

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Microangiopatía trombótica e hipertensión arterial maligna:
Diferenciación diagnóstica, bases patogénicas e implicaciones
terapéuticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Teresa Caveró Escribano

DIRIGIDA POR

Manuel Praga Terente

Madrid

© Teresa Caveró Escribano, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

TESIS DOCTORAL

Microangiopatía trombótica e hipertensión arterial maligna:

**Diferenciación diagnóstica, bases patogénicas e
implicaciones terapéuticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

Teresa Cavero Escribano

DIRECCIÓN:

Manuel Praga Terente

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

TESIS DOCTORAL

Microangiopatía trombótica e hipertensión arterial maligna:

**Diferenciación diagnóstica, bases patogénicas e
implicaciones terapéuticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Teresa Cavero Escribano

DIRECCIÓN:

Manuel Praga Terente

AGRADECIMIENTOS

A mi querido Dr. Praga, inspirador de estos trabajos y de tantos otros. Estaré eternamente agradecida por haber hecho de mí la nefróloga que hoy soy.

A Floro, mi tutor, por haberme convencido para embarcarme en esta travesía y puntualizar con cariño todos mis errores.

A mis compañeros, y amigos, del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre, por haberme acompañado en este y otros locos proyectos que me he propuesto.

A todos los nefrólogos del grupo GLOSEN, por su tiempo y su dedicación no solo en la clínica, sino también en la investigación de las enfermedades glomerulares. Sin vuestra inestimable colaboración, este manuscrito no habría sido siquiera soñado.

A mis padres y mis hermanos, por inculcarme desde pequeña el valor del trabajo y el esfuerzo, por creer en mí y ayudarme a alcanzar todas mis metas.

A Félix, por sus palabras de apoyo y su confianza en mi capacidad de trabajo.

A mis hijos, por haberme permitido robarles horas de nuestro tiempo juntos y aguantar mi mal humor los días de cansancio.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
RESUMEN	16
SUMMARY	21
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. Introducción general.....	25
1.2. Microangiopatías trombóticas.....	28
Definición y clasificación.....	28
Púrpura trombótica trombocitopénica (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico)	30
Síndrome hemolítico urémico asociado a toxina Shiga (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico)	33
Síndrome hemolítico urémico atípico primario (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico)	39
Síndrome hemolítico urémico atípico secundario (epidemiología, fisiopatología, presentación clínica, tratamiento y pronóstico).....	46
Histología renal	51
1.3. Hipertensión arterial maligna	54
Definición	54
Epidemiología	54
Fisiopatología.....	55
Presentación clínica	56
Tratamiento y pronóstico	58
Histología renal	59

1.4. HTA maligna con MAT secundaria o SHUa con HTA maligna como forma de presentación. Una diferenciación clínica con decisivas implicaciones terapéuticas 61

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... 63

2.1. Hipótesis..... 63

2.2. Objetivos 63

Objetivos principales..... 63

Objetivos secundarios..... 63

CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS 65

3.1. Diseño del estudio 65

3.2. Población de estudio 67

Criterios de inclusión 67

Criterios de exclusión..... 67

3.3. Variables de estudio..... 70

Variables demográficas..... 70

Variables clínicas y bioquímicas..... 70

Variables histológicas..... 70

Tratamientos..... 71

3.4. Variables de resultado..... 71

3.5. Definiciones..... 72

3.6. Análisis estadístico 77

CAPÍTULO 4. RESULTADOS..... 79

4.1. Cohorte de SHUa primario 79

4.1.1. Incidencia de HTA y HTA maligna 79

4.1.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de SHUa primario..... 80

4.1.3. Estudios genéticos 84

4.1.4. Tratamiento 93

4.1.5. Respuesta renal y hematológica. Supervivencia renal 101

4.2. Cohorte de Hipertensión Arterial Maligna 106

4.2.1. Etiologías de la HTA maligna.....	106
4.2.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico (perfil de paciente en cada grupo etiológico).....	108
4.2.3. Tratamientos empleados.....	116
4.2.4. Supervivencia renal.....	120
4.2.5. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT.....	124
4.2.6. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con microangiopatía trombótica (perfil de paciente en cada grupo etiológico).....	126
4.2.7. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con MAT y sin MAT.....	130
4.2.8. Estudios genéticos.....	133
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	136
5.1. Cohorte de SHUa primario.....	136
Frecuencia de HTA grave e HTA maligna en el SHUa primario.....	136
Caracterización de una cohorte de SHUa primario según el grado de HTA.....	137
Respuesta al tratamiento.....	139
Supervivencia renal.....	140
5.2. Cohorte de HTA maligna.....	142
Frecuencia de MAT en las diferentes etiologías causantes de HTA maligna....	142
Etiologías causantes de HTA maligna.....	145
Caracterización de una cohorte de HTA maligna en función de la etiología....	146
Supervivencia renal en función de la etiología de la HTA maligna.....	149
Propuesta de algoritmo diagnóstico en la HTA maligna.....	150
5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	153
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	155
ANEXO.....	157
Artículos presentados directamente con la presente tesis doctoral.....	157
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....	178

ABREVIATURAS

ADAMTS13 (del inglés, *A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13*)

AHMA: anemia hemolítica microangiopática

ANA: del inglés *antinuclear antibodies* (anticuerpos antinucleares)

ANCA: del inglés *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* (anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos)

APOL1: apolipoproteína L1

ARAI: antagonistas del receptor de la angiotensina II

CAM: complejo de ataque a la membrana

CFH: factor H del complemento

CFI: factor I del complemento

CID: coagulación intravascular diseminada

DGK ϵ : diacilglicerol kinasa épsilon

ERCT: enfermedad renal crónica terminal

FGe: filtrado glomerular estimado

FIAT: fibrosis y atrofia tubular

FRA: fracaso renal agudo

GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal

GNMP-IC: glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos

HTA: hipertensión arterial

HTAM: hipertensión arterial maligna

ICN: inhibidores de la calcineurina

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFD: inmunofluorescencia directa

imTOR: inhibidores de *mammalian target of rapamycin*

LDH: lactato deshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

MAT: microangiopatía trombótica

MBG: membrana basal glomerular

MCP: proteína cofactor de membrana

MDRD: del inglés *modification of diet in renal disease*

MMACHC: del inglés *methylmalonic aciduria cobalamin deficiency type C with homocystinuria*

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de la polimerasa)

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

RIQ: rango intercuartílico

SAF: síndrome antifosfolípido

SHU-ECTS: síndrome hemolítico urémico asociado a *Escherichia coli* productor de toxina

Shiga

SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TKI: del inglés *tyrosine kinase inhibitor* (inhibidor de la tirosin-kinasa)

TP: tiempo de protrombina

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

VEGF: del inglés *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento del endotelio vascular)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSI: variante de significado incierto

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1. Introducción

1.2. Microangiopatías trombóticas

Tabla 1.2.1. Conceptos clave del SHU-ECTS

Tabla 1.2.2. Conceptos clave del SHUa primario

Tabla 1.2.3. Conceptos clave del SHUa secundario

CAPÍTULO 3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Tabla 3.1. Hospitales y nefrólogos que han participado en la recogida de datos de esta tesis

3.2. Población de estudio

Tabla 3.2. Causas y pruebas complementarias realizadas para el estudio de la HTA

3.5. Definiciones

Tabla 3.5. Estudio de causas secundarias de SHUa

CAPÍTULO 4. Resultados

4.1. Cohorte de SHUa primario

4.1.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de SHUa primario

Tabla 4.1.2.1. Características clínicas y bioquímicas al diagnóstico del paciente con SHUa primario

Tabla 4.1.2.2. Comparación de características clínicas y bioquímicas en pacientes con SHUa primario que se presentan con o sin HTA maligna

Tabla 4.1.2.3. Características histológicas al diagnóstico del paciente con SHUa primario

4.1.3. Estudios genéticos

Tabla 4.1.3.1. Estudios genéticos del complemento por grupo de HTA

Tabla 4.1.3.2. Comparación de características clínicas y bioquímicas en pacientes con SHUa primario que tiene alteraciones genéticas patogénicas frente a los no portadores

Tabla 4.1.3.3. Resultado del estudio genético de cada paciente

4.1.4. Tratamiento

Tabla 4.1.4.1. Tratamiento recibido según el grado de HTA

Tabla 4.1.4.2. Tratamiento con plasmaféresis. Características basales de respondedores y no respondedores

Tabla 4.1.4.3. Comparación de respuesta y supervivencia renal entre portadores y no portadores de alteraciones genéticas y entre pacientes con y sin HTA maligna

Tabla 4.1.4.4. Tratamiento con eculizumab. Características basales de respondedores y no respondedores

4.1.5. Respuesta y supervivencia renal

Tabla 4.1.5.1. Características basales de pacientes tratados y no tratados con eculizumab

Tabla 4.1.5.2. Análisis univariante y multivariante de factores predictores de respuesta y necesidad de diálisis crónica

4.2. Cohorte de HTA maligna

4.2.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico (perfil de paciente en cada grupo etiológico)

Tabla 4.2.2. Comparación de características clínicas, bioquímicas e histológicas basales entre grupos etiológicos

4.2.3. Tratamientos empleados

Tabla 4.2.3.1. Tratamiento antihipertensivo empleado

Tabla 4.2.3.2. Tratamientos específicos según grupo etiológico

4.2.4. Pronóstico

Tabla 4.2.4.1. Pronóstico renal de los pacientes según el grupo etiológico de la HTA maligna

Tabla 4.2.4.2. Respuesta renal de los pacientes con SHUa primario tratados o no con eculizumab

4.2.5. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT

Tabla 4.2.5.1. Etiologías de la HTA maligna en pacientes que se presentan con o sin MAT

4.2.6. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con MAT (perfil de paciente en cada grupo etiológico)

Tabla 4.2.6.1. Comparación de características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de pacientes con MAT entre los distintos grupos etiológicos

4.2.7. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con MAT y sin MAT

Tabla 4.2.7.1. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes que asocian MAT frente a los que no

Tabla 4.2.7.2. Resultados renales en pacientes con MAT y sin MAT

4.2.8. Estudios genéticos

Tabla 4.2.8.1. Estudio genético realizado en pacientes con diagnóstico diferente al SHUa primario

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1. Introducción

1.2. Microangiopatías trombóticas

Figura 1.2.1. Clasificación de las microangiopatías trombóticas

Figura 1.2.2. Regulación de la vía alternativa del complemento

Figura 1.2.3. Histología renal en el SHU

1.3. Hipertensión arterial maligna

Figura 1.3. Histología renal en la HTAM

CAPÍTULO 4. Resultados

4.1. Cohorte de SHUa primario

4.1.1. Incidencia de HTA y HTA maligna

Figura 4.1.1. Clasificación de los pacientes con SHUa primario de acuerdo con la gravedad de la HTA al diagnóstico

4.1.4. Tratamiento

Figura 4.1.4.1. Evolución de la presión arterial en la cohorte de SHUa

4.1.5. Respuesta y supervivencia renal

Figura 4.1.5.1. A. Supervivencia renal de la cohorte de SHUa primario. B. Supervivencia renal en los diferentes grupos de HTA

Figura 4.1.5.2. A. Supervivencia renal de la cohorte de SHUa primario que recibió ecilizumab frente a los que no. B. Supervivencia renal en el grupo de HTA grado 2 que recibió ecilizumab frente a los que no

4.2. Cohorte de HTA maligna

Figura 4.2.1. Etiologías de la HTA maligna

4.2.4. Pronóstico

Figura 4.2.4.1. Supervivencia renal en la cohorte global de HTA maligna

Figura 4.2.4.2. Supervivencia renal según etiología de la HTA maligna

4.2.5. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT

Figura 4.2.5.1. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT

4.2.7. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con MAT y sin MAT

Figura 4.2.7. Supervivencia renal en la cohorte con MAT frente a la cohorte sin MAT

5.2. Conclusiones. Cohorte de HTA maligna

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico de la HTA maligna

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y anomalías en la función de diversos órganos, siendo el riñón el más grave y frecuentemente afectado. Su base patogénica es un daño difuso del endotelio vascular. El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) primario es una forma de MAT causada por desregulación de la vía alternativa del complemento secundaria a anomalías genéticas o autoanticuerpos. En los SHUa secundarios, el daño endotelial es producido por una amplia variedad de desencadenantes (fármacos, infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes) entre las que se ha incluido clásicamente la HTA maligna. La HTA maligna se define por cifras de presión arterial muy elevadas y la presencia de retinopatía hipertensiva grados III/IV (hemorragias y exudados retinianos, papiledema).

La MAT que presentaban algunos pacientes con HTA maligna se atribuía a un daño endotelial directamente causado por las cifras extremadamente altas de presión arterial, independientemente de la etiología de la hipertensión. No obstante, trabajos más recientes describieron anomalías en genes de complemento en pacientes con HTA maligna y MAT, sugiriendo que podrían tratarse de SHUa primarios. Por otra parte, en los estudios clásicos que asociaron HTA maligna y MAT no se analizaba la causa de la HTA. La diferenciación entre un SHUa primario que presenta HTA maligna y una MAT inducida por hipertensión es crucial para instaurar el tratamiento apropiado. Dada la

confusión existente entre ambas condiciones, nos propusimos estudiar una cohorte de pacientes con SHUa primario para analizar la presencia de HTA grave y maligna en ellos y otra de pacientes con HTA maligna para analizar la frecuencia de MAT según las diferentes etiologías de la hipertensión.

OBJETIVOS

Los objetivos principales del estudio fueron:

- Analizar la frecuencia de HTA grave y maligna en pacientes con SHUa primario en una cohorte de pacientes con SHUa primario.
- Analizar la frecuencia de MAT según las diferentes etiologías de hipertensión en una cohorte de pacientes con HTA maligna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico de pacientes con SHUa primario (cohorte de SHUa primario) y de pacientes con HTA maligna (cohorte de HTA maligna) procedentes de 21 hospitales de la Península Ibérica entre enero 2000 y diciembre 2018. En la cohorte de SHUa primario, todos los pacientes cumplían los criterios definitorios de esta entidad; asimismo, se había realizado un estudio genético del complemento y un examen de fondo de ojo para valorar retinopatía hipertensiva en todos ellos. En la cohorte de pacientes con HTA maligna, todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de la misma; en todos ellos se había realizado un estudio

diagnóstico completo que permitía establecer la etiología causante de la hipertensión y la presencia/ausencia de MAT.

Se recogieron todas las variables demográficas, clínicas, bioquímicas, histológicas y terapéuticas relevantes en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento y se realizó un análisis de los factores asociados a la supervivencia renal y a la respuesta renal y hematológica.

RESULTADOS

Cohorte de SHUa primario: Se incluyeron 55 pacientes, de los que 47 (85%) presentaban HTA al diagnóstico. Fueron divididos en 3 grupos según la gravedad de la HTA: normotensión, HTA grado 1 e HTA grado 2. En 40 pacientes (72%) la HTA era de grado 2 y 21 de ellos (38% de la cohorte total) cumplían criterios de HTA maligna. La gravedad de la anemia y trombocitopenia fue comparable en los 3 grupos, a diferencia del fracaso renal agudo, que fue más grave en el grupo con HTA grado 2. Se detectaron variantes patogénicas en genes del complemento en un 33% de los casos (38% en los casos con HTA maligna) y variantes de significado incierto en un 21%, sin observarse diferencias significativas según el grado de HTA. La gravedad del fracaso renal agudo fue mayor en los pacientes con variantes patogénicas.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo, un 87% fue tratado con plasmaféresis y un 45% recibió eculizumab. Se logró un buen control de la TA en todos los casos, pero la respuesta renal y hematológica fue superior en los pacientes tratados con eculizumab (76%) en comparación con los que no recibieron este tratamiento (22%). Asimismo, la supervivencia renal fue superior en los tratados con

eculizumab (83% a 5 años frente a 48% en los no tratado). La mejor evolución de los pacientes tratados con eculizumab se observó en todos los grados de HTA y fue independiente de la presencia de anomalías genéticas. Por análisis multivariante, el único factor protector de llegada a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y de respuesta hematológica y renal fue el tratamiento con eculizumab.

Cohorte de HTA maligna: se incluyeron 199 pacientes bien caracterizados desde el punto de vista etiológico. Las causas de HTA fueron: HTA primaria 87 pacientes (43,7%), enfermedades glomerulares en 33 (16,6%), SHUa primario 26 pacientes (13,1%), HTA vasculorrenal en 19 (9,6%), HTA inducida por drogas/fármacos en 14 pacientes (7%), enfermedades autoinmunes en 11 (5,5%), y enfermedades endocrinas en 9 pacientes (4,5%). Cuarenta pacientes (20%) presentaban MAT al diagnóstico. La frecuencia de MAT fue muy diferente en los diferentes grupos etiológicos: SHUa primario (92,3%), HTA inducida por drogas/fármacos (42,9%), enfermedades autoinmunes (36,4%), enfermedades glomerulares (12,1%) e HTA primaria (2,3%). La presencia de MAT no guardó ninguna relación con la gravedad de la HTA y no se observaron diferencias en los valores de presión arterial entre los pacientes con y sin MAT (211/120 mmHg y 214/122 mmHg, respectivamente). Los pacientes con MAT presentaron una insuficiencia renal más grave que los pacientes sin MAT (necesidad de diálisis aguda 70% frente a 13%), a pesar de unas cifras de presión arterial comparables. Su supervivencia renal a 5 años fue también inferior (44% frente a 68%).

CONCLUSIONES

La HTA grave o maligna es una manifestación clínica observable en una gran mayoría de pacientes con SHUa primario. La respuesta renal y hematológica, así como la supervivencia renal son significativamente mayores en los pacientes tratados con eculizumab, independientemente del grado de HTA al diagnóstico y de la presencia de alteraciones genéticas en las proteínas de la vía alternativa del complemento.

Por otra parte, la presencia de MAT en pacientes con HTA maligna está fundamentalmente relacionada con la causa subyacente de la HTA y no con las cifras de PA. La MAT es prácticamente universal en los pacientes con HTA maligna secundaria a SHUa primario y frecuente en los casos asociados a SHUa secundario a fármacos, cocaína, o enfermedades autoinmunes. Por el contrario, es excepcional en los pacientes con HTA maligna causada por HTA esencial (la causa más frecuente de HTA maligna), vasculorrenal o endocrinológica.

En conclusión, en un paciente con HTA maligna es fundamental, además del tratamiento antihipertensivo, realizar un rápido diagnóstico diferencial para establecer la etiología de la HTA. La presencia de MAT orienta el diagnóstico hacia SHUa primario o secundario. El bloqueo de complemento instituido rápidamente en los pacientes con SHUa primario aumenta significativamente la supervivencia renal.

SUMMARY

INTRODUCTION

Thrombotic microangiopathies (TMA) are a group of disorders characterised by microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA), thrombocytopenia and abnormalities in the function of various organs, with the kidney being the most severe and frequently affected. Its pathogenic basis is diffuse damage of the vascular endothelium. Primary atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) is a form of TMA caused by dysregulation of the alternative complement pathway due to genetic abnormalities or autoantibodies. In secondary aHUS, endothelial damage is caused by a wide variety of triggers (drugs, infections, tumours, autoimmune diseases) among which malignant hypertension (HTN) has been classically included. Malignant HTN is defined by very high blood pressure and the presence of grade III/IV hypertensive retinopathy (retinal haemorrhages and exudates, papilledema).

AIMS

The main objectives of the study were:

- To analyse the frequency of severe and malignant HTN in patients with primary aHUS in a cohort of patients with primary aHUS.
- To analyse the frequency of TMA in the different aetiologies causing malignant HTN in a cohort of patients with malignant HTN.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective, observational, multicentre, retrospective study of patients with primary HUSa (primary HUSa cohort) and patients with malignant hypertension (malignant HTN cohort) from 21 hospitals in the Iberian Peninsula between January 2000 and December 2018. In the primary aHUS cohort, all patients met the defining criteria for HUSa, and a genetic complement study and fundus examination for hypertensive retinopathy was performed in all patients. In the cohort of patients with malignant HTN, all patients fulfilled the diagnostic criteria; a complete diagnostic work-up was performed in all patients to establish the causative aetiology of hypertension and the presence/absence of TMA.

All relevant demographic, clinical, biochemical, histological and therapeutic variables were collected at the time of diagnosis and during follow-up, and an analysis of factors associated with renal survival and renal and haematological response was performed.

RESULTS

Primary aHUS cohort: 55 patients were included, 47 (85%) of whom presented hypertension at diagnosis. They were divided into 3 groups according to the severity of hypertension: normotension, grade 1 HTN and grade 2 HTN. In 40 patients (72%) HTN was grade 2 and 21 of them (38% of the total cohort) fulfilled criteria for malignant HTN. The severity of anaemia and thrombocytopenia was comparable in the 3 groups, unlike acute renal failure, which was more severe in the group with grade 2 HTN. Pathogenic

variants in complement genes were detected in 33% of cases (38% in cases with malignant HT) and variants of uncertain significance in 21%, with no significant differences according to HT grade. The severity of acute renal failure was higher in patients with pathogenic variants.

All patients received antihypertensive treatment, 87% were treated with plasmapheresis and 45% received eculizumab. A good control of blood pressure was achieved in all cases, but renal and haematological response was superior in patients treated with eculizumab (76%) compared to those who did not receive this drug (22%). Renal survival was also superior in eculizumab-treated patients (83% at 5 years vs. 48% in untreated patients). The better outcome of eculizumab-treated patients was observed in all grades of HTN and was independent of the presence of genetic abnormalities. By multivariate analysis, the only protective factor for progression to ESRD and for haematological and renal response was treatment with eculizumab.

Malignant HTN cohort: 199 etiologically well-characterised patients were included. The causes of HTN were: primary HTN in 87 patients (43.7%), glomerular diseases in 33 (16.6%), primary aHUS in 26 patients (13.1%), renovascular HTN in 19 (9.6%), drug/drug-induced HTN in 14 patients (7%), autoimmune diseases in 11 (5.5%), and endocrine diseases in 9 patients (4.5%). Forty patients (20%) had TMA at diagnosis. The frequency of TMA was very different according with the different aetiological groups: primary aHUS (92.3%), drug-induced HTN (42.9%), autoimmune diseases (36.4%), glomerular diseases (12.1%) and primary HTN (2.3%). No relationship was observed between the degree of blood pressure and the presence of TMA, and no differences in blood pressure values were observed between patients with and without

TMA (211/120 mmHg and 214/122 mmHg, respectively). Patients with TMA had more severe renal failure than patients without TMA (need for acute dialysis 70% vs. 13%), despite comparable blood pressure values. Their 5-year renal survival was also lower (44% vs. 68%).

CONCLUSIONS

Severe or malignant HTN is found in a great majority of patients with primary aHUS. Renal and haematological response and renal survival are significantly higher in patients treated with eculizumab, irrespective of the degree of HTN at diagnosis and the presence of genetic alterations in the alternative complement pathway proteins.

Moreover, the presence of TMA in patients with malignant HTN is primarily related to the underlying cause of HTN and not to blood pressure levels. TMA is almost universal in patients with malignant HTN secondary to primary aHUS and frequent in cases associated with aHUS secondary to drugs, cocaine, or autoimmune diseases. In contrast, it is exceptional in patients with malignant HTN caused by primary HTN (the most common cause of malignant HTN), renovascular or endocrinological diseases.

In conclusion, in a patient with malignant HTN it is essential, in addition to initiate antihypertensive treatment, to perform a rapid differential diagnosis to establish the aetiology of the HTN. The presence of TMA should orientate the diagnosis towards primary or secondary aHUS. Rapidly instituted complement blockade in patients with primary aHUS significantly increases renal survival.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general

El término microangiopatía trombótica (MAT) engloba un amplio espectro de enfermedades raras o ultra-raras que tienen en común un daño en la célula endotelial que va a conducir a la disfunción de diferentes órganos (1).

Este grupo de enfermedades está caracterizado por una tríada característica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño orgánico isquémico. Cuando la célula endotelial es dañada se desencadenan una serie de mecanismos encaminados a la reparación de esta, entre los que se encuentra la agregación plaquetaria. Esta agregación plaquetaria va a conducir a la formación de pequeños trombos a nivel de la microvasculatura, lo que dará lugar a una disminución del recuento plaquetario en sangre periférica (trombopenia por consumo) y la formación de un flujo turbulento del torrente sanguíneo. En esta situación, los componentes celulares de la sangre (fundamentalmente los glóbulos rojos) que atraviesan estos microtrombos se fragmentarán, ocasionando una anemia hemolítica mecánica (presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica). La anemia unida a una menor perfusión tisular por la presencia de trombos en la microvasculatura causa la isquemia y disfunción del órgano implicado. Qué daño esta célula endotelial definirá la etiología de la MAT, como veremos más adelante (1,2).

La hipertensión arterial maligna es una forma muy grave de presentación de la hipertensión arterial (HTA) que está englobada dentro de las emergencias hipertensivas. Se define por cifras de presión arterial muy elevadas (presión arterial sistólica o PAS \geq

160 mmHg y/o presión arterial diastólica o PAD \geq 100 mmHg) acompañadas de una retinopatía grado III o IV en el fondo de ojo (3). Aunque la mortalidad ha disminuido en las últimas décadas después de la incorporación de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al arsenal terapéutico de la HTA, las complicaciones agudas (insuficiencia cardiaca, convulsiones, encefalopatía, fracaso renal agudo...) y las secuelas crónicas son frecuentes (4). El control enérgico de la presión arterial es considerado el tratamiento principal de la HTA maligna (5–9).

Una de las complicaciones clásicamente relacionadas con la HTA maligna es la MAT. La prevalencia de la MAT en la HTA maligna oscila entre el 14 y el 46% (5,9–12), y su presencia se asocia a un claro peor pronóstico renal. La presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en pacientes con HTA maligna ha sido tradicionalmente atribuida al daño del endotelio vascular originado por una elevación extrema de la presión arterial y por la hiperactividad del SRAA. De acuerdo con esta hipótesis patogénica, cualquier tipo de HTA maligna, independientemente de su etiología, es capaz de desencadenar una MAT, y el control de la presión arterial sería suficiente para revertir la MAT y sus complicaciones.

Por otro lado, se ha descrito la existencia de variantes patogénicas en genes que codifican proteínas constitutivas o reguladoras de la vía alternativa del complemento en pacientes con HTAM (13–16); es decir, pacientes con un síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) primario o mediado por complemento, pueden asociar HTA maligna como parte de la presentación clínica de la enfermedad. La diferenciación entre una MAT relacionada con la HTA maligna y un SHUa que se manifiesta con una HTA maligna es crucial para el diseño del tratamiento más apropiado. El control de presión arterial con inhibidores del SRAA es fundamental en todos los casos, pero sería el único abordaje

terapéutico en el primer supuesto, mientras que en el segundo estaría indicado asociar bloqueantes del complemento.

1.2. Microangiopatías trombóticas

Definición y clasificación

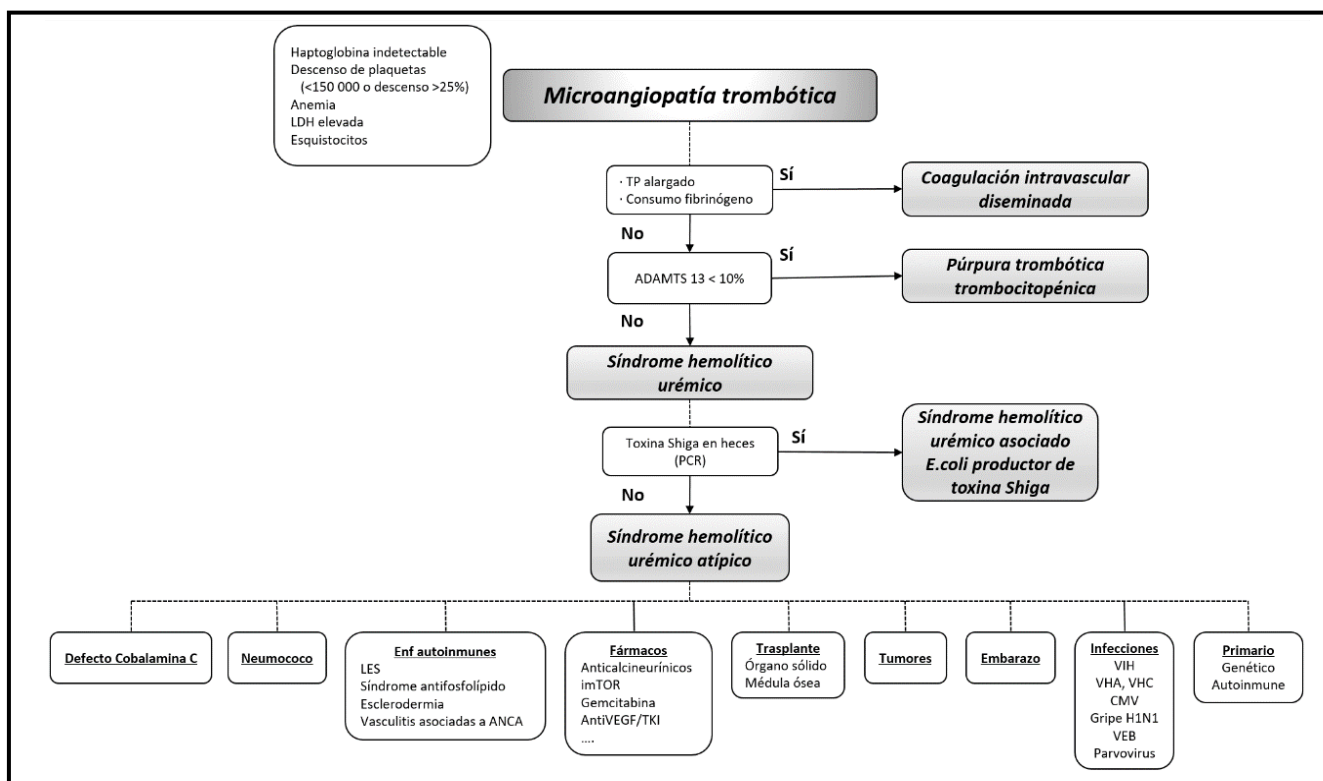
La microangiopatía trombótica es un estado o daño patológico que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño orgánico isquémico. La anemia hemolítica microangiopática se define por hemoglobina baja, lactato deshidrogenasa elevada (LDH), presencia de esquistocitos en sangre periférica y reticulocitos elevados. Dado que es una anemia hemolítica intravascular, la haptoglobina estará baja o indetectable. En función del órgano u órganos afectados, se encontrarán otras alteraciones analíticas (1,17,18).

El origen común de todas las microangiopatías trombóticas es el daño de la célula endotelial. Este daño desencadenará la formación de pequeños trombos a nivel de la microvasculatura - arteriolas y capilares - dando lugar a las manifestaciones clínicas y bioquímicas propias de cada entidad. Estos microtrombos son ricos en plaquetas, por lo que habrá **trombopenia** en mayor o menor grado (al menos una reducción del 25% de recuento plaquetario basal). Además, cuando los glóbulos rojos atraviesan estos microtrombos, se fragmentan dando lugar a **esquistocitos**. Por otro lado, la formación de los trombos en la microvasculatura va a conducir a la isquemia del órgano que depende de esta vascularización. La **elevación de la LDH** va a ser consecuencia tanto de la isquemia orgánica como de la hemólisis. La **disminución de la haptoglobina** plasmática, común a todas las causas de hemólisis intravascular, es consecuencia de la unión de esta proteína a la hemoglobina liberada tras la fragmentación del glóbulo rojo, y este complejo haptoglobina-hemoglobina será aclarado por los macrófagos. El **test de Coombs**, que se solicita de forma habitual en el estudio de la anemia hemolítica y que

resulta positivo en la anemia hemolítica autoinmune, será **negativo** en todos los casos de MAT salvo en el SHU asociado a neumococo. El **estudio de coagulación**, tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), será **normal**, a diferencia de lo que ocurre en la coagulación intravascular diseminada (CID).

La causa del daño de la célula endotelial va a determinar la clasificación de las microangiopatías trombóticas y el cuadro clínico de presentación (Figura 1.2.1.). Son incontables las diferentes clasificaciones de las MAT propuestas en la literatura y el nombre que reciben los diferentes síndromes (1,2,17–19). Según las guías de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) las MAT se clasificarían en tres grandes grupos: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico asociado a *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (SHU-ECTS) – antiguo SHU típico -, y el síndrome hemolítico urémico atípico (2).

Figura 1.2.1. Clasificación de las microangiopatías trombóticas



Púrpura trombótica trombocitopénica (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico)

La PTT es una enfermedad rara que pone en riesgo la vida del paciente, y que forma parte del grupo de las MAT. Está definida por la deficiencia grave de ADAMTS13 (del inglés, *A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13*), proteasa principal implicada en la escisión del factor de *von Willebrand* (FvW).

La prevalencia de PTT según registros mundiales es de ~10 casos/millón de habitantes y su incidencia 1-2 casos/millón de habitantes (20). Prácticamente todas las formas de PTT son autoinmunes, autoanticuerpos inhiben la actividad de ADAMTS13 (21). La prevalencia de las formas genéticas no ha sido todavía establecida, pero se asume que constituye un 5% de las PTT globales.

El FvW es secretado por las células endoteliales en forma de multímeros ultralargos. A medida que circulan por la sangre o cuando están unidos a la superficie de la célula endotelial ADAMTS13 reduce progresivamente su tamaño. Los multímeros del FvW pueden unirse a las plaquetas en la superficie de la célula endotelial o en las zonas de lesión vascular. La deficiencia grave de ADAMTS13 (<10%) impide la escisión de estos grandes multímeros unidos a la superficie de la célula endotelial. Además, estos tienen una enorme capacidad de agregación plaquetaria lo que da lugar a la formación de trombos sin control (22).

La forma más frecuente de presentación de la PTT es una trombopenia grave (típicamente <30 000/ μ L) y anemia hemolítica microangiopática, con síntomas derivados del riesgo hemorrágico que confiere tan profunda trombopenia (sangrado de

mucosas) o de la anemia (debilidad y disnea) (21). La clínica derivada de la isquemia de órganos frecuentemente involucra al cerebro con un amplio espectro que manifestaciones que va desde la cefalea, la confusión, el ictus o las convulsiones hasta el coma). La isquemia cardiaca (~25%), en forma de alteraciones electrocardiográficas o infarto agudo de miocardio, o la mesentérica (~35%) con dolor abdominal, diarrea o hematoquecia, son también frecuentes. Las manifestaciones renales son más infrecuentes, y fundamentalmente se presentan como proteinuria y/o microhematuria, mientras que el fracaso renal agudo (FRA) es raro (creatinina sérica típicamente <2 mg/dL, según el PLASMIC SCORE (23)). Hasta el 50% de las PTT tiene una causa secundaria como infecciones, fármacos, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) o el síndrome antifosfolípido, el embarazo, tumores o trasplante de órganos (23–26), igual que ocurre en el SHU. Por ello, también puede tener manifestaciones clínicas derivadas de estos trastornos o condiciones.

El diagnóstico de PTT lo va a determinar una actividad de ADAMTS13 gravemente deprimida (<10%), y posteriormente habrá que realizar una serie estudios dirigidos a determinar la causa.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, se sustenta en dos pilares fundamentales: los recambios plasmáticos y el tratamiento inmunosupresor. Los recambios plasmáticos son fundamentales en la fase aguda de la enfermedad ya que van a permitir eliminar los multímeros circulantes del FvW, y podrían también ayudar al aclaramiento de los autoanticuerpos. En cuanto al tratamiento inmunosupresor, dado que con una elevada frecuencia la PTT será consecuencia de autoanticuerpos frente a ADAMTS13, el tratamiento dirigido a disminuirlos es imperativo. Según las guías clínicas

de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH, del inglés *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), en el brote agudo de la enfermedad se recomienda la administración de corticoides (orales o intravenosos). Además, a este tratamiento estándar de recambios plasmáticos y esteroides, puede añadirse rituximab, que parece disminuir el número de recurrencias, y acelerar la recuperación de plaquetas en la fase aguda. A estos dos pilares recientemente se ha añadido un nuevo tratamiento, el caplacizumab, un nanoanticuerpo monoclonal que se une al FvW inhibiendo la interacción entre este y la GP1b de las plaquetas. Esto reduce la agregación plaquetaria y con ello, la formación de los microtrombos, permitiendo una recuperación más rápida del recuento plaquetario (27).

Gracias sobre todo al uso del recambio plasmático, la mortalidad actual de la enfermedad es inferior al 10% desde 1991. Sin embargo, es una enfermedad recurrente, por lo que los pacientes deberán continuar un seguimiento de forma crónica. Los factores relacionados con aumento de mortalidad son el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, edad avanzada, niveles elevados de LDH (>10 veces el límite superior de la normalidad), alteraciones neurológicas graves, niveles de anticuerpos y, obviamente, resistencia al tratamiento (21).

Síndrome hemolítico urémico asociado a toxina Shiga (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico) (Tabla 1)

El SHU asociado a toxina Shiga (SHU-ECTS) 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 cada 100 000 niños (menores de 15-18 años) y 1,9–2,9 por cada 100 000 niños (menores de 3-5 años) (28,29), mientras que la incidencia en América Latina es muy superior (10-17 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años en Argentina) (30). En España, el número de casos reportados de diarrea enteroinvasiva por E. coli productor de toxina Shiga en 2022 fue de 620 (1,36 casos/100.000 habitantes), en claro ascenso desde 2021, pero solo 6 de ellos asociaron SHU (5 eran niños).

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 (31,32). Diferentes cepas de E. coli han sido aisladas en estos casos siendo la más frecuente (hasta 2010) la O157. 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 .

E. coli productora de toxina Shiga (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 (33,34).

En el caso del SHU-ECTS, el daño de la célula endotelial es causado directamente por la toxina. Las toxinas Shiga (Stx) 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 formado por 5 subunidades B idénticas (35). La subunidad B se va a unir al glicolípidio 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) causando inhibición de la síntesis proteica (35,36). 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 (37). La Stx es capaz de atravesar la célula epitelial intestinal vía transcelular hacia el torrente sanguíneo. 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. Tras el daño endotelial, como en otras MAT, se produce una activación plaquetaria y de la coagulación descontrolada que va a llevar a la 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.

El síntoma inicial es una diarrea, generalmente sanguinolenta, que aparece a los 3-8 días de la ingesta de la comida contaminada (38), acompañada de fiebre, dolor abdominal y/o vómitos. Cerca del 5-15% de los pacientes desarrollará un SHU después de una mediana de 7 días desde el inicio de la diarrea, en la fase de resolución de esta. El fracaso renal agudo y la hipertensión son las manifestaciones más frecuentes, pudiendo también observarse con menor frecuencia alteraciones neurológicas,

cardiológicas o gangrena de partes acras (39–41). Los factores de riesgo para el desarrollo de SHU incluyen edad <5 años, leucocitosis, y algunas cepas específicas de *E. coli* (O157:H7, O103:H25 y O104:H4), así como infecciones por otras bacterias productoras de Stx2 (32,41–43).

El 30-40% de los pacientes requieren terapia renal sustitutiva por la gravedad del fracaso renal, durante una mediana de 10 días. Los factores de riesgo para el 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 (44). 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 (45).

La afectación neurológica es la complicación aguda más grave del SHU asociado a Stx ya que puede ocasionar la muerte del paciente o dejar secuelas neurológicas importantes. Ocurre en el 20-25% de los casos (46).

El diagnóstico se obtiene mediante la confirmación de las toxinas o el aislamiento de *E. coli* en las heces. Para la determinación de las toxinas en heces se emplean técnicas de PCR (del inglés *polymerase chain reaction*), mientras que *E. coli* se aísla en coprocultivo (47).

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 (48). El uso de antibioterapia para tratar la infección por *E. coli* continúa siendo controvertido ya que podría teóricamente, al lisar la bacteria, producir una liberación brusca y masiva de Stx contenida en su interior y desencadenar de ese modo un SHU. Aunque existen datos contradictorios en la literatura, algunos estudios han mostrado una asociación significativa entre el uso de antibióticos y el riesgo de SHU, por lo que no se recomienda su empleo en infecciones por *E. coli* productor de Stx cuando los casos se presentan de forma individual (49). Por el contrario, en las formas epidémicas, con el fin de recortar la progresión de la epidemia, la antibioterapia sí estaría justificada.

Una vez desarrollado el SHU, el tratamiento de soporte es la única recomendación generalmente aceptada. El uso de plasmaféresis, aunque reportó evidencia de beneficios en términos de supervivencia en la epidemia escocesa de 1996 (50), actualmente no se recomienda. En la epidemia alemana de 2011(32) y en otro estudio prospectivo no se demostró ningún efecto favorable de las plasmaféresis, e incluso se observó una relación entre su uso y una peor evolución de la función renal y mayores secuelas a largo plazo (51).

Teniendo en cuenta las posibles implicaciones de una desregulación en la vía alternativa del complemento en la patogenia del SHU asociado a Stx se ha contemplado el uso de eculizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea C5 impidiendo su hidrólisis por parte de la C5 convertasa. 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 eculizumab en el SHU asociado a Stx. Los resultados no fueron concluyentes. Recientemente, se han publicado los resultados de

un ensayo clínico Fase III (ECULISHU) (52) de tratamiento con eculizumab versus con placebo en 100 niños (1 mes a 18 años de edad) con diagnóstico SHU asociado a la toxina Shiga de E. coli. No se observó un beneficio del uso de eculizumab en la reducción de la necesidad de diálisis ni su duración. Por otro lado, en otro estudio, se analizó la experiencia con eculizumab en 33 niños con un SHU asociado a Stx con presentación muy grave (afectación neurológica, cardíaca y/o digestiva), además de fracaso renal agudo con necesidad de diálisis en el 94% de los casos. En este caso sí se observó una rápida mejoría de las manifestaciones neurológicas en 19 de los 28 pacientes que se presentaron con afectación neurológica grave.

Tabla 1.2.1. Conceptos clave del SHU-ECTS

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.
Presentación clínica
<ul style="list-style-type: none"> - Fracaso renal agudo y anemia hemolítica microangiopática (AHMA) 3-7 días después de la resolución de la diarrea sanguinolenta - 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-ECTS: 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, solo justificada en epidemias. - Eculizumab ha demostrado ser eficaz sobre todo en la afectación neurológica grave.

Síndrome hemolítico urémico atípico primario (Epidemiología, Fisiopatología, Presentación clínica, Tratamiento y Pronóstico) (Tabla 1.2.2)

El SHU es una enfermedad rara, y por ello es complicado conocer su incidencia y prevalencia. Además, en los registros de la enfermedad generalmente se incluyen juntos el SHU atípico y el SHU-ECTS e incluso, la PTT. En Europa, la incidencia reportada varía desde 0.23 a 1.9 casos por millón de habitantes; mientras que la prevalencia es de 4.96 casos por millón de habitantes. Parece que la prevalencia en adultos es mayor en Europa que en Australia/Nueva Zelanda (5.75 frente a 2.4 por millón de habitantes)(53).

