



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Síndrome hemolítica urémica atípica: uma revisão da literatura

Miguel Santos Coelho

Março'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Síndrome hemolítica urémica atípica: uma revisão da literatura

Miguel Santos Coelho

Orientado por:

Dra. Sofia Jorge

Março'2017

Resumo

A síndrome hemolítica urémica insere-se no grupo das microangiopatias trombóticas, sendo 10% dos casos da mesma causados pela sua forma atípica.

Para que um dado doente desenvolva a síndrome, é necessário um elemento predisponente (que pode tomar a forma de uma ou mais mutações, auto-anticorpos ou uma combinação dos dois) que afecte o funcionamento da via alterna do sistema de complemento, associado a um *trigger* (destacando-se as infecções das vias aéreas superiores e as gastroenterites) que desencadeia o início dos sintomas.

O quadro típico é pautado por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda. Aproximadamente $\frac{1}{5}$ dos doentes apresenta ainda manifestações extra-renais, destacando-se sinais e sintomas relacionados com os sistemas nervoso e cardiovascular. Em termos de evolução da doença, uma parte considerável dos indivíduos afectados desenvolve doença renal crónica em estágio V (KDIGO) a longo prazo, sendo esta proporção afectada por factores como a idade do doente, o número de episódios da síndrome ou o tipo de elemento predisponente da mesma.

O diagnóstico da doença envolve em primeiro lugar a identificação do quadro clínico e laboratorial de uma microangiopatia trombótica e tem carácter de exclusão, obrigando a considerar outras etiologias, tais como a forma típica da síndrome hemolítica urémica ou a púrpura trombocitopénica trombótica.

O tratamento da síndrome é baseado num conjunto de medidas de suporte e no uso de terapêutica dirigida que pode corresponder à realização de plasmaferese ou à administração de eculizumab (actualmente o *gold standard* do tratamento). A transplantação renal associada ou não a transplantação hepática são também técnicas empregues no tratamento destes doentes. Actualmente encontram-se em desenvolvimento novos fármacos com melhor perfil de segurança e eficácia.

Palavras chave: síndrome hemolítica urémica atípica, microangiopatia trombótica, sistema de complemento, eculizumab.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Hemolytic uremic syndrome is a thrombotic microangiopathy and 10% of all cases are caused by its atypical form.

In order to develop the syndrome, patients must have an underlying predisposition (one or more mutations, auto-antibodies or both) that leads to uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system, and a trigger (usually an upper respiratory infection or gastroenteritis) that initiates its clinical manifestations.

Most patients have the classic triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Approximately $\frac{1}{5}$ of these patients also have extra-renal manifestations of the disease, most commonly involving the nervous or cardiovascular systems. Regarding clinical course, a significant part of patients develop stage V chronic kidney disease (KDIGO).

Diagnostic approaches involve the demonstration of a thrombotic microangiopathy and the exclusion of alternative etiologies, such as typical haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.

Treatment consists of supportive care measures and either plasma therapy or eculizumab (currently the gold standard). Kidney transplantation with or without simultaneous liver transplantation are also used to treat these patients. Currently, the search for safer and more efficient more drugs continues.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, complement system, eculizumab.

The opinions expressed in this review article are the author's own and do not reflect FML's point of view.

Glossário

ALT	Alanina aminotransferase
ANA	Anticorpo anti-nuclear
aPTT	Tempo de tromboplastina parcial activada
AST	Aspartato aminotransferase
CID	Coagulação intravascular disseminada
Cr	Creatinina
DKGE	<i>Diacylglycerol kinase-ε</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FH	Factor H
FI	Factor I
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
KDIGO	<i>Kidney Disease, Improving Global Outcomes</i>
LDH	Lactato desidrogenase
LES	Lúpus eritematoso sistémico
LPS	Lipopolissacárido
MAT	Microangiopatia trombótica
MCP	Proteína cofactor de membrana
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PTT	Púrpura trombocitopénica trombótica
SAAF	Síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos
SHU	Síndrome hemolítica urémica

SHU-a	Síndrome hemolítica urémica atípica
SHU-t	Síndrome hemolítica urémica típica
SNC	Sistema nervoso central
TP	Tempo de protrombina
VEGF	Factor de crescimento endotelial vascular

Índice

Introdução.....	6
Epidemiologia.....	7
Etiologia e fisiopatologia.....	7
Histopatologia.....	12
Apresentação clínica e exame objectivo.....	13
Alterações laboratoriais.....	14
Diagnóstico e diagnóstico diferencial.....	15
Tratamento.....	19
Medidas de suporte.....	19
Terapêutica dirigida.....	19
Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	26
Bibliografia.....	27

Introdução

As microangiopatias trombóticas são um conjunto de entidades clínicas que se manifestam por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e disfunção orgânica (atribuída à oclusão vascular causada pela formação de trombos microvasculares)^{1,2}, e que partilham um conjunto de alterações anatomo-patológicas².

As causas das MAT são muito variadas, podendo corresponder a infecções (por agentes tão diversos como HIV, *Shigella dysenteriae*, *E. coli* ou *Streptococcus pneumoniae*), doenças sistémicas (hipertensão maligna, vasculites, LES, esclerodermia, SAAF, CID, neoplasias), fármacos (inibidores da calcineurina, antagonistas P2Y₁₂), transplantação, gravidez, alterações metabólicas ou da sinalização celular (mutações DKGE e cobalamina C) ou ainda alterações genéticas/adquiridas que condicionem deficiência de ADAMTS13 ou alterações no sistema de complemento ou na sua regulação^{1,2,3}. Esta última causa é a responsável pelo desenvolvimento da síndrome hemolítica urémica atípica.

A forma atípica desta microangiopatia trombótica foi descrita pela primeira vez em 1965⁴ e, desde dessa altura, foram feitos avanços muito significativos em relação aos aspectos mais variados desta doença: desde a descrição da sua relação com o sistema de complemento, à descrição dos factores que funcionam como *trigger* para que os doentes se tornem sintomáticos, até ao surgimento, em 2011, do actual *gold standard* do tratamento, o anticorpo monoclonal eculizumab.

Esta revisão da SHU-a tem como objectivo uma sistematização da informação publicada na literatura médica, partindo desde as bases fisiopatológicas da síndrome, até às suas manifestações clínicas e características laboratoriais, culminando na abordagem diagnóstica e nos avanços terapêuticos que surgiram nos últimos anos. Assim, pretende-se obter uma visão clara, abrangente e detalhada sobre o tema, direccionada sobretudo para a prática clínica.

