sobre las células de la microvasculatura endotelial no pueda controlarse y resulte en daño y destrucción tisular.

Aunque todavía existe un 60-70% de pacientes con SHU-atípico en los que se desconoce el gen(es) responsable(s) de una posible susceptibilidad genética, se sospecha que la expresión disminuida de proteínas RCA, además de mutaciones en otros genes del sistema RCA no estudiados todavía, podrían causar también una protección insuficiente de los propios tejidos frente a la acción del Complemento. En los pacientes con SHU es importante, pues, determinar la existencia de defectos en la protección de las células y tejidos propios asociada a proteínas del sistema RCA, situación que justificaría la aplicación de terapias basadas en la utilización

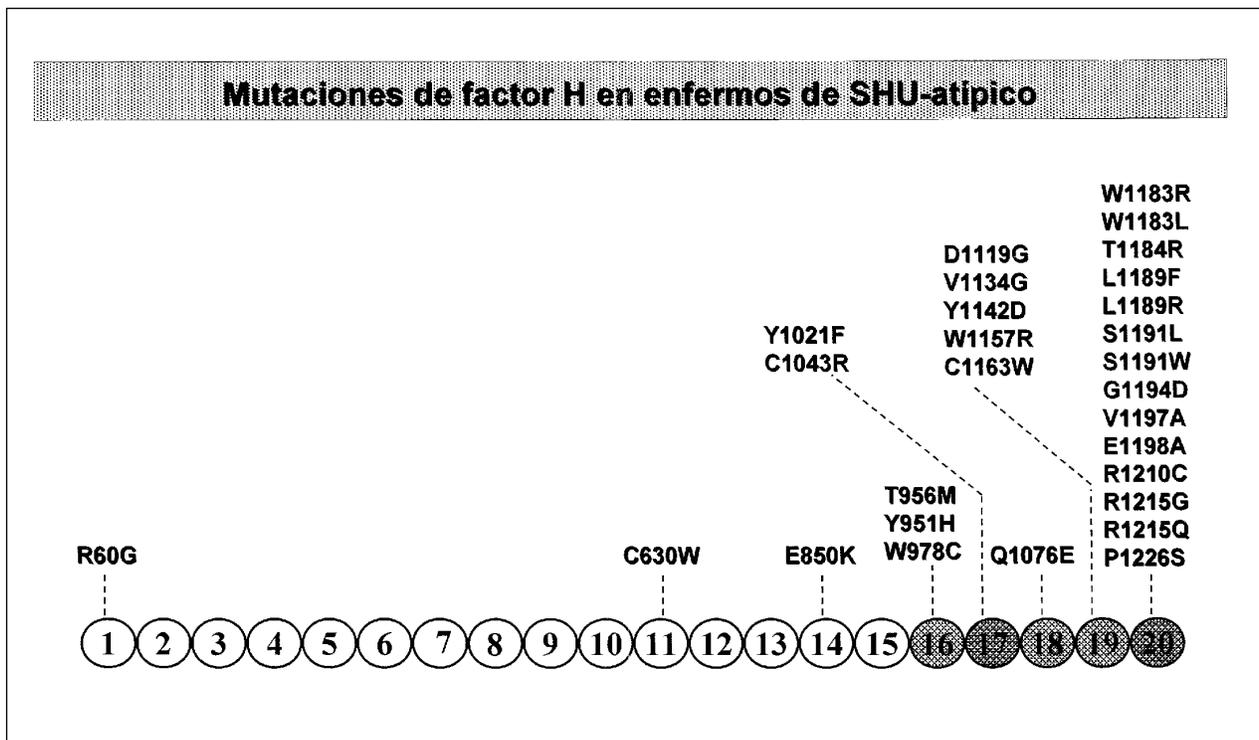


Fig. 1.—Esquema de la molécula de factor H, con sus 20 dominios estructurales. En los enfermos de SHU-atípico la mayoría de las mutaciones identificadas generan cambios de aminoácido que no causan deficiencia de la proteína. El 90% de los cambios descritos afecta a aminoácidos de los dominios 16-20, situados en la región C-terminal de la molécula. Estos dominios de factor H son fundamentales para la actividad reguladora de factor H sobre superficies celulares.

de factor H purificado, o de alguna de las moléculas recombinantes inhibitoras del Complemento que se están estudiando actualmente para el tratamiento de otras patologías<sup>12</sup>.