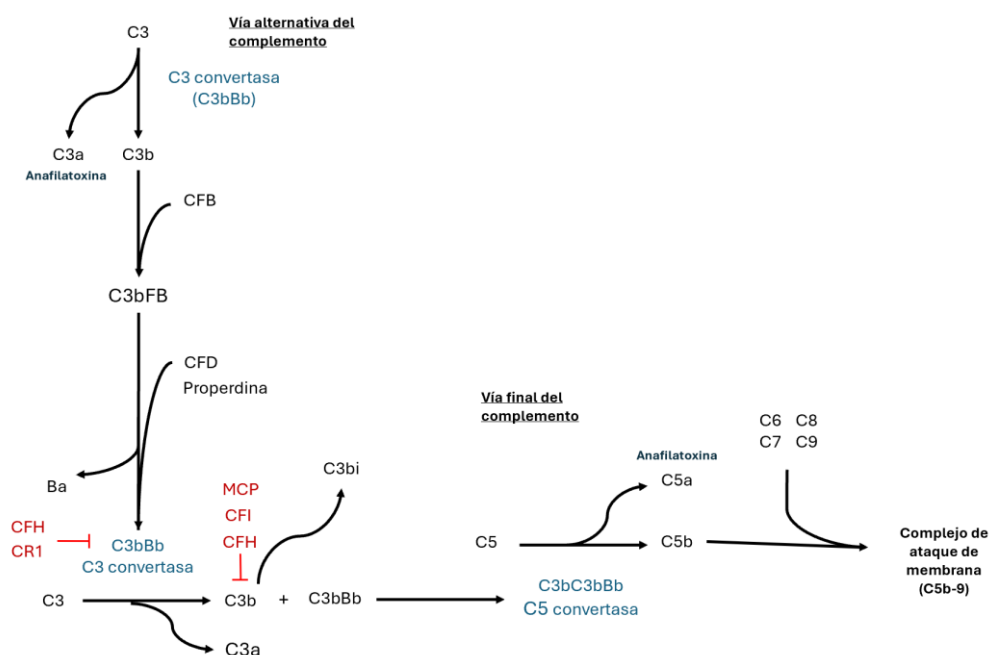
Según la clasificación de las MAT propuesta en las guías KDIGO(2), el SHU atípico se subdividiría en formas primarias y secundarias (Figura 1.2.1). Las formas primarias son causadas por alteraciones genéticas o adquiridas (autoanticuerpos) en las proteínas de la vía alternativa del complemento. Las formas 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.

En el adulto, el SHU atípico secundario es la forma más frecuente de SHU (56-94%) (54,55), seguido de SHU atípico primario (3-15%) y de SHU asociado a Stx (6-23%) (28,30), este último muy variable en función de las regiones y la existencia de epidemias.

El daño principal en todos los casos de SHU acontece a nivel de la célula endotelial. En el SHU atípico primario la desregulación de la vía alternativa del complemento a nivel de las superficies celulares es la causante del daño endotelial, a través de una

producción anómala del complejo de ataque a la membrana (CAM) sobre la superficie celular (Figura 1.2.2). El CAM, es un canal transmembrana que provoca un desequilibrio iónico en el interior celular, lo que va a conducir a la apoptosis de la célula endotelial. La desregulación de la vía alternativa del complemento puede estar causada por alteraciones 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 (50–53), o en las proteínas activadoras (C3 o CFB, o factor B del complemento), proporcionando una ganancia de función (56,57). Además de las alteraciones genéticas, la desregulación también puede estar causada por autoanticuerpos frente a estas proteínas reguladoras (anticuerpos anti-FH) (58–62), que bloquearían la acción de este regulador.

Figura 1.2.2. Regulación de la vía alternativa del complemento



Así pues, en condiciones normales, C3 se hidroliza a C3a (anafilatoxina) y C3b por la acción de la C3 convertasa. Esta ruptura de C3 se produce de forma continua a nivel plasmático, y lo hace a pequeña escala, por lo que requiere una regulación exquisita. La

fracción de C3b se une a la superficie celular del patógeno, donde reconoce diferentes glicoproteínas, pudiendo activar el complemento sobre dicha superficie, lo que conducirá a su lisis. Este C3b unido a la superficie celular puede enlazar al factor B que por acción del factor D libera un pequeño fragmento (Ba), formándose así el C3bBb, C3 convertasa de la vía alternativa. La actividad enzimática del complejo C3bBb genera C3bBb3b, al unirse a ella una segunda molécula de C3b. Esta proteína C3bBb3b tiene actividad convertasa C5, de manera que hidrolizará la molécula de C5 dando lugar a C5a (anafilatoxina) y C5b. C5b se va a unir a la superficie del patógeno, y a este se va a unir C6. Secuencialmente, a este complejo se unirán C7, C8 y finalmente C9, dando lugar a C5b-9 o complejo de ataque a la membrana. Este complejo tiene forma tubular y da lugar a un poro que queda insertado en la superficie celular. Este poro sirve para la entrada de iones y pequeñas moléculas con lo que la célula no puede mantener la estabilidad osmótica y es lisada.

A nivel de las células propias del huésped, esto no llega a suceder gracias a los reguladores: factor H y su cofactor, el factor I. La superficie de las células del huésped, fundamentalmente las células endoteliales, son ricas en ácido siálico. Estos residuos son reconocidos por factor H, de manera que, si C3b se deposita en la superficie de células ricas en ácido siálico, factor H inhibe a C3b, impidiendo que se desencadene el resto de la cascada. Sin embargo, en el SHU atípico primario existe una alteración en esta regulación, de manera que el CAM se forma en la superficie de las células endoteliales lisándolas. Este daño endotelial va a originar una agregación plaquetaria y activación de la coagulación que dará lugar a la formación de los microtrombos y la consiguiente microangiopatía trombótica.

En cuanto a la presentación clínica del SHU atípico primario, es importante resaltar que hasta en el 20% de los casos no hallamos trombopenia, y que 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 renal, prácticamente constante, requiere diálisis aguda en un alto porcentaje de los casos (cerca del 80% de los casos) (63,64), con diferentes grados de proteinuria, generalmente por debajo del rango nefrótico, y microhematuria. Otra manifestación muy frecuente es la hipertensión arterial (HTA). Según nuestra experiencia, el 87% de los pacientes con diagnóstico de SHU atípico primario presenta HTA en el momento del diagnóstico, siendo esta grave (definida como presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) en el 65% de los casos, y cumpliendo criterios de HTA maligna (retinopatía hipertensiva grado III y/o IV en el fondo de ojo en pacientes con HTA grave) en el 35% (65).

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, esta afectación extrarrenal es relativamente frecuente en el SHU atípico, estando presente en el 10-30% de los casos (63,66,67).

Existen otras afectaciones extrarrenales menos frecuentes, pero que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La gangrena digital, manifestación poco frecuente pero muy grave, suele afectar las falanges medias y distales de manos y pies y puede llevar a la amputación de estas (68,69). Se han descrito estenosis arteriales tanto

craneales como extracraneales (70,71) que se presentan como accidentes isquémicos transitorios. La revascularización percutánea de dichas estenosis puede conducir a la disección (70). A nivel cardiológico, se han descrito casos de miocardiopatía dilatada (64) o infarto de miocardio secundario a trombosis de arterias coronarias (72). Dado que la miocardiopatía dilatada puede estar infradiagnosticada, se recomienda la realización de un ecocardiograma a todo SHU atípico.

La diarrea no es únicamente una manifestación del SHU asociado a Stx. En una proporción importante de casos de SHU atípico, la diarrea es una manifestación clínica inicial y puede ser la forma de presentación de una isquemia mesentérica secundaria a trombosis de las arterias mesentéricas. El pulmón puede verse afectado en el SHU atípico en forma de hipertensión pulmonar bien por estenosis de las arterias pulmonares (70), poco frecuente, o por la presencia de una enfermedad veno-oclusiva secundaria a trombosis de la microvasculatura. En todo paciente, generalmente adolescente, que presente MAT e hipertensión pulmonar por enfermedad veno-oclusiva se debe descartar un SHU atípico asociado a déficit de cobalamina C (mutaciones en el gen MMACHC) (73).

Las pruebas complementarias solicitadas irán dirigidas, por un lado, a establecer el diagnóstico de microangiopatía trombótica y, por otro lado, a buscar la causa. Será, por tanto, necesario demostrar anemia hemolítica microangiopática con un estudio bioquímico y hematológico en el que objetivemos anemia regenerativa (reticulocitos elevados), trombopenia, LDH elevada, haptoglobina disminuida y presencia de esquistocitos en sangre periférica, o una biopsia renal con datos compatibles con MAT. El diagnóstico de SHU atípico es de exclusión, por lo que primero deberemos descartar

una PTT (actividad de ADAMTS13 >10%) y un SHU-ECTS. Pero además hay que realizar un importante trabajo para descartar causas secundarias de SHU atípico mediante el estudio de infecciones virales o bacterianas, tumores, revisión de fármacos, la solicitud de un estudio de autoinmunidad. Es conveniente incluir dentro de las determinaciones analíticas la homocisteína, porque unos niveles muy elevados obligan a descartar SHU asociado a trastornos en el metabolismo de la cobalamina. 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.

La supervivencia renal y del paciente con SHU atípico primario ha cambiado drásticamente desde la aparición de eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 que bloquea C5. De esta manera, evita la actuación de la C5 convertasa sobre dicha proteína y la formación de CAM sobre la célula endotelial. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en dos ensayos clínicos durante los cuales los pacientes recibían el fármaco durante 26 semanas, y posteriormente eran seguidos durante 1 año (74,75). Antes de la disponibilidad de eculizumab el tratamiento consistía en plasmaféresis e infusión de plasma fresco congelado, con lo que se consiguió disminuir la mortalidad desde un 50% a un 25% (76). Sin embargo, la necesidad de diálisis a los 3 años continuaba siendo del 67% (64). Además, la tasa de recurrencia de la enfermedad tras un trasplante renal se situaba en un 70% con pérdida de función del injerto en prácticamente todos los casos (77). Aunque la plasmaféresis suele mejorar las anomalías hematológicas (anemia, trombopenia), no actúa sobre el problema básico de la enfermedad, la disregulación de la vía alternativa del complemento. La plasmaféresis puede ser eficaz en los casos de SHU atípico primario causado por anticuerpos anti-FH, al eliminar anticuerpos del torrente sanguíneo (78,79). Las terapias inmunosupresoras

como corticoides o rituximab solamente aportan beneficio en los casos debidos etiologías autoinmunes, como las asociadas a anticuerpos anti-FH o a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido.

Tabla 1.2.2. Conceptos clave del SHUa primario

Epidemiología
<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de exclusión → siempre estudio de causas secundarias - Probablemente segunda causa de SHU en España (por delante de SHU-ECTS) - Daño endotelial mediado directamente por el CAM (desregulación de la vía alternativa del complemento) - Causa genética de la desregulación de la vía alternativa mucho más frecuente que la adquirida por autoanticuerpos (90% versus 10%) - Causas adquiridas (anticuerpos antiFH) sobre todo descritas en niños (asociadas a deleciones de CFHR3-CFHR1 en homocigosis)
Presentación clínica
<ul style="list-style-type: none"> - Fracaso renal agudo grave que requiere diálisis (hasta en 80% de los casos) - Hipertensión arterial - Clínica extrarrenal frecuente (neurológica y cardiológica fundamentalmente)
Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de primera línea: eculizumab. En caso de no tener acceso a este, plasmaféresis y/o infusión de plasma fresco, pero peor supervivencia renal. Inmunosupresión solo en formas inmunológicas - Si no hay alteraciones en el estudio genético del complemento, podría suspenderse el bloqueante → baja probabilidad de recurrencia (en torno a 2%) - En general, si existen alteraciones claramente patogénicas, elevado riesgo de recidiva en el trasplante (salvo mutaciones en MCP)

Síndrome hemolítico urémico atípico secundario (epidemiología, fisiopatología, presentación clínica, tratamiento y pronóstico) (Tabla 1.2.3.)

El SHU atípico secundario es la forma más frecuente de SHU en el adulto (54,55). Las causas más habituales varían según las series, pero suelen ser los fármacos y las enfermedades autoinmunes las más comunes (54,55,63,80).

En el SHU atípico secundario, la causa del daño endotelial también puede estar mediada por el complemento, como ocurre en las formas asociadas a embarazo/postparto (81–83), formas asociadas a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido (84–86), formas asociadas a fármacos (63,87,88), tumores (89,90) o las relacionadas con el trasplante de médula ósea (91,92) o trasplante de órgano sólido (93). 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 está participando en dicho daño (63,82–84,86,87,91–93). Se trataría de una activación secundaria y transitoria del complemento que amplificaría el daño endotelial inicial producido por la etiología específica del SHU atípico secundario (63), ya que se ha observado que en estos casos no existe una mayor prevalencia de anomalías genéticas del complemento que en la población general (80).

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*) (73), que da lugar a SHU asociado a hipertensión pulmonar; o mutaciones en el gen DGKE (diacilglicerol kinasa epsilon), que ocasiona SHU a edades muy precoces, generalmente en < 1 año, y que

asocian característicamente un síndrome nefrótico (94). 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: es el SHU atípico secundario a *Streptococcus pneumoniae*. La neuraminidasa producida por este germen tiene la capacidad de eliminar el ácido siálico presente en las glicoproteínas de la superficie de las células endoteliales, lo que tiene importantes consecuencias patogénicas: 1) Al quedar expuesto el antígeno Thomsen-Friedenreich (antígeno T), los anticuerpos anti-T (IgM), presentes de forma natural en el plasma, interaccionaría con dicho antígeno T dañando la célula endotelial y promoviendo la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación (este anticuerpo anti-T es además el responsable de que en este SHU el test de Coombs sea positivo de forma característica); 2) El factor H no ejerce su función protectora normal en las células endoteliales desprovistas de ácido siálico, lo que conduce a un depósito de C3b sobre ellas con formación de MAC y consecuente destrucción celular. Menos del 1% de las infecciones graves por *S. pneumoniae* asocian un SHU, y esto ocurre fundamentalmente en niños <2 años (95–97). Es importante destacar que, al tratarse de una bacteria encapsulada, el complemento es fundamental para lisar y eliminar este patógeno y, de hecho, las vacunas frente al neumococo (13v y 23v) están indicadas como profilaxis en pacientes sometidos a bloqueantes del complemento. A pesar de esto, se ha descrito el uso de eculizumab en esta forma de SHU en casos aislados (95). En una pequeña serie de 7 niños, cuatro recibieron eculizumab (98) sin observarse una peor evolución de la infección, pero tampoco una clara influencia favorable sobre el SHU.

El SHU atípico secundario se manifiesta, en general, con un fracaso renal agudo menos grave que el SHU atípico primario. La diálisis aguda al diagnóstico es necesaria en torno al 40-50% de los casos frente a cerca del 80% en el caso de SHU atípico primario (63,65,80). La afectación neurológica es probablemente la afectación extrarrenal más frecuente en forma de cefalea, visión borrosa, convulsiones, bajo nivel de conciencia, como se ha comentado para el SHU atípico primario.

En estos casos de SHU atípico secundario, el tratamiento fundamental es el de la causa desencadenante. No obstante, existen casos refractarios o con mala evolución a nivel renal o extrarrenal (neurológico, cardiológico...), a pesar del tratamiento específico de la enfermedad original. Estos pacientes podrían beneficiarse de un ciclo corto de eculizumab, considerando que existe en ellos una activación transitoria de la vía alterna del complemento que amplifica el daño endotelial como se ha mencionado anteriormente (63,99) . Numerosos casos clínicos y series de pacientes 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 (100). No obstante, dada la ausencia de ensayos terapéuticos controlados, el uso de eculizumab en estos pacientes continúa siendo controvertido (80,101).

Como ya hemos comentado, puesto que el daño endotelial no está mediado por el complemento, aquellos pacientes con SHU atípico asociado a déficit de cobalamina C o con mutaciones en DGKe 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 (73). En el

caso de déficit de DGK ϵ , no se conoce el mecanismo por el cual se produce el daño endotelial, por lo que no existe un tratamiento eficaz para la enfermedad (94).

Tabla 1.2.3. Conceptos clave del SHUa secundario

SHUa secundario
<ul style="list-style-type: none"> - Causa más frecuente de SHUa en el adulto - Diversas causas: fármacos, enfermedades autoinmunes, tumores metastásicos, trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido, embarazo/postparto, 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 de C5 en SHUa resistentes o formas agresivas con afectación neurológica/cardiaca/cutánea - Las formas secundarias a infecciones por <i>S. pneumoniae</i> se producen en neumonías invasivas (más raro en meningitis). Típicamente Coombs positivo - La recidiva en el trasplante es infrecuente
SHUa 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 SHUa e hipertensión pulmonar - Niveles séricos de homocisteína elevados - Tratamiento con cianocobalamina (Vit b12), NO bloqueantes de C5
SHUa secundario a mutaciones en DGKe
<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 de C5 ya que este no parece estar implicado en el daño endotelial - Bajo riesgo de recidiva en trasplante renal

Histología renal

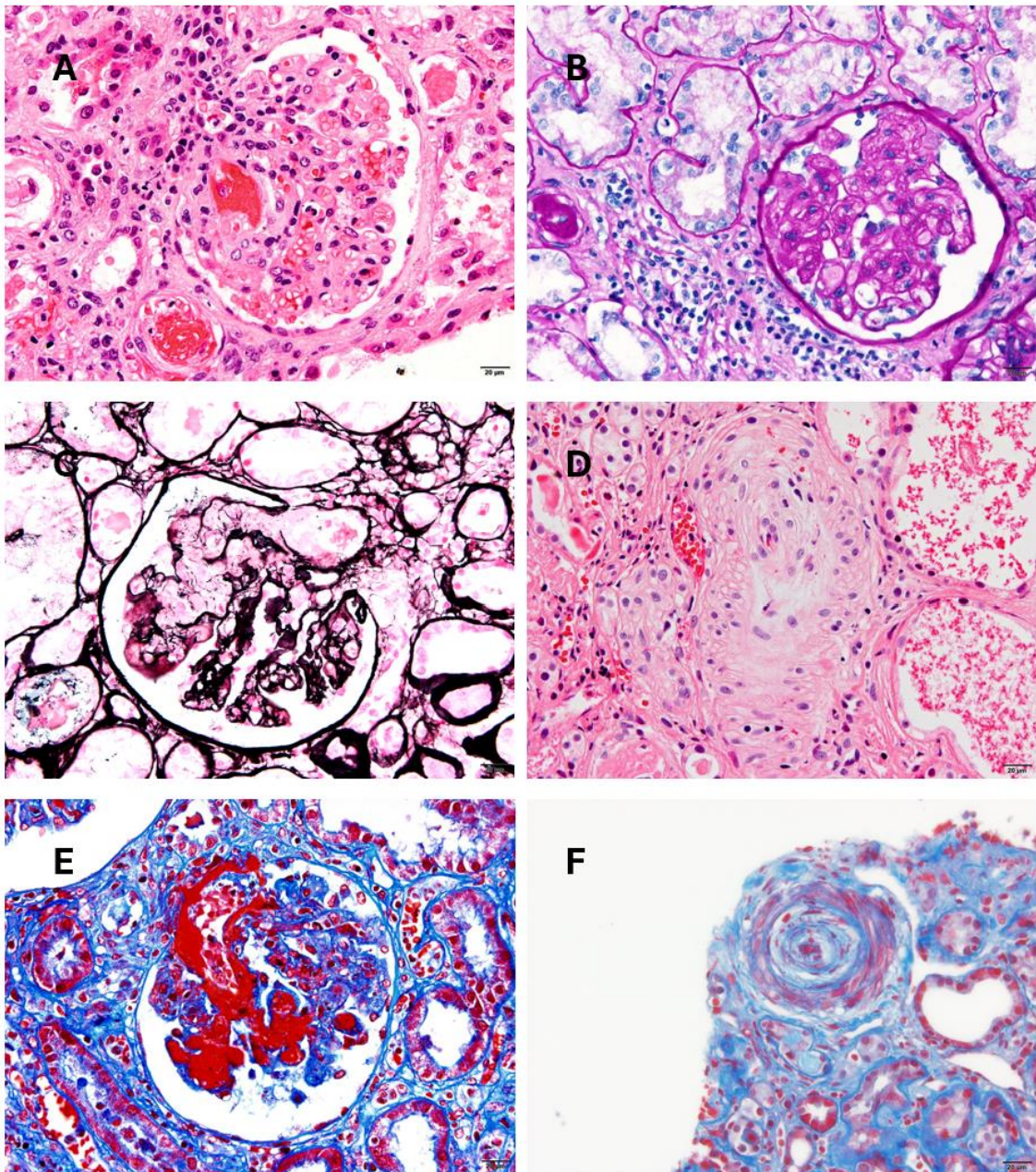
Los hallazgos histopatológicos que se puede observar en las MAT pueden clasificarse según la localización, si afectan a los glomérulos o a las arterias y arteriolas, o según el tiempo de evolución, en lesiones agudas o crónicas. Sin embargo, las lesiones morfológicas de las MAT no permiten distinguir la etiología de esta (102–104).

En estadios precoces (lesiones agudas), los glomérulos muestran paredes capilares engrosadas por el edema endotelial y la acumulación de material entre la célula endotelial y la membrana basal subyacente. En fases más avanzadas, pueden ser evidentes los dobles contornos. Además, el glomérulo puede tener un aspecto “exangüe” o con aspecto colapsado, si existe un trombo en la arteriola aferente, o por el contrario, mostrar un aspecto congestivo, si el trombo se localiza en la arteriola eferente (Figura 1.2.3.A). El mesangio puede perder su arquitectura con apoptosis de las células mesangiales, derivado de un proceso conocido como mesangiólisis (lesión crónica) (Figura 1.2.3.B). La progresión de esto puede conducir a la disolución completa o parcial de la matriz mesangial y las células dando lugar a una dilatación aneurismática de los capilares (Figura 1.2.3.C). La inmunofluorescencia directa (IFD) será negativa.

Los cambios arteriales agudos pueden ser desde formas más leves como el edema endotelial hasta formas graves como la necrosis fibrinoide de la media que al progresar dará lugar a una proliferación miointimal con estenosis de la luz vascular, reduplicación de la lámina elástica interna y la característica imagen en “capas de cebolla” (Figura 1.2.3.D). Pueden observarse trombos tanto en los capilares glomerulares como en las arterias y arteriolas (Figura 1.2.3.E), así como hematíes fragmentados y extravasación a la pared arterial o arteriolar (Figura 1.2.3.F).

Los hallazgos de la microscopía electrónica son reflejo de lo observado en la microscopía óptica.

Figura 1.2.3. Histología renal del SHU. **A.** Glomérulo congestivo por trombo en arteriola aferente. **B.** Mesangiolisis. **C.** Dilatación aneurismática de los capilares glomerulares. **D.** Proliferación miointimal con reducción prácticamente completa de la luz vascular. Células miointimales edematosas. **E.** Trombo arteriolar que se extiende hasta las luces capilares del glomérulo. **F.** Arteriola con reduplicación de la íntima con cambio mucoide, edema endotelial y focos de necrosis fibrinoide con extravasación de hematíes.



Fotos cedidas por Marina Alonso

1.3. Hipertensión arterial maligna

Definición

La hipertensión arterial maligna se define por cifras de presión arterial muy elevadas (PAS \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 100 mmHg, aunque comúnmente son superiores a 200 mmHg/120 mmHg) asociadas a una lesión en la retina: retinopatía hipertensiva grado III o grado IV. La retinopatía hipertensiva grado III es definida por la presencia de exudados algodonosos y/o hemorragias en llama, mientras que la retinopatía grado IV, que puede tener o no alteraciones anteriormente descritas, debe presentar además edema de papila. Para que se cumpla la definición de HTA maligna, estas lesiones retinianas deben encontrarse en ambos ojos al realizar el fondo de ojo.

Epidemiología

La HTA maligna es una enfermedad poco prevalente en la población. Cerca de 1-2 nuevos casos por 100 000 habitantes/año se ha reportado en diferentes registros a nivel europeo (10,105–108). En las razas africana y caribeña la incidencia es hasta 4 veces superior, en torno a 7,3 casos por cada 100 000 habitantes/año, se cree que relacionado con la resistencia de estos a algunos fármacos antihipertensivos y a una menor adherencia al tratamiento. A pesar de disponer de un mayor armamento terapéutico para la HTA, la incidencia de la HTA maligna no está descendiendo, y tampoco la morbilidad asociada a esta, siendo una causa relativamente frecuente de enfermedad renal crónica terminal tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (109).

La causa más habitual de HTA maligna en el adulto es la HTA esencial o primaria; mientras que en el niño es frecuentemente en el contexto de una HTA secundaria: hasta en el 60% de los casos es relacionada con una enfermedad renal, en un tercio es secundaria a aortoarteritis y displasia fibromuscular y solo en el 5% la HTA es primaria. No obstante, dado que en el adulto entre 20-40% de los casos son debidos a una causa secundaria, ante el diagnóstico de HTA maligna siempre debe realizarse un estudio etiológico de la HTA (110). La extrema elevación de la presión arterial puede ocurrir en pacientes con diagnóstico de HTA de larga evolución con un mal control crónico o en aquellos pacientes que suspenden la medicación antihipertensiva (111). Pero también se han descrito las formas *de novo*, sin historia previa conocida de HTA. De hecho, según algunos registros esta última forma supondría entre el 55-60% de los casos (111,112).

Fisiopatología

La fisiopatología de la HTA maligna es todavía desconocida. Sin embargo, diferentes trabajos apuntan a la idea de que el daño microvascular y la natriuresis inducidos por la elevación crítica de la presión arterial resultarían en una isquemia del lecho renovascular con la consecuente **activación del SRAA** (113,114). A su vez, la estimulación de este sistema podría promover un mayor incremento de la presión arterial como consecuencia de la acción de la angiotensina II, y con ello más daño vascular, induciendo un círculo vicioso.

Tanto en modelos animales como en humanos con HTA maligna se ha demostrado una marcada elevación de la actividad de la renina plasmática y de los niveles séricos de aldosterona, reflejo de la actividad del SRAA en estos pacientes(115–119).

Por otro lado, el endotelio es capaz de realizar cambios en la circulación sanguínea y regular el tono vascular con un efecto paracrino. El endotelio libera potentes vasodilatadores como el óxido nítrico, diferentes prostaciclina, así como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Pero también libera mediadores de la vasoconstricción como la endotelina-1 y el tromboxano A2. La **disfunción del endotelio** puede alterar, por tanto, el tono vascular y, con ello, la presión arterial (120). Además, en la hipertensión grave, Preston et al, demuestran la existencia de un incremento de micropartículas procedentes de las células endoteliales y las plaquetas, reflejo de su activación (121).

De hecho, la disfunción endotelial puede ocurrir independientemente de la presión arterial y al mismo tiempo desencadenar hipertensión arterial. El ejemplo más evidente de esto se ha observado con los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*), empleados ampliamente en oncología. VEGF, que es expresado por las células mesangiales durante el desarrollo embrionario y en el adulto, además por muchas otras células como plaquetas o macrófagos, activa el receptor 2 de VEGF (VEGFR-2) presente en las células endoteliales. Esta activación va a desencadenar una vía intracelular de señalización dirigida a la producción de óxido nítrico y prostaglandinas. Por ello, la inhibición de VEGF va a ocasionar un desbalance entre la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, originando HTA (122,123)

Presentación clínica

La forma de presentación clínica de la HTA clínica está relacionada con la afectación de los órganos diana habitualmente afectados en la HTA. Por ello, son las

afectaciones renal, cardiológica o neurológica las principalmente descritas (108,112,124,125).

Desde el punto de vista neurológico, la encefalopatía hipertensiva se manifiesta frecuentemente con cefalea, que puede acompañarse de náuseas y vómitos. Las alteraciones visuales también son una queja común, generalmente en forma de visión borrosa o pérdida de campo visual. La confusión, déficits focales a nivel motor o sensitivo, las convulsiones y el bajo nivel de conciencia o coma son manifestaciones más graves, pero más infrecuentes.

A nivel cardiológico, la angina, el infarto o, más habitualmente, la insuficiencia cardiaca son manifestaciones presentes hasta en 1/3 de los pacientes. A nivel electrocardiográfico es frecuente encontrar datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo que se confirma en el ecocardiograma. En este último, además, puede hallarse disfunción tanto sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo que generalmente se resuelve tras conseguir un adecuado control de la presión arterial.

A parte de la afectación oftalmológica que define la entidad, la afectación renal es sin duda la más frecuente. En los pacientes con HTA maligna es prácticamente constante el fracaso renal agudo que puede oscilar desde una creatinina mínimamente alterada hasta la necesidad de diálisis, estando esta gravedad probablemente muy influenciada por la causa de dicha HTA maligna (125). Asimismo, es habitual encontrar proteinuria, generalmente por debajo de 1g/día, aunque esto también es dependiente de la causa de la HTA maligna.

Tratamiento y pronóstico

La aparición de nuevos fármacos antihipertensivos en la década de los 80s supuso una clara mejoría de la supervivencia de estos pacientes, que pasaron de tener una supervivencia renal y del paciente a 5 años de 50 y 75%, respectivamente a supervivencias renal y del paciente de 80 y 90%, respectivamente (124,126–129). Estos nuevos y revolucionarios fármacos que modificaron la historia de la enfermedad fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los calcio-antagonistas.

La HTA maligna es una emergencia hipertensiva, por lo que el tratamiento inicial debe estar dirigido al descenso rápido y eficaz de la presión arterial (guías de la sociedad internacional de HTA). Para ello, debe iniciarse tratamiento antihipertensivo intravenoso con el objetivo de descender la presión arterial entre un 20-25% en pocas horas. Además, se puede comenzar con el tratamiento antihipertensivo oral, cuyo efecto se conseguirá de forma más retardada. Dado que uno de los mecanismos fisiopatogénicos que ocasionan y perpetúan la HTA en esta entidad es la activación descontrolada del SRAA, el uso de IECA y/o ARAII (antagonistas de los receptores de la angiotensina II) es constante, a pesar de su frecuente presentación con fracaso renal agudo. La asociación de otros fármacos depende del control de la presión arterial y la afectación extrarrenal. En general, se emplea la escalada de fármacos habitual del tratamiento de la HTA esencial (asociación de calcio-antagonistas +/- hidroclorotiazida). Sin embargo, si una de las manifestaciones es la cardiológica, se asociarán betabloqueantes y/o diuréticos del asa. En caso de manifestaciones neurológicas, es importante un descenso rápido de la presión arterial, pero no profundo, ya que la

autorregulación cerebral está alterada en la HTA y este descenso puede predisponer a una hipoperfusión cerebral con agravamiento de los síntomas (130,131).

Histología renal

En la HTA maligna los cambios que se observan son reflejo del daño endotelial, por lo que las lesiones más frecuentes son halladas a nivel de las arterias y, sobre todo, las arteriolas (132,133).

Las arteriolas muestran edema de las células endoteliales y cambios mucoides en la íntima que al evolucionar darán lugar a fibrosis con una característica disposición concéntrica en “capas de cebolla” (Figura 1.3.A). Además, puede reconocerse necrosis fibrinoide (fase aguda), así como verdaderos trombos de fibrina. En las arterias de mayor tamaño también puede describirse hiperplasia de la media, fragmentos de hematíes (esquistocitos) en su pared o en el interior de la luz vascular (Figura 1.3.B) y, con más frecuencia que en las arteriolas, fibrosis intimal en “capas de cebolla” (Figura 1.3.C).

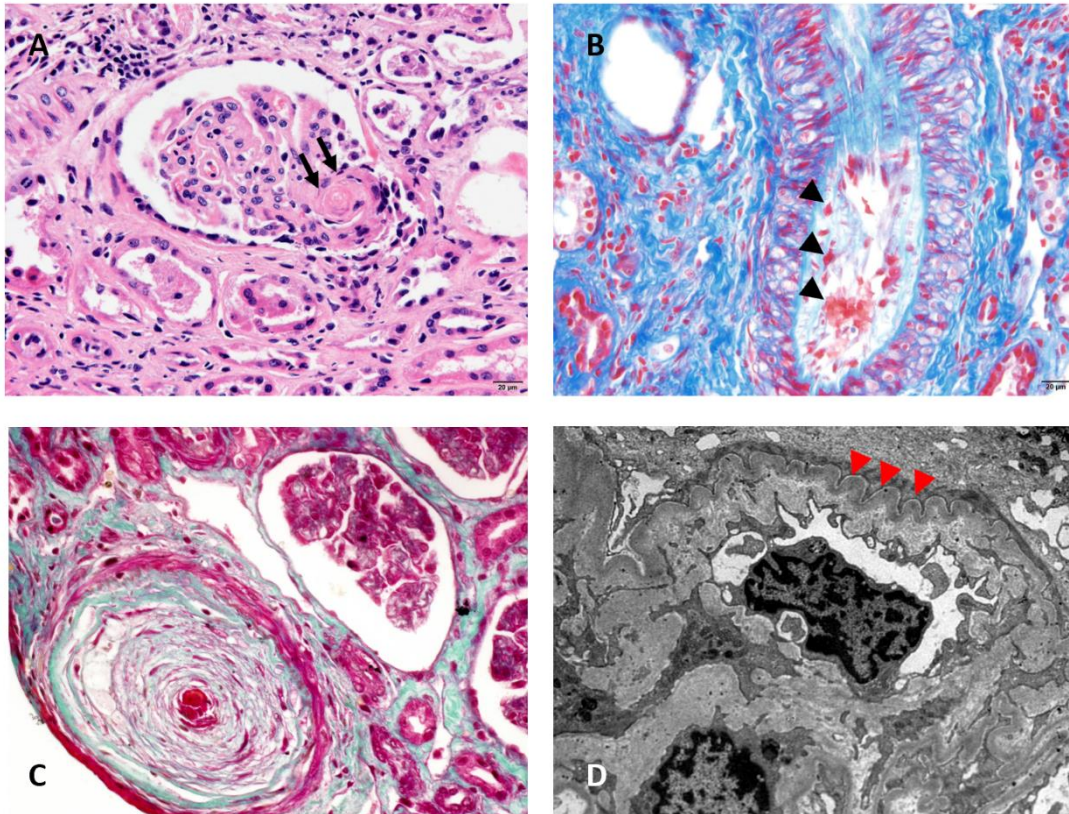
Los glomérulos pueden ser normales o mostrar necrosis segmentaria y focal, estar congestivos, o por el contrario mostrarse isquémicos o ya esclerosados. En las lesiones más crónicas pueden observarse repliegues de la membrana basal glomerular (MBG) con ocasional reduplicación.

En el compartimento tubulointersticial pueden encontrarse diferentes grados de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

La IFD será negativa para todos los antisueros empleados, aunque es frecuente encontrar atrapamiento de IgM y C3 en las áreas de esclerosis.

La microscopía electrónica muestra una MGB arrugada, con expansión de la lámina rara interna (Figura 1.3.D). Los pedicelos pueden estar borrados de forma segmentaria. Las células endoteliales pueden encontrarse edematosas. No se observan depósitos.

Figura 1.3. Histología renal de la HTA maligna. **A.** Arteriola con fibrosis intimal concéntrica en capas de cebolla (flechas negras). **B.** Fragmentos de hematíes en la pared y en el interior de la luz vascular de una arteria (puntas de flecha negra). **C.** Arteria con fibrosis intimal concéntrica en capas de cebolla. **D.** Arrugamiento de la membrana basal glomerular en microscopía electrónica (puntas de flecha rojas)



Fotos cedidas por Marina Alonso

1.4. HTA maligna con MAT secundaria o SHUa con HTA maligna como forma de presentación. Una diferenciación clínica con decisivas implicaciones terapéuticas

Experiencias previas de nuestro grupo sugerían que un elevado porcentaje de casos con SHUa primario (y también algunos casos de SHUa secundario) presentaban una grave HTA como manifestación relevante y en muchos casos inicial de la enfermedad. Esta grave HTA cumplía los criterios de HTA maligna en una proporción elevada de casos. Por el contrario, otras experiencias de nuestro grupo apuntaban a una escasa incidencia de MAT en los enfermos con HTA maligna causada por otras etiologías (HTA esencial malignizada, vasculorrenales, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario).

La visión tradicional, mantenida aún por diversos grupos, sostiene que la HTA maligna puede inducir MAT por sí misma, a través de un daño directo sobre el endotelio vascular causado por la elevada presión arterial. Según esta línea de pensamiento, el abordaje fundamental y prácticamente exclusivo de un paciente con HTA maligna y MAT consiste en un control estricto de la TA: con ello se resolvería la MAT y mejoraría el fallo renal agudo que la mayoría de los pacientes presenta. Sin embargo, el defecto fundamental de los trabajos en los que se sustentaba esta hipótesis era la falta de diferenciación de las etiologías causantes de HTA maligna. Es decir, se agrupaban los pacientes con el diagnóstico de HTA maligna sin más, sin profundizar en la etiología de la misma: pocos pacientes con realización de pruebas de imagen y menos con biopsia renal, estudios de autoinmunidad y hormonales solo en una muestra de la cohorte.

La confusión resultante de esta falta de diferenciación etiológica puede motivar que pacientes con SHUa primario o secundario que se presentan con HTA maligna sean etiquetados sin más matizaciones como MAT secundarias a la misma HTA y tratados únicamente con fármacos antihipertensivos, sin recibir de manera concomitante los bloqueantes del complemento que hoy en día constituyen el tratamiento de primera línea en el SHUa primario. La ausencia de este tratamiento, o el inicio tardío del mismo, impediría una recuperación de función renal en muchos de estos pacientes, a pesar de un adecuado control de la tensión arterial.

Para confirmar estas impresiones clínicas era necesario reunir, por una parte, una cohorte de pacientes con SHUa primario bien diferenciado y analizar cuidadosamente en ellos la presencia y la gravedad de la HTA. Y por otra, reunir una cohorte de pacientes con HTA maligna de cualquier etiología en los que se hubiera hecho un estudio diagnóstico completo, para analizar la presencia de MAT en función de las diferentes etiologías.

Con el objetivo de dar respuesta a estas preguntas extraídas de la práctica clínica habitual se han diseñado los estudios contenidos en esta tesis doctoral.

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

1) La mayoría de las pacientes con SHUa primario presentan HTA grave o maligna en el diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento con bloqueantes del complemento, junto al tratamiento antihipertensivo puede resultar en una recuperación de función renal más eficaz que el tratamiento antihipertensivo aislado.

2) La presencia de MAT en los pacientes con HTA maligna guarda relación con la etiología de la misma, siendo infrecuente en los casos secundarios a HTA primaria/esencial.

2.2. Objetivos

Objetivos principales

- Analizar la frecuencia de HTA grave y maligna en pacientes con SHUa primario (Cohorte de pacientes con SHUa primario)
- Analizar la frecuencia de MAT en las diferentes etiologías causantes de HTA maligna (Cohorte de pacientes con HTA maligna).

Objetivos secundarios

1) Pacientes con SHUa primario:

- Analizar las características clínicas, bioquímicas e histológicas según el grado de HTA

- Analizar las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes con HTA maligna
- Analizar la presencia de anomalías genéticas del sistema del complemento
- Analizar la respuesta al tratamiento: tratamiento antihipertensivo, plasmaféresis y eculizumab
- Comparar la eficacia de plasmaféresis y eculizumab
- Analizar los factores predictores de respuesta y de supervivencia renal
- Analizar la respuesta renal y hematológica y la supervivencia renal en función del grado de HTA, de la presencia/ausencia de HTA maligna y la presencia/ausencia de anomalías genéticas

2) Pacientes con HTA maligna:

- Analizar las etiologías causantes de HTA maligna
- Analizar las características clínicas, bioquímicas e histológicas según la etiología de la HTA maligna
- Analizar los tratamientos recibidos según la etiología de la HTA maligna
- Analizar la supervivencia renal según la etiología de la HTA maligna
- Comparación de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con MAT versus pacientes sin MAT
- Comparación de la supervivencia renal de los pacientes con MAT versus pacientes sin MAT
- Analizar los estudios genéticos realizados en esta cohorte

CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico.

Con el objetivo de tener una muestra con un número importante de pacientes y minimizar potenciales sesgos (sesgo de selección, sesgo del observador...) se ha realizado un estudio multicéntrico en el que se han incluido pacientes de diferentes hospitales españoles. Se recogieron los datos en los servicios de Nefrología de diferentes centros hospitalarios a nivel nacional y dentro de una propuesta realizada al grupo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN), siguiendo un protocolo común de recogida de los datos.

Los pacientes con SHUa primario provienen de un trabajo a nivel internacional en el que han participado 20 hospitales españoles y un hospital portugués (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Hospitales y nefrólogos que han participado en la recogida de datos de esta tesis

Hospital	Comunidad	Nefrólogo
Cohorte de SHUa primario		
Hospital Fernando Fonseca	Lisboa (Portugal)	Karina Soto Fernando Pereira
Hospital Reina Sofía de Córdoba	Córdoba (Andalucía)	Cristina Rabasco Mario Espinosa
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña	Coruña (Galicia)	Luis Bravo Mercedes Cao
Hospital Doctor Josep Trueta	Gerona (Cataluña)	Nadia Martín Xoana Barros
Hospital Clinic	Barcelona (Cataluña)	Miquel Blasco Luis F Quintana
Hospital Dr Peset	Valencia (Comunidad Valenciana)	Ana Ávila Luis Pallardó
Hospital Puerta de Hierro	Madrid (Comunidad de Madrid)	Ana Huerta
Hospital Virgen del Rocío	Sevilla (Andalucía)	Virginia Cabello
Hospital Nuestra Señora de la Candelaria	Santa Cruz de Tenerife (Canarias)	Ana Jarque Manuel Macía
Hospital Reina Sofía de Murcia	Murcia (Región de Murcia)	Concepción Alcázar
Hospital de Bellvitge	Barcelona (Cataluña)	Xavier Fulladosa Juliana Draibe
Hospital Gregorio Marañón	Madrid (Comunidad de Madrid)	Javier Carbayo
Hospital de Ciudad Real	Ciudad Real (Castilla La Mancha)	Sara Anaya
Hospital Lucus Augusti	Lugo (Galicia)	Carmen Cobelo
Hospital Vall d'Hebron	Barcelona (Cataluña)	Natalia Ramos
Hospital de Orense	Orense (Galicia)	Elena Iglesias
Hospital San Agustín	Avilés (Asturias)	José Baltar
Hospital Infanta Cristina	Badajoz (Extremadura)	Rocío Martínez-Gallardo
Hospital de Canarias	Santa Cruz de Tenerife (Canarias)	Lourdes Pérez
Cohorte de HTA maligna		
Hospital Clinic	Barcelona (Cataluña)	Elena Guillén Miquel Blasco
Hospital Reina Sofía de Córdoba	Córdoba (Andalucía)	Cristina Rabasco Mario Espinosa
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña	Coruña (Galicia)	Marta Blanco Catuxa Rodríguez-Magariños Mercedes Cao
Hospital Dr Peset	Valencia (Comunidad Valenciana)	Ana Ávila
Hospital Puerta de Hierro	Madrid (Comunidad de Madrid)	Ana Huerta Esther Rubio
Hospital Virgen del Rocío	Sevilla (Andalucía)	Virginia Cabello
Hospital Doctor Josep Trueta	Gerona (Cataluña)	Xoana Barros
Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid (Comunidad de Madrid)	Pilar Auñón

3.2. Población de estudio

La población de estudio incluye dos cohortes: 1) Cohorte 1: pacientes con diagnóstico de SHUa primario; Cohorte 2: pacientes con diagnóstico de HTA maligna.

Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de HTA maligna y con diagnóstico de SHUa primario entre el año 2000 y 2018.

Los pacientes con diagnóstico de SHUa primario incluidos fueron clasificados siguiendo la propuesta de las guías KDIGO (2)

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de SHUa primario que tuvieran realizado un estudio completo que permitiera determinar la causa de esta y su correcta categorización siguiendo la clasificación propuesta por las guías KDIGO (2). En ausencia de anemia hemolítica microangiopática en sangre periférica, la presencia de trombos arteriales a nivel de cualquier órgano afecto (arteriolares o glomerulares en el caso del riñón) fue también aceptado como criterio definitorio de SHUa.
- Pacientes con diagnóstico de HTA maligna con un estudio diagnóstico completo para definir la etiología precisa de la HTA en cada caso (para conocer pruebas complementarias y las causas estudiadas de HTA ver Tabla 3.2. Para las definiciones, ver apartado “3.5. Definiciones”)

Criterios de exclusión

- Edad ≤ 18 años

- Pacientes con terapia renal sustitutiva (trasplante o diálisis) en el momento del diagnóstico.
- Pacientes de los que únicamente se tuvieran los datos de una recurrencia de la enfermedad.

1) Cohorte de SHUa primario

- Estudio incompleto de causas de SHUa que no permitiera descartar razonablemente otras causas de SHUa secundario
- No realización de ADAMTS13 para descartar PTT
- No realización de coprocultivo para aislamiento de E. coli o determinación de toxina Shiga en heces por PCR en caso de que el paciente se presentara con diarrea sanguinolenta para descartar SHU-ECTS
- Estudio de coagulación anormal o sugerente de CID
- Ausencia de determinación de las cifras de presión arterial en el momento del diagnóstico del SHUa primario
- Ausencia de datos sobre el fondo de ojo en pacientes con HTA grave (PAS \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 100 mmHg).

