



Caso clínico

Manifestaciones hepatopancreáticas en síndrome hemolítico urémico atípico

Diana Vargas ^{1,2}, Mariangel Castillo Arteaga ^{1,2} y María Sánchez-Tordecilla  ^{1,2}

¹Departamento de Nefrología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. ²Facultad de Medicina, Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Vargas D, Castillo-Arteaga M, Sánchez-Tordecilla M. Manifestaciones hepatopancreáticas en síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(3), e595. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.3.595>

Resumen

Introducción: el síndrome hemolítico urémico atípico es una enfermedad severa y huérfana, la cual en su variedad atípica se presenta con manifestaciones clínicas extrarrenales y sistémicas. La presencia de afectación gastrointestinal es infrecuente, pero en los pacientes en los que se manifiesta el pronóstico desfavorable, dado que estos cursan con más recaídas y mayor mortalidad, por lo cual se hace indispensable que el personal de salud esté entrenado en detectar y reconocer las manifestaciones menos frecuentes de esta patología, para así impactar positivamente en el desenlace de estos pacientes.

Objetivo: se busca ilustrar un caso singular en cuanto a la sintomatología presentada infrecuente por el paciente y sobre una etiología no descrita previamente en la literatura.

Presentación del caso: se reporta el caso de un escolar masculino de 8 años que presentó fiebre, ictericia, dolor abdominal y lumbar, diarrea, hematemesis y hematuria, al cual se le diagnosticó síndrome hemolítico urémico atípico. El paciente presentó un rápido deterioro clínico con compromiso multiorgánico, documentándose hipertensión arterial y lesión renal aguda, que recibió manejo con cristaloides y diurético de asa sin mejoría, por lo que requirió inicio de terapia de reemplazo renal e incluso múltiple soporte transfusional; sin embargo, continuó sin mejoría clínica, por lo que se indicó inicio de anticuerpo monoclonal IgG humanizado recombinante con buenos resultados.

Discusión y conclusión: este caso es un claro ejemplo de que la afectación extrarrenal y multiorgánica puede ser la manifestación principal de esta enfermedad, por lo que es importante que el clínico se encuentre sensibilizado y conozca los signos y los síntomas de la presentación atípica de esta patología, con el fin de evitar retrasos diagnósticos y terapéuticos. Asimismo, el abordaje etiológico es de suma importancia para brindar un pronóstico más preciso al paciente y su familia.

Palabras clave: síndrome hemolítico urémico atípico, hepatitis, pancreatitis, eculizumab.

✉ **Correspondencia:** María Sánchez-Tordecilla, Carrera 7 # 40-62, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo: msanchezt@javeriaba.edu.co

Recibido:

11/Feb/2022

Aceptado:

17/May/2022

Publicado:

07/Oct/2022



Hepatopancreatic manifestations in atypical hemolytic uremic syndrome

Abstract

Introduction: Atypical hemolytic uremic syndrome is a severe and orphan disease, in its atypical variety courses with extrarenal clinical manifestations. The presence of gastrointestinal compromise is infrequent, but the prognosis is unfavorable, since they have more relapses and higher mortality. Therefore, it is important that physicians are trained in recognizing the rare manifestations of this pathology, in order to improve the outcome in these patients.

Purpose: This case illustrates a unique case in terms of symptoms and etiology not previously described.

Case presentation: We report the case of an 8-year-old male who presented with fever, jaundice, abdominal and lumbar pain, diarrhea, hematemesis, and hematuria. Atypical hemolytic uremic syndrome was diagnosed. He presented clinical deterioration with multiple organ involvement, documenting high blood pressure and acute kidney injury, who received management with crystalloids and diuretics without improvement, requiring renal replacement therapy and multiple transfusional support. However, there was still no clinical improvement, so the start of recombinant humanized IgG monoclonal antibody was indicated, with satisfactory outcomes.

