

## Sindrome emolitico uremica atipica da mutazione del fattore B del complemento. Rarissima causa di malattia rara

### cap 7 Complement factor B mutation in atypical hemolytic uremic syndrome

Luca Visconti<sup>1</sup>, Valeria Cernaro<sup>1</sup>, Gianluigi Ardissino<sup>2</sup>, Martina Sgarbanti<sup>3</sup>,  
Domenico Ferrara<sup>4</sup>, Giuseppe Visconti<sup>4</sup>, Domenico Santoro<sup>1</sup>, Michele Buemi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Messina, Messina

<sup>2</sup> Centro SEU Milano, Nefrologia Pediatrica Ospedale CàGranda, Policlinico di Milano

<sup>3</sup> Laboratorio di Genetica Molecolare - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>4</sup> U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo



L. Visconti

#### ABSTRACT

La Sindrome Emolitico-Uremica (SEU) è una patologia rara caratterizzata da emolisi microangiopatica, consumo piastrinico e danno multiorgano con prevalente interessamento renale. Nella maggior parte dei casi (85-90%) è associata a un'infezione enterica da ceppi di *Escherichia coli* produttori di Shiga-like o verocitotossine (STEC-VTEC). Più raramente, in circa il 10-15% dei casi, si manifesta in presenza di un disordine della regolazione della via alternativa del complemento ed è definita atipica (SEUa).

Descriviamo il caso di un uomo di 65 anni venuto alla nostra osservazione con un quadro suggestivo di SEUa, con decorso clinico caratterizzato da insufficienza renale acuta (IRA) a rapida progressione che ha reso necessario il trattamento sostitutivo renale e da un quadro stabile di compromissione ematologica come marker di una forma non severa e autolimitante. Il monitoraggio clinico e laboratoristico ci ha permesso di non ricorrere a terapie specifiche come la plasmateresi e/o il blocco del complemento con eculizumab. A distanza di meno di due settimane dal ricovero ospedaliero, si è avuta sia la ripresa spontanea della diuresi con recupero progressivo della funzione renale sia la contemporanea remissione ematologica. Lo screening genetico ha evidenziato una mutazione in eterozigosi del fattore B del complemento (CFB) non descritta in letteratura e quindi non ancora caratterizzata dal punto di vista della correlazione genotipo/fenotipo, anche per l'estrema rarità delle forme da alterazione del CFB.

In conclusione, la presenza di una nuova mutazione a carico del CFB come quella da noi descritta è probabilmente associata allo sviluppo di SEUa ma non ha comportato una prognosi sfavorevole, come in genere riportato in letteratura per le varianti note del CFB.

**Parole chiave:** Sindrome emolitica uremica atipica, Fattore B del complemento, Microangiopatie trombotiche, Insufficienza renale acuta.

## ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare disease characterized by microangiopathic hemolysis, platelet consumption and multiple organ failure with predominant renal involvement. In the most of cases (85-90%), it is associated with enteric infection due to Shiga-toxin or verocytotoxin (STEC-VTEC)-producer *Escherichia coli*. Rarely, in about 10-15% of cases, HUS develops in the presence of a disorder of alternative complement pathway regulation and it is defined atypical (aHUS).

We describe the case of a 65-year-old man who came to our attention with a clinical presentation of aHUS and a clinical course characterized by rapidly progressive acute renal failure (ARF), which required renal replacement treatments, and by a stable clinical picture of hematological impairment as a marker of a non-severe and self-limiting form. The clinical and laboratory course allowed us not to perform specific therapies such as plasma exchange and/or block of the complement with eculizumab. Less than two weeks after hospital admission, there was a gradual recovery of renal function with spontaneous diuresis and hematological remission.

Genetic screening has revealed a heterozygous mutation in the complement factor B (CFB) that is not described in the literature and therefore not yet characterized in the genotype/phenotype correlation, also for the extreme rarity of the forms associated with CFB alteration. In conclusion, the presence of a new mutation in the CFB, such as the one described in our case, is probably associated with the development of aHUS but has not led to a poor prognosis, as generally reported in the literature for known variants of the CFB.

**Keywords:** Atypical hemolytic uremic syndrome, Complement factor B mutations, Thrombotic microangiopathy, Acute kidney injury.

## INTRODUZIONE

La Sindrome Emolitico-Uremica (SEU) è una patologia rara caratterizzata sul piano clinico da emolisi microangiopatica, consumo piastrinico e danno multiorgano con prevalente interessamento renale e sul piano istologico da una microangiopatia trombotica sistemica (1).