2) Cohorte de HTA maligna

- Diagnóstico de HTA esencial o primaria que no tuviera realizado un estudio completo de la causa de la HTA maligna.
- Diagnóstico de enfermedad glomerular sin una biopsia renal concluyente.
- Hallazgos en el fondo de ojo que pueden explicarse por otra causa (edema de papila de causa central por hipertensión intracraneal, masa intracraneal...) o la alteración fue observada únicamente en un ojo.

Tabla 3.2. Causas y pruebas complementarias realizadas para el estudio de la HTA

Pruebas complementarias	Causas de HTA
Exploración física	En todos los casos
Ecocardiograma transtorácico	En todos los casos
Estudio de autoinmunidad incluyendo ANA, ANCA, antiMBG, anticardiolipina	En todos los casos. Estudio de enfermedades autoinmunes
Estudio de hormonas tiroideas	En todos los casos. Estudio de hipertiroidismo
Pruebas de imagen: Doppler renal, TAC abdomen	En todos los casos. Estudio de HTA vasculorrenal, Enfermedades endocrinas
Anamnesis cuidadosa sobre fármacos y drogas inductoras de HTA	En todos los casos. Estudio de HTA inducida por fármacos/drogas
Biopsia renal	En sospecha de enfermedad glomerular
Ratio aldosterona/renina plasmática, catecolaminas en orina 24 horas	En sospecha de hiperaldoesteronismo primario o feocromocitoma
Arteriografía renal	En sospecha de HTA vasculorrenal por Doppler

3.3. Variables de estudio

Variables demográficas

Se recogieron el sexo, fecha de nacimiento, raza y diagnóstico de enfermedad renal, así como la fecha del mismo de cada uno de los pacientes.

Variables clínicas y bioquímicas

En relación con las variables clínicas se incluyeron antecedentes personales de HTA, cifras de presión arterial y diagnóstico de HTA maligna, presentación clínica en forma de FRA y la necesidad de diálisis aguda y afectación extrarrenal.

Se recogieron valores analíticos de creatinina sérica, hemoglobina, recuento de plaquetas, presencia de esquistocitos y niveles de LDH y haptoglobina. En orina se estudió la presencia de microhematuria, así como la proteinuria medida en 24 horas y en forma de cociente albúmina/creatinina. Estos datos analíticos se aportaron tanto del momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento (a 1 y 3 meses, 1, 3 y 5 años, y final de seguimiento).

Variables histológicas

Los datos histológicos, de aquellos pacientes que se realizaron biopsia renal, se recogieron siguiendo un protocolo específico que incluye: número de glomérulos, número de glomérulos esclerosados, presencia de necrosis fibrinoide y/o capas de cebolla, grado de fibrosis y atrofia tubular, presencia de trombos arteriales y/o glomerulares en la microscopía óptica e intensidad de depósitos de inmunoglobulinas

(IgG, IgA e IgM), factores del complemento (C3 y C4) y cadenas ligeras (kappa y lambda) en la inmunofluorescencia.

Tratamientos

Se recogieron todos los datos referentes al tratamiento instaurado en el momento del diagnóstico: tratamiento antihipertensivo con el número de fármacos necesarios para conseguir un control óptimo de la presión arterial, uso de inhibidores del sistema renina angiotensina – aldosterona (IECA, ARAII, antialdosterónicos), tratamiento inmunosupresor como corticoides u otros inmunosupresores, recambios plasmáticos o eculizumab.

3.4. Variables de resultado

Cohorte de SHUa primario

Principal: incidencia de HTA e HTA maligna

Secundarios: grado de fracaso renal agudo, necesidad de diálisis aguda, alteraciones a nivel urinario (proteinuria y microhematuria), recurrencia de la enfermedad, tratamiento, necesidad de diálisis crónica y mortalidad. Respuesta renal y respuesta hematológica a los tratamientos. Supervivencia renal.

Cohorte de HTA maligna

Principal: incidencia de MAT en las diferentes etiologías de HTA maligna

Secundarios: grado de fracaso renal agudo, necesidad de diálisis aguda, alteraciones a nivel urinario (proteinuria y microhematuria), tratamiento, necesidad de diálisis crónica y mortalidad

3.5. Definiciones

Cohorte de SHUa primario

- **Síndrome hemolítico urémico atípico:** presencia de MAT en la que se ha descartado PTT y SHU-ECTS
- **Síndrome hemolítico urémico atípico primario:** SHU atípico en el que se han descartado causas secundarias (tumores, fármacos, enfermedades autoinmunes, causas infecciosas, embarazo, enfermedades metabólicas...) Para ello se realiza un concienzudo estudio de causas (Tabla 3.5.)
- **Anemia hemolítica microangiopática:** presencia de recuento plaquetario bajo (<150 000 plaquetas/mcl o descenso en el recuento plaquetario >25% con respecto a la situación basal), anemia hemolítica con descenso de hemoglobina, elevación de LDH, descenso de haptoglobina y evidencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica.
- **Microangiopatía trombótica:** presencia de anemia hemolítica microangiopática y daño orgánico por isquemia, típicamente afecta al sistema nervioso central y/o riñón. En ausencia de anemia hemolítica microangiopática en sangre periférica (formas crónicas), la presencia de trombos en la biopsia renal también se ha considerado diagnóstica de MAT.
- **Púrpura trombótica trombocitopénica:** presencia de anemia hemolítica microangiopática con actividad de ADAMTS13 < 10%.
- **Síndrome hemolítico urémico asociado a Escherichia coli productor de toxina Shiga (SHU-ECTS):** presencia de anemia hemolítica microangiopática con

detección positiva en heces de E. coli productor de toxina Shiga (coprocultivo) o su toxina (PCR en heces).

- **Síndrome hemolítico urémico atípico secundario:** síndrome hemolítico urémico atípico en el que se ha hallado una causa conocida de la enfermedad (2,100)
- **Graduación de la hipertensión** (según la clasificación propuesta en 2020 por la Sociedad Internacional de Hipertensión) (110): presión arterial normal (PAS <139 mmHg y PAD <89 mmHg); HTA grado 1 (PAS 140-159 mmHg y PAD 90-99 mmHg); HTA grado 2 (PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100 mmHg).
- **HTA maligna:** cifras de presión arterial elevadas (PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100) y fondo de ojo con retinopatía hipertensiva grado III-IV según clasificación de Keith-Wagener-Barker (exudados algodonosos y hemorragias con o sin edema de papila en ambos ojos) (134).
- **Tiempo de seguimiento:** tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SHUa primario hasta la fecha de la última revisión del paciente, fallecimiento o en caso de que alcanzara la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) la fecha de entrada en diálisis o trasplante renal.
- **Enfermedad renal crónica terminal:** también puede aparecer como fallo renal, se define por la presencia de un filtrado glomerular estimado (FGe) <15 ml/min/1,73 m² (de acuerdo con la fórmula MDRD-4 IDMS), inicio de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), o haber recibido trasplante renal.
- **Respuesta renal:** aumento de al menos un 25% del FGe (de acuerdo con la fórmula MDRD-4 IDMS) al final del seguimiento en comparación con el FGe en el momento del diagnóstico. Así mismo, se considera respuesta renal la

discontinuación de diálisis en aquellos pacientes que la requirieron en el momento del diagnóstico.

- **Respuesta hematológica:** normalización del recuento plaquetario ($>150 \times 10^3$ / μL) o aumento de al menos un 25% con respecto al valor de debut del SHUa primario y estabilización o mejoría de la hemoglobina y cese de requerimiento transfusional, desaparición de todos los marcadores de AHMA (LDH elevada, haptoglobina baja, presencia de esquistocitos).
- **Supervivencia renal:** no necesidad de tratamiento renal sustitutivo (diálisis crónica o realización de un trasplante renal).

Cohorte de HTA maligna

- **HTA maligna:** cifras de presión arterial elevadas (PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 100) y fondo de ojo con retinopatía hipertensiva grado III-IV según clasificación de Keith-Wagener-Barker (exudados algodonosos y hemorragias con o sin edema de papila en ambos ojos) (134).
- **HTA inducida por fármacos/drogas:** HTA que claramente coincide con la toma del fármaco o droga y después de excluir otras causas de HTA secundaria.
- **HTA relacionada con enfermedades glomerulares** (nefropatía IgA, nefropatía diabética, glomerulopatía C3, glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (GNMP-IC), nefropatía asociada al VIH): en todos los casos el diagnóstico se realizó por biopsia renal.
- **HTA relacionada con enfermedades autoinmunes** (esclerodermia sistémica, LES, vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos [ANCA]): en todos los casos el diagnóstico se realizó por una clínica y estudio

de autoinmunidad compatibles con la enfermedad. Además, en algunos casos se realizó biopsia renal confirmatoria.

- **HTA vasculorrenal:** se estableció este diagnóstico tras el diagnóstico de una estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal por Doppler renal (estenosis >50% con disminución del flujo intrarrenal). En algunos casos dudosos o como medida terapéutica también se llevó a cabo una arteriografía renal.
- **Hiperaldosteronismo primario:** el hiperaldosteronismo primario se diagnosticó en aquellos pacientes con un adenoma suprarrenal/hiperplasia de suprarrenales y un ratio aldosterona/renina plasmática > 30 junto con la presencia de hipopotasemia.
- **Feocromocitoma:** el diagnóstico se basó en la presencia de catecolaminas en orina de 24 horas elevadas y/o metanefrinas plasmáticas elevadas asociado a la presencia de un adenoma suprarrenal en pruebas de imagen (TAC o RMN abdomen). En la mayor parte de los casos se confirmó con una gammagrafía con metaiodobenciguánidina (MIBG).
- **HTA esencial:** este diagnóstico se estableció tras descartar todas las causas anteriormente mencionadas de HTA (Tabla 3.2.). Además, en estos pacientes se evaluó la presencia de conocidos factores de riesgo para desarrollo de HTA (edad, obesidad, historia familiar, raza, dieta elevada en sal, inactividad física, consumo excesivo de alcohol...)
- **Tiempo de seguimiento:** tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la HTA maligna hasta la fecha de la última revisión del paciente o en caso de que alcanzara la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) la fecha de entrada en diálisis o trasplante renal.

- **Enfermedad renal crónica terminal:** también puede aparecer como fallo renal, se define por la presencia de un filtrado glomerular estimado (FGe) <15 ml/min/1,73 m² (de acuerdo con la fórmula MDRD-4 IDMS), inicio de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), o haber recibido trasplante renal.
- **Respuesta renal:** se ha definido como el incremento de al menos 25% del FGe al final del seguimiento comparado con el FGe al diagnóstico de la HTA maligna. También se ha considerado respuesta renal la discontinuación de diálisis en aquellos casos en los que se precisó de forma aguda al diagnóstico de la HTA maligna.
- **Supervivencia renal:** no necesidad de tratamiento renal sustitutivo (diálisis crónica o realización de un trasplante renal).

Tabla 3.5. Estudio de causas secundarias de SHUa

Autoinmunidad: ANA, antiDNA, AntiSCL70, RNA polimerasa III, Anticuerpos antifosfolípido, Anticuerpos anti-β2-glicoproteína, Anticoagulante lúpico, ANCA
Test de embarazo (si procede, aunque el debut suele ser en el posparto)
Virus: VIH, Gripe (H1N1), CMV, VEB, Parvovirus, VHA, VHB, VHC
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (si cuadro compatible): hemocultivos, cultivo de esputo, Ag en orina de <i>S. pneumoniae</i>
Cobalamina C: niveles plasmáticos de homocisteína y metionina, mutaciones en <i>MMACHC</i> (si homocisteína elevada)
TAC toracoabdominopélvico
Revisión de fármacos y drogas

Abreviaturas: Ag: antígeno; ANA: anticuerpos antinucleares, ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, CMV: citomegalovirus; MMACHC: gen de la aciduria metilmalónica y deficiencia de cobalamina tipo C con homocistinuria; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus hepatitis A, VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C; VIH: virus inmunodeficiencia humana

3.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas, como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test chi-cuadrado, o el test exacto de *Fisher* en caso de variables no paramétricas. Para la comparación de variables continuas independientes se empleó el test t de *Student* para muestras no pareadas, o el test no paramétrico de *Mann-Whitney* según las características de distribución de las variables. La comparación entre más de 2 variables continuas independientes se analizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) o test de *Kruskal-Wallis*, según lo apropiado. La comparación de más de 2 variables categóricas se realizó empleando el test exacto de *Fisher*. En todas las situaciones de comparación de más de 2 variables se aplicó la corrección de *Bonferroni*.

El análisis de supervivencia de las variables de interés se realizó con curvas de *Kaplan-Meier*, comparando las mismas para estimar la significación estadística mediante el test de *Log-Rank*.

Para conocer la asociación entre variables de interés y el desarrollo de ERCT se empleó el modelo de riesgo proporcional de Cox, comunicándose la relación de tasas mediante *Hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). También se empleó este modelo de regresión logística multivariante para analizar los factores determinantes de respuesta. La elección de variables en el modelo multivariante se realizó de forma automática mediante el proceso de eliminación paso a paso (*stepwise*) hacia atrás, de manera que fueron incluidas todas las variables con $p < 0,10$. La

proporcionalidad del riesgo fue comprobada gráficamente (curvas log-log de *Kaplan-Meier*) en todas las variables.

Todos los valores de p fueron *2-tailed* (de dos colas) y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 12.1 (*StataCorp, College Station, TX*).

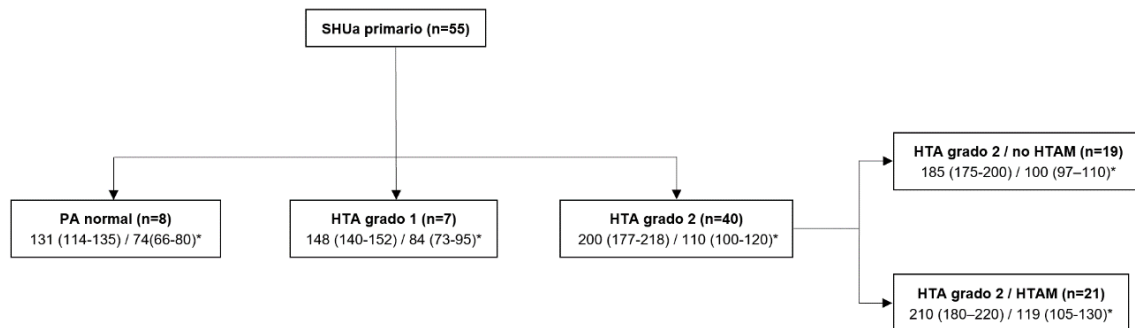
CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1. Cohorte de SHUa primario

4.1.1. Incidencia de HTA y HTA maligna

Los pacientes con SHUa primario presentaron HTA de forma habitual en el momento del diagnóstico (85%). De hecho, hasta en 2/3 de ellos la HTA fue grave, con una mediana de PAS 200 mmHg y una PAD 110 mmHg, y en un 1/3 fue en forma de HTA maligna (Figura 4.1.1).

Figura 4.1.1. Clasificación de los pacientes con SHUa primario de acuerdo con la gravedad de la HTA al diagnóstico



Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; HTAM: hipertensión arterial maligna; PA: presión arterial; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

*Expresado como mediana y rangos intercuartílicos

Clasificación de la HTA: Normal: PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg; Grado 1: PAS 140-159 mmHg y PAD 90-99 mmHg; Grado 2: PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100 mmHg

4.1.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de SHUa primario

La edad y el sexo al diagnóstico fueron comparables independientemente de la gravedad de la hipertensión al diagnóstico del SHUa, si bien existía una mayor proporción, no significativa, de varones en el grupo de mayor HTA. Solo el fracaso renal agudo y la necesidad de diálisis aguda fueron significativamente más importantes en los pacientes con HTA grado 2, con o sin HTA maligna, frente a los pacientes con cifras de tensión menos elevadas; no encontrándose esta diferencia en los parámetros hematológicos de la enfermedad (Tabla 4.1.2.1).

Si analizamos con más detalle a los pacientes dividiéndolos en función de la presentación con o sin HTA maligna (Tabla 4.1.2.2), la única diferencia estadísticamente significativa que presentan los dos grupos son las cifras de presión arterial. Los pacientes que se presentan con HTA maligna tienen una tendencia a presentar cifras de creatinina sérica más elevadas en el momento del diagnóstico; sin embargo, la necesidad de diálisis aguda es comparable en ambos grupos. La presencia de alteraciones genéticas claramente patogénicas (no se incluyen las VSI), son también similares.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones de daño crónico como la glomeruloesclerosis, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular (FIAT) y las capas de cebolla, fueron más frecuentes en el grupo de HTA grado 2, sobre todo en el de HTA maligna, si bien solo alcanzó la significación estadística la presencia de capas de cebolla (Ver Tabla 4.1.2.3). El hallazgo de trombos arteriales y/o glomerulares fue comparable en todos los grados de HTA, estando presente en cerca de la mitad de los casos (51,5 y 42,4%, respectivamente para la cohorte global).

Tabla 4.1.2. Características clínicas y bioquímicas al diagnóstico del paciente con SHUa primario

	Cohorte global (n=55)	PA normal (n=8)	HTA grado 1 (n=7)	HTA grado 2 (n=40)	Grado 2 / HTAM (n=21)	Grado 2 / no HTAM (n=19)
Edad ¹ , años	35 (28–44)	33 (27–36)	36 (29–46)	35 (28–44)	36 (29–41)	35 (27–46)
Sexo, varón, n(%)	24 (43,6)	1 (12,5)	2 (28,6)	21 (52,5)	12 (57,1)	9 (42,9)
Historia de HTA, n(%)	22 (40)	0 (0)*	1(14,3)*	21 (52,5)*	13 (61,9)	8 (42,1)
PAS ¹ , mmHg	180 (152–210)	131 (114–135)*	148 (140–152)*	200 (177–218)*	210 (190–220)	185 (175–200)
PAD ¹ , mmHg	100 (90–120)	74 (66–80)*	84 (73–95)*	110 (100–120)*	120 (105–135)**	100 (97–110)**
CsS ¹ , mg/dL	8,2 (4,6–11,1)	4,9 (2,8–6,8)*	4,3 (2,7–12,2)*	9,2 (6,8–11,6)*	9,1 (6,3-12)	9,1 (7–11,1)
FGe ^{1‡} , ml/min/1.73 m2	6 (4–12)	12 (8–20)*	11 (5 – 22)*	6 (4–8)*	6 (4–8)	5 (4–11)
Necesidad de diálisis aguda, n(%)	44 (80)	5 (63)*	3 (50)*	36 (90)*	18 (85,7)	18 (94,7)
Proteinuria ¹ , g/día	2 (0,9–3,9)	1,2 (0,4–3,9)	1,3 (1,1–3,9)	2,3 (1–3,6)	1,6 (0,8–2,4)**	3 (2– 4)**
Hemoglobina ¹ , g/dL	7,4 (6,5–8,9)	8,1 (5,9–10,9)	7 (6–8,6)	7,4 (6,5–8,9)	7,3 (6,6–8,7)	7,4 (5,9–9,1)
Recuento de plaquetas ¹ , 10 ³ /μL	67 (37–97)	49 (25–88)	61 (19–85)	71 (44–96)	84 (52–127)	61 (41–79)
Esquistocitos, n(%)	55 (100)	8 (100)	7 (100)	70 (100)	21 (100)	19 (100)
Haptoglobina ¹ , g/dL	2 (0–7)	0 (0–7)	4 (0–7)	2 (0–7)	2 (0–7)	3 (0–7)
Actividad de ADAMTS13 ¹ , %	75 (63–85)	87 (67–98)	75 (74–84)	75 (56–85)	77 (60–85)	71 (56–86)

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado fórmula de MDRD-4 IDMS); HTA: hipertensión arterial; HTAM: hipertensión arterial maligna; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

*p<0,01 HTA grado 2 frente a PA normal y HTA grado1

**p<0,05 HTA grado 2 con HTA maligna frente a HTA grado 2 sin HTA maligna

‡FG estimado por MDRD-4 IDMS

Clasificación de la HTA: Normal: PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg; Grado 1: PAS 140-159 mmHg y PAD 90-99 mmHg; Grado 2: PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100 mmHg

Tabla 4.1.2.2. Comparación de características clínicas y bioquímicas en pacientes con SHUa primario que se presentan con o sin HTA maligna

Características	HTA maligna (n= 21)	No HTA maligna (n= 34)	p
Edad ¹ , años	36 (29 – 41)	34 (27 – 44)	0,7
Sexo, varón, n(%)	12 (57,1)	12 (35,3)	0,11
PAS ¹ , mmHg	210 (190 – 220)	168 (140 – 185)	0,001
PAD ¹ , mmHg	119 (105 – 130)	95 (80 – 107)	0,001
CrS ¹ , mg/dL	9,3 (7 – 11,1)	6,9 (4,3 – 10,6)	0,21
FGe ¹ , ml/min/1.73m ²	6 (4 – 8)	7 (4 – 12)	0,26
Necesidad de diálisis aguda, n(%)	18 (85,7)	26 (76,2)	0,35
Hemoglobina ¹ , g/dL	7,3 (6,6 – 8,7)	7,4 (6 – 9,1)	0,97
Recuento plaquetario ¹ , x10 ³ /μL	84 (52 – 127)	61 (36 – 79)	0,07
Alteraciones genéticas [‡] , n(%)	6 (37,5)	10 (31,3)	0,66

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado fórmula MDRD-4 IDMS); HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

[‡]Incluye solo variantes patogénicas. No tienen estudio genético 5 pacientes del grupo de HTA maligna y 2 pacientes del grupo de No HTA maligna

Tabla 4.1.2.3. Características histológicas al diagnóstico del paciente con SHUa primario

	Cohorte global (n=33)	PA normal (n=2)	HTA grado 1 (n=3)	HTA grado 2 (n=28)	Grado 2 / HTAM (n=18)	Grado 2 / no HTAM (n=10)
Glomeruloesclerosis >25%, n(%)	13 (39,4)	0	0	13 (46,4)	9 (50)	4 (40)
Fibrosis intersticial >25%, n(%)	15 (45,5)	0	1 (33,3)	14 (50)	11 (61,1)	3 (30)
Atrofia tubular >25%, n(%)	15 (45,5)	0	1 (33,3)	14 (50)	11 (61,1)	3 (30)
Lesiones en “capas de cebolla”, n(%)	18 (54,6)	0	1 (33,3)	17 (60,7)	14 (77,8)*	3 (30)*
Trombosis arteriolar, n(%)	17 (51,5)	0	1 (33,3)	16 (57,1)	10 (55,6)	6 (60)
Trombosis glomerular, n(%)	14 (42,4)	1 (50)	1 (33,3)	12 (42,9)	9 (50)	3 (30)
Lesiones en “capas de cebolla” y trombosis, n(%)	13 (39,4)	0	1 (33,3)	12 (42,9)	10 (55,6)	2 (20)

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial

*p<0,05 HTA grado 2 con HTA maligna frente a HTA grado 2 sin HTA maligna

4.1.3. Estudios genéticos

Cuarenta y ocho de los 55 pacientes tenían realizado el estudio genético del complemento (87%) (Tabla 4.1.3.1). De estos 48 pacientes, 16 (33,3%) presentaban una alteración claramente patogénica en los genes candidatos y otros 10 (20,8%) eran portadores de variantes de significado incierto. No hay diferencias en el número de pacientes con variantes patogénicas, variantes de significado incierto o estudio genético normal entre los diferentes grupos de HTA.

Al comparar las características clínicas y bioquímicas en el momento de debut de la enfermedad de aquellos pacientes con alteraciones patogénicas en el estudio genético frente a los que no las presentan se observó que el fracaso renal agudo fue más grave en los primeros, en términos de creatinina sérica y filtrado glomerular, con una tendencia a una mayor necesidad de diálisis aguda (Tabla 4.1.3.2.) Sin embargo, tanto la presión arterial al diagnóstico como la afectación hematológica fueron comparables.

El resultado del estudio genético de cada paciente se detalla en la Tabla 4.1.3.3. especificándose el gen implicado, la categorización genética de la alteración hallada, así como los polimorfismos de riesgo asociados a la enfermedad en los genes MCP (MCPggaac) y CFH (CFH-H3). La funcionalidad de la proteína resultante de un gen mutado también ha sido aclarada según si la proteína mostraba pérdida de función (alteración cualitativa) y/o si la alteración genética causaba una disminución de sus niveles séricos (alteración cuantitativa). En esta tabla también se ha anotado la clasificación de la HTA y si el paciente ha recibido eculizumab como tratamiento del SHUa primario. Solo uno de los pacientes presentaba anticuerpos antiFH. Como puede

observarse, la mayor parte de los pacientes con alteraciones genéticas patogénicas presentaban alteraciones que afectan a un solo gen (*CFH*, *CFI*, *MCP* y *C3*) en heterocigosis. Sin embargo, hasta 5 pacientes mostraban alteraciones combinadas que implicaban a dos genes, también en heterocigosis. Quince de los 22 pacientes (68%) con estudio genético negativo para el hallazgo de alteraciones genéticas patogénicas y/o VSI eran portadores de polimorfismos de riesgo en los genes *MCP* y *CFH* relacionados con la enfermedad.

Tabla 4.1.3.1. Estudios genéticos del complemento por grupo de HTA

Hallazgos estudio genético	Cohorte global (n=48)	PA normal (n= 8)	HTA grado 1 (n= 7)	HTA grado 2 (n= 33)	Grado 2 / HTAM (n= 17)	Grado / No HTAM (n= 18)
Variantes patogénicas, n(%)	16 (33,3)	3 (37,5)	2 (28,6)	11 (33,3)	6 (37,5)	5 (29,4)
VSI, n(%)	10 (20,8)	0	1 (14,3)	9 (27,3)	5 (31,3)	4 (23,5)
Sin hallazgos, n(%)	22 (45,8)	5* (62,5)	4 (57,1)	13 (39,4)	5 (31,3)	8 (47,1)

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, HTAM: hipertensión arterial maligna; PA: presión arterial; VSI: variante de significado incierto

*Un paciente tiene anticuerpos antiFH

Clasificación de la HTA: Normal: PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg; Grado 1: PAS 140-159 mmHg y PAD 90-99 mmHg; Grado 2: PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100 mmHg

Tabla 4.1.3.2. Comparación de características clínicas y bioquímicas en pacientes con alteración genética frente a los no portadores

Características	Variantes patogénicas (n= 16)	No variantes patogénicas (n= 32)	p
Edad ¹ , años	35 (29 – 42)	34 (27 – 43)	0,65
Sexo, varón, n(%)	7 (43,8)	13 (40,6)	0,84
PAS ¹ , mmHg	189 (144 – 213)	174 (151 – 207)	0,56
PAD ¹ , mmHg	100 (88 – 120)	100 (86 – 115)	0,63
Grupo de HTA, n(%)			
PA normal	3 (18,8)	5 (15,6)	0,94
Grado 1	2 (12,5)	5 (15,6)	
Grado 2	11 (68,7)	22 (68,8)	
HTA maligna	6 (37,5)	10 (31,5)	
CrS ¹ , mg/dL	9,9 (8,5 – 13,4)	6,4 (4,2 – 9,3)	0,008
FGe ¹ , ml/min/1.73m ²	5 (4 – 6)	9 (5 – 13)	0,01
Necesidad de diálisis aguda, n(%)	15 (93,8)	21 (70)	0,06
Hemoglobina ¹ , g/dL	7,3 (5,9 – 8,9)	7,7 (6,6 – 9,1)	0,55
Recuento plaquetario ¹ , x10 ³ /μL	71 (50 – 104)	54 (29 – 81)	0,11

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado fórmula MDRD-4 IDMS); HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica;

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

[‡]Incluye solo variantes patogénicas. No tienen estudio genético 4 pacientes del grupo de HTA maligna y 1 paciente del grupo de No HTA maligna

Clasificación de la HTA: Normal: PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg; Grado 1: PAS 140-159 mmHg y PAD 90-99 mmHg; Grado 2: PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥100 mmHg

4.1.3.3. Resultado del estudio genético de cada paciente

ID	Edad	Variante genética	Datos de función	Categorización genética	Polimorfismos de riesgo	Variaciones del número de copias	Auto AntiFH	Grupo de HTA	Ecu
1	52	CFI: c.485G>A; p.Gly162Asp (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTNM	No
2	40	CFI: c.452A>G; p.Asn151Ser (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	PA normal	No
3	36	CFI: c.1450_1454del; p.Leu484Vals*3 (Het)	NR	Patogénica	MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 1 HTA	Sí
4	24	MCP: c.286+2T>G (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Hom)	Normal	ND	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
5	35	MCP: c.186T>A; p.Tyr62* (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het)	Normal	Neg	PA normal	No
6	30	CFH: c.3514G>T; p.Glu1172* (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: ND	ND	ND	Grado 1 HTA	Sí
7	27	CFH: c.3514G>T; p.Glu1172* (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	ND	Grado 2 HTA / No HTAM	No
8	45	CFH: c.3469T>C; p.Trp1157Arg (Het)	FA	Patogénica	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
9	35	C3: c.481C>T; p.Arg161Trp (Het)	FA	Patogénica	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Het)	Normal	ND	Grado 2 HTA/HTAM	No
10	44	Gen híbrido CFH::CFHR1 (Het)	FA	Patogénica	Ninguno	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
11	32	CFH: c.2648C>G; p.Ser883* (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	PA normal	Sí

CAPÍTULO 4. RESULTADOS
Cohorte de SHUa primario

12	34	CFI: c.452A>G; p.Asn151Ser (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Hom)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	No
		MCP: c.307C>T; p.Arg103Trp (Het)	NR	Patogénica					
13	46	CFH: c.172T>G; p.Ser58Ala c-(Het)	FA	Patogénica	MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
		CFH: c.88dup; p.Thr30Asnfs*10 (c- Het)	NR	Patogénica					
14	27	CFH: c.88dup; p.Thr30Asnfs*10 (Het)	NR	Patogénica	MCPggaac: (Hom)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
		MCP: c.623C>T; p.Ile208Tyr (Het)		Patogénica					
15	36	CFI: c.485G>A; p.Gly162Asp (Het)	NR	Patogénica	CFH-H3: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
		C3: c.193A>C, p.Lys65Gln (Het)	FA	Patogénica					
16	29	C3: c.193A>C; p.Lys65Glu (Het)	FA	Patogénica	Ninguno	ND	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
		CFH: c.2655del; p.Arg885Serfs*13 (Het)	NR	Patogénica					
17	50	CFHR2: c.760C>T; p.Arg254* (Het)		VSI	MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
18	29	C3: c.4855A>C; p.Ser1619Arg (Het)		VSI	CFH-H3: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
19	28	ADAMTS13: c.1335delC; p.Phe445Leufs*52 (Het)		VSI	CFH-H3: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí

CAPÍTULO 4. RESULTADOS
Cohorte de SHUa primario

20	39	CFH: c.1148T>C; p.Val383Ala (Het) CFH: c.3668T>A; p.Leu1223Gln (Het) Mismo Alelo	VSI VSI	CFH-H3: (Het) MCPggaac: ND	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	ND	Grado 2 HTA/HTAM	No
21	26	CFHR4: c.697T>A; p.Ser233Thr (Het)	VSI	CFH-H3: (Hom)	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
22	39	Ninguna		Ninguno	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
23	29	Ninguna		CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	PA normal	Sí
24	41	CFH: c.2850G>T; p.Gln950His (Het)	VSI	Ninguno	Del CFHR3-CFHR1 (Het)+ Del CFHR1-CFHR4 (Het)	Neg	Grado 1 HTA	Sí
25	29	CR1: c.2850G>T; p.A495V (Het)	VSI	MCPggaac: (Hom)	Del CFHR3-CFHR1 (Hom)	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
26	35	Ninguna		MCPggaac: (Hom)	Del CFHR3-CFHR1 (Hom)	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
27	60	C3: c.4855A>C; p.Ser1619Arg (Het)	VSI	Ninguno	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
28	22	Gen híbrido CFHR3::CFHR4 (Het)	VSI	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Hom)	Del CFHR1-CFHR4 (Het)	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
29	26	Ninguna		MCPggaac: (Hom)	Del CFHR3-CFHR1 (Hom)	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
30	45	CFH: c.493G>T; p.Asp165Tyr (Het)	VSI	CFH-H3: (Het) MCPggaac: ND	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	ND	Grado 2 HTA/HTAM	No

CAPÍTULO 4. RESULTADOS
Cohorte de SHUa primario

31	29	Ninguna	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Hom)	Normal	Neg	Grado 1 HTA	Sí
32	55	Ninguna	Ninguno	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	ND	Grado 1 HTA	No
33	22	Ninguna	Ninguno	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	No
34	51	Ninguna	Ninguno	Normal	Neg	Grado 2 HTA/HTAM	No
35	39	Ninguna	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Hom)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
36	27	Ninguna	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
37	38	Ninguna	CFH-H3: (Het)	Normal	Neg	PA normal	No
38	19	Ninguna	CFH-H3: (Hom) MCPggaac: (Hom)	Normal	ND	PA normal	No
39	40	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	ND	Grado 2 HTA/HTAM	Sí
40	23	Ninguna	Ninguno	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
41	21	Ninguna	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Grado 1 HTA	No
42	27	Ninguna	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Hom)	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	Sí
43	34	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	PA normal	No

CAPÍTULO 4. RESULTADOS
Cohorte de SHUa primario

44	26	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	PA normal	No
45	33	Ninguna	Ninguno	Normal	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
46	56	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Het)	Neg	Grado 2 HTA / No HTAM	No
47	56	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Normal	ND	Grado 2 HTA / No HTAM	No
48	46	Ninguna	MCPggaac: (Het)	Del CFHR3-CFHR1 (Hom)	Sí	Grado 1 HTA	No

Abreviaturas: Del: delección; Dup: duplicación; FA: función alterada; Het: heterozigosis; Hom: homocigosis; HTA: hipertensión arterial; HTAM: hipertensión arterial maligna; ND: no datos; Neg: negativo; NR: niveles reducidos; VSI: variante de significado incierto

4.1.4. Tratamiento

Tratamiento antihipertensivo

Todos los pacientes con HTA recibieron tratamiento antihipertensivo, basado en inhibidores del SRAA en todos los pacientes menos uno dentro del grupo de HTA maligna (95%) (Ver Tabla 4.1.4.1). El control de la presión arterial conseguido fue aceptable después de un mes desde el diagnóstico del SHUa primario sin hallar diferencias en los tres grupos de presión arterial a lo largo del seguimiento (Figura 4.1.4.).

Cinco de los 55 pacientes recibieron únicamente tratamiento antihipertensivo. Todos ellos se presentaron con una HTA grado 2, cumpliendo en 4 de ellos criterios de HTA maligna. La mediana de creatinina sérica al diagnóstico fue de 8,2 mg/dL (RIQ 4-12 mg/dL), lo que corresponde a un FGe de 7 ml/min/1.73m². Tres de ellos (60%) precisaron diálisis aguda y no consiguieron una recuperación de función renal suficiente como para discontinuar la técnica quedando en diálisis crónica. Los dos restantes obtuvieron respuesta de la enfermedad únicamente con el tratamiento antihipertensivo, si bien el fracaso renal fue más leve (creatinina sérica <4 mg/dL) y quedaron con enfermedad renal crónica G4 (FGe 15-30 ml/min/1.73m²) al final del seguimiento. En relación con el estudio genético, tres de los 5 pacientes tenían realizado el estudio hallándose únicamente una VSI en un caso.

Tabla 4.1.4.1. Tratamiento recibido según el grado de HTA

	Cohorte global (n=55)	PA normal (n=8)	HTA grado 1 (n=7)	HTA grado 2 (n=40)	Grado 2 / HTAM (n=21)	Grado 2 / no HTAM (n=19)
IECA/ARAI, n(%)	42 (76,4)	3 (37,5)	4 (57,1)	35 (87,5) ^a	20 (95,2)	15 (79)
Plasmaféresis, n(%)	48 (87,3)	8 (100)	7 (100)	33 (82,5)	16 (76,2)	17 (89,5)
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa y el inicio de plasmaféresis, días¹	1 (1 – 2)	1 (0 – 1,5)	1 (0 – 1)	2 (1 – 4,5)	1 (1 – 7)	2 (1 – 4)
Respuesta a plasmaféresis, n(%)	12 (21,8)	4 (50)	2 (28,6)	6 (18,2)	2 (12,5)	4 (23,5)
Eculizumab, n(%)	25 (45,5)	2 (25)	4 (57,1)	19 (47,5)	9 (42,9)	10 (52,6)
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa y el inicio de eculizumab, días¹	8 (4 – 17)	6 (4 – 8)	5 (2 – 7)	9 (4 -23)	9 (4 – 17)	13 (7 – 23)
Respuesta a eculizumab, n(%)	19 ^b (76)	2 (100)	2 (50)	15 (79) ^c	6 (66,7) ^c	9 (90) ^c

Abreviaturas: ARAII: antagonista del receptor de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; HTAM: hipertensión arterial maligna; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

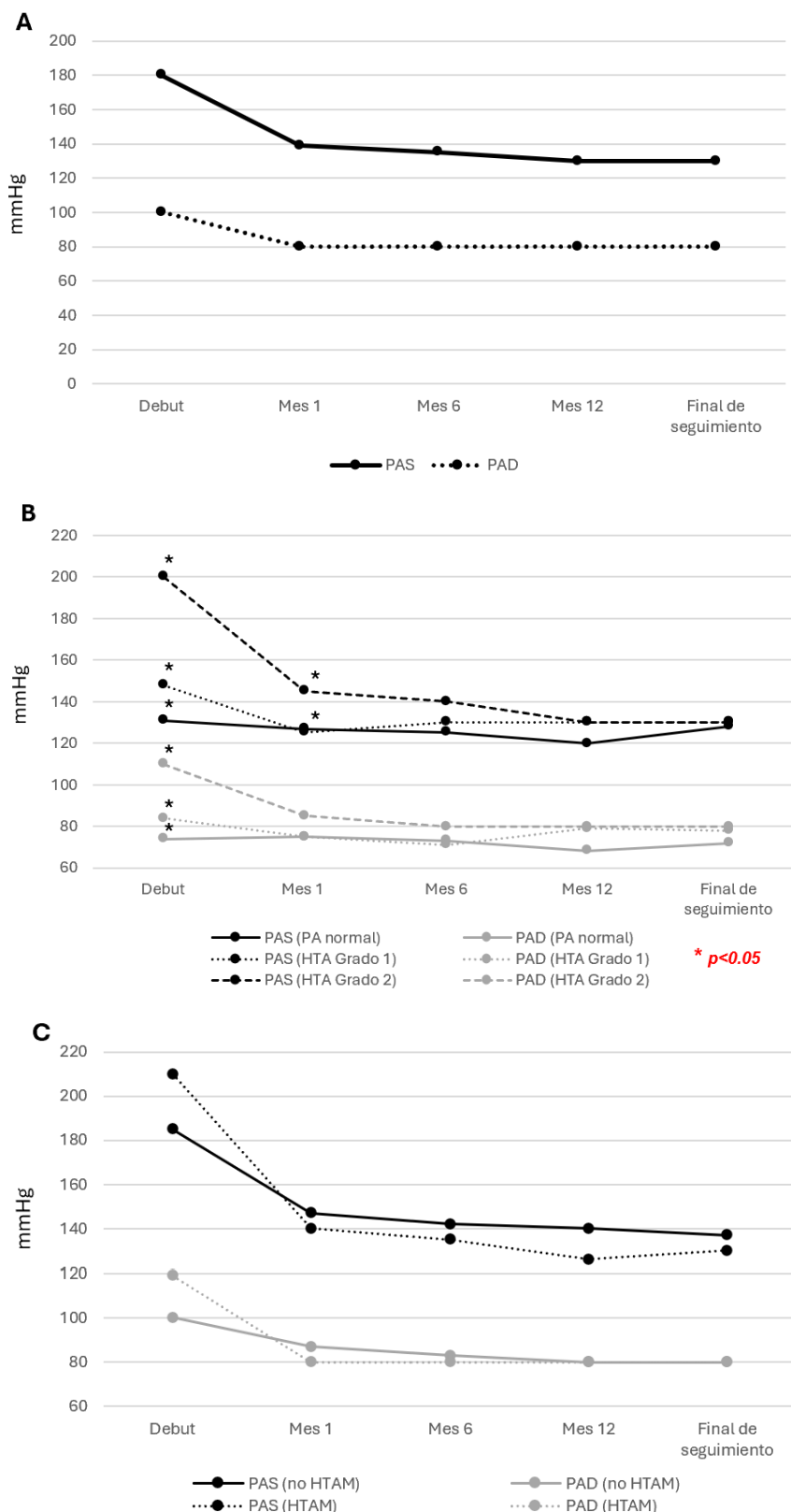
¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

^ap<0,005 comparado con PA normal

^bp<0,001 comparado con respuesta a plasmaféresis

^cp<0,05 comparado con respuesta a plasmaféresis

Figura 4.1.4. Evolución de la presión arterial. A. Cohorte global de SHUa. B. Cohorte de SHUa por grupos de HTA. C. HTA grado 2.



Abreviaturas: HTAM: hipertensión arterial maligna; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

Tratamiento con plasmaféresis

Cuarenta y ocho de los 55 pacientes recibieron tratamiento con plasmaféresis para su SHUa primario (Tabla 4.1.4.1.). La mediana de días desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento fue de 1 día, a pesar de lo cual solo se consiguió respuesta de la enfermedad en 12 pacientes (22%). De los 39 pacientes que requirieron diálisis aguda al debut de la enfermedad únicamente 8 consiguieron salir de diálisis (20%) bajo tratamiento con plasmaféresis. No hubo diferencias en la respuesta a plasmaféresis en los diferentes grupos de HTA.

Al comparar las características al diagnóstico tanto clínicas como bioquímicas e histológicas de los pacientes que obtuvieron respuesta frente a los que no, solo se hallaron diferencias en el grado de FIAT, siendo mayor entre los no respondedores (0% versus 55% de FIAT >25%), y en la presencia de trombos arteriales y/o glomerulares, presentes en una mayor proporción de los pacientes respondedores (100% versus 55%) (Tabla 4.1.4.2).

Tratamiento con eculizumab

Veinticinco pacientes recibieron eculizumab como tratamiento del SHUa primario, 23 de ellos tras no presentar respuesta a plasmaféresis. La mediana de días desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 8 días. Sin embargo, la respuesta tanto hematológica como renal de la enfermedad se alcanzó en dos tercios de los pacientes (76%). De los 25 pacientes que precisaron diálisis aguda en el debut de la enfermedad 15 (75%) pudieron discontinuar la técnica tras recibir eculizumab. No hubo diferencias en la respuesta a eculizumab en los diferentes grupos de HTA (Tabla

4.1.4.1). Una respuesta renal y hematológica se obtuvo en 6 de los 9 pacientes tratados con eculizumab dentro del grupo de pacientes con HTA maligna (67%), comparable a los 13 de 16 pacientes que respondieron en el grupo de no HTA maligna (81%, $p=0,4$) (Tabla 4.1.4.3).

Las características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de la enfermedad fueron comparables en los pacientes que presentaron respuesta frente a los que no. Únicamente se encontraron diferencias significativas en el recuento plaquetario, menor en el grupo respondedor, sin que esto se acompañara de diferencias en otros parámetros hematológicos de la enfermedad (hemoglobina o LDH) (Tabla 4.1.4.4). La respuesta a eculizumab fue independiente de la presencia de alteraciones genéticas patogénicas (Tabla 4.1.4.3).