Discussion and conclusions: This case is a clear example that extrarenal and multi-organ involvement can be the main manifestation of this disease, so it is important that clinicians are aware of the clinical course that may develop a patient with atypical presentations, in order to avoid diagnostic and therapeutic delays. Likewise, the etiological approach is important in order to provide an accurate prognosis to the patient and his family.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, hepatitis, pancreatitis, eculizumab, mutation.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico (SHUa) es una enfermedad grave y huérfana que se presenta en el 10 % de los pacientes con SHU y puede ser de origen familiar o esporádico [1, 2]. Aproximadamente en un 50 % de los casos se detectan mutaciones que afectan a las proteínas reguladoras de la vía del complemento, llevando a una sobreactivación no controlada de la misma [2-4]. La proteína cofactor de membrana (MCP) es un regulador transmembrana que actúa como cofactor para el cofactor I (CFI) [1] e inactiva C3b en la superficie de las células endoteliales [3]. Se han descrito alrededor de 30 mutaciones diferentes en el gen que codifica para MCP [1, 5, 6], las cuales solo se presentan en el 10-15 % de pacientes con SHUa [1, 7, 8].

Las manifestaciones clínicas del SHUa son variables, documentándose con mayor frecuencia las de tipo renal. Si bien la desregulación de la vía alterna del complemento puede manifestarse en otros órganos, en menos del 50 % de los pacientes se han descrito manifestaciones extrarrenales, dentro de las cuales podemos encontrar compromiso de sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar, cutáneo, retiniano y gastrointestinal [9]. La literatura actual describe que entre el 8,5 y el 12 % de los pacientes con SHUa cursan con afectación del sistema gastrointestinal, pero solo se ha descrito pancreatitis en el 1,7 % y elevación de transaminasas en el 1,1 % de los enfermos [9]. Estos pacientes usualmente presentan una mayor tasa de recaídas y mayor mortalidad, lo que implica un pobre pronóstico [1].

Reportamos un caso de un paciente de 8 años que cursó con SHUa con compromiso extrarrenal hepatopancreático y hematológico, asociado a afectación renal, en quien se identificó una mutación en el codón de inicio de MCP probablemente patogénica, no reportada en la literatura. El paciente fue manejado con eculizumab con adecuada tolerancia.

Presentación del caso

Paciente masculino de 8 años con cuadro clínico de tres días de fiebre, asociado a dolor abdominal tipo cólico intermitente y dolor en región lumbar, deposiciones líquidas sin moco ni sangre, emesis, hematemesis, astenia, adinamia, malestar general y hematuria. Sin antecedentes patológicos, recién nacido a término, adecuado peso y talla al nacer, sin hospitalizaciones previas, sin noción de contagio, inmunización al día, sin cirugías ni traumas previos, sin antecedentes de transfusiones ni antecedentes familiares. Fue manejado en casa con acetaminofén vía oral sin mejoría.

El paciente ingresó deshidratado, icterico y con dolor abdominal, por lo que inicialmente recibió manejo con líquidos endovenosos. Recibió bolo de solución salina normal de 20 cc/kg y se continuaron a 2000 cc/m²/día, con posterior aumento a 2500 cc/m²/día.

Durante la hospitalización presentó signos de sobrecarga hídrica e hipertensión severa estadio II. Se documentó lesión renal aguda KDIGO 3 con anuria y creatinina pico en 2,6 mg/dL, sin respuesta a cristaloides y diurético de asa (furosemida en infusión continua a 0,1 mg/kg/hora durante cuatro días, posteriormente a 1,6 mg/kg/día durante tres días y finalmente a 1,2 mg/kg/día), por lo que requirió inicio de terapia de reemplazo renal y fue trasladado a cuidado intensivo pediátrico (UCIP). Presentó además anemia y trombocitopenia severa (figura 1), extendido de sangre periférica con linfopenia absoluta y esquistocitos, hiperbilirrubinemia, deshidrogenasa láctica (LDH) elevada, Coombs directo negativo, tiempos de

