

# Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso

Josep M. Campistol<sup>1</sup>, Manuel Arias<sup>2</sup>, Gema Ariceta<sup>3</sup>, Miguel Blasco<sup>1</sup>, Mario Espinosa<sup>4</sup>, Josep M. Grinyó<sup>5</sup>, Manuel Praga<sup>6</sup>, Roser Torra<sup>7</sup>, Ramón Vilalta<sup>3</sup>, Santiago Rodríguez de Córdoba<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>7</sup> Enfermedades Renales Hereditarias. Fundació Puigvert. Barcelona

<sup>8</sup> Departamento de Medicina Celular y Molecular. Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Madrid

Nefrología 2013;33(1):27-45

doi:10.3265/Nefrologia.pre.2012.Nov.11781

## RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la tríada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica. El SHU atípico (SHUa) es un subtipo de SHU en el que los fenómenos de MAT son consecuencia de la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares de causa genética. El SHUa es una enfermedad ultra-rara que, pese al tratamiento estándar con terapia plasmática, frecuentemente evoluciona a la insuficiencia renal crónica terminal, con elevada mortalidad. En los últimos años, se ha establecido el papel clave que desempeña el sistema del complemento en la inducción de daño endotelial en los pacientes con SHUa, mediante la caracterización de múltiples mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican determinados factores del complemento. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la fracción terminal del complemento bloqueando la formación del complejo de ataque de membrana. En estudios prospectivos en pacientes con SHUa su administración ha demostrado la interrupción rápida y sostenida del proceso de MAT, con mejoras significativas de la función renal a largo plazo y con una reducción importante de la necesidad de diálisis o terapia plasmática. En el presente documento se revisan y actualizan los diversos aspectos de interés de esta enfermedad, con especial atención a cómo los recientes avances diagnósticos y terapéuticos pueden modificar el tratamiento de los pacientes con SHUa.

**Palabras clave:** Síndrome hemolítico urémico atípico. Eculizumab. Complemento. Microangiopatía trombótica.

**Correspondencia:** Josep M. Campistol

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínic.

C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

JMCAMPIS@clinic.ub.es

**An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document**

## ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) is a clinical entity defined as the triad of nonimmune haemolytic anaemia, thrombocytopenia, and acute renal failure, in which the underlying lesions are mediated by systemic thrombotic microangiopathy (TMA). Atypical HUS (aHUS) is a sub-type of HUS in which the TMA phenomena are the consequence of decreased regulation of the alternative complement pathway on cell surfaces due to a genetic cause. aHUS is an extremely rare disease that, despite the administration of standard treatment with plasma therapy, often progresses to terminal chronic renal failure with a high associated rate of mortality. In recent years, research has established the key role that the complement system plays in the induction of endothelial damage in patients with aHUS, through the characterisation of multiple mutations and polymorphisms in the genes that code for certain complement factors. Eculizumab is a monoclonal antibody that inhibits the terminal fraction of the complement protein, blocking the formation of a cell membrane attack complex. In prospective studies in patients with aHUS, administering eculizumab produces a rapid and sustained interruption in the TMA process, with significant improvements in long-term renal function and an important decrease in the need for dialysis or plasma therapy. In this document, we review and bring up to date the important aspects of this disease, with special emphasis on how recent advancements in diagnostic and therapeutic processes can modify the treatment of patients with aHUS.

**Keywords:** Atypical hemolytic uremic syndrome. Eculizumab. Complement. Thrombotic microangiopathy.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica que se define por la tríada anemia hemolítica microangio-

pática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda<sup>1</sup>. Las lesiones histológicas del SHU se caracterizan por la aparición de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, que afecta preferentemente a los vasos renales, observándose engrosamientos de la pared, trombosis y obstrucción de la luz vascular. La mayoría de los casos de SHU son causados por una infección entérica por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC: *Shiga Toxin Escherichia Coli*) u otros gérmenes productores de verotoxina (VTEC), dando lugar a lo que se conoce como SHU típico o STEC (VTEC)-SHU. Así mismo, la lesión de MAT y SHU puede ser secundaria a otras enfermedades subyacentes, fármacos, ciertos tipos de trasplantes o al embarazo. Raramente, el SHU se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento determinada por alteraciones genéticas, lo que conduce al desarrollo de daño endotelial y fenómenos de MAT sistémica<sup>2</sup>. Este tipo de SHU se denomina SHU atípico (SHUa) y constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad. El pronóstico del SHUa es sombrío pese al tratamiento intensivo recomendado con terapia plasmática (TP) y medidas de soporte vital. Más del 50 % de los pacientes con SHUa fallecen, requieren diálisis o presentan daño renal permanente durante el año siguiente al diagnóstico<sup>3</sup>.

Los recientes avances en la caracterización del componente genético del SHUa (incluyendo la identificación de múltiples mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican ciertas proteínas del complemento) han permitido establecer que el daño endotelial producido por el complemento es un factor crítico de la fisiopatología de la enfermedad y postular que la inhibición del complemento es una opción terapéutica en estos pacientes. En 2011 las agencias reguladoras aprobaron en Estados Unidos y Europa la indicación de eculizumab (Soliris®; Alexion Pharmaceuticals, Connecticut, Estados Unidos)<sup>4</sup>, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo la activación del C5 y bloqueando la generación de anafilotoxina proinflamatoria C5a y la vía lítica del complemento (causante de la lisis celular), para el tratamiento del SHUa<sup>5</sup>. En estudios prospectivos en pacientes con SHUa, eculizumab ha demostrado interrumpir eficazmente el proceso de MAT y sus consecuencias, asociándose a largo plazo con mejorías hematológicas y de la función renal significativas<sup>6-9</sup>.

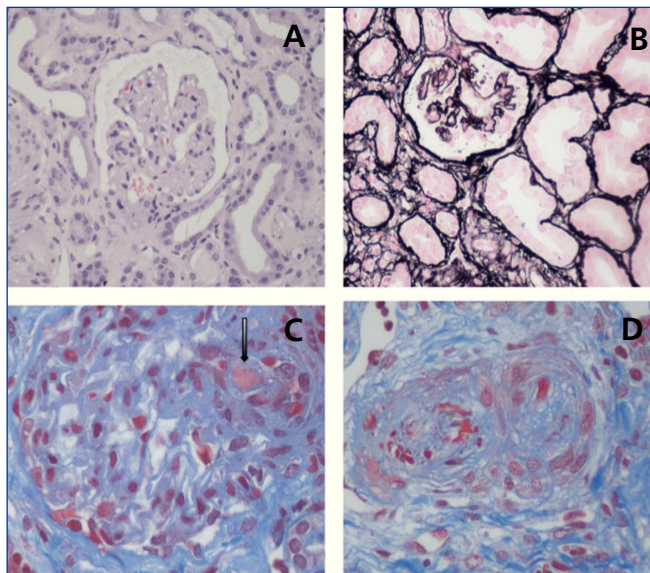
Con el objetivo de elaborar pautas actualizadas para el diagnóstico y el tratamiento del SHUa, los días 2 y 3 de febrero de 2012 se realizó una conferencia de consenso en Barcelona, que reunió a expertos clínicos e investigadores en el campo de las MAT. Tomando como base las evidencias científicas publicadas y la experiencia clínica, se abordaron diversos aspectos de interés de la enfermedad, como la clasificación etiológica de las MAT, la fisiopatología del SHUa y el diagnóstico diferencial, y se realizaron recomendaciones para el tratamiento del paciente con SHUa. En el presente documento se recogen las principales conclusiones de dicha reunión.

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

El término MAT define una lesión histológica de arteriolas y capilares que se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ensanchamiento subendotelial por acúmulos de proteínas y material de lisis celular, y la presencia de trombos plaquetarios ocluyendo las luces vasculares<sup>1</sup> (figura 1). Existen dos entidades clínicas caracterizadas por lesiones de MAT primaria, de causa y base fisiopatológica diferente: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el SHU.

La trombosis intravascular en la PTT es consecuencia de una deficiencia severa de la actividad metaloproteasa de ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*), una enzima plasmática encargada de fragmentar los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand<sup>10</sup>. Dicha deficiencia puede ser de causa genética o adquirida por anticuerpos circulantes de tipo IgG que bloquean ADAMTS13 (especialmente en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios)<sup>11</sup>.

El 90 % de los casos de SHU son causados por una infección entérica por STEC a partir de alimentos contaminados (SHU típico/STEC [VTEC]-SHU)<sup>2</sup>. La toxina Shiga ejerce un efecto lesivo directo sobre el endotelio vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen al desarrollo de MAT<sup>2</sup>. Clínicamente suele debutar con dolor abdo-



**Figura 1.** Lesiones histopatológicas renales del síndrome hemolítico urémico.

A) Glomérulos isquémicos y retraídos; B) Mesangiólisis; C) Trombos en los capilares glomerulares (flecha); D) Arteriola ocluida por trombos plaquetarios.

Fotos por cortesía de la Dra. R. Ortega (Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).

minal y diarrea, desarrollándose a los 4-10 días un fracaso renal agudo. El pronóstico suele ser bueno: la mortalidad es < 5 % y se obtiene la recuperación clínica completa en el 80 % de los pacientes<sup>12,13</sup>.

Por otro lado, el SHUa es una enfermedad en la que los fenómenos de MAT son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares. Esta alteración puede producirse por mutaciones o polimorfismos que disminuyan la actividad de proteínas reguladoras del complemento o que aumenten la función de proteínas activadoras. En ambos casos, la activación del sistema del complemento (inducida por diversos factores desencadenantes) no se controla adecuadamente y provoca daño endotelial y trombogénesis. De los más de 1.000 pacientes con SHUa publicados en la literatura, se han detectado mutaciones en una o más proteínas del complemento en un 50 % de ellos<sup>14,21</sup>, aunque no se descarta que en el resto exista también un componente genético o ambiental que determine la alteración del sistema del complemento. De hecho, es destacable el hallazgo de autoanticuerpos contra el factor H del complemento (FH) en el 5-10 % de los pacientes con SHUa<sup>22</sup>. A diferencia del STEC-SHU, que suele ser un evento único, el SHUa es una entidad crónica debido al origen genético de la enfermedad, con mal pronóstico. Tras un primer episodio de SHUa, la mortalidad es del 10-15 % y hasta un 50 % de los pacientes no recuperan la función renal<sup>3,14,15</sup>.

