

## Síndrome hemolítica urémica / Púrpura trombocitopénica trombótica

### *Haemolytic uraemic syndrome / thrombocytopaenic thrombotic purpura*

Pedro Pessegueiro,\* Carlos Pires\*\*

#### Resumo

A síndrome hemolítica urémica e a púrpura trombocitopénica trombótica caracterizam-se pela presença de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, estando a disfunção endotelial e a libertação de multímeros de factor von Willebrand de alto peso molecular implicados na sequência de eventos que levam à trombose microvascular. O aumento do nível sérico da desidrogenase láctica constitui o marcador mais sensível de hemólise microangiopática.

Na síndrome hemolítica urémica os microtrombos localizam-se, sobretudo, na vasculatura renal, constituindo a insuficiência renal aguda a apresentação dominante. A púrpura trombocitopénica trombótica envolve sobretudo o cérebro, com formação intermitente de microtrombos e sinais neurológicos flutuantes.

Abordam-se as principais características, quadro clínico, prognóstico e tratamento das formas primárias e secundárias de síndrome hemolítica urémica / púrpura trombocitopénica trombótica, bem como as formas agudas, crónicas, recorrentes e resistentes à plasmaférese.

Palavras chave: Disfunção endotelial, factor de von Willebrand, factor H, plasmaférese, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítica urémica.

#### Abstract

*Haemolytic uraemic syndrome and thrombocytopenic thrombotic purpura are characterized by the presence of haemolytic microangiopathic anaemia and thrombocytopenia. The endothelial dysfunction and the release of von Willebrand factor high molecular weight multimers are implicated in the sequence of events that lead to microvascular thrombosis. The high plasma level of lactic dehydrogenase is the most sensitive index for the ongoing microangiopathic haemolysis.*

*In haemolytic uraemic syndrome the microthrombi are confined to the kidney, being the acute renal failure the dominant clinical feature. Thrombocytopenic thrombotic purpura affects mainly the brain, with intermittent thrombi formation and presenting fluctuating neurological symptoms.*

*The authors review the major characteristics, clinical features, prognosis and treatment of the primary and secondary haemolytic uraemic syndrome / thrombocytopenic thrombotic purpura forms, as well as the acute, chronic, recurrent and plasmapheresis resistant presentations.*

*Key words: Endothelial dysfunction, factor H, haemolytic uraemic syndrome, plasmapheresis, thrombocytopenic thrombotic purpura, von Willebrand factor.*

#### Introdução

A síndrome hemolítica urémica (SHU) e a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) apresentam um contínuo de manifestações clínicas que dificulta a sua distinção, tendo sido considerados no passado como uma só doença.

Caracterizam-se sobretudo pela presença de ane-

mia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e fenómenos de trombose. O quadro clínico, variável e por vezes flutuante, está em relação directa com a distribuição das lesões.

No SHU os microtrombos confinam-se primariamente ao rim, originando um quadro de insuficiência renal aguda, e atingem predominantemente a vasculatura glomerular (melhor prognóstico) e pré-glomerular, com claro predomínio na criança.

A PTT, por seu lado, apresenta um envolvimento sistémico, sobretudo do sistema nervoso central (SNC), com formação intermitente de microtrombos e, conseqüentemente, associada a sinais neurológicos flutuantes. Este quadro predomina na idade adulta,

\*Interno do Internato Complementar de Nefrologia

\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Nefrologia

Unidade de Nefrologia do Hospital do Espírito Santo, Évora

Recebido para publicação a 02.09.03

Aceite para publicação a 04.02.05

com pico de incidência na 3ª década de vida e uma razão sexo feminino/sexo masculino de 3:2.<sup>1-3</sup>

### Histopatologia

Histologicamente, ambas as entidades caracterizam-se pela presença de espessamento sub-endotelial, necrose fibrinóide e obliteração vascular com a formação *in situ* de trombos vermelhos constituídos por plaquetas, eritrócitos e pobres em fibrina.

No exame macroscópico do rim observam-se pequenas áreas punctiformes lembrando picadas de mosquitos, resultando de pequenos enfartes corticais hemorrágicos.

Na microscopia óptica observa-se marcada expansão edematosa da íntima arterial com trombose focal, salientando-se a ausência de infiltrado de células inflamatórias.

Na microscopia electrónica observa-se a disrupção e colapso da membrana basal glomerular com expansão subendotelial, destacamento com compressão das células endoteliais e obliteração do lúmen.

Existem no entanto outras doenças que podem apresentar quadros histológicos semelhantes pelo que a biopsia renal apenas está indicada na suspeita de formas secundárias com achados histológicos característicos.

### Etiopatogénese

Vários mecanismos têm sido implicados na etiopatogénese do SHU/PTT, incluindo a lesão endotelial (imunocomplexos, anticorpos, toxinas ou directamente por microrganismos), predisposição genética (défice de factor H do complemento, níveis elevados de factor V de Leiden), deficiência de substâncias anti-agregantes (prostaciclina), produção excessiva de PAI-1 e diminuição da produção de óxido nítrico.

Um dos principais mecanismos postos em evidência recentemente parece ser a deficiência ou inibição (congénita ou adquirida) da metaloproteinase responsável pela degradação dos polímeros de factor de von Willebrand (FvW). A presença de anticorpos IgG anti-metaloproteinase parece ser um fenómeno frequentemente associado às formas adquiridas de PTT, permanecendo, no entanto, pouco claros os mecanismos que levam estes anticorpos inibitórios a reconhecer o complexo enzimático bem como a razão pela qual são produzidos.<sup>4,5</sup> Por outro lado, as formas congénitas de défice do enzima parecem estar relacionadas com mutações no gene da ADA-

### QUADRO I

#### Agentes etiológicos frequentemente envolvidos

Toxinas bacterianas (veratoxina, neuroaminidase)

Vírus

Echovirus, Coxsackie A e B, VIH, Varicela-zoster

Anticorpos

Imunocomplexos

Fármacos

Ticlopidina (1: 1600-5000)

Clopidogrel (1:20000)

Rifampicina

Ciclosporina, tacrolimo

Quinino

Mitomicina C

MTS13 (A Desintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin I motif) situado no braço longo do cromossoma 9 (9q34).<sup>6</sup>

A disfunção endotelial é o elemento desencadeante da microangiopatia, originando directa e indirectamente a trombose microvascular, promovendo a formação de fibrina e inibição da fibrinólise.<sup>7</sup> Uma lista crescente de agentes etiológicos tem sido descrita, com especial relevo para as toxinas bacterianas, vírus<sup>8,9</sup> e fármacos como alguns anti-agregantes plaquetários - ticlopidina<sup>10,11</sup> e clopidogrel.<sup>12</sup> (*Quadro I*)

Uma doença ou doenças distintas? De facto, a sua sobreposição clínica e laboratorial é compatível com a ideia de uma só doença. No entanto, trabalhos recentes demonstraram diferentes mecanismos etiopatogénicos iniciais, embora com uma cadeia de processos comum. Sendo a presença de multímeros de FvW de alto peso molecular (400-20000 kDa) o responsável último pela adesão plaquetária anómala,<sup>10</sup> os factores que levam aos níveis séricos elevados em ambas as doenças parecem ser distintos. No SHU é a disfunção endotelial a principal implicada,<sup>13</sup> sendo a inibição das metaloproteinases séricas, responsáveis pela degradação dos multímeros de FvW, o principal desencadeante na PTT.<sup>4,10,14-15</sup> Os mecanismos etiopatogénicos, bem como alguns dos locais de actuação terapêutica, estão resumidos na *Fig. 1*.