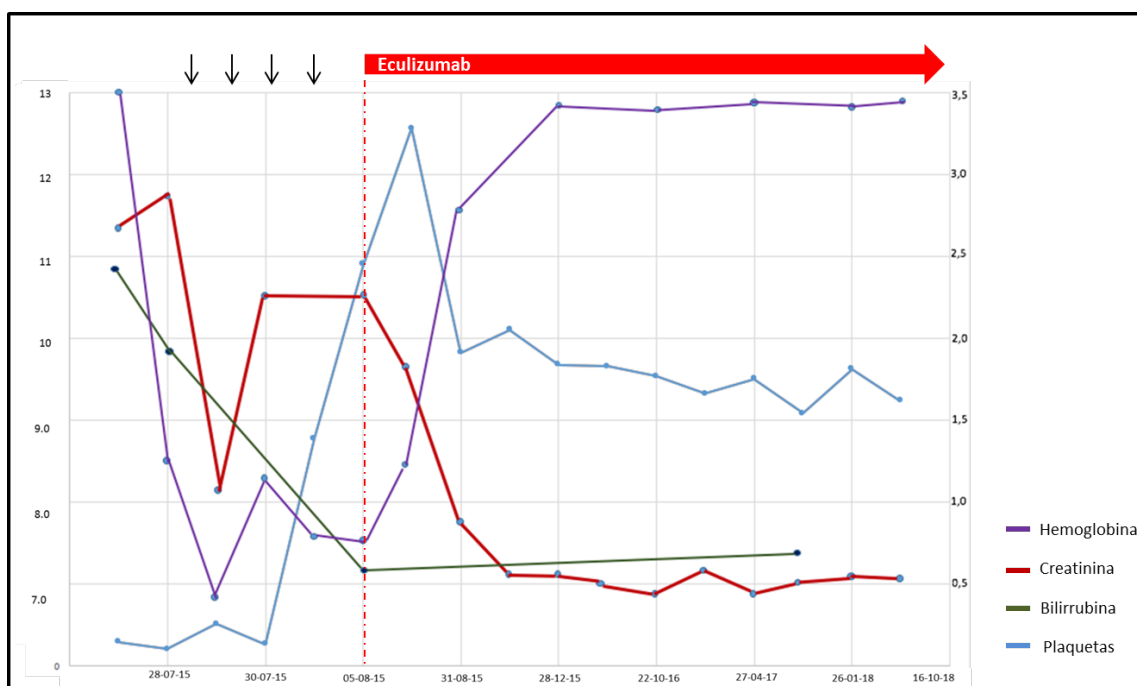


Figura 1. Variación en exámenes paraclínicos del paciente

Nota aclaratoria: se observa la respuesta del paciente a las diferentes terapias instauradas, con flecha se identifican las sesiones de recambio plasmático terapéutico y en rojo el inicio y respuesta al tratamiento con Eculizumab.

Fuente: elaboración propia.

coagulación sin alteraciones, complemento C3 bajo y C4 normal, requiriendo múltiple soporte transfusional con plaquetas y glóbulos rojos. Se documentó elevación de aminotransferasas, amilasa y lipasa, evidenciando compromiso hepatopancreático, por lo que recibió manejo para pancreatitis aguda.

Ante el cuadro clínico descrito se diagnosticó microangiopatía trombótica (MAT) aguda con compromiso multiorgánico (gastrointestinal severo, hematológico y renal), por lo que se sospechó de probable SHUa como causa, ante lo que se iniciaron estudios complementarios y terapia con recambios plasmáticos, sin obtener mejoría en el cuadro clínico y con persistencia de trombocitopenia severa. Se descartó púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) con reporte de ADAMTS13 normal (86 %), coagulación intravascular diseminada (CID) y síndrome antifosfolípidos (SAF), con serología negativa, hemocultivos negativos y reporte de toxina Shiga negativa.

Previa vacunación para meningococo y neumococo, se inició manejo con eculizumab en dosis de inducción de 600 mg y posteriormente dosis de mantenimiento de 600 mg a los siete días de la primera. Documentando una adecuada respuesta clínica, dado que presentó mejoría

del recuento plaquetario a las 24 horas de la primera dosis, además de estabilización de la hemoglobina, recuperación de función renal y hepatopancreática, mejoría del volumen urinario, normalización de presión arterial y resolución del dolor abdominal, logrando suspender la terapia dialítica sin nuevas manifestaciones de sangrado ni hemólisis. La variación en los exámenes paraclínicos se ilustra en la figura 1 y en la tabla 1.