Epidemiologia

Estima-se que, da totalidade de casos da SHU, 10% correspondam à sua forma atípica^{5,6}, o que, na Europa, corresponde a uma incidência de aproximadamente 2 casos por milhão de habitantes por ano⁷. Para a realidade portuguesa, no entanto, não se encontram publicados trabalhos que permitam aferir a incidência da doença.

A idade da primeira manifestação da SHU-a é incrivelmente variável, sendo a síndrome passível de afectar indivíduos de todas as faixas etárias^{8,9}. Estima-se que 58,4%⁶ dos casos ocorram em adultos (sendo também a forma de SHU mais comum neste grupo¹⁰), correspondendo os restantes casos a indivíduos em idade pediátrica (representando 5-10% dos casos de SHU em crianças¹⁰). Note-se, no entanto, que o primeiro episódio em adultos ocorre predominantemente antes dos 40 anos de idade (ou seja, no adulto jovem) e, em crianças, antes dos 2 anos de idade^{7,11}.

No que diz respeito a género, na idade adulta existe uma ligeira predominância no género feminino em relação ao masculino, não se identificando esta discordância nos casos que surgem durante a infância^{5,11}. Na revisão da literatura realizada, não se identificaram dados relativos à comparação da incidência entre as várias raças.

Por fim, refere-se ainda que 20-30% dos doentes apresentam história familiar da doença^{12,13}.

Etiologia e Fisiopatologia

Para que um dado indivíduo desenvolva a SHU-a, é necessária uma conjugação de dois factores¹⁰: por um lado, este indivíduo deve possuir um elemento predisponente para o desenvolvimento da patologia e, por outro lado, é necessária a exposição a um determinado *trigger* que inicia a cadeia de acontecimentos fisiopatológicos.

O elemento predisponente pode tomar três formas: pode tratar-se de uma ou mais mutações genéticas; pode corresponder à presença, em circulação, de um ou mais auto-anticorpos (tomando assim a forma de um fenómeno de auto-imunidade adquirido) ou pode corresponder à combinação das duas formas anteriores^{14,15,16}.

Independentemente da forma do elemento predisponente, a génese da síndrome em questão reside numa alteração da função e/ou da regulação do sistema de

complemento^{5,8,11}. Este sistema, que é uma parte integrante da imunidade inata e também se relaciona com a imunidade adquirida, pode ser activado através de três vias^{17,18}:

-A via clássica: activada por complexos imunes em circulação¹⁷ (compostos na maioria dos casos por IgG₁ ou IgM)¹⁸;

-A via da lectina: activada pela ligação de padrões moleculares associados a patógenos (tal como a endotoxina) a lectinas¹⁸;

-A via alterna: activada através da hidrólise espontânea de C3 (uma proteína muito abundante em circulação)¹⁸.

O modo de funcionamento do sistema de complemento é relativamente simples: após um estímulo inicial, gera-se uma cascata de reacções com clivagem sucessiva dos vários elementos intervenientes, culminando num de três efeitos: lise directa por acção do complexo de ataque à membrana, produção de anafilatoxinas pró-inflamatórias ou opsonização^{18,19}.

A via envolvida na fisiopatologia da SHU-a é a via alterna^{8,11,17}. Nesta via, começa por existir, tal como já foi referido, uma hidrólise espontânea de C3 que, por sua vez, resulta na formação de C3(H₂O), um análogo de C3b¹⁸; a ligação deste análogo ao factor B (numa superfície activadora, como uma bactéria)¹⁵ resulta na clivagem deste último, por parte do factor D, em Ba e Bb, formando-se assim a convertase inicial da via alterna (C3(H₂O)Bb)¹⁸.

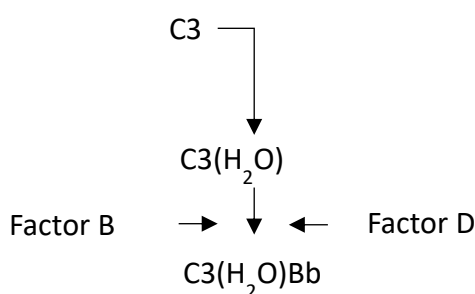


Figura 1 – Formação da convertase inicial da via alterna do sistema de complemento

A convertase acima referida, ao clivar C3, gera um *loop* de amplificação que resulta na formação de C3a (uma anafilatoxina), e C3b que, num processo idêntico ao já explicado, leva à formação da convertase predominante da via alterna (C3bBb)²⁰.

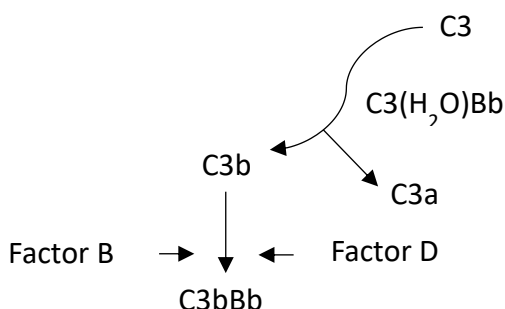


Figura 2 – Formação da convertase predominante da via alterna do sistema de complemento

O complexo C3bBb é estabilizado pelo factor P (properdina) e tem uma função semelhante a C3(H₂O)Bb. A associação de C3b (formado por ambas as convertases) à própria convertase predominante da via alterna resulta na formação da convertase de C5 (C3bBbC3b)^{17,18}. Esta última, ao clivar C5, gera C5a (uma outra anafilatoxina) e C5b que, em associação com C₆₋₉ gera o complexo de ataque à membrana^{17,18}.

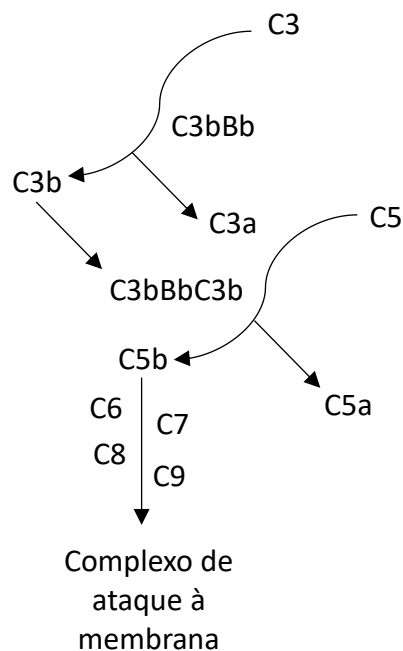


Figura 3 – Formação do complexo de ataque à membrana

É ainda de referir que qualquer convertase de C3 (incluindo aquelas produzidas pelas outras duas vias de activação do sistema de complemento) pode activar a via alterna¹⁸.

