

# SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO ASOCIADO A MUTACIÓN DEL GEN DIACILGLICEROL KINASA EPSILON. REPORTE DE 2 CASOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – BREÑA – LIMA.

**Atypical hemolytic uremic syndrome associated with mutation of diacylglycerol kinase epsilon gene. Report of 2 cases in The National Institute of Child Health – Breña, Lima.**

Linares G Raquel<sup>1</sup>, Sakihara A Graciela<sup>1</sup>, López C Victoria<sup>1</sup>, Pimentel K Gisela<sup>1</sup>, Encinas A Mario<sup>1</sup>, Ancieta Z Adriana<sup>1</sup>, Ynguil M Angélica<sup>1</sup>, Miranda B Abel<sup>1</sup>, Chávez P Miguel.<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) asociado a mutación del gen diacilglicerol quinasa épsilon (DGKE) es una entidad clínica de transmisión autosómica recesiva, nueva, con escasos reportes a nivel mundial y una incidencia del 27% de los SUHa expresados en el primer año de vida y 50% de los casos familiares. Todos los pacientes van a ERC-5 en la segunda década de la vida. No existe evidencia de recurrencia de la enfermedad en injertos renales de pacientes trasplantados con esta mutación.

**Objetivos:** Reportar 2 casos (hermanos) en edad pediátrica con SUHa asociado a mutación del gen DGKE.

**Reporte de casos:** Se revisa historia clínica de pacientes con diagnóstico de SUHa asociado a mutación DGKE y se describe su evolución clínica en el Instituto Nacional de Salud del Niño. (Breña)

Paciente varón de 4 años 3 meses de edad, procedente de Huancayo, segundo hijo de pareja joven no consanguínea, con SUH recurrente desde los 8 meses, con hematuria, proteinuria nefrótica e hipertensión arterial durante periodos asintomáticos. Hermana de 13 años con síndrome nefrótico, debut a los 5 años y ERC-4, hematuria, HTA y proteinuria nefrótica a la actualidad. Con estudio genético familiar que confirma la mutación de los dos alelos del gen DGKE en el paciente y su hermana y solo compromiso de uno de los alelos en los padres.

**Conclusiones:** Se reporta una nueva variante de mutación en gen DGKE según resultado de estudios genéticos, siendo a su vez los primeros casos que se reportan en nuestro país.

**Palabras claves:** Síndrome urémico hemolítico atípico, Diacilglicerol quinasa épsilon.

## SUMMARY

**Introduction:** Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) associated with mutation of the diacylglycerol kinase epsilon gene (DGKE) is a new clinical disease, which is autosomal recessive, with few reports in the world and an incidence of 27% of the aHUS expressed in the first year of life and 50% of family cases. All patients go to ERC-5 in the second decade of life. There is no evidence of recurrence of disease in renal grafts of patients transplanted with this mutation.

**Objectives:** Report of 2 cases (siblings) in pediatric age with aHUS associated with mutation of the DGKE gene.

**Cases report:** A clinical history of patients with a diagnosis of aHUS associated with a DGKE mutation is reviewed and their clinical evolution is described in the National Institute of Child Health (Breña).

A boy of 4 years old, from Huancayo, second child of a non-consanguineous young couple, with recurrent HUS since 8 months, with hematuria, nephrotic proteinuria and arterial hypertension during asymptomatic periods. A 13-year-old sister with nephrotic syndrome at 5 years of age and now in CKD-4, hematuria, hypertension and nephrotic proteinuria, with a family genetic study confirming the mutation of the two alleles of the DGKE gene in the patient and his sister; and only commitment of one of the alleles in the parents.

**Conclusions:** We report a new variant of DGKE gene mutation as a result of genetic studies, being in turn the first cases reported in our country.

**Key Words:** Atypical Haemolytic uremic syndrome, Diacylglycerol kinase epsilon.

<sup>1</sup> Servicio Nefrología Instituto de Salud del Niño (Lima Perú).