Tablas complementarias a la figura 1

Valores de hemoglobina (g/dL)

27/07/15	28/07/15	29/07/15	30/07/15	31/07/15	01/08/15	02/08/15	05/08/15	07/08/15	10/08/15
13,36	10,3	6,8	8,4	7,4	7,6	7,68	7,59	8,3	8,66
	8,6	8,7	8,27				7,84		

Valores de bilirrubinas ($\mu\text{mol/L}$)

27/07/15	28/07/15	30/07/15	01/08/15	05/08/15
BT: 2,49	BT: 1,9	BT: 0,84	BT: 0,44	BT: 0,59
BD: 1,1	BD: 0,87	BD: 0,44	BD: 0,13	BD: 0,05
BI: 1,3	BI: 1,03	BI: 0,4	BI: 0,31	BI: 0,54

Valores de plaquetas (celulas/mL)

27/07/15	28/07/15	29/07/15	30/07/15	31/07/15	01/08/15	02/08/15	05/08/15	07/08/15	10/08/15
28800	20000	50300	21000	61100	180800	277000	490100	511300	656200
	46500	25600	73200				472000		

Valores de linfocitos (células/mL)

27/07/15	28/07/15	29/07/15	30/07/15	31/07/15	01/08/15	02/08/15	05/08/15	07/08/15	10/08/15
1220	1730	790	1260	1000	1310	1490	640	1240	1580
	1330	890	1500				750		

Valores del complemento (mg/dL)

28/07/15	05/08/15
C3:64,7	C3:126,4
C4:18,3	C4:24,5

Valores de transaminasas (UI/L)

27/07/15	28/07/15	29/07/15	30/07/15	02/08/15	05/08/15	10/08/15
AST: 247 ALT: 29	AST: 180 ALT: 7	50300	AST: 69 ALT: 20	AST: 48 ALT: 44	AST: 24 ALT: 25	AST: 23 ALT: 16

Valores de amilasa (UI/L)

28/07/15	29/07/15	30/07/15	31/07/15	05/08/15	10/08/15
190	447	442	438	468	303
222					

Valores de lipasa (UI/L)

28/07/15	29/07/15	30/07/15	31/07/15	05/08/15	10/08/15
738.2	1858	2187	1253	1167,8	629,3

Valores de LDH (UI/L)

28/07/15	02/08/15	05/08/15	07/08/15	10/08/15
8467,54	2216	1331	1263	850

Tabla 1. Paraclínicos del caso

Paraclínico	Resultado
Complemento C4	18,3 mg/dL (14-44 mg/dL)
Complemento C3	64,5 mg/dL (88-165 mg/dL)
Serología (no treponémica)	No reactivo
IgG/M citomegalovirus	No reactivo
Virus de inmunodeficiencia humana	No reactivo
Anti DNA	Negativo
Anti core virus hepatitis B	No reactivo
Antígeno superficie hepatitis B	No reactivo
Anticoagulante lúpico	Negativo
Coprocultivo	Negativo
Verotoxina (heces)	Negativa
IgM virus hepatitis A	Negativo
IgM virus Epstein Barr	Negativo
Anticuerpos hepatitis C	Negativo
Hemocultivos	Negativos
Tiempo de tromboplastina	14,2 segundos (control día 10,9 segundos)
Tiempo de protrombina	30,7 segundos (control día 30,8 segundos)

Nota aclaratoria: entre paréntesis están los valores de referencia.

Fuente: elaboración propia.

Al paciente se le realizó un estudio molecular de los genes asociados a SHUa, el cual reportó la presencia de una mutación heterocigota c.1a>G (p.Met?) en el gen MCP, clasificada como probablemente patogénica. El paciente recibió manejo con eculizumab por tres años con remisión completa, asintomático, sin nuevas recaídas, por lo cual, en junta multidisciplinaria

(Nefrología, Nefropediatría y Genética) y considerando a partir de la literatura actualmente disponible con la mutación documentada, hay un buen pronóstico a largo plazo a pesar de una alta probabilidad de recaída, por lo cual se suspendió tratamiento con eculizumab y actualmente el paciente continúa con buena función renal sin recidivas (función renal postratamiento: creatinina 0,51 mg/dL, TFG 135 ml/min/1,73m², creatinuria 96,7 mg/dL, índice microalbuminuria/creatinuria 2,5 e índice proteinuria/creatinuria 0,12).

Discusión

El SHUa es un trastorno complejo multigénico que se caracteriza por la alteración de la vía alterna del complemento, genera daño endotelial y clínicamente se manifiesta como microangiopatía trombótica, además usualmente tiene un curso recidivante con alto riesgo de enfermedad renal crónica avanzada [9–12]. Han sido identificadas deficiencias hereditarias o adquiridas en la vía alterna del complemento y hay datos de Francia para el periodo 2000-2008 donde el SHUa tiene una incidencia de 0,23 por millón por año, dentro de los cuales el 61 % presentaba mutaciones en genes del complemento [8, 13].