Laboratorialmente (*Quadro II*), salienta-se a presença de anemia hemolítica, com valores de hemo-

## QUADRO II

## Quadro laboratorial SHU/PTT

Anemia hemolítica
↓ Hemoglobina
↑ LDH
Esquizócitos
↑ Bilirrubina indirecta
↓ Haptoglobina
Coombs negativo
↑ Reticulócitos
Trombocitopenia
Leucocitose
↑ Creatinina e ureia séricas
Factores de coagulação, aPTT e TP normais

globina moderadamente diminuídos (7-9 mg/dL) e trombocitopenia, com valores inferiores a 30 000 plaquetas/ $\mu$ L mais frequentemente observados na PTT. A leucocitose pode estar presente e as provas de coagulação são tipicamente normais. A hiperbilirrubinemia não conjugada é geralmente ligeira, devido ao aumento compensatório da velocidade de conjugação hepática e ao grau moderado de hemólise. A retenção azotada, frequentemente grave, está sobretudo associada ao SHU. No entanto, pode estar presente na PTT, embora não dominando o quadro clínico.

O enzima desidrogenase láctica (LDH), sobretudo o isoenzima LDH5 resultante da isquemia tecidual, encontra-se aumentado, estando os seus níveis séricos relacionados com a actividade da doença, pelo que a sua monitorização, em associação com a contagem plaquetária, constituem dois dos principais parâmetros de avaliação da eficácia do tratamento.

Os factores de coagulação estão geralmente dentro dos valores normais. Os níveis de D-dímeros (representando a degradação intravascular da fibrina) e de t-PA (representando, paradoxalmente, a inibição da fibrinólise) estão elevados numa fase precoce da evolução do SHU, permanecendo elevados até fases tardias da doença. Estes marcadores precoces de gravidade da microangiopatia poderão permitir identificar os doentes com indicação para terapêutica

mais agressiva.<sup>16</sup>

A presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico é fundamental para o diagnóstico, já que, num contexto clínico apropriado, a evidência de lesão traumática intravascular eritrocitária, na ausência de válvulas prostéticas artificiais, é sugestivo de PTT/SHU.

## Classificação

A frequente sobreposição clínica do SHU e da PTT tem levado a uma tentativa de classificação das diferentes formas de apresentação baseada em quadros clínicos distintos, diferentes prognósticos e/ou abordagens terapêuticas. Um dos modelos de classificação propostos<sup>1-3,17</sup> está descrito no *Quadro III*.

## 1. SHU típico ou epidémico

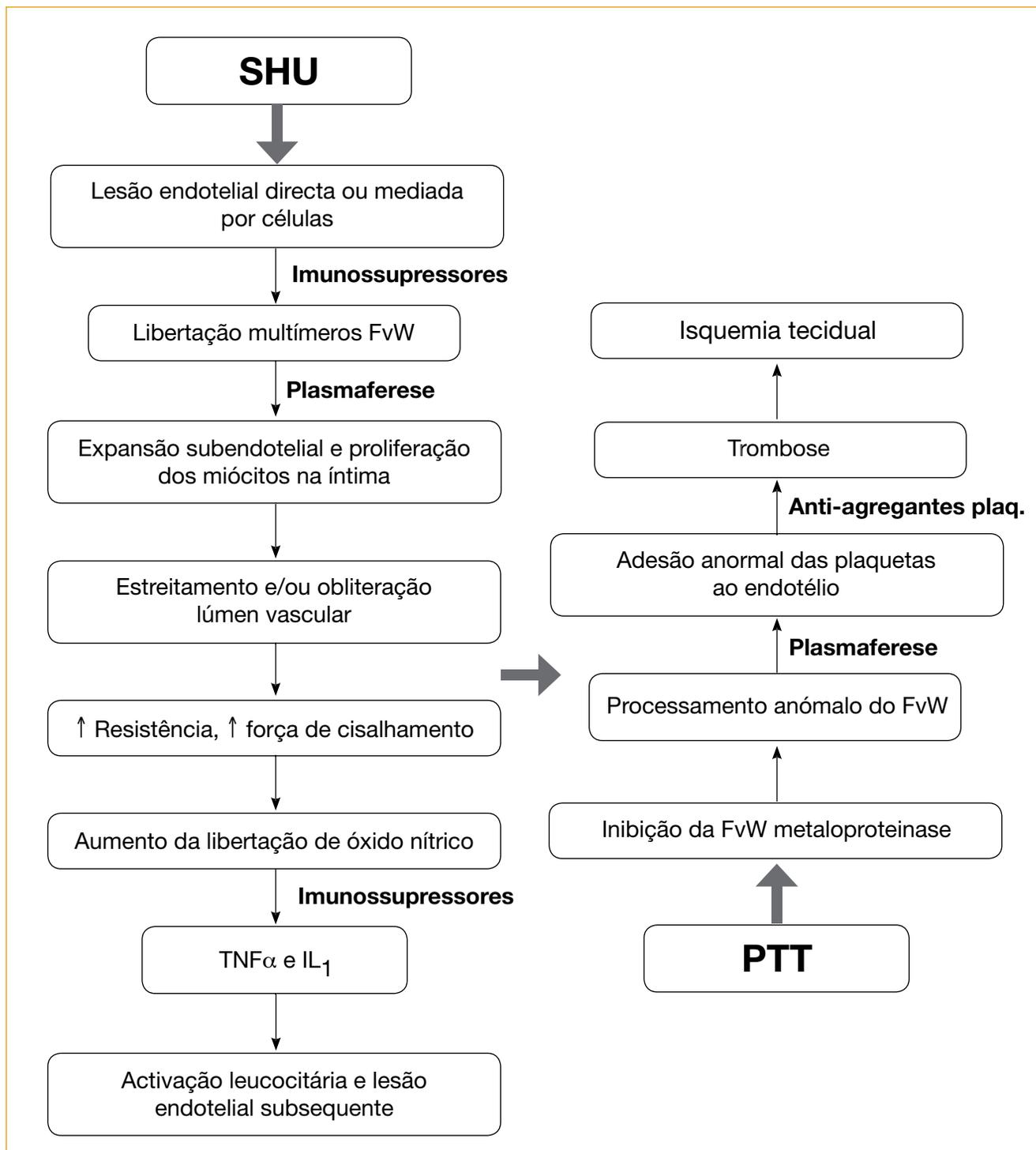
Atinge sobretudo crianças entre os 6 meses e os 5 anos de idade,<sup>1-3</sup> surgindo em geral após infecção gastrointestinal por enterobactérias, em particular pela *Escherichia coli* serotipo O157:H7. Cerca de 2 a 4% dos doentes com colite entero-hemorrágica por este último agente desenvolverão SHU, sobretudo e aparentemente aqueles tratados com antibióticos.<sup>18</sup>