<sup>2</sup> Servicio Genética y E.I.M. Instituto de Salud del Niño (Lima Perú).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) es una microangiopatía trombótica rara y de presentación severa, caracterizado por la triada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e injuria renal aguda, debido a daño endotelial y depósitos de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura renal.<sup>1</sup>

Puede tener causa genética o autoinmune que conduce a la activación patológica de la cascada del complemento. Estudios mendelianos han determinado mutaciones en los genes que codifican los factores reguladores de la cascada del complemento: Factor B (CFB), Factor H (CFH) anomalías genéticas en genes relacionados a FH del complemento (CFHR1 y CFHR5), los cuales están localizados cerca del CFH en el cromosoma 1q32, así como rearrreglo genómico entre CFH y CFHR1 o CFHR5. También se han descrito en los últimos años anticuerpo antiCFH, Factor I (CFI), y componentes del complemento 3 (C3), proteína cofactor de membrana (MCP) y trombomodulina (THBD). Muchos de ellos son transmitidos como rasgos autosómico dominantes con penetrancia baja y solo las mutaciones recesivas en CFH y MCP son transmitidas con penetrancia alta.<sup>2</sup>

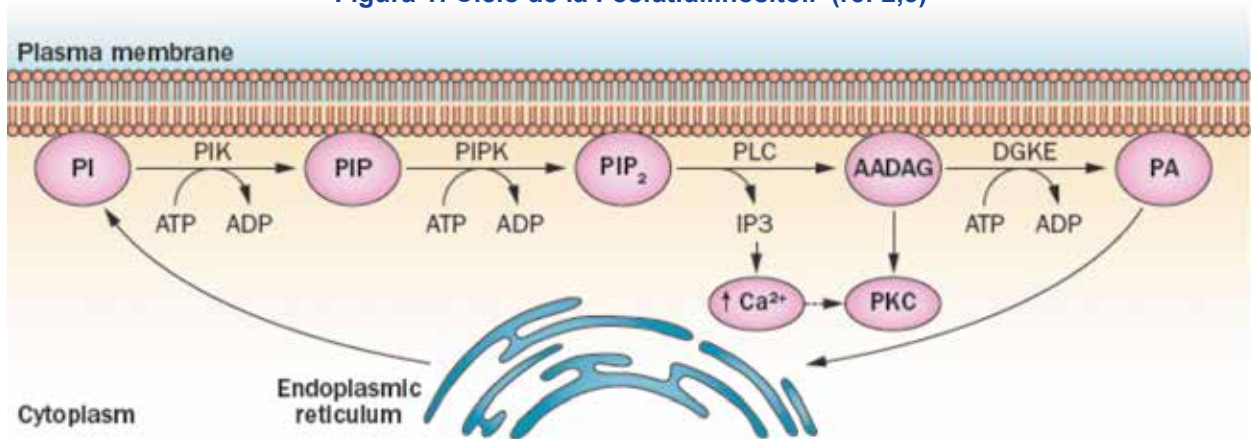
La importancia de esta patología se basa en la morbilidad asociada y las consecuencias funestas sobre la función renal, con un 50% de riesgo de progresión a enfermedad renal crónica y hasta el 25% de riesgo de muerte.<sup>3</sup>

Sin embargo casi la mitad de los SUHa de causa primaria no tienen alteración genética ni inmunológica predecible, por lo que el paradigma donde se señala que el SUHa está asociado solo a mutaciones en la cascada del complemento ha sido cambiada recientemente.<sup>2</sup>

Últimos reporte de estudios pediátricos en la materia señalan a las mutaciones en el gen DGKE, que codifica la proteína diacilglicerol quinasa épsilon (DGKE), la cual no es componente del sistema de complemento, como causa de SHUa de transmisión autosómica recesiva.<sup>1,4</sup>

El DGKE es una quinasa lipídica intracelular que se encuentra en las células endoteliales del capilar glomerular, podocitos, plaquetas y células mononucleares periféricas y se encarga de fosforilar al ácido araquidónico, portador de diacilglicerol (AADAG), a ácido fosfatídico (PA), primer paso en la resíntesis del ciclo del inositol fosfato (PI) **Figura 1.** La falta de fosforilación del AADAG genera sobreactividad del mismo.<sup>3</sup>