Todas as reacções referidas são sujeitas ao um processo de regulação de modo a evitar dano das células do hospedeiro. As proteínas com esta função e com mais relevância são o factor I (responsável pela clivagem e consequente inactivação de C3b)¹⁷ e o factor H e MCP/CD46 (expresso na membrana de todas as células com excepção dos eritrócitos), que funcionam como co-factores do primeiro, sendo que o factor H também compete com o factor B na ligação a C3b^{15,17,20}.

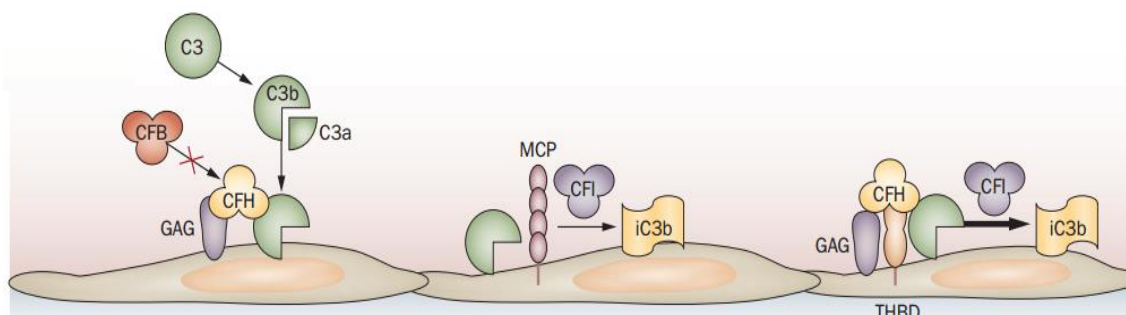


Figura 4 – Regulação da via alterna do sistema de complemento.

Legenda: CFB – Factor B; CFI – Factor I; iC3b – C3b inativado; GAG – glicosaminoglicano; MCP – Proteína cofactor de membrana; THBD – trombomodulina

Adaptado de: Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. REVIEWS New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Re'II Nephrol* Hember. 2011;7(1):23-35.

Assim sendo, o elemento predisponente para o desenvolvimento da SHU-a tem que interferir nalgum ponto desta via. Se este elemento tomar a forma de uma ou mais mutações (o que se verifica em 50-60% dos doentes)^{12,13} poderá existir uma interferência com a função de elementos da via reguladora (quer seja por diminuição dos níveis das proteínas ou por alteração da sua função) e/ou ganho de função e consequente activação de elementos da via alterna do complemento¹⁴. É ainda de referir que as várias mutações apresentam frequentemente um padrão de penetrância incompleta^{21,22}.

ELEMENTO MUTADO	FREQUÊNCIA (%)	EFEITO EM TERMOS DE FUNÇÃO
FACTOR H	20-30	Perda
MCP	10-15	Perda
FACTOR I	2-12	Perda
C3	10	Ganho
FACTOR B	1-2	Ganho

Quadro 1 – Quadro resumo sobre as mutações mais frequentemente envolvidas na SHU-a. Adaptado de: Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. REVIEWS New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Re'II Nephrol* Hember. 2011;7(1):23-35.

Se o elemento predisponente tomar a forma de auto-anticorpos (3-10% dos casos)^{5,11}, tratar-se-ão normalmente de anticorpos com efeito inibitório sobre os elementos reguladores da via já referida (comportando-se da mesma maneira que as mutações com perda de função). Refere-se ainda que estes anticorpos são,

maioritariamente, IgGs contra o factor H¹⁵ e que a maioria destes doentes apresenta deleções concomitantes nos genes CFHR1 ou CFHR3, o que parece sugerir uma relação de causalidade entre os dois eventos¹¹.

No entanto, um factor predisponente, por si só, não leva ao desenvolvimento da síndrome: é necessário um *trigger* para que os seus portadores se tornem sintomáticos²³, ou seja, desenvolvam a SHU-a. Este facto explica o porquê da primeira manifestação da doença poder ocorrer virtualmente em qualquer faixa etária.

Os *triggers* mais comuns são processos infecciosos (infecções das vias aéreas superiores e gastroenterites) e o período pós-parto^{3,24} (este último poderá explicar em parte o ligeiro predomínio da síndrome no género feminino na idade adulta¹¹). Referem-se ainda fármacos (como os contraceptivos orais, clopidogrel, ciprofloxacina^{7,11}) intervenções cirúrgicas (incluindo transplantação)¹¹, trauma¹⁷ e até mesmo situações de malignidade (gástrica, mama, entre outras)¹⁵.

O somatório de todas estas alterações leva a um desvio do equilíbrio da via alterna do complemento no sentido de uma activação descontrolada do sistema, o que por sua vez resulta em fenómenos de *stress* oxidativo e dano endotelial^{10,25}. É sabido que a perda da homeostase do endotélio resulta em alterações da produção do óxido nítrico (regulado pelo VEGF), um agente promotor da vasodilatação e que possui também efeitos anti-inflamatórios e anti-agregantes¹⁷. Assim sendo, é gerado um ambiente local trombofílico, com formação de microtrombos nos pequenos vasos sanguíneos; a sua formação leva não só a um consumo de plaquetas, como também a uma destruição de eritrócitos e das próprias plaquetas¹¹ aquando da sua passagem por estas mesmas zonas.

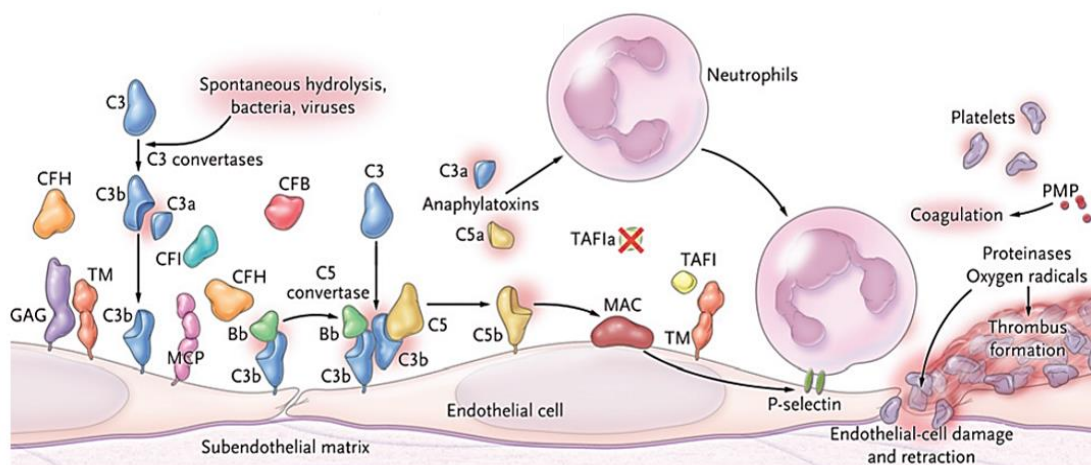


Figura 5 – Lesão endotelial causada pela activação descontrolada do sistema de complemento.