Además de la infección por STEC o de la desregulación genética del complemento, existen otras muchas entidades clínicas y otros factores que pueden asociarse con el desarrollo de SHU o PTT (MAT secundarias). En niños, algunos casos se asocian con aciduria metilmalónica<sup>23</sup> o, más frecuentemente (5 % de los casos de SHU en niños), con infecciones invasivas por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* productores de la enzima neurominidasa, que exponen el criptoantígeno T en la superficie celular y originan el fenómeno de MAT<sup>24</sup>, o bien por infección por virus H1N1<sup>25</sup>. En adultos se han descrito casos de MAT asociados a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, ciertos procesos neoplásicos, fármacos (quimioterápicos, inhibidores de la calcineurina [ciclosporina y tacrolimus], inhibidores de la mTOR [*mammalian target of rapamycin*; sirolimus, everolimus], inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial, antiagregantes plaquetarios o anticonceptivos orales, entre otros), la hipertensión arterial maligna, el trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, el embarazo o enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y síndrome antifosfolípido)<sup>26</sup>.

La tabla 1 presenta una propuesta de clasificación etiológica de las MAT. En algunos pacientes puede coexistir más de un factor etiológico responsable de la lesión de MAT, dando lugar a una clínica heterogénea. Recientemente se ha descrito que hasta un 25 % de los pacientes con STEC-SHU y un 86 % de las pacientes con SHU secundario a embarazo pueden presentar mutaciones en el sistema del comple-

mento<sup>27,28</sup>, pudiéndose considerar en estos casos que la enfermedad subyacente es en realidad un SHUa. En este sentido, la figura 2 representa el potencial solapamiento que puede darse entre estas entidades clínicas. Como el motivo de discusión principal de este documento es la actualización del SHUa mediado por alteraciones en la regulación del complemento, en los siguientes apartados únicamente se hace referencia a esta entidad.

## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO: ENTIDAD CLÍNICA

### Epidemiología

El SHUa se considera una enfermedad ultra-rara. Existen muy pocos datos acerca de su incidencia y prevalencia, siendo limitados los conocimientos de la epidemiología real de la enfermedad. En Estados Unidos se estima que el SHUa tiene una incidencia anual de ~1-2 casos/millón de habitantes<sup>29</sup>. En Europa, en un reciente estudio multicéntrico internacional se ha observado una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes de entre 0 y 18 años. Con relación a la prevalencia, la EMA (*European Medicines Agency*) estima que esta puede ser de ~3,3 pacientes por millón de habitantes/año en menores de 18 años, con cifras inferiores en adultos.

El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer en cualquier edad de la vida<sup>14,15</sup>. El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años (60 vs. 40 %), siendo la distribución por sexos similar (con cierta preponderancia en mujeres cuando la enfermedad aparece en la edad adulta)<sup>14,16</sup>.

### Clínica

El inicio de la clínica suele ser abrupto, aunque en un 20 % de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses) con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada<sup>14</sup>. El cuadro se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y fracaso renal agudo<sup>1</sup>. Los niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH), los niveles indetectables de haptoglobina y la presencia de esquistocitos confirman la presencia de hemólisis intravascular<sup>3</sup>. Se observa hematuria, proteinuria y/o fracaso renal agudo (con o sin oligoanuria). La presencia de hipertensión arterial, por sobrecarga de volumen o por lesión vascular, es frecuente<sup>1</sup>.

Aunque las lesiones en el SHUa afectan predominantemente a los vasos renales, el carácter difuso del fenómeno de MAT conduce a la afectación de la microvasculatura de otros órganos (cerebro, corazón, intestinos, páncreas y pulmones)<sup>1</sup>, lo que explica la aparición frecuente de síntomas extrarrenales<sup>14,15</sup>. Los más frecuentes son los de tipo neurológico (48 %)<sup>30</sup>, incluyendo irrita-

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de las microangiopatías trombóticas

**PTT asociada a alteraciones genéticas o inmunes del ADAMTS13 (actividad ≤ 5%)**

- Genéticas
- Anticuerpos (asociado al tratamiento con ticlopidina y clopidogrel)

**SHU asociado a infecciones (STEC y STEC-like)**

- SHU por infección de STEC (VTEC) cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H7, *Shigella dysenteriae type I*
- SHU asociado a infección por *Streptococcus pneumoniae* (neuraminidasa)

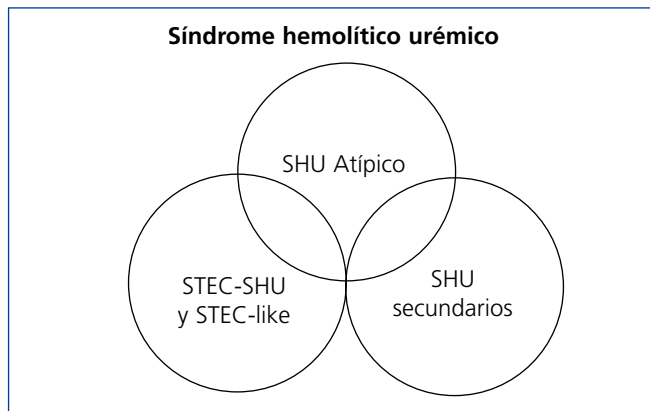
**SHU atípico asociado con alteraciones genéticas o inmunes del sistema del complemento**

- Mutaciones en *CFH*, *MCP*, *CFI*, *THBD*, *CFB* y *C3*
- Anticuerpos anti-CFH

**MAT secundarias**

- A embarazo
  - Síndrome HELLP
  - Posparto
- A enfermedades
  - Sistémicas
    - LES
    - Síndrome antifosfolípido
    - Esclerodermia
  - Otras
    - Infección por VIH
    - Glomerulopatías
    - Hipertensión arterial maligna
    - Infección por H1N1 (influenza A)
    - Neoplasias
    - Aciduria metilmalónica con homocistinuria
- A tratamientos
  - Quinina
  - Mitomicina C
  - Gemcitabina
  - Cisplatino
  - Radiación ionizante
  - Interferón
  - Inhibidores de VEGF y tirosina quinasa (sunitinib, imatinib y dasatinib)
  - Ticlopidina y clopidogrel
  - Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)
  - Sirolimus
  - Valaciclovir
  - Anticonceptivos orales
- Al trasplante de órgano sólido o de médula ósea

ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; CFB: gen del factor B del complemento; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*; LES: lupus eritematoso sistémico; MAT: microangiopatía trombótica; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; THBD: gen de la trombomodulina; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VTEC: *Escherichia coli* productor de verotoxina.



**Figura 2.** Representación del solapamiento clínico entre los distintos tipos de síndrome hemolítico urémico. SHU: síndrome hemolítico urémico; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga.

bilidad, somnolencia, confusión, convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular, hemiparesias, hemiplejías o coma<sup>1,15,30,31</sup>. El infarto de miocardio se ha descrito hasta en un 3 % de los pacientes con SHUa, pudiéndose relacionar con muerte súbita<sup>15,32</sup>. La miocardiopatía, la insuficiencia cardíaca y la vasculopatía isquémica periférica también han sido descritas<sup>22,30,33,34</sup>, así como la diarrea (30 %) y otros síntomas gastrointestinales (colitis, náuseas y vómitos o dolor abdominal)<sup>15,22,31,35</sup>. La variabilidad de la sintomatología dificulta el diagnóstico diferencial con otras causas de MAT.

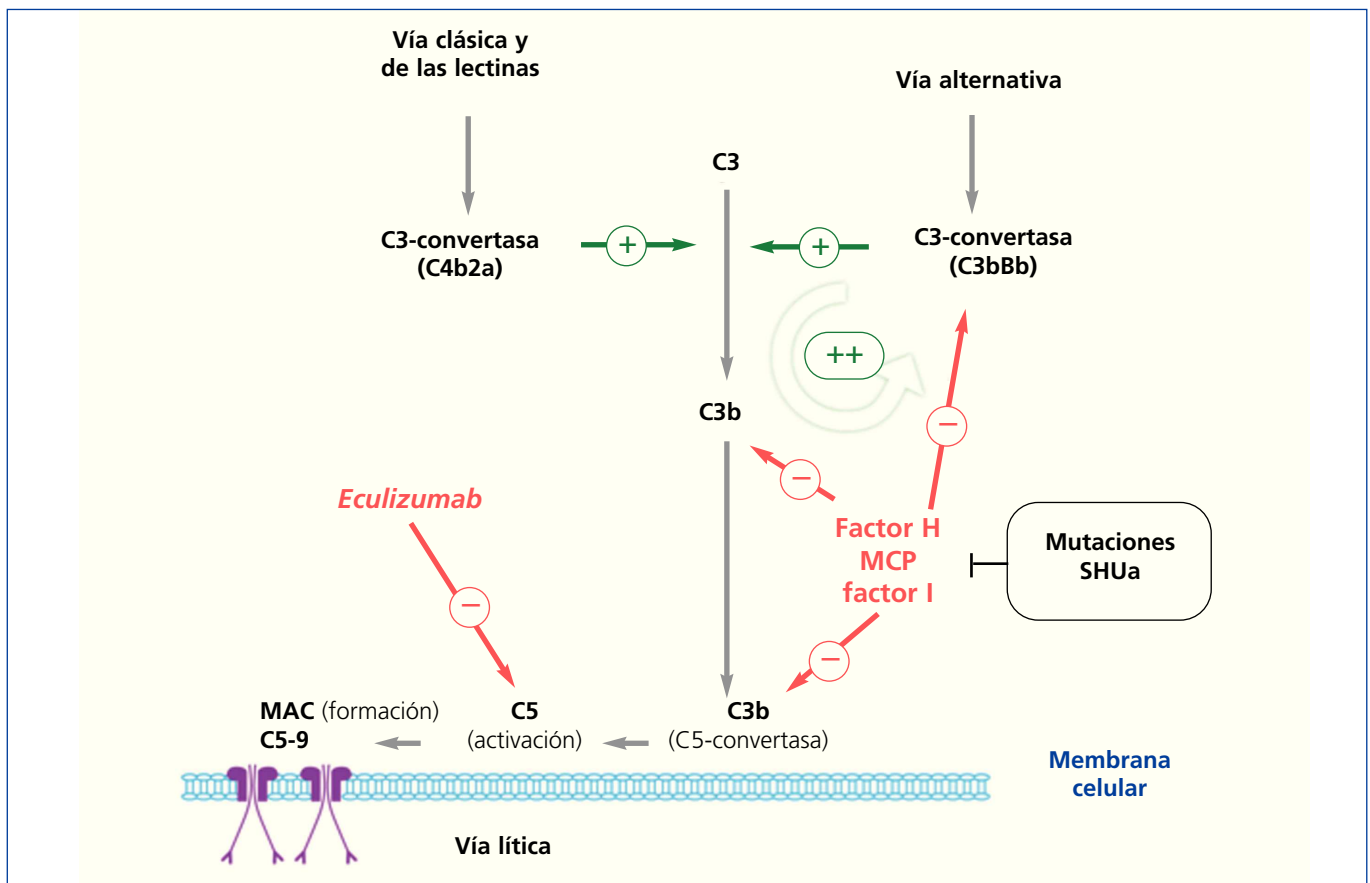
**Fisiopatología**

El sistema del complemento, formado por numerosas proteínas plasmáticas circulantes y asociadas a membranas celulares, es esencial en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunes, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos. Su activación por cualquiera de las vías existentes (clásica, de las lectinas y alternativa) conlleva la formación de complejos multiproteicos con actividad C3-convertasa que escinden la proteína C3, generando C3b (figura 3). Esta molécula puede unirse covalentemente a las superficies responsables de la activación del complemento, facilitando su fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos e iniciando el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana que conduce a la lisis celular. Además, el C3b amplifica exponencialmente la activación del complemento promoviendo la formación de más C3-convertasas<sup>36</sup>. Para evitar que la activación del complemento lo consuma totalmente e impedir dañar los tejidos propios (el C3b se une indiscriminadamente tanto a patógenos como a células propias), existen numerosas proteínas reguladoras del proceso, como el FH, la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor I del complemento (FI), que disocian las C3-convertasas e inducen la degradación de C3b. En consecuencia, en condiciones normales los niveles de C3b se mantienen ba-

jos y cuando se activa el complemento su depósito se limita a las estructuras responsables de esa activación.