Nella maggior parte dei casi (85-90%), la SEU è associata a un'infezione enterica da ceppi di *Escherichia coli* produttori di Shiga-like o verocitotossine (STEC-VTEC); tale forma interessa prevalentemente l'età pediatrica e viene definita come forma "tipica" (2).

Più raramente, in circa il 10-15% dei casi, la SEU non è causata da batteri produttori di verocitotossine ed è definita atipica (SEUa); essa riconosce, più spesso, come meccanismo patogenetico un disordine della regolazione della via alternativa del complemento. Questa forma può manifestarsi a qualsiasi età della vita e si presenta maggiormente in forma sporadica e solo nel 20% in forma familiare. In più della metà dei casi, la SEUa è associata a mutazioni in eterozigosi a carico dei geni che codificano per le proteine regolatrici del complemento come Fattore H (CFH), Fattore I (CFI), Cofattore proteico di membrana (MCP), Fattore B (CFB) e C3 (3-4-5). In aggiunta a tali mutazioni genetiche, la SEUa può essere causata da anticorpi anti-FH (AbAnti-FH) che interferiscono con la regione C-terminale del CFH determinando una deficienza funzionale acquisita del CFH; lo sviluppo di tali anticorpi è associato a una delezione in omozigosi del gene CFHR1, responsabile della sintesi di una molecola altamente omologa al CFH (6, 7). Inoltre, nelle SEUa sono state identificate mutazioni anche a livello del sistema di attivazione della coagulazione con particolare riguardo alla trombomodulina (8) e al plasminogeno (9) e, recentemente, a carico della diacil-glicerolo-chinasi epsilon (DGKe), una chinasi espressa a livello endoteliale con funzione regolatrice nell'attivazione piastrinica e nella coagulazione, caratterizzate da una precoce manifestazione, generalmente entro il primo anno

di vita (10). La presenza di mutazione genetica non rappresenta una condizione sufficiente per sviluppare la malattia ma conferisce predisposizione a essa. La penetranza di queste mutazioni è quindi incompleta (stimata al 50%) (11), indicando un ruolo fondamentale di altri fattori nello sviluppo della malattia, sia ambientali (infezioni, traumi, gravidanze) sia genetici, rappresentati questi ultimi dalla contemporanea presenza di alcuni polimorfismi genetici e dal numero di mutazioni (12, 13).

Nell'ambito della diagnosi differenziale, la SEUa deve essere distinta da altre forme di microangiopatie trombotiche come la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e le forme associate a patologie sottostanti o uso di farmaci (14).

La PTT si differenzia dal punto di vista clinico per il prevalente interessamento cerebrale e riconosce come meccanismo patogenetico un severo deficit di attività di ADAMTS13, una metalloproteasi che regola la frammentazione dei multimeri di grandi dimensioni del fattore von Willebrand, responsabile di un'aumentata adesività piastrinica e conseguente trombosi del microcircolo. Le forme secondarie comprendono, oltre alle forme associate a patologie sottostanti (malattie sistemiche autoimmuni, trapianto di midollo osseo o di organo solido, tumori maligni, alterato metabolismo della cobalamina), quelle legate a uso di farmaci ad azione immunosoppressiva (ciclosporina, tacrolimus), farmaci anti-cancro (anti-fattore di crescita vascolare endoteliale – VEGF, mitomicina C) e le forme secondarie a infezioni non enteriche, virali (HIV, Citomegalovirus) o batteriche (*Streptococcus pneumoniae* neuroaminidasi-produttore) (15).

In ambito terapeutico, fino al 2011 la principale terapia di tutte le forme di microangiopatia trombotica è stata la plasmaterapia partendo dal presupposto che essa può rimuovere fattori circolanti patogenetici e nello stesso tempo rimpiazzare, con infusione di plasma normale, fattori regolatori mancanti, con risultati soddisfacenti nella PTT e limitato successo nella SEUa, in particolare nei pazienti portatori di mutazione a carico del fattore H (CFH) e del fattore I (CFI). La prognosi delle forme atipiche non responsive alla plasmaterapia è migliorata sensibilmente in questi ultimi anni con l'uso dell'Eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega al fattore C5 del complemento impedendo la formazione del complesso terminale C5-C9 (MAC - membrane attack complex), responsabile del danno cellulare (16, 17). In questo report descriviamo il decorso clinico di un paziente venuto alla nostra osservazione con un quadro suggestivo di SEUa, con prevalente interessamento renale e rapida risoluzione dopo trattamento emodialitico.

