

Síndrome Hemolítico Urémico

Teresa Cavero^a, Manuel Praga Terente^a

^a Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Fecha actualización: 09/12/2021

TEXTO COMPLETO

Resumen

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad rara definida por la presencia de una anemia hemolítica microangiopática y afectación renal. La clasificación actual distingue entre el SHU asociado a toxina Shiga y SHU atípico, siendo el diferente mecanismo de daño endotelial el responsable de la misma. Dentro del SHU atípico se engloban las formas primarias, secundarias y las debidas a enfermedades metabólicas. El daño de la célula endotelial, diana fundamental en esta enfermedad, se produce por acción directa de la toxina Shiga en el SHU que lleva su nombre, por el complejo de ataque de membrana (CAM) en la mayoría de las formas atípicas primaria y secundarias, y por mecanismos relacionados con la enfermedad y no del todo esclarecidos en las enfermedades metabólicas. El tratamiento, por tanto, estará dirigido a eliminar la causa del daño endotelial.

Conceptos Clave

Los conceptos clave del SHU asociado a toxina Shiga se resumen en la [\(Tabla 1\)](#).

Los conceptos clave SHU atípico se resumen en la [\(Tabla 2\)](#).

Introducción

El síndrome hemolítico urémico es una enfermedad rara que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica no inmune (test de Coombs negativo), trombocitopenia y fracaso renal agudo. La

anemia de la enfermedad es una anemia hemolítica y por ello se presenta con una lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y haptoglobina disminuida (por tratarse de una hemólisis intravascular). Además es microangiopática y, por tanto, en el frotis de sangre periférica observaremos esquistocitos y el recuento plaquetario será bajo, por consumo de las mismas en la formación de los trombos. En cuanto al fracaso renal agudo tendrá un origen vascular como consecuencia de los trombos a nivel de la microvasculatura renal (arteriolas y capilares glomerulares) con la consecuente isquemia glomerular. Derivado de ello, es frecuente encontrar hipertensión arterial asociada a la enfermedad.

El SHU se va a desarrollar tras producirse un daño en la célula endotelial. Este daño endotelial va a dar lugar a una activación de las plaquetas con la consecuente agregación plaquetaria y formación de trombos en la microcirculación [1]. Son estos microtrombos los que van a causar obstrucción de la luz vascular y, por tanto, isquemia tisular. Además, la anemia hemolítica tendrá lugar cuando los hematíes atraviesen estos trombos plaquetarios y se rompan. La presencia de esquistocitos en sangre refleja la deformidad de los hematíes al chocar con los trombos.

La mayoría de los casos de síndrome hemolítico urémico ocurre en niños y están relacionados con la presencia de diarrea causada por una bacteria productora de toxina Shiga [2]. Es el SHU asociado a toxina Shiga (o STEC-HUS, en inglés Shiga-Toxin producing E.Coli - Hemolytic Uremic Syndrome). Aproximadamente en el 10% de los casos no se demuestra una infección por enterobacterias, encontrándonos en este caso ante un SHU atípico. Este tipo de SHU puede estar causado por alteraciones genéticas o adquiridas en las proteínas que participan en la vía alternativa del complemento, o por otras múltiples causas como fármacos, tumores, enfermedades autoinmunes, trasplante de médula ósea u órgano sólido, entre otros [3]. Como veremos más adelante, lo que tienen en común la mayoría de los tipos de SHU atípico es la causa que produce el daño endotelial.

Síndrome hemolítico urémico asociado a toxina Shiga

El SHU asociado a toxina Shiga (Stx) es una enfermedad generalmente relacionada con la infancia ya que aparece fundamentalmente en niños entre 3-5 años. La incidencia anual en Europa y Norte América es menor 1 caso por 100 000 niños (menores 15-18 años) y 1,9-2,9 por 100 000 niños (menores 3-5 años) [4][5], mientras que la incidencia en América Latina es muy superior (10-17 casos por 100 000 niños menores de 5 años en Argentina) [6]. En España el número de casos reportados en 2017 fue de 86. Tras la exposición a E.coli productor de enterotoxina, 38-61% de los individuos manifiestan una colitis hemorrágica y el 3-9%, si se trata de una infección esporádica, o

20%, en las formas epidémicas, desarrollan un SHU [7][8]. Diferentes cepas de *E. coli* han sido aisladas en estos casos siendo la más frecuente hasta 2010 *E. coli* O157. Las cepas O26, O111, O121, O145, O91, O103, O104 y O80, son ahora igual de frecuentes que O157 en Europa y Norte América [9]. *E. coli* productora de Stx coloniza el intestino del ganado sano, caballos, perros, aves e incluso moscas. Los humanos se infectan al consumir leche, carne o agua contaminada, o por el contacto con heces de animales o humanos contaminados [9][10].

Fisiopatología

La característica común a todos los síndromes hemolíticos urémicos, primarios, secundarios o asociados a Stx, es el daño de la célula endotelial. En el caso del SHU asociado a Stx el daño de dicha célula lo va a causar la toxina. Las toxinas Shiga pertenecen a un grupo de proteínas AB5 constituidas por dos subunidades principales: una subunidad A que se une de forma no covalente a un pentámero de formado por 5 subunidades idénticas B [11]. La subunidad B se va a unir al glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) de la célula huésped (célula endotelial, Gb3+), lo que va a permitir su endocitosis. Una vez en el citoplasma celular las subunidades A y B se disocian, siendo la subunidad A capaz de eliminar una adenina del 28S rARN (ácido ribonucleico ribosómico) inhibiendo la síntesis proteica [11][12]. Además, las Stx son capaces de inducir la apoptosis de la célula endotelial probablemente inhibiendo la expresión de la proteína antiapoptótica Mcl-1, de la familia Bcl-2 [13]. La Stx es capaz de atravesar la célula epitelial intestinal vía transcelular hacia el torrente sanguíneo; traslocación potenciada por la transmigración de leucocitos a través del endotelio. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la toxina es capaz de llegar al órgano diana, fundamentalmente riñón y sistema nervioso central, ya que no se ha conseguido determinar la Stx libre en sangre.

Los dos grupos principales de Stx son la Stx1 y la Stx2 (codificados por los genes Stx1 y Stx2), formado cada uno de ellos por varios subtipos. Los diferentes subtipos van a determinar la infección en humanos o no y su virulencia, siendo diferentes subtipos de la Stx2 los más frecuentemente asociados a colitis enterohemorrágica y SHU [14]. La determinación de las toxinas en heces se realiza mediante técnicas de PCR (del inglés polymerase chain reaction), mientras que *E. coli* se aísla en coprocultivo [15].