Tabla 4.1.4.2. Tratamiento con plasmaféresis. Características basales de respondedores y no respondedores

	Todos los pacientes (n= 48)	Respondedores (n= 12)	No respondedores (n= 36)
Edad¹, años	34 (28 – 43)	35 (27 – 45)	34 (29 – 41)
Sexo, varón, n(%)	19 (39,6)	5 (41,7)	14 (38,9)
PAS¹, mmHg	175 (149 – 210)	163 (125 – 188)	177 (156 – 210)
PAD¹, mmHg	100 (86 – 113)	98 (67 – 108)	100 (90 – 117)
HTA maligna, n(%)	16 (33,3)	2 (16,7)	14 (38,9)
CrS¹, mg/dl	7,7 (4,8 – 10,1)	6 (2,9 – 10)	7,9 (5,6 – 10,1)
FGe¹, ml/min/1.73 m²	7 (5 – 12)	9 (4 – 20)	6 (5 – 11)
Diálisis aguda, n(%)	39 (81,3)	8 (66,7)	31 (86,1)
Proteinuria¹, g/día	2 (0,9 – 3,7)	2 (1 – 3,6)	2 (0,4 – 3,9)
Hemoglobina¹, g/dL	7,3 (6,5 – 8,8)	7,8 (6,15 – 9,9)	7,2 (6,5 – 8,5)
Recuento plaquetas¹, 10³/μL	62 (36 – 85)	39 (17 – 86)	67 (44 – 85)
Glomerulosclerosis >25%, n(%)	10 (35,7)	2 (33,3)	8 (36,4)
FIAT >25%, n(%)	12 (42,9)	0 ^{*¥}	12 (54,6) ^{*¥}
Lesiones en “capas de cebolla”, n(%)	14 (50)	2 [¥] (33,3)	12 [¥] (54,6)
Trombos arteriales/glomerulares, n(%)	18 (64,3)	6 ^{*¥} (100)	12 ^{*¥} (54,5)
Variantes patogénicas, n(%)	15 (34,9)	3 (27,3)	12 (37,5)
VSI, n(%)	8 (18,6)	1 (9,1)	7 (21,9)

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado la fórmula MDRD-IDMS4); FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VSI: variante de significado incierto

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

* p<0.05

¥ con respecto al número de pacientes en los que se realizó biopsia renal

^ con respecto al número de pacientes en los que se realizó estudio genético

La biopsia se realizó en 28 pacientes

El estudio genético se realizó en 43 pacientes

Tabla 4.1.4.3. Comparación de respuesta y supervivencia renal entre portadores y no portadores de alteraciones genéticas y entre pacientes con y sin HTA maligna

	Con alteraciones genéticas (n= 16)	Sin alteraciones genéticas (n= 32)	p	HTA maligna (n= 21)	No HTA maligna (n= 34)	p
Plasmaféresis, n(%)	15 (93,8)	28 (87,5)	0,5	16 (76,2)	32 (94,1)	0,053
Respuesta a plasmaféresis, n(%)	3 (20)	8 (28,6)	0,54	2 (12,5)	10 (31,3)	0,16
Eculizumab, n(%)	7 (43,8)	16 (50)	0,68	9 (42,9)	16 (47,1)	0,76
Respuesta a eculizumab, n(%)	6 (85,7)	12 (75)	0,57	6 (66,7)	13 (81,3)	0,41
Supervivencia renal a 1 año, n(%)	63	71	0,88	50	77	0,12
Supervivencia renal a 3 años, n(%)	63	71	0,13	50	77	0,16
Supervivencia renal a 5 años, n(%)	54	71	0,26	50	71	0,33

Se ha considerado alteración genética solo a los cambios claramente patogénicos

Tabla 4.1.4.4. Tratamiento con eculizumab. Características basales de respondedores y no respondedores

	Todos los pacientes (n= 25)	Respondedores (n= 19)	No respondedores (n= 6)
Edad ¹ , años	32 (29 – 39)	33 (29 – 33)	28 (27 – 36)
Sexo, varón, n(%)	11 (44)	7 (36,8)	4 (66,7)
PAS ¹ , mmHg	173 (160 – 200)	179 (164 – 200)	165 (150 – 173)
PAD ¹ , mmHg	100 (90 – 108)	100 (95 – 108)	95 (90 – 110)
HTA maligna, n(%)	9 (36)	6 (31,6)	3 (50)
CrS ¹ , mg/dl	7,6 (4,6 – 10)	7,2 (4,6 – 10,2)	8,3 (4,3 – 10)
FGe ¹ , ml/min/1.73 m ²	7 (5 – 11)	6 (5 – 11)	8 (6 – 12)
Diálisis aguda, n(%)	20 (80)	15 (79)	5 (83,3)
Proteinuria ¹ , g/día	1,5 (0,8 – 3,6)	1,6 (0,8 – 3,6)	0,9 (0,7 – 2,5)
Hemoglobina ¹ , g/dL	7,2 (6,4 – 8,7)	7,2 (6,2 – 8,8)	7,5 (7 – 7,8)
Recuento plaquetas ¹ , 10 ³ /μL	67 (44 – 76)	61* (43 – 75)	85* (70 – 102)
Glomerulosclerosis >25%, n(%)	4 (26,7)	3 [‡] (25)	1 [‡] (33,3)
FIAT >25%, n(%)	8 (53,3)	7 [‡] (58,3)	1 [‡] (33,3)
Lesiones en “capas de cebolla”, n(%)	8 (53,3)	7 [‡] (58,3)	1 [‡] (33,3)
Trombos arteriales/glomerulares, n(%)	7 (46,7)	5 [‡] (41,7)	2 [‡] (66,7)
Variantes patogénicas, n(%)	7 (30,4)	6 [^] (33,1)	1 [^] (20)
VSI, n(%)	7 (30,4)	5 [^] (27,8)	2 [^] (40)

Abreviaturas: CrS: creatinine sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado la fórmula MDRD-IDMS4); FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VSI: variante de significado incierto

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

* p<0.05

[‡] con respecto al número de pacientes en los que se realizó biopsia renal

[^] con respecto al número de pacientes en los que se realizó estudio genético

La biopsia renal se realizó en 15 pacientes

El estudio genético se realizó en 23 pacientes

4.1.5. Respuesta renal y hematológica. Supervivencia renal

La respuesta renal fue claramente superior bajo tratamiento con eculizumab comparado con el tratamiento con plasmaféresis en la cohorte global (76% versus 22%, respectivamente; $p < 0,001$). Esta diferencia también se observó en el grupo de HTA grado 2 (79% versus 18%, $p < 0,05$) e incluso en el grupo de HTA maligna (67% versus 13%, $p < 0,05$) (Tabla 4.1.4.1 y Tabla 4.1.4.3). Esto ocurrió a pesar de que las características basales en la presentación de la enfermedad fueron comparables (Tabla 4.1.5.1).

Tabla 4.1.5.1. Características basales de pacientes tratados y no tratados con eculizumab

	Tratados con eculizumab (n= 25)	No tratados con eculizumab (n= 30)	p
Edad ¹ , años	33 (29 – 39)	37 (27 – 46)	0,31
Sexo, varón, n(%)	11 (44)	13 (43,3)	0,96
PAS ¹ , mmHg	173 (160 – 200)	190 (152 – 220)	0,2
PAD ¹ , mmHg	100 (90 – 108)	110 (84 – 120)	0,17
HTA maligna, n(%)	9 (36)	12 (40)	0,76
CrS ¹ , mg/dl	7,6 (4,6 – 10)	8,6 (5 – 10,6)	0,77
FGe ¹ , ml/min/1.73 m ²	7 (5 – 11)	6 (4 – 12)	0,65
Diálisis aguda, n(%)	20 (80)	24 (80)	1
Hemoglobina ¹ , g/dL	7,2 (6,4 – 8,7)	7,4 (6,5 – 9,1)	0,66
Recuento plaquetas ¹ , 10 ³ /μL	67 (44 – 76)	70 (35 – 105)	0,65
Histología, n(%)			
Glomerulosclerosis >25%, n(%)	4 (26,7)	9 (50)	0,17
FIAT >25%, n(%)	8 (53,3)	7 (38,9)	0,41
Lesiones en “capas de cebolla”, n(%)	8 (53,3)	10 (55,6)	0,9
Trombos arteriales/glomerulares, n(%)	7 (46,7)	15 (83,3)	0,03
Variantes patogénicas, n(%)	7 [^] (30,4)	9 [^] (36)	0,68

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado la fórmula MDRD-IDMS4); FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

[^] con respecto al número de pacientes que se había realizado estudio genético

En el análisis multivariante recibir eculizumab tuvo un efecto protector para la llegada a ERCT, así como confería una mayor probabilidad de presentar respuesta renal y hematológica. Por el contrario, la necesidad de diálisis aguda en el momento del diagnóstico disminuiría la probabilidad de conseguir respuesta renal y hematológica, y la glomeruloesclerosis >25% resultó el único factor de riesgo de necesidad de terapia renal sustitutiva (Tabla 4.1.5.2).

La supervivencia renal de la cohorte de SHUa primario fue 67%, 67% y 63% a 1, 3 y 5 años respectivamente, sin diferencias significativas entre los diferentes grados de HTA (75%, 71% y 65% a 1 año; 75%, 71% y 65% a 3 años; y 75%, 71% y 59% a 5 años en el grupo de PA normal, Grado 1 y Grado 2 de HTA, respectivamente) (Figura 4.1.5.1).

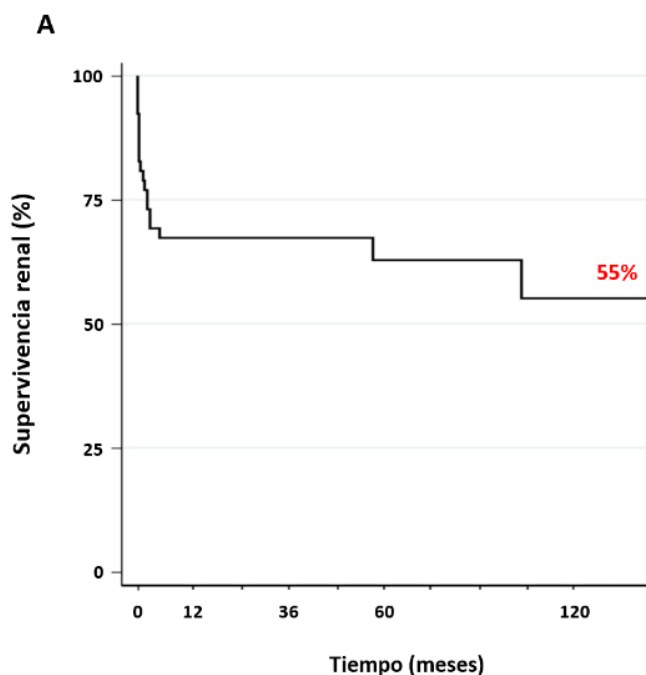
Sin embargo, la supervivencia renal fue significativamente mayor en los pacientes tratados con eculizumab (83% a 1, 3 y 5 años) frente a los que no lo recibieron (53% a 1 y 3 años y 48% a 5 años; $p= 0,01$) como puede observarse en la Figura 4.1.5.2.A. Y esto se confirma también para el grupo de HTA más grave (83% a 1, 3 y 5 años en el grupo de eculizumab frente a 47%, 47% y 39% a 1, 3 y 5 años, respectivamente en el grupo que no recibió eculizumab; $p= 0,01$) (Figura 4.1.5.2.B).

Tabla 4.1.5.2. Análisis univariante y multivariante de factores predictores de respuesta y necesidad de diálisis crónica

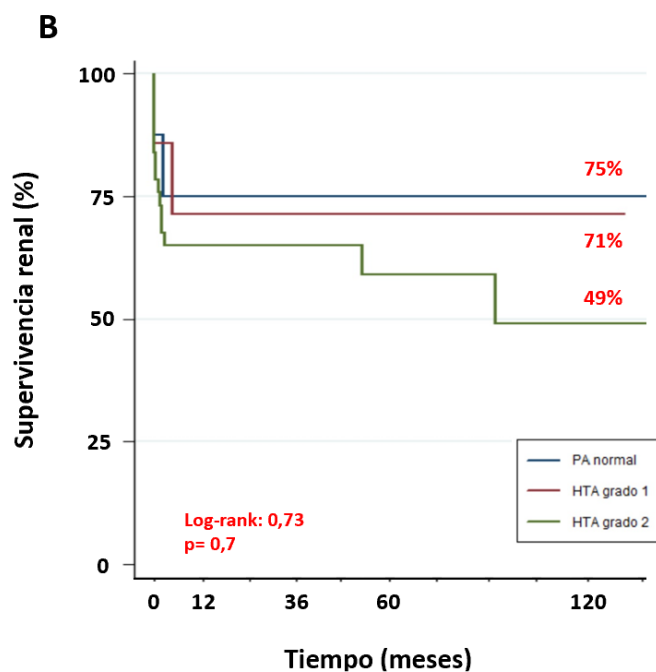
Variables	Respuesta renal y hematológica						Necesidad de diálisis crónica					
	Univariante			Multivariante			Univariante			Multivariante		
	HR	95% IC	Valor p	HR	95% IC	Valor p	HR	95% IC	Valor p	HR	95% IC	Valor p
Edad, años	0,99	0,95 – 1,02	0,34				0,9	0,36 – 2,30	0,84			
Sexo, varón	1,47	0,69 – 3,14	0,32				0,7	0,29 – 1,73	0,45			
PAS, mmHg	0,75	0,35 – 1,60	0,46				1,01	0,99 – 1,02	0,054			
PAD, mmHg	0,99	0,98 – 1	0,17				1,01	0,99 – 1,04	0,054			
HTA maligna	1,56	0,72 – 3,4	0,26				2,27	0,91 – 5,68	0,08	1,13	0,33 – 3,86	0,81
Creatinina sérica, mg/dL	0,97	0,87 – 1,07	0,53				1,15	1,04 – 1,26	0,005	1,18	0,86 – 1,59	0,28
FGe, ml/min/1.73m ²	1,05	0,99 – 1,11	0,053				0,85	0,74 – 0,98	0,02	1,05	0,73 – 1,51	0,79
Diálisis aguda	0,51	0,24 – 1,09	0,08	0,04	0,01 – 0,34	0,003	6,01	0,83 – 14,9	0,08			
Plasmaféresis	0,16	0,02 – 0,96	0,045	0,66	0,12 – 3,78	0,64	0,77	0,17 – 3,46	0,73			
Eculizumab	2,95	1,25 – 6,9	0,013	4,84	1,6 – 16,8	0,011	0,26	0,08 – 0,8	0,018	0,09	0,01 – 0,67	0,02
Glomerulosclerosis >25%	2,09	0,7 – 6,26	0,19	2,09	0,74 – 6,03	0,21	6,54	2,0 – 21,5	0,002	7,10	1,87 – 27,0	0,001
FIAT >25%	1,39	0,81 – 2,41	0,23	0,97	0,52 – 1,82	0,93	1,54	0,86 – 2,75	0,15			
Lesiones en “capas de cebolla”	2,84	0,92 – 8,81	0,07	0,81	0,51 – 3,42	0,58	1,65	0,54 – 5,05	0,38			
Trombos arteriales/glomerulares	0,36	0,12 – 1,05	0,06				1,25	0,38 – 4,07	0,71	0,18	0,03 – 1,0	0,051
Alteración genética	1,16	0,77 – 1,74	0,72				0,87	0,49 – 1,55	0,64			

Abreviaturas: FGe: filtrado glomerular estimado (se ha empleado la fórmula MDRD-IDSM4), FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

Figura 4.1.5.1. A. Supervivencia renal de la cohorte de SHUa primario. B. Supervivencia renal en los diferentes grupos de HTA

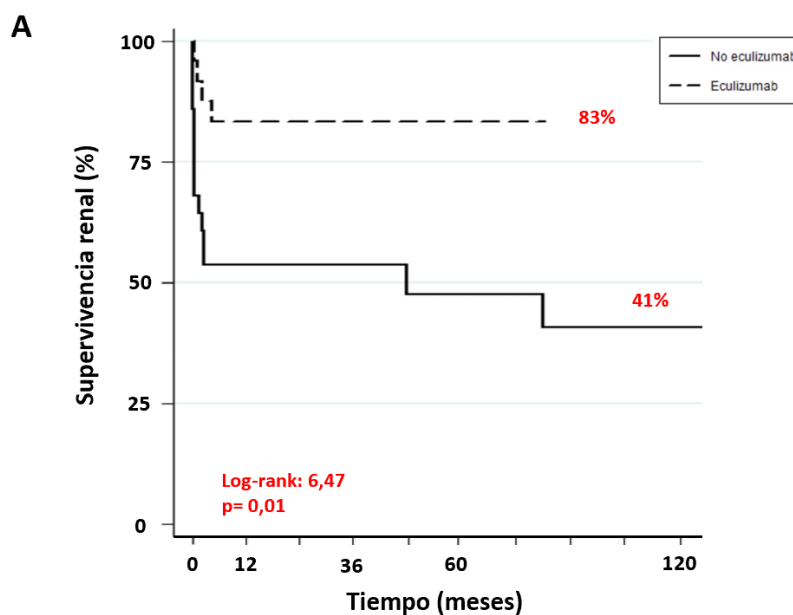


Pacientes en riesgo					
Cohorte global	55	32	19	12	5

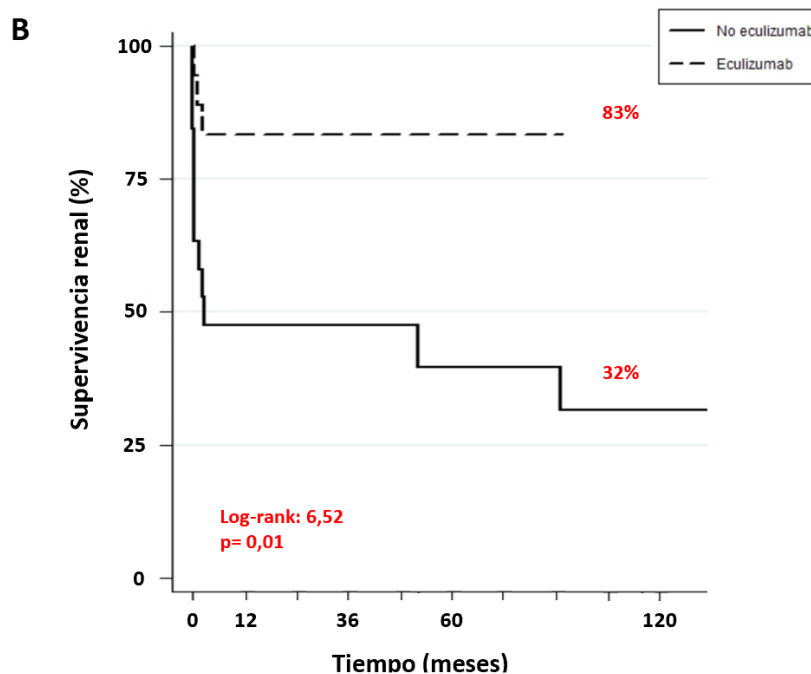


Pacientes en riesgo					
PA normal	8	6	4	2	2
HTA grado 1	7	4	3	3	1
HTA grado 2	40	24	14	9	5

Figura 4.1.5.2. A. Supervivencia renal de la cohorte de SHUa primario que recibió eculizumab frente a los que no. B. Supervivencia renal en el grupo de HTA grado 2 que recibió eculizumab frente a los que no



Pacientes en riesgo					
Eculizumab	25	19	8	5	
No eculizumab	30	14	12	8	5



Pacientes en riesgo					
Eculizumab	19	16	7	6	1
No eculizumab	21	8	8	8	4

4.2. Cohorte de Hipertensión Arterial Maligna

4.2.1. Etiologías de la HTA maligna

Se incluyeron un total de 199 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

La etiología más frecuente hallada fue la hipertensión arterial esencial o primaria en 87 (43,7%), seguida de las enfermedades glomerulares en 33 de los 199 pacientes (16,6%) y del SHUa primario (26, 13%). La causa menos frecuente de HTA maligna en la muestra de estudio fueron las causas endocrinológicas, como se observa en la Figura 4.2.1.

Dentro del subgrupo de pacientes con diagnóstico de enfermedad glomerular, la glomerulopatía más prevalente fue la nefropatía IgA (26 de los 33 pacientes), seguida de la nefropatía diabética en 4. La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) en uno de los casos fue una forma colapsante y estaba asociada a una infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin tratamiento, y en el otro se puso en relación con un haplotipo de riesgo en homocigosis en el gen *APOL1* que además tenía depósito exclusivo de C3 en la inmunofluorescencia. El paciente con diagnóstico de GNMP-IC presentó la enfermedad secundaria a un síndrome linfoproliferativo.

Dentro de la cohorte global, diecinueve pacientes (9.5%) presentaron HTA maligna en relación con una estenosis de la arteria renal (HTA vasculorrenal).

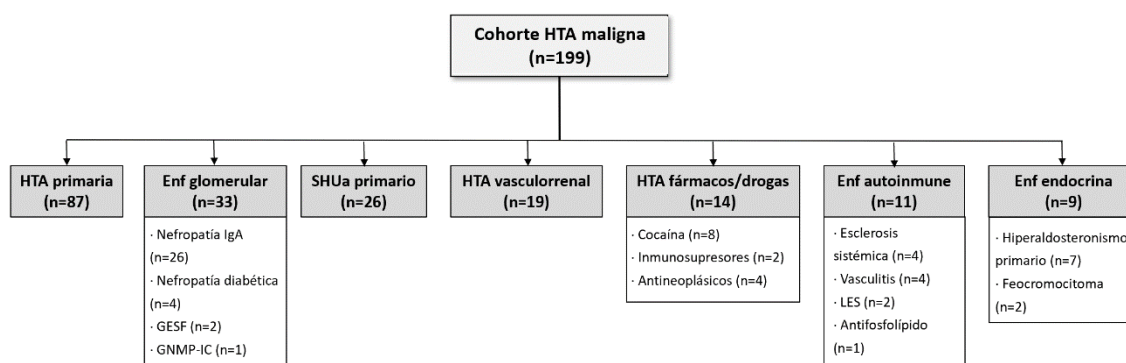
El tóxico más relacionado con HTA maligna en nuestra cohorte fue la cocaína, que resultó el desencadenante en 8 de los 14 pacientes con HTA asociada a

fármacos/drogas. De los pacientes que presentaron HTA maligna relacionada con el tratamiento inmunosupresor, uno se encontraba en tratamiento con ciclosporina (inhibidor de la calcineurina [ICN]) y otro en terapia combinada tacrolimus/everolimus (ICN e inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos o imTOR, respectivamente). En relación con los 4 pacientes que desarrollaron una HTA maligna en el seno de su tratamiento oncológico, dos de ellos se encontraban en tratamiento con gemcitabina, uno recibía ruxolitinib (inhibidor de las quinasas asociadas a Janus o JAK quinasas) y otro sunitinib (inhibidor de los receptores de tirosina kinasa).

Cuatro de los 11 pacientes con una enfermedad autoinmune tenían un diagnóstico de esclerosis sistémica. De los 4 pacientes con vasculitis, dos de ellos eran vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA, uno tenía una poliarteritis nodosa y el último, un probable Behçet. Dos pacientes mostraban una nefritis lúpica clase IV en la biopsia y el restante un síndrome antifosfolípido primario.

En cuanto al subgrupo de pacientes con diagnóstico de enfermedad endocrinológica, la mayoría (7 de 9) fueron diagnosticados de un hiperaldosteronismo

Figura 4.2.1. Etiologías de la HTA maligna



Abreviaturas: Enf.: enfermedad; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; GNMP-IC: glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos; HTA: hipertensión arterial, LES: lupus eritematoso sistémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

4.2.2. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico (perfil de paciente en cada grupo etiológico)

Características clínicas y bioquímicas al diagnóstico

Los 87 pacientes con diagnóstico de HTA primaria o esencial (Tabla 4.2.2) eran mayoritariamente varones y de edad más avanzada (mediana 47 años), con diagnóstico previo de HTA esencial en algo más de la mitad. En cuanto a la clínica renal, el grado de fracaso renal fue moderado (creatinina sérica de 2,7 mg/dL) con necesidad de terapia renal sustitutiva en una baja proporción de pacientes (12%), proteinuria escasa (0,4 g/día) y microhematuria solo en el 11%. Únicamente 2 pacientes presentaron datos de AHMA a nivel de sangre periférica.

Los 33 pacientes con diagnóstico de enfermedad glomerular (Tabla 4.2.2) eran predominantemente varones jóvenes (38 años) y algo menos de la mitad tenían diagnóstico previo de HTA esencial conocida. La principal enfermedad glomerular diagnosticada en la biopsia renal fue la nefropatía IgA (79%). Los parámetros de enfermedad renal mostraron un daño renal grave con una mediana de creatinina sérica de 4,8 mg/dL y con necesidad de inicio de diálisis de forma urgente en 14 de los 33 pacientes (42%). La proteinuria fue superior a 1 g/día en más del 75% de ellos con presencia de microhematuria en más del 80%. El 12% de los pacientes presentaban datos de AHMA (todos con diagnóstico de nefropatía IgA).

Los 19 pacientes con HTA vasculorrenal (Tabla 4.2.2) eran principalmente varones de edad más avanzada (mediana de edad de 50 años). Las cifras de presión arterial al diagnóstico fueron muy elevadas (215/132 mmHg), presentando edema de papila casi

la mitad de ellos (47%). La afectación renal fue leve con una mediana de creatinina sérica de 1,7 mg/dL al diagnóstico y necesidad de diálisis aguda en un único paciente. La proteinuria fue menor 1 g/día en el 90% de los casos y la evidencia de hematíes en orina solo se demostró en 3 pacientes. Ningún paciente presentó datos de MAT.

Los 26 pacientes con diagnóstico de síndrome hemolítico urémico atípico primario (Tabla 4.2.2) eran jóvenes y varones en una proporción de 1:0,6 con respecto a las mujeres. La afectación renal fue grave y se manifestó como un fracaso renal agudo en todos los casos con una mediana de creatinina sérica de 7,8 g/dL con necesidad de diálisis aguda en una elevada proporción de los casos (73%). La mediana de proteinuria fue de 1,9 g/día y hasta el 84% de los pacientes asoció microhematuria. Todos los pacientes excepto 2 asociaban datos de AHMA, con una mediana de hemoglobina de 8,3 g/dL, recuento plaquetario 91 000/ μ L y LDH 920 U/L. Así mismo, seis de los 19 pacientes en los que había determinación de factores del complemento, presentaban hipocomplementemia C3.

Los 14 pacientes con diagnóstico de HTA inducida por drogas o fármacos (Tabla 4.2.2) eran de edad más avanzada (mediana de 49 años). Un gran número de pacientes tenía ya un diagnóstico previo de HTA esencial (79%). En cuanto a la manifestación renal, el deterioro de función renal fue moderado (mediana de creatinina fue de 2,6 mg/dL), con necesidad de terapia renal sustitutiva de forma aguda en 2 casos. El 50% de los pacientes presentaron una proteinuria <1 g/día, y 1 de cada 2 asociaba además microhematuria. Seis de los 14 pacientes presentaron datos bioquímicos de AHMA.

Los 11 pacientes con diagnóstico de enfermedad sistémica (Tabla 4.2.2) eran en su mayoría mujeres de mediana edad (49 años), y menos del 30% con un diagnóstico

previo de HTA. Las enfermedades sistémicas más frecuentemente halladas fueron 4 casos de esclerosis sistémica o esclerodermia y otros 4 de vasculitis siendo 3 asociadas a ANCA y otro una enfermedad de Behçet. La enfermedad renal se manifestó con un fracaso renal agudo leve-moderado (mediana de creatinina sérica de 1,9 mg/dL), con necesidad de diálisis urgente en 2 de los casos. La proteinuria en la mayor parte de los pacientes fue baja (0,5 g/día), aunque un 25% de los pacientes presentaba proteinuria en rango nefrótico, y algo más de la mitad mostraba microhematuria en el sedimento urinario. Cuatro pacientes asociaron datos de MAT.

Los 9 pacientes con diagnóstico de enfermedad endocrinológica (Tabla 4.2.2) eran fundamentalmente varones de mediana edad (46 años) y con diagnóstico previo de HTA en 2 de cada 3. La enfermedad endocrinológica más frecuentemente diagnosticada fue el hiperaldosteronismo primario (7 de los 9 pacientes). La afectación renal fue leve, con una mediana de creatinina sérica de 1,8 mg/dL con necesidad de diálisis aguda únicamente en 1 caso. La proteinuria fue menor de 1g/día en el 75% de los pacientes y solo un paciente presentó hematuria en el sedimento. Ningún paciente asoció datos de MAT.

Características histológicas al diagnóstico

De la cohorte total de 199 pacientes, se realizó biopsia renal a 88 pacientes (44%). No se realizó ninguna biopsia en el grupo de HTA vasculorrenal y solo se realizó 1 biopsia en el grupo de enfermedades endocrinológicas.

En el grupo de HTA esencial o primaria se realizó biopsia renal a 26 pacientes. Estos presentaron un mayor fracaso renal, con una creatinina sérica en los pacientes con biopsia de 5,1 mg/dL (3,3 - 7,9), frente a 2 mg/dL (1,1 - 4 mg/dL) en los pacientes no biopsiados ($p < 0,0001$); así como un mayor grado de proteinuria de 24 horas con 1,2 g/día (0,4 - 2,3 g/día) en los pacientes biopsiados frente a 0,3 g/día (0,2 - 0,7 g/día) en los no biopsiados ($p = 0,04$); y una mayor proporción de pacientes con hematuria en el sedimento urinario (30% versus 3%, biopsiados - no biopsiados, respectivamente; $p = 0,001$). En relación con los hallazgos, la mayor parte de los pacientes tenía a una glomeruloesclerosis leve, aunque uno de cada 3 pacientes presentaba ya una FIAT grave. La descripción de capas de cebolla fue frecuente, hallándose hasta en la mitad de las muestras. Llamativamente, cinco pacientes presentaban trombos arteriales, y de estos, en dos además se evidenciaron trombos glomerulares. Solo un paciente, con trombos arteriolares, pero no glomerulares, presentó datos de AHMA en sangre periférica. Estos 5 pacientes presentaron una enfermedad renal más grave al diagnóstico con una mediana de creatinina sérica de 4,3 mg/dL (3,6 - 8,2 mg/dL), con necesidad de diálisis aguda en 2 de los 5 pacientes (40%).

Los 25 pacientes con enfermedad glomerular que fueron biopsiados al diagnóstico de la HTA maligna presentaban un importante daño crónico a nivel glomerular (30% glomeruloesclerosis moderada y 48% glomeruloesclerosis grave) y a

nivel tubulointersticial (30% FIAT moderada y 56% FIAT grave). Las lesiones atribuidas a daño endotelial en la HTA maligna (necrosis fibrinoide y capas cebolla) no fueron halladas con frecuencia. En 3 pacientes se describía la presencia de trombos arteriolares, uno de los cuales además tenía trombos glomerulares.

A pesar del potencial riesgo de sangrado por la trombopenia, 22 de los 26 pacientes con diagnóstico de SHUa primario fueron biopsiados (84%). Mostraron una lesión glomerular crónica al menos moderada en algo más de la mitad de los pacientes y una lesión tubulointersticial de la misma intensidad en el 70% de los casos. Los hallazgos de lesión endotelial en forma de necrosis fibrinoide (la menos frecuente) o capas de cebolla, y/o hallazgos de MAT estaban presentes en todos los pacientes.

Los pacientes con HTA inducida por fármacos/drogas presentaron menor daño crónico a nivel histológico. Sin embargo, en relación con lesiones de daño endotelial o microangiopatía trombótica, todos los pacientes mostraban alguna evidencia histológica: necrosis fibrinoide 2/6, capas de cebolla 4 de los 6, trombos glomerulares 2/6 y arteriolares la mitad.

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad sistémica que disponen de biopsia renal (8 de 11, 73%) mostraban a nivel histológico datos leves de afectación crónica tanto a nivel glomerular como a nivel tubulointersticial. Las lesiones endoteliales solo fueron evidentes en los 3 casos de esclerodermia, el paciente con SAF y en una vasculitis ANCA.

Se realizó una biopsia renal a un paciente con hiperaldosteronismo primario por las características de la afectación renal (creatinina sérica 3,4 g/dL, proteinuria de 1,3

g/día y microhematuria). Sin embargo, a nivel histológico no se demostró ningún daño orientativo de enfermedad glomerular.

Comparación de características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico por grupos etiológicos

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad glomerular y SHUa primario fueron significativamente más jóvenes que los del resto de grupos (Tabla 4.2.2). El grado de fracaso renal agudo, medido por niveles de creatinina sérica y por filtrado glomerular estimado, fue más grave en el SHUa primario seguido de las enfermedades glomerulares. Relacionado con esto, también fue mayor la proporción de pacientes que necesitaron diálisis aguda en los grupos de SHUa primario (73%) y enfermedades glomerulares (42%) en el momento del diagnóstico frente al resto de grupos etiológicos. Además, la proteinuria y la presencia de hematuria en el sedimento urinario, también fueron significativamente más frecuentes en estos dos grupos. A pesar de tener unas cifras tensionales comparables en el momento del diagnóstico, la presencia de MAT fue claramente superior en el grupo de SHUa primario (92%), seguido de la HTA inducida por drogas/fármacos (43%), las enfermedades sistémicas (36%) y las enfermedades glomerulares (12%).

A nivel histológico, las enfermedades glomerulares mostraban un mayor daño crónico tanto a nivel glomerular como tubulointersticial, aunque este último sin significación estadística. Sin embargo, las lesiones más habituales en la HTA maligna, como son las capas de cebolla o la necrosis fibrinoide a nivel arteriolar, fueron poco frecuentes en este grupo. En global, las capas de cebollas se describieron más habitualmente que las lesiones de necrosis fibrinoide. El daño histológico relacionado

con la MAT, es decir, la presencia de trombos a nivel arteriolar y glomerular, fue significativamente más frecuente en el grupo de SHUa primario que en el resto de grupos etiológicos, reflejo de la anemia hemolítica microangiopática en sangre periférica que también se observa en una mayor proporción de pacientes en este grupo con respecto al resto.

Tabla 4.2.2. Comparación de características clínicas, bioquímicas e histológicas basales entre grupos etiológicos

Variable	Cohorte global (n=199)	HTA primaria (n= 87)	Enfermedad glomerular (n= 33)	HTA vasculorrenal (n= 19)	SHUa primario (n= 26)	HTA inducida drogas/fármacos (n= 14)	Enfermedades sistémicas (n= 11)	Enfermedades endocrinas (n= 9)
Edad, años ¹	45 (38 - 53)	48 (41 - 55)	39 (31-44) ^b	50 (42-68)	38 (29 - 44) ^b	49 (40-53)	49 (42-51)	48 (41-55)
Sexo varón, n(%)	142 (71,4)	67 (77)	25 (75,8)	16 (84,2)	16 (61,5)	8 (57,1)	4 (36,4)	6 (66,7)
PAS, mmHg ¹	213 (200 - 231)	212 (200 - 230)	206 (190-230)	215 (200-235)	218 (200 - 240)	200 (180-230)	226 (220-240)	220 (213-250)
PAD, mmHg ¹	120 (112 - 140)	120 (110 - 140)	120 (114-140)	132 (115-143)	130 (117 - 143)	112 (100-130)	120 (110-152)	130 (120-154)
CrS, mg/dl ¹	3,6 (1,7 - 6,2)	2,7 (1,4 - 5,1)	4,8 (3,6-8,4) ^c	1,7 (1,1-3,2)	7,8 (5,2 - 11,2) ^d	2,6 (1,7-4,9)	1,9 (1,5-6,7)	1,8 (1,2-2,3)
FGe, ml/min/1.73m ² ¹	19 (9 - 40)	24 (12 - 52)	11 (7-20) ^c	38 (21-66)	7 (5 - 10) ^d	23 (12-32)	29 (6-43)	38 (26-64)
Necesidad de diálisis aguda, n(%)	50 (25,1)	11 (12,6)	14 (42,4) ^b	1 (5,3)	19 (73,1) ^d	2 (14,3)	2 (18,2)	1 (11,1)
Proteinuria, g/día ¹	0,7 (0,3 - 2,0)	0,4 (0,2 - 1,2)	2,0 (1,3 - 5,2) ^e	0,3 (0,2-0,8)	1,9 (0,8 - 2,4) ^b	0,8 (0,2-1,7)	0,5 (0,3-6,9)	0,5 (0,2-1,3)
Presencia de hematuria, n(%)	76 (38,4)	10 (11,3)	28 (84,9) ^c	3 (15,8)	22 (84,6) ^c	7 (50)	6 (54,6)	1 (11,1)
Presencia de MAT, n(%)	40 (20,1)	2 (2,3)	4 (12,1)	0 (0)	24 (92,3) ^f	6 (42,9) ^g	4 (36,4) ^g	0 (0)
Glomeruloesclerosis >25%, n(%)	42 (50)	10 (38,5)	18 (78,3) ⁱ	NA	12 (57,1)	1 (16,7)	1 (12,5)	NA
FIAT >25%, n(%)	53 (63,9)	13 (50)	20 (87)	NA	14 (70)	3 (50)	3 (37,5)	NA
Necrosis fibrinoide, n(%)	22 (26,2)	10 (38,5)	4 (17,4)	NA	5 (23,8)	2 (33,3)	1 (12,5)	NA
Capas de cebolla, n(%)	41 (49,4)	14 (53,9)	7 (30,4)	NA	12 (57,1)	4 (66,7)	4 (57,1)	NA
Trombos glomerulares, n(%)	20 (23,8)	3 (11,5)	2 (8,7)	NA	11 (52,4) ^h	2 (33,3)	2 (25)	NA
Trombos arterioloares, n(%)	25 (29,8)	5 (19,2)	3 (13)	NA	12 (57,1) ^h	3 (50)	2 (25)	NA

CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado por MDRD-4; FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; HTA: hipertensión arterial; MAT: microangiopatía trombótica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75)

^bp < 0,05 comparado con HTA primaria e HTA vasculorrenal.

^cp < 0,05 comparada con HTA primaria, HTA vasculorrenal y Enfermedades endocrinas.

^dp < 0,05 comparada con HTA primaria, HTA vasculorrenal, HTA inducida por drogas/fármacos, Enfermedades sistémicas y Enfermedades endocrinas.

^ep < 0,01 comparada con HTA primaria, HTA vasculorrenal, HTA inducida por drogas/fármacos y Enfermedades endocrinas.

^fp < 0,01 comparada con HTA primaria, Enfermedades glomerulares, HTA vasculorrenal, HTA inducida por drogas/fármacos, Enfermedades sistémicas y Enfermedades endocrinas

^gp < 0,05 comparada con HTA primaria, Enfermedades glomerulares, HTA vasculorrenal y Enfermedades endocrinas.

^hp < 0,05 comparada con HTA primaria y Enfermedades glomerulares

ⁱp < 0,05 comparada con HTA primaria y Enfermedades sistémicas

4.2.3. Tratamientos empleados

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bien en forma de IECA o ARAlI, fueron empleados en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de HTA maligna (86%) independientemente de la causa de esta (Tabla 4.2.3.1). Los antialdosterónicos, como espironolactona o eplerenona, también fueron empleados, sobre todo en los pacientes con endocrinopatías (hiperaldosteronismo primario). Más de la mitad de los pacientes precisó 3 o más fármacos para conseguir un adecuado control de presión arterial, siendo este número discretamente mayor en los pacientes con diagnóstico de SHUa ($p=0,07$ al compararlo con el grupo de HTA vasculorrenal)

En la Tabla 4.2.3.2. se resumen los tratamientos específicos que recibieron los pacientes en relación con la causa de su HTA maligna. Los 3 pacientes con enfermedad glomerular que recibieron plasmaféresis tenían datos de MAT en el momento del diagnóstico. Además, uno de ellos recibió eculizumab.

En el grupo de SHUa primario, cuatro de los 13 pacientes que recibieron plasmaféresis también fueron tratados con eculizumab. Los 9 pacientes restantes que no recibieron eculizumab fueron tratados con plasmaféresis por haber sido el diagnóstico de SHUa primario en un período previo a la aprobación de eculizumab para el tratamiento de la enfermedad (antes de 2014). Ninguno de los pacientes que recibió tratamiento inmunosupresor (corticoides, rituximab, vincristina) presentaba anticuerpos frente al factor H (antiFH).

En el grupo de HTA inducida por fármacos/drogas, dos de los 3 pacientes que fueron tratados con plasmaféresis presentaban datos de AHMA al momento del diagnóstico, así como el único paciente tratado con eculizumab.

El tratamiento de las enfermedades sistémicas fue el empleado habitualmente en la enfermedad autoinmune de base. Un caso de esclerosis sistémica recibió plasmaféresis y otro eculizumab al asociar datos de MAT. El caso de vasculitis asociado a ANCA que recibió plasmaféresis, además de presentar un fracaso renal agudo con creatinina sérica $>5,7$ mg/dL (corte establecido en ese momento para la asociación de plasmaféresis a la terapia inmunosupresora de inducción), también tenía datos de AHMA.

La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario se controlaron con tratamiento médico (uso de antialdosterónicos), aunque en dos casos fue preciso realizar suprarrenalectomía y en otro una ablación por radiofrecuencia. Los dos pacientes con diagnóstico de feocromocitoma fueron tratados quirúrgicamente.

Tabla 4.2.3.1. Tratamiento antihipertensivo empleado

Variable	Cohorte global (n=199)	HTA primaria (n= 87)	Enfermedad glomerular (n= 33)	HTA vasculorrenal (n= 19)	SHUa primario (n= 26)	HTA inducida drogas/fármaco s (n= 14)	Enfermedades sistémicas (n= 11)	Enfermedades endocrinas (n= 9)
Inhibidores del SRAA, n(%)	171 (85,9)	77 (88,5)	28 (84,8)	16 (84,2)	22 (84,6)	11 (78,6)	10 (90,9)	7 (77,8)
Antialdosterónicos, n(%)	17 (8,5)	7 (8)	0 (0)	2 (10,5)	2 (7,7)	1 (7,1)	0 (0)	5 (55,6)
No tratamiento inhibidores SRAA o antialdosterónicos	25 (12,6)	9 (10,3)	5 (15,2)	1 (5,3)	4 (15,4)	3 (21,4)	1 (9,1)	2 (22,2)
Número de antihipertensivos¹	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-3)	4 (3-5)	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (3-4)

HTA: hipertensión arterial; n: número; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75)

Tabla 4.2.3.2. Tratamientos específicos según grupo etiológico

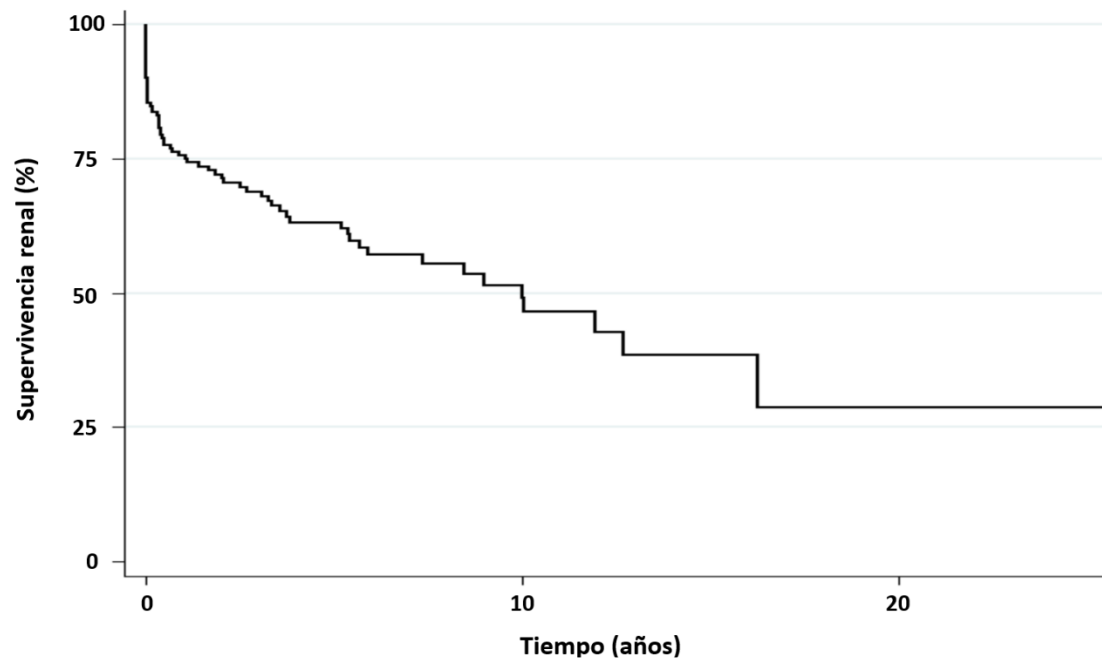
Grupo etiológico	Tratamientos específicos
HTA primaria	Ninguno
Enfermedad glomerular	<u>Nefropatía IgA</u> : Prednisona con/sin micofenolato (n=13); plasmaféresis (n=3); eculizumab (n=1)
	<u>GESF</u> : Prednisona + micofenolato (n=1)
	<u>GNMP-IC</u> : Rituximab (n=1)
HTA vasculorrenal	Angioplastia percutánea de estenosis de arteria renal (n=10), revascularización quirúrgica (n=1) o tratamiento conservador (antiagregante y estatinas) (n=8)
SHUa primario	Eculizumab (n=7); plasmaféresis (n=13); corticoides (n=5); rituximab (n=2); vincristina (n=1)
HTA inducida por drogas/fármacos	Suspensión del fármaco responsable (n=6); recomendación de abandono del consumo de cocaína (n=8); plasmaféresis (n=3); eculizumab (n=1)
Enfermedades sistémicas	<u>LES</u> : Prednisona + micofenolato (n=2)
	<u>Vasculitis ANCA</u> : 6-metilprednisolona + ciclofosfamida (n=1), prednisona + micofenolato + plasmaféresis (n=1)
	<u>Esclerosis sistémica</u> : IECA (n=4); terapia inmunosupresora + antagonistas del receptor de la endotelina (n=2); eculizumab (n=1); plasmaféresis (n=1)
	<u>SAF</u> : anticoagulación
Enfermedades endocrinas	<u>Hiperaldosteronismo primario</u> : Suprarrenalectomía (n=2), ablación por radiofrecuencia o tratamiento médico (antialdosterónico)
	<u>Feocromocitoma</u> : Cirugía (n=2)

Abreviaturas: ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; GNMP-IC: glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico SAF: síndrome antifosfolípido; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

4.2.4. Supervivencia renal

Cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico de HTA maligna (47%) requirió inicio de terapia renal sustitutiva, bien en forma de diálisis o de trasplante renal a los 5 años del diagnóstico (Figura 4.2.4.1. y Tabla 4.2.4.1). Este mal pronóstico renal dependió de la causa de la HTA maligna, siendo la enfermedad glomerular (supervivencia renal a 5 años 38%) y el síndrome hemolítico urémico primario (34%), las que confirieron una peor evolución (Figura 4.2.4.2). Estos grupos de pacientes se presentaron con una mayor agresividad a nivel renal en el momento del debut de la HTA maligna (necesidad de diálisis aguda en 42 y 73%, respectivamente) sumado a una baja respuesta renal al tratamiento instaurado (6 y 34%, respectivamente), y en el caso de la enfermedad glomerular a un importante daño crónico a nivel histológico (glomeruloesclerosis >25% en ≈80% y FIAT >25% en ≈90%). No obstante, la evolución en el caso del SHUa primario estuvo claramente determinada por el uso o no de eculizumab como tratamiento de la enfermedad (Tabla 4.2.5.2).

