



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: E
GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
Volume 20 Issue 4 Version 1.0 Year 2020
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Cuando Lo Infrecuente Es Lo Más Probable. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico En El Postparto, Reporte De Dos Casos

By Carlos Pizarro, Juan Camilo Cifuentes, Diego Oquendo,
Silvana Jiménez & Daniela Osorio

Abstract- Introduction: Hemolytic uremic syndrome in postpartum is an orphan disease, characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. It occurs due to abnormal complement activation, which activates the membrane attack complex.

Pregnancy is characterized by being a pro inflammatory state, which has been related as one of the possible triggers for this pathology.

According to its pathophysiology, the use of "Eculizumab" has been established as a gold standard treatment in this pathology. This is a humanized IgG2 monoclonal antibody that blocks the conversion of C5 to C5a, with subsequent inhibition in the formation of the membrane attack complex.

Keywords: renal insufficiency, postpartum period, atypical hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia.

GJMR-E Classification: NLMC Code: WJ 140



Strictly as per the compliance and regulations of:



Cuando Lo Infrecuente Es Lo Más Probable. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico En El Postparto, Reporte De Dos Casos

Carlos Pizarro ^α, Juan Camilo Cifuentes ^σ, Diego Oquendo ^ρ, Silvana Jiménez ^ω & Daniela Osorio [¥]

Resumen- Introducción: El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa-) es una enfermedad huérfana, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e injuria renal aguda. Se debe a una activación anómala del complemento, que activa el complejo de ataque de membrana.

El embarazo se caracteriza por ser un estado pro inflamatorio, que se ha visto relacionado como uno de los posibles desencadenantes de esta patología.

De acuerdo a su fisiopatología, se ha establecido el uso de "Eculizumab" como un pilar de tratamiento en esta patología. Este es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 que bloquea la conversión de C5 a C5a, con la subsecuente inhibición en la formación del complejo de ataque a membrana.

Objetivo: Se presenta el caso de 2 pacientes en estado de postparto que debutan con hipertensión, anemia, trombocitopenia, injuria renal y convulsión, en quienes se logra obtener reversión de la falla renal y mejoría de hemólisis tras la administración de eculizumab.

Conclusión: Aunque es una entidad rara, debe sospecharse SHUa en paciente en estado de embarazo o postparto que cursan con anemia hemolítica y como diferencial de los trastornos hipertensivos del embarazo. El tratamiento temprano puede mejorar notoriamente el curso de la enfermedad y prevenir evolución a falla renal crónica.

Palabras Claves: insuficiencia renal, periodo posparto, síndrome hemolítico urémico atípico, trombocitopenia.

Abstract- Introduction: Hemolytic uremic syndrome in postpartum is an orphan disease, characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. It occurs due to abnormal complement activation, which activates the membrane attack complex.

Pregnancy is characterized by being a pro inflammatory state, which has been related as one of the possible triggers for this pathology.

According to its pathophysiology, the use of "Eculizumab" has been established as a gold standard treatment in this pathology. This is a humanized IgG2 monoclonal antibody that blocks the conversion of C5 to C5a, with subsequent inhibition in the formation of the membrane attack complex.

Objective: This paper exposes cases of two postpartum patients presenting with hypertension, anemia, thrombocytopenia, kidney injury, and seizure, in which reversal of renal failure and improvement of hemolysis are achieved after administration of eculizumab.

Conclusion: Although it is a rare entity, a HUS should be suspected in a patient in a state of pregnancy or postpartum who presents with hemolytic anemia and as a differential of hypertensive disorders of pregnancy. Early treatment can markedly improve the course of the disease and prevent progression to chronic kidney failure.

Keywords: renal insufficiency, postpartum period, atypical hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia.

I. INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica (MAT) es un desorden infrecuente caracterizado por lesión endotelial y trombosis de la microvasculatura manifestado con anemia hemolítica microangiopática (deformidad eritrocitaria o esquistocitosis), lactato deshidrogenasa elevada (LDH), trombocitopenia (<150.000 o disminución >25% de conteo inicial) y lesión de órganos, incluyendo lesión renal aguda(1). En el embarazo, la MAT ocurre principalmente debido a síndrome de Hellp (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), menos frecuente por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o síndrome hemolítico atípico asociado al embarazo (SHUa-e) (2).