Estudios diversos han establecido que un 40-60 % de los pacientes con SHUa son portadores de mutaciones en genes del complemento (gen del factor H del complemento [CFH], gen de la proteína cofactor de membrana [MCP], gen del factor I del complemento [CFI], gen de la trombomodulina [THBD], gen del factor B del complemento [CFB] y gen del C3 [C3])<sup>37-46</sup> que se relacionan con la desregulación de la vía alternativa (tabla 2). El FH actúa en plasma controlando la homeostasis del complemento y sobre superficies celulares evitando el

daño a componentes propios. Las mutaciones en FH asociadas con SHUa se agrupan en la región C-terminal, disminuyendo la protección de las superficies celulares al daño accidental producido por la activación del complemento, pero no afectan la regulación del complemento en plasma<sup>47</sup>. La conclusión de estos estudios funcionales en mutantes de FH es que el SHUa es consecuencia de una lesión causada por el complemento debido a una pérdida de regulación de la actividad del complemento sobre las superficies celulares propias. El ensayo funcional de las mutaciones asociadas con SHUa encontradas en otros genes del complemento, como MCP, CFI, CFB o C3, han confirmado las hipótesis anticipa-



**Figura 3.** La desregulación del complemento en el síndrome hemolítico urémico atípico.

La activación del complemento por cualquiera de las tres vías (reconocimiento de antígenos extraños, vía alternativa; de anticuerpos, vía clásica; o de polisacáridos de manano, vía de las lectinas) lleva a que se depositen grandes cantidades de C3b sobre la membrana celular del activador, lo que conduce a su opsonización y a la activación del C5 (vía lítica), que conduce a la formación del complejo de ataque a la membrana y la lisis celular. La activación del complemento produce inflamación y reclutamiento de leucocitos. El proceso central y mejor regulado en la activación del complemento es la generación de C3b. Su formación depende de complejos enzimáticos inestables llamados C3-convertasas, que catalizan la rotura de C3 para generar C3b. C3b, a su vez, es capaz de formar más C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb), amplificando así la activación inicial. La generación de C3b está regulada a dos niveles: disociación de las C3-convertasas e inactivación proteolítica del C3b y C4b. Varias proteínas reguladoras en plasma y en la membrana celular llevan a cabo esta regulación. Entre ellas, factor H, MCP y factor I desempeñan un papel fundamental en la disociación de la C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb) y en la degradación proteolítica de C3b. Las mutaciones en estas proteínas encontradas en pacientes con SHUa interfieren esta función reguladora de la activación de la vía alternativa. MAC: *membrane attack complex* (complejo de ataque a la membrana); MCP: proteína cofactor de membrana; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

**Tabla 2.** Factores de riesgo en el síndrome hemolítico urémico atípico<sup>a</sup>**Mutaciones**

- Pérdida de función
  - CFH* (~13 %)
  - MCP* (~11 %)
  - CFI* (~10 %)
  - THBD* (~4 %)
- Ganancia de función
  - C3* (~4 %)
  - CFB* (~3 %)

**Polimorfismos**

- Aumentan riesgo
  - CFH*: c.-332C>T; c.2016A>G (p.Gln672Gln); c.2808G>T (p.Glu936Asp)
  - MCP*: c.-652A>G; c.-366A>G; c.989-78G>A; \*897T>C
- Confieren protección
  - CFH*: c.184G>A (p.Val62Ile)

**Autoanticuerpos**

- Anti-FH (~5 %)

**Factores ambientales**

- Infecciones
- Fármacos inmunosupresores
- Anticonceptivos orales
- Fármacos anticancerosos

Anti-FH: anticuerpos antifactor H del complemento; *CFB*: gen del factor B del complemento; *CFH*: gen del factor H del complemento; *CFI*: gen del factor I del complemento; *MCP*: gen de la proteína cofactor de membrana; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; *THBD*: gen de la trombosmodulina.

<sup>a</sup>Teoría de los *multiple hits*. El SHUa es una enfermedad compleja en la que normalmente se combinan diferentes factores de riesgo, genéticos y ambientales. No es raro que los pacientes sean portadores de más de una mutación en genes del complemento, o que combinen mutaciones con polimorfismos de riesgo. Además, son necesarios también factores ambientales que contribuyan a poner de manifiesto la predisposición genética que aportan las mutaciones o los polimorfismos. La concurrencia de una mutación con otras mutaciones, con polimorfismos de riesgo, con autoanticuerpos o con factores ambientales desencadenantes, explica la penetrancia incompleta del SHUa, así como las diferencias en su presentación y evolución, entre portadores de mutaciones en genes del complemento.

das en los estudios con FH, demostrando además que la desregulación de la activación del complemento sobre las superficies celulares que se produce en el SHUa puede deberse a una disminución en la actividad de las proteínas reguladoras o a una actividad anormalmente elevada de las C3-convertasas. Así, mientras que las mutaciones en FH, MCP, FI y en la trombosmodulina (THBD) incapacitan a estas proteínas para realizar su función reguladora, las mutaciones en el factor B del complemento (FB) o C3 resultan en una C3-convertasa más activa.

Un 5-10 % de los pacientes con SHUa presenta autoanticuerpos anti-FH dirigidos contra la región C-terminal, con conse-

cuencias similares a las de las mutaciones en FH<sup>48,49</sup>. Su papel en la patogénesis del SHUa no está completamente establecido, pero parecen asociarse con el inicio o las recurrencias de la enfermedad. El título de anticuerpos puede disminuir con el tiempo, debiéndose realizar su búsqueda al inicio del SHUa.

La penetrancia del SHUa en los portadores de mutaciones en alguno de los genes del complemento es del 50 % aproximadamente, siendo habitual que en familias con mutaciones identificadas solo algunos de los portadores desarrollen SHUa y que la presentación clínica sea variable. Existe también una gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben de existir factores adicionales (genéticos y ambientales) que modulan el desarrollo y evolución de la enfermedad. La búsqueda de mutaciones del complemento en pacientes con SHUa y la realización de estudios de asociación casos-controles utilizando polimorfismos genéticos en genes candidatos o marcadores genéticos distribuidos a lo largo del genoma humano han identificado que algunas variantes (polimorfismos) de los genes *CFH* y *MCP* modulan la penetrancia y la gravedad de la enfermedad (tabla 2)<sup>41,50,51</sup>. Estas observaciones, junto con el hecho de que hasta un 10 % de los pacientes con SHUa tienen mutaciones en más de un gen del complemento, indican que la coincidencia de diferentes factores genéticos de riesgo es determinante para el desarrollo del SHUa (teoría de los *multiple hits*)<sup>51</sup>.

De forma adicional a las mencionadas alteraciones genéticas, en el inicio del SHUa participan también factores ambientales desencadenantes. Las mutaciones comentadas anteriormente predisponen a la enfermedad impidiendo una regulación adecuada del complemento sobre las superficies celulares ante una situación que dispare la activación del sistema en la microvasculatura. Los eventos infecciosos desencadenan el SHUa en el 50-80 % de los pacientes<sup>14,15,33</sup>, especialmente los del tracto respiratorio superior (virus de la influenza H1N1). La diarrea por gastroenteritis puede preceder al SHUa hasta en un 30 % de los casos<sup>15</sup> (incluyendo diarrea por STEC<sup>14,15,22</sup>). En mujeres, el embarazo es un frecuente factor desencadenante de SHUa<sup>15,28</sup>.

**Pronóstico**

La tabla 3 muestra la evolución clínica de los pacientes con SHUa según el tipo de mutación que presenten. En general, los pacientes con mutaciones en FH y C3 se asocian con un peor pronóstico durante el episodio de SHUa y los meses siguientes, con unas tasas de mortalidad o insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y de recurrencia del 50-70 % y del 50 % respectivamente. Por el contrario, solo el 0-6 % de los pacientes con mutaciones en MCP fallecen o progresan a IRCT, aunque el riesgo de recaída es mayor. A medio plazo, 3 de cada 4 pacientes con mutaciones en FH, C3 o FB fallecen o presentan IRCT<sup>1</sup>.

**Tabla 3.** Características clínicas de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico según la alteración del complemento

Gen	Riesgo de muerte o IRCT al primer episodio o en el año siguiente	Riesgo de recaída	Riesgo de muerte o IRCT a 3-5 años	Riesgo de recaída tras el trasplante renal
CFH	50-70 %	50 %	75 %	75-90 %
CFI	50 %	10-30 %	50-60 %	45-80 %
MCP	0-6 %	70-90 %	6-38 % <sup>a</sup>	< 20 %
C3	60 %	50 %	75 %	40-70 %
CFB	50 %	3/3 no en IRCT	75 %	100 %
THBD	50 %	30 %	54 % <sup>a</sup>	1 paciente
Anti-FH	30-40 %	40-60 %	35-60 % <sup>a</sup>	Mayor con títulos elevados de anticuerpos

Anti-FH: anticuerpos antifactor H del complemento; CFB: gen del factor B del complemento; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; THBD: gen de la trombomodulina.

<sup>a</sup>Datos sobre IRCT.

Adaptado de Loirat<sup>1</sup>.