Legenda: CFB – Factor B; CFH – Factor H; CFI – Factor I; GAG – glicosaminoglicano; MAC – complexo de ataque à membrana; MCP – proteína cofactor de membrana; PMP – micropartículas derivadas de plaquetas; TAFI – inibidor da fibrinólise activável pela trombina; TAFIa – forma activada do inibidor da fibrinólise activável pela trombina; TM – trombosmodulina.

Adaptado de Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-1687

Apesar de virtualmente qualquer leito vascular poder ser afectado, com consequente isquemia e disfunção do território em questão (o que explica a panóplia de sintomas que estes doentes poderão apresentar), existe uma especial predileção pela vasculatura renal^{1,3,11}. O porquê deste facto não se encontra ainda estabelecido¹, mas especula-se que estas diferenças possam ser eventualmente explicadas pelo ambiente iónico único, níveis de pH ou pelos processos metabólicos que ocorrem no rim¹⁴.

Histopatologia

É sabido que, histologicamente, os vários tipos de MAT são indistinguíveis^{1,2,26}. A biópsia renal dos doentes em questão mostrará assim achados que são comuns a outras patologias (não existindo, como tal, elementos patognomónicos) e que irão variar consoante o *timing* da sua realização.

As biópsias realizadas em fase aguda poderão demonstrar a presença de trombos na vasculatura renal de menor calibre¹⁷ (artérias, arteríolas e capilares glomerulares) e consequente obstrução vascular. As paredes dos capilares, devido à acumulação de proteínas plasmáticas a nível subendotelial (destacando-se fibrina e fibrinogénio), apresentam-se com um fenómeno de *swelling*¹⁷ e endoteliose² com perda da integridade estrutural e funcional. Poderá eventualmente ser observada necrose fibrinóide a nível das arteríolas e capilares (sendo possível demonstrar, com recurso a técnicas de imunohistoquímica, a deposição irregular de fibrina, IgM, C3 e C1q nestas áreas)¹⁷.

A acumulação do material já referido, a nível mesangial, resulta num processo de mesangiólise¹⁷ com perda arquitetural.

Já numa fase subaguda, é identificado um processo de remodelação da parede capilar glomerular, com formação de nova membrana basal e interposição de mesângio¹⁷.

Por fim, numa fase mais tardia e que reflecte lesão crónica, identificar-se-á deposição de colagénio com arteriosclerose e arteriolosclerose, que resultarão num padrão de esclerose glomerular global ou segmentar com organização dos trombos¹. É típica a descrição deste padrão como sendo em casca de cebola (pela laminação concêntrica da íntima fibrótica¹⁷).

Apresentação clínica e exame objectivo

O quadro clínico estabelece-se de forma aguda na esmagadora maioria dos casos (80%), tomando os restantes um curso mais insidioso¹⁷, podendo vários episódios independentes surgir ao longo dos anos.

Tipicamente, os doentes apresentam uma tríade clássica composta por anemia, trombocitopenia e lesão renal aguda^{8,11,14}, facilmente explicada à luz dos fenómenos fisiopatológicos já explorados.

A anemia manifesta-se predominantemente por cansaço, podendo igualmente descompensar patologias de base (como por exemplo uma insuficiência cardíaca). Ao exame objectivo, os doentes manifestam palidez cutânea e das mucosas, podendo apresentar taquicardia ou um sopro mesossistólico de alto débito¹¹.

Apesar da trombocitopenia, os doentes normalmente não apresentam petéquias na pele ou mucosas nem hemorragias espontâneas¹¹, sendo este um achado laboratorial na maioria dos casos.

Já a lesão renal aguda é bastante mais sintomática, podendo identificar-se sinais e sintomas de azotémia (anorexia, emese, alterações do estado de consciência), edema e hipertensão arterial¹¹.

Aproximadamente 20% dos doentes apresentam manifestações extra-renais, sendo que metade destas correspondem a sinais e sintomas do sistema nervoso^{10,15,27}; dentro das mais comuns, destacam-se alterações do estado de consciência (num espectro que começa com tonturas e irritabilidade e pode culminar em coma), cefaleias e convulsões¹¹ (que também podem ser explicadas pela hipertensão arterial). O sistema cardiovascular é o segundo mais afectado dentro desta categoria, sendo a apresentação muito variável e podendo corresponder por exemplo a enfarte agudo do miocárdio ou miocardite²⁸. Encontram-se também descritos casos de pancreatite^{11,28} e isquemia das extremidades^{9,17}. Por fim, refere-se ainda que os sintomas extra-renais são mais comuns nos doentes que possuem auto-anticorpos como elemento predisponente da doença¹⁵.

Apesar de esta ser a apresentação clássica da síndrome, existe um subgrupo de doentes que não apresenta todos os elementos da tríade²⁹. Além disso, uma pequena parte destes tem envolvimento renal limitado, predominando a sintomatologia do envolvimento extra-renal¹¹.

Nos limites do espectro de apresentação da doença estão, por um lado, episódios subtis, pautados apenas por anemia ou trombocitopenia¹¹ e que podem passar despercebidos ou sem diagnóstico formal durante anos e, por outro, situações de envolvimento multi-orgânico catastrófico (presente em cerca de 5% dos doentes)⁹.

Alterações laboratoriais

Laboratorialmente, existe uma grande variedade de alterações que podem ser detectadas. Os níveis de hemoglobina destes doentes são normalmente inferiores a 10g/dL¹⁷ e, tratando-se de uma situação de anemia hemolítica, existe, por um lado, um aumento da bilirrubina não conjugada e da LDH (potenciado também pela lesão isquémica nos vários tecidos), que atinge valores normalmente superiores a 600 UI/L³⁰, e, por outro, uma diminuição dos níveis de haptoglobina⁹. O teste de Coombs, nestes doentes, tem resultado negativo^{7,8}.

O esfregaço sanguíneo, por sua vez, revela esquizócitos (que traduzem o fenómeno microangiopático) e uma escassez de plaquetas¹¹. Relativamente a estas últimas, os seus níveis estão, na maior parte dos casos, compreendidos entre 30 000-60 000/ μ L^{8,17}.