A incidência do SHU na criança é de 2,1/100000/ano, sendo uma das etiologias mais comuns de insu-

## QUADRO III

## Classificação SHU/PTT

1. SHU	Típico ou epidémico (associado à verotoxina)	
	Atípico	
	Resistente à plasmáfereze	
2. PTT	Agudo	
	Crónico recorrente	
	Resistente à plasmáfereze	
3. Formas familiares		
4. Formas Secundárias	Gravidez	PTT
		Pré-eclâmpsia / síndrome HELLP
		SHU pós-parto
	Infecção VIH	
	Doenças sistémicas (LES, esclerodermia, HTA maligna)	
	Neoplasia / quimioterapia	
	Transplante / imunossupressores	
	Fármacos	



Esquematização dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no SHU/PTT e local de actuação das terapêuticas propostas.

FIG. 1

ficiência renal aguda durante a infância.<sup>19</sup>  
 O mecanismo de acção é mediado pela libertação de exotoxinas da família veratoxina (shigatoxina,

veratoxina 1, veratoxina 2 e veratoxina 2c). A veratoxina, ligando-se ao receptor Gd3, induz a lesão endotelial primária, com libertação de multímeros de

FvW e adesão plaquetária.

A infecção tem transmissão fecal-oral, estando envolvidos mais frequentemente a carne mal cozinhada, fiambre, peru, queijo, leite não pasteurizado, sumo de maçã e água.

O diagnóstico laboratorial assenta, sobretudo, na detecção de *Escherichia coli* serotipo O157:H7 nas coproculturas, existindo disponíveis unicamente em laboratórios de pesquisa serologias para anticorpos antiverotoxina ou polissacarídeo O157.

O quadro clínico caracteriza-se pela presença de gastroenterite com diarreia sanguinolenta (daí a designação de D+SHU ou E+SHU relacionado com o agente bacteriano em causa) e desenvolvimento de insuficiência renal aguda. As complicações extra-renais são pouco frequentes podendo, no entanto, surgir quadros de pancreatite, disfunção endócrina, hepatite e convulsões.

A evolução clínica é geralmente benigna, com recuperação clínica completa em 90%<sup>20</sup> dos casos, apresentando apenas 5% dos doentes sequelas renais e extra-renais<sup>20</sup> (*Quadro IV*) e ocorrendo o óbito em menos de 5% destes.<sup>20</sup> Salienta-se, no entanto, que estudos com seguimento de 10 anos, permitiram identificar uma redução do filtrado glomerular em metade destes doentes,<sup>20</sup> e mesmo aqueles com valores normais após um ano da recuperação apresentam lesão renal subclínica documentada por ressonância magnética com DTPA.<sup>21</sup>

Constituem indicadores de mau prognóstico: idade inferior a 2 anos, anúria por um período superior a 8 dias, necessidade de terapêutica substitutiva da função renal e envolvimento de mais de 50% de glomérulos na biópsia renal.<sup>22</sup> No período de seguimento a presença de proteinúria após 12 meses da resolução do SHU constitui o principal indicador de progressão para insuficiência renal crónica.

O tratamento é essencialmente de suporte, com correcção hidro-electrolítica e da anemia, com recurso eventual a técnicas substitutivas da função renal. Os fármacos obstipantes estão obviamente contra-indicados.

Apesar da maioria dos autores contra-indicar o uso de antibióticos (sob risco de agravamento clínico) uma meta-análise recente<sup>23</sup> parece indicar o contrário. De facto, estudos animais e *in vitro* sugerem que o momento de início e a duração do tratamento antibiótico são fundamentais no risco de desenvolvimento do SHU.<sup>24</sup> Outro aspecto relevante parece ser a classe

#### QUADRO IV

##### Sequelas a longo prazo

IRC (27%)	Microalbuminúria (52%)
IRC terminal (3,5%)	Proteinúria >1g/24h (14%)
Pré-eclâmpsia (27%)	Diarreia crónica (9,1%)
Lesões neurológicas (4,5%)	HTA (11%)
Diabetes (4,5%)	

de antibióticos prescrita, embora não seja claro qual ou quais classes estarão implicadas no aumento ou redução da produção de verotoxina.<sup>25-29</sup> O trimetoprim-sulfametoxazol tem sido o antibiótico mais frequentemente implicado no agravamento do SHU,<sup>30-32</sup> sobretudo quando em concentrações subinibitórias. Um estudo animal recente de Kurioka et al.<sup>33</sup> sugere que antibióticos como norfloxacina, canamicina, ampicilina e claritromicina parecem estar associados a uma redução de risco de complicações do SHU. São no entanto necessários estudos prospectivos randomizados com amostras maiores, de modo a clarificar o papel da antibioterapia no SHU.

O SHU não tem presentemente um tratamento específico eficaz. No entanto, a plasmaterapia parece ter efeito na redução e controlo das lesões agudas, mas sem influência no prognóstico a longo prazo.<sup>34</sup> Os antiagregantes e a heparina estão contra-indicados. Os quelantes da verotoxina demonstraram ser ineficazes, provavelmente devido a uma administração tardia no desenrolar fisiopatológico do SHU.<sup>35</sup> Recentemente têm sido produzidas vacinas eficazes na profilaxia da infecção por *E. Coli* O157:H7 e *Shigella*, não existindo no entanto estudos que comprovem a sua eficácia no SHU.

Algumas das principais propostas terapêuticas, indicações e posologia estão descritas sucintamente no *Quadro V*.

## 2. SHU atípico

O SHU atípico é frequentemente idiopático.