El SHUa-e se caracteriza por una activación descontrolada de la vía alterna del complemento adquirida genéticamente, que se presenta en el periodo de embarazo o postparto, con una incidencia de 1 en 25.000 embarazos (3). Corresponde a una entidad clínica difícil de diagnosticar por presentar síntomas, signos y paraclínicos que se superponen con preeclampsia severa y síndrome de Hellp, se debe sospechar en casos en donde se tenga anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociado a una de las siguientes: menos de 20 semanas de gestación, más de 48 a 72 horas de postparto o historia familiar de SHUa (2).

El sistema del complemento corresponde a una parte del sistema inmune que mediante la activación secuencial de proteínas plasmáticas termina en la

Author ^α: Internista Nefrólogo especialista en trasplante renal, Unidad Renal Nefrouros. e-mail: catuopizarro-1220@hotmail.com

Author ^σ: Internista de unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Uros.

Author ^ρ: Médico especialista en epidemiología, Clínica Uros.

Author ^ω: Médico residente de medicina Interna de la Universidad Surcolombiana.

Author [¥]: Médico general, Unidad Renal Nefrouros.

activación del complejo de ataque a membrana y la lisis de la célula diana.

Se ha tenido una evolución considerable en el tratamiento de esta patología, se ha utilizado el recambio plasmático hasta el tratamiento actual y estándar de oro que es el eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la conversión de C5 a C5a y C5b -9 (complejo de ataque a membrana MAT), de esta manera la activación del sistema del complemento (5).

A continuación se presenta el caso de dos pacientes, que constituyeron un desafío diagnóstico, al presentarse en el periodo postparto con una sintomatología que simulaba patologías relacionadas con trastornos hipertensivos asociados al embarazo, causando gran morbilidad en las pacientes, llevándolas a un estado crítico, pero que gracias a una intervención oportuna con el anticuerpo monoclonal se logra modular con éxito, resolviendo la injuria renal aguda hasta niveles de nitrogenados normales.

Caso 1

Paciente femenina de 24 años de edad, en su segundo embarazo, ingresa a la unidad de cuidado intensivo en día once de postoperatorio de cesárea, adecuados controles prenatales, sin datos de hipertensión previa, ni antecedentes patológicos. Consulta por cuadro clínico de dos días de evolución que consiste en cefalea holocraneal progresiva

asociado a disnea, astenia, adinamia y edema de miembros inferiores. Al examen físico de ingreso, tensión arterial 177/100 mmHG, frecuencia cardiaca 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, temperatura 37.0 C, edema grado III, palidez generalizada, fundoscopia sin alteraciones arteriovenosas. Paraclínicos en los que se evidencia: anemia severa de volúmenes normales, trombocitopenia moderada, lactato deshidrogenasa elevada, lesión renal aguda AKIN 3, enzimas hepáticas en rangos de normalidad, resultados resumidos en la tabla 1.

Considerándose inicialmente preeclampsia severa versus síndrome de Hellp incompleto, se inició manejo con sulfato de magnesio y terapia de remplazo renal, a pesar de manejo instaurado continua con necesidad de hemodiálisis, elevación persistente deshidrogenasa, trombocitopenia moderada, anemia normocítica normocmica con requerimiento de transfusión de hemoderivados.

Por evolución atpica se plantea posibilidad de un diferencial de microangiopatía trombótica, por lo que se realizan estudios de extensión: Coombs directo negativo, extendido de sangre periférica normal. Bajo sospecha de microangiopatía trombótica tipo SHUa se inicia plasmaféresis, mientras se obtiene reporte de ADAMST 13.

