

Anemias Hemolíticas Trombóticas Microangiopáticas

Maximiliano Rovegno E.
Becado III Medicina Interna
Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

Introducción

Las anemias hemolíticas trombóticas microangiopáticas (AHTM) (1) involucran un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten algunos elementos comunes. En todos ellos existen injuria endotelial, formación de trombos, hemólisis microangiopática (anemia con esquistocitos en el frotis sanguíneo más Coombs negativo), trombocitopenia y disfunción orgánica (2, 3). El espectro clínico de estas entidades se detalla en la Tabla 1.

TABLA 1.

Espectro Clínico de las AHTM

Púrpura Trombótico Trombocitopénico (PTT)
Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)
Preeclampsia - eclampsia
Síndrome HELLP
Hipertensión Maligna
Lupus Eritematoso Sistémico
Síndrome Antifosfolípido
Esclerosis Sistémica Progresiva
Microangiopatía Trombótica asociada al Trasplante Renal
Coagulación Sistémica Diseminada (CID)*

*CID: Si bien comparte la presentación clínica de las AHTM, es en sí un grupo aparte, con una fisiopatología distinta.

Fisiopatología

Existe una base patogénica común para las AHTM. Hay injuria o desregulación endotelial, agregación plaque-

taria sistémica o únicamente intrarrenal, lo cual lleva a trombosis y oclusión vascular con fragmentación mecánica de los glóbulos rojos, consumo plaquetario e isquemia tisular. Esta última lleva finalmente a la disfunción orgánica, principalmente en el riñón y el sistema nervioso central.

Debido al daño endotelial y la hemólisis intravascular mecánica, se encuentran niveles elevados de LDH, hemoglobina libre con reducción de los niveles de haptoglobina y presencia de esquistocitos en el frotis sanguíneo (4-6).

Anatomía Patológica

Por sí sola no hace el diagnóstico diferencial entre las distintas AHTM. Todas ellas producen alteraciones en la biopsia renal. El hecho más característico es la presencia de trombos fibrinosos intravasculares e intraglomerulares. Hay daño glomerular y vascular con glomérulos que muestran congestión, edema y necrosis endotelial. Con el tiempo, dichos cambios pueden evolucionar a un patrón membranoproliferativo con prominente mesangiolisis. En los casos en que predomina el daño vascular, los glomérulos sólo muestran cambios isquémicos con retracción del ovillo capilar y dilatación de la cápsula de Bowman.

La inmunofluorescencia es fuertemente positiva para fibrinógeno y puede haber tinción débil de IgM, C3 y C1q; todas ellas muestran la distribución de los trombos intraglomerulares.

La microscopía electrónica muestra edema y despegue del endotelio desde la membrana basal glomerular, mesangiolisis y material amorfo subendotelial. No hay presencia de inmunocomplejos.

Por su parte, en los vasos sanguíneos también ocurren depósito de trombos, edema y necrosis endotelial, infiltración intimal por mucopolisacáridos y proliferación de células miointimales. Estos cambios pueden producir

oclusión o suboclusión del lumen vascular. La forma crónica incluye esclerosis de la pared vascular, trombos organizados y, en ocasiones, disrupción de la lámina elástica con dilatación aneurismática (4, 7).

PURPURA TROMBOTICO TROMBOCITOPENICO

La primera descripción de esta entidad la hizo Moschcowitz

en 1924 (8). Es una enfermedad rara con una incidencia de 3,7 por millón (9). Se presenta en todos los grupos etarios, pero el promedio de los pacientes es de 35 años.

El PTT es un diagnóstico principalmente clínico y se caracteriza por una púrpura de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, anormalidades neurológicas fluctuantes, fiebre y falla renal (10). Existen diversos subtipos documentados que se detallan en la Tabla 2.

TABLA 2.

Subtipos Clínicos de PTT		
PTT Agudo idiopático	Sin causa identificable o precipitante y sin recaídas	
PTT Secundario	Drogas	Anticonceptivos orales Ciclosporina Clopidogrel Ketorolaco Mitomicina C Quinina Tacrolimus Ticlopodina Valaciclovir
	Post trasplante de Médula Osea	
	Lupus Eritematoso Sistémico	
	Neoplasias	
	Embarazo	
	Infecciones	
PTT Crónico recurrente		
PTT Familiar		

Fisiopatología

Un hecho característico del trombo del PTT es que es pobre en fibrinógeno y fibrina, pero rico en factor von Willebrand (fvW), mientras que los trombos de la CID contienen todo lo contrario y son ricos en fibrina (11). Normalmente, el fvW es producido en las células endoteliales y megacariocitos, para ser almacenado como grandes multímeros (12). Estos multímeros una vez secretados son clívdados en la circulación y en la superficie de las células endoteliales por una metaloproteasa llamada ADAMTS 13 (15, 16).

La ADAMTS 13 tiene actividad metaloproteasa y disintegrina, con dominios tipo Trombospondina-1, pertenece a una familia de proteasas dependientes de Zinc y Calcio. Está codificada en cromosoma 9q34 y es producida principalmente por hepatocitos (13-19).

