



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

Síndrome urémico hemolítico atípico en el embarazo



Ángel Augusto Pérez-Calatayud^{a,*}, Jesús Carlos Briones-Garduño^a,
Mercedes del Pilar Álvarez-Goris^a, Ricardo Sánchez Zamora^a,
Angélica A. Torres Aguilar^a y Rosa Elba Mendoza-Móral^b

^a Medicina Crítica en Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

^b Instituto Ingenies, Ciudad de México, México

Recibido el 13 de septiembre de 2015; aceptado el 8 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome urémico
hemolítico atípico;
Microangiopatía
trombótica;
Embarazo

KEYWORDS

Atypical haemolytic
uraemic syndrome;
Thrombotic
microangiopathy;
Pregnancy

Resumen El síndrome hemolítico urémico atípico es una variante de la microangiopatía trombótica, caracterizado por una excesiva activación del complemento. Se caracteriza por presentar anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia y falla renal aguda. Se ha observado que el 60% de los pacientes presentan mutaciones en los genes que codifican al complemento, tanto reguladores (factor H, factor I, cofactor de proteínas de membrana y trombomodulina), activadores (factor B y C3) como autoanticuerpos contra el factor H. Se requiere la presencia de múltiples factores para su manifestación, estos incluyen: un disparador y mutaciones de genes con la penetrancia adecuada. Es necesario que el clínico esté familiarizado con la enfermedad, ya que presenta una elevada morbilidad que puede ser modificada si se identifica de manera temprana y se da un tratamiento oportuno.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Atypical uremic hemolytic syndrome in pregnancy

Abstract Atypical haemolytic uraemic syndrome is one of the main variants of thrombotic microangiopathy, and is characterized by excessive complement activation in the microvasculature. It is also characterised by the clinical triad; non-immune haemolytic anaemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. In addition, 60% of patients have mutations in the genes encoding complement regulators (factor H, factor I, membrane cofactor proteins, and thrombomodulin), activators (factor B and C3), as well as autoantibodies against factor H. Multiple factors are required for the disease to manifest itself, including a trigger and gene

* Autor para correspondencia. Unidad de Terapia Intensiva, Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Eje 2A Sur (Dr. Balmis) 148, Col.: Doctores. C.P. 06726, Deleg.: Cuauhtémoc, Ciudad de México, México. Tel.: +52 (55) 44584640 ext. 1612.
Correo electrónico: gmemiinv@gmail.com (Á.A. Pérez-Calatayud).

mutations with adequate penetration. Being one of the differential diagnoses of preeclampsia-eclampsia and HELLP syndrome means that the clinician must be familiar with the disease due to its high mortality, which can be modified with early diagnosis and comprehensive treatment. © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El síndrome hemolítico urémico atípico es una variante de la microangiopatía trombótica que se caracteriza por la tríada: anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia y falla renal aguda^{1,2}.

Se caracteriza por una irregularidad del complemento, ocasionada por una mutación genética de sus inhibidores². La hipertensión maligna, la septicemia, los desórdenes autoinmunes (lupus, esclerodermia), las infecciones estreptocócicas, el embarazo, el síndrome de HELLP y el cáncer pueden ser causantes de este síndrome³.

Tradicionalmente, el síndrome hemolítico urémico se clasifica en 2 formas: el síndrome urémico hemolítico típico, que tiene su pico de incidencia en la población infantil y es ocasionado por infecciones entéricas secundarias a bacterias productoras de toxina Shiga (fig. 1) y el síndrome urémico hemolítico atípico, que se asocia en el 50-60% de las veces a pacientes con mutaciones de genes dentro del sistema del complemento, que causa en la mayoría de los afectados, una insuficiencia renal crónica terminal y la necesidad de trasplante renal⁴⁻⁶.

El embarazo puede ser un disparador de esta enfermedad, en especial durante el puerperio. Esto es debido a que el complemento tiene un rol importante en la fisiopatología del embarazo, este se incrementa para prevenir el daño ocasionado por la placenta mediante la expresión trofoblástica de los reguladores del complemento, conocidos como factor acelerador de la degradación, proteína cofactor de membrana (PCM) y CD59⁵⁻⁷.