Consideram-se, grosseiramente, duas formas de apresentação clínica:<sup>36</sup> um quadro com sintomas gastrintestinais graves, anúria e hipertensão maligna; e uma forma sem sintomas gastro-intestinais acompanhada de deterioração lenta mas progressiva da função renal com envolvimento neurológico (semelhante à observada na PTT). No primeiro caso, a mortalidade

é elevada, com desenvolvimento de insuficiência renal crónica (IRC) em 50% dos doentes, sendo o tratamento semelhante ao do SHU epidémico com associação de plasmaférese. Nas formas sem sintomas gastrintestinais, observa-se uma evolução progressiva ou recorrente para a IRC terminal ou morte.

O uso de plasmaférese no SHU atípico permanece controverso, já que a recuperação da função renal é lenta e frequentemente incompleta. No entanto, estudos observacionais sugerem que a plasmaférese aumenta a sobrevivência dos doentes.<sup>37</sup> Estes resultados foram confirmados por Dundas et al que mostraram que, ao contrário do SHU epidémico na criança, as formas atípicas apresentam mortalidade elevada beneficiando de tratamento com plasmaférese.<sup>38-39</sup>

Existem alguns indícios da vantagem no tratamento destas formas com uso de prostaciclina e/ou imunoglobulinas, mas com poucos dados que os consubstanciem.<sup>40-42</sup>

Um caso particular de SHU atípico está relacionado com a infecção por *Streptococcus pneumoniae* (Pn+SHU),<sup>43</sup> aparentemente em relação com a exposição do antigénio de Thomsen-Fridenreich (grupo sanguíneo T). Este antigénio está presente em várias células, nomeadamente eritrócitos, plaquetas e células endoteliais glomerulares, encontrando-se normalmente coberto por um terminal N-acetil do ácido neuramínico. Por acção da neuroaminidase bacteriana este antigénio encontra-se exposto, permitindo a livre interacção com os anticorpos anti-T (que ocorrem naturalmente após o nascimento), levando à consequente activação do complemento. Tem sido identificado sobretudo em crianças, com quadros clínicos variáveis, desde pneumonias, meningite, bronquite ou otite média aguda. Comparativamente com D+SHU, apresenta pior prognóstico, com hemólise e trombocitopenia mais marcadas, componente auto-imune (coombs positivo), sequelas renais e extra-renais mais graves, proteinúria maciça e maior necessidade de recorrer a terapêutica substitutiva da função renal. O tratamento é de suporte. A plasmaférese/infusão de plasma fresco poderá, paradoxalmente, agravar o quadro, visto que o aporte de IgM anti-T do plasma dos dadores adultos pode levar ao agravamento da hemólise, lesão endotelial e agregação plaquetária.<sup>44</sup>

Algumas das propostas principais terapêuticas, indicações e posologia estão descritas sucintamente no *Quadro V*.

### 3. PTT aguda

Esta síndrome predomina na idade adulta, com pico de incidência na 3ª década de vida e com uma razão sexo feminino/sexo masculino de 3:2. Os dados sobre a incidência são escassos mas parecem indicar um aumento progressivo da mesma, com valores estimados de 3,7 casos/1 000 000/ano.<sup>19</sup>

O quadro clínico assenta sobretudo no quinteto: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, febre, disfunção neurológica e renal. A presença de febre, púrpura e sinais neurológicos flutuantes é encontrada em cerca de 90% dos doentes.<sup>1-3</sup> Em 40% dos casos é identificado um quadro semelhante a uma síndrome gripal, que antecede imediatamente o aparecimento do quadro clínico típico de PTT.<sup>1-3</sup>

A púrpura é o sinal clínico inicial em 90% dos doentes, sendo a trombocitopenia frequentemente inferior a 30 000 plaquetas/ $\mu$ L. A anemia é moderada a grave.<sup>1-3</sup> Anticorpos antinucleares (ANA) são identificados em até 20% dos doentes.<sup>5</sup>

A febre está sempre presente em algum momento da evolução da doença.

A disfunção neurológica está presente inicialmente em 60% dos doentes, ascendendo a 90% em qualquer momento da doença. Nos sinais neurológicos, tipicamente transitórios e flutuantes, predominam as síndromes confusionais, alterações do campo visual, parestesias e paresias, afasia, disartria, síncope, vertigens, ataxia, paralisias centrais, convulsões e alterações do estado de consciência.<sup>1-3</sup>

A disfunção renal ocorre em 90% dos doentes, geralmente cursando com proteinúria e hematúria microscópica. A insuficiência renal sobrevém em 40-80% dos doentes, mas frequentemente é ligeira e transitória (ao contrário do SHU atípico).<sup>1-3</sup>

Podem ainda ser observados distúrbios na condução miocárdica, associados ou não a insuficiência cardíaca, bem como infiltrados intersticiais pulmonares.<sup>1-3</sup>

Antes do desenvolvimento de um tratamento eficaz o desfecho era fulminante e fatal, sendo actualmente a mortalidade inferior a 10% com tratamento adequado.<sup>36</sup> Saliente-se que a presença de depressão grave do estado de consciência não é contra-indicação para iniciar plasmaférese, visto que com tratamento eficaz pode verificar-se uma reversão completa do quadro neurológico.

A plasmaférese é o tratamento de escolha, e o único com eficácia evidente e comprovada, com ta-

## QUADRO V

## Terapêuticas do SHU/PTT. Indicações e posologia

<b>Adsorção da veratoxina</b> Ex: Synsorb®	Per os, 0.5g/kg x 7 dias	SHU Ineficaz
<b>Anti-agregantes</b> AAS Prostaciclina	Per os, 325-1300 mg/dia Ev, 4-20 µg/kg/min	PTT Eficácia não comprovada Benefícios pontuais
<b>Anti-trombóticos</b> Heparina Estreptoquinase	Ev, 5000U/bólus, 750-1000U/h Ev, 250000 U/bólus, 100000U/h	SHU SHU pós-parto? Eficácia não comprovada
<b>Corticóides/vincristina</b> Prednisolona Vincristina	Po, 60-200mg/d, ↓ 5mg/sem Ev, 1mg/dia, 4-7 dias, x 5	PTT Formas ligeiras Formas recorrentes
<b>Plasma fresco</b> Infusão Plasmaferese Crio-sobrenadante	30ml/kg 1ª 24h, depois 20ml/kg 1-1.5 volumes plasma/dia equivalente	SHU atípico, PTT – – Formas resistentes ao plasma
<b>Outros tratamentos</b> Vitamina E Imunoglobulinas	PO, 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia Ev, 400 mg/kg/dia	SHU típico. Em estudo Sem eficácia comprovada
<b>Terapêuticas de recurso</b> Esplenectomia Nefrectomia bilateral		Algumas PTT recorrentes SHU resistente à plasmáfereze

xas de sobrevivência e de resposta de 90% e 70-75%, respectivamente.<sup>1-3</sup>