Já o componente renal da patologia traduz-se num aumento da ureia, creatinina e numa série de alterações hidro-electrolíticas e do equilíbrio ácido-base, sendo as mais importantes a hipercaliémia, a hiperfosfatémia e a acidémia¹¹ (consequente a uma acidose metabólica). O exame sumário da urina destes doentes apresenta proteinúria (que pode chegar aos valores encontrados na síndrome nefrótica³¹) e hematúria (geralmente microscópica^{9,17}). A análise do sedimento urinário poderá revelar cilindros granulosos e/ou cilindros eritrocitários³².

Os doentes poderão ainda apresentar níveis diminuídos de um dado elemento do sistema de complemento ou da sua via reguladora (dependendo da etiologia da síndrome)⁸. É importante salvaguardar, no entanto, que apenas $\frac{1}{3}$ dos doentes apresenta diminuição dos níveis de C3 e a especificidade deste mesmo achado é desconhecida³³. Os testes CH50 e AH50 (que reflectem o consumo de factores do sistema de complemento) apresentam normalmente valores inferiores aos valores de referência³⁴.

	C4	C3	Factor H	Factor I	Factor B	MCP
Mutação FH	N	N (diminuído)	N (diminuído)	N	N (diminuído)	N
Mutação FI	N	N (diminuído)	N	N (diminuído)	N (diminuído)	N
Mutação MCP	N	N (diminuído)	N	N	N	Diminuído (N)
Mutação FB	N	Diminuído	N	N	N (diminuído)	N
Mutação C3	N	Diminuído	N	N	N (diminuído)	N
Anticorpo anti-factor H	N	Diminuído (N)	N (diminuído)	N	N (diminuído)	N

Quadro 2 – Quadro resumo sobre as alterações laboratoriais relativas a elementos do sistema de complemento ou da sua regulação na SHU-a. Legenda: N – Normal; N (diminuído) – na maioria dos doentes normal mas é possível estar diminuído; Diminuído (N) - na maioria dos doentes diminuído mas é possível estar normal. Adaptado de: Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):60

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O processo diagnóstico da SHU-a permanece um diagnóstico clínico e de exclusão que assenta na identificação de uma MAT e na realização de todo um processo de diagnóstico diferencial com as restantes patologias que podem causar esta entidade.

Para determinar a presença de MAT, os sinais e sintomas já referidos são aliados aos achados laboratoriais referidos na secção anterior, que se revelam de acordo com um processo de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquémia tecidual de localização variável.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE MAT

TROMBOCITOPENIA	Absoluta: plaquetas inferiores a 150 000/uL Relativa: uma diminuição de, pelo menos, 25% em relação aos níveis basais
HEMÓLISE MICROANGIOPÁTICA	Esquizócitos no esfregaço sanguíneo Diminuição dos níveis séricos de hemoglobina Diminuição dos níveis séricos de haptoglobina Aumento dos níveis séricos de LDH
LESÃO DE ÓRGÃO-ALVO (1 OU MAIS)	Rim (aumento da Cr, alterações no exame sumário da urina) SNC (alterações do nível de consciência, défices focais neurológicos, convulsões) Trato gastrointestinal (diarreia com ou sem perdas hemáticas associadas, náuseas, vômitos, dor abdominal, gastroenterite)

Quadro 3 – Critérios de diagnóstico de MAT. Adaptado de: Shenoy R. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep. 2015;16:109-114

Após ser diagnosticada uma MAT, segue-se um processo de diagnóstico diferencial, com vista a determinar a etiologia da mesma e, conseqüentemente, o tratamento e prognóstico do doente.

A história clínica, aliada ao exame objectivo do doente, irá permitir orientar a investigação clínica. Assim sendo, poderão ser identificadas uma ou mais etiologias possíveis, como a toma de determinados fármacos, uma história de transplantação, sinais e sintomas de doença sistémica (hipertensão maligna, neoplasia, vasculites, LES...) ou infecção ou ainda a presença de uma gravidez. Por outro lado, uma etiologia como a deficiência de cobalamina C pode ser facilmente sugerida pela avaliação dos níveis séricos de homocisteína³⁴ do doente.

Excluídas as etiologias já referidas, o diagnóstico diferencial entre algumas das causas possíveis restantes (nomeadamente entre as duas formas da SHU e a PTT) revela-se complexo, pelo que é pertinente rever as suas características principais.

Diagnóstico diferencial entre a SHU-a, SHU-t e PTT

História clínica e quadro clínico

Apesar da maioria dos casos típicos da SHU apresentarem um pródromo de diarreia sanguinolenta, este achado não está presente em todos os doentes³; além disso, um processo gastrointestinal de apresentação semelhante pode ser o *trigger* para desencadear a SHU-a; como tal, este achado não permite diferenciar as duas formas da síndrome.

Em termos de quadro de apresentação, a SHU-t manifesta-se como um episódio isolado de instalação aguda e raramente surge em indivíduos com menos de 6 meses de idade⁸, ao contrário da forma atípica da síndrome e da PTT que se podem manifestar em indivíduos de qualquer idade, tendem a repetir-se no tempo e podem apresentar um início insidioso^{2,11}. A última pode ainda ser acompanhada de um antecedente de hemólise neonatal com hiperbilirrubinémia e necessidade de transfusões sanguíneas e tem um quadro clínico típico pautado por febre e predomínio de sintomas neurológicos¹¹, sendo que raramente se apresenta com lesão renal aguda grave².

Meios complementares de diagnóstico

Para a confirmação do diagnóstico da SHU-t, é sempre necessária a realização de uma coprocultura⁸ e, tendo em conta que a sensibilidade do teste não é de 100% e poderão existir falsos negativos (especialmente se o exame for protelado)¹¹, também é aconselhável realizar outros testes que permitam identificar a presença da toxina Shiga (pesquisa da toxina livre por ELISA nas fezes ou dos genes que a codificam através de PCR ou ainda pesquisa de anticorpos anti-LPS contra os serotipos mais frequentes)³⁵. Para o diagnóstico laboratorial da PTT, por outro lado, é

necessária uma avaliação dos níveis de ADAMTS 13 (sendo que níveis inferiores a 5% dos valores normais são diagnóstico desta patologia)¹⁷ e pesquisa de anticorpos inibidores⁸.

Determinação do elemento predisponente para a SHU-a

A identificação do elemento predisponente para a SHU-a é importante por dois motivos: por um lado, etiologias diferentes acarretam prognósticos diferentes; por outro lado, poderão existir implicações terapêuticas de relevância.

A pesquisa e quantificação de anticorpos anti-factor H através de ELISA é o único teste realizado numa fase aguda, já que os resultados do mesmo irão condicionar o tratamento destes doentes³⁶.