La literatura incluye muchos informes sobre el compromiso renal de los pacientes con SHUa y su desenlace, pero solo datos limitados sobre la afectación en la microvasculatura extrarrenal [9, 14]. Se conoce que estas últimas ocurren en el 20 % de los casos, especialmente en la fase de presentación inicial de la enfermedad, pero podrían ocurrir incluso después de años del debut [9, 15, 16] y se ha descrito que estas pueden ser potencialmente mortales [17]. En un estudio del 2018 que evaluó los registros turcos y europeos de SHUa, se encontró que la manifestación extrarrenal más común había sido la afectación del sistema nervioso central (27,2 %), seguida del compromiso gastrointestinal (11,8 %), cardiovascular (7 %) y respiratorio (7 %); sin embargo, ninguno de estos pacientes tenía mutaciones en el gen MCP [9].

Un reciente estudio canadiense documentó que las manifestaciones gastrointestinales son más comunes en adultos que en niños (70 % versus 50 % respectivamente), siendo más frecuentes en el SHUa en presencia de anticuerpos del factor H [15, 17]. Dentro de estas se ha descrito que la afectación más común es la elevación de enzimas pancreáticas y el daño hepático [16, 17], sin embargo, existen datos de que la pancreatitis se presenta solamente en el 1,7-8,5 % de los pacientes y la elevación de transaminasas en el 1,1-8,5 % de los casos [9].

Se ha descrito que el daño microangiopático intrapancreático es secundario a isquemia tisular pancreática, que puede contribuir al síntoma más común de dolor abdominal, pero se desconoce la fisiopatología exacta del desarrollo de la pancreatitis y se ha considerado que el daño esté relacionado con la microangiopatía trombótica como la causa de la disfunción de las

células endoteliales. Además, se planteó que la pancreatitis puede ser la primera manifestación de un episodio agudo de SHU, pero también se ha descrito como un desencadenante de la aparición o recurrencia de la MAT [16]. Lo anterior se podría explicar en que la respuesta inflamatoria aguda a la pancreatitis (mediada por factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, otras citocinas y proteasas pancreáticas) pueden conducir a la activación endotelial, daño de células endoteliales, activación de la coagulación intravascular y liberación del factor de Von Willebrand (vWF), agravando los procesos de MAT sobre la base de predisposiciones potenciales (incluidos los defectos de las proteínas reguladores del complemento) [16].

Asimismo, la afectación del páncreas se puede presentar en el 3-15 % de los pacientes con SHU-shigatoxina y puede llegar a generar disfunción significativa de las células beta, llevando al desarrollo de diabetes *mellitus* insulino dependiente, incluso años después de la presentación del SHU [16].

El riesgo de recurrencia depende de la variante genética, siendo del 50-80 % en las que presentan mutaciones patogénicas en genes que codifican para CFH, CFI, factor B o C3; en contraste con el 8 % de recurrencia en la variante de MCP y del 8-28 % en pacientes sin una mutación identificada [18]; sin embargo, el riesgo de recaída es mayor en pacientes con SHUa con mutaciones en MCP que debuta en la infancia [14,19], esto en comparación con el estudio francés donde describen una frecuencia de recaída después de un año del 92 % en niños con mutación del gen MCP y aproximadamente del 30 % en el resto de los subgrupos [13]. Asimismo, documentaron mayor mortalidad en niños que en adultos (6,7 % vs. 0,8 % a un año) [13].

Presentamos el caso de un paciente con SHUa con una mutación de novo en el gen MCP que afecta el codón de inicio de la traducción, con manifestación predominante de tipo hepatopancreático severo, asociación que ha sido poco reportada previamente en la literatura. Otro cambio nucleotídico en la misma posición ha sido descrito como causal de SHUa en otros pacientes [1]. Entre el 10 y el 20 % de los pacientes con SHUa cursan con mutaciones en MCP, la mayoría son de tipo *missense*, pero también se han reportado *nonsense* y variaciones en el sitio de *splicing* [20]. Más del 75 % de las mutaciones reportadas causan una reducción en la expresión de MCP y se encuentran generalmente de manera heterocigota [21].