A associação de corticóides apresenta alguma vantagem no tratamento das formas ligeiras ou das formas secundárias a fenómenos imunes, mas sempre em associação à terapêutica com plasma. Num estudo prospectivo, Bell et col.<sup>45</sup> demonstraram que esquemas com prednisona (200mg/dia) induziam remissão completa em 55% dos doentes com trombopatia microangiopática e sintomas neurológicos ligeiros. Alguns autores recomendam a associação de esteróides em doentes que respondam mal à plasmáfereze.<sup>46</sup>

Num estudo retrospectivo realizado por Pene et col.,<sup>47</sup> infecções sistémicas foram identificadas em metade dos doentes com PTT. Consequentemente, dever-se-á proceder a um despiste extenso e sistemático de infecções subjacentes e iniciar antibioterapia.<sup>47</sup> Outro estudo identificou, em 5 doentes com PTT, inclusões eritrocitárias compatíveis com infecção por

*Bartonella*, obtendo-se a remissão em 4 deles após terapêutica com tetraciclina.<sup>48</sup>

Os fármacos anti-agregantes estão contra-indicados na fase aguda, mas podem ser utilizados na fase de recuperação, sobretudo se se registar trombocitose tardia.<sup>1-3</sup> Um estudo randomizado multicêntrico italiano<sup>49</sup> mostrou menor mortalidade nos doentes tratados com uma associação de plasmaferese com agentes anti-agregantes, em comparação com doentes tratados apenas com plasmaferese, sugerindo ainda um efeito protector destes agentes no risco de recorrência. Devido aos potenciais efeitos adversos destes fármacos, nomeadamente complicações hemorrágicas graves em doentes trombocitopénicos, o seu uso está restringido a doentes com contagem plaquetária superior a 50 000/µL.

Transfusões de plaquetas são aplicáveis apenas nos casos de hemorragia potencialmente fatal ou necessitando de procedimentos invasivos, sob o risco de

agravamento da doença. Vários estudos têm demonstrado maior mortalidade nos doentes que receberam transfusões de plaquetas.<sup>45,50</sup>

A comprovação da eficácia terapêutica com vincristina e imunoglobulinas necessita de um maior número de estudos clínicos. A esplenectomia foi actualmente relegada para segundo plano.<sup>1-3</sup>

Algumas das principais propostas terapêuticas, indicações e posologia estão descritas sucintamente no quadro V.

#### 4. PTT crónica ou recorrente

A PTT crónica deverá ser diferenciada da PTT aguda recidivante, visto que esta última caracteriza-se pelo reaparecimento da síndrome dentro de um período de tempo inferior a quatro semanas após a aparente resolução clínica prévia. O prognóstico, bem como a abordagem terapêutica desta última forma, é sobreponível aos episódios iniciais.

Esta forma recorrente, e não recidivante, apesar de frequentemente responder ao tratamento, apresenta um prognóstico reservado a longo prazo. A recorrência da PTT ocorre em 10% dos doentes que aparentemente respondem ao tratamento. Infelizmente, a sua incidência é crescente, certamente relacionada com o maior número de doentes que sobrevivem ao episódio inicial e cujo agente desencadeante primordial não foi identificado ou não é passível de eliminação.

Uma forma variante rara é designada por PTT frequentemente recorrente<sup>36</sup> a qual se caracteriza pela recorrência a intervalos regulares, apresentando níveis séricos de múltiplos de FvW persistentemente elevados e encontrando-se associada a mau prognóstico.

O tratamento de escolha permanece a plasmaferese crónica. Imunossupressores como a vincristina, ciclofosfamida e azatioprina têm sido utilizadas com sucesso pontual, mas apenas em situações de recurso.<sup>36</sup> A esplenectomia poderá ter indicação, sobretudo com o intuito de reduzir as recorrências e a quantidade de plasma necessário<sup>51</sup> (*Quadro V*).

#### 5. SHU/PTT resistente à plasmaferese

Consideram-se formas resistentes à plasmaferese quando não se observa uma melhoria clínica e laboratorial após mais de 20 tratamentos. O prognóstico é muito reservado.

O tratamento recomendado permanece a plasmaferese, no entanto; advoga-se a sua intensificação

com sessões bi-diárias, eventualmente associados a corticoterapia.<sup>46</sup> Outra alternativa é a substituição de plasma fresco por crio-sobrenadante plasmático,<sup>52</sup> o que obviaria a administração de FvW do plasma dador, impedindo teoricamente a perpetuação do fenómeno. Sobretudo nos casos de SHU, a nefrectomia bilateral<sup>53</sup> poderá ser considerada, mas apenas em situações emergentes, pressupondo biopsia renal prévia (*Quadro V*).

#### 6. SHU/PTT familiar

Embora rara, a identificação destas formas familiares tem aumentado, com várias famílias atingidas e aparentemente sem contingência geográfica.<sup>54</sup> A forma de transmissão varia entre autossómica dominante com penetrância variável e autossómica recessiva.<sup>54</sup>

A etiopatogénese da forma hereditária do SHU permanece obscura, apesar de trabalhos recentes<sup>34-55</sup> sugerirem a mutação do gene do factor H do complemento localizado no braço longo do cromossoma 1 (1q32) como um das potenciais causas das formas familiares. Estes doentes apresentam C3 baixo.

O prognóstico é reservado, com evolução para IRC terminal ou para o óbito em mais de 50% dos doentes.<sup>36</sup>

Esta forma não tem tratamento eficaz. A plasmaferese é recomendada, mas de eficácia reduzida.

A forma hereditária da PTT é rara, ocorrendo por défice severo da ADAMTS-13. Foram descritas mais de meia centena de mutações no gene que codifica este enzima. Contrariamente às formas não hereditárias de PTT, não existe neste caso uma verdadeira inibição da metaloproteinase ADAMTS-13, pelo que a terapêutica com infusão de pequenas quantidades de plasma fresco (10-15ml/kg) cada 2-3 semanas parece ser suficiente para fornecer a quantidade necessária do enzima para evitar a hemólise microangiopática e trombocitopenia.<sup>56,57</sup>

#### 7. SHU/PTT secundárias: gravidez

Relativamente à gravidez, poderão surgir quadros clínicos e laboratoriais compatíveis com formas ditas secundárias de SHU/PTT.<sup>58</sup> Apesar de alguns dados analíticos e anamnésicos serem fundamentais na diferenciação das diferentes formas de apresentação, o principal factor de diagnóstico diferencial é o momento de início da síndrome. Durante a gravidez poderão surgir três situações distintas: PTT, pré-eclâmpsia/síndrome HELLP e SHU.