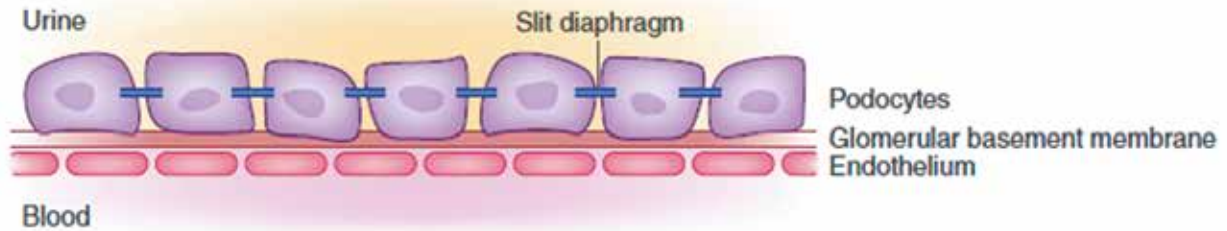
**Figura 1: Ciclo de la Fosfatidilinositol. (ref 2,3)**



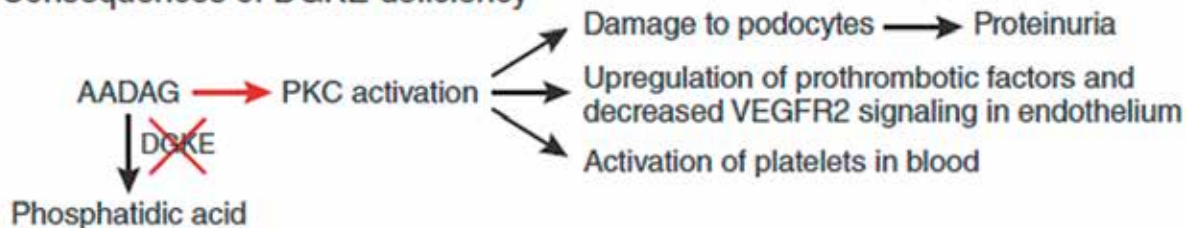
**Figure 1** | The phosphatidylinositol cycle regenerates PI from PA at the plasma membrane. DGKE phosphorylates AADAG to regulate AADAG levels. The remainder of the cycle that ultimately regenerates PI takes place in the endoplasmic reticulum. Abbreviations: AADAG, arachidonic acid-containing diacylglycerol; DGKE, diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; IP<sub>3</sub>, inositol 1,4,5-triphosphate; PA, phosphatidic acid; PI, phosphatidylinositol; PIK, phosphatidylinositol kinase; PIP, phosphatidylinositol 4-phosphate; PIPK, phosphatidylinositol 4-phosphate kinase; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C. Permission obtained from Nature Publishing Group © Lemaire M. *et al. Nat. Genet.* 45, 531–536 (2013).

Figura 2: Consecuencias de la deficiencia de DGKE. (ref 2-3)

**a Healthy glomerular filtration barrier**



**b Consequences of DGKE deficiency**



EL AADAG activa a la proteína quinasa C (PKC), que tiene efectos protrombóticos severos sobre el endotelio y podocitos, lo cual podría explicar la microangiopatía trombótica en individuos con este defecto. Así mismo, aumenta la actividad catalítica de la fosfolipasa A (PLA), la que genera respuesta inflamatoria, vasoactiva y protrombótica sobre el endotelio. Su sobre activación incrementa la actividad del receptor transitorio potencial canal 6 (TRPC6) en la células epiteliales de los podocitos ocasionando una alteración de la organización del cito esqueleto con pérdida de fibras de actina que conduce a desfacelamiento de los pies podocitarios, expresándose en proteinuria nefrótica y esclerosis **Figura 2** La disfunción de podocito que lleva a proteinuria de rango nefrótico también predispone a los pacientes al desarrollo de microangiopatía trombótica renal (MATR).<sup>3,6</sup>

El fenotipo de estos pacientes con SUHa asociado a mutaciones en DGKE es variable, inician su expresión clínica durante el primer año de vida con episodios de recurrencia, que no responde a infusión de plasma fresco congelado ni eculizumab, persistencia de hipertensión arterial, micro hematuria y proteinuria, (en su mayoría en rango nefrótico) durante la etapa de “resolución” del cuadro agudo, pudiendo desarrollar eventualmente síndrome nefrótico, ausencia de alteraciones del complemento y progresión a enfermedad renal crónica terminal durante la segunda década de la vida.<sup>4</sup>