Figura 4.2.4.1. Supervivencia renal de la cohorte global de HTA maligna



Pacientes en riesgo	199	21	3
---------------------	-----	----	---

Tabla 4.2.4.1. Pronóstico renal de los pacientes según el grupo etiológico de la HTA maligna

Variable	Cohorte global (n=199)	HTA primaria (n= 87)	Enfermedades glomerulares (n= 33)	HTA vasculorrenal (n= 19)	SHUa primario (n= 26)	HTA inducida drogas/fármacos (n= 14)	Enfermedades sistémicas (n= 11)	Enfermedades endocrinas (n= 9)
Necesidad de diálisis al diagnóstico, n(%)	50 (25,1)	11 (12,6)	14 (42,4) ^b	1 (5,3)	19 (73,1) ^c	2 (14,3)	2 (18,2)	1 (11,1)
Respuesta renal, n(%)	69 (35,9)	37 (45,7) [†]	2 (6,3) ^{‡b}	9 (50) [‡]	9 (34,6)	5 (38,5) [‡]	2 (18,2)	5 (55,6)
Necesidad de TRS, n(%)	80 (42,6)	26 (32,1) [†]	25 (78,1) ^{‡d}	4 (23,5) [‡]	16 (61,5)	5 (38,5) [‡]	3 (27,3)	1 (12,5)
Supervivencia renal a 1 año, %	76 ^o	85	48 ^e	95	54 ^e	76	80	88
Supervivencia renal a 3 años, %	69 ^o	80	48 ^e	84	34 ^e	54	80	88
Supervivencia renal a 5 años, %	63 ^o	74	38 ^e	74	34 ^e	54	80	88
Fallecimientos, n (%)	19 (10)	4 (4,8)	4 (13,3)	3 (17,6)	1 (3,9)	4 (28,6)	2 (18,2)	1 (11,1)
Seguimiento ^a , meses	21 (2 – 66)	39 (4,8 – 94,3)	4,6 (0,4 – 66,6)	35 (5,8 – 77,5)	8 (0,2 – 24,9)	22,3 (7,9 – 36,3)	6,5 (2,3 – 43,2)	7,5 (2,5 – 62,6)

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; n: number; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; TRS: terapia renal sustitutiva

^aMediana (percentil 25–75)

^bp< 0,05 comparado con HTA primaria e HTA vasculorrenal

^cp< 0,01 comparado con HTA primaria, Enfermedades glomerulares, HTA vasculorrenal, HTA inducida por drogas, Enfermedades sistémicas y Enfermedades endocrinas

^dp< 0,05 comparado con HTA primaria, HTA vasculorrenal, Enfermedades sistémicas y Enfermedades endocrinas

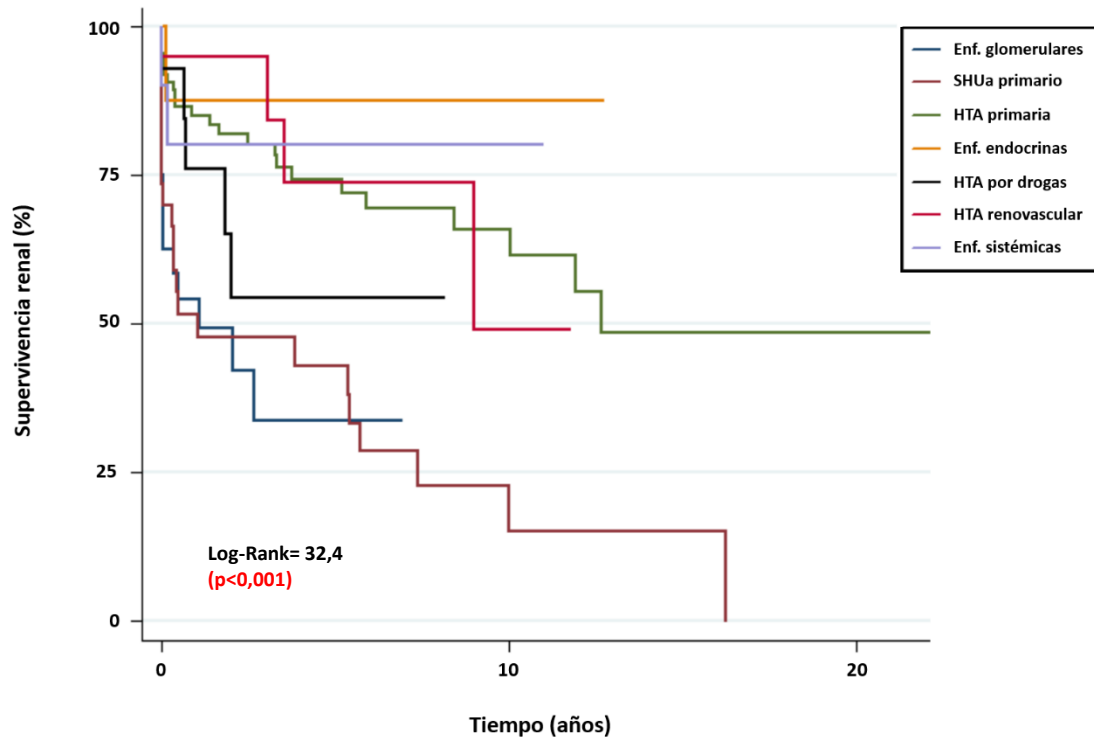
^ep< 0,05 comparado con HTA primaria, HTA vasculorrenal y Enfermedades endocrinas

^oLog-rank 34.8 (p<0.001)

[‡]Seguimiento no disponible en 1 paciente

[†]Seguimiento no disponible en 6 pacientes

Figura 4.2.4.2. Supervivencia renal por grupo etiológico de HTA maligna



Pacientes en riesgo

Enf. glomerulares	33	3	0
SHUa primario	26	0	0
HTA primaria	87	15	3
Enf. endocrinas	9	0	0
HTA por drogas	14	0	0
HTA vasculorrenal	19	2	0
Enf. autoinmunes	11	2	0

Tabla 4.2.4.2. Respuesta renal de los pacientes con SHUa primario tratados o no con eculizumab

Variable	Pacientes (n = 26)	Eculizumab (n = 7)	No eculizumab (n = 19)	p
Edad, años ^a	38 (29 - 44)	36 (21 - 44)	38 (29 - 43)	0,63
Sexo varón, n(%)	16 (61,5)	4 (57,1)	12 (63,2)	1
PAS, mmHg ^a	218 (200 - 240)	230 (178 - 240)	216 (203 - 232)	1
PAD, mmHg ^a	130 (117 - 143)	120 (100 - 141)	130 (120 - 145)	0,29
CrS, mg/dl ^a	7,8 (5,2 - 11,2)	7 (6,4 - 10,9)	8 (5 - 12,5)	0,84
FGe, ml/min/1.73m ² ^a	7 (5 - 10)	7 (5 - 11)	7 (5 - 10)	0,76
Necesidad de diálisis, n(%)	19 (73,1)	6 (85,7)	13 (68,4)	0,63
Respuesta renal, n(%)	9 (34,6)	6 (85,7)	3 (15,8)	0,001
Necesidad de TRS, n(%)	16 (61,5)	1 (14,3)	15 (79)	0,003
Supervivencia renal a 1 año, (%)	54	86	41	0,01
Supervivencia renal a 3 años, (%)	34	86	11	
Supervivencia renal a 5 años, (%)	34	86	11	

^a Mediana (percentil 25-75)

Abreviaturas: CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado; n: número; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TRS: terapia renal sustitutiva

4.2.5. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT

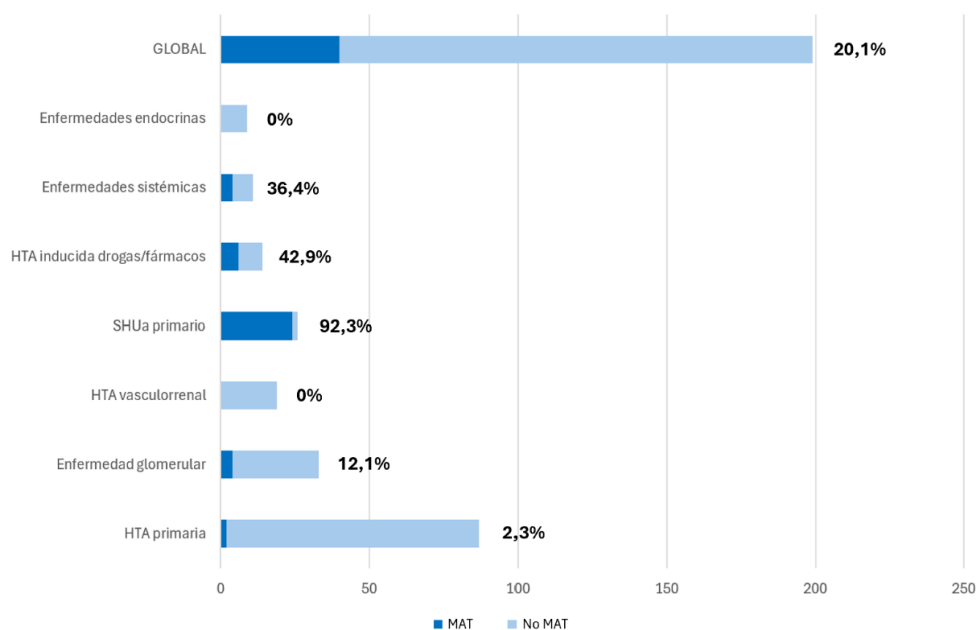
El número de pacientes que presentó MAT en el seno de la HTA maligna en nuestra cohorte fue de 40 (20%). A pesar de que la HTA primaria fue el grupo con mayor número de pacientes (n=87, 44%) solo 2 pacientes asociaron MAT. Las etiologías de HTA maligna que con más frecuencia asociaron MAT fueron: 1) SHUa primario, en 24 de los 26 pacientes; 2) HTA asociada con fármacos y drogas, en 6 de los 14 pacientes; 3) Enfermedades sistémicas, en 4 de los 11 pacientes; y 4) Enfermedades glomerulares, donde 4 de los 33 pacientes presentaron también MAT, siendo todos ellos casos de nefropatía IgA, como se puede ver en la Tabla 4.2.5.1. y Figura 4.2.5.1.

Tabla 4.2.5.1. Etiologías de la HTA maligna en pacientes que se presentan con o sin MAT

	Cohorte global (n= 199)	Pacientes con MAT (n=40)	
% pacientes según etiología que forman parte de la cohorte global + frecuente - frecuente	HTA primaria, n(%): 87 (43,7)	SHUa primario, n (%): 24 (60)	+ frecuente - frecuente
	Enfermedades glomerulares, n(%): 33 (16,6) - Nefropatía IgA, n(%): 26 (13) - Nefropatía diabética, n(%): 4 (2) - GESF, n(%): 2 (1) - GNMP-IC, n(%): 1 (0,5)	HTA inducida por drogas/fármacos, n(%): 6 (15) - TKI, n(%): 3 (7,5) - Drogas ilícitas (cocaina), n(%): 2 (5) - Gemcitabina, n(%): 1 (2,5)	
	SHUa primario, n(%): 26 (13,1)	Enfermedades sistémicas, n(%): 4 (10) - Esclerosis sistémica, n(%): 3 (7,5) - Vasculitis asociada a ANCA, n(%): 1 (2,5)	
	HTA vasculorrenal, n(%): 19 (9,6)	Enfermedades glomerulares, n(%): 4 (10) - Nefropatía IgA, n(%): 4 (10)	
	HTA inducida por drogas/fármacos, n(%): 14 (7) - Drogas ilícitas (cocaina) , n(%): 8 (4) - TKI, n(%): 3 (1,5) - ICN, n(%): 1 (0,5) - imTOR, n(%): 1 (0,5) - Gemcitabina, n(%): 1 (0.5)	HTA primaria, n(%): 2 (5)	
	Enfermedades sistémicas, n(%): 11 (5,5) - Esclerosis sistémica, n(%): 4 (2) - LES, n(%): 3 (1,5) - Vasculitis asociada a ANCA, n(%): 3 (1,5) - Síndrome antifosfolípido, n(%): 1 (1)	HTA vasculorrenal, n(%): 0 (0)	
	Enfermedades endocrinas, n(%): 9 (4,5) - Hiperaldosteronismo primario, n(%): 7 (3,5) - Feocromocitoma, n(%): 2 (1)	Enfermedades endocrinas, n(%): 0 (0)	

Abreviaturas: ANCA: anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; GNMP-IC: glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos; HTA: hipertensión arterial; ICN: inhibidores de la calcineurina; imTOR: inhibidores de mammalian target of rapamycin; LES: lupus eritematoso sistémico; TKI: inhibidores de la tirosin-kinasa (del inglés, tyrosine kinase inhibitors)

Figura 4.2.5.1. Etiologías de la HTA maligna que se presenta con MAT



4.2.6. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con microangiopatía trombótica (perfil de paciente en cada grupo etiológico)

Los pacientes con SHUa primario y enfermedades glomerulares eran más jóvenes que en el resto de los grupos etiológicos. En todos los grupos etiológicos la mayor parte de los pacientes eran varones, salvo en el grupo de enfermedades sistémicas. En cuanto a la forma de presentación clínica, todos los grupos presentaron fracaso renal agudo grave con un elevado número de pacientes con necesidad de diálisis aguda en el momento del diagnóstico, a excepción de los grupos con HTA inducida por fármacos/drogas o una enfermedad autoinmune. La presencia de proteinuria y microhematuria estuvo presente en la mayor parte de los casos, así como una evidente anemia hemolítica microangiopática (trombopenia $<50\ 000$ plaquetas/ μL solo la

presentaron 4 pacientes con diagnóstico de SHUa primario). La elevación de LDH fue más moderada en los cuatro pacientes con enfermedad glomerular y uno de los dos pacientes con HTA primaria. A nivel histológico gran parte de los pacientes, independientemente de la causa, tenía daño crónico marcado (glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular >25%) y menos de la mitad de los pacientes presentaba trombos glomerulares y/o arteriales a excepción del grupo de SHUa primario en el que solo en 3 de los 19 pacientes con biopsia renal (16%) no se observaron ni trombos arteriales ni glomerulares (Tabla 4.2.6.1).

El paciente con una HTA maligna y MAT secundaria a enfermedad glomerular es joven, con unas cifras de tensión arterial moderadas, y una afectación fundamentalmente renal, grave y con importante cronicidad histológica.

Es muy infrecuente que un paciente con HTA maligna primaria o esencial asocie datos de MAT, pero en este caso el fracaso renal agudo es grave con necesidad de diálisis aguda y se acompaña de clínica extrarrenal.

El paciente con SHUa primario que debuta con HTA maligna habitualmente también tiene datos de AHMA, con un marcado fracaso renal y necesidad de diálisis. A nivel histológico prácticamente todos los pacientes muestran trombos glomerulares y/o arteriales.

La HTA inducida por fármacos/drogas que se manifiesta con HTA maligna y MAT se presenta con un FRA moderado con necesidad de diálisis aguda en <50% de los pacientes, aunque es frecuente la proteinuria >1 g/día y la presencia de microhematuria.

En la biopsia renal es frecuente hallar trombos arteriales y/o glomerulares y/o necrosis fibrinoide, como daño histológico de MAT aguda.

Todos los pacientes con enfermedades sistémicas que presentan HTA maligna y MAT tienen afectación extrarrenal y el fracaso renal es más importante que en el caso de aquellos que no asocian MAT (mediana de creatinina sérica 6,7 mg/dL y 50% de necesidad de diálisis frente a 1,9 mg/dL y no diálisis aguda, respectivamente).

Tabla 4.2.6.1. Comparación de características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de pacientes con MAT entre los distintos grupos etiológicos

Variable	Cohorte global (n=40)	HTA primaria (n= 2)	Enfermedades glomerulares (n= 4)	SHUa primario (n= 24)	HTA inducida drogas/fármacos (n= 6)	Enfermedades sistémicas (n= 4)
Edad, años ¹	42 (34 – 50)	51	40 (32 – 44)	37 ^b (27 - 43)	51 (49 - 53)	50 (49 - 58)
Sexo varón, n(%)	23 (57,5)	1 (50)	3 (75)	15 (62,5)	3 (50)	1 (25)
PAS, mmHg ¹	211 (196 – 230)	200 – 220	193 (180 – 200)	220 ^c (201 – 240)	189 (180 – 200)	228 (190 - 235)
PAD, mmHg ¹	120 (105 – 134)	110 - 127	114 (102 – 120)	130 ^c (113 – 143)	102 (100 – 110)	111 (90 – 116)
CrS, mg/dl ¹	7 (4,8 – 10,4)	6,7 – 8,2	8,2 (6,3 – 13,3)	8,3 (6 – 11,8)	3,2 (2 – 4,8)	6,7 (4,1 – 6,9)
FGe, ml/min/1.73m ^{2.1}	7 (5 – 11)	6	6 (4 – 10)	6 (4 – 9)	20 (9 – 31)	6 (6 – 25)
Necesidad de diálisis aguda, n(%)	28 (70)	2 (100)	3 (75)	19 (80)	2 (33)	2 (50)
Proteinuria, g/día ¹	1,5 (0,6 – 2,3)	1,7 – 2,3	0,6 (0,5 – 1,9)	1,6 (0,8 – 2,3)	0,9 (0,7 - 4,1)	0,4 (0,2 – 3,7)
Presencia de hematuria, n(%)	35 (87,5)	2 (100)	4 (100)	21 (87,5)	5 (83,3)	3 (75)
Hemoglobina, g/dL ¹	8,6 (7,3 – 10,3)	7,1 – 8,2	8,9 (8,3 – 9,9)	8,2 (7 – 9,7)	9,5 (9,3 – 10,6)	9,2 (7,3 – 10,6)
Plaquetas ¹ , x10 ³ /μL	91 (63 – 125)	75 – 143	93 (88 – 102)	87 (57 – 118)	92 (53 – 198)	106 (66 - 146)
LDH ¹ , U/L	785 (644 – 1425)	317 – 1496	553 (404 – 800)	938 (644 – 1666)	750 (665 – 791)	751 (478 - 930))
Manifestaciones extrarrenales, n(%)	26 (65)	2 (100)	1 (25)	16 (66,7)	3 (50)	4 (100)
Glomeruloesclerosis >25%, n(%)	14 [§] (46,7)	1 (50)	3 (100)	10 (52,6)	0	0
FIAT >25%, n(%)	20 [§] (66,7)	2 (100)	3 (100)	12 (63,2)	2 (66,7)	1 (33,3)
Necrosis fibrinoide, n(%)	8 (26,7)	1 (50)	0	5 (26,3)	2 (66,7)	0
Capas de cebolla, n(%)	18 (60)	1 (50)	1 (33,3)	11 (57,9)	2 (66,7)	3 (100)
Trombos glomerulares, n(%)	15 (50)	0	2 (66,7)	10 (52,6)	2 (66,7)	1 (33,3)
Trombos arteriolares, n(%)	16 (53,3)	1 (50)	1 (33,3)	11 (57,9)	2 (66,7)	1 (33,3)

CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado por MDRD-4; FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; HTA: hipertensión arterial; LDH: lactato deshidrogenasa; MAT: microangiopatía trombótica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75)

[§]No se realizó biopsia renal a 11 pacientes: una enfermedad glomerular, cinco SHUa primario, tres HTA inducidas por drogas/fármacos, una enfermedad autoinmune

^bP < 0.05 comparado con HTA inducida por drogas/fármacos y Enfermedades sistémicas.

^cP < 0.05 comparada con HTA inducida por drogas/fármacos.

4.2.7. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes con MAT y sin MAT

Los pacientes que presentan MAT en el momento del debut de la HTA maligna son más jóvenes y con menor representación del sexo masculino que los pacientes sin MAT. El fracaso renal agudo fue significativamente más grave en los pacientes con MAT (7 mg/dL versus 2,7 mg/dL, respectivamente; $p= 0,001$) y la necesidad de diálisis aguda más habitual (70% versus 14%, respectivamente; $p= 0,001$) (Tabla 4.2.7.1.). Tanto la anemia, como la trombopenia y la elevación de LDH, marcadores de anemia hemolítica microangiopática, también fueron más evidentes en el grupo con MAT.

A nivel histológico, la presencia de capas de cebolla y/o necrosis fibrinoide, clásicamente atribuidos a HTA maligna, fueron comparables en ambos grupos. Sin embargo, en los pacientes con MAT, los trombos glomerulares y/o arteriales fueron hallados con más frecuencia.

Resultados renales en pacientes con MAT y sin MAT

La necesidad de diálisis al final de seguimiento fue mayor entre los pacientes que asociaron MAT frente a los que no (56% versus 39%, respectivamente; $p= 0,05$) como se observa en la Tabla 4.2.7.2. También su supervivencia renal fue significativamente peor a 1, 3 y 5 años (56%, 51% y 44% versus 80%, 73% y 68%, respectivamente; $p=0,004$) como se evidencia en la Tabla 4.2.7.2 y Figura 4.2.7.

Tabla 4.2.7.1. Características clínicas, bioquímicas e histológicas al diagnóstico de los pacientes que asocian MAT frente a los que no

Variables	Pacientes sin MAT (n= 159)	Pacientes con MAT (n= 40)	p
Edad ¹ (años)	46 (39 – 53)	42 (34 – 50)	0,053
Sexo, varón, n(%)	119 (74,8)	23 (57,5)	0,049
Etiología de la HTA maligna (%)			0,005
HTA primaria	85 (53,4)	2 (5)	
Enfermedad glomerular	29 (18,2)	4 (10)	
HTA vasculorrenal	19 (12)	0	
SHUa primario	2 (1,3)	24 (60)	
HTA inducida fármacos/drogas	8 (5)	6 (15)	
Enfermedad sistémica	7 (4,4)	4 (10)	
Enfermedad endocrina	9 (5,7)	0	
Antecedentes personales de HTA [£] , n(%)	85 (53,5))	22 (55)	0,3
Cifras de presión arterial ¹ (mmHg)			
- PAS	214 (200 – 231)	211 (196 – 230)	0,32
- PAD	122 (113 – 140)	120 (105- 134)	0,03
Afectación renal			
- Creatinina sérica máxima ¹ (mg/dL)	2,7 (1,5 – 5)	7 (4,8 – 10,4)	0,001
- Filtrado glomerular ¹ (ml/min/1.73m ²)	23 (11 – 45)	7 (5 – 12)	0,001
- Necesidad de diálisis aguda, n(%)	22 (13,8)	28 (70)	0,001
- Proteinuria ¹ (g/día)	0,6 (0,2 – 1,7)	1,5 (0,7 – 2,3)	0,002
- Presencia de microhematuria, n(%)	42 (26,4)	35 (87,5)	0,001
Afectación extrarrenal, n(%)	122 (76,7)	26 (65)	0,13
Hipocomplementemia C3*, n(%)	11 [^] (8,4)	9 [^] (29)	0,002
Hemoglobina ¹ , g/dL	12,5 (10,8 – 14,5)	8,6 (7,3 – 10,3)	0,001
Plaquetas ¹ , x10 ³ /μL	227 (179 – 270)	90 (63 – 125)	0,001
LDH ¹ , U/L	282(182 – 414)	785 (644 – 1425)	0,001
Glomeruloesclerosis >25% [¥] , n(%)	29 (52,7)	14 (46,7)	0,59
FIAT [¥] , n(%)	34 (61,82)	20 (66,7)	0,52
Trombos arteriales/glomerulares [¥] , n(%)	10 (6,3)	23 (57,5)	0,001
Necrosis fibrinoide [¥] , n(%)	14 (25,5)	8 (26,7)	0,90
Capas de cebolla [¥] , n(%)	23 (42,6)	18 (60)	0,13

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; LDH: lactato deshidrogenasa; FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular; MAT: microangiopatía trombótica; n: número; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico

* Definida como C3 sérico <80 mg/dL

[^] Se determinaron niveles de C3 sérico en 162 pacientes: 131 en grupo sin MAT y 31 en grupo con MAT

¹Expresado como mediana y rango intercuartílico

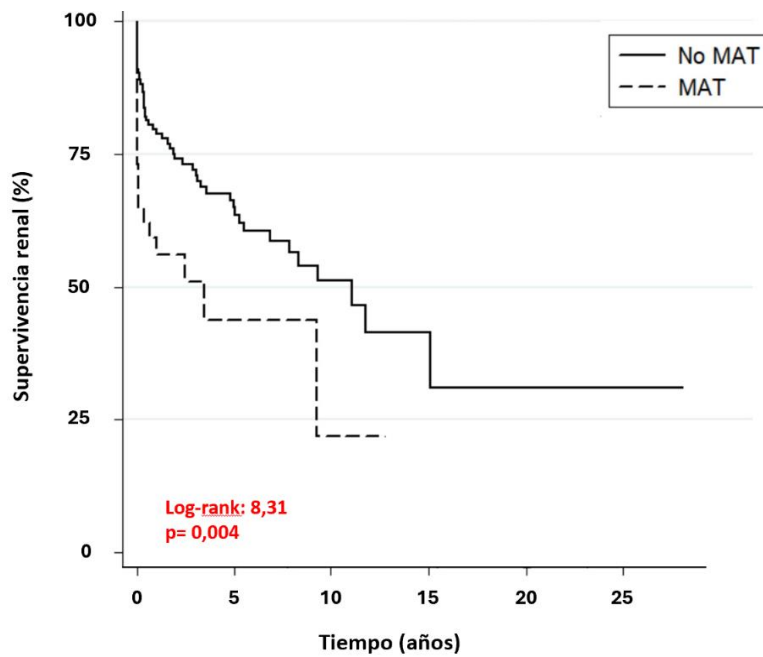
[¥]Se hicieron biopsia renal 55 pacientes en la pacientes sin MAT y 30 pacientes en la pacientes con MAT

[£]No hay datos en 9 pacientes de la pacientes sin MAT

Tabla 4.2.7.2. Resultados renales en pacientes con MAT y sin MAT

Variables	Pacientes sin MAT (n= 159)	Pacientes con MAT (n= 40)	p
Necesidad de TRS, n(%)	58 (39)	22 (56,4)	0,05
Supervivencia renal a 1 año, (%)	80	56	0,004
Supervivencia renal a 3 años, n(%)	73	51	
Supervivencia renal a 5 años, n(%)	68	44	

Figura 4.2.7. Supervivencia renal en los pacientes con MAT frente a los pacientes sin MAT



<u>Número en riesgo</u>						
		5	10	15	20	25
No MAT	159	54	20	7	3	1
MAT	40	6	2	1	0	0

4.2.8. Estudios genéticos

Se realizó estudio genético de los genes que traducen las proteínas de la vía alternativa del complemento a 18 de los 26 pacientes con diagnóstico de SHUa primario, hallándose una alteración genética claramente patogénica en 7 de ellos (39%), cuatro variantes de significado incierto (VSI) (22%) y en los 7 pacientes restantes no se encontraron alteraciones genéticas que justificaran el desarrollo de SHUa. Además, quince de los 18 estudios mostraron un polimorfismo de riesgo en MCP (MCPggaac) o CFH (H3) en homocigosis o heterocigosis.

También se recogieron los datos relacionados con los estudios genéticos del complemento que se habían realizado en pacientes con diagnóstico diferente a SHUa primario (Tabla 4.2.8.1). Tres de los 15 estudios realizados mostraron alteraciones probable o claramente patogénicas y en 2 se encontraron VSI. Llama la atención que 2 de las 3 alteraciones patogénicas y las 2 VSI fueron halladas en pacientes con diagnóstico de nefropatía IgA (57% de los pacientes con nefropatía IgA estudiados tenían alguna alteración en el estudio genético). No obstante, las alteraciones patogénicas implican a las proteínas C1 inhibidor (codificada por el gen *SERPING1*) – cuya función es inhibir las vías clásica y de las lectinas – y CD11c (codificada por el gen *ITGAX*) – integrina alfa X que junto con otra integrina, CD18, conforman una glicoproteína transmembrana que participa en la interacción entre células inflamatorias, fundamentalmente – y no a los genes/proteínas implicados directamente en la regulación de la vía alternativa del complemento. La alteración genética claramente patogénica restante se encontró en un paciente que desarrolló una HTA maligna con MAT después del uso de gemcitabina como antineoplásico. En este caso, y dado el hallazgo genético, probablemente habría

que haber reclasificado al paciente como un SHUa primario cuyo desencadenante de la enfermedad fue la gemcitabina. Ninguno de los pacientes con diagnóstico de HTA primaria presentó alteraciones genéticas en el estudio del complemento.

Tabla 4.2.8.1. Estudio genético realizado en pacientes con un diagnóstico diferente a SHUa primario

ID	Edad (años)	Variantes genéticas	Categorización	Polimorfismos de riesgo	CNV	Auto Anti FH	Etiología de la HTA maligna	MAT al diagnóstico
1	26	<i>CFHR4</i> : c.697T>A; p.Ser233Thr (Het)	VSI	MCPggaac: (Hom)	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Hom)	Neg	NlgA	Sí
2	36	<i>ITGAX</i> : c.2110C>T; p.Arg704Stop	Patogénica FA	Ninguna	Normal	Neg	NlgA	No
3	41	<i>CFI</i> : c.779A>C; p.Gln260Pro	VSI	CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	ND	ND	NlgA	Sí
4	21	<i>SERPING1</i> : c.1391T>C; p.Val464Ala	Probablemente patogénica FA	Ninguna	Normal	Neg	NlgA	Sí
5	42	Ninguna		MCPggaac: (Het)	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	195 UI/mL	NlgA	No
6	22	Ninguna		Ninguna	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	Neg	NlgA	No
7	40	Ninguna		MCPggaac: (Het)	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	Neg	NlgA	No
8	50	Ninguna		MCPggaac: (Het)	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	Neg	HTA primaria	No
9	53	Ninguna		MCPggaac: (Het)	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	Neg	HTA primaria	No
10	51	Ninguna		Ninguna	Normal	Neg	HTA primaria	No
11	41	Ninguna		CFH-H3: (Hom)	Normal	Neg	HTA primaria	No
12	55	Ninguna		CFH-H3: (Het) MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	HTA primaria	No
13	50	Ninguna		Ninguna	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Hom)	Neg	HTA primaria	No
14	50	Ninguna		MCPggaac: (Het)	Normal	Neg	Esclerodermia	Sí
15	52	<i>CFH</i> : c.2850G>T; p.Gln950His	Probablemente patogénica FA	Ninguna	Del <i>CFHR3-CFHR1</i> (Het)	697 UI/mL	HTA inducida por gemcitabina	Sí

Abreviaturas: CFH: Factor H del complemento; CFI: Factor I del complemento; CFHR: relacionados con el Factor H del complemento; CNV: copy number variations; Del: delección; Het: heterocigoto; Hom: homocigoto; HTA: hipertensión arterial; ID: identificación; ND: no datos; NlgA: Nefropatía IgA; ITGAX: del inglés *Integrin Subunit Alpha X*; MAT: microangiopatía trombótica; MCP: del inglés *membrane cofactor protein*; Neg: negativo; SERPING1: del inglés *Serpin Family G Member 1*; VSI: variante de significado incierto.

a) La patogenicidad se indica y las consecuencias de las mutaciones se representan de la siguiente manera: NR, niveles reducidos; FA, función alterada.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

5.1. Cohorte de SHUa primario

Frecuencia de HTA grave e HTA maligna en el SHUa primario

En este trabajo hemos investigado la incidencia de HTA grave (grado 2) e HTA maligna en una cohorte bien caracterizada de pacientes con SHUa primario. La cohorte incluyó 55 pacientes procedentes de 20 hospitales españoles y uno portugués, diagnosticados en un periodo de 18 años. Para conseguir una adecuada caracterización de los pacientes se excluyeron todos aquellos pacientes que tuvieran una causa conocida de SHUa secundario (como infecciones, tumores, fármacos, trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, embarazo...), no tuvieran registro de presión arterial en el momento del diagnóstico o no tuvieran realizado un fondo de ojo si la medición de presión arterial cumplía criterios de HTA grado 2.

Hemos encontrado que la HTA es un signo casi constituyente de la enfermedad ya que está presente en el 85% de los pacientes. Además, en el 73% de los pacientes con SHUa primario de nuestra serie esta HTA se manifestó como una HTA grave (PAS >160 mmHg y/o PAD >100 mmHg) y hasta en el 38% como una HTA maligna (con retinopatía hipertensiva grado III/IV).

La presencia de HTA como parte de la presentación de la enfermedad también fue un hallazgo encontrado por El Karoui (135), ya que en los 137 pacientes procedentes del registro francés de SHUa primario que tenían toma de presión arterial en el

momento del diagnóstico, la media de esta fue 190/112 mmHg. En relación con la gravedad de la HTA en el debut de la enfermedad, en este mismo registro francés, encuentran que 76 de los 137 pacientes (56%) se presentaron con una emergencia hipertensiva, definida como cifras de PAS \geq 180 mmHg y/o PAD \geq 120 mmHg con o sin daño orgánico, en el momento del diagnóstico del SHUa primario. También Timmermans et al (136), en una carta al editor hace referencia a 11 pacientes con SHUa primario, nueve de los cuales se manifestaban como una emergencia hipertensiva.

Aunque la definición de emergencia hipertensiva e HTA maligna no son superponibles, nuestros resultados y los publicados en la literatura reflejan que el SHUa primario puede presentarse con cifras de presión arterial muy elevadas (grado 2, según las actuales guías internacionales de HTA (110)) y un daño orgánico grave (renal, neurológico, cardiológico...) en un elevado porcentaje de pacientes.

Caracterización de una cohorte de SHUa primario según el grado de HTA

Con el objetivo de analizar las diferencias en la presentación clínica en función del grado de HTA al diagnóstico, los pacientes fueron divididos en 3 grupos siguiendo los criterios de clasificación de las guías internacionales de HTA más recientes (110). A pesar de que la presentación hematológica de la enfermedad (anemia, trombopenia, LDH...) fue similar en los tres grupos, la manifestación renal fue más grave en el grupo de HTA grado 2, que se presentó con un fracaso renal agudo más grave y una mayor proporción de pacientes requirió diálisis aguda. La presencia de proteinuria significativa (>1 g/día) fue habitual en todos los casos.

Sin embargo, al comparar los pacientes con y sin HTA maligna en el momento del diagnóstico, esta presentación renal más agresiva ya no resultó tan evidente, lo que hace pensar que es el propio SHU el que causa la mayor parte del daño renal.

El número de biopsias renales para realizar la comparación es muy limitado, ya que se realizaron 33 en la cohorte global, siendo solo 2 y 3 en los grupos de PA normal e HTA grado 1, respectivamente. Además, las biopsias no fueron revisadas por el mismo patólogo, y esto podría infraestimar alguna de las lesiones más difíciles de evaluar. A pesar de estas limitaciones, parece haber una diferencia significativa en la presencia de lesiones en capas de cebolla a favor de los pacientes con HTA maligna.

El SHUa primario es una enfermedad causada por una desregulación de la vía alternativa del complemento a nivel de las superficies celulares de origen genético en 40-60% de los casos (2,137–141). En nuestro estudio 48 de los 55 pacientes tenían realizado un estudio genético de las proteínas implicadas en la vía alternativa del complemento. Dieciséis de estos pacientes presentaban una alteración claramente patogénica en dichos genes y 10 eran portadores de VSI. Al comparar la presencia de estas mutaciones claramente patogénicas en los diferentes grupos de HTA no se hallaron diferencias significativas. Y lo mismo ocurrió al comparar los pacientes con y sin HTA maligna. De forma llamativa, a pesar de que la presentación hematológica de la enfermedad fue similar en los pacientes portadores y no portadores de alteraciones genéticas, tener una alteración genética sí se manifestó con una presentación renal más agresiva en términos de función renal (creatinina sérica y filtrado glomerular) y una tendencia a mayor necesidad de diálisis aguda.

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento ha sido definida en este trabajo como un aumento de al menos un 25% del FGe y/o discontinuación de diálisis en aquellos que la precisaron al diagnóstico (respuesta renal) y la normalización del recuento plaquetario con desaparición de los marcadores de AHMA (respuesta hematológica), siguiendo las definiciones empleadas en estudios previos (142,143)

Todos los pacientes de nuestra cohorte que presentaron HTA al diagnóstico recibieron tratamiento antihipertensivo, basado en bloqueo del sistema renina angiotensina en todos los pacientes con HTA maligna, excepto en 1. Además, cinco de los 55 pacientes recibieron únicamente terapia hipotensora como tratamiento de la enfermedad, cumpliendo 4 de ellos criterios de HTA maligna. De estos pacientes, tres precisaron diálisis aguda al diagnóstico sin obtener respuesta, por lo que se encontraban en diálisis al final del seguimiento. De los 2 restantes, uno presentó respuesta renal y el otro mantuvo su función renal al diagnóstico, quedando ambos con una ERC avanzada al final del seguimiento. El control de la presión arterial fue aceptable y comparable en todos los grupos de HTA durante el primer mes y a lo largo de todo el seguimiento.

Cuarenta y ocho pacientes recibieron plasmaféresis 1-2 días después del diagnóstico del SHUa primario. Sin embargo, la respuesta fue limitada. Las características basales de los pacientes que presentaron respuesta frente a los que no fueron comparables, salvo por una mayor FIAT en la biopsia renal de los que no respondieron. En contraposición, de los pacientes que recibieron eculizumab 2/3 presentaron respuesta consiguiendo que la mayoría suspendiera la terapia renal sustitutiva que precisaron en el momento del diagnóstico. Y esto sucedió incluso a pesar

de un inicio más tardío del tratamiento y después de haber demostrado resistencia a la plasmaféresis. Tasas similares de respuesta han sido descritas en los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de eculizumab en el SHUa primario (142,143). Las características basales de los pacientes de nuestra cohorte que presentaron respuesta a eculizumab y los que no fueron comparables, incluido el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento, que fue inferior a 3 semanas en la mayor parte de los pacientes. La respuesta a eculizumab fue comparable en todos los grupos de HTA, y también en los pacientes con HTA maligna frente a los que no se manifestaron con HTA maligna. Además, la respuesta a este bloqueante de C5 también fue independiente de la presencia o ausencia de alteraciones genéticas, hallazgo también descrito en los dos ensayos clínicos pivotaes (143).

Supervivencia renal

La supervivencia renal o estar libre de diálisis, fue del 67% a 1 y 3 años y del 63% a 5 años en nuestra cohorte, sin encontrarse diferencias entre los tres grupos de HTA. Además, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia renal a 5 años cuando se compararon los pacientes con y sin alteración genética, o en base a la presentación con HTA maligna. Según los datos reportados en la literatura la supervivencia renal y del paciente tras un diagnóstico de SHUa es del 30-40%, con variaciones en función del tipo de alteración genética, mejor si el gen afectado es el de MCP (80-90%) y peor si es el del factor B (12%) (141). Esta diferencia con respecto a nuestra serie se explica porque estos trabajos fueron realizados antes del uso de eculizumab. Según nuestros datos, el tratamiento con eculizumab demostró una mejoría evidente de la supervivencia renal (83% frente a 39% a 5 años). De hecho, el único factor

protector de entrada en diálisis fue el uso de eculizumab, que además aumentaba la probabilidad de presentar respuesta. Como factores de mal pronóstico encontramos que la necesidad de diálisis aguda al diagnóstico disminuía la posibilidad de conseguir respuesta y tener >25% de glomérulos esclerosados en la biopsia renal aumentaba el riesgo de llegar a la ERCT. En base a nuestros datos ni las cifras de presión arterial, ni la presentación con HTA maligna o la presencia de alteraciones genéticas modifican la supervivencia renal o la respuesta de la enfermedad en estos pacientes.

5.2. Cohorte de HTA maligna

Frecuencia de MAT en las diferentes etiologías causantes de HTA maligna

Esta es la primera vez que se investiga en una cohorte tan importante de pacientes las diferentes etiologías de la HTA maligna. Para ello hemos recopilado datos de hasta 199 pacientes procedentes de 9 hospitales españoles. Para conseguir una muestra bien caracterizada se excluyeron aquellos pacientes que no tuvieran una causa bien estudiada de la enfermedad, o aquellos pacientes con un diagnóstico dudoso de HTA maligna (fondo de ojo con edema papila unilateral o edema de papila justificable otras causas).

El número de pacientes que presentó MAT en el momento del diagnóstico de la HTA maligna en nuestra cohorte fue de 40 (20%), similar a lo descrito en otras cohortes con población de raza blanca mayoritariamente (9,124,144). Solo algunas series han descrito una mayor proporción de MAT al diagnóstico de la HTA maligna, pero este aumento de frecuencia solo se observó en la población de raza negra (10,112). La primera causa de asociación de MAT e HTA maligna fue el SHUa primario. La segunda causa fue la HTA inducida por fármacos/cocaína, seguida de las enfermedades sistémicas y la nefropatía IgA, como única enfermedad glomerular. Es de destacar que todas estas causas anteriormente mencionadas son desencadenantes conocidos de SHUa secundario (63,100,145). De forma interesante, la presencia de MAT en la HTA primaria o esencial fue excepcional (2 casos), a pesar de ser la causa más frecuente de HTA maligna de la cohorte representado a casi la mitad de la muestra. Ni la enfermedad vasculorrenal ni las enfermedades endocrinológicas reunieron criterios de MAT en

ningún caso, a pesar de que las cifras de presión arterial fueron comparables al resto de causas de HTA maligna.