## CASO CLINICO

---

Un uomo di 65 anni, normotipo, in trattamento con ipoglicemizzanti orali (Repaglinide) per diabete mellito di tipo 2 e sartani (Irbesartan) per ipertensione arteriosa, giungeva in pronto soccorso nell'aprile del 2014 dopo tre giorni di febbre associata a brividi, artromialgie e contrazione della diuresi. Nell'anamnesi si segnalava un precedente ricovero, risalente a due anni prima, caratterizzato da febbre, dolore addominale e faringodinia intensa, tale da impedire l'assunzione di cibi sia solidi sia liquidi per alcuni giorni. Tale quadro era stato complicato dall'insorgenza di insufficienza renale acuta (IRA), con valori di creatininemia fino a 6,6 mg/dl, regredita nell'arco di pochi giorni a seguito di sola terapia infusione idratante e antibiotica.

All'ingresso in PS, gli esami ematochimici mostravano un quadro di IRA (Creatininemia 4,5 mg/dl – v.n. 0,5 – 1,2 mg/dl; Azotemia 115 mg/dl – v.n. 10 – 50 mg/dl; Na 131 mEq/L - v.n. 130 - 149 mEq/L; K 6,2 mEq/L - v.n. 3,5 – 5,2 mEq/L) e indici di flogosi aumentati (PCR 67,4 mg/L - v.n. 0 - 5 mg/L) ma, rispetto al precedente episodio di IRA, erano presenti piastrinopenia (PLT 63000/mmc - v.n. 150000 – 350000), incremento dell'LDH (875 U/L - v.n. 240-480 U/L) in assenza di anemia (Globuli rossi 5200000/mmc - v.n. 4500000 – 5500000; Hb 14,5 g/dl - v.n. 14 – 18 g/dl; Ematocrito 41,8% - v.n. 38 – 46%) e lieve leucocitosi (Globuli bianchi 9600/mmc - v.n. 4500 – 9000).

Gli altri esami ematochimici erano nella norma. Nei giorni successivi, si assisteva a un ulteriore incremento degli indici di funzionalità renale (creatininemia 8,8 mg/dl, azotemia 202 mg/dl) e alla comparsa di lieve anemia (Globuli rossi 4150000/mmc; Hb 11,6 g/dl; Ematocrito 32%).

Al sesto giorno, il paziente veniva trasferito nel reparto di Nefrologia. I controlli ematochimici mostravano comparsa di anemia (Globuli rossi 3650000/mmc; Hb 10,7 g/dl, Ematocrito 32%) associata a segni di emolisi intravascolare (LDH 833 U/L, aptoglobina 13 mg/dl (v.n.50-220), rari schistociti allo striscio periferico) e piastrinopenia (PLT 50000/mmc) con test di Coombs diretto e indiretto negativi, autoimmunità (ANA, ENA, ANCA, Anti-fosfolipidi) anch'essa negativa e complementemia nella norma (C3 108 mg/dl, v.n. 90-180; C4 25 mg/dl v.n. 10-40). Per la persistenza dello stato oligo-anurico e l'ulteriore peggioramento degli indici di funzionalità renale (Creatininemia 12 mg/dl; Azotemia 232 mg/dl), veniva intrapreso trattamento emodialitico giornaliero previo posizionamento di catetere venoso centrale in vena femorale destra.

Al nono giorno si assisteva a una parziale ripresa della diuresi ma gli esami ematochimici confermavano un quadro laboratoristico di grave insufficienza renale (azotemia 207 mg/dl; creatininemia 10,8 mg/dl; Na 142 mEq/L; K 4,1 mEq/L; Ca 6,9 mg/dl; P 6,5 mg/dl) che rendeva necessaria la prosecuzione del trattamento sostitutivo renale. Inoltre, persistevano la presenza di anemia (Hb 10,7 g/dl) e i segni di emolisi intravascolare, mentre la conta piastrinica risultava in aumento (127000/mmc) e gli indici di flogosi in riduzione (PCR 1 mg/L).

All'elettroforesi era presente un lieve picco monoclonale in zona gamma e l'immunofissazione (IFE) sierica mostrava la presenza di due piccole componenti monoclonali IgG lambda e IgM kappa, mentre l'IFE urinaria risultava negativa. Per tale motivo, si eseguiva aspirato midollare che non mostrava presenza di malattia mieloproliferativa con una percentuale di plasmacellule nel midollo osseo pari al 5%.