La presencia de micro hematuria, hipertensión arterial y proteinuria en rango nefrótico persistente en pacientes asintomáticos con mutaciones en DGKE conlleva a la pregunta si esta mutación puede conducir a enfermedad renal crónica sin la presencia del cuadro de SUHa. De la misma forma se está relacionando al DGKE en la patogenia de diversas enfermedades glomerulares.<sup>7,9</sup>

Existe diversidad de hallazgos con respecto a la activación del sistema del complemento en este tipo de pacientes, con uniformidad de consenso de su escasa contribución en la fisiopatología de esta enfermedad en la mayoría de casos.<sup>9,12</sup> Sin embargo hay reportes de casos donde se señala la presencia concomitante de mutaciones de DGKE con otras mutaciones del complemento, lo que explicaría los niveles bajos de C3 en este tipo de pacientes.<sup>13</sup>

Se ha determinado ausencia de recurrencia en injertos renales de diversos pacientes trasplantados, lo que mejora el pronóstico de los mismos.<sup>4</sup>

La incidencia de este SHUa asociado a mutación del gen DGKE asciende al 27% de los casos en el primer año de vida y 50% de los casos familiares presentados en este grupo de edad.<sup>5</sup>

Las biopsias renales muestran la típica microangiopatía trombótica del SUHa (edema endotelial, hiper celularidad glomerular, interposición

de células mesangiales dentro de las células endoteliales, desdoblamiento de la membrana basal glomerular con desfacelamiento de los procesos podocitarios, que produce la proteinuria nefrótica.<sup>5</sup>

Existe escasos reportes de ésta mutación a nivel mundial, desde el año 2013 en que Lemaire et al. reportaron los primeros casos.<sup>2</sup> Es por ello que consideramos importante el reporte de estos pacientes con mutación familiar comprobada del gen DGKE de transmisión autosómica recesiva.

### Reporte de Casos

Lactante de sexo masculino de 18 meses de edad procedente de Huancayo, centro del Perú, segundo hijo de una pareja no consanguínea, producto de parto por cesárea por circular de cordón, nacido a término con peso: 3380g, buen apgar, y sin hospitalizaciones perinatales. Adecuado desarrollo psicomotor. Vacunas completas. A los 8 meses de edad cursó con infección urinaria por *Escherichia coli*, recibiendo tratamiento con amikacina por 5 días en forma ambulatoria. En los exámenes de laboratorio se encontró hematuria microscópica, hemoglobinuria, proteinuria hasta 2+, hemoglobina de 7g/dl microcítica hipocrómica y plaquetopenia de 29000, sin estudios médicos posteriores.

A los 15 meses de vida presenta cuadro de diarrea sin moco ni sangre asociado a fiebre, tratado con trimetropin sulfametoxazol vía oral por 3 días. Al tercer día presenta epistaxis y edemas de cara y miembros inferiores, anemia y plaquetopenia manejadas con transfusión de 1 paquete globular y 2 unidades de plaquetas, injuria renal aguda no oligúrica, que no requirió diálisis, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, haptoglobina consumida, proteinuria 3+, hematuria, hemoglobinuria y DHL aumentado. Ecografía renal normal. Coprocultivo negativo a salmonella, shigella y *Vibrio cholerae*. Lamina periférica anisocitosis 2+, macrocitosis 1+, microcitos 1+, algunos hematíes fragmentados, no células atípicas leucocitarias, plaquetas con recuento disminuido y macroplaquetas 1+. Es catalogado como síndrome urémico hemolítico típico, se estabiliza cuadro y es dado de alta.

A los 18 meses de edad ingresa al Instituto Nacional de Salud del Niño por presentar síndrome urémico hemolítico asociado a síndrome nefrótico con hipertensión arterial. Es manejado sólo con restricción hídrica y enalapril como antihipertensivo inicialmente y luego como antiproteinúrico. No recibe transfusión de hemoderivados.

Ante cuadro de recurrencia de SUH se amplían estudios de secundarismo con resultados negativos, con presencia de C3 ligeramente bajo durante cuadro agudo y luego normalización del mismo.

Se realiza biopsia renal evidenciándose glomérulos aumentados de tamaño con expansión mesangial discreta. Arteriolas con hiperplasia concéntrica de la capa media y edema de células endoteliales; cambios compatibles con SUH atípico.