La edad promedio de SHUa es de 8,5 años (rango 5-13 años), como en nuestro paciente, con tasas de recaídas del 60 % y una tasa de mortalidad o progresión a enfermedad renal crónica avanzada del 20 % [1, 13]. Los pacientes con mutaciones en el gen MCP cursan con un inicio más temprano de la enfermedad que pacientes con CFH, CFI o que no tienen mutación identificada. La enfermedad es de penetrancia incompleta, con tasas de penetrancia del

54 % [8]. Los valores séricos de complemento C3 y C4 pueden encontrarse por debajo del nivel normal, no obstante, este hallazgo se presenta solo en 30-50 % de los casos, principalmente con niveles bajos de C3 en pacientes con mutaciones en CFH, MCP, CFI y trombomodulina o con anticuerpos anti CFH [1, 22].

En el estudio de Sheerin *et al.*, uno de los pacientes con SHUa con una mutación conocida en CD46 (c.646T>G; p.Trp216Gly) se presentó con episodios recurrentes de pancreatitis, similar al caso que presentamos [4]. En el caso de este paciente, el inicio de eculizumab no redujo la frecuencia de pancreatitis y este medicamento fue suspendido luego de 15 semanas de tratamiento, a diferencia de nuestro caso que resolvió la pancreatitis posterior al inicio de eculizumab.

Pacientes pediátricos con mutaciones MCP tienen buen pronóstico renal a largo plazo, con un 25 % del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica avanzada (seguimiento promedio de 17,8 años). La frecuencia de recaídas después de un año fue de 92 % en niños con SHU asociado a MCP y de 19-50 % en otros subgrupos. El buen pronóstico renal relacionado con mutaciones en MCP parece ser cierto solamente si el primer episodio de la enfermedad ocurrió durante la infancia.

En esta cohorte, el pronóstico de SHUa sin mutación identificada y asociado a MCP fue similar en niños [13]. En el caso de nuestro paciente, este lleva dos años de seguimiento posterior a suspender el tratamiento con eculizumab sin presentar recaídas y con una función renal completamente normal.

Un cambio en la historia natural de la enfermedad se generó con la introducción de eculizumab en el manejo de SHUa, un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la porción terminal del complemento C5 y bloquea el clivaje de C5-C5a y C5b, inhibiendo la progresión de la vía terminal de complemento al complejo de ataque de membrana [6, 22]. En estudios prospectivos, el tratamiento con eculizumab ha disminuido el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica avanzada del 60-70 % al 15-20 % en adultos y del 30-40 % al 5-10 % en niños [23].

El estudio molecular de los pacientes es fundamental en SHUa, ya que permite predecir el curso natural de la enfermedad, el riesgo de presentar complicaciones extrarrenales y potencialmente determinar la duración de tratamiento y prevención de recurrencia postrasplante. De igual forma es importante que estos pacientes y sus familias reciban asesoramiento ge-

nético apropiado, seguimiento multidisciplinario, detección precoz de recaídas y manejo con eculizumab para disminuir riesgo de daño renal y sistémico permanente y severo.

Conclusiones

Es mucha la evidencia y literatura que existe actualmente alrededor de esta patología y el compromiso sistémico documentado está claramente explicado desde el punto de vista fisiopatológico, sin embargo, el debut con manifestaciones extrarrenales suele ser una presentación atípica de la enfermedad y aun así ser la clínica predominante que le permita al médico sospechar el diagnóstico, por lo que se vuelve imperativo dar a conocer y educar a la comunidad científica alrededor de los signos y síntomas menos frecuentes que pueden presentar estos pacientes, con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico y la oportunidad de manejo adecuado, evitando daños irreversibles y, en últimas, lograr mejorar la sobrevida y pronóstico de la población pediátrica.

Por lo anterior, se espera que con este caso clínico se fomente el interés por aumentar el conocimiento y la educación de los profesionales de salud sobre esta patología. Además de incentivar la realización de futuros estudios que permitan el correcto seguimiento a largo plazo en estos pacientes y que determinen el impacto de retirar el tratamiento en la calidad de vida y recaídas.

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras de este documento declaran no haber recibido ningún tipo de ayuda financiera, para la realización de este proyecto.