**QUADRO VI****Indicações para plasmaferese**

SHU atípico na criança
SHU no adulto
PTT aguda e recorrente
SHU/PTT familiar
Secundária à gravidez PTT Síndrome HELLP SHU pós-parto
Secundário ao VIH: VIH + (sem critérios de SIDA)
Secundário a neoplasia/quimioterapia Mitomicina C
Secundária a transplante Ciclosporina Recorrência

A PTT surge nos primeiros dois trimestres de gravidez, com um quadro clínico e laboratorial típico de PTT, em que prevalecem os sinais de disfunção neurológica, com níveis de antitrombina III e transaminases normais. A plasmaferese é o tratamento de escolha, com a indução do parto apenas em situações de recurso. O prognóstico é bom.

A síndrome HELLP, caso particular de pré-eclâmpsia, cursa com um quadro de anemia hemolítica microangiopática, com trombocitopenia e transaminases séricas elevadas, associada a hipertensão, proteinúria e níveis baixos de antitrombina III, caracteristicamente de desenvolvimento no último trimestre da gravidez ou nos primeiros dias pós-parto. O tratamento assenta, sobretudo, após as 34 semanas de gestação, na indução imediata do parto. A plasmaferese está indicada se não se registar regressão do quadro em 48 horas. O prognóstico é geralmente bom se houver indução do parto.

O SHU surge até seis meses após o parto, caracterizando-se de um ponto de vista clínico por hipertensão arterial grave e retenção azotada progressiva. Apresenta um quadro fulminante com risco elevado de sequelas renais. O tratamento assenta, sobretudo, no controlo da pressão arterial e da função renal. A plasmaferese, embora menos eficaz que na PTT, de-

verá, no entanto, ser tentada.

**8. SHU/PTT secundárias: Vírus da imunodeficiência humana (VIH)**

Até 30% dos casos de SHU/PTT hospitalizados estão associados à síndrome de imunodeficiência adquirida do adulto (SIDA).<sup>36</sup> As trombopatias microangiopáticas (TMA) são particularmente frequentes no contexto de infecção VIH, contribuindo para uma incidência crescente de TMA registada nas últimas décadas.<sup>59</sup>

A evolução clínica dos indivíduos VIH assintomáticos é sobreponível à dos indivíduos seronegativos.

A plasmaferese é o tratamento de escolha nos doentes VIH seropositivos. Nos doentes com critérios de SIDA a plasmaferese mostra-se pouco eficaz, pelo que o tratamento é sobretudo de suporte.

**9. SHU/PTT secundárias: Neoplasias/Quimioterapia**

O SHU e, menos frequentemente, a PTT podem ocorrer após quimioterapia, sobretudo em esquemas envolvendo mitomicina C (mais frequente), cisplatina, bleomicina ou gencitabina. Este quadro surge habitualmente após as primeiras 4 a 8 semanas, podendo no entanto surgir vários meses após a última sessão. O quadro clínico é sobreponível ao das formas primárias, salientando-se apenas o desenvolvimento de fenómeno de Raynaud nos doentes tratados com bleomicina.<sup>60</sup>

Podem estar ainda associados a carcinomas metastizados, sobretudo gástrico, colo-rectal e mama, antecedendo por vezes o diagnóstico de neoplasia, sob a forma de síndromes paraneoplásicas.

Os imunocomplexos e a formação de radicais livres parecem ser os responsáveis pela indução do SHU nas formas secundárias a quimioterapia.<sup>60</sup>

O prognóstico é muito reservado, com mortalidade elevada e sobrevida curta.

A plasmaferese pode reverter o quadro hematológico, mas frequentemente é ineficaz na recuperação da função renal. A hemoperfusão com filtro revestido de proteína A estafilocócica parece ser o tratamento mais eficaz, sobretudo nos casos induzidos pela mitomicina C.<sup>60</sup>

**10. SHU/PTT secundárias: Transplante**

As formas secundárias a transplante de órgãos parecem relacionadas com o uso dos imunossuppressores,

## QUADRO VII

## Escala de gravidade clínica das microangiopatias trombóticas

Pontuação	Disfunção neurológica	Disfunção renal	Contagem plaquetas/ $\mu$ L	Hemoglobina (mg/dL)
0	Ausentes	Ausentes	> 100 000	> 12
1 2	Confusão	Creatinina* 1,4 – 2,8 mg/dL Proteinúria Hematuria	20 000 - 100 000	9 - 12
	Convulsões Coma Défices focais	Creatinina* > 2,8 mg/dL Hemodiálise	< 20 000	< 9

\*Creatinina plasmática

sendo a ciclosporina e o tacrólimus os fármacos mais frequentemente envolvidos.<sup>61</sup>

As formas de SHU/PTT secundárias ao transplante de medula óssea estão frequentemente envolvidas numa associação complexa de infecção, doença de enxerto versus hospedeiro, regime de condicionamento, toxicidade farmacológica ou recidiva da neoplasia subjacente, pelo que o seu diagnóstico se torna inconsistente. Apesar disso, alguns autores consideram esta entidade como uma forma secundária.<sup>62</sup>

A recorrência de SHU após transplante renal ocorre em cerca de 13% dos doentes com dador cadáver e em 30% no caso de dador vivo. A causa desta inesperada diferença percentual permanece obscura.<sup>36</sup> A recorrência é mais frequente nas formas crónicas e familiares, sendo rara nas crianças com SHU típico.

A suspensão da ciclosporina reverte o quadro clínico em alguns casos. A terapêutica com imunoglobulinas, apesar de promissora, necessita de estudos prospectivos controlados.

### 11. SHU/PTT secundárias: Doenças sistémicas

Perante o facto de existir um tratamento comprovadamente eficaz e sem o qual o risco de morte é elevado levou alguns autores a sugerir a presença de hemólise microangiopática e trombocitopenia como condição suficiente para estabelecer o diagnóstico presuntivo de SHU/PTT e iniciar o tratamento específico.<sup>46</sup> Compreende-se, pois, que doenças previamente consideradas como diagnósticos diferenciais sejam actualmente consideradas formas secundárias.

A hipertensão maligna, a esclerodermia, a nefrite lúpica e a síndrome anti-fosfolípida (SAF), são as doenças sistémicas que mais frequentemente estão subjacentes às formas secundárias de SHU/PTT. O prognóstico destas formas secundárias está em directa dependência do tratamento eficaz da doença subjacente.

O diagnóstico diferencial entre SHU/PTT e coagulação intravascular disseminada (CID) é particularmente difícil, assentando sobretudo na história clínica e exames laboratoriais. A CID está frequentemente associada a sépsis, choque e complicações obstétricas incluindo pré-eclâmpsia grave, com activação intravascular da cascata de coagulação levando ao consumo e conseqüentemente à redução dos níveis séricos de fibrinogénio, antitrombina III, factor V e VII com prolongamento dos tempos de tromboplastina parcial activada e protrombina.