La HTA maligna en el SHUa primario ya ha sido discutida en el punto anterior. Diferentes trabajos han demostrado que tanto la HTA como la HTA grave (HTA maligna o emergencia hipertensiva) son una forma de presentación frecuente en el SHUa primario (65,135,136,146). En nuestra cohorte de SHUa primario, hasta el 38% de los pacientes presentaba HTA maligna al debut de la enfermedad. Además de esto, en la cohorte de HTA maligna, el SHUa primario, a pesar de ser una enfermedad ultra-rara, fue la primera causa de HTA maligna y MAT.

Se sabe que la cocaína causa disfunción endotelial a través un aumento de la endotelina-1 y la reducción de óxido nítrico, promoviendo vasoconstricción. Además, esta droga estimula la activación y agregación plaquetaria. Por otro lado, tanto la cocaína como el levamisol, empleado frecuentemente para adulterar la cocaína, podrían activar el complemento (147,148). En base a esto, la cocaína se ha descrito como un desencadenante de MAT e HTA maligna, si bien es una causa infrecuente y reportada únicamente en forma de casos clínicos (149–151). En nuestra serie, ocho pacientes presentaron HTA maligna tras consumo de cocaína y de estos 2 asociaron MAT. En relación con fármacos inductores de HTA, tanto los TKI como la gemcitabina han sido ampliamente descritos en la literatura por tener una probable o definitiva asociación con el desarrollo de MAT (152) En nuestra serie, la incidencia de MAT en la HTA maligna causada por drogas o fármacos fue de hasta el 43%.

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune caracterizada, por una fibrosis cutánea y orgánica y por una vasculopatía. Una de sus complicaciones más temidas es

la crisis renal esclerodérmica, definida por el desarrollo de una MAT con HTA grave (aunque existe la forma normotensiva) y un fracaso renal agudo progresivo. La crisis renal esclerodérmica puede preceder a la aparición de las lesiones cutáneas y, por tanto, el diagnóstico puede ser difícil (153). La positividad de los anticuerpos anti-RNA polimerasa III podría ser de ayuda. No obstante, la esclerodermia es una enfermedad rara y se estima que solo el 10% de los casos desarrolla una crisis renal esclerodérmica. En nuestra cohorte de HTA maligna, aunque fue la enfermedad autoinmune más frecuente, solo el 2% de los casos fueron atribuidos a ella. Sin embargo, la incidencia de MAT en las enfermedades autoinmunes fue de 36%, por lo que es frecuente que la HTA maligna ocasionada en el contexto de una enfermedad autoinmune asocie MAT.

Es muy interesante que la nefropatía IgA sea la única enfermedad glomerular causante de HTA maligna y MAT de nuestra serie, si bien es la enfermedad glomerular más prevalente y es conocida su forma de presentación como HTA maligna (154–156). En nuestra cohorte, 4 de los 26 pacientes con nefropatía IgA asocian MAT, lo que supone el 10% de los casos de HTA maligna y MAT.

Nuestros datos sugieren que la identificación de MAT en un paciente con HTA maligna debe conducirnos a sospechar que estamos ante ciertas enfermedades, principalmente el SHU atípico primario, pero también otras formas de SHU atípico secundario a drogas/fármacos, enfermedades sistémicas autoinmunes o enfermedades glomerulares (fundamentalmente la nefropatía IgA). Por ello, además de una anamnesis completa y revisión de fármacos y consumo de drogas, es importante realizar un estudio que incluya un perfil de autoinmunidad completo, e incluso plantear una biopsia renal.

No obstante, la biopsia renal puede ser difícil de llevar a cabo tanto por la HTA como por las alteraciones hematológicas.

Etiologías causantes de HTA maligna

Todos los pacientes que fueron incluidos en este trabajo tienen realizado un extenso estudio para la búsqueda de causas de la HTA maligna. Aquellos pacientes con diagnóstico de HTA primaria o esencial que no tuvieran realizado todo el estudio fueron excluidos, ya que este es un diagnóstico de exclusión.

En nuestro estudio, la causa más frecuente de HTA maligna fue la HTA primaria o esencial que supuso casi la mitad de la muestra. La segunda causa más frecuente fueron las enfermedades glomerulares, siendo la nefropatía IgA la glomerulopatía más frecuente. Después de estas dos causas, que representan 2/3 de la muestra, encontraríamos el SHUa primario, la HTA vasculorrenal secundaria a estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales, el uso drogas ilegales o de fármacos inductores de HTA, y las enfermedades autoinmunes entre las que destacaron la esclerodermia, el lupus y las vasculitis. Por último, las enfermedades endocrinas, fundamentalmente constituidas por el hiperaldosteronismo primario.

Las causas de HTA maligna halladas en nuestra cohorte han sido ampliamente descritas en la literatura como causas de HTA secundaria (10,107,112,127). Sin embargo, existe una importante falta de caracterización de la etiología en las grandes cohortes de HTA maligna publicadas en estudios previos (9,11,106,107,124,144,157). La distinción se realiza únicamente entre primaria y secundaria, siendo la primaria la causa mayoritaria, similar a lo que encontramos en nuestra serie.

En nuestra cohorte, la enfermedad glomerular es la 2ª causa de HTA maligna, y si analizamos las enfermedades glomerulares incluidas, la mayor parte tenía una nefropatía IgA. Esta asociación es conocida y confiere un peor pronóstico renal (154–156), hallazgos similares a los que hemos encontrado en nuestra cohorte.

A la vista de nuestros resultados, realizar un estudio etiológico de la HTA maligna es fundamental para aplicar el tratamiento más oportuno, además del tratamiento antihipertensivo basado en bloqueantes del SRAA. El hallazgo de que la nefropatía IgA sea una de las causas más frecuentes de HTA maligna resalta la importancia de realizar una biopsia renal en aquellos pacientes con HTA maligna que además de proteinuria tienen hematuria, ya que el resto del estudio no podrá conducirnos a este diagnóstico.

Caracterización de una cohorte de HTA maligna en función de la etiología

Con el objetivo de encontrar un perfil que ayudara a caracterizar al paciente con diagnóstico de HTA maligna por su forma de presentación, dividimos la cohorte de HTA maligna en siete grupos etiológicos y comparamos sus características clínicas y bioquímicas al diagnóstico.

Los pacientes con HTA maligna secundaria a una enfermedad glomerular o a SHUa primario fueron significativamente más jóvenes. Además, se presentaron con una afectación renal más grave con proteinuria >1 g/día, hematuria y fracaso renal agudo con necesidad de diálisis aguda en un importante número de pacientes, a diferencia del resto de grupos etiológicos. La presencia de MAT también fue un rasgo distintivo presente en prácticamente todos los pacientes con diagnóstico de SHUa y la mitad de los pacientes con HTA maligna asociada a fármacos o drogas. Ningún paciente con HTA vasculorrenal o enfermedad endocrina asoció MAT. Las cifras de presión arterial fueron

comparables en todos los grupos. Cuando analizamos el subgrupo de pacientes con MAT, la afectación renal fue similar en todos los grupos etiológicos, con fracaso renal grave y necesidad de diálisis en la mayor parte de los pacientes, y con proteinuria significativa y hematuria. Estos datos sugieren que la presencia de MAT confiere una mayor agresividad a nivel renal, congruente con datos previamente publicados (9,11)

Desde el punto de histológico, ninguna de las lesiones atribuidas a la HTA maligna (necrosis fibrinoide y capas de cebolla) se halló con más frecuencia en ninguno de los grupos etiológicos. Sin embargo, la presencia de trombos arteriolares y/o glomerulares fue significativamente más descrito en los pacientes con diagnóstico de SHUa primario. Las lesiones de daño crónico, tanto glomeruloesclerosis como FIAT, fueron marcadamente más habituales en las enfermedades glomerulares. La biopsia renal es fundamental para el diagnóstico de las enfermedades glomerulares y, en concreto en la HTA maligna, para el diagnóstico de la nefropatía IgA, una de las causas más frecuentes de HTA maligna de nuestra cohorte. Por otro lado, basándonos en nuestros resultados, la presencia de trombos arteriolares y/o glomerulares es muy sugerente de SHUa primario. Por el contrario, este hallazgo hace improbable el diagnóstico de HTA esencial o primaria. Conforme a esto, Timmermans et al (146) encuentra que 6 de los 9 pacientes con HTA grave y datos de MAT a nivel histológico a los que realiza un estudio genético de la vía alternativa del complemento tienen alteraciones claramente patogénicas, lo que reclasificaría el diagnóstico a SHUa primario.

Teniendo en cuenta los datos de nuestra cohorte, los pacientes con HTA primaria o esencial generalmente son varones de mediana edad que, a pesar de manifestarse con cifras de presión arterial muy elevadas, tienen un fracaso renal agudo leve-moderado,

sin necesidad de diálisis, proteinuria $<1\text{g/día}$ y ausencia de hematuria. Por el contrario, si el paciente es joven (<40 años), tiene un fracaso renal agudo grave con necesidad de diálisis, proteinuria $>1\text{g/día}$ y microhematuria, debemos sospechar una enfermedad glomerular, salvo que además asocie una MAT, en cuyo caso debemos orientar nuestro diagnóstico hacia un SHUa primario. La biopsia renal sigue teniendo un papel diagnóstico fundamental y debería realizarse en todos los pacientes con HTA maligna que se presenten con fracaso renal agudo, proteinuria $>1\text{ g/día}$ y microhematuria. Será diagnóstica para todos los casos de enfermedad glomerular (fundamentalmente la nefropatía IgA), y puede hacer que reconsideremos un diagnóstico de HTA esencial/primaria en caso de hallar trombos.

La mayor parte de los pacientes recibió tratamiento con inhibidores del SRAA, independientemente de la causa de la HTA. Además, se emplearon antialdosterónicos sobre todo en las endocrinopatías (hiperaldosteronismo primario). Más de la mitad de los pacientes precisó 3 o más fármacos para el control de la presión arterial, con una tendencia no significativa a mayor necesidad en el caso del SHUa primario.

Al analizar los estudios genéticos, encontramos variantes patogénicas en los genes de la vía alternativa del complemento en el 39% de los pacientes con diagnóstico de SHUa primario y VSI en un 22%. No hubo diferencias en la forma de presentación en base al estudio genético. Sin embargo, los pacientes que fueron tratados con eculizumab tuvieron una supervivencia renal claramente mejor que los que recibieron plasmaféresis o únicamente tratamiento antihipertensivo, independientemente de si eran portadores o no de variantes patogénicas en el estudio genético. Estos resultados ya fueron observados en nuestra cohorte de SHUa primario (65).

Estudios previamente publicados han demostrado que la frecuencia de variantes genéticas patogénicas en el complemento en los pacientes con SHUa secundario es similar a la hallada en la población general, aunque los polimorfismos de riesgo en MCP (MCP_{ggaac}) y CFH (CFH-H3) están presentes con mayor frecuencia (63,145). En nuestra cohorte 9 de los 15 pacientes con el estudio realizado presentaban polimorfismos de riesgo en MCP y CFH, y 4 de los 7 pacientes con diagnóstico de nefropatía IgA presentaban variantes patogénicas o VSI. El paciente que presentó la HTA maligna con MAT tras la administración de gemcitabina mostraba una variante patogénica en CFH por lo que debería haberse reclasificado como SHUa primario.

Supervivencia renal en función de la etiología de la HTA maligna

La supervivencia renal de la cohorte fue muy inferior a la descrita en otras series, con un 47% de los pacientes en terapia renal sustitutiva a los 5 años del diagnóstico, frente al 10-16% de las series más recientes (108,124,144) Esta diferencia tan importante probablemente deriva de las etiologías incluidas en cada estudio, siendo la HTA primaria claramente predominante en estos últimos (>70% de los casos). En base a nuestros datos, los pacientes con enfermedad glomerular y con SHUa primario como causa de HTA maligna tienen una supervivencia renal significativamente peor que el resto de los grupos etiológicos. No obstante, si analizamos la supervivencia del paciente con SHUa primario existe una llamativa mejoría a favor de los pacientes tratados con eculizumab.

Como era de esperar debido a que los pacientes que asocian MAT se manifestaron con una afectación renal más agresiva, también tuvieron una peor supervivencia a 5 años comparado con los pacientes que no asociaban MAT.

Debido a que una parte importante de los pacientes que asocian MAT son SHUa primarios y su supervivencia mejora drásticamente con el uso de eculizumab, es fundamental sospechar esta entidad en un paciente joven con HTA maligna y MAT (en sangre periférica y/o a nivel histológico), e incluso iniciar el tratamiento con el bloqueante de C5 mientras se realiza el estudio etiológico.

Propuesta de algoritmo diagnóstico en la HTA maligna

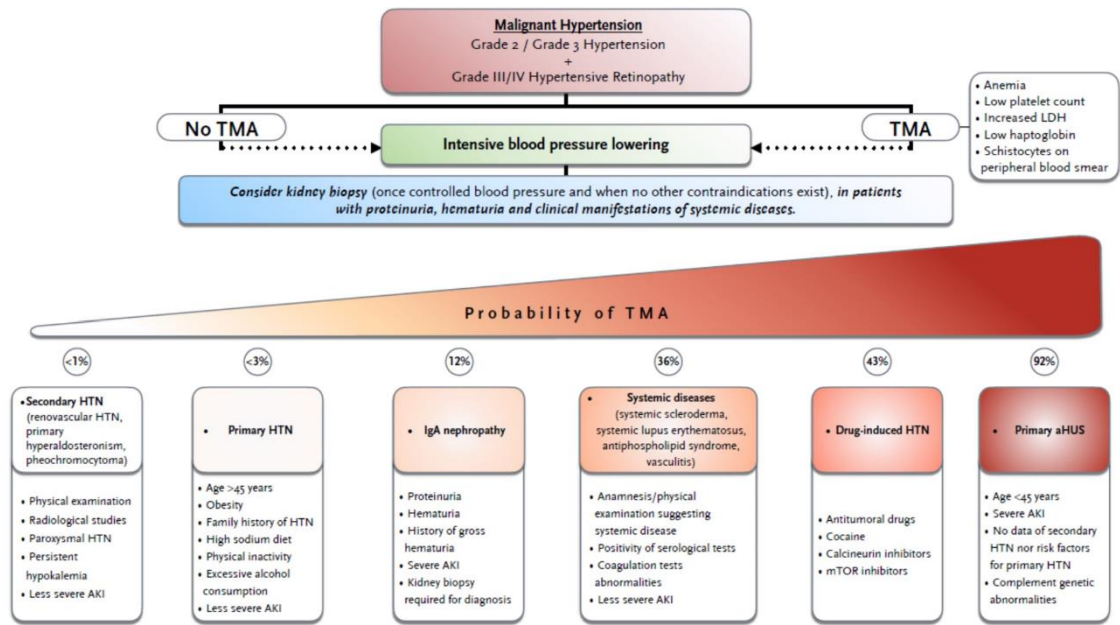
Con los datos extraídos de este trabajo proponemos un algoritmo diagnóstico del paciente con HTA maligna (Figura 5.2.). Según esto, en todo paciente con HTA grado 2 debe solicitarse un fondo de ojo. Obtendremos el diagnóstico de HTA maligna si en el fondo de ojo de ambos ojos se observan hemorragias y/o exudados algodonosos (retinopatía hipertensiva grado III) con o sin edema de papila acompañante (retinopatía hipertensiva grado IV). En el momento en el que se realiza este diagnóstico, es prioritario el inicio de tratamiento antihipertensivo intensivo para controlar la presión arterial, al mismo tiempo que se realiza un estudio exhaustivo de las causas de dicha HTA.

La presencia de MAT (anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, LDH elevada y presencia de esquistocitos) debe orientarnos a sospechar un SHUa. Si se trata de un paciente joven, con un FRA grave que requiere diálisis, el diagnóstico más probable es un SHUa primario. No obstante, dado que este es un diagnóstico de exclusión, debemos revisar el tratamiento habitual del paciente poniendo especial atención a fármacos inductores de SHU, así como descartar el consumo de drogas ilegales (fundamentalmente la cocaína). Además, tendremos que solicitar un estudio de autoinmunidad, si bien el FRA de las enfermedades autoinmunes es más leve,

generalmente se acompaña de otra clínica sistémica sugerente de la propia enfermedad y aparece en mujeres de mediana edad.

Por el contrario, si el paciente con diagnóstico de HTA maligna no presenta MAT, el diagnóstico más probable es el de HTA esencial, aunque este diagnóstico también es un diagnóstico de exclusión. En este supuesto, la presencia de proteinuria y hematuria debe hacernos pensar en una enfermedad glomerular, sobre todo una nefropatía IgA, por lo que además de un estudio de autoinmunidad para descartar enfermedades sistémicas, una vez controlada la HTA es importante realizar una biopsia renal. La enfermedad glomerular, concretamente la nefropatía IgA, es la segunda causa de HTA maligna en nuestra serie. El doppler renal y un TAC de abdomen para evaluar las glándulas suprarrenales son pruebas no invasivas obligatorias en todos los pacientes con diagnóstico de HTA maligna, mayormente si el paciente tiene factores de riesgo cardiovascular en el primer caso, o si el paciente tiene una hipopotasemia persistente en el segundo.

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico de la HTA maligna



5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio

Este estudio tiene todas las limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo y multicéntrico: hay datos no registrados, las analíticas no se realizaron siguiendo un orden de visitas periódico, o el tratamiento fue decidido por el médico tratante. Para evitar sesgos, se empleó un protocolo común de recogida de datos y los resultados bioquímicos solicitados son habitualmente recogidos como parte del estudio y seguimiento de un paciente de las características de los incluidos en este estudio. Por otro lado, las biopsias renales no fueron revisadas por el mismo patólogo y en número desproporcionado entre los diferentes grupos, lo que no nos ha permitido extraer conclusiones definitivas del análisis de estas. Tampoco tenemos realizado el estudio genético del complemento en todos los pacientes con MAT, tanto en la cohorte de SHUa primario como en la de HTA maligna. Sin embargo, las características basales de los pacientes son comparables y la respuesta a eculizumab no mostró diferencias en base a los resultados de este estudio en los pacientes con diagnóstico de SHUa primario. En relación con los pacientes de la cohorte de HTA maligna, la incidencia de alteraciones genéticas descrita en el SHUa secundario es <2% (54,63,145), por lo que la información derivada de esto probablemente no afecte a los resultados encontrados.

Por el contrario, y a pesar de estas limitaciones, nuestro trabajo tiene importantes fortalezas: representa una de las cohortes más numerosa y mejor caracterizada de HTA maligna, que permite por primera vez establecer una correlación entre la etiología de dicha HTA maligna y la incidencia de MAT. En cuanto a la cohorte de SHUa primario, es la primera vez que se estudia la incidencia de HTA grave e HTA maligna en una cohorte

importante y bien estudiada, con un seguimiento prolongado, y con diferentes terapias derivadas de las distintas épocas de diagnóstico de la enfermedad. Los datos extraídos de sendas cohortes han sido publicados en revistas de primer decil, estando uno de ellos en la revista de Nefrología más importante en la actualidad.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

1. La HTA grave o maligna es una manifestación clínica observable en la gran mayoría de pacientes con SHUa primario. En nuestra cohorte un 85% de los casos presentaban HTA en el diagnóstico, siendo grave (HTA grado 2) en un 70% de los casos y con características de HTA maligna en un 33%.
2. La presencia de HTA grave o maligna en los pacientes con SHUa primario se acompañó de una mayor frecuencia de fracaso renal agudo y necesidad de diálisis al diagnóstico, así como una mayor frecuencia de lesiones histológicas crónicas. No se observaron diferencias en la gravedad de las manifestaciones hematológicas (anemia hemolítica microangiopática, trombopenia)
3. En los pacientes con SHUa primario se detectaron variantes patogénicas en genes del complemento en un 33% de los casos y variantes de significado incierto en un 21%. La gravedad del fracaso renal agudo fue mayor en los pacientes con variantes patogénicas.
4. Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo, un 87% fue tratado con plasmaféresis y un 45% recibió eculizumab. La respuesta renal y hematológica, así como la supervivencia renal fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con eculizumab.
5. La mejor respuesta y supervivencia renal en los pacientes tratados con eculizumab fue independiente del grado de hipertensión al diagnóstico. Así mismo, el efecto favorable del eculizumab fue similar en los pacientes con

anomalías genéticas del complemento y en los casos con estudio genético normal.

6. El tratamiento con eculizumab fue el único factor que confirió una significativa mayor probabilidad de respuesta renal y hematológica y un menor riesgo de ERCT. La necesidad de diálisis aguda disminuyó la probabilidad de respuesta hematológica y renal y la presencia de glomeruloesclerosis en la biopsia renal aumentó el riesgo de ERCT.
7. La presencia de MAT en pacientes con HTA maligna está fundamentalmente relacionada con la causa subyacente de la HTA y no con las cifras de TA.
8. La MAT es prácticamente universal los pacientes con HTA maligna secundaria a SHUa primario y frecuente en los casos asociados a SHUa secundario a fármacos, cocaína, o enfermedades autoinmunes. Por el contrario, la MAT es excepcional en los pacientes con HTA maligna causada por HTA esencial, vasculorrenal o endocrinológica
9. Los pacientes con HTA maligna y MAT presentan un fracaso renal agudo más grave y una peor supervivencia renal que los pacientes con HTA maligna sin MAT.
10. En un paciente con HTA maligna es fundamental realizar un rápido diagnóstico diferencial para establecer la etiología de la HTA e instaurar, además del tratamiento antihipertensivo, el tratamiento de la causa. La presencia de MAT orienta el diagnóstico hacia SHUa primario o secundario. El bloqueo de complemento instituido rápidamente en los pacientes con SHUa primario aumenta significativamente la supervivencia renal.

ANEXO

Artículos presentados directamente con la presente tesis doctoral

Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L, de la Cerda F, Martín N, Blasco M, Ávila A, Huerta A, Cabello V, Jarque A, Alcázar C, Fulladosa X, Carbayo J, Anaya S, Cobelo C, Ramos N, Iglesias E, Baltar J, Martínez-Gallardo R, Pérez L, Morales E, González R, Macía M, Draibe J, Pallardó L, Quintana LF, Espinosa M, Barros X, Pereira F, Cao M, Moreno JA, Rodríguez de Córdoba S, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96(4):995-1004.

Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Arjona E, Morales E, Guillén E, Blasco M, Rabasco C, Espinosa M, Blanco M, Rodríguez-Magariños C, Cao M, Ávila A, Huerta A, Rubio E, Cabello V, Barros X, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S, Praga M. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1217-1226

Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome



Teresa Cavero¹, Emilia Arjona², Karina Soto³, Fernando Caravaca-Fontán¹, Cristina Rabasco⁴, Luis Bravo⁵, Francisco de la Cerda⁶, Nadia Martín⁷, Miquel Blasco⁸, Ana Ávila⁹, Ana Huerta¹⁰, Virginia Cabello¹¹, Ana Jarque¹², Concepción Alcázar¹³, Xavier Fulladosa¹⁴, Javier Carbayo¹⁵, Sara Anaya¹⁶, Carmen Cobelo¹⁷, Natalia Ramos¹⁸, Elena Iglesias¹⁹, José Baltar²⁰, Rocío Martínez-Gallardo²¹, Lourdes Pérez²², Enrique Morales¹, Roberto González¹, Manuel Macía¹², Juliana Draibe¹⁴, Luis Pallardó⁹, Luis F. Quintana⁸, Mario Espinosa⁴, Xoana Barros⁷, Fernando Pereira³, Mercedes Cao⁵, Juan Antonio Moreno²³, Santiago Rodríguez de Córdoba² and Manuel Praga^{1,24}; on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN)

¹Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Department of Nephrology, Madrid, Spain; ²Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, Madrid, Spain; ³Department of Nephrology, Hospital Fernando Fonseca, Lisbon, Portugal; ⁴Department of Nephrology, University Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁵Department of Nephrology, University Hospital A Coruña, A Coruña, Spain; ⁶Department of Pediatric Nephrology, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ⁷Department of Nephrology, University Hospital Doctor Josep Truet, Girona, Spain; ⁸Department of Nephrology, University Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁹Department of Nephrology, University Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain; ¹⁰Department of Nephrology, University Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ¹¹Department of Nephrology, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ¹²Department of Nephrology, University Hospital Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ¹³Department of Nephrology, University Hospital Reina Sofía, Murcia, Spain; ¹⁴Department of Nephrology, University Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain; ¹⁵Department of Nephrology, University Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¹⁶Department of Nephrology, University Hospital de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain; ¹⁷Department of Nephrology, University Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain; ¹⁸Department of Nephrology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹⁹Department of Nephrology, University Hospital de Orense, Orense, Spain; ²⁰Department of Nephrology, University Hospital San Agustín, Avilés, Spain; ²¹Department of Nephrology, University Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain; ²²Department of Nephrology, University Hospital de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ²³Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory, Fundación Instituto de Investigaciones Sanitarias-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; and ²⁴Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

Malignant hypertension is listed among the causes of secondary thrombotic microangiopathy, but pathogenic mutations in complement genes have been reported in patients with hypertension-induced thrombotic microangiopathy. Here we investigated the frequency and severity of hypertension in 55 patients with primary atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). A genetic analysis was performed in all patients, and funduscopic examination was performed in all the patients with Grades 2 and 3 hypertension. A cohort of 110 patients with malignant hypertension caused by diseases other than aHUS served as control. Thirty-six patients with aHUS presented Grade 2 or Grade 3 hypertension and funduscopic examination showed malignant hypertension in 19. Genetic abnormalities in complement were found in 19 patients (37% among patients with malignant hypertension). Plasmapheresis was performed in 46 patients and 26 received eculizumab. Renal and hematological responses were significantly lower after plasmapheresis (24%) than after eculizumab (81%). Renal

survival was significantly higher in patients treated with eculizumab (85% at one, three and five years) compared to patients who did not receive this treatment (54%, 46% and 41%), respectively. Response to eculizumab was independent of hypertension severity and the presence of complement genetic abnormalities. Among patients with malignant hypertension caused by other diseases the prevalence of thrombotic microangiopathy was very low (5%). Thus, severe and malignant hypertension are common among patients with aHUS and eculizumab treatment leads to a higher renal survival when compared to plasmapheresis. However, thrombotic microangiopathy is uncommon among patients presenting with malignant hypertension caused by diseases other than aHUS.

Kidney International (2019) 96, 995–1004; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.014>

KEYWORDS: atypical hemolytic uremic syndrome; complement; eculizumab; malignant hypertension

Copyright © 2019, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Correspondence: Manuel Praga, Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. De Córdoba s/n, 28041, Madrid, Spain. E-mail: mpragat@senefro.org

Received 16 February 2019; revised 12 April 2019; accepted 2 May 2019; published online 31 May 2019

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are a group of devastating diseases characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and organ dysfunction, mainly affecting the central nervous system and the

kidneys.^{1–5} Although there is no general agreement about TMA classification, TMAs that cannot be diagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura or Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome receive the generic name of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).^{3–6} Among them, aHUS caused by complement dysregulation (complement-mediated or primary aHUS) is a rare disease that has received great attention in recent years owing to advances in the knowledge of its pathogenesis, and the availability of a specific treatment (eculizumab) that blocks the uncontrolled hyperactivity of the complement.^{1–12} Pathogenic genetic variants in complement components and complement regulators have been found in patients with complement-mediated aHUS. However, in 30% to 50% of patients with a clinical diagnosis of aHUS and with a positive response to eculizumab there are no pathogenic variants or autoantibodies found that explain complement dysregulation.^{1–6}

The differential diagnosis of complement-mediated aHUS is made, in addition to thrombotic thrombocytopenic purpura and Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome, with a variety of clinical conditions that can trigger a TMA and that are included under the name of secondary aHUS.^{1–6} It should be mentioned, however, that complement hyperactivity often is found in patients presenting with different forms of secondary aHUS.^{13,14} Malignant hypertension (mHTN) classically has been considered a cause of secondary aHUS.^{1–6,15,16} mHTN is characterized by very high blood pressure and the finding of retinal hemorrhages, exudates, and papilledema (grade III/IV hypertensive retinopathy) during fundoscopic examination. The appearance of microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in patients with mHTN traditionally has been attributed to the disruption of the vascular endothelium caused by the extreme increase in intravascular pressure^{15–17} and to hyperactivity of the renin-angiotensin system.^{18–20} Vigorous control of blood pressure is considered the mainstay of treatment in patients with hypertension-induced TMA.^{15–20} However, if an extreme increase of BP, secondary to well-identified diseases, can by itself induce a TMA, it has not been analyzed in large cohorts of patients.

In recent years, isolated clinical reports and short series of cases have described the existence of pathogenic variants in complement genes in patients with hypertension-induced TMA,^{21–24} although these results have not been confirmed by other investigators.²⁵ These reports raised the possibility that some patients with hypertension-induced TMA actually are cases with complement-mediated aHUS presenting with severe (stage 2) and malignant HTN, but there is no information about the frequency and severity of hypertension in a large cohort of aHUS patients. On the other hand, there is no information about the response to eculizumab in patients with aHUS and severe and malignant HTN, except for some isolated clinical reports that showed a favorable response.^{1,24}

The differentiation between hypertension-induced TMA and aHUS presenting with severe and malignant HTN is crucial to quickly initiate the appropriate treatment: blood pressure control and renin-angiotensin system blockade in the former and

eculizumab in the latter. To gain insight into this important clinical issue we performed a collaborative study with the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) in a cohort diagnosed with primary aHUS after the exclusion of thrombotic thrombocytopenic purpura, Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome, and secondary forms of aHUS. In addition, we compared our aHUS patients with a cohort of 110 patients with mHTN secondary to diseases other than primary aHUS, searching for differences in baseline characteristics and TMA incidence. The main objectives of the study were as follows: (i) to analyze the frequency of severe and malignant hypertension in patients with primary aHUS; (ii) to analyze the clinical and histologic characteristics, as well as the presence of genetic abnormalities, in a cohort of aHUS according to the severity of hypertension; (iii) to analyze the response to treatment with eculizumab in aHUS patients with severe and malignant hypertension; and (iv) to analyze the frequency of TMA in a cohort of patients with mHTN secondary to diseases other than primary aHUS to ascertain if an extreme increase of blood pressure (BP) can induce a TMA by itself.

RESULTS

Baseline characteristics

Fifty-five aHUS patients were included in our study. There were 45 Caucasians, 5 Hispanic Caucasians, 3 black Africans, and 2 Asians. As shown in Figure 1, the majority of patients (36 of 55; 65%) presented with grade 2 or grade 3 HTN. A fundoscopic examination was performed in all the patients with grades 2 and 3 HTN; mHTN was found in 19 of them (53%) (16 with grade 3 HTN and 3 with grade 2 HTN). Baseline characteristics are shown in Table 1. Compared with patients with grade 1 HTN, patients with grades 2 and 3 HTN had a significantly worse baseline renal function. As shown in Table 2, no significant differences were found between patients with and without mHTN, other than a significantly higher BP at presentation in the former.

Renal biopsy findings

A percutaneous renal biopsy was performed in 33 patients (60%). The main histopathologic findings are shown in Table 3. Intravascular thrombi in the glomerular capillaries and/or arterioles were found in 18 cases (54%), and half of the cases presented with onion-skin lesions. There were no differences in the number of cases with glomerular and arteriolar thrombosis across the different groups.

Genetic and molecular analysis of complement

A genetic study was performed in all aHUS patients. As shown in Table 4, documented pathogenic variants were found in 19 patients (35%) and variants of uncertain significance in another 7 (13%). There were no significant differences in the proportion of patients with pathogenic variants and variants of uncertain significance across the different groups. As shown in Table 2, no significant differences were found between carriers and noncarriers of pathogenic variants in complement genes. A detailed description of the

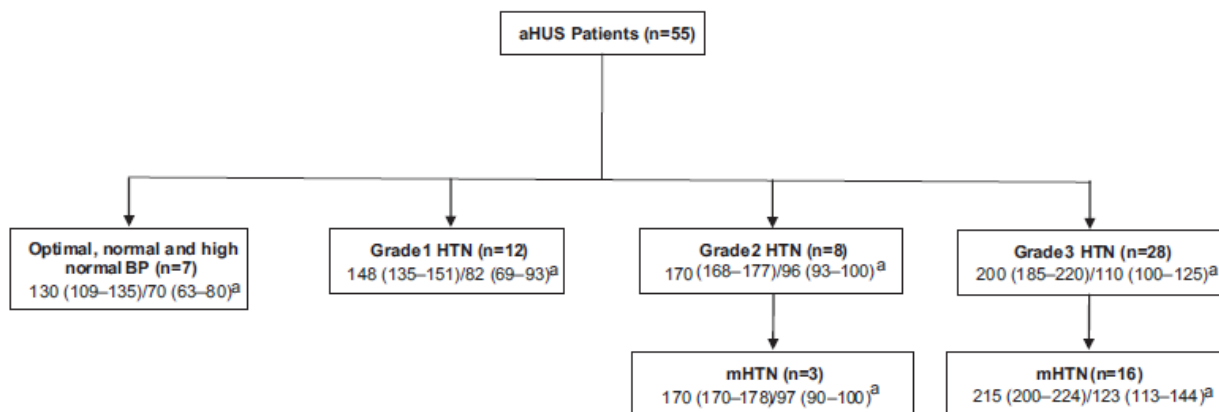


Figure 1 | Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients classified according to the severity of blood pressure (BP) at presentation. Median ^aBP (interquartile range) are shown in mm Hg. mHTN, malignant hypertension.

genetic findings in each patient and the justification of the categorization of the genetic abnormalities is provided in [Supplementary Table S1](#). As shown in [Supplementary Table S2](#), no gross differences in the distribution of the pathogenic variants in our cohort compared with the European aHUS cohort were found.

Treatment and outcomes

All patients with HTN received antihypertensive treatment. The majority of patients with grades 2 and 3 HTN received treatment with renin-angiotensin blockers. An acceptable control of BP was achieved after 1 month of treatment in most patients and no differences were observed across the different groups of patients according to the severity of their baseline BP ([Supplementary Figure S1](#)). Baseline BP was similar in patients treated versus not treated with eculizumab.

However, the latter group showed significantly higher values of systolic BP throughout the first year ([Supplementary Figure S1](#)), whereas diastolic BPs were similar.

Forty-six patients were treated with plasmapheresis. The median time between aHUS detection and the initiation of plasmapheresis was 2 days (interquartile range [IQR], 1–4 days), and the average number of sessions was 6 (IQR, 3–11). Renal and hematologic responses were observed in 11 patients (24%). Hematologic response without improvement in renal function was observed in 18 patients. Of 38 patients who required hemodialysis at presentation, only 11 presented a response to plasmapheresis, allowing dialysis discontinuation. No significant differences were observed in the percentage of renal and hematologic responses to plasmapheresis across the different groups ([Tables 2 and 5](#)). There were no significant differences between responders and nonresponders to

Table 1 | Baseline characteristics

Characteristics	All patients (n = 55)	Optimal, normal, and high normal BP (n = 7)	Grade 1 HTN (n = 12)	Grade 2 HTN (n = 8)	Grade 3 HTN (n = 28)	P value	mHTN (n = 19)
Age, yr ^a	34 (26–42)	35 (26–38)	30 (22–44)	32 (28–37)	35 (27–45)	0.89	30 (25–40.0)
Sex, males, n (%)	22 (40)	1 (14)	3 (25)	2 (25)	12 (43)	0.24	11 (58)
History of hypertension, n (%)	18 (33)	0 (0)	2 (17)	3 (38)	13 (46)	0.09	9 (47)
SBP, mm Hg ^a	178 (148–210)	130 (109–135) ^b	148 (135–151) ^c	170 (168–177)	200 (185–220)	0.0001	210 (180–220)
DBP, mm Hg ^a	100 (83–120)	70 (63–80)	82 (69–93) ^d	96 (93–100)	110 (100–125)	0.0001	120 (105–140)
SCr, mg/dl ^a	7.2 (4.3–9.9)	5.9 (2.5–7.6)	3.3 (2.1–5.4)	7.6 (6.2–14.3)	9.1 (5–10.3)	0.01	8.2 (7–9.9)
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2a}	8 (5–13)	10 (6–24)	18 (10–62)	7 (3–10)	6 (5–10)	0.01	7 (5–11)
Hemodialysis requirement, n (%)	44 (80)	4 (57)	8 (67)	8 (100)	24 (86)	0.18	16 (84)
Proteinuria, g/d ^a	2.2 (1–3.9)	0.4 (0.4–2.2)	2.2 (1.1–4)	3.2 (1.5–4.9)	2.3 (1.1–2.8)	0.28	2 (0.8–2.4)
Hemoglobin, g/dl ^a	7.5 (6.5–9)	8.7 (5.3–11)	7.3 (6.5–8.6)	7.3 (5.8–7.8)	7.6 (6.7–9.1)	0.46	7.8 (6.7–9.1)
Platelet count, 10 ³ /μl ^a	67 (36–99)	37 (15–105)	68 (32–94)	66 (41–81)	75 (43–100)	0.50	75 (48–113)
Schistocytes, n (%)	55 (100)	7 (100)	12 (100)	8 (100)	33 (100)	1	19 (100)
Haptoglobin, mg/dl ^a	2 (0–7)	0 (0–7)	6 (0–13)	0 (0–5)	0 (0–7)	0.76	2 (0–7)
ADAMTS13 activity, % ^a	76 (64–92)	87 (67–98)	79 (74–90)	70 (63–86)	77 (66–91)	0.48	77 (63–91)

ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; mHTN, malignant hypertension; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine.

^aMedian (25th–75th percentile).

^bP < 0.001 compared with grade 1 HTN.

^cP < 0.001 compared with grades 2 and 3 HTN.

^dP < 0.05 compared with grades 2 and 3 HTN.

Table 2 | Comparison between carriers and noncarriers of pathogenic variants in complement genes and between patients with and without malignant hypertension

Characteristics	Pathogenic variants (n = 19)	No pathogenic variants (n = 36)	P value	Malignant hypertension (n = 19)	No malignant hypertension (n = 36)	P value
Age, yr ^a	35 (27–41)	32 (25–44)	0.86	30 (25–40)	34 (27–45)	0.52
Sex, males, n (%)	12 (63)	21 (58)	0.78	11 (58)	11 (31)	0.08
SBP, mm Hg ^a	187 (140–215)	174 (151–200)	0.55	210 (180–220)	158 (135–185)	0.0001
DBP, mm Hg ^a	100 (80–120)	99 (84–115)	0.48	120 (105–140)	95 (78–100)	0.0001
Pathogenic variants, n (%)	–	–	–	7 (37)	12 (33)	1
Malignant hypertension, n (%)	7 (37)	12 (33)	1	–	–	–
SCr, mg/dl ^a	9.7 (4.3–12.2)	6.4 (4.2–9.0)	0.06	8.2 (7–9.9)	6.2 (3.5–10.1)	0.23
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2a}	5.2 (4.2–11.8)	9.0 (6.0–13.2)	0.07	6.9 (5.2–11.4)	8.9 (4.7–15.3)	0.53
Hemodialysis requirement, n (%)	16 (84)	28 (78)	0.73	16 (84)	28 (78)	0.73
Hemoglobin, g/dl ^a	7.4 (5.9–9.1)	7.7 (6.7–9.1)	0.78	7.8 (6.7–9.1)	7.5 (6.1–9.1)	0.52
Platelet count, 10 ³ /μl ^a	79 (52–112)	58 (29–91)	0.07	75 (48–113)	64 (36–90)	0.23
Plasmapheresis, n (%)	16 (84)	30 (83)	1	13 (68)	33 (92)	0.06
Responders to plasmapheresis, n (%) ^b	3 (19)	8 (27)	0.72	2 (15)	9 (27)	1
Ecuzumab, n (%)	8 (42)	18 (50)	0.78	9 (47)	17 (47)	1
Responders to ecuzumab, n (%) ^c	7 (88)	14 (78)	1	7 (78)	14 (82)	1
Renal survival at 1 yr, %	63	71	0.65	58	74	0.12
Renal survival at 3 yr, %	51	67	0.19	52	66	0.36
Renal survival at 5 yr, %	43	67	0.28	52	59	0.30

DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine.

^aMedian (25th–75th percentile).

^bWith respect to the number of patients who received treatment with plasmapheresis.

^cWith respect to the number of patients who received treatment with ecuzumab.

plasmapheresis, with the exception of severe interstitial fibrosis, which was significantly more common among nonresponders (Supplementary Table S3).

Twenty-six (47%) patients received ecuzumab. Ecuzumab was initiated within a median of 6 days (IQR, 2–16 days) after the onset of aHUS. In 21 patients, ecuzumab was initiated because of the lack of response to plasmapheresis. As shown in Table 5, 21 of the 26 patients treated with ecuzumab (80%) presented with a positive response, both hematologic and renal. The beneficial effect of ecuzumab was independent of genetic status (Table 2) and there were no significant differences between responders and nonresponders to ecuzumab (Supplementary Table S4). Sixteen of 20 patients who required hemodialysis at presentation showed a response to ecuzumab, allowing dialysis discontinuation. The percentage of renal and hematologic responses to ecuzumab was similar across the different groups (Table 5). A renal and hematologic response was observed in 7 of 9 patients with mHTN treated with

ecuzumab (78%), a similar proportion to that observed in patients without mHTN (14 of 17; 82%) (Table 2).

As shown in Table 5, the percentage of renal and hematologic responses to ecuzumab was significantly higher than the percentage of responses to plasmapheresis in the whole cohort of aHUS patients.

Four patients were not treated with plasmapheresis or ecuzumab. Their characteristics are summarized in Supplementary Table S5. Only 1 of them presented a renal and hematologic response to antihypertensive treatment. The other 3 patients remained on renal replacement therapy (RRT) at last follow-up evaluation.

By multivariable analysis (Table 6), treatment with ecuzumab and hemodialysis requirement at presentation were the only factors associated significantly with hematologic and renal responses. The presence of more than 25% of sclerosed glomeruli in a renal biopsy specimen significantly predicted the need for RRT, whereas ecuzumab treatment had a protective effect.

Table 3 | Histopathologic findings

Histopathologic lesion	All patients (n = 33)	Optimal, normal, and high normal BP (n = 1)	Grade 1 HTN (n = 5)	Grade 2 HTN (n = 3)	Grade 3 HTN (n = 24)	P value	mHTN (n = 17)
Glomerulosclerosis >25%, n (%)	14 (42)	0 (0)	1 (20)	2 (67)	11 (46)	0.5	9 (53)
Interstitial fibrosis >25%, n (%)	14 (42)	0 (0)	1 (20)	1 (33)	12 (50)	0.69	10 (59)
Onion skin lesions, n (%)	17 (52)	0 (0)	1 (20)	2 (67)	14 (58)	0.35	13 (77)
Arteriolar thrombosis, n (%)	15 (45)	0 (0)	2 (40)	1 (33)	12 (50)	1	7 (41)
Capillary thrombosis, n (%)	9 (27)	0 (0)	1 (40)	1 (33)	7 (29)	1	5 (29)
Onion skin lesions and thrombosis, n (%)	10 (30)	0 (0)	1 (20)	1 (33)	8 (33)	1	7 (41)

BP, blood pressure; mHTN, malignant hypertension.

Table 4 | Complement genetics

Complement genetic findings	Optimal, normal, and high normal BP					P value	mHTN (n = 19)
	All patients (n = 55)	high normal BP (n = 7)	Grade 1 HTN (n = 12)	Grade 2 HTN (n = 8)	Grade 3 HTN (n = 28)		
Pathogenic variants, n (%)	19 (35)	3 (43)	4 (33) ^a	0 (0)	12 (43)	0.13	7 (37)
Variants of uncertain significance, n (%)	7 (13)	0 (0)	1 (8)	2 (25)	4 (14)	0.61	4 (21)
Noncarriers, n (%)	29 (53)	4 (57)	7 (58)	6 (75)	12 (43)	0.45	8 (42)

BP, blood pressure; mHTN, malignant hypertension.

^aOne patient had anti-factor H (FH) antibodies.