Conflictos de interés

Las autoras no tienen conflictos de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia, este proyecto se clasifica como sin riesgo porque se revisaron datos previamente consignados en la historia clínica del paciente. Se firmó, previamente, el consentimiento informado y se sometió a aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución. Además, debido a que el artículo comprendió la revisión de un documento legal, se garantizó la protección de datos y confidencialidad de información; no se mencionaron datos que permitan identificar al paciente.

Contribución de las autoras

Diana Vargas: conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, escritura del borrador original, escritura de correcciones del arbitraje y de edición; Mariangel Castillo: conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, escritura del borrador original, escritura de correcciones del arbitraje y de edición; María Margarita Sánchez: conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, escritura del borrador original, escritura de correcciones del arbitraje y de edición.

Referencias

- [1] Provaznikova D, Rittich S, Malina M, Seeman T, Marinov I, Riedl M, *et al.* Manifestation of atypical hemolytic uremic syndrome caused by novel mutations in MCP. *Pediatr Nephrol.* 2011;27:73-81. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1943-5> ↑Ver página 2, 3, 8, 9
- [2] Atkinson JP, Liszewski MK, Richards A, Kavanagh D, Moulton EA. Hemolytic uremic syndrome: an example of insufficient complement regulation on self-tissue. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1056:144-52. <https://doi.org/10.1196/annals.1352.032> ↑Ver página 2
- [3] Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, *et al.* Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13(3):663-75. <https://doi.org/10.1111/ajt.12077> ↑Ver página 2
- [4] Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM.* 2016;109(1):27-33. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv082> ↑Ver página 2, 9
- [5] Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, Testa S, Tel F, Griffini S, *et al.* Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1440-8. <https://doi.org/10.1111/jth.12615> ↑Ver página 2
- [6] Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643-657. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.214> ↑Ver página 2, 9
- [7] Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, *et al.* Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of

- 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):633-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.434> ↑Ver página 2
- [8] 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252> ↑Ver página 2, 7, 9
- [9] Fidan K, Göknaar N, Gülhan B, Melek E, Yildirim Z, Baskin E, *et al.* Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1395-403. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3933-3> ↑Ver página 3, 7
- [10] Yong-Biau C, Kun-Feng L, Chun-Hung C, Zhi-Hong W, Xian-Yong L. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: Pathogenesis and therapy. *J Intern Med Taiwan.* 2013;24(4):299-308. ↑Ver página 7
- [11] Nickavar A, Sotoudeh K. Assessment, treatment and prevention of atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Prev Med.* 2013;4(1):6-14. ↑Ver página 7
- [12] Polito MG, Kirsztajn GM. Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):303-15. ↑Ver página 7
- [13] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, *et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-62. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512> ↑Ver página 7, 8, 9
- [14] Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome with MCP mutations preceded by respiratory infection. *CEN Case Rep.* 2013;2(1):34-7. <https://doi.org/10.1007/s13730-012-0034-1> ↑Ver página 7, 8
- [15] Lapeyraque AL, Bitzan M, Al-Dakkak I, Francis M, Huang S, Kaprielian R, *et al.* Clinical Characteristics and Outcome of Canadian Patients Diagnosed With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7. <https://doi.org/10.1177/2054358119897229> ↑Ver página 7
- [16] Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2:97. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00097> ↑Ver página 7, 8

- [17] Bianchi L, Gaiani F, Vincenzi F, Kayali S, Di Mario F, Leandro G, *et al.* Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):153-7. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-s.7911> ↑Ver página 7
- [18] Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JF, van de Kar NC. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-77. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3> ↑Ver página 8
- [19] Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):492-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.008> ↑Ver página 8
- [20] Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulator CD46: genetic variants and disease associations. *Hum Genomics.* 2015;9(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0029-z> ↑Ver página 8
- [21] Richards A, Kathryn-Liszewski M, Kavanagh D, Fang C, Moulton E, Fremeaux-Bacchi V, *et al.* Implications of the initial mutations in membrane cofactor protein (MCP; CD46) leading to atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2007;44(1-3):111-22. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.07.004> ↑Ver página 8
- [22] Macia M, de Alvaro-Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyer C, *et al.* Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017;10(3):310-9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw115> ↑Ver página 9
- [23] Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, *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(1):50-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.06440616> ↑Ver página 9