Numa fase posterior, é realizada a pesquisa de mutações. A não utilização destes testes em fase aguda prende-se com o facto de se tratarem de testes demorados e que, por esse mesmo motivo, não podem ser utilizados para efeitos de diagnóstico na altura de apresentação da síndrome^{11,37}.

É aconselhada, assim, a pesquisa de mutações nos elementos envolvidos na via alterna do complemento (um processo que apenas detecta $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ das mutações heterozigóticas, sendo que um resultado negativo não exclui o diagnóstico)³⁴ e a pesquisa da expressão de MPC em leucócitos por técnicas de citometria de fluxo¹⁴.

Actualmente, encontram-se em estudo vários métodos laboratoriais que poderão auxiliar o diagnóstico desta patologia. Um deles é o teste de Ham modificado (já usado para diagnóstico de hemoglobinúria paroxística nocturna), que apresenta uma sensibilidade e especificidade elevadas, permitindo a distinção entre o SHU-a e outras MAT³⁸ ao demonstrar uma alteração da via alterna do complemento.

Tratamento

O tratamento da SHU-a é baseado em dois pilares: um conjunto de medidas de suporte e um conjunto de terapêuticas que procuram actuar sobre as alterações fisiopatológicas responsáveis pela mesma.

Medidas de suporte

Relativamente ao primeiro ponto, e apesar de a maioria destes doentes se apresentar anémica, as transfusões sanguíneas só são realizadas se os indivíduos se encontrarem sintomáticos, se apresentarem níveis de hemoglobina inferiores a 6-7 g/dL ou hemólise marcada ou ainda se forem planeados procedimentos em que sejam expectáveis perdas sanguíneas significativas¹¹. É ainda de referir ainda que a hipercaliémia que muitos estes doentes já possuem no contexto da lesão renal aguda e da hemólise a que estão sujeitos pode ser agravada pela realização de transfusões.

Já as transfusões de concentrado de plaquetas estão reservadas também para a última indicação referida para as transfusões sanguíneas e para situações de hemorragia activa e significativa, já que se acredita que a administração de plaquetas nestes doentes pode facilitar a formação de trombos na microcirculação^{8,11}, agravando assim o processo estabelecido.

Muitos destes doentes irão necessitar de alguma forma de diálise, sendo algumas das indicações para a realização da mesma a urémia e/ou sobrecarga hídrica, hipercaliemia ou acidémia refractárias a terapêutica médica. Deverão ainda ser descontinuados fármacos nefrotóxicos.

Outros aspectos importantes da terapêutica de suporte prendem-se com o controlo da pressão arterial e um suporte nutricional adequado.

Terapêutica dirigida

Atentando agora no conjunto de intervenções que pretendem actuar sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da patologia, existem três aspectos a ter em consideração.

Em primeiro lugar, e sempre que possível, deve ser efectuado um controlo do *trigger* que se julga poder ter desencadeado as manifestações da doença. Isto poderá

passar por descontinuar um dado fármaco ou proceder ao controlo de um processo infeccioso por exemplo.

Em segundo lugar, há que actuar sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença.

Plasmaferese

A técnica da plasmaferese começou a ser usada em 1980⁵ e o racional do seu uso é relativamente simples: o procedimento permite remover formas mutadas de proteínas e/ou fornecer proteínas em défice que façam parte ou regulem o sistema de complemento^{17,39,40}.

Assim sendo, e durante pouco mais de 30 anos, a plasmaferese foi o *gold standard* do tratamento da SHU-a. O seu uso nunca foi baseado em ensaios clínicos mas sim em dados empíricos e recomendações de peritos¹⁰. O tratamento é idealmente iniciado até 24 horas após o diagnóstico⁴¹, sendo realizado diariamente (1 ou 2 volumes de plasma por sessão em adultos e 50-100mL/kg em crianças)⁷ até os níveis séricos de plaquetas, LDH e hemoglobina normalizarem ou se iniciar um tratamento alternativo⁵. A normalização destes valores laboratoriais (remissão hematológica), ocorre em cerca de 70% dos doentes⁵ (sendo a resposta melhor na população pediátrica¹¹) e normalmente num período de 7 a 10 dias após o início do tratamento⁵. A partir daí, a duração e frequência do tratamento varia com a resposta do doente, não existindo indicação formal para o *timing* da sua descontinuação⁷. Os doentes cuja síndrome é explicada pela presença de auto-anticorpos em circulação realizam ainda um protocolo de imunossupressão com uma fase de indução e uma fase de manutenção, sendo que os fármacos utilizados não se encontram standardizados⁸.

É ainda de referir que a plasmaferese não beneficia os doentes com mutações MCP⁸, já que este não é um factor circulante.

Alguns dos efeitos secundários mais comuns deste tratamento são a hipotensão, hipotermia, hipocalcémia sintomática, hipomagnesiémia e reacções de hipersensibilidade, existindo também os riscos de trombose ou infecção do cateter através do qual se realiza a técnica¹⁰.

A evolução clínica dos doentes após o início da plasmaferese é determinada por vários factores, sendo um deles a idade do doente. No que diz respeito a mortalidade até ao fim do primeiro ano após o desenvolvimento da doença, verifica-se

que o número é mais elevado na população pediátrica (6,7%) em relação à população adulta (0,8%)¹⁵. Já no que toca ao desenvolvimento de doença renal crónica em estágio V (KDIGO), verifica-se que cerca de 46% dos adultos atinge efectivamente este estágio, sendo que aproximadamente metade destes se encontra no mesmo ao fim de 1 ano¹⁷, aumentando este número para $\frac{2}{3}$ ao fim de 5 anos²⁹. Na população pediátrica aproximadamente 16% dos doentes desenvolve doença renal crónica em estágio V (KDIGO)¹⁵. Note-se ainda que a probabilidade de alcançar o estágio V (KDIGO) aumenta com a ausência de resposta à terapêutica e com o número de episódios que o doente tiver³⁰.

Por outro lado, o tipo de alteração fisiopatológica que predispõe à síndrome também influencia a resposta dos doentes ao tratamento. Os doentes com mutação da proteína MCP, apesar de não beneficiarem da plasmaferese, têm uma evolução mais favorável¹² (numa coorte estudada apresentando inclusivamente mortalidade 0% ao fim de 1 ano e a menor taxa de desenvolvimento de doença renal crónica em estágio V [KDIGO]¹⁵). Estes dados contrastam fortemente com os indivíduos que possuem mutações isoladas dos factores H, I ou C3, que possuem piores *outcomes*, sendo que os primeiros chegam a atingir 30% de mortalidade inicial em crianças e 4% em adultos, com valores de evolução para doença renal crónica em estágio V (KDIGO) após o primeiro episódio de 19-33% e 48%, respectivamente^{8,15}.