Follow-up evaluation of patients treated versus not treated with eculizumab

Excluding those patients who remained on RRT from baseline (n = 13), the median follow-up period was 30 months (IQR, 15–62 months). As shown in Table 7, there were no differences at baseline between patients treated or not treated with eculizumab.

Renal survival was significantly higher in patients treated with eculizumab (85% at 1, 3, and 5 years) compared with patients who did not receive this treatment (54%, 46%, and 41% at 1, 3, and 5 years, respectively) (Figure 2). At last follow-up evaluation, 21 patients were on RRT, 4 among eculizumab-treated patients and 17 among not treated patients (15% and 59%, respectively, with respect to the initial number of patients).

The duration of eculizumab treatment was 13 months (IQR, 6–22 months). It was discontinued in 13 of 26 patients, after a median time of 6 months (IQR, 2–12 months). Two of these patients were carriers of pathogenic variants (patients 3 and 23) (Supplementary Table S1). In patient 3, eculizumab was withdrawn because of the lack of renal function recovery after the initiation of treatment. No relapses were detected in patient 23 or in the 11 patients with no complement abnormalities after eculizumab discontinuation.

Comparison of patients with and without a previous history of hypertension

Eighteen patients (33%) had a previous history of hypertension, although none had received antihypertensive treatment

before aHUS. Compared with patients with no previous hypertension (Supplementary Table S6), baseline systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were significantly higher among patients with a previous history of hypertension. The proportion of patients with pathogenic variants in complement genes was similar in both groups.

Control cohort of patients with malignant hypertension caused by diseases other than primary aHUS

A total of 118 patients presenting with mHTN were studied at the Hospital 12 de Octubre from 2000 to 2016 (Figure 3). There were 87 Caucasians, 14 Hispanic Caucasians, 10 black Africans, and 7 Asians. Eight patients received a diagnosis of primary aHUS and 5 of these patients were included in the aHUS cohort (patients 1, 12, 23, 37, and 42) (Supplementary Table S1). The 3 remaining aHUS patients were not included because of the lack of a genetic study.

In the remaining 110 patients, different etiologies were identified as causes of mHTN: essential hypertension (n = 59), glomerular diseases (n = 26), renovascular hypertension (n = 15), and a miscellaneous group of diseases (n = 10) (Figure 3).

As shown in Table 8, control mHTN patients were significantly older and had significantly higher SBP and DBP at presentation than aHUS patients, but the severity of acute kidney injury (AKI) and the rate of patients requiring acute hemodialysis were significantly lower among them. Despite

Table 5 | Treatments and outcomes

Treatments and outcomes	Optimal, normal, and high normal BP					P value	mHTN (n = 19)
	All patients (n = 55)	high normal BP (n = 7)	Grade 1 HTN (n = 12)	Grade 2 HTN (n = 8)	Grade 3 HTN (n = 28)		
ACEI/ARB, n (%)	39 (71)	2 (29)	6 (50)	6 (75)	25 (89)	0.003	17 (90)
Plasmapheresis, n (%)	46 (84)	7 (100)	10 (83)	8 (100)	21 (75)	0.30	13 (68)
Response to plasmapheresis, n (%) ^a	11 (24)	4 (57)	1 (10)	1 (13)	5 (24)	0.16	2 (15)
Time between aHUS and plasmapheresis, d ^b	2 (1–4)	1 (0–2)	1 (1–7)	2 (1–6)	2 (1–4)	0.24	2 (1–5)
Eculizumab, n (%)	26 (47)	1 (14)	7 (58)	6 (75)	12 (43)	0.10	9 (47)
Response to eculizumab, n (%) ^c	21 (81) ^d	1 (100)	5 (71) ^e	5 (83)	10 (83) ^e	0.86	7 (78) ^e
Time between aHUS and eculizumab, d ^a	6 (2–16)	4	3 (0–6)	19 (7–43)	8 (3–13)	0.10	6 (2–9)
RRT at 1 yr of aHUS flare, n (%) ^f	18 (33)	2 (29)	4 (33)	3 (38)	9 (32)	0.95	8 (42)
RRT at 3 yr, n (%) ^f	20 (36)	2 (29)	5 (42)	3 (38)	10 (36)	0.67	9 (47)
RRT at 5 yr, n (%) ^f	21 (38)	2 (29)	5 (42)	3 (38)	11 (39)	1	9 (47)

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ARB, angiotensin II-receptor blocker; BP, blood pressure; mHTN, malignant hypertension; RRT, renal replacement therapy.

^aWith respect to the number of patients who received treatment with plasmapheresis.

^bMedian (25th–75th percentile).

^cWith respect to the number of patients who received treatment with eculizumab.

^d*P* < 0.001 versus response to plasmapheresis.

^e*P* < 0.05 versus response to plasmapheresis.

^fNumber of patients who initiated RRT with respect to the initial number of patients.

Table 6 | Univariate and multivariable analysis of factors predicting hematologic and renal response and predicting the need for RRT

Variables	Hematologic and renal response						Need of RRT					
	Univariate			Multivariable			Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age, yr	0.99	0.96–1.01	0.30				1.0	0.98–1.03	0.80			
Sex, males	1.4	0.66–3.01	0.38				0.80	0.34–1.90	0.61	0.34	0.09–1.32	0.12
SBP, mm Hg	0.99	0.99–1.0	0.21				1.0	0.99–1.02	0.28			
DBP, mm Hg	0.99	0.97–1.0	0.26				1.0	0.99–1.03	0.34			
SCr, mg/dl	0.99	0.90–1.08	0.80				1.10	0.98–1.17	0.12			
eGFR, ml/min per 1.73 m ²	1.0	0.99–1.02	0.30				1.0	0.98–1.01	0.98			
Hemodialysis requirement	0.55	0.25–1.22	0.14	0.15	0.03–0.87	0.02	6.01	0.80–44.9	0.08	4.53	0.42–14.9	0.21
History of HTN	1.00	0.46–2.20	0.99				1.52	0.64–3.62	0.34			
Plasmapheresis	0.20	0.02–2.22	0.19				0.55	0.15–1.94	0.35			
Eculizumab	3.80	1.58–9.16	0.003	4.35	1.11–16.5	0.03	0.21	0.07–0.64	0.006	0.11	0.02–0.57	0.009
Glomerulosclerosis >25%	1.59	0.58–4.35	0.36	2.06	0.71–5.91	0.18	5.34	1.65–17.24	0.005	9.45	2.18–14.1	0.003
Interstitial fibrosis >25%	1.44	0.55–3.76	0.46	1.05	0.32–3.40	0.94	1.09	0.37–3.17	0.88			
Onion skin lesions	2.28	0.81–6.41	0.12				1.15	0.39–3.42	0.80			
Capillary/arterial thrombosis	0.39	0.13–1.08	0.07	0.74	0.18–3.04	0.67	1.54	0.50–4.71	0.45	0.28	0.06–1.35	0.11
Presence of genetic abnormalities	1.18	0.58–2.41	0.64				1.82	0.76–4.40	0.18			

CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; HTN, hypertension; RRT, renal replacement therapy; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine.

significantly higher SBP and DBP, only 6 patients (4 with IgA nephropathy, 1 with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis, and 1 with sunitinib-induced TMA) (5%) presented with TMA (Figure 3). A comprehensive genetic analysis, similar to that performed in primary aHUS patients, yielded normal results in 4 of these patients, whereas heterozygous pathogenic variants in *CFH* (c.50T>G; p.Val17Gly) and *CFI* (c.779A>C; p.Gln260Pro) were found in the 2 remaining IgA nephropathy patients.

DISCUSSION

Our study systematically investigated the incidence of severe hypertension and mHTN in a large and well-characterized cohort of patients with primary aHUS. We found grade 2 or grade 3 hypertension in 65% of our patients, which fulfilled the criteria of mHTN (hypertensive retinopathy grades III/IV) in 53% of them. Our study also showed the beneficial

effect of complement blockade with eculizumab in patients with aHUS associated with mHTN, independently of the presence of abnormalities in complement genes.

mHTN is always listed within the causes of TMA.^{15–20,26–29} However, the possibility of complement abnormalities in patients with hypertension-associated TMA was not explored until very recently.^{20,21,23} Timmermans et al.^{23,24} reported complement abnormalities in a series of 9 patients with hypertension-associated TMA. They found pathogenic mutations in complement genes in 6 cases. All cases with pathogenic variants evolved to end-stage kidney disease and in some cases recurrence of TMA was observed after renal transplantation.

We performed a comprehensive genetic and molecular analysis of the complement in our patients and genetic abnormalities were found in 35% of them. There were no significant differences in the proportion of patients with complement genetic abnormalities across the different groups

Table 7 | Main characteristics of patients treated and not treated with eculizumab

Characteristics	All patients (n = 55)			mHTN (n = 19)		
	Eculizumab (n = 26)	No eculizumab (n = 29)	P value	Eculizumab (n = 9)	No eculizumab (n = 10)	P value
Age, yr ^a	30 (28–40)	35 (22–45)	0.71	29 (27–36)	35 (22–45)	0.58
Sex, males, n (%)	11 (42)	11 (38)	0.78	3 (33)	5 (50)	0.65
SCr, mg/dl ^b	7 (4–10)	8 (5–10)	0.95	8 (7–9)	9 (5–12)	0.50
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2a}	8 (5–13)	8 (5–12)	0.78	7 (6–9)	7 (5–11)	0.53
Hemodialysis requirement, n (%)	20 (77)	24 (83)	0.74	8 (89)	9 (90)	1
ACEI/ARB, n (%)	16 (62)	23 (79)	0.23	7 (78)	10 (100)	0.21
Pathogenic variants, n (%)	8 (31)	11 (38)	0.78	3 (33)	4 (40)	1
Variants of uncertain significance, n (%)	4 (15)	3 (10)	0.70	2 (22)	2 (40)	1
RRT at 1 yr of aHUS flare, n (%) ^b	4 (15)	14 (48)	0.04	2 (22)	6 (60)	0.17
RRT at 3 yr, (%) ^b	4 (15)	16 (55)	0.004	2 (22)	7 (70)	0.07
RRT at 5 yr, (%) ^b	4 (15)	17 (59)	0.002	2 (22)	7 (70)	0.07

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II-receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; mHTN, malignant hypertension; RRT, renal replacement therapy; SCr, serum creatinine.

^aMedian (25th–75th percentile).

^bNumber of patients who initiated RRT with respect to the initial number of patients.

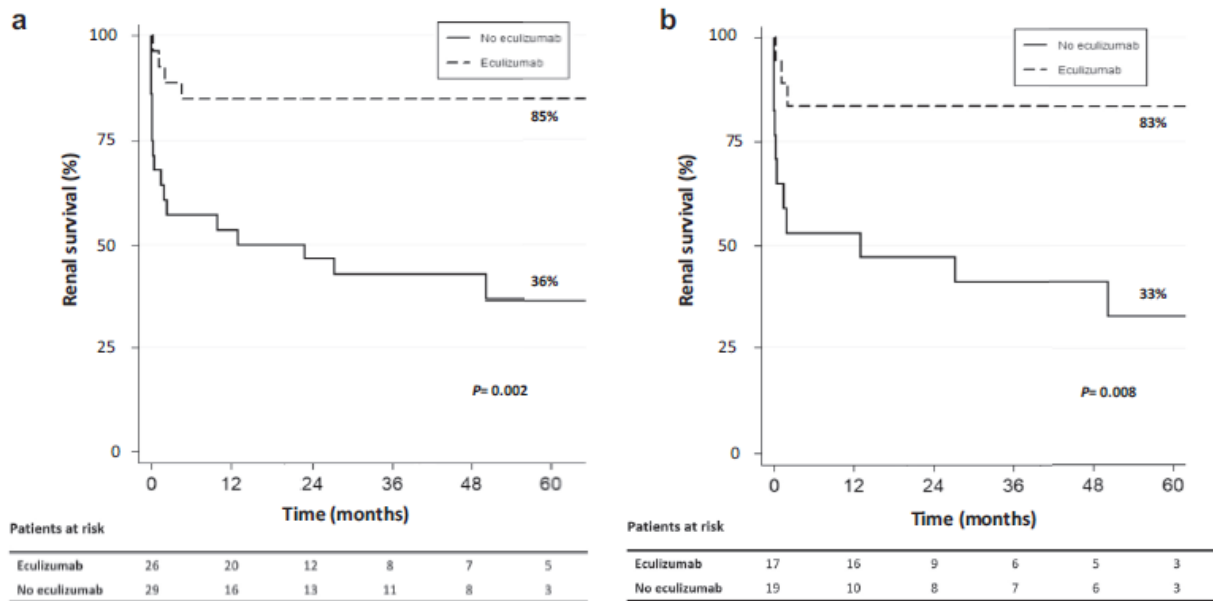


Figure 2 | Renal survival. (a) Renal survival in patients treated and not treated with eculizumab. (b) Renal survival in patients with grade 2 and grade 3 hypertension, treated and not treated with eculizumab.

of patients stratified by the severity of hypertension: 43% among patients with optimal, normal, and high normal BP; 33% among grade 1 HTN; and 43% among grade 3 HTN patients. Pathogenic variants were found in 37% and 33% of patients presenting or not with malignant HTN, respectively. Antihypertensive treatment was the initial therapeutic measure in all aHUS patients, but only 1 patient showed

hematologic and renal responses to antihypertensive treatment. The number of patients who recovered renal function and discontinued dialysis, as well as renal survival, was significantly higher among those treated with eculizumab compared with not treated patients, and all of these different outcomes also were evident among those patients with malignant hypertension. BP control was similar in patients who

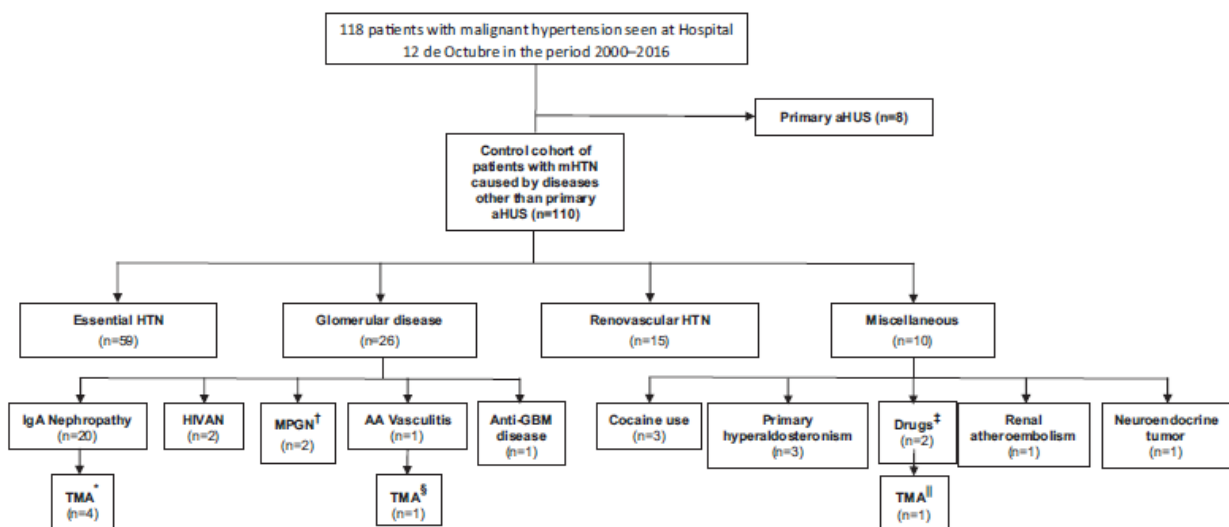


Figure 3 | Control cohort of patients with malignant hypertension (mHTN) caused by diseases other than primary atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Genetic studies: *Complement factor I (CFI)*: c.779A>C; p.Gln260Pro, heterozygote; *Complement factor H (CFH)*: c.50T>G; p.Val17Gly, heterozygote. †Sunitinib and gemcitabine. ‡C3 glomerulopathy (C3G) and immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). †TMA resulting from PR3-associated vasculitis. ||TMA resulting from sunitinib. AA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated; anti-GBM, anti-glomerular basement membrane; HIVAN, human immunodeficiency virus-associated nephropathy; TMA, thrombotic microangiopathy.

Table 8 | Main characteristics of aHUS cohort patients and control cohort of patients with mHTN secondary to diseases other than primary aHUS

Characteristics	aHUS (n = 55)	Control cohort (n = 110)
Age, yr ^a	34 (26–42) ^b	46 (41–56)
Sex, males, n (%)	22 (40) ^b	76 (69)
SBP, mm Hg ^a	178 (148–210) ^b	210 (190–225)
DBP, mm Hg ^a	100 (83–120) ^b	120 (110–140)
SCr, mg/dl ^f	7.2 (4.3–9.9) ^b	2.7 (1.4–4.5)
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2a}	8 (5–13) ^b	24 (12–53)
Hemodialysis requirement, n (%)	44 (80) ^b	18 (16)
Proteinuria, g/d ^g	2.2 (1–5.9) ^b	0.5 (0.2–2.2)
Hemoglobin, g/dl ^f	7.5 (6.5–9) ^b	13 (10.6–14.5)
Platelet count, 10 ³ /μl ^g	67 (36–99) ^b	230 (183–269)

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; mHTN, malignant hypertension; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine.

^aMedian (25th–75th percentile).

^bP = 0.001 versus control cohort.

received plasmapheresis and eculizumab, but the kidney survival was superior in the latter group.

The comparison between our aHUS cohort and the control cohort of 110 cases with mHTN of different etiologies offers data of relevant interest. In the latter there was an identifiable cause of mHTN (essential hypertension, glomerulonephritis, renovascular hypertension, and a miscellaneous group of diseases), but the most salient finding was the absence of TMA in the great majority of cases. Only 6 patients (5%) presented with TMA, despite the fact that their BP was significantly higher than in patients with aHUS. Other remarkable differences were significantly less severe AKI compared with patients with aHUS and an older age. A complement genetic study, performed in all patients with TMA (and whose diagnoses were IgA nephropathy in 4, anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis in 1, and sunitinib-induced secondary HUS in 1), found pathogenic variants in complement genes in 2 patients with IgA nephropathy, and was normal in the remaining patients. The presence of genetic abnormalities in complement genes and the role of complement dysregulation in the pathogenesis of the disease have been described in IgA nephropathy.³⁰ On the other hand, the predisposition of IgA nephropathy to develop mHTN also has been described previously³¹ and is illustrated by the fact that 20 of 110 patients (18%) in our control group had biopsy-proven IgA nephropathy.

Taken together, our data indicate that, in the vast majority of patients, an extreme increase in BP does not induce a TMA by itself. Notably, no patient with mHTN caused by essential hypertension (n = 59) or renovascular hypertension (n = 15) developed TMA, despite extremely increased BP values. Considering the response to complement blockade in our aHUS cohort, complement dysregulation should be suspected in patients with severe or malignant HTN accompanied by TMA. This suspicion must be even greater in young patients with a severe AKI, without apparent causes of hypertension and with renal function that does not improve despite BP control.

However, in some patients mHTN with TMA may be difficult to assign either to aHUS or to hypertension-induced TMA. As suggested by some studies,²⁵ African Americans could be more prone to hypertension-induced TMA. We found that a substantial proportion of patients with aHUS presenting with severe hypertension had a history of hypertension. The possibility that these chronic changes represent sequelae of previous sub-clinical episodes of aHUS cannot be ruled out.

Our study had all of the limitations inherent to a retrospective investigation. The cohort of aHUS patients was recruited from 2000 to 2016, and eculizumab was approved for the treatment of aHUS in 2011. Although this fact could introduce a bias in the analysis, there were no differences at baseline between patients treated and not treated with eculizumab. On the contrary, the study had evident strengths: a relatively large and well-characterized cohort of patients with aHUS, with a prolonged and regular follow-up evaluation that allowed analysis of their clinical characteristics, the frequency and severity of hypertension, and the response to different treatments. In addition, genetic studies were performed in all of the patients. The comparison of our aHUS patients with a very large control group of patients with mHTN from different causes other than primary aHUS provides novel findings of considerable clinical interest.

In summary, our data show that severe (grades 2/3 hypertension) and malignant hypertension (hypertensive retinopathy with hemorrhages and exudates) are common findings in patients with primary aHUS. On the contrary, the presence of TMA is uncommon among patients presenting with mHTN secondary to other etiologies. Most of the aHUS patients treated with eculizumab, both normotensive patients and patients with severe and malignant hypertension, showed a favorable hematologic and renal response, superior to BP control and plasmapheresis. Eculizumab was discontinued after a median time of 6 months in patients without complement genetic abnormalities and no relapses were detected. The beneficial effect of eculizumab was independent of the existence of pathogenic complement mutations.

METHODS

Study population

Patients with a diagnosis of aHUS were identified in 21 Nephrology Departments in Spain and Portugal from 2000 to 2016. Data were collected retrospectively. The diagnosis of aHUS was considered in patients who met the following criteria: (i) presence of a low platelet count (<150 × 10⁹ cells/l) or a decrease in platelet count of more than 25% with respect to baseline values; (ii) presence of microangiopathic hemolytic anemia, with decreased hemoglobin, increased lactic dehydrogenase, low haptoglobin levels, evidence of schistocytes in peripheral blood smear, and a negative Coombs test; and (iii) normal serum activity (>10%) of ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type I motif, member 13) and negative Shiga toxin. Secondary TMA (TMA induced by drugs, autoimmune diseases, cancer, infections, or metabolic disorders) were carefully ruled out in all patients (Supplementary Table S7). Twenty patients were excluded from the initial cohort of 75 patients with a diagnosis of aHUS because of the

lack of a genetic study or the lack of a funduscopic examination in those patients with stage 2 HTN. Patients with missing data were excluded.

Clinical, laboratory, and renal pathology data

The baseline and follow-up data were collected from medical records in all participating centers following a uniform protocol. Demographic data, history of hypertension, and results of retinal funduscopy were recorded. All of the patients were followed up regularly after the diagnosis of aHUS. Compiled laboratory data are shown in [Supplementary Table S7](#). Renal biopsies were performed in 33 patients and were reviewed for this study at every participating center. All renal biopsy specimens had a minimum of 6 glomeruli and 3 extraglomerular vessels for examination. The number of sclerosed glomeruli, the degree of interstitial fibrosis, and the presence of intravascular thrombi and arteriolar wall thickening resembling onion skin were recorded in all cases.

Blood pressure

Baseline BP was considered the mean of all BP measurements before the onset of antihypertensive treatment on the day of hospital admission. Patients were classified according to the severity of baseline BP, following the classification proposed by the 2018 European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension guidelines³²: optimal BP (SBP <120 mm Hg and DBP <80 mm Hg); normal BP (SBP 120–129 mm Hg and/or DBP 80–84 mm Hg); high-normal BP (SBP 130–139 mm Hg and/or DBP 85–89 mm Hg); grade 1 HTN (SBP 140–159 mm Hg and/or DBP 90–99 mm Hg); grade 2 HTN (SBP 160–179 mm Hg and/or DBP 100–109 mm Hg); and grade 3 HTN (SBP \geq 180 mm Hg and/or DBP \geq 110 mm Hg). For adolescent patients, the criteria proposed by specific guidelines were used.³³ The diagnosis of mHTN was based on the detection of grade 2 or grade 3 HTN accompanied by a hypertensive retinopathy grade III or IV (bilateral retinal flame-shaped hemorrhages and/or exudates or cotton wool spots with or without papilloedema).^{32,34}

Treatment

In patients treated with eculizumab, the initial dose was 900 mg i.v. per week for 4 weeks and then 1200 mg every 2 weeks. Plasmapheresis was discontinued in all patients once they started eculizumab. All patients received an antimeningococcal vaccination and received antibiotic prophylaxis according to label instructions.

The duration of eculizumab therapy was decided by the treating physician, based on the patient's response and individual characteristics.

Complement genetics and molecular studies

DNA from patients was analyzed for genetic variants in the aHUS candidate genes using a next-generation sequencing panel including *CFH*, *MCP*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *DGKE*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR5*, *CFP*, and *ADAMTS13* genes. All next-generation sequencing analyses were performed in the same laboratory and the genetic findings were confirmed by Sanger sequencing. A detailed description of the methods used for the search and categorization of the genetic variants and for the detection of autoantibodies against FH is provided in the [Supplementary Methods](#).

Outcomes and definitions

The primary outcome was hematologic and renal responses. Hematologic response was defined by the normalization of the platelet

count (platelet count $>150 \times 10^9$ cells/l and at least 25% higher than baseline value) and disappearance of all the markers of microangiopathic hemolytic anemia (increased lactic dehydrogenase level, low haptoglobin level, schistocytes). Renal response was defined by a decrease in serum creatinine concentration of at least 25% together with dialysis discontinuation. Secondary outcome was the need for RRT, either chronic dialysis (>3 months) or transplantation. Renal survival was defined by a status free of RRT. AKI was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guideline criteria for AKI diagnosis.³⁵

Control cohort of malignant hypertension patients

A cohort of 110 patients with mHTN (defined by the same criteria used in aHUS patients) secondary to well-established diseases other than primary aHUS and diagnosed at a single center (Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain) during the same time period as the aHUS cohort (2000–2016) was used as the control group. All patients received antihypertensive drugs to control BP, but none were treated with plasmapheresis or eculizumab. The baseline characteristics and the presence of TMA (defined by the same criteria used in patients with aHUS) were analyzed and the results were compared with the cohort of aHUS patients.

Statistical analysis

Continuous variables were assessed as medians (interquartile range, 25th, 75th percentile). Categorical variables are shown as a frequency (percentage). Two-sample comparisons were performed with the use of the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and the Fisher exact test for categorical variables. More than 2 categories were compared using the Kruskal–Wallis test with Bonferroni correction for continuous variables and the Fisher exact test with Bonferroni correction for categorical variables. The time to reach end-stage kidney disease was estimated by the Kaplan–Meier model. The comparison among different groups (stages of hypertension and treatment with or without eculizumab) was performed with the log-rank test. Cox proportional hazards models with backward stepwise variable selection in multivariate analysis were used to evaluate the association between variables present at baseline evaluation and primary and secondary outcomes. Backward stepwise selection included all variables with $P < 0.10$ at the univariate analysis. Results are expressed as a hazard ratio with 95% confidence intervals and P values. The follow-up period in patients was estimated from aHUS onset to the last visit, considering the last visit as the beginning of RRT or the last visit in the outpatient clinic for those patients who did not reach end-stage kidney disease. All P values were 2-tailed and a value <0.05 was considered as criteria for statistical significance. Analyses and plots were performed using STATA version 12.1 (StataCorp, College Station, TX).

DISCLOSURE

MP, SRdC, EA, AH, EM, AA, ME, MB, and FdC have received honoraria from Alexion Pharmaceuticals for lectures and participating on advisory boards. None of these activities had any influence on the results or interpretations in this article. All the other authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

Work in this study was supported by the Instituto de Salud Carlos III /Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ISCIII/FEDER) grants P113/02502, PIC114/00350, and P116/01685 (M.P.), and grants P113/00802, P114/00883, and P117/00130 (J.A.M.); the ISCIII/FEDER Programa Miguel Servet grants CP10/00479 and CP116/00017 (J.A.M.); the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad/FEDER (SAF2015-66287-R) (S.R.d.C.); the Autonomous Region of Madrid (S2017/

BMD-3673) (S.Rd.C., E.A., and M.P.); Red de Investigación Renal (RD12/0021/0029) (M.P.), the Fundación Inocente (Madrid, Spain) (S.Rd.C.), and the Spanish Society of Nephrology and Fundación Renal Ínigo Álvarez de Toledo (J.A.M.). SRdC is a member of the CIB Intramural Program Molecular Machines for Better Life. The conception, design, data collection, and analysis, as well as writing of the study, were performed by investigators with no support from pharmaceutical companies. The results presented in this paper have not been published previously in whole or in part.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TC, SRdC, and MP designed the study; TC, KS, CR, LB, FdC, XB, MB, AA, AH, VC, AJ, CA, XF, JC, SA, CC, NR, EI, JB, RM, LP, EM, MM, JBO, LPA, LQ, ME, NM, FP, and MC collected the data; EA and SRdC performed the genetic and molecular studies; TC, EA, JAM, SRdC, and MP analyzed the data; TC, EA, and FCF made the Tables and Figures; TC, JAM, SRdC, and MP drafted and revised the paper; and all authors revised the paper and approved the final version of the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Methods.

Figure S1. Evolution of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

Table S1. Complement genetics in patients with pathogenic variants and variants of uncertain significance (VUS).

Table S2. Distribution of the pathogenic variants compared with the European aHUS cohort.

Table S3. aHUS patients: treatment with plasmapheresis. Responder and nonresponder patients.

Table S4. aHUS patients: treatment with eculizumab. Responder and nonresponder patients.

Table S5. Patients not treated with plasmapheresis or eculizumab (n = 4).

Table S6. aHUS patients with and without a previous history of hypertension.

Table S7. Laboratory tests and radiologic procedures to rule out secondary TMA. Compiled laboratory data in aHUS patients.

Supplementary References. References for the Supplementary Tables S1 and S2.

Supplementary material is linked to the online version of the paper at www.kidney-international.org.

REFERENCES

- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681–696.
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol*. 2015;67:31–42.
- 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.
- Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:432–438.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35:421–447.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676–1687.
- 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.
- 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.
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:84–93.
- Bomback AS, Markowitz GS, Appel GB. Complement-mediated glomerular diseases: a tale of 3 pathways. *Kidney Int Rep*. 2016;1:148–155.
- Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:113–120.
- Berns JS, Kaplan BS, Mackow RC, et al. Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. *Am J Kidney Dis*. 1992;19:331–334.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:622–633.
- Cervero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:466–474.
- Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res*. 2005;28:89–95.
- van den Bom BJH, Honnebler UPF, Koopmans RP, et al. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45:246–251.
- Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:352–359.
- Farquharson CAJ, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:425–431.
- Cachafeiro V, Miana M, de Las Heras N, et al. Aldosterone and the vascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109:331–335.
- Zhang B, Xing C, Yu X, et al. Renal thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31:479–483.
- Tsai H-M. Does anticomplement therapy have a role in the management of malignant hypertension? *J Clin Hypertens*. 2016;18:359–360.
- Totina A, Iorembere F, El-Dahr SS, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:183–186.
- 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.
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Potjewijd J, et al. C5b9 formation on endothelial cells reflects complement defects among patients with renal thrombotic microangiopathy and severe hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2234–2243.
- Larsen CP, Wilson JD, Best-Rocha A, et al. Genetic testing of complement and coagulation pathways in patients with severe hypertension and renal microangiopathy. *Mod Pathol*. 2018;31:488–494.
- Nzerue C, Oluwole K, Adejorin D, et al. Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy and persistent acute kidney injury (AKI). *Clin Kidney J*. 2014;7:586–589.
- Yu X-J, Yu F, Song D, et al. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:680502.
- van den Bom B-JH, van der Hoeven NV, Groot E, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension*. 2018;51:862–866.
- van den Born B-JH, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2001;29:922–927.
- Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92:953–963.
- Sevillano AM, Cabrera J, Gutiérrez E, et al. Malignant hypertension: a type of IgA nephropathy manifestation with poor prognosis. *Nefrologia*. 2015;35:42–49.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140.
- van den Bom BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2299–2304.
- Elkoyan G, Lameire N, Eckardt K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;(suppl 2): 1–138.



Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension

Teresa Caveró^{1,*}, Pilar Auñón^{1,*}, Fernando Caravaca-Fontán ^{1,2}, Hernando Trujillo ¹, Emi Arjona³, Enrique Morales ¹, Elena Guillén⁴, Miquel Blasco ⁴, Cristina Rabasco⁵, Mario Espinosa⁵, Marta Blanco⁶, Catuxa Rodríguez-Magariños⁶, Mercedes Cao⁶, Ana Ávila⁷, Ana Huerta ⁸, Esther Rubio⁸, Virginia Cabello⁹, Xoana Barros¹⁰, Elena Goicoechea de Jorge^{2,11}, Santiago Rodríguez de Córdoba³ and Manuel Praga^{2,12}; on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases

¹Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, ²Research Institute Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, ³Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, Madrid, Spain, ⁴Department of Nephrology and Renal Transplantation, Hospital Clínic, Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud de España, Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁵Department of Nephrology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain, ⁶Department of Nephrology, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, Spain, ⁷Department of Nephrology, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, Spain, ⁸Department of Nephrology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain, ⁹Department of Nephrology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, ¹⁰Department of Nephrology, Hospital Universitario Dr Josep Trueta, Gerona, Spain, ¹¹Department of Immunology, Complutense University, Madrid, Spain and ¹²Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

*Both authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Manuel Praga; E-mail: mpragat@senefro.org

ABSTRACT

Background. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a complication of malignant hypertension (mHTN) attributed to high blood pressure (BP). However, no studies have investigated in patients with mHTN of different aetiologies whether the presence of TMA is associated with specific causes of mHTN.

Methods. We investigated the presence of TMA (microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia) in a large and well-characterized cohort of 199 patients with mHTN of different aetiologies [primary HTN 44%, glomerular diseases 16.6%, primary atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) 13.1%, renovascular HTN 9.5%, drug-related HTN 7%, systemic diseases 5.5%, endocrine diseases 4.5%]. Outcomes of the study were kidney recovery and kidney failure.

Results. Patients with TMA [40 cases (20.1%)] were younger, were more likely female and had lower BP levels and worse kid-

ney function at presentation. Their underlying diseases were primary aHUS (60%), drug-related mHTN (15%), glomerular diseases [all of them immunoglobulin A nephropathy (IgAN); 10%], systemic diseases (10%) and primary HTN (5%). The presence of TMA was 92.3% in primary aHUS, 42.9% in drug-related HTN, 36.4% in systemic diseases, 12.1% in glomerular diseases and 2.3% in primary HTN. No patient with renovascular HTN or mHTN caused by endocrine diseases developed TMA, despite BP levels as high as patients with TMA. A higher proportion of TMA patients developed kidney failure as compared with patients without TMA (56.4% versus 38.9%, respectively).

Conclusions. The presence of TMA in patients with mHTN should guide the diagnosis towards primary aHUS, drug-related mHTN, some systemic diseases and IgAN, while it is exceptional in other causes of mHTN.

Keywords: blood pressure, kidney failure, malignant hypertension, thrombotic microangiopathy

GRAPHICAL ABSTRACT


Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension

Background


No study has investigated whether the presence of thrombotic microangiopathy (TMA) is associated with specific causes of malignant hypertension (mHTN) or if TMA can be the consequence of extremely high blood pressure regardless of its cause.

Methods

 8 Spanish hospitals

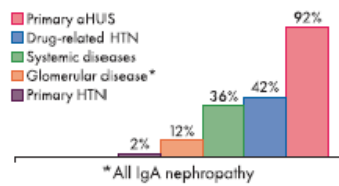
 Patients with mHTN
n = 199

 2000–2020

 Outcome:
Kidney recovery and/or failure

Results

TMA according to etiologies of mHTN



Kidney survival

TMA vs. without TMA

1 year 59% vs. 79%
2 year 51% vs. 73%
5 year 43% vs. 67%

Characteristics of patients with TMA, n = 40 (20%)

 Younger  Female  Lower BP  Worse kidney function

Conclusion

The presence of TMA in patients with mHTN should guide the diagnosis towards primary aHUS, drug-related mHTN, some systemic diseases and IgA nephropathy, while it is exceptional in other causes of mHTN.



Teresa Cavero et al. for the GLOSEN group, NDT (2022)
@NDTSocial

KEY LEARNING POINTS

What is already known about this subject?

- Thrombotic microangiopathy (TMA) has been traditionally reported as a complication of malignant hypertension (mHTN). To explain hypertension-induced TMA it has been assumed that the extreme elevation of blood pressure (BP) characteristic of mHTN induces direct damage to the vascular endothelium, precipitating TMA.
- However, no studies have investigated in patients with mHTN of different aetiologies whether the presence of TMA is associated with specific causes of mHTN or if TMA may be the consequence of extremely high BP regardless of its cause.
- We analyse the presence of TMA (microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia) in a large cohort of 199 patients with mHTN of different aetiologies: primary HTN, glomerular diseases, primary atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS), renovascular HTN, drug-related HTN, systemic diseases and endocrine diseases.

What this study adds?

- TMA was observed in 40 patients (20%). Patients with TMA were younger and had lower BP levels and worse kidney function at presentation. Their underlying diseases were primary aHUS (60%), drug-related mHTN (15%), glomerular diseases [all of them immunoglobulin A nephropathy (IgAN); 10%], systemic diseases (10%) and primary HTN (5%).
- The percentage of patients showing TMA was 92% in primary aHUS, 42% in drug-related HTN, 36% in systemic diseases, 12% in glomerular diseases and 2.3% in primary HTN. No patient with renovascular HTN or mHTN caused by endocrine diseases developed TMA, despite BP levels as high as patients with TMA.
- A higher proportion of TMA patients developed kidney failure as compared with patients without TMA (56.4% versus 38.9%, respectively).

What impact this may have on practice or policy?

- The presence of TMA in patients with mHTN is fundamentally related to the underlying cause of HTN: it was practically universal in primary aHUS and very frequent in autoimmune and drug-induced cases, while its occurrence was very uncommon in other types of HTN (primary HTN, renovascular HTN, endocrine diseases).
- The presence of TMA in patients with mHTN should focus the diagnosis towards primary aHUS, drug-related mHTN, some systemic diseases and IgAN.
- The integration of these clinical and analytical data may allow a faster differential diagnosis and a more pathogenically oriented treatment of the disease, in addition to the mandatory antihypertensive treatment.

INTRODUCTION

Malignant hypertension (mHTN), defined by very high blood pressure (BP) accompanied by bilateral haemorrhages and/or exudates with or without papillary oedema in funduscopic examination, is the most severe form of hypertension [1, 2]. Although mortality has decreased in recent decades after the introduction of modern antihypertensive drugs [3–6], acute complications (heart failure, seizures, acute kidney injury) and chronic sequelae are common.

One of the classically reported complications of mHTN is thrombotic microangiopathy (TMA), defined by the presence of microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA; decreased haemoglobin accompanied by increased lactic dehydrogenase, low haptoglobin levels, evidence of schistocytes in peripheral blood smears and a negative Coombs test) and thrombocytopenia [7–11]. The prevalence of TMA in mHTN ranges from 14% to 46% [5, 7–11] and its occurrence has been associated with a significantly worse kidney outcome.

To explain hypertension-induced TMA, it has been assumed that the extreme elevations of BP characteristic of mHTN induce direct damage to the vascular endothelium, precipitating the pathogenic events characteristic of TMA, i.e. platelet aggregation with occlusion of vascular lumens leading to organ dysfunction and a mechanical anaemia caused by the collision of erythrocytes against these platelet thrombi [1–12]. According with this pathogenic hypothesis, any type of mHTN, regardless of its aetiology, could trigger TMA and control of BP alone would be enough to reverse TMA and its complications. Nevertheless, no studies have been performed in large series of patients with mHTN of different aetiologies to investigate whether the presence of TMA is associated with specific causes of mHTN or if TMA is the consequence of extremely high BP, regardless of its cause.

In the present study we analyse a large and well-characterized cohort of mHTN patients in which complete information about aetiology, clinical characteristics, genetics and response to treatment was available.

MATERIALS AND METHODS

Patients and data collection

Patients with a diagnosis of mHTN at admission were identified in 8 nephrology departments in Spain from 2000 to 2020. The diagnosis of mHTN was based on the detection at admission of grade 2 or 3 HTN accompanied by hypertensive retinopathy grade 3 or 4 (bilateral retinal flame-shaped haemorrhages and/or exudates or cotton wool spots with or without papilledema) [5, 13]. The baseline and follow-up data were retrospectively collected from medical records in all participating centres following a uniform protocol.

Definition of TMA

TMA cases were adjudicated by three of the authors (T.C., P.A. and M.P.) according with the following criteria extracted from the study protocol: presence at admission of MAHA (decreased haemoglobin, elevated lactic dehydrogenase, low

haptoglobin levels, evidence of schistocytes in peripheral blood smears), low platelet count ($<150 \times 10^9$ cells/l or a decrease in platelet count $>25\%$ with respect to baseline values) and organ injury [14, 15]. Specific studies to identify the underlying cause of TMA (Coombs test, serum activity of ADAMTS-13, Shiga toxin detection, genetic complement studies when indicated) were also extracted from the study protocol.

Definitions and differential diagnosis of mHTN causes

Baseline was established as the time of mHTN diagnosis. Follow-up was defined as the interval between mHTN diagnosis and the last outpatient visit, death or end-stage renal disease (ESRD). In each patient, an extensive diagnostic workup was performed to establish the underlying cause of mHTN.

Hypertension was defined as systolic BP (SBP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) ≥ 90 mmHg following repeated examination. Grade 2 hypertension was defined as SBP 160–179 mmHg and/or DBP 100–109 mmHg and grade 3 hypertension as SBP ≥ 180 mmHg and/or DBP ≥ 110 mmHg [13].

Diagnostic criteria for primary atypical haemolytic uraemic syndrome, drug-induced hypertension, glomerular diseases, systemic diseases, renovascular hypertension, endocrine diseases and primary hypertension are shown in Supplementary Table S1.

Aim of the study and outcomes

The primary aim of the study was to evaluate the presence of TMA in the cohort of patients with mHTN and in each of the different aetiological subgroups. Outcomes were kidney recovery and kidney failure. Kidney recovery was defined by an increase of at least 25% in estimated glomerular filtrate rate (eGFR) at the end of follow-up compared with eGFR at the diagnosis of malignant hypertension together with dialysis discontinuation in those patients requiring dialysis at admission. Kidney failure was defined as an eGFR <15 ml/min/1.73 m² and a need for chronic dialysis or kidney transplantation. Kidney survival was defined by a status free of kidney failure.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as medians and interquartile ranges (IQRs, 25th–75th percentile). Categorical variables were shown as absolute and relative frequencies and percentages. Two-sample comparisons were performed with the use of the Student's *t*-test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables, as appropriate. The chi-squared test or non-parametric Fisher's exact test were used for categorical variables, as appropriate. More than two categories were compared using the Kruskal–Wallis test with Bonferroni correction for continuous variables and Fisher's exact test with Bonferroni correction for categorical variables. Kaplan–Meier survival analysis was used to assess the time to reach ESRD and differences between groups (patients with or without TMA and different aetiologies of mHTN) were compared using the logrank test. All *P*-values were two-tailed and a value $<.05$

was considered statistically significant. Analyses and plots were performed using Stata version 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Aetiologies of mHTN

A total of 199 patients were included in the study. After completion of the diagnostic workup, the aetiology of mHTN was attributed to primary HTN in 87 (44%) patients, glomerular diseases in 33 (16.6%), primary aHUS in 26 (13.1%), renovascular HTN in 19 (9.5%), drug-related HTN in 14 (7%), systemic diseases in 11 (5.5%) and endocrine diseases in 9 (4.5%) (Tables 1 and 2). Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) was the most common glomerular disease (23/33 cases) and cocaine was the most common cause of drug-induced HTN, followed by tyrosine kinase inhibitors and calcineurin inhibitors. Systemic sclerosis was the most frequent systemic disease causing mHTN, followed by systemic lupus erythematosus and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, whereas most of the endocrine diseases corresponded to primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma (Table 2).

Baseline characteristics

As shown in Table 1, the median age in the overall cohort was 45 years (IQR 38–53), with patients diagnosed with glomerular disease and primary aHUS being significantly younger than patients with other diagnoses. There was a higher proportion of men (71%), without significant differences between groups. Most of the patients were Caucasian (75%), followed by Hispanic (8%), Black (7%) and Asian (5%), with similar frequencies across diagnostic groups. The median SBP and DBP was 213 mmHg (IQR 200–231) and 120 mmHg (IQR 112–140), respectively, with no differences between groups. Kidney function (serum creatinine, eGFR, haemodialysis requirement) was significantly worse in patients with glomerular diseases and primary aHUS as compared with the other groups (Table 1), as well as the amount of proteinuria and the presence of microhaematuria. Extrarenal manifestations were found in 148 patients (74%), without significant differences between groups. Visual disturbances (42%), heart failure (22%) and headache (15%) were the most frequent extrarenal complications. Ten patients (5%) presented hypertensive encephalopathy with posterior reversible leucoencephalopathy syndrome images on brain computed tomography or magnetic resonance imaging.