El plasma de los pacientes con PTT contiene anormales cantidades circulantes de grandes multímeros de fvW (12) y son deficientes o existen anticuerpos inhibidores de la metaloproteasa ADAMTS 13 (20-22). Los multímeros fvW se unen al receptor plaquetario $Ib\alpha$ y se activa la agregación plaquetaria por ADP, vía complejo IIb/IIIa (23-25).

La presencia de un anticuerpo tipo IgG inhibidor del ADAMTS 13 en los pacientes con PTT adquirido sólo se ha demostrado en el 48%-80% de los casos (26-28). Mutaciones del gen del ADAMTS 13 en el cromosoma 9q34 explican los casos congénitos (29), los cuales recurren cada tres semanas. La Tabla 3 da cuenta de la relación entre los distintos defectos de ADAMTS 13 y los subtipos en la presentación del PTT.

TABLA 3.

Relación entre defectos en la ADAMTS 13 y subtipos de PTT	
Actividad de ADAMTS 13 < 5% del normal	
Mutaciones en el gen de ADAMTS 13	PTT Familiar, PTT Crónico recurrente
Presentación de la enfermedad en la infancia	
Presentación tardía de la enfermedad	
Autoanticuerpos contra ADAMTS 13	PTT Adquirido idiopático
Transiente	Unico episodio de PTT
Recurrente	PTT Recurrente
Asociado a ticlopidina	PTT Asociado a ticlopidina y clopidogrel
Defecto transiente en la producción de ADAMTS 13*	PTT Adquirido idiopático
Actividad plasmática normal de la ADAMTS 13, con defecto en la unión con la célula endotelial*	PTT Familiar y adquirido*

*posibilidades bajo investigación (5).

Clínica

Es variada; la péntada diagnóstica resume las principales características del cuadro clínico. Se puede observar:

Compromiso del estado general y fiebre en un 98% de los casos, además de estado pseudogripal, mialgias y artralgias 11%-14% (10).

Síntomas neurológicos 96%, generalmente fluctuantes, como cefalea, confusión, agitación, déficit focales: motores, sensitivos, visuales. Convulsiones y coma (10).

Alteraciones renales 88%, proteinuria no nefrótica, hematuria macroscópica 15%. Casos severos: glomerulonefritis rápidamente progresiva e insuficiencia renal aguda 18% (2, 10, 30).

Trastornos hematológicos, trombocitopenia generalmente severa < 20.000 / mm³ con púrpura petequeal de predominio en extremidades inferiores. Los sangramientos no son frecuentes y pueden ocurrir en oro-nasofarinx, tracto gastrointestinal, vía genitourinaria, pulmón, sistema nervioso central y retina. Hay anemia moderada a severa, con esquistocitos y evidencias de hemólisis: reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (31) y hemoglobinemia, con disminución de la haptoglobina y del tiempo de vida media del glóbulo rojo y test de Coombs (-) (32). Tanto el TTPK como el TP son normales (32-34), existe leve aumento del dímero D y los productos de degradación del fibrinógeno (33, 34). Sin embargo, la isquemia prolongada por la trombosis microvascular se puede complicar con coagulación intravascular diseminada secundaria (35).

Síntomas gastrointestinales son comunes en el debut en mujeres embarazadas. Hay náuseas, vómitos, dolor abdominal y aumento de transaminasas (36).

Otros: síndrome distrés respiratorio agudo del adulto, insuficiencia cardíaca por trombosis microvascular miocárdica y arritmias.

Los niveles de ADAMTS 13 se encuentran bajo lo normal en diversas condiciones: cirrosis, cáncer avanzado, enfermedades inflamatorias crónicas, CID, neonatos y embarazadas (37, 38). Esto explica por qué su uso en clínica esta limitado por una baja especificidad con una sensibilidad aceptable.

Tratamiento

Plasmaféresis

La base del tratamiento en el PTT agudo es la plasmaféresis diaria. Madore F. J., 1996, comparó en forma retrospectiva la mortalidad en la era pre y postplasmaféresis: disminuyó de un 90% a un 10%-18% con su uso (39).

En dos series de 158 pacientes con PTT asociado a ticlopidina, la mortalidad con el uso de plasmaféresis fue significativamente más baja que cuando no se realizó dicho procedimiento: 24% vs 50% (40) y 18% vs 57% (41).

Plasmaféresis es superior a la infusión de plasma fresco congelado (PFC). Un estudio prospectivo y randomizado fue realizado por el Canadian Apheresis Study Group en 1991: 102 pacientes fueron asignados a plasmaféresis o infusión de PFC. Plasmaféresis tuvo un índice de respuesta superior a PFC tanto al fin del primer ciclo como

a seis meses: 47% vs 78% y 25% vs 49%, respectivamente. La mortalidad disminuyó de 37% a 22% (42).

Plasmaféresis debe instituirse dentro de las primeras 24 horas; retrasos en el tratamiento aumentan las fallas (43, 44). La duración de la plasmaféresis para lograr remisión es variable: en promedio 15,8 sesiones (45). Se repone habitualmente con plasma fresco congelado.