Nei giorni successivi si assisteva a incremento della diuresi con progressivo miglioramento dei parametri di funzionalità renale e, in dodicesima giornata, si sospendeva il trattamento sostitutivo renale. Sulla base dei criteri clinici, veniva posta diagnosi di SEUa e, per completare l'iter diagnostico, venivano richiesti test genetici per la ricerca di mutazioni dei geni regolatori dell'attività del complemento.

Il paziente veniva dimesso al quindicesimo giorno con parziale recupero della funzionalità renale (creatininemia 3,08 mg/dl; azotemia 142 mg/dl), diuresi valida, proteinuria 1.6 g/24h, normalizzazione delle piastrine (230000/mmc) e degli indici di emolisi (LDH 590 U/L; Aptoglobina 117 mg/dl). L'andamento dei principali esami ematochimici durante la degenza è riportato nelle figure 1 e 2.

I controlli ambulatoriali eseguiti periodicamente mostravano completo recupero della funzionalità renale e remissione ematologica. L'ultimo controllo, eseguito a 28 mesi dall'episodio di SEUa, ha mostrato stabilità clinico-laboratoristica (azotemia 34 mg/dl; creatininemia 1,15 mg/dl; eGFR (CKD-EPI) 65 ml/min; clearance della creatinina 104 ml/min; proteinuria 0,9 g/24h; assenza di microematuria; globuli rossi 4120000/mmc; Hb 12,8 g/dl; ematocrito 36%; piastrine 229000/mmc).

I risultati dei test genetici, pervenuti alcuni mesi dopo il ricovero, evidenziavano mutazione "missense" p.Ile469Met (c.1407C>G) in eterozigosi a carico del gene Complement Factor B (CFB). L'analisi dei geni CFH, CFI, C3, MCP e THBD è risultata negativa. L'analisi MLPA non ha identificato alcuna delezione/duplicazione delle regioni indagate. La suddetta variante non è descritta in letteratura ma siti di predizione in silico (SIFT, Mutation Taster, Polyphen2, Mutation Assessor) concordano nell'attribuirle un probabile significato patogenetico. Inoltre, la frequenza allelica dello 0,01% nella popolazione totale (ExAC) esclude l'ipotesi del polimorfismo. Tale variante è stata identificata anche nei componenti del nucleo familiare (due figlie e un figlio).

## DISCUSSIONE

---

La SEUa è una rara forma di microangiopatia trombotica con un'incidenza stimata intorno a 1-2 casi per milione di abitanti. Il sistema del complemento svolge un ruolo predominante nello sviluppo di questa malattia, come evidenziato dall'identificazione fino al 50-60% di mutazioni a carico dei geni che regolano la via alternativa del complemento (18). Le mutazioni più frequentemente riscontrate sono quelle singole a carico delle proteine regolatrici: 50-60% mutazione a carico del CFH, 10-15% a carico del MCP, 4-10% a carico del CFI; più raramente sono riportati casi con mutazioni attivanti del fattore B (fino al 4%) e del C3 (fino al 10%) (19).

La SEUa è considerata una malattia grave che presenta una prognosi sfavorevole con il 10-15% di letalità durante la fase acuta e fino al 50% di progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale (end-stage renal disease - ESRD) a 3-5 anni. L'evoluzione della malattia è correlata al tipo e al numero di mutazioni (20). Sono considerati a prognosi maggiormente sfavorevole i casi di SEUa con presenza di mutazioni singole del fattore H, del fattore I, del fattore B e di C3 che presentano anche un elevato rischio di ricorrenza, rispetto a mutazioni dell'MCP in cui la completa remissione ematologica e il recupero della funzione renale avvengono fino al 80-90% dei casi indipendentemente dalla terapia (21). Infine, anche l'assenza di mutazioni, riportata nel 30% dei casi, è associata a prognosi favorevole (22). La diagnosi della SEUa è su base clinica ed è caratterizzata dall'associazione di consumo piastrinico (piastrine < 150000/mmc o riduzione del 25% del valore iniziale o IPF - frazione immatura delle piastrine >3%), emolisi microangiopatica (anemia emolitica con test di Coombs diretto e indiretto negativo, incremento dei livelli di LDH, riduzione dei livelli di aptoglobina, presenza di schistociti) e interessamento renale (aumento della creatinina, presenza di ematuria e/o proteinuria).