Además de la inhibición en la síntesis proteica a nivel de la célula endotelial, se ha demostrado que las Stx son capaces de aumentar la expresión de quimiocinas como IL-8 y MCP-1 (del inglés Monocyte Chemoattractant Protein-1), así como moléculas de adhesión celular como P-selectina e

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) y factores de transcripción (EGR-1, NF-B2, NF-BIA) (Early Growth Response protein-1, Nuclear Factor- B2 o Nuclear Factor-BIA)[16][17]. Todo ello va a favorecer la quimiotaxis de células inflamatorias, que contribuirán a la lisis de la célula endotelial y la activación plaquetaria y de la coagulación con la consecuente formación de trombos en la microvasculatura. La predilección por el endotelio renal viene probablemente derivada de la elevada presencia de Gb3 que expresan las células del endotelio glomerular [18].

El papel del complemento en el SHU asociado a Stx no es del todo claro. Se sabe que la P-selectina, molécula de adhesión celular cuya expresión está aumentada por la acción de la Stx, es capaz de fijar y activar C3 de la vía alternativa del complemento. El C3a resultante de la hidrólisis de la molécula de C3 por la acción de la C3 convertasa reduce la expresión de trombomodulina favoreciendo la formación de microtrombos [19]. Además, se ha demostrado in vitro que Stx puede fijar FH (factor H) disminuyendo su capacidad de unión a superficies celulares, dando lugar a la formación del complejo de ataque de membrana (CAM) [20]. En distintas series de casos, sobre todo en niños, se ha demostrado un aumento de los niveles séricos de Bb (fracción B del Factor B) y C5b-9 sérico (complejo de ataque de membrana en su forma soluble) [21], niveles también elevados de C3a y C5b-9 sérico [22], así como niveles reducidos de C3 séricos, reflejo de la hiperactividad de la vía alternativa del complemento [23].

Manifestaciones clínicas

El síntoma inicial va a ser una diarrea, generalmente sanguinolenta, que aparece a los 3 días del contacto [24], acompañada de fiebre, dolor abdominal y/o vómitos. La duración de la diarrea es variable y dependiente del subtipo de E. coli causante, siendo de 7 días en el E. coli O157:H7, y más prolongada en los E. coli no O157. El SHU suele desarrollarse a los 5-13 días del inicio de la diarrea, y puede asociar con una elevada frecuencia fracaso renal agudo e hipertensión, pero también afectación derivada de la isquemia de otros órganos como alteraciones neurológicas, cardiológicas o gangrena de partes acras [25][26][27].

En relación con la afectación renal, el 30-40% de los pacientes requerirán terapia renal sustitutiva durante una mediana de 10 días. El 5-15% desarrollarán un SHU. La presencia de fiebre y un recuento leucocitario elevado son factores de riesgo para el desarrollo de la microangiopatía trombótica (MAT) [25]. No obstante, hay series que describen una afectación renal más severa y frecuente, puesto en relación a serotipos de E. coli más virulentos (O103:H25 y O104:H4) [7][28]. Los factores de riesgo para desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) son la presencia de

hipertensión arterial en el debut de la enfermedad, la duración de la oligoanuria y el tiempo de hospitalización [29]. Hasta un 20-25% de los pacientes va a mantener datos de daño renal permanente (hipertensión arterial, proteinuria o disminución del filtrado glomerular) después de la recuperación del SHU asociado a Stx [30].

En cuanto a la afectación neurológica, es la complicación aguda más grave del SHU asociado a Stx ya que por un lado puede ser la causa del fallecimiento del paciente y por otro puede dejar secuelas neurológicas muy importantes. Ocurre en el 20-25% de los casos [31]. Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variables, desde alteraciones neurológicas como letargo, cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, hasta apnea central, hemiparesia, ceguera cortical o coma [25][32][33]. Estas manifestaciones pueden estar causadas por el efecto directo de la Stx sobre el endotelio vascular cerebral, pero también por el efecto de la hipertensión arterial o las alteraciones iónicas derivadas de la afectación renal [33]. La mayoría de los casos con afectación neurológica asocian también afectación renal severa con necesidad de diálisis, lo que demuestra que se trata de una afectación sistémica muy grave.

Otras manifestaciones sistémicas extrarrenales también pueden presentarse. La diarrea, que aparecería como hemos comentado a los 3 días de la infección con una duración aproximada de unos 7 días, puede continuar posterior al diagnóstico del SHU como reflejo de la MAT a nivel de la microvasculatura intestinal. Igual que en la forma inicial, suele ser sanguinolenta, con dolor abdominal y/o distensión abdominal, pudiendo progresar a isquemia, necrosis e incluso perforación intestinal [34][35]. Sobreinfecciones por *C. difficile* también han sido descritas [36]. La elevación de enzimas hepáticas de citolisis a nivel hepático refleja MAT en la microvasculatura hepática y no es infrecuente [37]. Sin embargo, hepatitis importante o fallo hepático no han sido descritos. Así mismo, elevación de amilasa y lipasa en la fase aguda del SHU ocurre hasta en el 66% de los pacientes [37], pero complicaciones más graves solo se han descrito en un número pequeño de pacientes [38][39] en forma de glucemia basal alterada o diabetes mellitus insulino dependiente por necrosis de los islotes pancreáticos, o insuficiencia pancreática endocrina y exocrina derivada de la necrosis completa del páncreas. La isquemia miocárdica derivada de la MAT a nivel de las arterias coronarias aunque infrecuente puede ser causa del fallecimiento al producir disfunción miocárdica por isquemia o necrosis y shock cardiogénico. Como forma de afectación cardíaca también se ha descrito la presencia de derrame pericárdico, probablemente en el contexto de sobrehidratación del paciente en oligoanuria, así como miocarditis o verdaderos taponamientos cardíacos.[40][41][42]

La hipertensión arterial, consecuencia de la sobrehidratación de aquellos pacientes que se presentan con oligoanuria o derivada de la isquemia renal, está presente en 27-33% de los pacientes [7][40].

Tratamiento

El único tratamiento claramente demostrado en el SHU asociado a Stx es el tratamiento de soporte intensivo, basado en fluidoterapia, terapia de renal sustitutiva cuando es necesaria y administración de hemoderivados (concentrados de hematíes) cuando hay anemia grave. La administración de plaquetas, dado que puede empeorar la formación de microtrombos, se reserva a situaciones de sangrado importante o previo a una intervención quirúrgica [43]. En relación al uso de antibioterapia para tratar la infección por E. coli continúa sin quedar definido si es beneficioso o no. Se cree que el uso de antibióticos podría, al lisis la bacteria, producir una liberación brusca y masiva de Stx contenida en su interior y desencadenar de ese modo un SHU. Un reciente meta-análisis encontró que el uso de antibióticos no parece estar asociado a un incremento en el riesgo de desarrollo de SHU (Odds Ratio 1.33 [Intervalo Confianza 95%, 0,89-1,99]); sin embargo, cuando se excluyeron los estudios con elevado riesgo de sesgo y aquellos en los que no se definía claramente el SHU, sí se encontró una asociación significativa entre el uso de antibióticos y el riesgo de SHU (OR 2.24 [IC 95%, 1,45-3,46]). Por ello, los autores no recomiendan el uso de antibioterapia en infecciones por E.coli productor de Stx cuando se presentan de forma individual [44].