### Recurrencia del síndrome hemolítico urémico atípico tras el trasplante renal

Los resultados del trasplante renal (TR) en los pacientes con IRCT por SHUa se han visto limitados históricamente por el elevado porcentaje de recurrencias de la enfermedad postrasplante (~50 %; tasa de pérdida del injerto: 80-90 %<sup>52,53</sup>), aunque los resultados varían en función de la mutación existente. Las mutaciones en FH se asocian con un mayor riesgo de recurrencia o pérdida del injerto tras el TR (75-90 %), siendo el riesgo elevado también con las mutaciones en C3 y FI (40-80 %; tabla 3)<sup>15,35,40,54</sup>. Hasta la fecha se han realizado muy pocos trasplantes en pacientes con mutaciones en FB, pero en todos los casos publicados se observó recurrencia del SHUa y pérdida del injerto<sup>41,55</sup>. En general, los factores plasmáticos del complemento involucrados en el SHUa son de síntesis principalmente hepática, por lo que los pacientes con mutaciones en los genes del complemento que codifican estos factores siguen siendo susceptibles al SHUa tras el TR, porque continúan produciendo factores disfuncionales. El MCP, por su parte, es una proteína transmembrana altamente expresada en el riñón y, consecuentemente, el TR puede corregir el defecto aportando MCP no alterado en el injerto. Más del 80 % de los pacientes con mutaciones en MCP no presentan recurrencia del SHUa tras el TR, siendo la tasa de supervivencia a largo plazo similar a la de los pacientes trasplantados por otras causas<sup>33,52,53</sup>. El riesgo de recurrencia postrasplante en pacientes con mutaciones en THBD<sup>56</sup> o con anticuerpos anti-FH no está bien establecido, aunque en estos últimos parece que la recurrencia se relaciona con niveles elevados y persistentes de anticuerpos<sup>22,57</sup>.

### DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

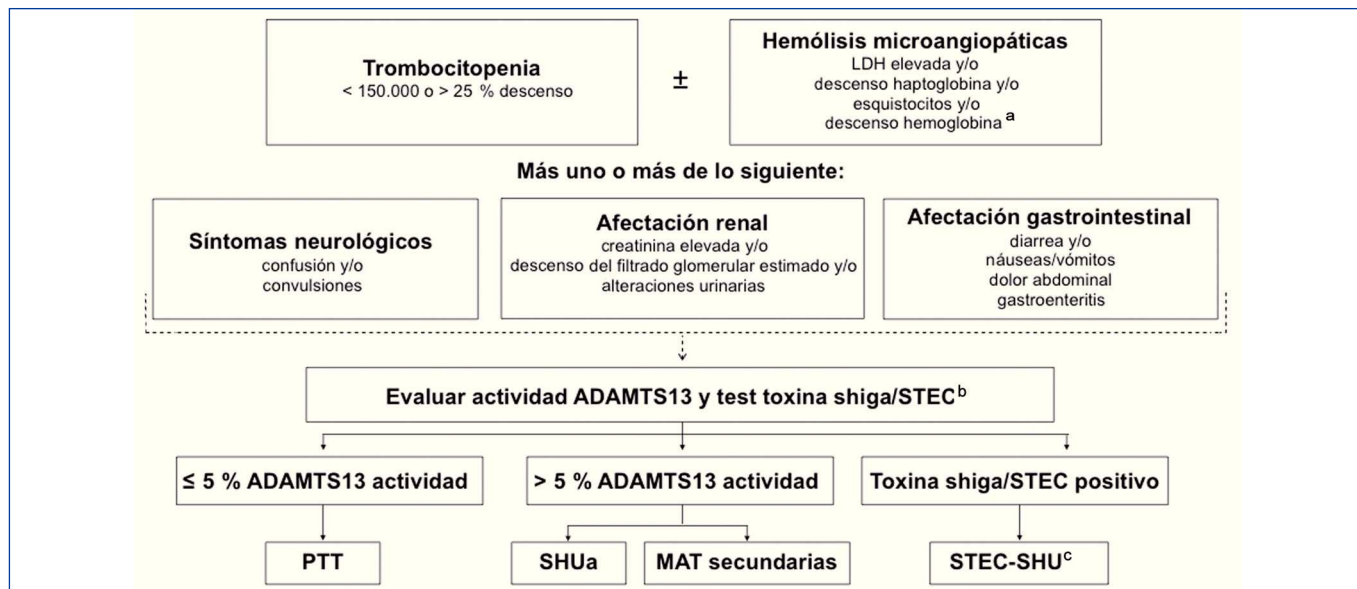
La figura 4 y la tabla 4 muestran, respectivamente, un algoritmo para el diagnóstico diferencial de MAT y las pruebas

biológicas recomendadas en los pacientes con sospecha diagnóstica de SHUa<sup>2</sup>. Debido a la rápida evolución y gravedad de la MAT, es necesario diferenciar en el proceso diagnóstico un primer nivel inmediato (primeras 24 h), que tiene como objetivo la identificación sindrómica e instauración precoz de medidas de soporte, de un segundo nivel dirigido al diagnóstico etiológico.

En los pacientes con MAT la analítica mostrará la presencia de trombopenia (plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup> o descenso > 25 % desde el inicio<sup>3</sup>) y hemólisis microangiopática (hemoglobina < 10 mg/dl con test de Coombs directo negativo [si bien algunos pacientes con SHU relacionado con neumococo pueden presentar un test de Coombs directo positivo]<sup>24</sup>, LDH elevada, descenso de haptoglobina, reticulocitosis y presencia de esquistocitos<sup>3,56</sup>). Aunque es posible detectar algunos esquistocitos en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal, preeclampsia o válvulas mecánicas, un número de esquistocitos > 1 % es diagnóstico de MAT en ausencia de otra causa conocida<sup>58</sup>.

La observación de unos niveles elevados de creatinina sérica, un filtrado glomerular (FG) bajo o la presencia de proteinuria o hematuria<sup>3,14,54</sup> son indicativos de la disfunción renal. En pacientes pediátricos no se precisa biopsia renal para el diagnóstico. En adultos, la realización de una biopsia renal suele recomendarse ante un fracaso renal agudo para perfilar la etiología, descartar otros procesos y valorar el pronóstico, si bien la indicación de biopsia debe valorarse individualizadamente en los pacientes con sospecha de MAT debido al riesgo de sangrado.

Es necesaria una historia clínica completa que incluya la historia familiar y la búsqueda de factores desencadenantes, así como una exhaustiva exploración física. Contrariamente a lo que se consideraba hace años, en la actualidad se admite que los signos y síntomas de los diferentes tipos de MAT no son específicos y no permiten realizar el diagnóstico diferencial<sup>1</sup>.



**Figura 4.** Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica primaria. ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; LDH: lactato deshidrogenasa; MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga. <sup>a</sup> Test de Coombs directo negativo; <sup>b</sup> La prueba de la toxina Shiga/STEC está indicada cuando existen antecedentes de afectación digestiva o síntomas gastrointestinales; <sup>c</sup> Excepcionalmente, en algunos pacientes con SHUa la infección por STEC puede ser el desencadenante de la actividad de la enfermedad de base.

**Tabla 4.** Pruebas recomendadas para el diagnóstico del síndrome hemolítico urémico atípico

<b>Infección por STEC</b>	Muestra fecal si diarrea o frotis rectal: cultivo de STEC (MacConkey para <i>E. coli</i> O157:H7); PCR para genes <i>Stx</i> O157:H7 y otros serotipos, y otras características virulentas; ELISA y/o ensayo de cultivo de tejido celular Vero para suero <i>Stx</i> : anticuerpos anti-LPS contra serotipos prevalentes
<b>Infección por neumococos</b>	Cultivo bacteriano (generalmente) de fluidos corporales estériles; DAT (test de Coombs), prueba viral (respiratoria), radiografía de tórax (derrame pleural asociado de modo característico en casi todos los casos), citoquimia y cultivo de LCR en los casos secundarios a meningitis por neumococo
<b>Alteraciones de la regulación del complemento</b>	C3, C4 (plasma/suero), AH50 FH, FI, FB (plasma/suero) Autoanticuerpos anti-FH Expresión de MCP superficial en leucocitos (leucocitos poli o mononucleares mediante prueba FACS) Análisis de mutación en el FH, FI, MCP, C3, FB ± THBD
<b>Deficiencia ADAMTS13 (adquirida o hereditaria)</b>	Actividad plasmática de ADAMTS13 o cuantificación (ELISA) ± inhibidor
<b>Metabolismo de la cobalamina: aciduria metilmalónica</b>	Cromatografía de aminoácidos en plasma/orina (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia; homocistinuria); cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduria metilmalónica) Análisis de mutación en el gen <i>MMACHC</i>
<b>VIH</b>	Serología, carga viral (PCR)
<b>Virus H1N1</b>	Cultivo y PCR
<b>Embarazo, síndrome HELLP</b>	Test de embarazo, enzimas hepáticas. Analizar como en las líneas 3 y 4
<b>Otros</b>	Anticuerpos antinucleares, anticoagulantes lúpicos, anticuerpos antifosfolípidos

ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; LPS: lipopolisacárido de membrana externa; DAT: prueba de antiglobulina directa; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; FACS: separador celular activado por fluorescencia; FB: factor B del complemento; FH: factor H del complemento; FI: factor I del complemento; HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, recuento bajo de plaquetas; LCR: líquido cefalorraquídeo; MCP: proteína cofactor de membrana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; THBD: trombomodulina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Loirat<sup>2</sup>.



Clásicamente, la distinción entre SHU y PTT se basaba en criterios clínicos, considerándose el SHU cuando predominaba la afectación renal y la PTT cuando predominaba la afectación neurológica. Sin embargo, se ha descrito que un 50 % de los pacientes con PTT presentan disfunción renal y un 50 % de los pacientes con SHUa presentan alteraciones neurológicas<sup>30,59</sup>. Tampoco la clínica permite diferenciar entre STEC-SHU y SHUa, ya que hasta un 30 % de los casos de SHUa se inician tras una gastroenteritis<sup>15</sup> o presentan diarrea<sup>35</sup> (síntoma característico del STEC-SHU).

La detección de la toxina Shiga o el cultivo positivo de STEC en pacientes con MAT es diagnóstico de STEC-SHU<sup>27</sup>, mientras que el diagnóstico de PTT requiere la demostración de que la actividad plasmática de ADAMTS13 es  $\leq 5$  %<sup>60</sup>. En el resto de los casos el diagnóstico deberá orientarse hacia SHUa<sup>60</sup>, siendo necesario realizar pruebas adicionales para descartar MAT secundarias.

## TRATAMIENTOS FRENTE AL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

### Terapia plasmática

Las dos modalidades de TP son la infusión de plasma (IP) y el recambio plasmático (RP). En la IP el paciente recibe plasma fresco congelado viroinactivado ajeno (FFP: *fresh frozen plasma*) con reguladores del complemento funcionales<sup>61</sup>. En el RP se reemplaza el plasma del paciente con SHUa por FFP, por lo que no solo se administran dosis elevadas de proteínas reguladoras del complemento funcionales, sino que también se eliminan los inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos, con menor riesgo de sobrecarga de volumen. Además en el RP se depuran también los anticuerpos anti-FH y los posibles factores inflamatorios/trombogénicos que participan en el daño endotelial y la hiperagregación plaquetaria. Clásicamente, el tratamiento de elección recomendado en los episodios de SHUa consiste en la instauración precoz e intensiva de RP a volúmenes elevados en frecuencia variable según la actividad de la enfermedad, mientras que las IP suelen ser ineficaces, excepto en los escasos pacientes con déficit completo de FH<sup>62</sup>. En general, la TP no se considera eficaz en pacientes con mutaciones en MCP, ya que esta es una proteína no circulante anclada a la membrana celular, observándose que prácticamente la totalidad de estos pacientes remiten tras un episodio de SHUa independientemente del uso de TP<sup>15</sup>.