Ante evidencia clara de SUH atípico, se decide realizar estudio familiar a pesar de estar asintomáticos, encontrándose: padre de 39 años de edad sin hematuria, proteinuria ni hipertensión arterial, madre de 33 años con hemoglobinuria persistente, no proteinuria ni hipertensión arterial y 1 hermana de 13 años actualmente, quien presentó síndrome nefrótico a los 5 años de edad, con hematuria y corticoresistencia quien se encuentra desde el 2016 en insuficiencia renal crónica. En su última evaluación en junio 2018: Peso 30.3 kg, talla 138 cm (desnutrida crónica compensada, con Z Score Talla -2.22), PA 105/75, depuración de creatinina 28.5 ml<sup>1</sup>/1.73 m<sup>2</sup> (ERC estadio 4), proteinuria 79 mg/h/m<sup>2</sup>, hematuria persistente y en tratamiento de soporte para su insuficiencia renal crónica.

El estudio genético realizado en el University of Iowa Hospitals and Clinics por el Dr. Richard Smith, mostró que el paciente presentaba ausencia del gen DGKE que codifica la diacilglicerolquinasa épsilon **Tabla I.**

Se descartó mutación en los genes de los factores reguladores del complemento e implicados en SUHa: CFH, CFI, MCP (CD46), CFB, CFHR5, C3, THBD, PLG y ADAMTS13.







El estudio en los padres mostró que ambos eran portadores de mutación del gen DGKE (madre: NM\_003647:c.157delG, p.Asp53Thrfs\*116 y el segundo allele normal y en el padre: NM\_003647:c.888+1G>C y el otro allele normal) y la hermana, igual que el paciente, tenía alteración en los dos allele con ausencia del gen de DGKE. **Tabla I.**

El paciente se controla regularmente, habiendo evidencia de actividad renal (hematuria y proteinuria). En su último control ambulatorio en junio 2018 con 4 años 3 meses de edad, talla 97cm, peso 15.6 Kg (desnutrido crónico compensado, Z Score talla -1.85), PA 90/60, proteinuria 103 mg/h/mt<sup>2</sup>, creatinina 0.37 mg/dl, hematuria, Hb 12 gr/dl, plaquetas 278000. Recibe prednisona y enalapril.

TABLA.I Resultados de Panel Genético Renal.

<i>Gene</i>	<i>Allele 1</i>	<i>Allele 2</i>	<i>Result</i>
DGKE	NM_003647:c.157delG, p. Asp53Thrfs*116	normal allele	Pathogenic
DGKE	NM_003647:c.888+1G>C	normal allele	Pathogenic
MLPA (CFHR3-CFHR1)	normal allele	normal allele	no deletions or duplications

TABLAII. Series Fenotípicas (Referencia OMIM: <https://www.omim.org/>)

Hemolytic uremic syndrome - PS235400 - 10 Entries						
 Location	 Phenotype	Inheritance	 Phenotype mapping key	 Phenotype MIM number	 Gene/Locus	 Gene/Locus MIM number
<a href="#">1q31.3</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 1}	AR, AD	3	<a href="#">235400</a>	<a href="#">CFH</a>	<a href="#">134370</a>
<a href="#">1q31.3</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to}	AR, AD	3	<a href="#">235400</a>	<a href="#">CFHR3</a>	<a href="#">605336</a>
<a href="#">1q31.3</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to}	AR, AD	3	<a href="#">235400</a>	<a href="#">CFHR1</a>	<a href="#">134371</a>
<a href="#">1q32.2</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 2}	AR, AD	3	<a href="#">612922</a>	<a href="#">MCP</a>	<a href="#">120920</a>
<a href="#">4q25</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 3}	AD	3	<a href="#">612923</a>	<a href="#">CFI</a>	<a href="#">217030</a>
<a href="#">6p21.33</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 4}	AD	3	<a href="#">612924</a>	<a href="#">CFB</a>	<a href="#">138470</a>
<a href="#">17q22</a>	Nephrotic syndrome, type 7	AR	3	<a href="#">615008</a>	<a href="#">DGKE</a>	<a href="#">601440</a>
<a href="#">17q22</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 7}	AR	3	<a href="#">615008</a>	<a href="#">DGKE</a>	<a href="#">601440</a>
<a href="#">19p13.3</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 5}	AD	3	<a href="#">612925</a>	<a href="#">C3</a>	<a href="#">120700</a>
<a href="#">20p11.21</a>	{Hemolytic uremic syndrome, atypical, susceptibility to, 6}	AD	3	<a href="#">612926</a>	<a href="#">THBD</a>	<a href="#">188040</a>