Obviamente, cuando se trata de formas epidémicas, con el fin de recortar la progresión de la epidemia, la antibioterapia sí estaría justificada.

En relación al tratamiento del SHU asociado la evidencia tampoco aclara qué tratamiento estaría justificado. El uso de plasmaféresis aunque reportó evidencia de beneficios en términos de supervivencia en la epidemia escocesa de 1996 [45], actualmente no se recomienda. Después de la epidemia alemana en 2011 [7] donde el 75% de los pacientes no solo no presentó respuesta sino que empeoró la función renal, aumentó el número de pacientes que requirió diálisis y aumentó la frecuencia de afectación neurológica durante el tratamiento con plasmaféresis, se desaconseja su uso en adultos. Y, a raíz de la experiencia de Rosales et al en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 619 niños, y en el que encontraron una asociación entre el uso de plasmaféresis y peores resultados en términos de secuelas a largo plazo (hipertensión, clínica neurológica o insuficiencia renal crónica)[46], tampoco se aconseja su uso en niños. Derivado del conocimiento de que una desregulación en la vía alternativa del complemento puede jugar algún papel en el SHU asociado a Stx (ver apartado de Fisiopatología de la enfermedad) se ha ensayado el uso de eculizumab (Soliris

®), bloqueante de C5 comercializado por Alexion Pharmaceuticals. Durante la epidemia alemana de 2011 se puso en marcha un ensayo clínico con una única rama de tratamiento con eculizumab (sin rama control) para evaluar la seguridad y eficacia de eculuzimab en el SHU asociado a Stx. Se reclutaron un total de 328 pacientes durante el brote y 198 pacientes más de otros centros. El 72% de los pacientes requirieron diálisis, 25% tuvieron afectación neurológica en forma de convulsiones y un 80% tuvieron alguna manifestación renal y neurológica. El tratamiento consistió en la administración de 4 dosis de 900 mg semanales y posteriormente 7 dosis quincenales de 1200 mg, con un periodo de extensión con 8 dosis quincenales más en aquellos pacientes en los que se demostró persistencia clínica o analítica de SHU. A pesar de que datos preliminares fueron mostrados en la ASN Kidney Week de San Diego, los resultados definitivos no han sido todavía publicados. Recientemente, Percheron et al han publicado un estudio retrospectivo en el que comentan su experiencia con eculizumab en 33 niños con SHU asociado a Stx con presentación muy grave. Veinte de los pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, 8 presentaron afectación cardíaca y neurológica, 2 cardíaca aislada y 3 afectación digestiva. Quince de estos niños presentaron una evolución favorable con eculizumab, mientras que los 18 restantes no. Debido a que 19 de los 28 pacientes que presentaron síntomas neurológicos evolucionaron favorablemente, los autores recomiendan probar eculizumab en aquellos niños con SHU asociado a Stx sobre todo si tienen manifestaciones neurológicas [47].

Síndrome hemolítico urémico atípico

El síndrome hemolítico urémico atípico es menos frecuente que el asociado a Stx. En niños con SHU, la proporción de SHU asociado a Stx es de 85-90%, SHU atípico 5-10% y SHU asociado a *S. pneumoniae* es cerca del 5% [48]. Sin embargo, como consecuencia de la elevada prevalencia de SHU atípico secundario a otras enfermedades, infecciones o condiciones, la prevalencia de los distintos SHU en el adulto no está claramente documentada.

Según las recientes clasificaciones de las MAT [3], el SHU atípico se subdividiría en formas primaria y secundarias. Las primeras son debidas a alteraciones genéticas o adquiridas (autoanticuerpos) en las proteínas de la vía alternativa del complemento. Las formas secundarias están relacionadas con enfermedades, infecciones o condiciones capaces de causar SHU al dañar directamente o a través de la desregulación de la vía alternativa del complemento la célula endotelial. No deberían, por tanto, considerarse dentro de este grupo, aquellos SHU atípicos que aun presentando una causa secundaria tienen una alteración genética claramente causante de SHU atípico primario.

Fisiopatología

Como ya se comentó en el apartado de Fisiopatología del SHU asociado a Stx, el daño principal en todos los casos de SHU acontece a nivel de la célula endotelial. Quién o qué cause ese daño es lo que va a determinar los diferentes SHU que conocemos. En el SHU atípico primario la desregulación de la vía alternativa del complemento a nivel de las superficies celulares es lo que va a llevar a la muerte programada de la célula endotelial. Debido a una regulación anómala se va a formar el CAM sobre la superficie celular (Figura 1). El CAM no es más que un canal que va provocar un desequilibrio iónico en el interior celular que va a conducir a la muerte programada de la célula endotelial. La desregulación de la vía alternativa del complemento puede estar causada por alteraciones genéticas en los genes que codifican las proteínas reguladoras (CFH, o factor H del complemento, CFI o factor I del complemento, o MCP o membrane cofactor protein) que confieren pérdida de función [49][50][51][52], o en las proteínas activadoras (C3 o CFB, o factor B del complemento), proporcionando una ganancia de función (www.FH-HUS.org) [53][54]. Además de las alteraciones genéticas, la desregulación también puede estar causada por alteraciones adquiridas en forma de autoanticuerpos frente a estas proteínas reguladoras (anticuerpos anti-FH) [55][56][57][58]. Dentro de las patologías renales causadas por autoanticuerpos frente a las proteínas de la vía alternativa del complemento hay que recordar la glomerulopatía C3, ya que es en esta patología donde el número de pacientes con esta forma “autoinmune” es mucho más numerosa. En las glomerulopatías C3 la desregulación de la vía alternativa, que ocurre en fase fluida, es decir a nivel sérico y no en las superficies celulares como sucede en el SHU, es fundamentalmente causada por autoanticuerpos (C3Nef, que es un anticuerpo frente a C3b o frente a Bb cuando forman parte de la C3 convertasa [C3bBb], anti-FH o anti-FB) [59].

En el SHU atípico secundario la causa del daño endotelial también puede estar mediada por el complemento, como en las formas asociadas a embarazo/postparto [60][61][62], formas asociadas a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido [63][64], formas asociadas a fármacos [65], tumores [66][67] o las relacionadas con el trasplante de médula ósea [68][69] o trasplante de órgano sólido [70]. Si bien en algunas de estas entidades no es del todo conocido el mecanismo por el cual se produce el daño endotelial, la respuesta positiva a bloqueantes de C5 (eculizumab) apoya que una desregulación de la vía alternativa del complemento esté mediando dicho daño [60][61][63][64][65][68][69][71]. Se trataría de una activación secundaria del complemento que amplificaría el daño endotelial inicial producido por la etiología específica del SHU atípico secundario [72], porque se ha observado que en estos casos no existe una mayor

prevalencia de anomalías genéticas del complemento que en la población normal [73].