Aunque no se dispone de ensayos clínicos prospectivos, la TP ha sido empíricamente el tratamiento de elección para el SHUa durante años, tras observarse hace más de tres décadas que disminuía la mortalidad en pacientes con PTT-SHU. La tabla 5 presenta los resultados del mayor registro internacional de TP en pacientes con SHUa (*International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP*), que incluye a 273 pacientes diagnosticados entre 1996 y 2007<sup>15</sup>. En dicho registro se

observa que con la TP las tasas de recuperación completa hematológica y renal son en general inferiores al 50 % (con la excepción de los pacientes con mutaciones en THBD y MCP), siendo dichas tasas especialmente bajas en los pacientes con mutaciones en FH y FI (5 % y 12,5 %)<sup>15</sup>. La mortalidad/evolución a IRCT es globalmente elevada, observándose en 3 de cada 4 pacientes con mutaciones en FI. Ciertas observaciones indican que el RP intensivo precoz es crucial para el rescate del SHUa y que su mantenimiento puede prevenir la recurrencia de la enfermedad y la IRCT<sup>14,61</sup>, pero se desconoce el esquema de manejo más eficaz y su impacto a largo plazo sobre la función renal.

En los pacientes con anticuerpos anti-FH, se ha observado que el tratamiento inmunosupresor concomitante a la TP puede mejorar los resultados<sup>22,63,64</sup>. En estos casos, un título elevado de anticuerpos se correlaciona con un mayor riesgo de recaída y de secuelas renales<sup>22</sup>.

La aparición de reacciones anafilácticas al FFP, la hipervolemia, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la hiperproteïnemia son complicaciones potenciales de la IP. Las principales complicaciones del RP son la obstrucción de la vía venosa (6 %), hipotensión (5 %) y alergia (4 %)<sup>65</sup>, cuya frecuencia es más elevada en los pacientes pediátricos<sup>65</sup>.

### Eculizumab

Eculizumab es un anticuerpo IgG<sub>2/4k</sub> monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando la escisión a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal (complejo de ataque de membrana) (figura 3)<sup>5</sup>. En el SHUa la desregulación de la vía alternativa del complemento conlleva una activación incontrolada de este que provoca daño en estructuras propias mediante la formación del complejo de ataque de membrana. En este sentido, el bloqueo del complemento terminal con eculizumab reduce rápida y sostenidamente el proceso, y en múltiples casos publicados de pacientes con SHUa se ha observado una buena respuesta clínica al fármaco (tabla 6)<sup>31,35,54,66-84</sup>.

La eficacia y seguridad de eculizumab frente al SHUa ha sido evaluada en dos recientes estudios clínicos de fase II prospectivos, multicéntricos, controlados, abiertos y de 26 semanas de duración, en pacientes  $\geq 12$  años con enfermedad primaria o recurrente tras el TR<sup>85,86</sup>. Uno incluyó 17 pacientes resistentes a TP ( $\geq 4$  sesiones/semana) (estudio C08-002)<sup>85</sup> y el otro 20 pacientes en tratamiento crónico con plasma ( $\geq 8$  semanas) (estudio C08-003)<sup>86</sup>. Las mutaciones más frecuentes en estas poblaciones fueron las relacionadas con FH (15 pacientes) y FI<sup>8</sup>. Tres pacientes presentaban mutaciones en MCP, tres en C3 y uno en FB. Se hallaron anticuerpos anti-FH en 4 pacientes y en 10 no se identificó ninguna alteración genética. En ambos estudios la respuesta al eculizumab fue similar entre los pacien-

**Tabla 5.** Pronóstico de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico tratados con infusión de plasma o recambio plasmático

	Remisión	Muerte o insuficiencia renal terminal
<i>CFH</i>	63 % (completa: 5 %; parcial: 58 %)	37 %
<i>CFI</i>	25 % (completa: 12,5 %; parcial: 12,5 %)	75 %
<i>C3</i>	57 % (completa: 43 %; parcial: 14 %)	43 %
<i>THBD</i>	88 % (completa: 62 %; parcial: 25 %)	13 %
Anticuerpos anti-FH	75 % (completa: 25 %; parcial: 50 %)	nd
<i>MCP</i>	97 % de los tratados (completa: 90 %; parcial: 7 %) y 100 % no tratados	nd

Remisión completa: normalización hematológica y de la función renal. Remisión parcial: normalización hematológica y secuelas renales.

Anti-FH: anticuerpos antifactor H del complemento; *CFH*: gen del factor H del complemento; *CFI*: gen del factor I del complemento; *MCP*: gen de la proteína cofactor de membrana; nd: no disponible; *THBD*: gen de la trombomodulina.

Adaptado de Noris<sup>15</sup>.

tes en los que se identificaron mutaciones y/o anticuerpos anti-FH y en los que no se halló ninguna alteración genética. La respuesta fue también similar independientemente del tipo de mutaciones identificadas. A los 6 meses de tratamiento con eculizumab las tasas de normalización hematológica ( $\geq 2$  mediciones consecutivas normales de plaquetas y LDH) fueron del 76 % en el estudio de resistentes y del 90 % en el de crónicos. Las tasas de pacientes libres de eventos de MAT (no disminución de plaquetas  $> 25$  %; sin necesidad de TP ni de nuevas sesiones de diálisis) fueron del 88 y del 80 %, observándose una reducción significativa de la tasa de intervenciones diarias para MAT (sesiones de IP/RP o nuevas sesiones de diálisis) desde 6 y 1,5 intervenciones en el nivel basal a ninguna ( $p < 0,0001$ ). Al final del seguimiento el FG había aumentado significativamente en ambas poblaciones (resistentes:  $+31$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,0001$ ; crónicos:  $+6,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,0003$ ) y el 80 % de los pacientes resistentes que estaban en diálisis al inicio del tratamiento (4 de 5) pudieron abandonarla al final de este. Se observó que los pacientes que iniciaron eculizumab en los primeros 10 días tras el diagnóstico de SHUa presentaron un mayor incremento del FG que los que lo iniciaron a los 2-4 meses ( $+59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $+7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ). En los estudios de extensión (seguimiento medio: 64-62 semanas) la mejoría de la función renal se mantuvo<sup>6-9</sup>. En relación con los niveles de proteinuria, tras un año de eculizumab estos fueron significativamente menores vs. el nivel basal ( $p = 0,05$ ). Se comunicaron efectos adversos en 19 pacientes, incluyendo 4 efectos adversos graves (peritonitis, infección por influenza, trastorno venoso e hipertensión severa). Debido a su mecanismo de acción, eculizumab incrementa el riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*, por lo que todos los pacientes fueron vacunados contra *Neisseria* (vacuna tetravalente) antes de iniciar el tratamiento o recibieron profilaxis antibiótica, sin observarse

ningún caso de meningitis. La supervivencia fue del 100 % en ambos estudios.

Existe también un estudio retrospectivo de 19 pacientes pediátricos tratados en condiciones de práctica clínica con eculizumab durante 28 semanas de media<sup>4,11</sup>. En dicho estudio, el 89 % de los pacientes normalizaron la cifra de plaquetas y el 68 % se mantuvieron libres de eventos de MAT. La tasa de intervenciones para MAT se redujo desde  $\sim 3$  por paciente/semana a 0. El FG aumentó  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el 47 % de los pacientes y en el 50 % se eliminó la necesidad de diálisis. Los efectos adversos más frecuentes fueron pirexia (47 %), diarrea (32 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (32 %).

Basándose en estos resultados, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA aprobaron en Estados Unidos y Europa, respectivamente, la indicación de eculizumab para el tratamiento del SHUa<sup>4</sup>. La reciente disponibilidad del fármaco en nuestro país ofrece la posibilidad de mejorar sustancialmente el manejo de los pacientes con SHUa, ya que la indicación aprobada autoriza su uso en primera línea. A continuación, se presentan recomendaciones de tratamiento del SHUa realizadas por los autores del presente documento a partir de las evidencias disponibles y la experiencia clínica.

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

### Recomendaciones de tratamiento

Considerando las dificultades técnicas de la realización de TP en pacientes pediátricos (por el tamaño corporal), así

**Tabla 6.** Casos publicados de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico que recibieron eculizumab

<b>PACIENTES CON SHUa EN RIÑONES NATIVOS</b>						
<b>Referencia</b>	<b>Mutación</b>	<b>Respuesta a terapia plasmática</b>	<b>Nivel basal de creatinina sérica, <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	<b>Evolución del paciente</b>	<b>Último nivel de creatinina sérica, <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	
(66, 76)	Ninguna identificada	Resistente al recambio plasmático	265	Remisión a los 3 años	35	
(77)	<i>CFH</i>	Parcialmente sensible al recambio plasmático	80	Remisión a las 10 semanas	26	
(78) <sup>a</sup>	Ninguna identificada	Resistente al recambio plasmático	690	Recaída a las 2 semanas	Insuficiencia renal terminal	
(79) <sup>a</sup>	Ninguna identificada	Resistente al recambio plasmático	~310	Recaída a las 2 semanas	Insuficiencia renal terminal	
(80)	<i>CFH</i> S1191L V1197A	Resistente a la infusión de plasma	108	Remisión a los 15 meses	44	
(81)	<i>CFI</i> p.A258T	Resistente al recambio plasmático	610	Remisión a los 7 meses	230	
(31, 82) <sup>b</sup>	Ninguna identificada	No recibió terapia plasmática	600	Remisión a los 6 meses	125	
(67)	<i>CFH</i> C611Y	Intolerancia al recambio plasmático	~230	Remisión a los 24 meses	~100	
(99)	Ninguna identificada	Resistente al recambio plasmático	~325 (diálisis)	Remisión a los 9 meses	~80	
(100)	<i>CFH</i>	Resistente al recambio plasmático	~310 (diálisis)	Remisión a los 18 meses	~75	
(101)	<i>MCP</i> c.286+ 1G>C	Resistente al recambio plasmático	Diálisis	Normalización hematológica. La existencia de daño renal irreversible impidió la recuperación de la función renal	Insuficiencia renal terminal	
(102)	Ninguna identificada	Resistente a la infusión de plasma	Hemodiafiltración continua	Remisión al año	18	
(84)	<i>CFH</i> 3355 G>a; Asp1119Asn; SCR19	Resistente al recambio plasmático	(diálisis)	Remisión > 2,5 años	26,5	
<b>PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES</b>						
<b>Uso preventivo de eculizumab</b>						
<b>Referencia</b>	<b>Mutación</b>	<b>Trasplantes previos (número)</b>	<b>Respuesta a la terapia plasmática</b>	<b>Nivel basal de creatinina sérica, <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	<b>Evolución del paciente</b>	<b>Último nivel de creatinina sérica, <math>\mu\text{mol/l}</math></b>
(72)	<i>CFH</i> W1183C	No	Sensible al recambio plasmático	~45	Sin recurrencia	44
(73)	<i>CFH</i> E1198stop	No	No recibió terapia plasmática	Diálisis	Sin recurrencia	Normal
(74)	<i>CFH</i> ::CFHR1 gen híbrido	No	Sensible al recambio plasmático	Diálisis	Sin recurrencia	80
(89)	<i>CFH</i> ::CFHR1 gen híbrido	No	Sensible al recambio plasmático	Diálisis	Sin recurrencia	Normal
<b>Uso de eculizumab para tratar la recurrencia del SHUa tras el trasplante</b>						
(68) <sup>a</sup>	<i>CFH</i> Y475S	Sí (1)	Resistente al recambio plasmático	132	Pérdida injerto	ne
(69, 83)	<i>C3</i> R570Q	Sí (1)	Sensible al recambio plasmático	320	2 recurrencias cuando hubo retraso en la administración de eculizumab	230