En el puerperio existe una disminución de estas proteínas, o una reducción de la mayoría de las proteínas

del complemento, que dan paso a la manifestación de la enfermedad⁷.

Epidemiología

La microangiopatía trombótica asociada al embarazo (P-TMA) tiene una incidencia de 1 de cada 250,000 embarazos⁸⁻¹⁰. Existen reportes de una incidencia de síndrome hemolítico urémico atípico de 2 casos por cada 1,000,000 de habitantes¹¹. En mujeres en edad reproductiva el fenotipo de síndrome hemolítico urémico atípico se presenta en el embarazo tardío o en el puerperio inmediato¹¹. En el 10% de las pacientes con este síndrome, el embarazo será el disparador¹².

Fisiopatología

El complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos, que se considera un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, que ofrece: protección contra la infección bacteriana, favorece la eliminación de complejos inmunes y de productos de la inflamación, ofrece protección contra agentes externos y regula la apoptosis celular¹³. Existen 3 vías independientes para su activación: la clásica, la de la lectina y la alternativa¹⁴. Su activación necesita estar regulada para prevenir el daño tisular, en especial cuando se activa la vía alternativa¹⁵. En la mayoría de las pacientes afectadas por síndrome hemolítico urémico atípico, el desarrollo de este se encuentra relacionado con la activación descontrolada de la vía del complemento y con un número creciente de mutaciones genéticas que ya han sido identificadas para la activación de este síndrome¹⁵. Estas mutaciones se observan en los genes que regulan la función del complemento, como los inhibidores del factor del complemento H (FCH). Richard¹⁶ identificó la importancia de las mutaciones de este gen como causa de síndrome hemolítico urémico, encontró mutaciones del gen FCH en los exones 18-20 de 2 familiares y de 3 pacientes esporádicos de los 19 familiares y en 31 pacientes esporádicos estudiados¹⁵. Por otra parte, este estudio demostró que el síndrome hemolítico urémico familiar es una condición heterogénea. Rodríguez¹⁷ encontró que las mutaciones en los reguladores FCH, factor de complemento I (FCI) y PCM ocasionan la pérdida de la función del complemento, mientras que los de C3 activan su funcionamiento (fig. 2). La PCM (CD46) es un complemento regulador transmembrana ampliamente expresado como el FCH, y Richards¹⁸ encontró una mutación de PCM (CD46) en

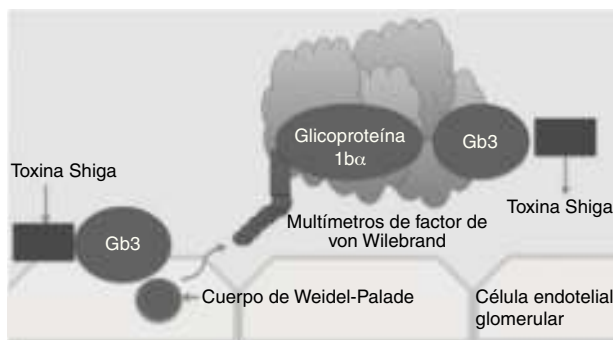


Figura 1 Síndrome hemolítico urémico típico secundario a infección entérica por toxina Shiga.

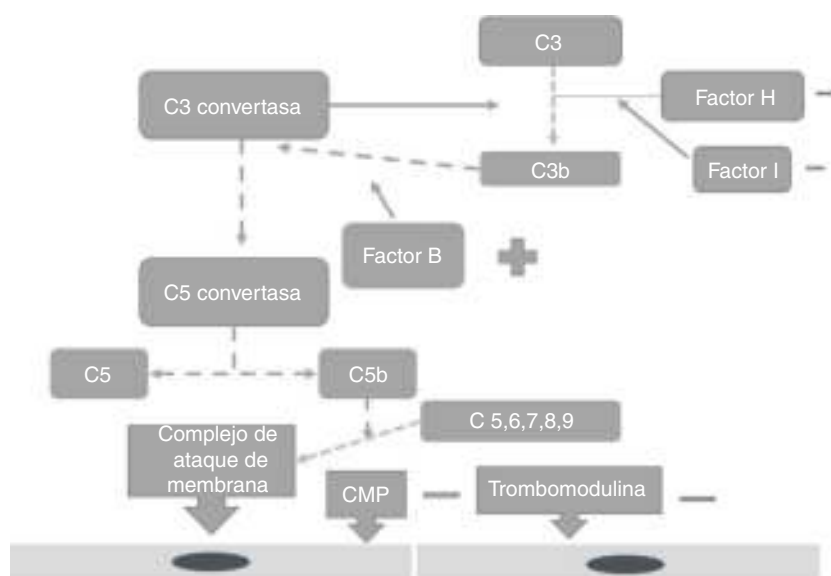


Figura 2 La cascada alternativa del complemento.