Sin embargo, también existen formas de SHU atípico secundario en las que no hay ninguna participación del complemento como en el asociado a mutaciones en el gen MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria) [74], que da lugar a SHU asociado a hipertensión pulmonar, o mutaciones en el gen DGK ϵ (diacilglicerol kinasa epsilon), que ocasiona SHU muy precoces, generalmente en < 1 año [75]. En estos casos el uso de bloqueantes del complemento no estaría justificado. Existe también un grupo de SHU atípico secundario en el que el complemento sí parece estar implicado, pero el uso de bloqueantes del complemento podría ser peligroso: SHU atípico secundario a *S. pneumoniae*. El *S. pneumoniae* es una bacteria encapsulada, por lo que el complemento es fundamental para lisis y eliminar dicho patógeno. De hecho, la vacuna frente al neumococo (13v y 23v) están indicadas como profilaxis en pacientes sometidos a bloqueantes del complemento. No obstante, ya hay un caso publicado de tratamiento con eculizumab en un paciente con SHU atípico devastador secundario a una infección por neumococo [76]. En este caso, eculizumab se inició en el 6º día de tratamiento antibiótico, cuando la clínica presentada por el paciente era probablemente debida al SHU (necrosis cutánea, fallo cardiaco, bajo nivel de conciencia) y la infección por el neumococo ya estaba controlada.

Manifestaciones clínicas y aproximación diagnóstica

La clínica común a todas las MAT es una anemia hemolítica microangiopática con daño isquémico de algún órgano, generalmente, el cerebro y/o el riñón. Es importante resaltar que hasta en el 20% de los casos no hallamos trombopenia, y una haptoglobina normal o la ausencia de esquistocitos no descartan la enfermedad, dado que en ocasiones el paciente consulta cuando el daño hematológico ya se ha resuelto y el daño renal se ha establecido (fase crónica). La afectación cerebral en forma de convulsiones, bajo nivel de conciencia, ictus isquémico/hemorrágico cerebral o más levemente en forma de cefalea o visión borrosa, clásicamente se ha asociado a la PTT. Sin embargo, es una afectación extrarrenal relativamente frecuente en el SHU atípico, presente en el 10-30% de los casos [71][77][78]. En cuanto a la afectación renal, prácticamente exclusiva del SHU, la manifestación más frecuente es el deterioro de función renal, requiriendo diálisis aguda en un alto porcentaje de los casos [71][79], con diferentes grados de proteinuria aunque generalmente por debajo del rango nefrótico, y microhematuria. Otra manifestación asociada a la afectación renal y todavía no muy ampliamente descrita es la hipertensión arterial, que puede llegar a ser muy severa [80][81][82][83], y que por nuestra experiencia clínica es prácticamente constante (presente en el 89% de los casos) [84]. Existen otras afectaciones extrarrenales menos frecuentes y que igualmente pueden poner en

riesgo la vida del paciente, descritas mayoritariamente en niños.

La gangrena digital, manifestación poco frecuente pero muy grave, aparece generalmente durante el primer brote de la enfermedad. Se afectan falanges medias y distales de manos y pies y puede llevar a la amputación de las mismas [85][86].

Estenosis arteriales tanto craneales como extracraneales ha sido descrita en dos casos, uno de ellos fatal [87][88]. La forma de presentación clínica son accidentes isquémicos transitorios que pueden afectar tanto a la sensibilidad como a la fuerza. La revascularización percutánea de dichas estenosis, debido a que la estenosis es secundaria a un daño endotelial directo, puede conducir a la disección [88].

A nivel cardiológico se han descrito casos de miocardiopatía dilatada [71] o infarto de miocardio secundario a trombosis de arterias coronarias [89]. Dado que la miocardiopatía dilatada puede estar infradiagnosticada por el hecho de que los pacientes son dializados de forma aguda como consecuencia de la afectación renal y pueden no presentar síntomas, se recomienda la realización de un ecocardiograma a todo SHU atípico.

El SHU atípico puede presentarse con diarrea con cierta frecuencia sin que esta sea producida por una enterobacteria productora de Stx. Por ello, esta manifestación no debe hacer descartar SHUa primario, más aún si no se ha aislado dicha toxina. Puede ser la forma de presentación de una isquemia mesentérica secundaria a trombosis de las arterias mesentéricas.

El pulmón puede verse afectado en el SHUa en forma de hipertensión pulmonar bien por estenosis de las arterias pulmonares [88], poco frecuente, o por la presencia de una enfermedad veno-oclusiva secundaria a trombosis de la microvasculatura. Es esta última forma de presentación la que debe llamar nuestra atención, ya que en todo paciente, generalmente adolescente, que presente MAT e hipertensión pulmonar por enfermedad veno-oclusiva estamos obligados a descartar un SHU atípico asociado a déficit de cobalamina C (mutaciones en el gen MMACHC) [74].

Las pruebas complementarias solicitadas irán dirigidas, por un lado, a establecer el diagnóstico de microangiopatía trombótica y, por otro lado, a buscar la causa (Tabla 3). Será, por tanto, necesario demostrar anemia hemolítica microangiopática con un estudio bioquímico y hematológico en el que objetivemos anemia, trombopenia, LDH elevada, haptoglobina disminuida y presencia de esquitocitos en sangre periférica. Y posteriormente, buscaremos la causa de la MAT: 1) determinación de actividad de ADAMTS13 (para evaluar si se trata de una PTT), 2) de toxina Shiga

en heces si procede (para confirmar/descartar si es un SHU asociado a Stx), y 3) de causas secundarias de SHUa a través del estudio de autoinmunidad, infecciones virales o bacterianas, tumores, fármacos, e incluso el metabolismo de la cobalamina C. Si no se hallaran causas secundarias, estaría indicado la realización de un estudio tanto inmunológico como genético de las proteínas que intervienen en la vía alternativa del complemento.

Histología

El diagnóstico de SHU, ya sea asociado a Stx o atípico primario o secundario, es un diagnóstico clínico y analítico; por tanto, no es preciso tener confirmación histológica. Sin embargo, en casos con escasa expresión hematológica, o como factor pronóstico renal, la realización de una biopsia renal puede resultar interesante.