Inoltre, risulta di fondamentale importanza escludere la presenza di altre microangiopatie trombotiche e, per tale motivo, laddove siano presenti sintomi gastrointestinali, è necessario che i test per la ricerca della tossina Shiga-like (o verocitotossine) risultino negativi e che l'attività di ADAMTS13 sia nella norma (> 10%). Inoltre, devono essere negativi i test aggiuntivi per le forme secondarie così come la storia clinica per patologie sottostanti e/o malattie sistemiche (23). Lo screening genetico per la ricerca di mutazioni delle proteine del complemento è indispensabile, non solo per porre diagnosi ma per individuare le varianti patogenetiche con prognosi sfavorevole e alto rischio di ricorrenza.

Il paziente del nostro caso clinico ha presentato due episodi di IRA preceduti entrambi da patologia infettiva aspecifica: il primo episodio con le caratteristiche dell'insufficienza renale funzionale da deplezione volumica e il secondo con le caratteristiche della SEUa in quanto erano presenti segni clinici di emolisi microangiopatica, piastrinopenia e IRA in assenza di diarrea e/o di evidenza clinico-laboratoristica di malattie sistemiche. In entrambe le situazioni, l'evoluzione clinica è stata favorevole ma certamente non prevedibile nel secondo episodio, poiché il risultato dello screening genetico allo stato attuale richiede un certo periodo di tempo. Infatti, come riportato in letteratura, la prognosi varia in base al genotipo e il sottostante difetto determina anche la scelta del trattamento specifico (11). Ad esempio, le forme che presentano una mutazione di MCP non rispondono alla plasmateresi per il fatto che MCP è una proteina di membrana e possono avere una guarigione spontanea come accade anche in assenza di mutazioni genetiche, suggerendo per queste ultime l'esistenza di fattori genetici aggiuntivi ancora non noti. Il decorso, nel nostro caso clinico, è stato caratterizzato da un lato da IRA a rapida progressione che ha reso necessario il trattamento sostitutivo renale e dall'altro lato da un quadro stabile di compromissione ematologica come marker di una forma non severa e autolimitante. Il monitoraggio clinico e laboratoristico ci ha permesso, in questo caso, di non ricorrere a terapie specifiche come la plasmateresi e/o il blocco del complemento con eculizumab. A distanza di meno di due settimane dal ricovero ospedaliero, si è avuta sia la ripresa spontanea della diuresi con recupero progressivo della funzione renale sia la contemporanea remissione ematologica. Lo screening genetico, alla fine, ha evidenziato una mutazione in eterozigosi del CFB del complemento

non descritta in letteratura e quindi non ancora caratterizzata dal punto di vista della correlazione genotipo/fenotipo, anche per l'estrema rarità delle forme da alterazione del CFB (<4%) (24). Com'è noto, per definire il significato di una nuova variante e considerarla patogenetica, oltre all'utilizzo di siti di predizione della patogenicità della proteina mutata, deve avere una frequenza inferiore a 1% in una popolazione etnicamente omogenea. Altre possibilità possono essere studi funzionali in vitro e strutturali in linee cellulari (25). Al momento, possiamo solo concludere che la presenza di una nuova mutazione a carico del CFB come quella da noi descritta non ha comportato una prognosi sfavorevole, come in genere riportato in letteratura per le varianti note del CFB (26). In considerazione del fatto che tutti e tre i componenti del nucleo familiare hanno ereditato la mutazione, sarà opportuno monitorare i familiari e in particolare le due figlie in situazioni predisponenti come eventuali gravidanze.

In conclusione, nella SEUa è importante avviare le indagini appropriate che possono portare all'identificazione dei meccanismi causali della malattia e quindi suggerire strategie di gestione per il futuro del paziente, anche alla luce della nota recidività della SEUa. La sfida è definire la migliore scelta terapeutica per ogni singolo paziente in accordo all'anomalia identificata nei componenti di C3 convertasi (C3 e CFB), nei suoi regolatori (CFH, CFI, MCP), nel sistema di attivazione della coagulazione (THBD) o alla presenza di anticorpi anti-FH e alla precocità della diagnosi di malattia (4).