individuos de 3 familias, los cuales presentaban una delección de 2 aminoácidos (D237/S238) en la familia 1 (heterocigoto) y una sustitución S206P, en la familia 2 (heterocigoto) y 3 (homocigoto), con lo que comprobó que la desregulación del complemento predispone al desarrollo de microangiopatía trombótica y que las pacientes de la revisión para tales defectos podrían proporcionar estrategias preventivas de tratamiento en pacientes con este tipo de mutaciones¹⁸. La mutación del FCH ocurre en el 6-20% de las pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico y la mutación en CD46 en el 10% de las pacientes¹⁸⁻²².

El factor I es un inhibidor de todas las vías del complemento, tiene la habilidad de degradar proteínas activadas C3b y C4b en presencia de cofactores como el FCH, CD46, entre otros. La deficiencia incompleta del factor I también está asociada al desarrollo del síndrome hemolítico urémico atípico¹⁹.

También el incremento de función de los factores del complemento, como los factores B y C3, pueden causar la expresión de este síndrome²⁰⁻²². Autoanticuerpos en contra del FCH incrementan el riesgo para la expresión de este, sin embargo, la enfermedad tiene una penetrancia incompleta asociada de forma diferente a cada mutación y por lo tanto, no todas las portadoras de mutaciones desarrollarán síndrome hemolítico urémico atípico^{22,23} solo aquellas mujeres con predisposición genética y un disparador externo²⁴.

Síndrome hemolítico urémico atípico y embarazo

La patogénesis del síndrome hemolítico urémico atípico en el embarazo permanece incierta, aparece en el 21% de las mujeres adultas con síndrome hemolítico urémico atípico y el 79% se manifiesta en el posparto.

El riesgo de presentar síndrome hemolítico urémico atípico gestacional es mayor durante el segundo embarazo. Fakhouri²⁵, en un estudio retrospectivo, encontró anomalías del complemento en 18 de 21 pacientes. Los

resultados no difirieron entre las pacientes con embarazo relacionado y no relacionado con síndrome hemolítico urémico atípico. Las mutaciones en los dominios SCR19-20 de factor H fueron menos frecuentes en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico gestacional en comparación con al síndrome hemolítico urémico atípico. Los embarazos con anomalías del complemento presentaron complicaciones caracterizadas por pérdidas fetales y preeclampsia en el 4.8 y el 7.7%, respectivamente.

Diagnóstico diferencial

La microangiopatía puede ser manifestación de múltiples enfermedades, como: enfermedades del tejido conectivo, cáncer o en pacientes postrasplantados. Sin embargo, es un hallazgo dominante en la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico atípico y el síndrome hemolítico urémico causado por toxina Shiga de *Escherichia coli*. La púrpura trombocitopénica trombótica está asociada a una deficiencia de ADAMTS 13, y ambos tipos de síndrome urémico están caracterizados por la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y falla orgánica múltiple²⁶; el síndrome hemolítico urémico atípico se presenta durante el puerperio mientras que la púrpura trombocitopénica trombótica asociada a deficiencia de ADAMTS 13 aparece durante el embarazo²⁶.

Un punto clave para diferenciar el síndrome hemolítico urémico atípico de la púrpura trombocitopénica trombótica es evidenciar la presencia de una deficiencia severa de ADAMTS 13, la cual debe ser mayor del 5-10%²⁶⁻²⁸. En los casos en los que no se puede estimar la actividad de ADAMTS 13, Coppo demostró que la presencia de un recuento plaquetario de $30 \times 10^9/l$ y una creatinina por debajo de 2.26 mg/dl se asocia a la deficiencia de ADAMTS 13 y por lo tanto, al diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (tabla 1)²⁹.