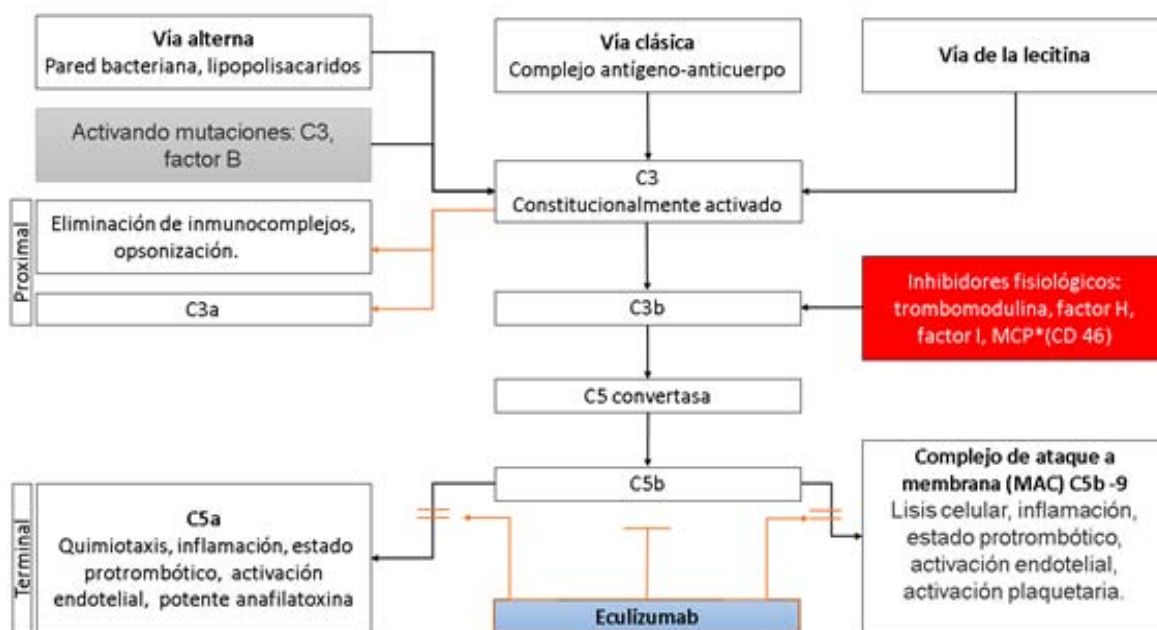


Figura 1: La activación del complemento puede tener tres vías: clásica, alterna y la vía de la lecitina. La regulación está dada principalmente por inhibidores fisiológicos. Mutaciones pueden llevar a una activación persistente o a pérdida de la inhibición que termina en la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) que tiene como fin la lisis celular que lleva a un estado de inflamación, estado protrombótico, activación endotelial y plaquetaria persistente. El eculizumab bloquea el paso a C5a y C5b -9. * Proteína cofactor de membrana.

Se realizaron 3 sesiones de plasmaferesis, sin modulacion de la hemolisis. Presenta episodio convulsivo con reporte de resonancia magnetica nuclear: encefalopatía posterior reversible. Se realizaron extendido de sangre periferica seriados, en el cuarto extendido se identificaron esquistocitos 10%, reporte de ADAMST 13 en rangos de normalidad (77%) con lo cual se descarta purpura trombocitopenica trombótica. Se diagnostica SHUa-e por lo que se inició Eculizumab 900 mg, intravenoso, cada semana por cuatro semanas como terapia de induccion, previa vacunacion: meningococo serotipo A, B, C, Y y W145.

Ante la emergencia de iniciar eculizumab y al no completar quince días de vacunacion, se inició profilaxis antibiótica esquema de amoxicilina 500 mg cada día. Posterior a segunda dosis de eculizumab observamos mejoría de paraclínicos, se logró retiro de terapia de reemplazo renal y adecuada evolucion clínica por lo cual se da de alta en las dos semanas posteriores al inicio de eculizumab para continuar manejo ambulatorio.

Tabla 1: Resumen de paraclínicos casos de primer caso.

Paraclínicos	De ingreso	De egreso	Parámetros normales
Leucocitos	8.400	7.200	4.000-10.000 mm3
Neutrófilos %	71.3	48	43-74%
Hemoglobina	5.1	9.6	11-16 gr/dl
Plaquetas	88.000 mm3	218.000 mm3	150.000-400.000mm3
Volumen corpuscular medio	98	94	80-100 fl
Hemoglobina corpuscular media	32.6	33.7	27-32 pg
LDH	4.263	647	313- 618 u/l
AST	53	13	14-36 u/l
ALT	36	25	9-52 u/l
Creatinina	7.8	1.9	0.52 – 1.04 mg/dl
BUN	25	18	9-20 mg/dl
Proteinuria en 24 horas.	2.664		0-150 mg/24 horas
Coombs directo	Negativo		0- 1,1 mg/dl
Extendido de sangre periferica	Esquistocitos 10%		0-0.7 mg/dl
Sedimento Urinario	Glóbulos rojos morfología normal		-
Bilirrubina total	1.1	1.1	-
Bilirrubina indirecta	0.6	0.5	-
ANAs	Negativo		88 – 165 mg/dl
ANCAs	Negativo		14-44 mg/dl

Anti DNA	Negativo		-
C3	103		>5%
C4	41.6		20-30
Ac anti membrana basal glomerular	No realizado		-
ADAMST 13	77%		0- 1,1 mg/dl
Haptoglobina	No realizado		0-0.7 mg/dl
Ecografía hepatobiliar	Normal		-

LDH: lactato deshidrogenasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, BUN: ntrgeno urico, ANAs: anticuerpos antinucleares, ANCAs: anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo.