Su indicación es una volemia diaria hasta dos días después de normalizar: 1. sensorio, 2. recuento plaquetas (>150.000) 3. LDH y 4. hemoglobina en ascenso, luego de lo cual la retirada debe ser progresiva (45).

Reposición con supernadante de crioprecipitado en vez de PFC podría ser más eficaz (46, 47).

Tratamiento Coadyuvante

Corticoterapia: Ampliamente usada en PTT, pero no hay evidencia controlada. Se ha usado en combinación con plasmaféresis. Perotti, 1996, adicionó metilprednisolona 2 mg/kg/día al tratamiento con plasmaféresis, logrando una remisión de 76%, pero no hubo un grupo control (48). No hay consenso en la dosis, vía de administración y su utilidad; sin embargo, dada la falta de datos en su contra se recomienda utilizar "pulsoterapia" con metilprednisolona 1 g/día e.v. por tres días (45).

Aspirina: Posible uso con recuentos de plaquetas en ascenso, debido a los reportes de eventos tromboembólicos (45).

Transfusiones de glóbulos rojos según necesidad clínica. Evitar transfusiones de plaquetas, excepto en hemorragias vitales, ya que pueden exacerbar el PTT (49, 50).

Todos los pacientes deben ser suplementados con ácido fólico (45).

Se recomienda la vacuna con VHB por uso de hemoderivados (45).

Tratamiento del PTT Refractario

El PTT refractario se define como persistencia de plaquetas <150.000 y/o LDH alta luego de siete plasmaféresis; ocurre hasta en el 20% de los casos (45). El tratamiento de este subgrupo de pacientes no es fácil, con un amplio rango de terapias alternativas, pero que no han sido evaluadas en trabajos randomizados.

Se recomienda intensificar la plasmaféresis hasta dos veces al día y adicionar un tratamiento alternativo.

Existen reportes aislados de mayor eficacia con el uso de supernadante de crioprecipitado, o plasma lavado con detergentes (46, 47).

Vincristina: Hay datos retrospectivos de su uso en el PTT refractario, con recuperación del recuento de plaquetas al menos temporal (51, 52). Se han empleado diferentes esquemas sin una ventaja comparativa; lo más usado es

1 mg cada tres a cuatro días por un total de cuatro dosis.

Ciclofosfamida: Se ha usado particularmente en el PTT con recaídas frecuentes. Está descrito su uso diario o en pulsoterapia, aunque el número de pacientes publicados es bajo (53, 54).

Ciclosporina: Se ha usado con respuesta variable en el PTT refractario (55), recurrente (56) y post trasplante autólogo de médula ósea (57). El rango terapéutico utilizado es de 200 - 300 µg /l.

Inmunoglobulina intravenosa: Mecanismo de acción no claro, podría interferir con la red idiotipo-anti-idiotipo, o bloqueando agregadores plaquetarios, pero hay pocos trabajos que reportan su uso en el PTT (58).

SINDROME HEMOLITICO UREMICO

El síndrome hemolítico urémico (SHU) está caracterizado por tres elementos: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal (59). Sin embargo, la clínica puede ser más diversa, haciéndose difícil distinguirlo del PTT. En estos casos se habla tradicionalmente de SHU cuando existen pocas manifestaciones extrarrenales (60, 61).

Subtipos de SHU
1. Epidémico (D+): asociado a un pródrómo de diarrea sanguinolenta (toxina VTEC en un 90%)
2. Esporádico (D-): 2-7% de toxina VTEC identificada No asociado a infecciones con VTEC VIH <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Campylobacter upsaliensis</i> <i>Cytomegalovirus</i>
Causas secundarias
1. Post trasplante de órganos sólidos o de médula ósea
2. Drogas Ciclosporina Heroína Interferón-β Mitomicina C Quinidina Pentostatina
3. Lupus eritematoso sistémico
4. Malignidades
5. Embarazo
6. Dependencia familiar o defectos en el factor H del complemento

Fisiopatología

La forma epidémica de la enfermedad ocurre en relación con brotes de infección por gérmenes productores de verotoxina (VTEC): *E. coli*, especialmente el serotipo 0157:H7 (62), *Shigella dysenteriae*, Enterococos, *Salmonella* y *Campylobacter* (63-65).

Las verotoxinas son codificadas en bacteriófagos (toxina Shiga 1 y 2) en el caso de la *E. coli* (66) y en la *S. dysenteriae* es codificada en su propio DNA (66). Está compuesta de una subunidad A de 70 kiloDalton y de cinco subunidades B de 7,7 kiloDalton cada una (66).

Luego de la ingestión de agua o comida contaminada (63, 67). Las bacterias enterohemorrágicas se unen a las células epiteliales de la mucosa del colon, donde invaden, se replican, destruyen las células y liberan verotoxinas (66-69). Estas toxinas se unen mediante la subunidad B a receptores de globotriosil ceramida, el cual está extensamente ubicado en el epitelio colónico, monocitos, plaquetas, endotelio glomerular, epitelio glomerular y tubular (66, 70-78). Su unión produce la internación subsiguiente de la subunidad A, la cual sufre una proteólisis parcial y reducción de sus puentes disulfuros. Este producto tiene actividad enzimática y cliva la adenina del RNA ribosomal 28S, con lo cual impide la elongación de la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica y causa la muerte celular (66).