La presencia de una falla renal aguda que amerita manejo con tratamiento sustitutivo renal se encuentra asociada a mutaciones germinales de los genes de FCH, CD 46, FCI³⁰.

Tabla 1 Diagnósticos diferenciales del síndrome hemolítico urémico atípico y otras microangiopatías

	Preeclampsia	Síndrome de HELLP	Púrpura trombocitopénica	SHUa
Hipertensión	Muy común	Muy común	Raro/ausente	Común
Proteinuria	Constante	Constante	Raro/ausente	Constante
Ictericia	Raro/ausente	Raro/ausente	Raro/ausente	Raro/ausente
Síntomas neurológicos	Común	Muy común	Común	Raro/ausente
Dolor abdominal	Raro/ausente	Muy común	Raro/ausente	Raro/ausente
Trombocitopenia	Común	Constante	Constante	Constante
Hemolisis	Raro/ausente	Constante	Constante	Constante
Elevación de la bilirrubina total	Común	Constante	Constante	Constante
Elevación de las transaminasas en el trimestre	Común	Constante	Raro/ausente	Raro/ausente
	3°	3°	2° o 3°	Puerperio

SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

El diagnóstico diferencial de las microangiopatías incluye: la coagulación intravascular diseminada, preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP³¹.

Diagnóstico

En las pacientes con sospecha clínica de síndrome hemolítico urémico atípico, el primer paso es confirmar la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades que puedan tener estos hallazgos. Los estudios de laboratorio iniciales deben incluir una biometría hemática para documentar la anemia y la trombocitopenia, la presencia de esquistocitos en frotis de sangre, para determinar la presencia de una deshidrogenasa láctica elevada como parte del estudio de anemia hemolítica, la elevación de la creatinina, la determinación de ADAMTS 13, además de un coprocultivo y PCR para *E. coli* O157³².

El diagnóstico es difícil ya que la mayoría de las pruebas no se encuentran disponibles en los servicios de ginecología³¹. En pacientes de alto riesgo o con carga genética para el síndrome hemolítico urémico atípico hay que realizar test de ADN buscando mutaciones en *C3*, *FB*, *FH*, *FI*, *CD46*. También se proponen pruebas de formulación en diacilglicerol cinasa ε (DGK ε), que codifica una proteína que no está en el sistema del complemento³². La determinación de estas pruebas se debe realizar antes de ofrecer un tratamiento transfusional a estas pacientes.

Las pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico mediada por complemento presentan niveles bajos de C3 o C4, sin embargo, los niveles plasmáticos dentro de rango de C3, C4, FCB, FCH y TPI no excluyen el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico atípico mediado por el complemento³³.

Tratamiento

La terapia con plasmaféresis o infusión de plasma fresco congelado ha sido la piedra angular de la terapia del síndrome hemolítico urémico atípico desde 1980 y fue esencialmente, la única terapia disponible hasta hace poco; la decisión entre una u otra forma de terapia dependen del tamaño de la paciente y del grado de insuficiencia renal, los

cuales limitan la utilización de la transfusión³. Mediante la infusión de plasma fresco congelado se infundían proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento normofuncionantes, mientras que con los recambios plasmáticos se buscaba eliminar: las proteínas disfuncionantes, los anticuerpos anti-FCH y posibles disparadores de la agresión endotelial (factores trombogénicos o inflamatorios)⁴. En el embarazo el tratamiento inicial es la plasmaféresis, realizada de la misma forma que en las pacientes no embarazadas³⁴, pero antes de comenzar la terapia se recomienda realizar un panel viral para excluir cualquier infección antes de la transfusión e incluso se recomienda la vacunación en pacientes susceptibles³⁵. Se desconoce el esquema terapéutico más eficaz, aunque las guías de consenso recomiendan un inicio precoz, mantenido e intenso, con sesiones diarias de plasmaféresis usando 2 volúmenes plasmáticos en adultos, y con una disminución lenta cuando la cuenta plaquetaria sea mayor de $150 \times 10^9/l$ por al menos 3 días, y las concentraciones de deshidrogenasa láctica sean normales. Si no se observa mejoría en un lapso de 5 días, debe considerarse iniciar eculizumab; si existe mejoría, el intervalo debe irse alargando a una semana o cada 2 semanas³⁵. Si no se puede iniciar la plasmaféresis dentro de las primeras 24 h de presentación, se iniciará transfusión de plasma fresco a dosis de 10-20 ml/kg si la paciente no muestra datos de sobrecarga de volumen o datos de insuficiencia cardíaca y debe limitarse la dosis en hipertensión y en falla renal. La duración de la terapia y los intervalos entre la dosificación dependerán de la evolución clínica de cada paciente. En algunos artículos, en pacientes embarazadas, se continúa el tratamiento hasta llevar el embarazo a término³⁵. Aunque el parto, por lo general, no causa resolución de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, hay evidencia anecdótica de que puede hacerlo en algunas pacientes cuando cursan con preeclampsia sobreagregada³⁶. Si existe respuesta al tratamiento, el embarazo debe continuarse a término con monitorización obstétrica y considerar la interrupción del embarazo en caso de que se presenten las alteraciones numeradas en la [tabla 2](#)³⁵⁻⁴⁰.