Dado que, como ya hemos repetido a lo largo de toda la revisión, el daño fundamental se produce a nivel de las células endoteliales, los cambios más importantes se van a observar a nivel vascular. En el glomérulo, las paredes capilares están engrosadas debido a edema subendotelial, lo que podría mostrar un aspecto de doble contorno. En la luz de estos capilares se objetivan microtrombos de fibrina y plaquetas, con eritrocitos atrapados y fragmentados, como muestra de esa anemia hemolítica microangiopática (imagen A) (Figura 2). Esto puede conducir a una isquemia/necrosis del penacho glomerular, que veremos retraído. El mesangio puede verse ensanchado, con aspecto edematizado, e incluso en los casos más graves desestructurado por la pérdida de la matriz y células mesangiales, hallazgo conocido como mesangiolisis. Asimismo, en las arterias y arteriolas encontraremos edema endotelial con degeneración mixoide de la íntima (imagen B) (Figura 2). Es frecuente encontrar necrosis fibrinoide de la pared acompañada de trombos plaquetarios, con eritrocitos atrapados (imagen A) (Figura 2). En lesiones de más tiempo de evolución la íntima está engrosada con aumento de células miointimales que suele adoptar un engrosamiento concéntrico en forma de “capas de cebolla” (Imagen C) (Figura 2), hallazgo común a otras entidades como la crisis renal esclerodérmica o la hipertensión arterial maligna.

La inmunofluorescencia directa será negativa para todos los antisueros empleados habitualmente (IgG, IgM, IgA, C3, C4 y cadenas ligeras), aunque puede presentar ocasionales depósitos parietales de IgG, IgM, IgA o C3 en los glomérulos, que son inespecíficos y no patogénicos.

Y en cuanto a la microscopía electrónica, se observa edema subendotelial y frecuentemente dobles contornos, bien por interposición de células mesangiales o por depósito de material de membrana

basal (imagen D) (Figura 2). Además pueden observarse los trombos capilares y arteriolares.

Tratamiento

La supervivencia renal y del paciente con SHU atípico ha cambiado drásticamente desde el uso de eculizumab. Eculizumab (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 que bloquea C5. De esta manera, evita la actuación de la C5 convertasa sobre dicha proteína y, consecuencia de ello, no se formará el CAM y no habrá lisis de la célula endotelial. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en dos ensayos clínicos prospectivos durante los cuales los pacientes recibían el fármaco durante 26 semanas, y posteriormente eran seguidos durante 1 año [90][91]. En uno de estos dos ensayos clínicos se incluyeron pacientes con SHU atípico primario con progresión a pesar de tratamiento con plasmaféresis o plasma fresco congelado (n=17), y en el otro se incluyeron pacientes con SHU atípico primario que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento con plasmaféresis o plasma fresco congelado (n=20). En ambos estudios, eculizumab demostró mejoría tanto hematológica como renal a las 26 semanas y tras el año de seguimiento, sin nuevos brotes de la enfermedad.

El tratamiento empleado previamente en la enfermedad estaba basado en plasmaféresis e infusión de plasma fresco congelado, con lo que se consiguió disminuir la mortalidad desde un 50% a un 25% [92]. Sin embargo, la necesidad de diálisis a los 3 años continuaba siendo del 67% [79]. Además, muchos de estos pacientes requerirán un trasplante renal y, previo al uso de eculizumab, la tasa de recurrencia de la enfermedad se encontraba en torno al 70% con pérdida de función del injerto en prácticamente todos los casos [93]. Aunque la plasmaféresis es capaz de mantener controlados los parámetros hematológicos durante el brote, no actúa inhibiendo el problema fisiopatogénico de la enfermedad, que sería la regulación de la vía alternativa del complemento. De hecho, un metaanálisis orientado a estudiar esto no demuestra que la plasmaféresis aporte un beneficio significativo a la terapia de soporte [94]. En el único supuesto en el que podría ser claramente eficaz como tratamiento de inducción de un SHU atípico, es el causado por anticuerpos anti-FH, ya que su acción es precisamente eliminar anticuerpos de torrente sanguíneo [95][96]. Por otro lado, la infusión de plasma fresco podría ser útil en el tratamiento del SHU atípico, únicamente en aquellos casos causados por el déficit o disfunción de proteínas séricas que intervienen en la vía alternativa del complemento (no sería útil en mutaciones en MCP, ya que es una proteína de membrana) como CFH, CFI, y probablemente en CFB y C3, con una tasa de respuesta muy variable (60%, 30-40% y 30-50% respectivamente), dado que con esta terapia se aportan dichos factores [97][98].

Debido a que el SHU atípico primario rara vez se debe a una causa autoinmune (sí en las formas asociadas a anticuerpos anti-FH o en las formas secundarias a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido) en el tratamiento no deberán emplearse terapias inmunosupresoras como corticoides o rituximab.

Por todo lo anterior, el uso de eculizumab como tratamiento de primera línea en el SHU atípico primario no se discute hoy en día. Sin embargo, tanto la dosis (fijada en una primera fase de inducción de 900 mg/semana hasta completar 4 dosis y una segunda fase de mantenimiento de 1200 mg/2 semanas) como la duración del tratamiento están todavía por definir. Algunos autores [99] plantean el uso de eculizumab únicamente para tratar los brotes de la enfermedad, sin emplear un tratamiento de mantenimiento o preventivo. Sin embargo, se ha demostrado que tras la suspensión del mismo existe un 30% de recidivas en los primeros 24 meses, y a pesar de una buena respuesta renal/hematológica al retratamiento no se han estudiado las consecuencias sobre el daño crónico o a otros niveles como el sistema cardiovascular o pulmonar [100]. Actualmente las guías KDIGO recomiendan mantener el tratamiento al menos 6-12 meses desde que se objetiva la respuesta o, al menos, 3 meses desde que se normaliza/estabiliza la función renal e individualizar caso a caso la posibilidad de suspensión [3]. Esta podría ser considerada en mutaciones en MCP o en pacientes sin hallazgo de mutaciones patogénicas. En un estudio prospectivo recientemente publicado se observó que el sexo femenino y la presencia de mutaciones en genes del complemento se asociaban con un mayor riesgo de recaídas tras la suspensión del tratamiento. Además, unos niveles séricos elevados de C5b-9 en el momento de la suspensión aumentaban también el riesgo. En los pacientes que recayeron la reanudación rápida del eculizumab permitió controlar el brote y recuperar la función renal basal en todos los casos. En base a estos datos, los autores recomiendan una estrategia de suspensión de eculizumab individualizada, de acuerdo con las características clínicas, analíticas y (sobre todo) genéticas de cada caso [101].

En el SHU atípico secundario el tratamiento fundamental es el de la causa. Sin embargo, existen casos refractarios o con mala evolución a nivel renal o extrarrenal (neurológico, cardiológico...) a pesar de la instauración de un tratamiento eficaz de la enfermedad que podrían beneficiarse de un ciclo corto de eculizumab [71]. Numerosos casos clínicos y series de enfermos han mostrado el efecto favorable de ciclos cortos (1-3 meses) de eculizumab en pacientes con SHU atípico secundario que no responden al tratamiento de la causa específica del SHU [102]. No obstante, dada la ausencia de ensayos terapéuticos controlados, el uso de eculizumab en estos pacientes continua siendo controvertido [103].