Fuente: Elaboración propia.

Caso 2

Femenina de 18 años de edad, primigestante con parto vaginal a las 38 semanas. Presentando hemorragia postparto con requerimiento transfusional, control posterior del sangrado y egreso. Reingresa en día doce de postparto, manifestando persistencia de sangrado vaginal en escasa cantidad asociado a cefalea holocreaneal, astenia, adinamia y edema de miembros inferiores. Al examen físico de ingreso, tensión arterial 150/85 mmHG, frecuencia cardiaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 19 respiraciones por minuto, temperatura 37.1C, palidez generalizada, edema grado II, sangrado vaginal mínimo, no fétido. Inicialmente se considera anemia por sangrado vaginal, se transfunden 3 unidades de glóbulos rojos, llama la atención hipertensión arterial estadio 2, elevación de lactato deshidrogenasa y nitrogenados. A pesar de corregir anemia y sin presencia de sangrado vaginal persiste con elevación de cifras tensionales y alteración en paraclínicos como se muestra en la tabla 2. Se plantea como diagnósticos síndrome de Hellp incompleto.

A pesar de múltiples intervenciones la paciente continúa con anemia normocítica normocrómica, lactato deshidrogenasa elevada, trombocitopenia severa e injuria renal aguda AKIN 3 con necesidad de hemodiálisis. Se propone microangiopatía trombótica

tipo SHUa, iniciándose plasmaféresis quien durante la transfusión presenta signos de edema agudo de pulmón, falla ventilatoria con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con hemoptisis por tubo endotraqueal se plantea posibilidad de síndrome rinn-pulmón, el cual se descarta por perfil de autoinmunidad negativo, anticuerpo anti membrana basal glomerular negativo.

Persisten signos de hemolisis, trombocitopenia y falla renal, con resultado ADAMST 13 en rangos de normalidad (87%), haptoglobina baja, Coombs directo: negativo, ecocardiograma de control mostró hipocinesia de ventrículo izquierdo, fracción de eyección de 45% sin otras alteraciones estructurales, asociado a elevación de biomarcadores miocárdicos. Presenta convulsión con encefalopatía posterior reversible observada en resonancia magnética nuclear. Ante no mejoría a la plasmaféresis se plantea como diagnostico SHUa-e con manifestaciones renales, neurológicas, pulmonares y cardiacas, se indica inicio de eculizumab 900 mg cada semana por 4 semanas en fase de inducción, 5 días posterior a primera dosis se observa mejoría de parámetros de función renal, lográndose retiro de terapia de remplazo renal y a los dieciocho días posteriores al inicio de Eculizumab egreso sin signos de compromiso cardiaco, neurológico o renal.

Tabla 2: Resumen de paraclínicos de segundo caso

Paraclínicos	De ingreso	De egreso	Parámetros normales
Leucocitos	13.800	9.900	4.000-10.000 mm3
Neutrófilos %	83	68	43-74%
Hemoglobina	4.3	8.9	11-16 gr/dl
Plaquetas	54.000 mm3	291.000 mm3	150.000-400.000mm3

Volumen corpuscular medio	96	92	80-100 fl
Hemoglobina corpuscular media	30.9	30.8	27-32 pg
LDH	4.500	830	313- 618 u/l
AST	42	15	14-36 u/l
ALT	23	20	9-52 u/l
Creatinina	3.6	1.1	0.52 – 1.04 mg/dl
BUN	36	28	9-20 mg/dl
Proteinuria en 24 horas.	6.174		0-150 mg/24 horas
Coombs directo	Negativo		
Extendido de sangre periférica	Morfología de glóbulos rojos normales		
Sedimento Urinario	Glóbulos rojos dismórficos 30%		
Bilirrubina total	1.7	0.7	-
Bilirrubina indirecta	0.7	0.5	-
ANAs	Negativo		88 – 165 mg/dl
ANCAs	Negativo		14-44 mg/dl
Anti DNA	Negativo		-
C3	90		>5%
C4	35		20-30
Ac anti membrana basal glomerular	Negativo.		-
ADAMST 13	87%		0- 1,1 mg/dl
Haptoglobina	10		0-0.7 mg/dl
Ecografía hepatobiliar	Normal		-

LDH: lactato deshidrogenasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, BUN: nitrógeno urico, ANAs: anticuerpos antinucleares, ANCAs: anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo.