Caso esteja presente mais do que uma mutação e uma delas envolva o factor H ou I, o prognóstico dos doentes é semelhante àquele já referido; no entanto, caso a uma mutação MCP se associe qualquer uma das outras, o prognóstico do doente piora significativamente³¹.

Já no grupo dos doentes que apresenta auto-anticorpos como factor predisponente, verifica-se que 36,5 a 63% dos mesmos desenvolve doença renal crónica em estágio V (KDIGO) a longo prazo¹⁵.

Estima-se que o risco global de recorrência da síndrome após o primeiro episódio seja de 40%⁴².

Eculizumab

Ainda assim, desde 2011, o *gold standard* para o tratamento da SHU-a corresponde à administração de eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que actua ao impedir a clivagem de C5, impedindo assim a formação do complexo de ataque à membrana. A grande vantagem deste método de tratamento é o facto de ser independente do mecanismo fisiopatológico responsável pelo desenvolvimento da síndrome já que actua na fase final de acção do sistema de complemento⁴³.

Em doentes em idade adulta, o fármaco é administrado na dose de 900 mg semanalmente durante um mês, passando a seguir um esquema de uma única dose de 1200 mg na semana seguinte e uma dose semelhante a cada duas semanas a partir daí. Na população pediátrica, o esquema de administração é baseado no peso do doente⁴¹.

É sabido que a resposta inicial ao anticorpo é rápida⁴⁴ e não existe qualquer tipo de vantagem em realizar plasmáfereze em simultâneo ou começar por esta e esperar pelos seus resultados¹¹. O tratamento deve ser iniciado até 48h após o diagnóstico e permite atingir uma remissão da doença em cerca de 80% dos doentes⁴¹, com normalização dos níveis de plaquetas e hemoglobina e melhoria da função renal⁴⁵.

Além disso, o tratamento com eculizumab é eficaz em 85% dos doentes resistentes ou dependentes de plasmáfereze⁷, pode reverter rapidamente os sintomas extra-renais resistentes a plasmáfereze¹¹ e, mesmo nos doentes com resposta à plasmáfereze, a administração de eculizumab pode melhorar o *outcome* renal¹¹.

Os efeitos secundários do eculizumab são relativamente raros⁴⁶ e consistem em cefaleias, hipertensão arterial, tosse, vómitos, dor abdominal e diarreia¹⁷. No entanto, destaca-se a probabilidade aumentada destes doentes desenvolverem infecções por agentes capsulados (tendo em conta o bloqueio de acção do sistema de complemento), com especial destaque para *Neisseria meningitides*⁴⁶. Idealmente, os doentes deveriam ser vacinados pelo menos duas semanas antes do início do tratamento (já que a vacina só confere protecção a partir dessa altura)¹⁰ mas, não sendo normalmente possível protelá-lo, opta-se pela toma profilática de amoxicilina ou penicilina durante este período. A toma do antibiótico é recomendada igualmente de forma *on going* sempre que exista risco significativo de infecção por uma estirpe não coberta pela vacina¹¹. Os doentes devem igualmente ser vacinados contra *Streptococcus pneumoniae* e

Haemophilus influenzae tipo b caso haja risco de contraírem infecções por estes agentes^{9,19}.

Não há actualmente consenso sobre o momento em que se deve descontinuar este tratamento⁴⁷, sabendo-se no entanto que a sua descontinuação pode levar à recidiva¹⁹. A monitorização destes doentes, tendo em conta que a toma de eculizumab se mantém durante tempo indefinido, é outra problemática, já que o processo em questão não se encontra standardizado^{48,49}. Isto é justificado pelo facto de não existirem estudos que permitam determinar o nível sérico de eculizumab ou o nível de CH50 que se correlacionam com um bloqueio completo da clivagem de C5 (sendo extrapolados, na maioria dos casos, os valores obtidos em estudos relativos à hemoglobínúria paroxística nocturna para este efeito; ou seja, níveis séricos superiores a 100mg/mL de eculizumab ou CH50 superior a 10% são tidos em consideração como terapêuticos e níveis séricos inferiores a 50mg/mL de eculizumab ou CH50 inferior a 10% como não terapêuticos)⁴⁹.

Para terminar esta parte da discussão, importa ainda referir que o preço elevado do eculizumab pode ainda limitar, actualmente, o seu uso disseminado (um ano de tratamento para um individuo adulto chega a alcançar os 400 000 euros)^{15,19}.

Transplantação

Uma outra questão pertinente relativamente a esta temática prende-se com a transplantação renal, já que vários doentes acabam por desenvolver doença renal crónica em estágio V (KDIGO)³⁰.

Na era pré-eculizumab, o *outcome* da transplantação destes doentes era pouco favorável, sendo que a recorrência das alterações fisiopatológicas no enxerto podia chegar aos 50% (se fosse considerada a totalidade dos doentes), situação que, na maioria dos casos, condicionava a perda do mesmo¹⁷. No entanto, analisando separadamente os subgrupos de doentes, verifica-se que este valor descia para 20% caso a mutação envolvesse o MCP e subia para 80% caso existisse uma mutação que envolvesse o FH ou o FI⁴. As altas taxas de recorrência associadas a estes dois últimos casos (bem como às mutações de C3)¹⁰ e o facto de a própria cirurgia poder ser um *trigger* para uma nova recaída da doença¹¹ fizeram com que, durante muitos anos, existisse um consenso em não transplantar estes doentes em particular¹⁰, optando-se em alternativa por técnicas de

diálise. O problema em questão não se colocava nos casos causados por auto-anticorpos já que, encontrando-se estes em níveis séricos baixos, o risco de recorrência é baixo¹⁰.

Os doentes que não possuíam estas mutações e eram transplantados realizavam plasmaferese peri-operatória e que se mantinha após o procedimento¹⁹ com o objectivo de tentar diminuir as taxas de recorrência. Atualmente, com o uso do eculizumab e conseqüente diminuição das taxas de recorrência da síndrome, o transplante renal já não é contra-indicado nestes doentes^{14,15,50}, sendo este fármaco utilizado igualmente no período peri-operatório e após o procedimento^{11,46}.