Como ya hemos comentado y puesto que el daño endotelial no está mediado por el complemento, aquellos pacientes con SHUa asociado a déficit de cobalamina C o con mutaciones en DGKε no deberían ser tratados con eculizumab. En el primero, el daño en la célula endotelial es causado por un defecto en el metabolismo de la vitamina B12 (cobalamina) y su tratamiento será la administración de esta vitamina vía intramuscular [74]. En el caso de déficit de DGKε, no se conoce el mecanismo por el cual se produce el daño endotelial, por lo que no existe un tratamiento eficaz para la enfermedad, manifestada con proteinuria generalmente nefrótica, hipertensión y microhematuria, y SHU atípico de aparición en niños menores de 1 año [75].

Actualmente se están ensayando otras moléculas bloqueantes del complemento: bloqueantes de la vía de las lectinas, del C3 (pegcetacoplan), y de factores que aumentan la actividad de la C3 convertasa, como el iptacopan que bloquea el factor B. Diversos ensayos clínicos actualmente en marcha están evaluando la eficacia de estos fármacos no sólo en SHU sino en otras entidades en las que la activación de la vía alterna del complemento juega un papel patogénico (nefropatía IgA, glomerulopatía C3, SHU atípico secundario). Por otra parte, ravulizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea C5 de forma similar a eculizumab pero con una duración más prolongada, ha mostrado eficacia en SHU atípico primario [104].

Trasplante

El SHU atípico secundario tiene, en general, poca probabilidad de recidiva en el trasplante renal. Probablemente el SHU atípico secundario con más riesgo de recidiva y para el que se ha propuesto incluso tratamiento con eculizumab preventivo (ensayo clínico NCT01029587) es el asociado a síndrome antifosfolípido catastrófico [101]. Obviamente, también deberá esperarse recidiva en los SHU atípico relacionados con los fármacos empleados como tratamiento inmunosupresor del trasplante: anticalcineurínicos y/o inhibidores de mTOR.

No obstante, lo que suscita interés en este apartado es la recidiva en el trasplante renal de aquellos pacientes con SHU atípico primario. Antes del desarrollo de eculizumab, los pacientes con SHU atípico primario presentaban una elevada tasa de recidiva, en función del tipo de alteración genética/adquirida hallada, con pérdida de función del injerto en el 80-90% de las recurrencias [2][93][101][101]. Así pues, pacientes con mutaciones en CFH o CFI desarrollarán recidiva del SHU en el 70-90%. Sin embargo, aquellos pacientes con mutaciones aisladas en proteínas de membrana como MCP o proteínas intracelulares como DGKε tendrán un muy bajo riesgo de recurrencia post-trasplante ya que el injerto renal expresará correctamente estas proteínas [2][75][93].

Tras los avances obtenidos en la última década acerca del conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad y el desarrollo de un bloqueante específico del complemento como eculizumab, estos resultados han mejorado. El uso de eculizumab profiláctico en el momento del trasplante renal en aquellos pacientes con moderado-alto riesgo de recidiva [3] representa el mejor tratamiento para evitar la recaída y pérdida del injerto en estos pacientes (Tabla 4).

No hay que olvidar que el trasplante renal es un momento de máxima amplificación de la vía alternativa del complemento (cirugía, fármacos como anticalcineurínicos o inhibidores de mTOR, infecciones...), por lo que el periodo de post-trasplante inmediato es un momento de máximo riesgo para el desarrollo de recidiva de SHU atípico primario, pero también de formas secundarias (SHU de novo).

TABLAS

Tabla 1: Conceptos clave SHU-asociado a toxina Shiga (Stx)

Epidemiología
<ul style="list-style-type: none"> - SHU-asociado a Stx es una patología mucho más frecuente en el niño, sobre todo en el niño < 3-5 años. - La Stx-2 es la más frecuentemente aislada en estos casos de SHU-asociado a Stx - El serotipo O157:H7 continúa siendo el más frecuente en las formas aisladas; si bien, los serotipos no O157:H7 (O103:H25, O104:H4) provocan cuadros más devastadores a nivel renal.
Clínica
<ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo para desarrollar un SHU en el contexto de una enterocolitis por E.coli son la presencia de fiebre y leucocitosis. - Factores de riesgo para desarrollar IRC después de un SHU asociado a Stx: presencia de HTA en el momento del diagnóstico, tiempo de oligoanuria y duración de la hospitalización.
Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de soporte con fluidoterapia intensiva, diálisis si precisa y administración de hemoderivados en anemia grave. - La antibioterapia es controvertida, así como el uso de plasmaféresis para el SHU asociado. - Eculizumab ha demostrado ser eficaz sobre todo en la afectación neurológica grave.

Tabla 1.

Tabla 2: Conceptos clave de SHU atípico

SHU atípico primario
<ul style="list-style-type: none"> - Debido a alteraciones genéticas o adquiridas en forma de autoanticuerpos frente a las proteínas de la vía alternativa del complemento - La forma más frecuente es la genética - Diagnóstico de exclusión cuando se han descartado causas secundarias - Tratamiento de primera línea: eculizumab. En caso de no tener acceso a este plasmaféresis y/o infusión de plasma fresco. Inmunosupresión solo en formas inmunológicas - En general, elevado riesgo de recidiva en el trasplante (salvo mutaciones en MCP)
SHU atípico secundario
<ul style="list-style-type: none"> - Diversas causas: tumores, fármacos, enfermedades autoinmunes, trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido, embarazo/post-parto, infecciones - El complemento juega un papel importante en el daño de la célula endotelial en algunas de estas formas secundarias - Tratamiento de la causa. Valorar bloqueantes del complemento en SHU resistentes o formas agresivas con afectación neurológica/cardíaca/cutánea - Cuidado con el uso de eculizumab en las formas secundarias a infecciones por <i>S. pneumoniae</i> - La recidiva en el trasplante es infrecuente
SHU atípico secundario a déficit de cobalamina
<ul style="list-style-type: none"> - La sospecha clínica es fundamental ya que se trata de una enfermedad con elevada mortalidad - Sospechar en adolescentes y adultos jóvenes con SHU e hipertensión pulmonar - Analíticamente presentarán niveles séricos de homocisteína elevados - Tratamiento con cianocobalamina (Vit b12), no bloqueantes del complemento
SHU atípico secundario a mutaciones en DGKε
<ul style="list-style-type: none"> - SHU de aparición en el niño menor de 1 año - Es frecuente la presencia de síndrome nefrótico - No emplear bloqueantes del complemento ya que este no parece estar implicado en el daño endotelial - Bajo riesgo de recidiva en trasplante renal

Tabla 2.