Por otro lado, las verotoxinas estimulan a los monocitos, las células epiteliales y el endotelio al cual se unen, a secretar citoquinas IL1, 6 y TNF- α (78-82), las cuales estimulan a las células endoteliales a secretar grandes multímeros de fvW (83). Además, la toxina Shiga 1 estimula al endotelio a expresar receptores de vitronectina, selectina-P, molécula de adhesión plaquetaria 1 (74) y se une a las plaquetas (84). Todo lo anterior genera un estado favorable a la agregación plaquetaria, lo cual se suma a la descamación del endotelio (por la acción tóxica de las verotoxinas), a la liberación de factor tisular y a la exposición del subendotelio a la circulación (24, 85, 86). Finalmente, se producen trombos en la microcirculación, especialmente renal (85).

A diferencia del PTT, no existe una deficiencia del ADAMTS 13 que explique los multímeros de fvW (87-89) y, por otro lado, los trombos del SHU no contienen fvW en forma preponderante (88).

Clínica

El SHU epidémico generalmente se da en edades extremas, en menores de 4 años y mayores de 65 años. Hasta un 30% de los niños infectados por *E. coli* 0157:H7 desarrolla SHU luego de una semana (63, 65).

El cuadro clínico se basa en las características que definen al SHU (ver previamente), donde predomina la falla renal. Sin embargo, también están descritas complicaciones neurológicas, enterocolitis, disfunción hepática, problemas pancreáticos y cardiacos (45).

En niños aún con soporte dialítico el SHU tiene una mortalidad de 3% a 5%; en cambio, en adultos el SHU siempre es grave con una mortalidad mayor al 45%. Son factores de mal pronóstico la neutrofilia intensa y la trombocitopenia persistente por más de diez días (90).

En el laboratorio no hay alteraciones en pruebas de coagulación (91). Como ya se describió, pueden o no encontrarse multímeros de fvW, pero no existe un déficit de ADAMTS 13. Existe un test de ELISA para detectar anticuerpos antitoxina Shiga, pero sólo IgG, el diagnóstico serológico, es retrospectivo, con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 94% (92).

Tratamiento

Se basa principalmente en la terapia de soporte con un cuidadoso control del balance hidroelectrolítico, manejo de la hipertensión arterial y diálisis cuando se requiera (93).

Está contraindicado el uso de antibióticos y antiespasmódicos, ya que pueden agravar el cuadro, al favorecer mayor liberación de verotoxinas por lisis bacteriana y mayor traspaso a la circulación por estasis intestinal, respectivamente (94-97).

Las transfusiones de plaquetas, al igual que en el PTT, se deben reservar para hemorragias con riesgo vital, debido a que exacerban la trombosis microvascular.

PFC fue usado por Loirast en 1988 (98) y Rizzoni también en 1988 (99), sin demostrar beneficio en el curso clínico y mortalidad. Por el contrario, existen potenciales riesgos, como sobrecarga de volumen, hipertensión, transmisión de virus y daño renal.

Plasmaféresis también se ha usado en adultos y niños en series cortas, sin demostrar beneficio. Dundas, en 1999, utilizó plasmaféresis en 16 de 22 pacientes con un brote de SHU asociado a *E. coli* 0157:H7. Hubo una mortalidad de 31%, la cual era ligeramente inferior a la mortalidad habitual por SHU en adultos, pero un 62% de los pacientes con plasmaféresis desarrollaron edema pulmonar agudo no fatal (100).

La corticoterapia tampoco ha demostrado utilidad. Pérez, en 1998, evaluó en niños metilprednisolona en un estudio randomizado y doble ciego, el cual no reportó beneficios en términos de necesidad de transfusiones, reducción de convulsiones o necesidad de diálisis (101).

HIPERTENSION MALIGNA

La hipertensión maligna es un síndrome definido por la presencia de cifras de presión elevada asociado a papiledema y daño agudo de órgano blanco. Esta alza hipertensiva puede ser tan severa que produce una injuria endotelial difusa que lleva al desarrollo una AHTM (102). Es común el desarrollo de compromiso renal con activación del eje renina angiotensina aldosterona (RAA) y típicamente presencia de proteinuria no nefrótica y falla renal.

El tratamiento es común a toda emergencia hipertensiva, idealmente en una unidad de cuidados críticos con monitorización hemodinámica invasiva y control agresivo de la presión arterial con agentes antihipertensivos endovenosos como nitroprusiato. Se debe inicialmente reducir la presión arterial media en un 25% y luego llevar las cifras de presión arterial a menos de 160/100 en dos a seis horas (7).

ESCLEROSIS SISTEMICA

El compromiso renal se ve principalmente en la variedad difusa. Dentro de las formas de presentación está habitualmente la presencia de proteinuria < 1,0 g/24 hr, hipertensión y falla renal crónica (103).