En las pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico que presentan una mala respuesta al tratamiento se debe considerar el tratamiento con eculizumab. Su mecanismo de acción es por inhibición de la vía del complemento,

Tabla 2 Indicaciones para interrupción del embarazo en el síndrome hemolítico urémico atípico*Anormalidades hematológicas*

Trombocitopenia o microangiopatía hemolítica que progresa a pesar del tratamiento

Anormalidades neurológicas

Estatus mental anormal (confusión, estupor, coma, desorientación)

*Anormalidades focales (afasia, disartria, déficits motores focales)**Anormalidades renales*

Falla renal aguda

Anormalidades fetales

Datos de distrés o sufrimiento fetal

Perfil biofísico alterado

Datos de restricción del crecimiento intrauterino

específicamente inhibiendo al C5 en vía del complemento terminal.

El uso de eculizumab en síndrome hemolítico urémico atípico gestacional es anecdótico. En los últimos 10 años se han publicado 7 artículos de su uso, sin embargo, no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación como primera línea de tratamiento. La dosis reportada en la literatura es de 900 mg semanales con intervalos de 2 a 4 semanas, sin que se pueda explicar la causa de esta diferencia entre las dosis, y se continúa con una dosis de mantenimiento de 1,200 mg cada 7-14 días. Todos reportaron remisión completa del síndrome, sin recurrencia a 6 meses de seguimiento⁴¹⁻⁴⁵. En pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico y tratamiento sustitutivo renal prolongado, la recuperación de la función renal se logró con el uso de eculizumab. Existen reportes de remisión clínica de la enfermedad que permitieron la resolución del embarazo en la semana 38 sin repercusiones fetales ni maternas.

Pronóstico

Este síndrome presenta una elevada morbimortalidad, sin embargo, el diagnóstico temprano y la adecuada monitorización y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico. Las pacientes en las cuales se han documentado alteraciones en C3 deben recibir consejería genética debido al riesgo de pérdida fetal y al de desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, la identificación de esta mutación no permite predecir el riesgo de manifestar síndrome hemolítico urémico atípico gestacional, debido a que la penetrancia genética de esta enfermedad es variable. Los datos publicados reportan una penetrancia global del 50 al 60% y factores adicionales, como alteraciones en FH y PCM, son los disparadores extras para el desarrollo de síndrome hemolítico urémico atípico. Por lo tanto, cualquier paciente con alteración del complemento deberá ser monitorizada estrictamente por un obstetra con experiencia en embarazo de alto riesgo. No se debe realizar plasmaféresis profiláctica durante el embarazo, aun con la presencia de antecedente de síndrome hemolítico urémico atípico, ya que el riesgo de las complicaciones excede los beneficios de un tratamiento empírico.