### Conclusão

O SHU/PTT é uma situação potencialmente fatal e para a qual existe um tratamento comprovadamente eficaz. É actualmente aceite por muitos autores que a presença de hemólise microangiopática (documentada pela presença de esquizócitos no sangue periférico) e trombocitopenia é condição suficiente para estabelecer o diagnóstico presuntivo de SHU/PTT e iniciar o tratamento específico, sem esperar pelo estabelecimento de outros sinais e sintomas usuais, como sejam a febre, disfunção neurológica e/ou renal.

Perante um doente com idade inferior a 14 anos, com quadro de vômitos e diarreia, anemia grave, re-

tenção azotada progressiva e sem sinais neurológicos, associado a sinais de hemólise microangiopática, na ausência de prótese valvular mecânica, o diagnóstico de SHU epidémico é consistente, pelo que se deverá iniciar terapêutica de suporte, sendo o prognóstico favorável.

Perante um doente com idade superior a 14 anos, com quadro clínico e laboratorial semelhante ao anterior, com a presença de sinais neurológicos flutuantes e sem queixas prévias de diarreia, o SHU atípico versus PTT deverá ser considerado. Nos casos de PTT ou SHU atípico deverá ser sempre iniciada terapêutica com comprovada acção no bloqueio do processo microangiopático (eg plasmaferese), de modo a minimizar as sequelas a longo prazo e a mortalidade.

As formas secundárias de SHU/PTT deverão ser consideradas em mulheres grávidas ou no período de puerpério, em doentes com neoplasia, doenças sistémicas, infecção VIH ou sob terapêutica com determinados fármacos, nomeadamente anti-agregantes como a ticlopidina e o clopidogrel. Tal como na forma típica de SHU na criança, uma atitude mais expectante é aconselhada nas formas secundárias. A remoção da causa subjacente é fundamental na abordagem terapêutica, sendo o prognóstico variável e em dependência directa da patologia primária.

A identificação precoce dos agentes microbianos envolvidos quer na etiopatogénese do SHU/PTT quer complicando estes mesmos quadros com o desenvolvimento de infecções intercorrentes, reveste-se de suma importância com impacto evidente na morbimortalidade destes doentes.

O tratamento deverá prosseguir até à completa remissão clínica, com normalização dos valores de LDH para valores inferiores a 400 UI/L e contagem plaquetária superior a 100000/ $\mu$ L.<sup>63</sup>

A contagem de plaquetas e a LDH são os marcadores mais sensíveis para monitorizar a resposta à terapêutica. No caso da gravidez, as transaminases deverão ser monitorizadas.

Rose e Eldor<sup>64</sup> propuseram, em 1987, uma escala de gravidade clínica de 0 a 8, incluindo as quatro características principais destas doenças (*Quadro VII*). Esta escala de gravidade foi recentemente validada num estudo retrospectivo,<sup>65</sup> estando uma pontuação (na altura da admissão hospitalar) igual ou superior a 6 associada a risco elevado de morte.

A plasmaferese é a única terapêutica comprovadamente eficaz em algumas formas de SHU/PTT (*Quadro*

VI). Um dos protocolos recomendados<sup>63</sup> consiste na troca diária de 1,5 volumes de plasma nas primeiras 3 sessões e posteriormente apenas 1 volume de plasma por dia até à reversão do quadro clínico e laboratorial. Geralmente são necessários 7 a 10 sessões para induzir a remissão.<sup>64</sup>

A normalização da contagem plaquetária e da LDH após 72 horas do início da plasmaferese é o melhor factor preditivo de remissão a longo prazo.<sup>66</sup> Estes dados permitem confirmar a importância de iniciar precocemente o tratamento específico, pelo que a demora na sua instituição é considerado um factor de mau prognóstico.<sup>67</sup>

A retenção azotada e a diurese têm uma recuperação mais lenta, iniciando-se geralmente após a resolução da trombocitopenia. Devido ao risco de recorrência após a interrupção do tratamento, o acesso vascular venoso central não deverá ser removido até decorrerem 5 dias consecutivos com contagem plaquetária superior a 100 000/ $\mu$ L. Se a contagem de plaquetas descer para níveis inferiores dever-se-á reiniciar a plasmaferese em dias alternados, por mais 5 sessões.<sup>63</sup>

A determinação aproximada do volume de plasma é fundamental para a prescrição correcta da plasmaferese. Kaplan<sup>68</sup> sugere uma forma simplificada para calcular o volume de plasma estimado (VPE):  $VPE = [0,065 \times \text{peso (Kg)}] \times (1 - \text{hematócrito})$ .

Alternativamente poder-se-á recorrer à infusão de plasma fresco (30 ml/kg nas primeiras 24 horas, 20 ml/kg posteriormente), o qual, apesar de apresentar menor risco de transmissão infecciosa devido à menor quantidade necessária, é manifestamente menos eficaz que a plasmaferese e coloca o doente em sério risco de sobrecarga. Saliente-se ainda o risco de exacerbação dos sintomas de hipocalcemia devido ao citrato contido no plasma fresco congelado.

Outras soluções de substituição, como soro fisiológico e albumina, não são opções visto que, e sobretudo no caso particular da PTT, o objectivo é fornecer um agente deficitário/remover um agente inibitório. ■