En ocasiones ocurre una forma severa de presentación con rápida evolución a una insuficiencia renal aguda, es la llamada "crisis renal" y está mediada por una difusa activación del eje RAA que lleva al desarrollo de una AHTM. Aparece en los primeros cinco años de evolución, hay hipertensión moderada a severa, microhematuria y proteinuria no nefrótica (104). La biopsia renal muestra proliferación miointimal severa, principalmente de las arterias interlobares, arcuatas y necrosis fibrinoide de las arteriolas aferentes (104, 105). Son factores de mal pronóstico el sexo masculino, edad avanzada, cifras de presión arterial elevadas, aumento de la creatinina y dosis altas de corticoides (7, 105, 106).

En el tratamiento es de elección el uso de bloqueadores de la enzima convertidora (IECA); han demostrado aumento de la supervivencia de 18% a un 76% (7, 104, 106).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Cerca de una 50% de los pacientes con LES desarrollan algún grado de compromiso renal durante su evolución. En particular, aquellos que además son portadores de anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico desarrollan un patrón de AHTM con compromiso de pequeñas arterias y arteriolas.

El PTT puede complicar un 1% a 4% de los pacientes con LES y es difícil de reconocer, ya que se confunde con la actividad lúpica. La presencia de esquistocitos en el frotis sanguíneo orienta a un PTT (107).

La distinción entre ambas entidades no es menor, ya que fallas en el diagnóstico ensombrecen el pronóstico. Como ya se ha descrito, el PTT es relativamente resistente al tratamiento con corticoterapia y requiere plasmaféresis (108).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

La forma catastrófica de síndrome antifosfolípido es similar al PTT-SHU. Existe una trombosis difusa con desarrollo de disfunción multiorgánica. Se caracteriza por el compromiso de al menos tres sistemas durante un período de días o semanas, con evidencias anatomopatológicas de múltiples oclusiones de vasos grandes o pequeños (109). Ocurre microangiopatía trombótica renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto, microtrombosis e infartos cerebrales y microtrombosis miocárdica.

Los factores precipitantes incluyen infecciones, cirugías, suspensión del tratamiento anticoagulante y uso de drogas como anticonceptivos orales (109).

Una clave en el diagnóstico diferencial es el hecho de que los tiempos de coagulación TTPK y TP están prolongados en el síndrome antifosfolípido, por la presencia del anticoagulante lúpico, no así en el PTT o SHU (7).

La biopsia renal muestra trombos fibrinosos en glomérulos y arteriolas glomerulares (110).

Las recomendaciones para el tratamiento sólo se basan en casos reportados y consisten en el uso de anticoagulación completa con heparina y luego, paso a tratamiento anticoagulante oral con INR de 3, corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa (109, 111).

AHTM EN EL EMBARAZO

El diagnóstico diferencial de las AHTM en el embarazo es difícil, e implica cambios muy diferentes en el tratamiento y pronóstico. El diagnóstico apropiado de PTT y SHU se dificulta porque la preeclampsia puede complicarse con una AHTM muy similar. A su vez, la preeclampsia puede producir una AHTM única: el síndrome HELLP. La revisión del diagnóstico únicamente de preeclampsia se debe realizar en toda AHTM que falla en resolverse en el puerperio (36, 45).

Algunos hechos distintivos del PTT en el embarazo son que es común un período prodrómico con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal). Se

inicia frecuentemente al término del embarazo con progresión en el puerperio, ocurren habitualmente síntomas neurológicos e insuficiencia renal aguda severa. La muerte se produce por trombosis microvascular diseminada cuando no se realiza plasmaféresis (36).

A pesar de los avances en el tema, no existen pruebas de laboratorio definitivas que faciliten el diagnóstico. El uso de los niveles de ADAMTS 13 no es definitorio y se complica porque ocurre una reducción normal de sus niveles durante el tercer trimestre del embarazo (38).

Dado que tanto la anatomía patológica como el laboratorio no son definitivos por sí mismos, la sola sospecha clínica de PTT (fundamentada en cuadro clínico de anemia hemolítica más trombocitopenia sin otra causa aparente) justifica el uso de plasmaféresis. Los beneficios superan ampliamente los riesgos del procedimiento (44, 45).

En la Tabla 5 se detalla el espectro clínico de las AHTM en el embarazo y en la Tabla 6, los principales elementos que ayudan al diagnóstico diferencial.

TABLA 5.

Espectro Clínico de las AHTM en el Embarazo
Púrpura Trombótico Trombocitopénico (PTT)
Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)
Preeclampsia - eclampsia / Síndrome HELLP
Hígado Graso Agudo del Embarazo
Lupus Eritematoso Sistémico / Síndrome Antifosfolípido
Coagulación Sistémica Diseminada (CID)

TABLA 6.