Conclusiones

La progresión y el entendimiento de la fisiopatología del síndrome hemolítico urémico atípico en la última década ha logrado obtener nuevas opciones de tratamiento, las cuales puedan ofrecer la prevención de su evolución en pacientes con alto riesgo. Al ser el embarazo un disparador de este síndrome, consideramos necesaria la evaluación de las pacientes de alto riesgo, lo que hace necesario conocer la verdadera prevalencia de esta enfermedad durante la gestación. Se necesitan estudios de las 2 líneas de tratamiento actuales (plasmaféresis y eculizumab) para definir las indicaciones de ambas en pacientes con este síndrome y para conocer su efectividad en la reversión de la enfermedad como monoterapia o en terapia combinada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;8:60.
- Mohlin FC, Nilsson SC, Levart TK, Golubovic E, Rusai K, Müller-Sacherer T, et al. Functional characterization of 2 novel non-synonymous alterations in CD46 and a Q950H change in factor H found in atypical hemolyticuremic syndrome patients. *Mol Immunol*. 2015;65:367-76.
- Nester C, Thomas C. Atypical hemolytic uremic syndrome: What is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:617-25.
- Blasco-Pelicano M, Rodríguez de Córdoba S, Campistol JM. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Med Clin (Barc)*. 2014;26:2-8.
- Brown JH, Tellez J, Wilson V, Mackie IJ, Scully M, Tredger MM, et al. Postpartum aHUS secondary to a genetic abnormality in factor h acquired through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:1632-6.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-7.
- Goodship TH, Kavanagh D. Pulling the trigger in atypical hemolytic uremic syndrome: The role of pregnancy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:731-2.
- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;91:662-8.
- Shrivastava M, Modi G, Singh RK, Navaid S. Early diagnosis and management of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2011;44:257-62.
- Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol*. 2008;143:336-48.
- Saltiel C, Legendre C, Grunfeld JP, Descamps JM, Hecht M. Hemolytic uremic syndrome in association with pregnancy. En: *Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura*. Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. New York: Marcel Dekker; 1992. pp 241-254.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH and IF

- mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267–79.
13. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jæger S, Gedde-Dahl T, Holt J, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2015;220:452–9.
 14. Martínez-Barricarte R, Heurich M, López-Perrote A, Tortajada A, Pinto S, López-Trascasa M, et al. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*. 2015;66:263–73.
 15. Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic microangiopathy focus on atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:541–59.
 16. Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18–20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet*. 2001;68:485–90.
 17. Rodríguez E, Rallapalli PM, Osborne AJ, Perkins SJ. New functional and structural insights from updated mutational databases for complement factor H, Factor I, membrane cofactor protein and C3. *Biosci Rep*. 2014;22:34–5.
 18. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;28:12966–71.
 19. Nilsson SC1, Sim RB, Lea SM, Fremeaux-Bacchi V, Blom AM. Complement factor I in health and disease. *Mol Immunol*. 2011;48:1611–20.
 20. Goicoechea JE. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:240–5.
 21. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Loirat C. Hemolytic-uremic syndrome: What is the mechanism? *Rev Prat*. 2008;58:2093–6.
 22. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Blood*. 2008;112:4948–52.
 23. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*. 2008;111:1512–4.
 24. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33:508–30.
 25. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:859–67.
 26. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou I, Panagidou A, Demetriou K, Zavros M. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: A case report. *J Med Case Rep*. 2014;14:307.
 27. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323–35.
 28. Tsai HM. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J Thromb Haemost*. 2003;1:625–31.
 29. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne CA, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5:e10208, 23.
 30. Sullivan M1, Rybicki LA, Winter A, Hoffmann MM, Reiermann S, Linke H, et al. Age-related penetrance of hereditary atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet*. 2011;75:639–47.
 31. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher*. 2001;16:202.
 32. Wong EK, Kavanagh D. Anti-complement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Transl Res*. 2015;165:306–20.
 33. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392.
 34. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: A review. *Ther Apher*. 2001;5:182–5.
 35. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121:38–47, 3.
 36. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148:37–47.
 37. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol*. 1997;34:148.
 38. Natelson EA, White D. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: Effect of uterine evacuation. *Obstet Gynecol*. 1985;66:545.
 39. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:139.
 40. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: A clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996;51:1.
 41. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124:211–9.
 42. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: Review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:950.
 43. 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.
 44. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Combet C. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: Terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J*. 2013;6:243–4.
 45. Cañigral C, Moscardó F, Castro C, Pajares A, Lancharro A, Solves J, et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol*. 2014;93:1421–2.