Continúa en página siguiente &gt;&gt;

Continuación tabla 6. Casos publicados de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico que recibieron eculizumab

(70)	ne	No	Resistente al recambio plasmático	323	Remisión	238
(71)	CFH S1191L	Sí (2)	Intolerancia al recambio plasmático	131	Remisión	130
(103) <sup>a</sup>	Ninguna identificada	No	Resistente al recambio plasmático	415	Pérdida injerto	ne
(35)	CFH	Sí (1)	Resistente al recambio plasmático	500	Remisión	62
(54)	C3 R570W	Sí (2)	Parcialmente sensible al recambio plasmático	220	Remisión	115
(75)	CFH E3514Stop	No	Parcialmente sensible al recambio plasmático	565 (diálisis)	Remisión	229
(104)	Ninguna identificada	Sí (1)	Resistente al recambio plasmático	449 (diálisis)	Recurrencia a los 5 meses de la suspensión de eculizumab. Pérdida del injerto	ne

<sup>a</sup> Recibieron una sola dosis de eculizumab. <sup>b</sup> Administración de niveles reducidos de eculizumab.

CFH: gen del factor H del complemento; CFHR1: gen de la proteína 1 relacionada con el factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; ne: no especificado; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

como sus potenciales complicaciones, el uso precoz de eculizumab en esta población está especialmente indicado, evitando la realización de RP. En consecuencia, ante la sospecha fundada de SHUa en un paciente pediátrico, se recomienda iniciar precozmente la administración de eculizumab como tratamiento de elección en primera línea (figura 5). En los pacientes adultos con sospecha de SHUa, se recomienda iniciar precozmente eculizumab. En caso de

que el inicio del fármaco pudiera demorarse, deberán realizarse RP precoces e intensos hasta su introducción<sup>62</sup>.

Previamente, es necesario vacunar a todos los pacientes frente a *Neisseria meningitidis* (preferentemente con vacunas tetravalentes conjugadas frente a los serotipos A, C, Y y W135). En el supuesto de que la administración de eculizumab no pueda ser diferida hasta obtener la respues-

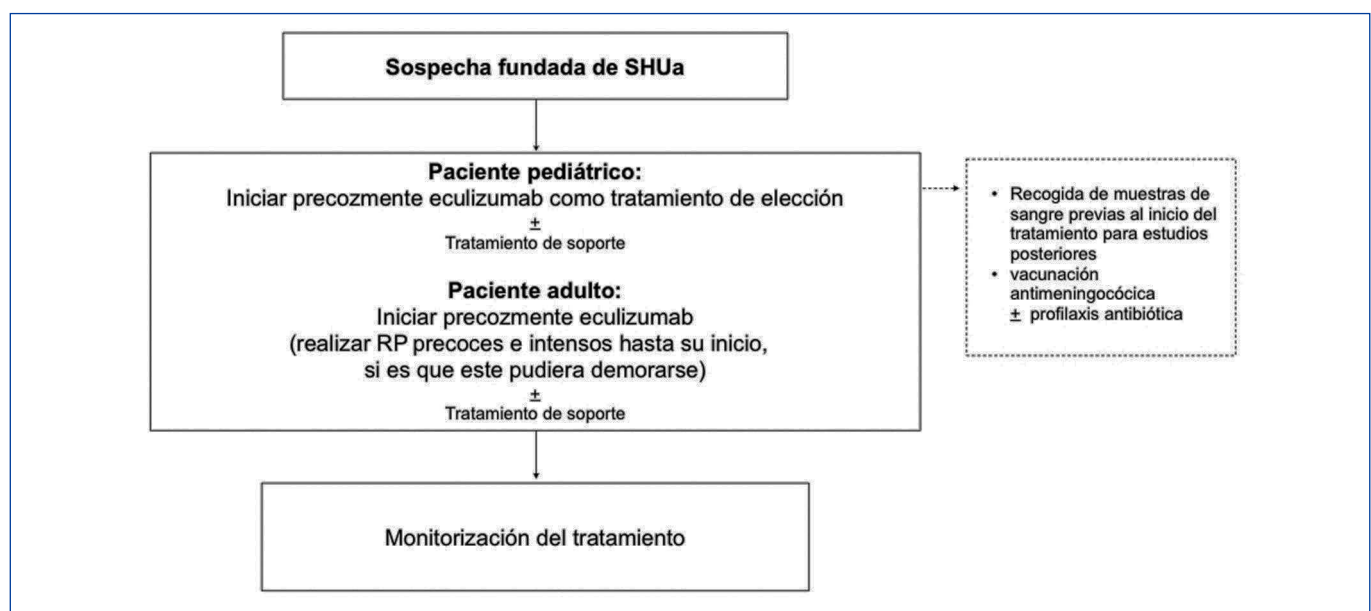


Figura 5. Tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. RP: recambio plasmático; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

ta vacunal, podrá iniciarse el tratamiento con eculizumab e instaurar profilaxis antibiótica<sup>4</sup> frente a *Neisseria meningitidis* según el protocolo del hospital. Considerando la frecuencia más elevada de infección invasiva por meningococo en pacientes pediátricos, y la ausencia de protección contra el serotipo B (que es el más prevalente en la actualidad tras la vacunación sistemática de la población contra otros serotipos), se recomienda mantener a este grupo de edad con profilaxis antibiótica con penicilina o amoxicilina asociada al tratamiento con eculizumab<sup>2</sup>. En pacientes adultos, se recomienda mantener profilaxis antibiótica mientras se administre eculizumab según criterio médico y valoración individualizada del paciente. En pacientes pediátricos la vacunación frente *Haemophilus influenzae* y neumococo es también necesaria, así como seguir estrictamente las recomendaciones

locales vigentes sobre vacunaciones obligatorias para cada grupo de edad.

En caso de respuesta positiva al eculizumab, se recomienda continuar el tratamiento de forma crónica, tal y como aconseja la ficha técnica del fármaco<sup>4</sup>. Actualmente no es posible realizar recomendaciones sobre la duración más adecuada del tratamiento, aunque a medida que aumente la experiencia con el fármaco es posible que en el futuro pueda valorarse en algún caso su retirada en pacientes de bajo riesgo de forma individualizada. En los pacientes en los que se retire el fármaco por indicación clínica, deberá realizarse una estrecha monitorización durante un mínimo de 12 semanas para detectar posibles alteraciones sugestivas de MAT<sup>4</sup>. En estos casos deberá valorarse la reintroducción de eculizumab y/o la realización de RP<sup>4</sup>.

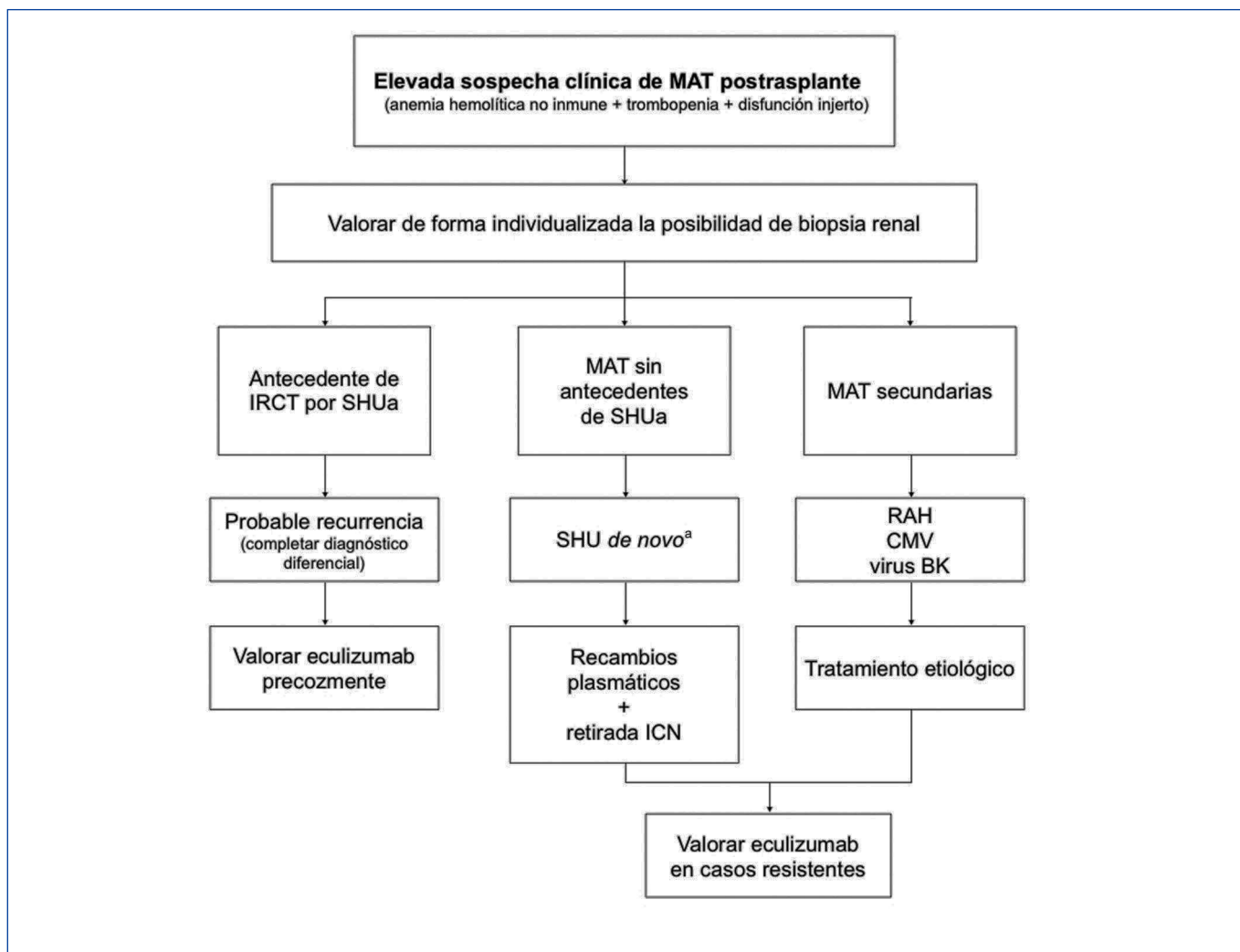


Figura 6. Diagnóstico y tratamiento de la microangiopatía trombótica en el trasplante renal.