Fuente: Elaboración propia.

II. DISCUSIÓN

Dentro del síndrome hemolítico urémico se encuentran dos entidades: el típico, caracterizado por ocurrir en el contexto de un evento infeccioso generalmente gastrointestinal asociado a toxina Shiga, y el atípico que no tiene como antecedente infección por enterobacterias, y que se debe a una activación anómala del sistema del complemento (1). Se trata de una enfermedad de baja incidencia, siendo el primer caso reportado en nuestra institución y departamento.

Es bien conocido que el embarazo es un estado proinflamatorio, y que parece ser el disparador de eventos en donde se involucra al sistema inmune, jugando un papel preponderante el sistema del complemento. Estudios han demostrado que las pacientes embarazadas tienen niveles mayores de C4d, C3a, sC5b-9, C3, C9 y Factor H comparado con mujeres no embarazadas. Así mismo las mujeres con preeclampsia tienen niveles aún mayores de proteínas del complemento en comparación de mujeres con embarazo de curso normal (6). Por lo que se considera que el embarazo puede comportarse como el factor desencadenante de enfermedades en donde interviene el sistema del complemento como la preeclampsia, síndrome de Hellp y SHUa, entre otros.

Cuando ingresaron las pacientes presentaron hipertensión arterial, anemia normocítica normocrómica, lactato deshidrogenasa elevada, trombocitopenia moderada a severa y azoados elevados con requerimiento de terapia de reemplazo renal como se observa en las tablas 1 y 2. Lo que genera impresión diagnóstica de síndrome de Hellp incompleto por la ausencia de elevación de enzimas hepáticas, pero dada la evolución no característica: persistencia de signos de hemólisis (lactato deshidrogenasa continuamente elevada, haptoglobina disminuida en una de las pacientes y presencia de esquistocitos en el extendido de sangre periférica en una de ellas), requerimiento de transfusión, permanencia de trombocitopenia y falla renal), sin mejoría a pesar de haberse desembarazado hace más de una semana en ambos casos, se plantea diagnósticos diferenciales de MAT en el contexto de embarazo y postparto. Gupta propone sospechar SHUa asociado al embarazo ante la presencia de una de las siguientes: menos de 20 semanas de gestación, más de 48 a 72 horas de postparto o historia familiar de SHUa (2). Nuestras pacientes cumplían con anemia microangiopática, trombocitopenia y haber estado en periodo postparto por más de 72 horas. De aquí inicia la sospecha diagnóstica.

Una vez planteada la posibilidad de MAT de etiología diferente, y al descartarse causas como sepsis, malignidad, fármacos, enfermedad autoinmune (1), se llega a considerar púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o SHUa-e. En una cohorte histórica se

encontró que la media de niveles de lactato deshidrogenasa en paciente con preeclampsia severa era de 581 u/l (7), mientras que en una serie de casos de pacientes con SHUa se encontró que la media de LDH era de 2953(8), en nuestras pacientes la media de LDH de ingreso fue 4381,5 lo que nos hizo encaminar el enfoque diagnóstico hacia esta patología. Cómo se ha planteado previamente, a estos diagnósticos se llegan por exclusión (1,4), descartándose PTT con la medición de ADAMS 13, que en nuestros casos fueron mayor a 5% en cada paciente. Llegando así al diagnóstico definitivo de SHUa.

El SHUa es una enfermedad de carácter multisistémico, en nuestros casos las pacientes presentaron compromiso neurológico dado por cefalea, convulsión, encefalopatía posterior reversible, compromiso pulmonar con hemoptisis y edema agudo de pulmón, una de nuestras pacientes presentó signos de falla cardíaca aguda, signos de infarto agudo de miocardio con troponina I positiva, descenso de fracción de eyección en el ecocardiograma, hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo y requerimiento de soporte inotrópico.

En correlación se ha reportado que los síntomas neurológicos son las manifestaciones extra renales que más frecuentemente se presentan llegando a presentarse hasta en un 48% de los casos (9), mientras que en cuanto a complicaciones cardiovasculares estas ocurren en un 10% de los casos, teniendo estrecha relación con el tipo de alteración genética identificado, fisiopatológicamente explicado por una injuria producida sobre el endotelio y pérdida de las propiedades antitrombóticas logrando la formación de trombos (10), esto explica en parte la mayoría de complicaciones extra renales (cerebro, pulmón, ojo, piel).