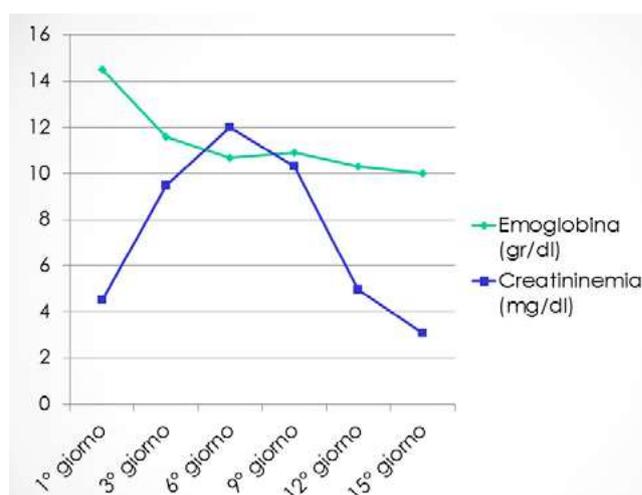


Fig 1. Andamento dell'emoglobina e della creatinina durante la degenza

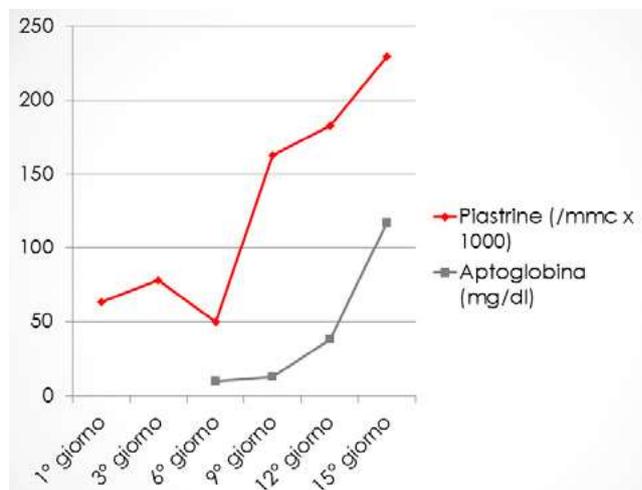


Fig 2. Andamento delle plastrine e dell'aptoglobina durante la degenza

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014 Feb;25(2):e29
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1035-50
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Oct 22;361(17):1676-87
4. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Sep 8;6:60
5. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Goodship TH, Kavanagh D, Noris M, Pickering M, Sanchez-Corral P, Skerka C, Zipfel P, Smith RJ. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015 Sep;67(1):31-42
6. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):555-63
7. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, Zipfel PF, Skerka C. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1512-4
8. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Jul 23;361(4):345-57
9. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;25(1):55-64.
10. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Justa Roldan ML, Peña A, Lopez Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Complement mutations in diacylglycerol kinase- $\epsilon$ -associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep 5;9(9):1611-9
11. Caprioli J, Noris M. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 108: 1267-1279
12. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(4):c219-35
13. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):622-33
14. Westra D, Wetzels JF, Volokhina EB, van den Heuvel LP, van de Kar NC. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth J Med.* 2012 Apr;70(3):121-9
15. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013 Jan 18;33(1):27-45
16. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Oct;53(11):1679-88
17. Santoro D, Pellicanò V, Visconti L, Trifirò G, Cernaro V, Buemi M. Monoclonal antibodies for renal diseases: current concepts and ongoing treatments. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1119-43
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;5(10):1844-59
19. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2014 Jul;36(4):399-420.
20. Durkan AM, Kim S, Craig J, Elliott E. The long-term outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome: a national surveillance study. *Arch Dis Child.* 2016 Apr;101(4):387-91
21. Frémeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, Arzouk N, Cleper R, Francois M, Guest G, Pourrat J, Se-

- Ilgman R, Fridman WH, Loirat C, Atkinson JP. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2017-25
22. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S, Pinto S, Goodship TH, Alberti M, Ribes D, Valoti E, Remuzzi G, Noris M; European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):475-86
23. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev*. 2014 Mar;28(2):67-74
24. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Morgan BP, Rodríguez de Córdoba S. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 2;104(1):240-5
25. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;25(1):55-64
26. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, Ngo S, Bettoni S, Pashov A, Cayla M, Tabarin F, Jablonski M, Hue C, Smith RJ, Noris M, Halbwachs-Mecarelli L, Donadelli R, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep;25(9):2053-65

**CORRISPONDENZA A:**

Luca Visconti

Via Suor Maria Dolores di Maio, 15 - 90135 Palermo, Italia

Tel +39.090.2212396 - Fax +39.090.2212329

Email [lucavisconti2003@yahoo.it](mailto:lucavisconti2003@yahoo.it)