Diagnóstico Diferencial de las AHTM en el Embarazo				
Diagnóstico	PTT	SHU	HELLP	Preeclampsia - eclampsia
Tiempo de inicio	Usualmente < 24 semanas, o durante el tercer trimestre con progresión postparto	Postparto	Usualmente >34 semanas	Usualmente >34 semanas
Anatomía patológica	Depósito difuso de trombos plaquetarios ricos en fvW	Principalmente trombos en riñón y glomérulo	Necrosis hepatocelular y depósito de fibrina en los sinusoides periportales	Hipertrofia del endotelio glomerular y oclusión de los vasos placentarios
Hemólisis	+++	++	++	+
Trombocitopenia	+++	++	++	++
Coagulopatía	-	-	+/-	+/-
Síntomas del SNC	+++	+/-	+/-	+/-
Alteraciones hepáticas	+/-	+/-	+++	+/-
Alteraciones renales	+/-	+++	+	+
Hipertensión	Rara	+/-	+/-	+++
Efecto en el feto	Infartos placentarios pueden llevar a RCIU y óbito	Ninguna si la enfermedad materna es controlada	Asociado a isquemia placentaria y mortalidad neonatal	RCIU, mortalidad ocasional
Efecto del parto en la enfermedad	Ninguna	Ninguna	Recuperación, pero puede haber empeoramiento transitorio	Recuperación, pero puede haber empeoramiento transitorio
Tratamiento	Imperativo plasmaféresis precoz	Tratamiento de soporte más plasmaféresis	Habitual*, más plasmaféresis si persiste	Habitual*

* Ver más adelante.

PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

Preeclampsia complica hasta el 4% de los embarazos, y es más común en pacientes primigestas o con nuevas parejas. El diagnóstico se basa en la tríada de edema, proteinuria e hipertensión que se desarrolla en la segunda mitad del embarazo.

La fisiopatología de estas entidades es compleja. Existe una respuesta inflamatoria sistémica que produce una activación endotelial materna, la cual lleva a la disfunción endotelial (112). Hay peroxidación lipídica (113), aumento del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) (114) de la neuroquinina B (115) y la activina A (116). Además, se desarrolla un fenotipo protrombótico (117): aumenta el fibrinógeno, los factores VIII, fvW, VIIa, trombosmodulina y PAI-1. Por otra parte, disminuyen los niveles de proteína C y anti-trombina. La coagulación está activada, lo cual se puede demostrar por la presencia del dímero-D y los complejos de trombina-anti-trombina. También existe activación plaquetaria con trombocitopenia.

La Preeclampsia-Eclampsia se puede complicar con el desarrollo de síndrome HELLP, CID o una AHTM similar al PTT-SHU. Un elemento de apoyo en la distinción de estas entidades son los bajos niveles de anti-trombina vistos en la preeclampsia, que no se encuentran en el PTT-SHU (34).

El tratamiento consiste en mantener la presión arterial diastólica < 90 mmHg usando metildopa, hidralazina, bloqueadores del calcio o diuréticos. Está contraindicado en el embarazo el uso de IECA. Si existe falla renal, disfunción orgánica, eclampsia o sufrimiento fetal agudo el único tratamiento definitivo es la resolución del embarazo (45).

SINDROME HELLP

El HELLP se caracteriza por la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia. Complica el 10% de las preeclampsias severas. También está descrito el desarrollo de HELLP sin preeclampsia preexistente. Se presenta entre las 34 semanas del embarazo y hasta seis días post parto. El riesgo de recurrencia es de hasta un 3% en embarazos subsiguientes (118).

En la clínica podemos encontrar compromiso del estado general, náuseas, epigastralgia o dolor hipocondrio derecho y edema (36, 118). La fiebre es rara en el HELLP y puede ayudar en la distinción con el PTT-SHU (45).

Las complicaciones descritas en una gran serie fueron: CID 21%, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta 16%, insuficiencia renal aguda 8%, edema pulmo-

nar agudo 6% (118). La mortalidad neonatal reportada es de un 10% a 20% y la materna sólo de un 1% (45).

El tratamiento se basa en la resolución del embarazo y uso de corticosteroides, dexametasona 4 mg c/12 hr. e.v. (119, 120). La plasmaféresis está indicada si persiste actividad 72 horas postparto o se complica con disfunción orgánica, como alteraciones del SNC, insuficiencia renal aguda o falla hepática (121).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Symmers WStC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952; 2:897-903.
2. Remuzzi G. HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987; 32(2):292-308.
3. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apheresis* 1998; 13(3):120-5.
4. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60(3):831-46.
5. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347(8):589-600.
6. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4):1072-81.
7. Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, Appel G. Thrombotic Microangiopathies. *Critical Care Clinics* 2002; 18(2):309-20, vi.
8. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924; 24:21.
9. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *American Journal of Hematology* 1995; 50:84-90.
10. Amorosi EL y Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenia purpura: report of 16 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45:139-59.
11. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; 38:469-79.
12. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307:1432-5.
13. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasmaprotease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; 87:4235-44.
14. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87:4223-34.
15. Gerritsen HE, Robles R, Lamie B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001; 98:1654-61.
16. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98:1662-6.
17. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413:488-94.
18. Zheng X, Chung C, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), metallo-