## DISCUSIÓN

El caso presentado es de un paciente con SUHa asociado a mutación del gen DGKE, sin ninguna intercorrelación expresada en la etapa neonatal, que antes de los 12 meses de vida presenta un cuadro compatible probablemente con SUH: anemia, trombocitopenia, pero sin datos de función renal que completaría la triada, además hematuria y proteinuria asociada a un proceso infeccioso urinario que fue el gatillante y a la vez el distractor en la expresión clínica misma.<sup>2</sup> Posteriormente a este evento no hubo seguimiento y el paciente se mantiene asintomático según lo referido por la familia.

A los 15 meses de vida presenta diarrea aguda infecciosa asociada a anemia, trombocitopenia y retención nitrogenada, el cual fue catalogado como síndrome urémico hemolítico tónico. La falta de seguimiento y el desconocimiento de la familia acerca de los hallazgos laboratoriales encontrados previamente generan retraso del verdadero diagnóstico.

A los 18 meses de edad presenta síndrome edematoso que motivó la consulta médica, encontrándose la triada clásica de SUH, proteinuria en rango nefrótico, hipertensión arterial y C3 y C4 normal. Ante episodios repetidos de síndrome urémico hemolítico, inicio del cuadro antes del primer año de vida y ausencia de evidencia de alteración de la vía del complemento, se decide ampliar estudios con biopsia renal, en la cual se evidencia hiperplasia de la capa media arteriolar compatibles con microangiopatía trombótica, hallazgos reportados en los múltiples estudios de los casos de SUHa. El estudio se complementa con el estudio genético familiar, donde se confirma la mutación en el gen DGKE.<sup>2,3</sup>

Lo anterior explica el cuadro clínico del paciente y las recurrencias gatilladas por diferentes cuadros infecciosos. La mutación en el gen DGKE del paciente se expresa fenotípicamente como SUHa de inicio precoz antes del primer año de vida con persistencia de hematuria, proteinuria e hipertensión arterial durante los episodios no agudos evidenciados durante seguimiento.<sup>5</sup>

El SUHa asociado a mutación de DGKE es el responsable del 50% de los casos familiares de presentación infantil antes del 2 años de edad<sup>11</sup>, como ocurre en el caso del niño.

Sin embargo el cuadro de SUH no es la única expresión clínica de la mutación del gen DGKE. Se reportan pacientes con proteinuria en rango nefrótico y a veces síndrome nefrótico sin episodios de hemólisis reportados previamente que progresan a enfermedad renal crónica durante la segunda década de vida, hallazgos clínicos expresados en la hermana del paciente. Sin embargo nuestro paciente presenta proteinuria en rango nefrótico que podría ser la expresión de un desfacelamiento podocitario y de la estructura del cito esqueleto secundaria a sobreexpresión de PKC.<sup>7,9</sup>

El tratamiento de estos pacientes solo es de manejo de la sintomatología y complicaciones concomitantes, pues no hay medicamentos probados específicos para esta deficiencia enzimática. Existen líneas de investigación dirigidas a controlar la Sobre activación de AADAG y PKC.<sup>14,15</sup>

El pronóstico de estos pacientes en relación a la función renal es pobre, sin embargo no existen reportes de recurrencia de la enfermedad en los riñones trasplantados de los pacientes afectados.<sup>1,4</sup>

Los casos que se presentan, según las series fenotípicas de SUHa señaladas en MIM (Tabla II), se tratan de casos con susceptibilidad al SUH tipo 7 atípico del tipo recesivo, MIM 615008, localizado en el cromosoma 17q22 y que pueden causar síndrome nefrótico (como ocurre con la hermana).

La madre y el padre son portadores sanos de la mutación del gen DGKE, y el paciente como la hermana son heterocigotos compuestos (2 alelos mutados o anormales) diferentes en un mismo locus, uno en cada cromosoma, según revelan los resultados de estudios genéticos realizados.