Al realizar el diagnóstico de SHUa, y no contar con eculizumab de forma inmediata, se dio inicio al tratamiento con plasmáferesis de forma diaria, 5 días posterior a iniciada esta terapia no se obtuvo mejoría hematológica o renal. Esta intervención hasta el 2011 fue la primera línea de tratamiento, sin embargo se ha mostrado que en un 56% hay progreso a enfermedad renal crónica terminal, o muerte a un año de seguimiento (11), estos datos corresponden con nuestras pacientes en donde no se obtuvo respuesta a este tratamiento.

Cuando se logró obtener eculizumab se dio inicio al tratamiento, con previa vacunación contra meningococo. En nuestros casos debimos iniciar profilaxis antibiótica con ampicilina 500 mg día ante la necesidad urgente de iniciar dicho tratamiento. Se inicia esquema de tratamiento con eculizumab de 900 mg por semana por 4 semanas como tratamiento de inducción, evaluando los siguientes parámetros para respuesta primaria o secundaria, según recomendación de estudios sobre seguridad y eficacia de eculizumab.

Respuesta primaria: conteo plaquetario >150.000 mm³, preservación de la función renal (incremento de <25% en creatinina sérica basal, y para respuesta secundaria: mejoría de plaquetas y LDH, mejoría en la función renal, estatus libre de MAT definido como (ausencia de descenso en 25% de conteo plaquetario, no necesidad de plasmaféresis y no necesidad de hemodiálisis) (5,12). Por lo anterior se puede observar que en nuestras pacientes se obtuvo una adecuada respuesta al tratamiento con eculizumab, logrando retirar la hemodiálisis.

Esto es consistente con los hallazgos de Fakhouri (5), en donde lograron revertir la necesidad de hemodiálisis en 83% de sus pacientes y 25% de estos tuvieron respuesta tras la primera semana de iniciada la medicación, como en nuestros casos.

Cabe resaltar que SHUa es una enfermedad crónica de fondo genético, principalmente por alteraciones en mecanismos reguladores de la vía alterna del complemento, estudios han encontrado que ente un 41% a 60% de los pacientes se encuentran alteraciones genéticas (4,13), estas mutaciones involucran el factor H (14-30%), proteína cofactor de membrana (MCP), factor I, C3, factor B. Sin embargo el diagnóstico es clínico, y aunque el estudio genético es importante, no es imprescindible para realizar el diagnóstico, ya que en un 59 a 40% de las pacientes no se encontraran dichas alteraciones.

III. CONCLUSIÓN

En el contexto de pacientes gestantes o que se encuentre en periodo posparto que debuten con hipertensión arterial asociado a alteraciones hematológicas como anemia hemolítica de curso inusual es fundamental realizar diagnósticos diferenciales para microangiopatía trombótica. Como lo son: púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o síndrome hemolítico atípico asociado al embarazo (SHUa-e) (2).

El diagnostico de estas entidades son por exclusión, pero una vez realizado, el tratamiento puede mejorar notoriamente el curso de la enfermedad y prevenir evolución a falla renal crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA

1. Camargo Assis F, Ortiz Ruiz G, Garay Fernández M, Córdoba JP, Yepes D, González A. M, et al. Microangiopatas trombóticas en la unidad de cuidados intensivos. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2017; 17(2):117–28. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0122726217300162>
2. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12(December 2017):29–34.
3. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998 May; 91(5 Pt 1):662–8.
4. 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* [Internet]. 2015; 35(5):421–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.006>
5. 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* [Internet]. 2016 Jul 1; 68(1):84–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>
6. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo JJ, Fust G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010 Apr; 47(7–8):1500–6.
7. Burwick RM, Rincon M, Beeraka SS, Gupta M, Feinberg BB. Evaluation of Hemolysis as a Severe Feature of Preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Aug; 72(2):460–5.
8. Kozlovskaya NL, Korotchaeva Y V, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr; 1–7.
9. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018 Aug;
10. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Mar; 10(3):174–80.
11. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006 Aug; 108(4):1267–79.
12. 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* [Internet]. 2013 Jun 5; 368(23):2169–81. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
13. 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 Feb; 93(2):450–9.