<sup>a</sup> Habitualmente deterioro de la función renal sin manifestaciones hematológicas.

CMV: citomegalovirus; ICN: inhibidores de la calcineurina; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; MAT: microangiopatía trombótica; RAH: rechazo agudo humoral; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

Cuando se considere la realización de TP en un paciente con SHUa, deberá valorarse preferiblemente el RP con reposición de FFP (1,5 por volumen de plasma [60-75 ml/kg] por sesión). Deberían realizarse sesiones hasta la normalización de las plaquetas, cese de la hemólisis y mejoría sostenida de la función renal durante varios días. Posteriormente, se aconseja realizar 5 sesiones semanales durante las dos semanas siguientes y 3 sesiones semanales durante dos semanas más, debiéndose valorar individualizadamente la continuación del tratamiento<sup>2,62</sup>.

En los pacientes con SHUa con anticuerpos anti-FH en tratamiento con TP, se recomienda el uso concomitante de inmunosupresión<sup>22,57,63,64</sup>. La respuesta al tratamiento en estos casos debería monitorizarse con la evolución del título de anticuerpos<sup>57</sup>.

En caso necesario, se instaurarán medidas de soporte para controlar la hipertensión y la volemia del paciente. Para el tratamiento de la anemia se valorarán transfusiones de concentrados de hematíes y/o el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis. Las transfusiones de plaquetas deberán limitarse a plaquetopenias severas ( $< 30.000/\text{mm}^3$ ) o excepcionalmente en el supuesto de hemorragia grave o previo a procedimientos invasivos con riesgo de sangrado, ya que pueden empeorar el fenómeno de MAT. Se deberá además intentar identificar y tratar los posibles agentes desencadenantes del SHUa. Se recomienda que los pacientes pediátricos con SHUa sean transferidos a centros especializados de nefrología pediátrica, con personal experimentado y Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, para garantizar su tratamiento adecuado.

## Recomendaciones para el trasplante en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico

### Valoración previa

En un paciente con IRCT por SHUa candidato a TR, es necesario realizar un exhaustivo estudio para determinar los niveles plasmáticos de C3, C4, FH, FI y FB, así como la expresión de MCP en leucocitos periféricos<sup>35</sup>. Deberá realizarse además un estudio genético completo para detectar mutaciones del complemento conocidas (y polimorfismos de riesgo), junto con un cribado para anticuerpos anti-FH<sup>35</sup>. Basándose en todo ello, deberá valorarse individualizadamente la indicación de un TR y el tratamiento concomitante asociado al TR, según el riesgo de recurrencia del SHUa.

Clásicamente, se ha considerado contraindicada la donación de vivo en los pacientes con SHUa (especialmente en pacientes con mutaciones de riesgo) debido a las elevadas tasas de recurrencia de la enfermedad y de pérdida del injerto, así como por el riesgo de que el donante tenga mutaciones en el complemento no detectadas que le condicionen el desarrollo de un SHUa<sup>1,53,87</sup>. Actualmente, los

avances realizados en el campo del diagnóstico genético y la introducción de eculizumab probablemente permitan considerar individualizadamente la donación de vivo en casos seleccionados. En los donantes relacionados deberá realizarse un estudio genético-molecular completo. Como regla general, solo debe considerarse llevar a cabo el trasplante si se han identificado mutaciones en el receptor, documentadas como mutaciones SHUa, y que estas mutaciones no estén presentes en el potencial donante.

## Tratamiento y profilaxis de la recurrencia del síndrome hemolítico urémico atípico tras el trasplante

El tratamiento de la recurrencia de la enfermedad en un paciente trasplantado renal por SHUa deberá realizarse en los mismos términos que en el SHUa de riñones nativos, mediante la instauración precoz de eculizumab<sup>6-9,35,54,70,71,75,88</sup>, valorando siempre la utilidad y conveniencia de los RP. En la figura 6 se presenta un algoritmo de manejo de las principales causas de MAT en el TR.

Antes de la existencia de eculizumab, no se podía recomendar la realización de un TR aislado en pacientes con IRCT secundaria a SHUa en diálisis que presentaban un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad tras el trasplante (pacientes con mutaciones de riesgo y/o con episodios recidivantes de SHUa). En los últimos años, se han publicado algunas experiencias iniciales positivas con el uso de eculizumab profiláctico en pacientes pediátricos con mutación en FH previo a un TR de donante cadáver<sup>72-74,89</sup>, sugiriendo que el TR asociado con el uso preventivo de eculizumab representa una opción terapéutica indicada en estos pacientes. Recientemente, se ha publicado una serie de 9 pacientes tratados de forma profiláctica con eculizumab para prevenir la recurrencia del SHUa en el pos-TR<sup>88</sup>. Se trata de 6 casos pediátricos y 3 adultos con diferentes mutaciones en la vía alternativa del complemento (5 en FH, 1 en C3 y 3 pacientes con reorganización genómica no homóloga entre los genes de *CFH* y *CFHR1*). Dos pacientes recibieron RP pos-TR y posteriormente se transfirieron a eculizumab, 2 pacientes recibieron eculizumab desde la semana previa al trasplante (donante vivo no relacionado, urgencia en donante cadáver) y los 5 restantes recibieron eculizumab desde el postrasplante inmediato. Excepto un caso en que una trombosis temprana llevó a la pérdida del injerto, los 8 casos restantes han presentado una evolución favorable sin recurrencias tras un seguimiento medio de 14,5 meses (creatinina media:  $71,6 \pm 44,8 \mu\text{mol/l}$ ). En este sentido, las recientes guías del grupo de estudio francés del SHUa presentan recomendaciones sobre el uso profiláctico de eculizumab en pacientes con IRCT secundaria a SHUa candidatos a TR<sup>90</sup>.

Por otra parte, en niños con SHUa con ciertas mutaciones en factores del complemento de síntesis hepática (FH, FB o FI) se ha realizado trasplante hepatorenal o hepático aislado, con objeto de corregir las consecuencias del defecto genético y

prevenir la recurrencia de la enfermedad. Esta estrategia, combinada con la administración perioperatoria de plasma (para aportar suficiente factor del complemento funcional hasta que el injerto hepático recupera su función de síntesis) o de eculizumab, ha resultado exitosa en varios casos publicados, observándose una buena función hepática y la ausencia de recurrencia del SHUa hasta el seguimiento actual<sup>91-95</sup>. No obstante, es preciso evaluar el riesgo y la potencial morbimortalidad relacionada con estos procedimientos, así como los posibles efectos secundarios de la inmunosupresión a largo plazo en los pacientes trasplantados. Por otra parte, se desconoce aún si la minoritaria síntesis extrahepática de FH (en tejido adiposo, renal y en células monocíticas) puede inducir la recurrencia del SHUa en el postrasplante<sup>2</sup>.

En relación con la inmunosupresión, teniendo en cuenta que los inhibidores de la calcineurina pueden relacionarse con el desarrollo de MAT postrasplante debido a su efecto nefrotóxico, se recomienda hacer un uso cauteloso de estos fármacos en los pacientes trasplantados por SHUa. Para ello, puede valorarse la instauración de un pauta libre de inhibidores de la calcineurina basada en belatacept y/o inhibidores de mTOR, según el riesgo inmunológico del paciente, aunque no existen datos concluyentes en la literatura sobre la mejor estrategia inmunosupresora en la población de riesgo.

## CONCLUSIONES

- El SHUa está causado por una desregulación de origen genético de la activación de la vía alternativa del sistema del complemento sobre superficies celulares, que condiciona el desarrollo de MAT sistémica. En los últimos años se han caracterizado múltiples mutaciones y polimorfismos en los genes de ciertos factores del complemento que se relacionan con dicha desregulación.
- Clínicamente se caracteriza por la tríada anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y disfunción renal aguda, asociada con manifestaciones extrarrenales frecuentemente. El pronóstico varía en función de la mutación presente, aunque en general se suele asociar con una elevada mortalidad o con la evolución a IRCT, pese al tratamiento estándar con TP. La recurrencia del SHUa tras el TR es elevada.
- Ante un cuadro clínico sugestivo de MAT, el diagnóstico deberá orientarse hacia SHUa si la prueba de toxina Shiga/STEC es negativa, la actividad plasmática de ADAMTS13 > 5 % y se descartan formas secundarias de SHU.
- Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del C5 y la formación del complejo de ataque de membrana, responsable del desarrollo de daño en estructuras propias en el SHUa. En estudios prospectivos en pacientes con SHUa, eculizumab interrumpió eficazmente el proceso de MAT, asociándose a largo plazo con me-

jorías significativas hematológicas y de la función renal.

- La FDA, la EMA y la Agencia Española del Medicamento han aprobado eculizumab para el tratamiento del SHUa, autorizándose su uso en primera línea. Los autores del presente documento recomiendan su uso precoz tanto en pacientes con sospecha clínica de SHUa en niños nativos como en pacientes con recurrencia del SHUa tras el TR.

## ANEXO 1. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS FORMAS SECUNDARIAS DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El manejo de las formas secundarias deberá basarse en el tratamiento de la etiología primaria del SHU y en la realización de RP. En caso de resistencia al tratamiento, se valorará la administración de eculizumab (probablemente temporal) como terapia de rescate en pacientes graves seleccionados<sup>96-98</sup>, si bien existen pocos datos disponibles que permitan establecer una recomendación al respecto.

### Tabla 7. Protocolo de recogida de muestras para la realización de estudios del complemento en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico

Si las muestras van a enviarse a un laboratorio de referencia, lo mejor es contactar con el laboratorio antes y seguir sus instrucciones sobre las muestras que necesitan para realizar los ensayos.