Patients with TMA

Forty patients (20.1%) presented TMA at diagnosis (Tables 1 and 2). Compared with the 159 patients who did not present TMA, TMA patients were significantly younger and female (Table 3). SBP values were numerically lower and DBP was significantly lower in TMA patients as compared with patients without TMA. Kidney function was significantly

Table 1: Baseline characteristics.

Variables	Whole cohort (N = 199)	Primary HTN (n = 87)	Glomerular diseases (n = 33)	Renovascular HTN (n = 19)	Primary aHUS (n = 26)	Drug-induced HTN (n = 14)	Systemic diseases (n = 11)	Endocrine diseases (n = 9)
Age (years)	45 (38–53)	48 (41–55)	39 (31–44) ^a	50 (42–68)	38 (29–44) ^a	49 (40–53)	49 (42–51)	48 (41–55)
Male, n (%)	142 (71.4)	67 (77)	25 (75.8)	16 (84.2)	16 (61.5)	8 (57.1)	4 (36.4)	6 (66.7)
SBP (mmHg)	213 (200–231)	212 (200–230)	206 (200–230)	215 (200–235)	218 (200–240)	200 (180–230)	226 (220–240)	220 (213–250)
DBP (mmHg)	120 (112–140)	120 (110–140)	120 (114–140)	132 (115–143)	130 (117–143)	112 (100–130)	120 (110–152)	130 (120–154)
SCr (mg/dl)	3.6 (1.7–6.2)	2.7 (1.4–5.1)	4.8 (3.6–8.4) ^b	1.7 (1.1–3.2)	7.8 (5.2–11.2) ^c	2.6 (1.7–4.9)	1.9 (1.5–6.7)	1.8 (1.2–2.3)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	19 (9–40)	24 (12–52)	11 (7–20) ^d	38 (21–66)	7 (5–10) ^e	23 (12–32)	29 (6–43)	38 (26–64)
Haemodialysis requirement, n (%)	50 (25.1)	11 (12.6)	14 (42.4) ^d	1 (5.3)	19 (73.1) ^e	2 (14.3)	2 (18.2)	1 (11.1)
Proteinuria (g/day)	0.7 (0.3–2.0)	0.4 (0.2–1.2)	2.0 (1.3–5.2) ^e	0.3 (0.2–0.8)	1.9 (0.8–2.4) ^a	0.8 (0.2–1.7)	0.48 (0.3–6.9)	0.5 (0.2–1.3)
Presence of haematuria, n (%)	76 (38.4)	10 (11.3)	28 (84.9) ^b	3 (15.8)	22 (84.6) ^b	7 (50)	6 (54.6)	1 (11.1)
Extrarenal manifestations, n (%)	148 (74.4)	68 (78.2)	24 (72.7)	16 (84.2)	18 (69.2)	7 (50)	9 (82.8)	6 (66.7)
Presence of TMA, n (%)	40 (20.1)	2 (2.3)	4 (12.1)	0 (0)	24 (92.3)	6 (42.9)	4 (36.4)	0 (0)

SCr: serum creatinine.

Values are presented as median (IQR) unless stated otherwise. IQR is the 25th–75th percentile.

^aP < .05 compared with primary HTN and renovascular HTN.

^bP < .05 compared with primary HTN, renovascular HTN and endocrine diseases.

^cP < .05 compared with primary HTN, renovascular HTN, drug-induced HTN, systemic diseases and endocrine diseases.

^dP < .05 compared with primary HTN and renovascular HTN.

^eP < .01 compared with primary HTN, renovascular HTN, drug-induced HTN and endocrine diseases.

Table 2: Aetiology of HTN in patients with and without TMA.

Whole cohort (N = 199)	Patients with TMA (n = 40)
Primary HTN: 87 (43.7)	aHUS: 24 (60)
Glomerular diseases: 33 (16.6)	Drug-induced HTN: 6 (15)
IgAN: 23 (11.6)	TKI: 3 (7.5)
Diabetic nephropathy: 4 (2)	Illicit drugs (cocaine): 2 (5)
FSGS: 2 (1)	Gemcitabine: 1 (2.5)
IC-MPGN: 1 (0.5)	
aHUS: 26 (13.1)	Glomerular diseases: 4 (10)
	IgAN: 4 (10)
Vasculorenal HTN: 19 (9.6)	Systemic diseases: 4 (10)
	Systemic sclerosis: 3 (7.5)
	ANCA-associated vasculitis: 1 (2.5)
Drug-induced HTN: 14 (7)	Primary HTN: 2 (5)
Illicit drugs (cocaine): 8 (4)	
TKI: 3 (1.5)	
CNI: 1 (0.5)	
mTORi: 1 (0.5)	
Gemcitabine: 1 (0.5)	
Systemic diseases: 11 (5.5)	Vasculorenal HTN: 0 (0)
Systemic sclerosis: 4 (2)	
SLE: 3 (1.5)	
ANCA-associated vasculitis: 3 (1.5)	
Antiphospholipid syndrome: 1 (1)	
Endocrine diseases: 9 (4.5)	Endocrine diseases: 0 (0)
Primary hyperaldosteronism: 7 (3.5)	
Pheochromocytoma: 2 (1)	

All values presented as n (%).

CNI: calcineurin inhibitor; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; IC-MPGN: immune complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis; mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitors; SLE: systemic lupus erythematosus; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

worse in patients with TMA, with a significantly greater number of patients requiring dialysis at presentation (Table 3).

Occurrence of TMA according to the aetiology of mHTN

Among the 40 patients who presented with TMA, the most frequent diagnoses were primary aHUS (60%), drug-related HTN (15%), glomerular diseases (10%), systemic diseases (10%) and primary HTN (5%) (Tables 1 and 2). The drugs causing mHTN with TMA were antitumoral agents (tyrosine kinase inhibitors and gemcitabine) and illicit drugs (cocaine). All patients with glomerular diseases presenting with mHTN and TMA had IgAN, whereas the patients with systemic diseases had systemic sclerosis and ANCA-associated vasculitis (Table 2).

As shown in Table 1 and Figure 1, the prevalence of TMA was 92.3% in the group of patients with primary aHUS, 42.9% in drug-related HTN, 36.4% in systemic diseases, 12.1% in glomerular diseases and 2.3% in primary HTN. The only patients diagnosed with primary aHUS who did not present TMA were a 38-year-old man and a 46-year-old woman (patients 3 and 15; Supplementary Table S2) who presented with mHTN and severe acute kidney injury requiring dialysis. Both presented with severe anaemia with elevated lactate dehydrogenase but a persistently normal platelet count. Kidney

biopsies showed acute TMA lesions (glomerular and arteriolar thrombi) in both patients. No patient with renovascular HTN or mHTN caused by endocrine diseases developed TMA.

Genetic analysis of complement

A genetic study was performed in 18 of the 26 patients who received the clinical diagnosis of primary aHUS. Documented pathogenic variants were found in seven patients (38.8%) and variants of uncertain significance (VUSs) in another four (22.2%). In addition, 10 patients presented risk polymorphisms in membrane cofactor protein (MCP) or complement factor H (CFH) (Supplementary Table S2). As shown in Supplementary Table S3, there were no significant differences between patients with primary aHUS carrying or not carrying pathogenic variants.

As shown in Supplementary Table S4, a genetic study was performed in seven patients with IgAN, six patients with primary HTN, one patient with systemic sclerosis and one patient with mHTN induced by gemcitabine. Among the patients with IgAN, a documented pathogenic variant was found in one, a probably pathogenic variant in another (with TMA at diagnosis) and VUSs in another two (both with TMA at diagnosis). No pathogenic variants or VUSs were found in primary HTN patients or in the patient with systemic sclerosis, whereas a pathogenic variant was found in the patient with gemcitabine-induced mHTN (who presented TMA at diagnosis). Risk polymorphisms in MCP or CFH were found in nine patients (four IgAN, four primary HTN and one systemic sclerosis).

Treatment

All patients were admitted to the participating hospitals and received intensive oral and intravenous anti-hypertensive treatment from the first day of admission. Additionally, in the patients in whom a secondary cause of mHTN was identified, specific treatment for the underlying condition causing hypertension was initiated. A summary of these specific treatments is shown in Supplementary Table S5.

Seven patients with primary aHUS were treated with eculizumab and nine with plasmapheresis. The 10 remaining patients received only antihypertensive treatment. There were no differences in the baseline characteristics nor in the prevalence of complement genetic abnormalities between the patients treated and not treated with eculizumab (Supplementary Table S6).

Outcomes

Among patients with TMA, a significantly higher proportion developed kidney failure as compared with patients without TMA (56.4% versus 38.9%, respectively), and their kidney survival was significantly worse at 1, 3 and 5 years (Table 3 and Figure 2).

As shown in Table 4, only 69 patients (35.9%) achieved kidney recovery as defined in the Methods section and 80 patients (42.6%) developed kidney failure. Kidney survival at 1, 3 and 5 years was 76%, 69% and 63%, respectively. A

Table 3: Baseline characteristics and outcomes in patients with and without TMA.

Variables	With TMA (n = 40)	Without TMA (n = 159)	P-value
Age (years)	42 (34–50)	46 (39–53)	0.01
Male, n (%)	23 (57.5)	119 (74.8)	0.049
SBP (mmHg)	211 (196–230)	214 (200–231)	0.28
DBP (mmHg)	120 (105–135)	122 (113–140)	0.03
SCr (mg/dl)	7.0 (4.8–10.4)	2.7 (1.5–5.0)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	7 (5–12)	23 (12–45)	<0.001
Haemodialysis requirement, n (%)	28 (70)	23 (13.8)	<0.001
Haemoglobin (g/dl)	8.6 (7.3–10.3)	12.6 (10.8–14.5)	<0.001
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	91 (63–125)	228 (179–270)	<0.001
LDH (U/L)	785 (644–1425)	282 (182–414)	<0.001
Extrarenal manifestations, n (%)	26 (65.0)	122 (76.7)	0.16
Kidney recovery, n (%)	12 (33.3) ^a	56 (36.6) ^b	0.70
Kidney failure, n (%)	22 (56.4) ^a	58 (38.9) ^c	0.049
Kidney survival at 1 year	59.2	79.6	0.004
Kidney survival at 3 years	51.0	73.1	
Kidney survival at 5 years	43.7	67.5	

Values presented as median (IQR) unless stated otherwise. IQR is the 25th–75th percentile.

LDH: lactate dehydrogenase; SCr: serum creatinine.

^aNo data in one patient.

^bNo data in six patients.

^cNo data in 10 patients.

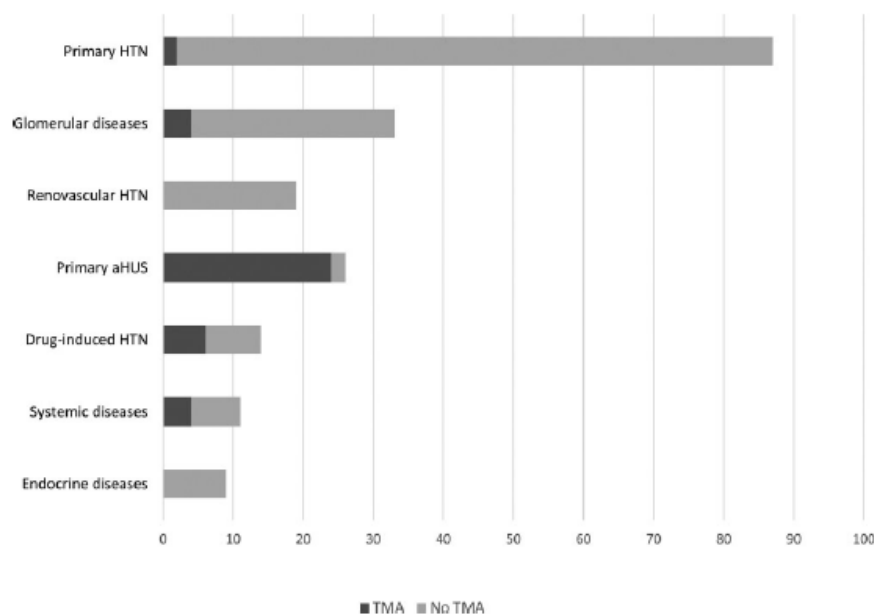


Figure 1: Presence of TMA according to hypertension aetiology.

significantly higher proportion of patients with glomerular diseases reached kidney failure as compared with patients with primary HTN, renovascular HTN and systemic or endocrine diseases, and kidney survival was also significantly worse in this group compared with primary HTN, renovascular HTN and endocrine diseases (Table 4 and Figure 3). Patients with primary aHUS showed a numerically higher proportion of kidney failure (61.5%) compared with patients with primary HTN, renovascular HTN and endocrine diseases, and their kidney survival at 1, 3 and 5 years was significantly worse than that of patients with primary HTN, renovascular HTN

and endocrine diseases (Table 4 and Figure 3). The proportion of primary aHUS patients reaching kidney failure was significantly lower among those treated with eculizumab as compared with patients who did not receive this treatment, and kidney survival was significantly better in treated patients (Supplementary Table S6). Among patients with primary aHUS treated with eculizumab there were two cases with pathogenic variants in complement genes, one with a VUS and four non-carriers (Supplementary Table S6). The favourable effect of eculizumab was observed both in carriers and non-carriers of genetic abnormalities.

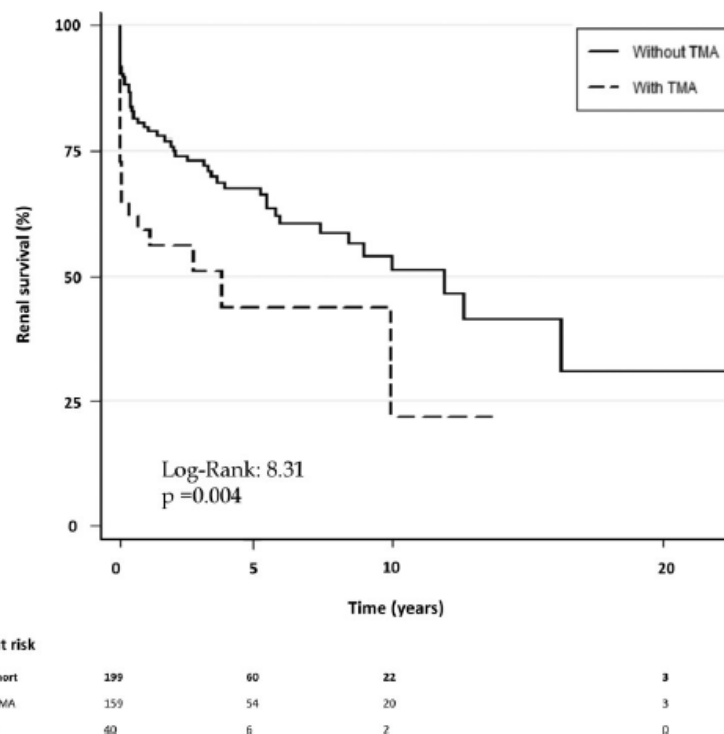


Figure 2: Renal survival with and without TMA.

Table 4: Outcomes according to the different diagnostic groups.

Variables	Whole cohort (N = 199)	Primary HTN (n = 87)	Glomerular diseases (n = 33)	Renovascular HTN (n = 19)	Primary aHUS (n = 26)	Drug-induced HTN (n = 14)	Systemic diseases (n = 11)	Endocrine diseases (n = 9)
Haemodialysis requirement at diagnosis, n (%)	50 (25.1)	11 (12.6)	14 (42.4) ^a	1 (5.3)	19 (73.1) ^b	2 (14.3)	2 (18.2)	1 (11.1)
Kidney recovery, n (%)	69 (35.9)	37 (45.7) ^c	2 (6.3) ^{a,d}	9 (50) ^d	9 (34.6)	5 (38.5) ^d	2 (18.2)	5 (55.6)
Kidney failure, n (%)	80 (42.6)	26 (32.1) ^c	25 (78.1) ^{d,e}	4 (23.5) ^d	16 (61.5)	5 (38.5) ^d	3 (27.3)	1 (12.5)
Kidney survival at 1 year, %	76 ^f	85	48 ^g	95	54 ^g	76	80	88
Kidney survival at 3 years, %	69 ^f	80	48 ^g	84	34 ^g	54	80	88
Kidney survival at 5 years, %	63 ^f	74	38 ^g	74	34 ^g	54	80	88

^aP < .05 compared with primary HTN and renovascular HTN.

^bP < .01 compared with primary HTN, glomerular diseases, renovascular HTN, drug-induced HTN, systemic diseases and endocrine diseases.

^cFollow-up not available in six patients.

^dFollow-up not available in one patient.

^eP < .05 compared with primary HTN, renovascular HTN, systemic diseases and endocrine diseases.

^fLogrank 34.8 (P < .001).

^gP < .05 compared with primary HTN, renovascular HTN and endocrine diseases.

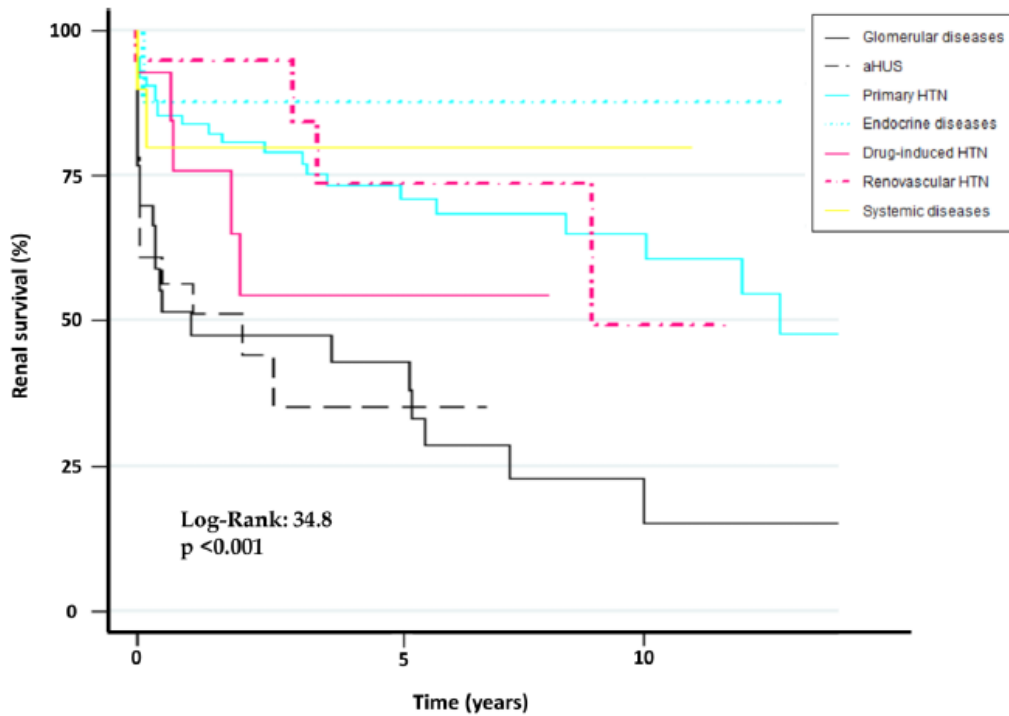
DISCUSSION

Our study is the first to investigate, in a large cohort of patients with mHTN, the different aetiologies of HTN by means of an extensive diagnostic workup and analyse the occurrence of TMA according to the cause of HTN.

Primary HTN and glomerular diseases were the most frequent causes of mHTN in our cohort, followed by primary aHUS, renovascular HTN, drug-induced HTN, systemic diseases and endocrine disorders. However, the order of most common diagnostics was clearly different among the patients who developed TMA (20% of the total). Most of them corresponded to primary aHUS (60% of cases) followed by drug-induced HTN (15%), glomerular diseases (10%)

and systemic diseases (10%). The appearance of TMA was exceptional among patients diagnosed with primary HTN and no patient with renovascular HTN or mHTN due to endocrine diseases developed TMA, despite the fact that BP levels in these latter groups were as high as in the groups with a higher incidence of TMA. In fact, BP levels, both SBP and DBP, were lower in patients who developed TMA compared with patients who did not.

Our data show that the identification of TMA in patients with mHTN is a key that should lead to suspicion of certain diagnoses, mainly primary aHUS, drug-induced HTN, glomerular diseases (particularly IgAN) and systemic diseases. Regarding primary aHUS, which was the most frequent



Number at risk

	0	5	10
Whole cohort	199	60	22
Glomerular diseases	33	9	3
Primary aHUS	26	3	0
Primary HTN	87	33	15
Endocrine diseases	9	3	0
Drug induced HTN	14	4	0
Renovascular HTN	19	6	2
Systemic diseases	11	2	2

Figure 3: Renal survival according to hypertension aetiology.

diagnosis among our patients with mHTN-associated TMA, recent studies have shown a high incidence of severe and malignant HTN in this entity. Cavero *et al.* [16] showed that severe HTN is practically constant in primary aHUS: only 13% of the 55 cases studied had normal BP levels, while 65% had HTN grades 2 and 3 and 34% met criteria for mHTN. Genetic abnormalities in complement were found in 37% of the patients with mHTN. El Karoui *et al.* [17] found that 55% of primary aHUS patients presented with a hypertensive emergency, characterized by a severe elevation of BP together with organ damage. Notably, rare complement variants were identified in 51% and 67% of patients with or without hypertensive emergency, respectively. Other studies have also shown that a significant proportion of patients with hypertension-associated TMA present with pathogenic mutations in complement genes and do not recover kidney function despite BP control [18, 19].

Overall, these data suggest that an important proportion of patients presenting with hypertension-associated TMA could be reclassified as primary aHUS. It should be considered,

however, that the finding of genetic abnormalities in patients with a clinical diagnosis of primary aHUS ranges between 30 and 60% according to different studies [20]. For this reason, the differentiation between primary aHUS without genetic abnormalities and primary HTN is challenging [21]. In addition, the absence of haematological data of TMA (particularly the finding of normal platelet counts) in some patients with primary aHUS can make differential diagnosis at presentation even more difficult [20, 21]. On the other hand, the absence of precise characterization of the aetiology of HTN in many of the previous studies about HTN-associated TMA has made its categorization difficult. Our study provides important data in this regard, as it includes a wide spectrum of different causes of mHTN and shows a clearly different TMA incidence among them.

From a clinical point of view, our patients with primary aHUS were significantly younger than patients with primary HTN, were more often female, presented much more severe renal involvement (>70% requiring dialysis) and lacked the characteristic clinical profile of primary HTN (obesity, family

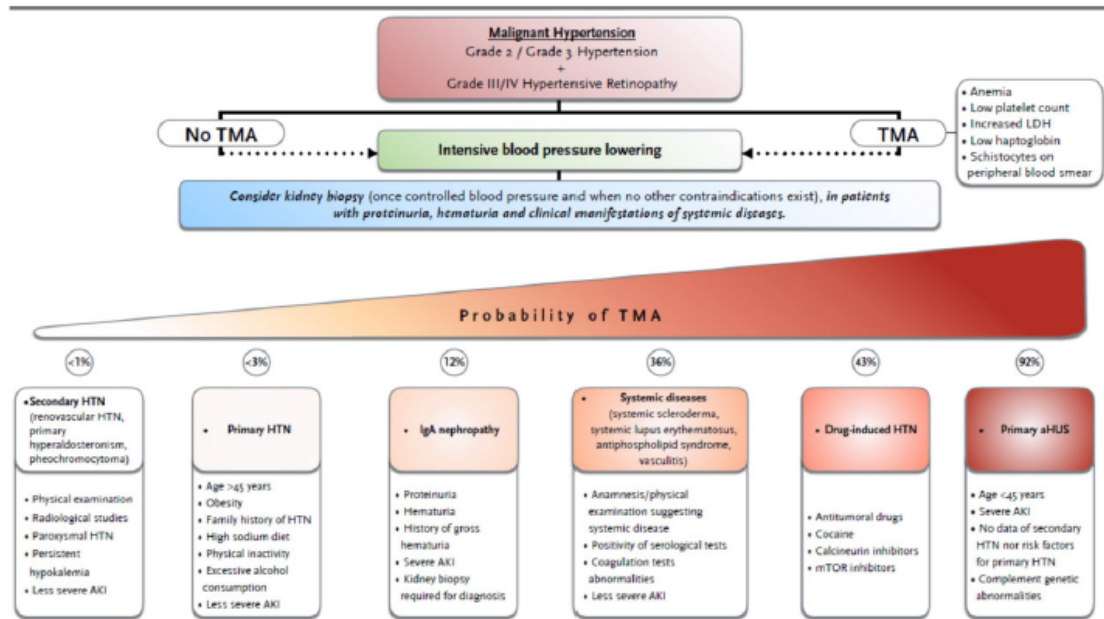


Figure 4: Diagnostic algorithm in patients with mHTN.

history, high sodium diet, physical inactivity, excessive alcohol consumption).

Pathogenic variants in complement were found in 38.8% of the patients with primary aHUS in which a genetic study was performed, VUSs in 22.2% and no abnormalities in the remaining 38.8%. Notably, patients who were treated with eculizumab had significantly better renal outcomes than those who were treated with plasmapheresis or antihypertensive treatment only, and this favourable effect of eculizumab was evident in both carriers and non-carriers of complement genetic abnormalities, in agreement with the results of other studies [16].

Previous studies have shown that the frequency of rare complement gene variants is similar in patients with secondary forms of aHUS as in the healthy population, although the frequency of risk polymorphisms was significantly higher in the former [22]. Interestingly, we found risk polymorphisms in MCP or CFH in 9 of the 15 patients tested and pathogenic variants or VUSs in 4 of the 7 patients with IgAN in whom a genetic study was performed. Thus further research is warranted about the genetic characteristics of patients presenting with mHTN, with or without TMA.

Antitumoral and illicit drugs, as well as various systemic diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, ANCA-associated vasculitis) accounted for 12.5% of mHTN cases in our series, but the incidence of TMA was considerable among them (42.9% and 36.4%, respectively). Kidney biopsy findings, in addition to clinical data and detection of specific antibodies, can be decisive to establish the diagnosis in cases due to systemic diseases. A kidney biopsy is also needed for the diagnosis of IgAN, which accounted for 10% of cases with mHTN-associated TMA. However, the decision to perform a kidney biopsy in patients

with severe hypertension and haematological abnormalities is difficult in clinical practice.

Our study presents important limitations, most of them inherent in its retrospective design. The classification of cases into the different causes of mHTN was made mainly on clinical grounds and there was a lack of histological information in patients with diagnoses other than glomerulonephritis. Likewise, a genetic study was performed only in a minority of patients with diagnoses other than primary HUS. On the other hand, our study represents one of the largest series published on mHTN with an adequate diagnostic categorization, which allows for the first time to establish a correlation between the aetiology of HTN and the incidence of TMA. The identification of TMA shifts the diagnosis towards certain entities (primary aHUS, several forms of secondary aHUS, IgAN) in which the early institution of specific treatments in addition to intensive antihypertensive treatment can improve the prognosis. Our data challenge the mechanical relationship traditionally assumed between extreme elevation of BP and the appearance of TMA, since this was very uncommon in patients with primary HTN, renovascular HTN and endocrine diseases, despite presenting BP levels even higher than in the other groups.

In summary, the presence of TMA in patients with mHTN is fundamentally related to the underlying cause of HTN: it was practically universal in primary aHUS and very frequent in autoimmune and drug-induced forms of secondary aHUS, while its occurrence was very uncommon in other types of HTN. The integration of these clinical and analytical data may allow a faster differential diagnosis and a more pathogenically oriented treatment of the disease, in addition to the mandatory antihypertensive treatment. In Figure 4 we propose a diagnostic algorithm for the evaluation of patients with mHTN.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available at *ndt* online.

ACKNOWLEDGEMENTS

Work in this study was supported by the Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional [ISCIII/FEDER; grants PI13/02502 and PIC114/00350 (to M.P.) and PI16/01685 and PI19/01624 (to M.P. and T.C.)]; the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad/FEDER [SAF2015-66287-R and PID2019-104912RB-I00 (to S.R.d.C.)]; the Spanish 'Ministerio de Ciencia Innovación y Universidades' [RTI2018-095955-B-100 (to E.G.J.)]; the Autonomous Region of Madrid [S2017/BMD-3673 (to E.G.J., S.R.d.C. and M.P.)] and Red de Investigación Renal [RD12/0021/0029 (to M.P.)]. S.R.d.C. is a member of the Centro de Investigaciones Biológicas Intramural Program Molecular Machines for Better Life. The conception, design, data collection and analysis, as well as writing of the study, were performed by investigators with no support from pharmaceutical companies. The results presented in this article have not been published previously in whole or in part.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

T.C., P.A. and M.P. designed the study. T.C., P.A., F.C.F., H.T., E.M., E.G., Ma.B., C.R., M.E., Mi.B., C.R.M., M.C., A.A., A.H., E.R., V.C. and X.B. collected the data. T.C., P.A., E.G.d.J., S.R.d.C. and M.P. analysed the data. T.C., P.A., H.T. and F.C.F. made the tables and figures. T.C., P.A., E.G.d.J., S.R.d.C. and M.P. drafted and revised the manuscript. All authors revised the manuscript and approved the final version.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data underlying this article are available in the article and in its online supplementary material.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M.P., S.R.d.C., E.M., M.C., A.A., A.H., M.E. and Mi.B. have received honoraria from Alexion Pharmaceuticals for lectures and participation on advisory boards. None of these activities had any influence on the results or interpretations in this article. The remaining authors declare no competing interests.

REFERENCES

- Leishman AWD. Hypertension: treated and untreated, a study of 400 cases. *BMJ* 1959;1:1361-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5134.1361>
- Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilledema malignant hypertension. *QJM* 1958;27:117-52.
- Isles CG, Lim KG, Boulton-Jones M *et al*. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;3:S405-7.
- Lip GYH, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915-24. <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199508000-00013>
- van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO *et al*. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2299-304. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000249710.21146.38>
- González R, Morales E, Segura J *et al*. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266-72. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq143>
- Akimoto T, Muto S, Ito C *et al*. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens* 2011;33:77-83. <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2010.503303>
- Zhang B, Xing C, Yu X *et al*. Renal thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension. *Hypertens Res* 2008;31:479-83. <http://dx.doi.org/10.1291/hypres.31.479>
- van den Born BJ, Honnebler UP, Koopmans RP *et al*. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 2005;45:246-51. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000151620.17905.ee>
- van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E *et al*. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension* 2008;51:862-6. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103127>
- Rubin S, Cremer A, Boulestreau R *et al*. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens* 2019;37:316-24. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001913>
- Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:352-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.007>
- Williams B, Mancia G, Spiering W *et al*. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
- Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300-17. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00620117>
- Cavero T, Arjona E, Soto K *et al*. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2019;96:995-1004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.014>
- El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F *et al*. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2019;104:2501-11. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.216903>
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J *et al*. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2017;91:1420-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.009>
- Timmermans SAMEG, Wérieron A, Damoiseaux JGMC *et al*. Diagnostic and risk factors for complement defects in hypertensive emergency and thrombotic microangiopathy. *Hypertension* 2020;75:422-30. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13714>
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V *et al*. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4)
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:543-53.
- Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F *et al*. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int* 2019;95:1443-52.

Received: 17.5.2022; Editorial decision: 20.7.2022

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(7):654–66.
2. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539–51.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57.
4. Boulestreau R, van den Born BJH, Lip GYH, Gupta A. Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023397.
5. Zhang B, Xing C, Yu X, Zhao X, Qian J. Renal Thrombotic Microangiopathies Induced by Severe Hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31(3):479-83.
6. Farquharson CAJ, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(4):425-31.
7. Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(4):352–9.
8. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic Microangiopathy in Malignant Hypertension and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)/ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Can We Differentiate One from the Other? *Hypertens Res*. 2005;28(1):89-95.

9. Van Den Born BJH, Honnebier UPF, Koopmans RP, Van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45(2):246–51.
10. Van Den Born BJH, Koopmans RP, Groeneveld JO, Van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(11):2299-304.
11. Akimoto T, Muto S, Ito C, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(2):77–83.
12. Van Den Born BJH, Van Der Hoeven N V., Groot E, Lenting PJ, Meijers JCM, Levi M, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4):862–6.
13. Tsai HM. Does Anticomplement Therapy Have a Role in the Management of Malignant Hypertension? Vol. 18, *Journal of Clinical Hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):359–60.
14. Totina A, Iorembor F, El-Dahr SS, Yosypiv I V. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(2):183–6.
15. Timmermans SAMEG, Damoiseaux JGMC, Werion A, Reutelingsperger CP, Morelle J, van Paassen P. Functional and Genetic Landscape of Complement Dysregulation Along the Spectrum of Thrombotic Microangiopathy and its Potential Implications on Clinical Outcomes. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):1099–109.
16. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Potjewijd J, Theunissen ROMFIH, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, et al. C5b9 formation on endothelial cells reflects complement defects among patients with renal thrombotic microangiopathy and severe hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8):2234–43.

17. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*. 2022; 44 Suppl 1(Suppl 1):101–13.
18. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591–605.
19. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(8):543–53.
20. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1676–82.
21. Béragène SJ, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836–46.
22. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10): 1181–8.
23. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Fry AM, Uhl L, Marques M, et al. Derivation and Prospective Validation of a Predictive Score for the Rapid Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: The Plasmic Score. *Blood*. 2014;124(21):231–231.
24. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237–45.
25. Jang MJ, Chong SY, Kim IH, Kim JH, Jung CW, Kim JY, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: The Korean TTP registry experience. *Int J Hematol*. 2011;93(2):163–9.

26. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819–26.
27. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2496–502.
28. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016;175(4):465–73.
29. Ong KL, Apostal M, Comstock N, Hurd S, Webb TH, Mickelson S, 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(Suppl 5):S424-31.
30. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M. Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*- Associated Human Diseases. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5).
31. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, Serologic, Clinical, and Epidemiologic Findings. *J Infect Dis*. 2001;183(7):1063-70.
32. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–80.
33. Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet*. 1998;352(9135):1207–12.
34. Gould LH, Mody RK, Ong KL, Clogher P, Cronquist AB, Garman KN, et al. 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(5):453–60.
35. Melton-Celsa AR. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr.* 2014 Aug;2(4):EHEC-0024-2013.
36. Bryan A, Youngster I, McAdam AJ. Shiga Toxin Producing *Escherichia coli*. *Clin Lab Med.* 2015;35(2):247–72.
37. Erwert RD, Eiting KT, Tupper JC, Winn RK, Harlan JM, Bannerman DD. Shiga toxin induces decreased expression of the anti-apoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. *Microb Pathog.* 2003;35(2):87–93.
38. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, 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(17):1349–53.
39. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):658–69.
40. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1385–94.
41. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 365(9464):1073–86.
42. Krogvold L, Henrichsen T, Bjerre A, Brackman D, Dollner H, Gudmundsdottir H, 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.
43. Pifer R, Sperandio V. The Interplay between the Microbiota and Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2014;2(5).

44. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):976–82.
45. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003;290(10):1360–70.
46. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. 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(4):493–500.
47. Krüger A, Lucchesi PMA. Shiga toxins and stx phages: Highly diverse entities. Vol. 161, *Microbiology (Reading).* 2015;161(pt 3):451–62.
48. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(6):594–610.
49. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1251–8.
50. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet.* 1999;354(9187):1327–30.
51. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1413–21.
52. Garnier A, Brochard K, Kwon T, Sellier-Leclerc AL, Lahoche A, Launay EA, et al. Efficacy and Safety of Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga

Toxin-Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(9):1561–73.

53. Dragon-Durey MA, Blanc C, Garnier A, Hofer J, Sethi SK, Zimmerhackl LB. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(6):633–40.

54. Werion A, Storms P, Zizi Y, Beguin C, Bernards J, Cambier JF, et al. Epidemiology, Outcomes, and Complement Gene Variants in Secondary Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(7):881–91.

55. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):557–66.

56. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2008;112(13):4948–52.

57. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(1):240–5.

58. Nozal P, López-Trascasa M. Autoantibodies against alternative complement pathway proteins in renal pathologies. *Nefrologia.* 2016;36(5):489–95.

59. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SLH, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008;111(3):1512–4.

60. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion

is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(7):447–50.

61. Dragon-Durey MA, Blanc C, Garnier A, Hofer J, Sethi SK, Zimmerhackl LB. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(6):633–40.

62. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):555–63.

63. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(3):466–74.

64. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844–59.

65. Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L, et al. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96(4):995–1004.

66. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2539–42.

67. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392–400.

68. Malina M, Gulati A, Bagga A, Majid MA, Simkova E, Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2013;131(1):e331-5.

69. Ozel A, Caliřkan U, Gücer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(5):465–7.
70. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, Kwon T, Deschênes G, Goodship THJ, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3421–5.
71. Vergouwen MDI, Adriani KS, Roos YBWEM, Groothoff JW, Majoie CBLM. Proximal cerebral artery stenosis in a patient with hemolytic uremic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):e34.
72. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028–32.
73. Kömhoff M, Roofthoof MT, Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NCAJ, et al. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics*. 2013;132(2):e540-4.
74. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061–73.
75. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–81.
76. 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(6):398–403.
77. 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.

78. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2088–90.
79. Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thromb Haemost*. 2009;101(2):227–32.
80. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int*. 2019;95(6):1443–52.
81. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859–67.
82. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–47.
83. Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450–9.
84. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:449.
85. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607–16.

86. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int.* 2017;37(8):1249–55.
87. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):484–5.
88. Aklilu AM, Shirali AC. Chemotherapy-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney360.* 2023;4(3):409–22.
89. Ducos G, Mariotte E, Galicier L, Canet E, Boutboul D, Lemiale V, et al. Metastatic cancer-related thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Future Oncol.* 2014;10(10):1727–34.
90. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine.* 2012;91(4):195–205.
91. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation.* 2015;99(9):1953–9.
92. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(4):518–25.
93. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Shaheen IS, Sharma A, Halawa A. Complement-mediated renal diseases after kidney transplantation - current diagnostic and therapeutic options in de novo and recurrent diseases. *World J Transplant.* 2018;8(6):203–19.
94. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(5):531–6.

95. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(2):203–8.
96. Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, Tálosi G, Rácz K, Túri S, et al. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2237–45.
97. Syed S, Hakala P, Singh AK, Lapatto HAK, King SJ, Meri S, et al. Role of Pneumococcal NanA Neuraminidase Activity in Peripheral Blood. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:218.
98. Jeantet G, Pernin V, Brunot V, Roccabianca A, Macombe A, Szwarc I, et al. Successful treatment of a Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):106–9.
99. Cordero L, Cavero T, Gutiérrez E, Trujillo H, Sandino J, Auñón P, et al. Rational use of eculizumab in secondary atypical hemolytic uremic syndrome. *Front Immunol.* 2023;14:1310469.
100. Caravaca-Fontan F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int.* 2019;96(4):826–9.
101. Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int.* 2019;96(4):829–33.
102. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589–600.
103. Churg J, Strauss L. Renal involvement in thrombotic microangiopathies. *Semin Nephrol.* 1985;5(1):46–56.
104. Haas M, Seshan S V., Barisoni L, Amann K, Bajema IM, Becker JU, et al. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2020;98(5):1120–34.

105. Scarpelli PT, Livi R, Caselli GM, Di Maria L, Teghini L, Montemurro V, et al. Accelerated (malignant) hypertension: a study of 121 cases between 1974 and 1996. *J Nephrol.* 1997;10(4):207–15.
106. Lane DA, Lip GYH, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1199–204.
107. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens.* 1994;12(11):1297–305.
108. González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(10):3266–72.
109. Shantsila A, Lip GYH. Malignant hypertension revisited - Does this still exist? *Am J Hypertens.* 2017;30(6):543–9.
110. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
111. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356(9227):411–7.
112. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Do patients with de novo hypertension differ from patients with previously known hypertension when malignant phase hypertension occurs? *Am J Hypertens.* 2000;13(8):934–9.
113. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension. *J Hypertens.* 1991;9(10):893–9.
114. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension: mechanisms and management. *Pharmacol Ther.* 1980;9(2):245–69.
115. BALI T, GOLDBLATT H. On the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension in the rat; the rôle of elevated blood pressure and renal functional failure. *Exp Med Surg.* 1954;12(4):460–79.

116. Mervaala E, Müller DN, Schmidt F, Park JK, Gross V, Bader M, et al. Blood pressure-independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*. 2000;35(2):587–94.
117. Ganten D, Wagner J, Zeh K, Bader M, Michel JB, Paul M, et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(16):7806–10.
118. LARAGH JH, ANGERS M, KELLY WG, LIEBERMAN S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA*. 1960;174:234–40.
119. van den Born BJH, Koopmans RP, van Montfrans GA. The Renin-Angiotensin System in Malignant Hypertension Revisited: Plasma Renin Activity, Microangiopathic Hemolysis, and Renal Failure in Malignant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(8):900–6.
120. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol*. 2012;3:441.
121. Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Valle M, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension*. 2003;41(2):211–7.
122. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998;274(3):H1054-8.
123. Nixon A, Allen J, Miller E, Savage S, Kaplan N, Starr M, et al. Clinical evaluation of nitric oxide responses to anti-VEGF therapy with bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):14039–14039.
124. van den Born BJH, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(11):2299–304.

125. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Arjona E, Morales E, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(5):1217–26.
126. Isles CG, Lim KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, et al. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1985;3(3):S405-7.
127. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*. 1995;13(8):915–24.
128. Martínez-Amenós A, Carratalá J, Pintó X, Romero M, Santaló M, Serón D, et al. [Malignant arterial hypertension. Clinical aspects and prognostic factors in 165 cases (1974-1984)]. *Med Clin (Barc)*. 1987;88(17):661–5.
129. James SH, Meyers AM, Milne FJ, Reinach SG. Partial recovery of renal function in black patients with apparent end-stage renal failure due to primary malignant hypertension. *Nephron*. 1995;71(1):29–34.
130. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033–43.
131. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355–65.
132. Hsu H, Churg J. The ultrastructure of mucoid “onionskin” intimal lesions in malignant nephrosclerosis. *Am J Pathol*. 1980;99(1):67–80.
133. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension*. 2001;38(2):171–6.
134. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336–45.

135. Karoui K El, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J, et al. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2019;104(12):2501–11.
136. Timmermans SAMEG, Werion A, Morelle J, van Paassen P. Defects in complement and “secondary” hemolytic uremic syndrome. Vol. 96, *Kidney Int*. 2019;96(2): 517.
137. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–96.
138. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31–42.
139. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):432–8.
140. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421–47.
141. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–87.
142. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84–93.
143. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–81.

144. Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigotherier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens*. 2019;37(2):316–24.
145. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int*. 2019;95(6):1443–52.
146. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91(6):1420–5.
147. Tanhehco EJ, Yasojima K, McGeer PL, Lucchesi BR. Acute cocaine exposure up-regulates complement expression in rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292(1):201–8.
148. Kondo M, Kato H, Masuda M. Levamisole and serum complement. *N Engl J Med*. 1978;298(20):1146.
149. Balaguer F, Fernández J, Lozano M, Miquel R, Mas A. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA*. 2005;293(7):797–8.
150. Volcy J, Nzerue CM, Oderinde A, Hewan-lowe K. Cocaine-induced acute renal failure, hemolysis, and thrombocytopenia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):E3.
151. Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(12):1817–20.
152. Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol*. 2022;13:1088031.

153. Bhavsar SV, Carmona R. Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis in the absence of skin disease. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(7):379–82.
154. Jiang L, Zhang J jun, Lv J cheng, Liu G, Zou W zhong, Zhao M hui, et al. Malignant hypertension in IgA nephropathy was not associated with background pathological phenotypes of glomerular lesions. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3921–7.
155. Chen Y, Tang Z, Yang G, Shen S, Yu Y, Zeng C, et al. Malignant hypertension in patients with idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28(4):251–8.
156. Sevillano ÁM, Cabrera J, Gutiérrez E, Morales E, Mérida E, Huerta A, et al. Malignant hypertension: a type of IgA nephropathy manifestation with poor prognosis. *Nefrologia*. 2015;35(1):42–9.