Tabla 3. Pruebas complementarias para el estudio de las Microangiopatías Trombóticas (MAT)

Bioquímica y hemograma		
Creatinina	Hemoglobina	Haptoglobina
LDH	Recuento de plaquetas	Troponina
Bilirrubina	Estudio de coagulación	Coombs directo
Extensión de sangre periférica		
Orina		
Sedimento	Cociente albúmina/creatinina	Proteinuria de 24 horas
ADAMTS13		
Actividad de ADAMTS13		
*Si es patológica: Anticuerpos frente a ADAMTS13		
Mutaciones en <i>ADAMTS13</i>		
Toxina Shiga		
Coprocultivo	PCR para determinar toxina Shiga en heces	
Autoinmunidad		
ANA	Anticuerpos anti-β2-	Anticuerpos antifosfolípido
Anti-DNA	Anticoagulante lúpico	
Anti-SCL70, RNA polimerasa III	ANCA	
Test de embarazo		
Virus		
VIH	Virus Ebstein-Barr	Citomegalovirus
Gripe (H1N1)	Parvovirus	
Streptococcus pneumoniae		
Hemocultivos, cultivos de esputo	Ag en orina de <i>S. pneumoniae</i>	
Cobalamina C		
Niveles plasmáticos de homocisteína y metionina		
Niveles plasmáticos y urinarios de ácido metilmalónico		
Mutaciones en <i>MMACHC</i>		
Afectación orgánica		
En función de síntomas: angioTAC/doppler cerebral, troncos supraaórticos, pulmonar, mesentéricas...		
Ecocardiograma	Fondo de ojo	

Tabla 3.

Tabla 4: Riesgo de recidiva de SHU atípico primario en el trasplante renal

Alto riesgo de recidiva (>50%)
Recurrencia precoz en trasplante previo
Mutaciones con ganancia de función: C3 o CFB
Mutaciones claramente patogénicas en CFH
Riesgo intermedio (10-50%)
No identificación de mutaciones
Mutaciones en CFI aisladas
Variantes de significado incierto
Anticuerpos anti-FH positivos a título bajo
Riesgo bajo de recidiva (<10%)
Mutaciones aisladas en MCP
Anticuerpos anti-FH persistentemente negativos (en SHU atípico asociado a los mismos)

CFB: Factor B del complemento. CFH: Factor H del complemento. CFI: Factor I del complemento. FH: Factor H. MCP: monocyte chemoattractant Protein.

Tabla 4.

IMÁGENES

Figura 1: Activación de la vía alternativa del complemento de forma anómala, con formación del complejo de ataque de membrana (CAM o C5b-9) sobre la superficie de la célula endotelial. No hay actuación de factores reguladores como CFH, CFI o MCP, que lo impidan. **A.** C3b se une a la superficie de la célula endotelial. No es reconocida por CFH, por lo que no será inactivada. **B.** Se une CFB y esto da lugar a la C3 convertasa (C3bBb) que hidrolizará más moléculas de C3 amplificando la vía. **C.** A C3bBb se une otra molécula de C3b, por lo que se conforma la C5 convertasa (C3bBbC3b). La C5 convertasa escinde C5 formando C5b y C5a. **D.** C6, C7, C8 y C9 se unen a C5b dando lugar a la formación del complejo de ataque de membrana sobre la superficie de la célula endotelial. Este complejo proteico es un canal que provoca la entrada de electrolitos al interior de la célula causando la muerte celular.

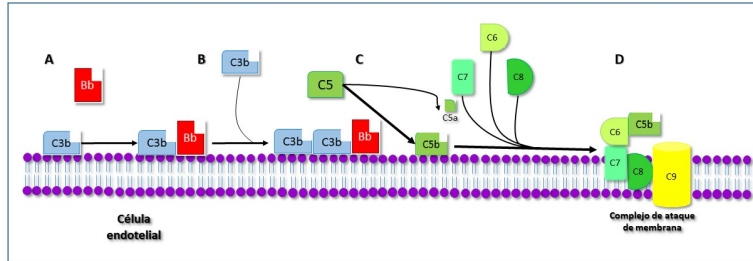


Figura 1.

Figura 2: **A.** Presencia de trombos tanto en arteriola como en capilares glomerulares (H-E, 400x). **B.** Arteria que muestra degeneración mixoide de la capa íntima (H-E, 400x). **C.** Marcado engrosamiento de la pared de la arteriola con imagen "en capa de cebolla" (H-E, 400x). **D.** Imagen ultraestructural en la que se observa ampliación de la lámina rara interna con depósito de material de membrana basal e imagen de doble contorno.

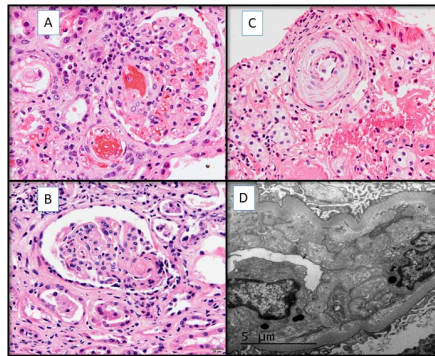


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1126-1133. [PubMed]
2. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687. [PubMed]
3. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539-551. [PubMed]
4. Ong KL, Apostol M, Comstock N, et al. Strategies for surveillance of pediatric hemolytic uremic syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000-2007. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 5: S424-431. [PubMed]
5. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 465-473. [PubMed]

6. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M. Risk factors for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated human diseases. *Microbiol Spectr* 2014; 2. [Pubmed]
7. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771-1780. [Pubmed]
8. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al: The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-1070. [Pubmed]
9. Gould LH, Mody RK, Ong KL, et al; Emerging Infections Program Foodnet Working Group.. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000-2010: epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. *Foodborne Pathog Dis* 2013; 10: 453-460. [Pubmed]
10. Mead PS, Griffin PM: *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 1998; 352: 1207-1212. [Pubmed]
11. Melton-Celsa AR. Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. *Microbiol Spectr* 2014; 2: 0024-2013. [Pubmed]
12. Bryan A, Youngster I, McAdam AJ. Shiga toxin producing *Escherichia coli*. *Clin Lab Med* 2015; 35: 247-272. [Pubmed]
13. Erwert RD, Eiting KT, Tupper JC, et al. Shiga toxin induces decreased expression of the anti-apoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. *Microb Pathog* 2003; 35: 87-93. [Pubmed]
14. Kruger A, Lucchesi PM. Shiga toxins and stx phages: highly diverse entities. *Microbiology* 2015; 161: 451-462. [Pubmed]
15. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2951-2963. [Pubmed]
16. Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, et al. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* 2002; 62: 846-856. [Pubmed]
17. Matussek A, Lauber J, Bergau A, et al. Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. *Blood* 2003; 102: 1323-1332. [Pubmed]
18. van Setten PA, van Hinsbergh VW, van der Velden TJ, et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int* 1997; 51: 1245-1256. [Pubmed]
19. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011; 181: 172-180.
20. Orth D, Khan AB, Naim A, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009; 182, 6394-6400. [Pubmed]
21. Thurman JM, Marians R, Emlen W, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1920-1924.
22. Ståhl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2011;

117: 5503&5513. [Pubmed]