- protease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276:41059-63.
19. Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994; 83:2171-9.
 20. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89:3097-103.
 21. Tsai H-M, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000; 132:794-9.
 22. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342:1773-7.
 23. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78:1456-61.
 24. Arya M, Anvari B, Romo GM, et al. Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers. *Blood* 2002; 99:3971-7.
 25. Konstantopoulos K, Chow TW, Turner NA, Hellums JD, Moake JL. Shear stress-induced binding of von Willebrand factor to platelets. *Biorheology* 1997; 34:57-71.
 26. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84.
 27. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91:2839-46.
 28. Tsai H-M, Lian EC-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-94.
 29. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413:488-94.
 30. Eknoyan G y Riggs SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1986; 6(2):117-31.
 31. Cohen JA, Brecher ME; Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 1998; 13(1):16-9.
 32. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, Buskard NA, Sutton DM, Benny WB. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1998 (Dec); 103(4):1031-6.
 33. Monteagudo J, Pereira A, Reverter JC, Pijoan J, Tusell J, Puig L, Ordinas A, Castillo R. Thrombin generation and fibrinolysis in the thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 66:515-19.
 34. Sagripanti A, Carpi A, Baicchi U, Morganti M, Rosaia Nicolini A, Mittermayer C. Plasmatic parameters coagulation activation in thrombotic microangiopathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1996; 50:357-62.
 35. Wada H, Mori Y, Shimura M, Hiroyama K, Ioka M, Nakasaki T, Nishikawa M, Nakano M, Kumeda K, Kaneko T, Nakamura S, Shiku H. Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *American Journal of Hematology* 1998; 58:189-94.
 36. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:339-44.
 37. Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res* 1999; 59:2244-50.
 38. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98:2730-5.
 39. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:367-86.
 40. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128(7):541-4.
 41. Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999 (22); 159(21):2524-8.
 42. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325:393-7.
 43. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, Ordinas A, Castillo R. Thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology* 1995; 70:319-23.
 44. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 15:96(4):1223-9.
 45. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *British Journal of Haematology* 2003; 120:556-73.
 46. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair R. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94(2):383-6.
 47. Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bodensteiner D, Silver B, Kramer RE. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):19-22.
 48. Perotti C, Torretta L, Molinari E, Salvaneschi L. Cryoprecipitate-poor plasma fraction (cryosupernatant) in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura at onset. A report of four cases. *Haematologica* 1996; 81:175-7.
 49. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, Williams WD, Hensley GT. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981; 30:246(17):1931-3.
 50. Lind SE. Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. *Ann Intern Med* 1987; 106(3):478.
 51. O'Connor NT, Bruce-Jones P, Hill LF. Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992; 39(3):234-6.
 52. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *Journal of Clinical Apheresis* 1998; 13:20-2.
 53. Bird JM, Cummins D, Machin SJ. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1990; 336:565-6.
 54. Strutz F, Wieneke U, Braess J, Kaboth U, Kneba M, Rumpf KW, Grupp C, Müller GA. Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 1998; 13:1320-1.
 55. Hand JP, Lawlor ER, Yong CKK, Davis JH. Successful use of cyclosporin A in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 1998; 100:597-9.
 56. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *American Journal of Hematology* 1998; 57:57-61.
 57. Van Ojik H, Biesma DW, Fijnheer R, Hene RJ, Lokhurst HM. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura after autologous bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 1997; 96:641-3.
 58. Wong P, Itoh K, Yoshida S. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 314(6):385-6.

59. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch urämische syndrome: bilaterale nierendrinnennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen anämien. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1955; 85:905-9.
60. Ogborn MR, Hamiwka L, Orrbine E, et al. Renal function in Inuit survivors of epidemic hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:485-8.
61. Moghal NE, Ferreira MAS, Howie AJ, Milford DV, Raafat E, Taylor CM. The late histologic findings in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1998; 133:220-3.
62. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151:775-82.
63. Cleary TG. Cytotoxin-producing *Escherichia coli* and the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:485-501.
64. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uremic syndrome in the British Isles 1985-88: association with verotoxin producing *Escherichia coli*. Part I: Clinical and epidemiological aspects. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65:716-721.
65. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National Progressive Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183:1063-70.
66. Obrig TG. Pathogenesis of Shiga toxin (verotoxin)-induced endothelial cell injury. In: Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL (Eds.). *Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura*. New York: Marcel Dekker, 1992: 405-19.
67. Deschenes G, Casenave C, Grimont F, et al. Cluster of cases of haemolytic uremic syndrome due to unpasteurised cheese. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:203-5.
68. Nataro JP y Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998; 11:142-201.
69. Te Loo DM, Monnens LA, Van der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers, F., Demacker, P.N., van den Heuvel, L.P. & van Hinsbergh, V.W. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 95:3396-402.
70. Lindberg AA, Brown JE, Stromberg N, Westling-Ryd M, Schultz JE, Karlsson KA. Identification of the carbohydrate receptor for Shiga toxin produced by *Shigella dysenteriae* type 1. *J Biol Chem* 1987; 262:1779-85.
71. Simon M, Cleary TG, Hernandez JD, Abboud HE. Shiga toxin 1 elicits diverse biologic responses in mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54:1117-27.
72. Kiyokawa N, Taguchi T, Mori T, et al. Induction of apoptosis in normal human renal tubular epithelial cells by *Escherichia coli* Shiga toxins 1 and 2. *J Infect Dis* 1998; 178:178-84.
73. Uchida H, Kiyokawa N, Hori H, Fujimoto J, Takeda T. The detection of Shiga toxins in the kidney of a patient with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 1999; 45:133-7.
74. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K, Sjogren A-C, Mikaelsson C, Lethagen S. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2001; 97:3100-8.
75. Williams JM, Boyd B, Nutikka A, et al. A comparison of the effects of verocytotoxin-1 on primary human renal cell cultures. *Toxicol Lett* 1999; 105:47-57.
76. Hughes AK, Stricklett PK, Kohan DE. Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human proximal tubule cells. *Kidney Int* 1998; 54:426-37.
77. Adler S, Bollu R. Glomerular endothelial cell injury mediated by Shiga-like toxin1. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21:13-21.
78. Hughes AK, Stricklett PK, Kohan DE. Shiga toxin-1 regulation of cytokine production by human glomerular epithelial cells. *Nephron* 2001; 88:14-23.
79. Foster GH y Tesh VL. Shiga toxin 1-induced activation of c-Jun NH(2)-terminal kinase and p38 in the human monocytic cell line THP-1: possible involvement in the production of TNF-alpha. *J Leukoc Biol* 2002; 71:107-14.
80. Siegler RL, Pysher TJ, Tesh VL, Taylor FB Jr. Response to single and divided doses of Shiga toxin-1 in a primate model of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1458-67.
81. Siegler RL, Pysher TJ, Lou R, Tesh VL, Taylor FB Jr. Response to Shiga toxin-1, with and without lipopolysaccharide, in a primate model of hemolytic uremic syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21:420-5.
82. Eisenhauer PB, Chaturvedi P, Fine RE, et al. Tumor necrosis factor alpha increases human cerebral endothelial cell Gb3 and sensitivity to Shiga toxin. *Infect Immunol* 2001; 69:1889-94.
83. Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994; 343:393-7.
84. Morigi M, Galbusera M, Binda E, et al. Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood* 2001; 98:1828-35.
85. Alevriadou BR, Moake JL, Turner NA, et al. Real-time analysis of shear dependent thrombus formation and its blockade by inhibitors of Willebrand factor binding to platelets. *Blood* 1993; 81:1263-76.
86. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:23-32.
87. Van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93:3798-802.
88. Tsai H-M, Chandler WL, Sarode R, et al. Von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157:H7 associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 2001; 49:653-9.
89. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98:1765-72.
90. Walters MD, Matthei IU, Kay R, Dillon MJ, Barratt TM. The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1989; 3:130-4.
91. Rose P y Chant I. Hematology of hemolytic-uremic syndrome. In: *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga Toxin-Producing *E. coli* Strains (Ed. by J.B. Kaper & A.D. O'Brien), 1998 p. 293. American Society for Microbiology, Washington.
92. Raymond D, Johnson RP, Karmali MA, Petric M, Winkler M, Johnson S, Rahn K, Renwick S, Wilson J, Clarke RC y Spika J. Neutralising antibodies to *Escherichia coli* Vero Cytotoxin 1 and antibodies to O157 lipopolysaccharide in healthy farm family members and urban residents. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34:2053-7.
93. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *Journal American Society of Nephrology* 1998; 9:1126-133.
94. Cimolai N, Morrison B, Carter J. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis associated haemolytic uremic syndrome. *Paediatrics* 1992; 90:616-21.
95. Cimolai N, Morrison B, Carter J. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis associated haemolytic uremic syndrome. *Paediatrics* 1992; 90:616-21.
96. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:761-6.
97. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *New England Journal of Medicine* 2000; 342:1930-6.
98. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of childhood haemolytic uremic syndrome with plasma. A multi-centre randomised controlled trial. *Nephrology* 1988; 2:279-85.

99. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, Facchin P, Franchini F, Gusmano R, Imbasciati E, Pavanello L, Perfumo F, Remuzzi G. Plasma infusion for hemolytic uremic syndrome in children: results of a multi-center controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1988; 12:284-90.
100. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WTA. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354:1327-30.
101. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P. Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1998; 12:101-4.
102. Kitiyakara C y Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:133-42.
103. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH Jr, Steen VD, Osial TA Jr, Tolchin SF. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62(6):335-52.
104. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992; 41(2):462-77.
105. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76(5):779-86.
106. Steen VD y Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1613-9.
107. Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:461-79.
108. Gelfand J, Truong L, Stern L, Priani CL, Appel GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:154-60.
109. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
110. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grunfeld JP, Piette JC. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:507-18.
111. Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:175-81.
112. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180:499-506.
113. Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1999; 222:222-35.
114. Hayman R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *Journal of the Society for Gynecological Investigation* 1999; 6:3-10.
115. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, Lomthaisong K, Gladwell RT, Butlin DJ, Manyonda IT, Lowry PJ. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature* 2000; 15:797-800.
116. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997; 349:1285-8.
117. Hunt BJ y Jurd KM. Endothelial cell activation. *British Medical Journal* 1998; 316:1328-9.
118. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 169:1000-6.
119. Magann EF, Perry KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin Jr, JN. Post partum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 171:1154-8.
120. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for post partum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 177:1011-7.
121. Martin JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, Morrison JC, Wisner WL. Plasma exchange for pre-eclampsia: post partum use for persistently severe pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 162:126-137.