Uma outra técnica a ter em consideração é a transplantação hepática (isolada ou a acompanhar a transplantação renal), já que os factores H, B, I e C3 têm síntese hepática e, como tal, um transplante hepático faz com que deixem de circular formas mutadas dos mesmos⁴¹, permitindo assim o controlo desta patologia. No entanto, apesar de com a realização de plasmaferese perioperatória os resultados serem melhores do que realizando a técnica isoladamente¹¹, o procedimento tem uma taxa de mortalidade de 18%¹⁹, é acompanhado de toda a morbilidade inerente a um transplante e, numa era em que o eculizumab se apresenta como uma alternativa segura e eficaz para o tratamento dos doentes, a sua aplicação poderá cair em desuso¹⁹.

Em terceiro e último lugar, refere-se ainda, e de modo breve, que existem vários ensaios em curso que têm mostrado benefício relativo ao uso de fármacos que actuam sobre o stress oxidativo que, como foi explicado anteriormente, desempenha um papel importante na fisiopatologia da SHU-a. Entre os agentes em estudo destacam-se os IECAs, o alopurinol, as estatinas e agentes anti-oxidantes como o ácido ascórbico²⁵.

Os ensaios com vista a desenvolver fármacos mais seguros, eficazes e melhor tolerados pelos doentes continuam, encontrando-se atualmente em desenvolvimento anticorpos anti-C5 de administração *per os* (com melhor perfil de tolerância) e anticorpos anti-C3⁵¹.

Conclusão

A síndrome hemolítica urémica atípica é uma entidade rara, com uma fisiopatologia intimamente relacionada com o sistema de complemento mas ainda não totalmente esclarecida, uma apresentação heterogénea e com a possibilidade de desenvolvimento de doença renal crónica em estágio V (KDIGO) responsável por morbi-mortalidade elevadas. O seu diagnóstico, com carácter de exclusão, é ainda um processo moroso e complexo.

O surgimento do anticorpo monoclonal eculizumab, em 2011, revolucionou o tratamento da síndrome mas ainda apresenta vários desafios; o facto de ter sido introduzido há relativamente pouco tempo no mercado, aliado a uma baixa incidência da doença, faz com que os estudos relativos à morbi-mortalidade dos doentes sejam ainda limitados. Além disso, a ausência de recomendações sobre a duração ideal da terapêutica e a ausência de um método laboratorial que permita aferir a eficácia do tratamento em questão, revelam-se como desafios clínicos. Apesar dos seus muitos benefícios, o tratamento com eculizumab apresenta várias problemáticas, destacando-se o aumento do risco de infecções por agentes capsulados, pelo que o desenvolvimento de fármacos com um melhor perfil de segurança deverá ser um objectivo da investigação futura.

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado não teria sido possível sem a ajuda de um conjunto de pessoas a quem presto um agradecimento formal.

Em primeiro lugar, à Dra. Sofia Jorge, orientadora deste trabalho, por todo o apoio prestado já que, sem o seu contributo, nada disto teria sido possível.

Em segundo, lugar aos meus pais, familiares e ao João, por estarem sempre presentes e pelo seu apoio e amor incondicional.

Em terceiro lugar, aos meus amigos Aldara, Ana, Bárbara, Gonçalo, Inês, João, Margarida, Teresa e Vasco, por me terem acompanhado nestes últimos seis anos e se terem tornado uma segunda família.

Por fim, a todos aqueles que directa ou indirectamente contribuíram para este trabalho.

Um muito obrigado a todos.

Bibliografia

1. Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic Microangiopathy. Focus on Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):541-559.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666.
3. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5a. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2015.
4. Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. A time for reappraisal of “atypical” hemolytic uremic syndrome: Should all patients be treated the same? *Eur J Pediatr.* 2012;171(10):1519-1525.
5. Shenoy R. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2015;16:109-114.
6. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open.* 2013;3:e003573.
7. Taylor CM, MacHin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010;148(1):37-47.
8. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):60.
9. Bajracharya P, Jain A, Baracco R, Mattoo TK, Kapur G. Atypical hemolytic uremic syndrome: a clinical conundrum. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(10):1615-1624.
10. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol.* 2015;63(3):136-143.
11. Greenbaum LA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Adv Pediatr.* 2014;61(1):335-356.

12. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859.
13. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-1687.
14. Tsai H-M. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187-197.
15. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508-530..
16. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome CFHR4 , and with mutations in CFH , CFI , CD46 , and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010;115(2):379-387.
17. Nayer A, Asif A. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome: A Clinical Review. *Am J Ther*. 2014;23(1):151-158.
18. Dunkelberger JR, Song W-C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2009;20(1):34-50.
19. Davin J-C, van de Kar NC a J. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(4):171-185.
20. Mathern DR, Heeger PS. Molecules great and small: The complement system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1636-1650.
21. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet*. 2010;74(1):17-26.
22. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. REVIEWS New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* IIember. 2011;7(1):23-35.
23. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42.

24. Smyth A, Radovic M, Garovic VD. Women, renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;20(5):402-410.
25. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;56(6):1168-1174.
26. Sethi S. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(4):416-421.
27. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: From diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(11):1679-1688.
28. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2(September):97.
29. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: From the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med.* 2013;24(6):492-495.
30. Laurence J. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Making the Diagnosis Plus: A Review of Case Studies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10).
31. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: An analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):40-48.
32. Schrier RW. *Manual of Nephrology.* 8a. Wolters Kluwer Health; 2014.
33. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res.* 2015;136(5):851-854.
34. Go RS, Winters JL, Leung N, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1189-1211.

35. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39.
36. Watson R, Lindner S, Bordereau P, et al. Standardisation of the factor H autoantibody assay. *Immunobiology.* 2014;219(1):9-16.
37. Westra D., et al. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth J Med.* 2012;70(3):121-129.
38. Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2015;125(23):3637-3646..
39. Wong EKS, Goodship THJ, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol.* 2013;56(3):199-212.
40. Kwon T, Biebuyck N, Cailliez M, et al. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome, French cohort. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1827.
41. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable rare Dis Res.* 2014;3(2):34-45.
42. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-562. doi:10.2215/CJN.04760512.
43. Baskin E, Gulleroglu K, Kantar A, Bayrakci U, Ozkaya O. Success of eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(5):783-789.
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-2181.
45. Wong EKS, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res.* 2015;165(2):306-320.
46. Johnson CK, Leca N. Eculizumab use in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(6):643-651.

47. Keating GM. Eculizumab: A review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013;73(18):2053-2066.
48. Berger BE. The Alternative Pathway of Complement and the Evolving Clinical-Pathophysiological Spectrum of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Med Sci*. 2016;352(2):177-190.
49. Cullinan N, Gorman KM, Riordan M, Waldron M, Goodship THJ, Awan A. Case report: Benefits and challenges of long-term eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1506-e1509.
50. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3337-3354.
51. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013;2(3):56.