23. Robson WL, Leung AK, Fick GH, McKenna AI. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1992; 62: 296&299. [Pubmed]
24. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272:1349 &1353. [Pubmed]
25. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1073&1086. [Pubmed]
26. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(8): 1385-1394. [Pubmed]
27. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 658-69. [Pubmed]
28. Krogvold L, Henrichsen T, Bjerre A, et al. Clinical aspects of a nationwide epidemic of severe haemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 44. [Pubmed]
29. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976&982. [Pubmed]
30. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360&1370. [Pubmed]
31. Gerber A, Karch H, Allerberger F, et al. Clinical course and the role of Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997&2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493&500. [Pubmed]
32. Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Clin. North Am* 1995; 42: 1505&1529. [Pubmed]
33. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1218&1228. [Pubmed]
34. de la Hunt MN, Morris KP, Coulthard MG, Rangecroft L. Oesophageal and severe gut involvement in the haemolytic uraemic syndrome. *Br J Surg* 1991; 78: 1469&1472. [Pubmed]
35. Tapper D, Tarr P, Avner E, Brandt J, Waldhausen J. Lessons learned in the management of hemolytic uremic syndrome in children. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 158&163. [Pubmed]
36. Bekassy ZD, Calderon Toledo C, Leoj G, et al. Intestinal damage in enterohemorrhagic Escherichia coli infection. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2059&2071. [Pubmed]
37. Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL, et al. Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 518&524. [Pubmed]
38. Goffin L, Lolin K, Janssen F, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus as long term complication of haemolytic-uraemic syndrome. *Diabetes Metab* 2006; 32: 276&278. [Pubmed]
39. Ashraf A, Abdullatif H, Young D. Permanent exocrine and endocrine pancreatic deficiency following hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 139. [Pubmed]

40. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, et al. Escherichia coli O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 1994; 125: 519&526. [Pubmed]
41. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 286&289. [Pubmed]
42. Andersen RF, Bjerre JV, Povlsen JVP, et al. HUS-induced cardiac and circulatory failure is reversible using cardiopulmonary bypass as rescue. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:2155& 2158. [Pubmed]
43. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 594&610. [Pubmed]
44. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al; Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Infect Dis* 2016; 62(10): 1251-1258. [Pubmed]
45. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327&1330. [Pubmed]
46. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, et al. for the German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1413&1421. [Pubmed]
47. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(8): 1385-1394. [Pubmed]
48. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; 390: 681-696. [Pubmed]
49. Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Tortajada A. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422-430. [Pubmed]
50. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859. [Pubmed]
51. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267-1279. [Pubmed]
52. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542-1547. [Pubmed]
53. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, 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: 240-245. [Pubmed]
54. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-4952.
55. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 555-563. [Pubmed]
56. Dragon-Durey MA, Blanc C, Garnier A, et al. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: Review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 633-640. [Pubmed]
57. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, 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: 447-450. [Pubmed]
58. Jozsi M, Licht C, Strobel S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008; 111: 1512-1514. [Pubmed]
59. Nozal P, López-Trascasa M. Autoantibodies against alternative complement pathway proteins in renal pathologies. *Nefrologia* 2016; 36(5): 489-495. [Pubmed]
60. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018; 93(2): 450-459. [Pubmed]
61. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1237-1247. [Pubmed]
62. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 859-67. [Pubmed]
63. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017; 37(8): 1249-1255. [Pubmed]
64. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019 (In press) [Pubmed]
65. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6: 484-485. [Pubmed]
66. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 195-205. [Pubmed]
67. Ducos G, Mariotte E, Galicier L, et al. Metastatic cancer-related thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Future Oncol* 2014; 10: 1727-1734. [Pubmed]
68. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 518-525.
69. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation* 2015; 99: 1953-1959. [Pubmed]
70. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, et al. Complement-mediated renal diseases after kidney transplantation - current diagnostic and therapeutic options in de novo and recurrent diseases. *World J Transplant* 2018 ;8(6): 203-219. [Pubmed]
71. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 466-474. [Pubmed]
72. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int*. 2019; 95:1298-1300
73. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int*. 2019; 95: 1443-1452).
74. Kömhoff M, Roofthoof MT, Westra D, et al. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics* 2013; 132: e540-544. [Pubmed]

75. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45(5) :531-536. [Pubmed]
76. Jeantet G, Pernin V, Brunot V, et al. Successful treatment of a Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 106-109. [Pubmed]
77. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2539-2542.
78. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-2400. [Pubmed]
79. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859. [Pubmed]
80. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2017; 91: 1420-1425. [Pubmed]
81. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol* 2017; 30: 347-362. [Pubmed]
82. Mitaka H, Yamada Y, Hamada O, et al. Malignant Hypertension with Thrombotic Microangiopathy. *Intern Med* 2016; 55: 2277-2280. [Pubmed]
83. Totina A, Iorember F, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in a Child Presenting With Malignant Hypertension. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 183-186. [Pubmed]
84. Malignant hypertension in primary atypical hemolytic uremic syndrome. Cavero T, Arjona E, Soto K, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Kidney Int* 2019; 96:995-1004.
85. Ozel A, Caliçkan U, Gücer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 465-467. [Pubmed]
86. Malina M, Gulati A, Bagga A, et al. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 131: e331-335. [Pubmed]
87. Vergouwen MDI, Adriani KS, Roos YBWEM, et al. Proximal cerebral artery stenosis in a patient with hemolytic uremic syndrome. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: e34. [Pubmed]
88. Loirat C, Macher M-A, Elmaleh-Berges M, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3421-3425. [Pubmed]
89. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2028-2032. [Pubmed]
90. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181. [Pubmed]
91. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-1073. [Pubmed]
92. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic

- purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403. [Pubmed]
93. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 663-675. [Pubmed]
94. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney* 2009; 53: 259-272. [Pubmed]
95. Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, et al. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thromb Haemost* 2009; 101: 227-232. [Pubmed]
96. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2088-2090. [Pubmed]
97. Cho HY, Lee BS, Moon KC, et al. Complete factor H deficiency-associated atypical hemolytic uremic syndrome in a neonate. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 874-880. [Pubmed]
98. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 415-421. [Pubmed]
99. Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney* 2015; 66: 172-173. [Pubmed]
100. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50-9.
101. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137:2438-2449
102. Caravaca-Fontán F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic síndromes. *Kidney Int* 2019; 96: 826-829
103. Duineveld C, Wetzels JWF. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic síndromes. *Kidney Int* 2019; 96: 829-835
104. Rondeau E, Scully M, Ariceta G. et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic síndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97: 1287-1296
105. Muller-Calleja N, Ritter S, Hollerbach A, et al. Complement C5 but not C3 is expendable for tissue factor activation by cofactor-independent antiphospholipid antibodies. *Blood Adv* 2018; 2: 979-986. [Pubmed]
106. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 88-99. [Pubmed]
107. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 619-29. [Pubmed]
-