## Bibliografia

1. Neild GH. Haemolytic-uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994; 343: 398-401.
2. Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994; 343: 393-397.
3. Ruggerenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(1):219-241.
4. 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.
5. Tsai HM, Lian E. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585.
  6. 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.
  7. Wayne L, Chandler WL, Jelacic S, Boster D. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 23-32.
  8. Ray CG, Tucker VL, Harris DJ, Cuppage FE, Chin DY. Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1970; 46: 378-388.
  9. Austin TW, Ray CG. Coxsackie virus group B infections and the hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis* 1973; 127: 698-701.
  10. Tsai HM, 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 May 16, 132 (10): 794-799.
  11. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *An Int Med* 1998; 128: 541-44
  12. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000; 342 (24):1773-1777.
  13. Remuzzi G, Ruggenti P. The haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47:2-19.
  14. Rose M, Rowe JM, Eldor A. The changing course of thrombotic thrombocytopenic purpura and modern therapy. *Blood Rev* 1993; 7: 94-103.
  15. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98: 1765.
  16. Hogg R, Watkins S, Tarr P. Molecular determinants in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome (D+HUS). A report of the southwest pediatric nephrology study group (SPNSG). *Nephrol Dial Transpl* June 2003; 18 (4): 529. (abstract)
  17. Remuzzi G, Ruggenti P, Bertani T. Thrombotic microangiopathies. In Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal pathology*. 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia: JP Lippincott 1994, 1154-1184.
  18. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins S, Tarr PI. The Risk of the Hemolytic-Uraemic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930.
  19. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States – analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol* 1995; 50: 84-90.
  20. Welch B, Denkers N, Siegler R. Health status of those who had post-diarrheal (D+) haemolytic uremic syndrome (HUS) more than 20 years ago. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 251A.
  21. Takahashi K, Akioka Y, Ueda N. Perfusion and diffusion MRI can evaluate renal injury in patients with haemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 14: 460A.
  22. Tostivint I, Mougenot B, Flahault A et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1228-1234.
  23. Safdar N, Said A, Gangnon RE et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(8): 996-1001.
  24. Sawamura S, Tanaka K, Koga Y. Therapeutic effects of antibiotics against enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157:H7 (O157) infection: in vivo analysis using germfree mice. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73: 1054-1063.
  25. Yoh M, Frimpong EK, Honda T. Effect of antimicrobial agents, especially fosfomycin, on the production and release of Vero toxin by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;19:57-64.
  26. Isogai E, Isogai H, Hayashi S et al. Effect of antibiotics, levofloxacin and fosfomycin, on a mouse model with *Escherichia coli* O157 infection. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 89-95.
  27. Murakami J, Kishi K, Hirai K, Hiramatsu K, Yamasaki T, Nasu M. Macrolides and clindamycin suppress the release of Shiga-like toxins from *Escherichia coli* O157:H7 in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 103-109.
  28. Yoshimura K, Fujii J, Taniguchi H, Yoshida S. Chemotherapy for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H infection in a mouse model. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 101-108.
  29. Izumikawa K, Hirakata Y, Yamaguchi T et al. *Escherichia coli* O157 interactions with human intestinal Caco-2 cells and the influence of fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:341-347. (abst)
  30. Walterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, Cleary TG. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin I. *Infection* 1992 ;20 :25-29.
  31. Karch H, Strockbine NA, O'Brien AD. Growth of *Escherichia coli* in the presence of trimethoprim-sulfamethoxazole facilitates detection of Shiga-like toxin producing strains by colony blot assay. *FEMS Microbiol Lett* 1986; 35: 141-145.
  32. Wolf LE, Acheson DW, Lincicome LL, Keusch GT. Subinhibitory concentrations of antibiotics increase the release of Shiga-like toxin from *Escherichia coli* O157:H7 in vitro. Paper presented at: Third International Symposium and Workshop on Shiga Toxin (Verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections; Baltimore, Md. 1997;22-26.
  33. Kurioka T, Yunou Y, Harada H, Kita E. Efficacy of antibiotic therapy for infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in mice with protein-calorie malnutrition. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 561-571.
  34. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A. Plasma infusion for hemolytic uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1988; 112: 284-290.
  35. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Acheson K. Failure of an oral Shiga toxin binding agent to ameliorate diarrheal related hemolytic uremic syndrome: results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 6A.
  36. Remuzzi G, Ruggenti P. Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. In Schena FP, Davidson AM, Koomans HA, Grunfeld J-P, Valderrabano F, van de Woude FJ (eds). *Nephrology*. 1st ed, Berkshire: McGraw-Hill 2001; 361-370.
  37. Rock G, Shumak KH, Kelton J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma Exchange. Canadian Apheresis Study Group. *Transfusion* 1992; 32: 710-714.
  38. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma Exchange in the 1966 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327-1330.
  39. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The Central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the haemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 923-931.
  40. Webster J, Rees AJ, Lewis PJ. Prostacycline deficiency in hemolytic uremic syndrome. *Br Medical J* 1980; 28 : 271.
  41. Gutschmidt H-J, Bargemann T, Harten P. Successful treatment with immunoglobuline in a case of Morbus Moschcowitz after ineffective therapy with plasmapheresis, corticosteroids, and Vincaalcaloids. *Intensivmed* 1999; 36 (1): 51-57.
  42. Cermak J, Sponerova D, Klamova H, Marinov I, Pisacka M. The value of intravenous immunoglobuline in the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Int J Hematol* 2000; 72 (1): 202.
  43. Bitzan M, Nagaraj S, Woods C, Iskander S. Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome: prognosis and comparison with *Escherichia coli*-associated HUS. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 163A.
  44. Novak RW, Martin CR, Orsini EN. Hemolytic-uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci : an emerging problem? *Pediatr Pathol* 1983; 1: 409-413.
  45. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
  46. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic pur-

pura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96: 1223-1229.

47. Pene F, Heshmati F, Moreau D et al. Thrombotic microangiopathy in ICU: a retrospective multicenter study. *Reanimation* 2001; 10 ( 1): SP 269. (abst)

48. Tarantolo SR, Landmark JD, Iwen PC, Kessinger A, Chan WC, Hinrichs SH. Bartonella-like erythrocyte inclusions in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997; 350: 1602.

49. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; 82: 429-435.

50. McCarthy LJ, Danielson CF, Graves V. Do platelet transfusions to patients with TTP influence their survival? *Blood* 1994; 84(1): 669. (abst)

51. Crowther MA, Heddl N, Hayward C. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann J Hematol* 1990; 34: 169-174.

52. Byrkes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990; 34: 169-174.

53. Remuzzi G, Ruggenent P. The haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47:2-19.

54. Rougier N et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*; 1998 Dec; 9(12): 2318-2326.

55. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 297-307.

56. Kentouche K, Budde U, Furlan M, Scharfe V, Schneppenheim R, Zintl F. Remission of TTP in a patient with compound heterozygous deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease by infusion of solvent/detergent plasma. *Acta Paediatr*; 2002; 91 (10): 1056-1059.

57. Barbot J, Costa E, Guerra M et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of vWF-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001; 113 (3): 649-651.

58. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987; 24: 119-129.

59. Hymes KB, Karpatkin S. Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1997; 34: 117-125.

60. Snyder HW, Mittelman A, Oral A et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic-uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 1993; 71: 1882-1892.

61. Pham P-T, Peng A, Wilkinson AH et al. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(4): 844-850.

62. Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 641-646.

63. Ismail N, Neyra R, Hakim RM. Plasmapheresis. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of dialysis*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 231-262.

64. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987; 83: 437-444.

65. Lara PN Jr, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 573-579.

66. Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994; 47: 94-99.

67. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/ haemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; 70: 319-323.

68. Kaplan AA. Toward the rational prescription of therapeutic plasma exchange: the kinetics of immunoglobulin removal. *Semin Dial* 1992; 4: 227-229.