Es también importante señalar que es relativamente frecuente encontrar familiares de los pacientes con SHU que portan las mismas mutaciones en factor H o en MCP pero que no desarrollan la enfermedad. Esto indica que las mutaciones en factor H o MCP son necesarias pero no suficientes para causar el SHU. Por tanto, aunque el riesgo elevado de padecer la enfermedad viene dado por la presencia de factores genéticos de predisposición (e.g. mutaciones en proteínas del sistema RCA), este riesgo está modulado por factores genéticos adicionales no identificados en la actualidad, o bien por factores ambientales como infecciones, fármacos, embarazo y otros. Queda mucho por investigar en SHU. Sin embargo, el hecho de identificar mutaciones en factor H o en MCP, por ejemplo, ya permite establecer un pronóstico sobre el éxito de un posible trasplante renal en los individuos afectados. En este sentido, recientemente se ha desarrollado un sencillo ensayo hemolítico que permite identificar individuos con mutaciones en factor H, que tienen un peor pronóstico de cara a un posible trasplante renal que los pacientes con mutaciones en MCP<sup>13</sup>.

En resumen, el SHU-atípico es una patología rara, de base genética compleja y con consecuencias devastadoras, para la que se empieza vislumbrar una solución a partir del conocimiento generado por la identificación de factores de predisposición genética. Con este comentario editorial invitamos a los nefrólogos interesados en esta patología a participar en la creación de un registro de pacientes con SHU, que permita abordar estudios genéticos y funcionales nuevos y más completos. Estamos convencidos de que un mejor conocimiento de las bases moleculares del SHU permitirá desarrollar ensayos para establecer un diagnóstico presintomático en individuos con riesgo, para anticipar la evolución de los pacientes y para poder recomendar o descartar posibles terapias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggenti P, Remuzzi G: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53: S54-S57, 1998.
2. Loirat C, Niaudet P: The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 18: 1095-1101, 2003.
3. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA: Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53: 836-844, 1998.
4. Rodríguez de Córdoba S, Díaz-Guillén MA, Heine-Suñer D: An integrated map of the human regulator of complement activation (RCA) gene cluster on 1q32. *Mol Immunol* 36: 803-808, 1999.
5. Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, Vera M, López-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S, Sánchez-Corral P: Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 68: 478-484, 2001.
6. Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, Tielemans CL, Goodship JA, Goodship THJ: Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet* 68: 485-490, 2001.
7. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, Skerka C, Marziliano N, Remuzzi G, Noris M: The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 12: 297-307, 2001.
8. Sánchez-Corral P, Pérez-Caballero D, Huarte O, Simckes AM, Goicoechea E, López-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S: Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 71: 1285-1295, 2002.
9. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, Müslümanoglu MH, Kavucku S, Filler G, Pirson Y, Wen LS, Atkinson JP, Goodship THJ: Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *PNAS* 100: 12966-12971, 2003.
10. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, Gamba S, Remuzzi G: Familial haemolytic uremic syndrome and an MCP mutation. *The Lancet* 362: 1542-1547, 2003.
11. Esparza J, Rodríguez de Córdoba S. Datos no publicados.
12. Morgan BP, Harris CL: Complement therapeutics: history and current progress. *Molecular Immunology* 40: 159-170, 2003.
13. Sánchez-Corral P, González-Rubio C, Rodríguez de Córdoba S, López-Trascasa M: Functional analysis in serum from atypical Hemolytic Uremic Syndrome patients reveals impaired protection of host cells associated with mutations in Factor H. *Molecular Immunology* 2004 (en prensa).