Cabe señalar que al paciente se le realizaron los estudios del panel genético renal de factores reguladores del complemento (10 genes) que como se mencionó previamente se descartaron mutaciones en dichos genes. El estudio también incluyó screening para variación del número de copias (CNV) sobre la región CFHR-CFHR1 usando pruebas de Amplificación Múltiple de Ligación dependiente (MLPA) **Tabla I**.

La nueva variante c.157delG, p.Asp53Thr\*116 es localizado en el exón 6 del gen DGKE y la significancia funcional de esta variante no es conocida y es predictivo como resultado en un alelo nulo. La nueva variante que afecta al sitio de empalme, C888+1G>C está localizado en el intrón 4 del mismo gen, lo que sugiere una alteración del

sitio del dador, afectando el sitio del corte y empalme para la unión de exones. Estos hallazgos sugieren que el paciente es nulo para el gen DGKE.

Hay una mutación heredada de ambos padres (portadores sanos), pero que es diferente en la madre y el padre. Al ser heredados al hijo causan 1 mutación doble (recesiva), lo mismo ocurre para la hermana quien no tuvo clínica de SUHa, tal como se señala en una subpoblación de pacientes quienes exhibieron patrones clínicos e histológicos de glomerulonefritis membrano-proliferativa o glomeruloesclerosis focal segmentaria sin microangiopatía trombotica.<sup>16,18</sup>

## CONCLUSIONES:

1.- La presencia de la mutación familiar en el gen DGKE no es reportado en forma frecuente y su pronóstico conlleva enfermedad renal crónica terminal en la segunda década de la vida, independientemente de la expresión clínica inicial.

2.- Se reporta una nueva variante de mutación en gen DGKE según resultado de estudios genéticos, siendo a su vez los primeros casos que se reportan en nuestro país.

**NUESTRO AGRADECIMIENTO ESPECIAL AL DOCTOR RICHARD JH SMITH DIRECTOR OF THE MOLECULAR AND OTOLARYNGOLOGY AND RENAL RESEARCH LABORATORIES, U. OF IOWA HEALTH CARE, USA.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruneau S, et al. Loss of DGKE induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *BLOOD*. 2015; 125 (6): 1038-1046.
2. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45(5):531-536.
3. Noris M et al. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Neph*. 2015; 11(4) 245-52.
4. Lee JW. Early infantile onset of atypical hemolytic uremic syndrome is caused by recessive mutations in DGKE. *Clin Genet* 2013; 84(4):342-343.
5. Quaggin S. DGKE and atypical hemolytic uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45(5):475-476.
6. Skerka, C. et al. Autoimmune forms of thrombotic microrangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis: indications for a disease spectrum and common pathogenic principles. *Mol. Immunol.* 2009; 46 (14):2801-7.
7. Ozaltin, F. et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(3):377-384.
8. Sellier-Leclerc, A.-L. et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18(8): 2392-2400.
9. Shulga, Y.V., Topham, M.K. & Epand, R.M. Regulation and functions of diacylglycerol kinases. *Chem. Rev* 2011; 111(10): 6186-6208.
10. Rhee, S.G. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu. Rev. Biochem.* 2001; 70: 281-312.
11. Westland R, Bodria M, Carrea A, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(7):1408-1414.
12. Shulga YV, Topham MK, Epand RM. Substrate specificity of diacylglycerol kinase-epsilon and the phosphatidylinositol cycle. *FEBS Lett*. 2011; 585 (24):4025-4028.
13. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(9):1611-1619.
14. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Frémeaux-Bacchi V, D'Agati VD, Lifton RP, Gharavi AG, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(7):1408-14.
15. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC: PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 559-575.
16. Azukaitis K, Sinkova E, Majid MA, Lemaire M et al. The phenotypic spectrum of Nephropathies Associated with Mutation in DGKE *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10):3066-3075.
17. Jili Zhu, Moumita Chaki et al Loss of diacylglycerol kinase epsilon in mice causes endothelial distress and impairs glomerular Cox-2 on PGE2 production- *Am J Renal Physiol*, 2016; 310(9) F895-908.
18. Reiser J, Sever S et al Signal transduction in podocytes-spotlight on receptor tyrosine kinases. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(2):104-115.