Si no se dispone de un laboratorio de referencia y lo que se pretende es disponer de muestras almacenadas para su análisis posterior, las muestras que se obtendrán son:

- 10 ml de sangre con EDTA
- 10 ml de sangre coagulada, para suero.
- En caso de que el paciente sea un niño pequeño y no se le pueda extraer 20 ml de sangre, se puede obtener 2-3 ml de cada una de las muestras (6-9 ml en total).
- La sangre con EDTA se debe centrifugar inmediatamente a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C, tras lo cual se recogerá el plasma en un tubo limpio procurando no arrastrar células rojas. Tras etiquetar cinco tubos con el nombre del paciente, la fecha y una indicación de que se trata de plasma EDTA, distribuir el plasma obtenido en esos tubos, congelándolos inmediatamente y manteniéndolos a -80 °C.
- Después de retirar el plasma, guardar también el pellet celular congelado a -80°C para una futura extracción de DNA.
- La sangre coagulada durante una hora a temperatura ambiente se debe centrifugar a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C e inmediatamente separar el suero procurando no arrastrar células rojas en un tubo limpio. Tras etiquetar cinco tubos con el nombre del paciente, la fecha y una indicación de que se trata de suero, distribuir el suero obtenido en esos tubos, congelándolos inmediatamente y manteniéndolos a -80 °C.

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

## ANEXO 2. RECOMENDACIONES DE INTERÉS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ALTERACIÓN GENÉTICA

Aunque no es necesario para el diagnóstico clínico del SHUa, se recomienda realizar una investigación del complemento que incluya los niveles plasmáticos de todos los factores y un estudio genético completo de los pacientes afectos. La recogida de muestras debe realizarse previamente al inicio del tratamiento y enviarse a un laboratorio de referencia (tabla 7). Teniendo en cuenta que se han encontrado mutaciones del complemento en pacientes con STEC-SHU y SHU secundarios, se recomienda también en estos pacientes la realización de estudios genéticos de forma individualizada para investigar la posible asociación con alteraciones del complemento/SHUa<sup>2</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico genético de los genes del complemento permite estimar de forma individualizada el pronóstico y el riesgo de recurrencia de la enfermedad, por lo que se recomienda de modo general. En el caso de que el paciente sea un potencial candidato a TR, el estudio genético es indispensable.

Para la recogida de los datos y la realización de futuros estudios, está disponible en nuestro país un registro online de mutaciones del complemento en pacientes con SHUa en <https://www.tmadd.es>.

Se recomienda la recogida de muestras de los injertos de los pacientes trasplantados renales por SHUa para futuros estudios.

### Fuentes de financiación y agradecimientos

La actividad investigadora del Dr. Rodríguez de Córdoba está financiada por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-26583), la Comunidad de Madrid (S2010/BMD-2316) y la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.

Los autores desean agradecer a Alexion Pharmaceuticals el soporte logístico para la realización de la reunión de consenso, así como el soporte editorial por parte de Ogilvy Healthworld.

### Aval

Documento avalado por la Sociedad Española de Trasplante (S.E.T.), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (A.E.N.P.).

### Conflictos de interés

La Dra. Ariceta, el Dr. Blasco, el Dr. Campistol, el Dr. Praga, el Dr. Rodríguez de Córdoba y el Dr. Vilalta han desarrollado actividades de consultoría y docencia para Alexion Pharmaceuticals. La Dra. Torra ha formado parte de comités de expertos en SHUa esponsorizados por

Alexion Pharmaceuticals. El Dr. Espinosa ha participado en estudios clínicos esponsorizados por Alexion Pharmaceuticals.

Ninguna de las actividades mencionadas ha influido en la elaboración e interpretación de este manuscrito, siendo sus autores los únicos responsables de los contenidos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 2):e115-35.
- 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(4):1267-79.
- Alexion Pharmaceuticals I. Soliris (eculizumab). Ficha técnica 2012.
- Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007;25(11):1256-64.
- Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas KW, Hourmant M, Delmas Y, et al. Eculizumab Is An Effective Long-Term Treatment In Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Previously Receiving Chronic Plasma Exchange/Infusion (PE/PI): Extension Study Results. *Blood* 2011;118(21):abstr 3303.
- Greenbaum L, Babu S, Furman RR, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, et al. Eculizumab Is An Effective Long-Term Treatment In Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Resistant to Plasma Exchange/Infusion (PE/PI): Results of An Extension Study. *Blood* 2011;118(21):abstr 193.
- Greenbaum LA, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, et al. Continued improvements in renal function with sustained eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol* 2011;22(suppl):197A abstr TH PO367.
- Licht C, Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, et al. Ph II study of eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol* 2011;22(suppl):197A abstr TH PO366.
- Furlan M, Robles N, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34.
- Pisoni R, Ruggenenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2001;24(7):491-501.
- Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(2):200-4.
- Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117(5):1656-62.



14. 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(8):2392-400.
15. 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(10):1844-59.
16. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010;74(1):17-26.
17. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2195-202.
18. 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(5):703-12.
19. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2009;46(7):447-50.
20. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2010;77(4):339-49.
21. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010;31(6):E1445-60.
22. 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(12):2180-7.
23. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2097-103.
24. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007;151(2):140-4.
25. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS—more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):3-5.
26. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70(3):423-31.
27. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):594-610.
28. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée 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(5):859-67.
29. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):976-82.
30. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child* 1997;76(6):518-21.
31. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol* 2011;3:5-12.
32. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):2028-32.
33. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):1957-72.
34. Kaplan BS, Garcia CD, Chesney RW, Segar WE, Giugno K, Chem R. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 2000;14(10-11):985-9.
35. 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(1):23-35.
36. Law SKA, Reid KBM. Complement. 2nd ed. Oxford: IRL Press; 1995.
37. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. 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* 2001;12(2):297-307.
38. 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.
39. Fremeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2017-25.
40. 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(13):4948-52.
41. 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 U S A* 2007;104(1):240-5.
42. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2150-5.
43. 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(9395):1542-7.
44. Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, Vera M, López-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S, et al. Clustering of missense

- mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):478-84.
45. Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):485-90.
46. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(22):12966-71.
47. de Córdoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151(1):1-13.
48. Dragon-Durey M-A, 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(2):555-63.
49. Jozsi M, Strobel S, Dahse H-M, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110(5):1516-8.
50. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12(24):3385-95.
51. Esparza-Gordillo J, Jorge EG, Garrido CA, Carreras L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, et al. Insights into hemolytic uremic syndrome: Segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol Immunol* 2006;43(11):1769-75.
52. 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(1):88-9.
53. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12(6):619-29.
54. 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(4):613-9.
55. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114(13):2837-45.
56. 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(4):345-57.
57. Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH, Thervet E, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P, et al. Anti-Factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9(5):1223-9.
58. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004;75(1):18-21.
59. Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. *Haematologica* 2007;92(7):878-80.
60. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010;91(1):1-19.
61. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):673-81.
62. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):687-96.
63. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gougé N, Salomon R, Dragon-Durey MA, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):923-7.
64. Lionet A, Provôt F, Glowacki F, Frémeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uraemic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus* 2009;2:458.
65. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47(10):1837-42.
66. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):544-6.
67. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, Riedl M, Simonetti GD. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):2085-8.
68. Nürnberg J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):542-4.
69. Chatelet V, Lobbedez T, Frémeaux-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(10):4353-5.
70. Legault DJ, Boelkins MR. Successful Treatment of aHUS Recurrence and Arrest of Plasma Exchange Resistant TMA Post-Renal Transplantation with the Terminal Complement Inhibitor Eculizumab. *Blood* 2009;114(22):abstr 2421.
71. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):708-11.
72. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Junggraithmayr TC, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010;362(18):1746-8.
73. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(8):1325-9.
74. 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(6):1488-94.

75. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic uremic syndrome. *Clin Kidney J* 2012;5(1):28-30.
76. Gruppo RA, Dixon BP. Long-Term Outcome in a Pediatric Patient with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) with Sustained Eculizumab (ECU) Treatment. *Blood* 2011;118(21):abstr 4682.
77. Fremont OT, Gordon CA, Hand MM. Eculizumab Treatment for aHUS in a Child with Positive Family History. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(suppl):988A abstr PUB715.
78. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Fremeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S, et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1312-6.
79. Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nurnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):669-72.
80. Lapeyraque AL, Fremeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):621-4.
81. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010;85(12):976-7.
82. Ohanian M, Cable C, Halka K. Reduced dose maintenance eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): an update on a previous case report. *Clin Pharmacol* 2011;3:45-50.
83. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9(11):2644-5.
84. Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Muñoz M, Casquero A, et al. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27(12):2323-6.
85. Legendre CM, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber Oâ, et al. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients resistant to plasma therapy: interim analysis from a phase II trial. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(suppl):93A abstr SA FC406.
86. Muus P, Legendre CM, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius B, et al. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: interim analysis of a phase II trial. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(suppl):402A abstr FH PO1274.
87. Donne RL, Abbs I, Barany P, Elinder CG, Little M, Conlon P, et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):E22.
88. Zuber J, Quintrec ML, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2012 Sep 7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x. [Epub ahead of print].
89. Krid S, Roumenina L, Beury D, Charbit M, Boyer O, Fremeaux-Bacchi V, et al. Renal Transplantation Under Prophylactic Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with CFH/CFHR1 Hybrid Protein. *Am J Transplant* 2012;12(7):1938-44.
90. 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(11):643-57.
91. Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G; Consensus Study G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):940-9.
92. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntilla J, Isoniemi H, Holmberg C, et al. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008;8(1):216-21.
93. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward SC, Magid MS, et al. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):201-6.
94. Haller W, Milford DV, Goodship TH, Sharif K, Mirza DF, McKiernan PJ. Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2010;10(9):2142-7.
95. Wilson C, Torpey N, Jaques B, Strain L, Talbot D, Manas D, et al. Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical hemolytic uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis* 2011;58(1):109-12.
96. Murphy T, Maw D, Besser M, Sureda S. The successful treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathy with eculizumab [P632]. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(Suppl 1):S1-527.
97. 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(8):e42-3.
98. Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation—a case report. *Transplant Proc* 2011;43(5):2097-101.
99. Dorresteyn EM, van de Kar NC, Cransberg K. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1193-5.
100. Kim JJ, Waller SC, Reid CJ. Eculizumab in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. *Clin Kidney J* 2012;5(1):34-6.
101. Garjau M, Azancot M, Ramos R, Sánchez-Corral P, Montero MA, Serón D. Early treatment with eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2012;5(1):31-3.
102. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 2012;59(5):707-10.
103. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89(7):903-4.
104. Alachkar N, Bagnasco SM, Montgomery RA. Eculizumab for the treatment of two recurrences of atypical hemolytic uremic syndrome in a kidney allograft. *Transpl Int* 2012;25(8):e93-5.