



SÍNDROME HEMOLÍTICA URÉMICA ATÍPICA

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Débora Sofia Marques Sousa

2013/2014

Orientação
Prof.^a Doutora Luísa Lobato



Síndrome Hemolítica Urémica Atípica

Débora Sofia Marques Sousa

Tese de Mestrado Integrado em Medicina apresentada ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,
4050-313 Porto, Portugal
dsofia.sousa@gmail.com

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Prof.^a Doutora Luísa Lobato

Área Científica de Nefrologia

ÍNDICE

1. Escolha do tema	4
2. Instituições	4
3. Resumo	5
4. Abstract	6
5. Introdução	7
6. Histopatologia renal	8
7. Classificação e etiologia	9
8. Descrição clínica	10
9. O sistema do complemento na síndrome hemolítica urémica atípica	11
9.1. Ativação e regulação do sistema do complemento	11
9.2. Mutações no complemento e sua desregulação.....	12
Mutação no fator H	12
Anticorpos anti-fator H	13
Mutação na proteína cofator de membrana	13
Mutação no fator I	13
Mutação no fator B e no C3	13
Mutação na trombomodulina	14
Mutações combinadas	14
10. Síndrome hemolítica urémica atípica e mutações na diacilglicerol quinase- ϵ	15
11. Diagnóstico diferencial	15
12. Tratamento	17
12.1. Plasmaterapia	17
12.2. Eculizumab	19
12.3. Transplante renal	21
12.4. Transplante combinado rim e fígado	22
13. Conclusão	23
14. Bibliografia	24
15. Abreviaturas	30
16. Agradecimentos	30

1. Escolha do tema

A síndrome hemolítica urémica atípica é uma doença rara que nos últimos anos tem sido alvo de intensa investigação. O envolvimento nefrológico, os progressos no conhecimento genético e o tratamento inovador, motivaram a minha opção de realizar a dissertação sobre este tema.

2. Instituições

O trabalho foi desenvolvido como artigo de revisão na área de Nefrologia Clínica, do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto. A tese foi orientada pela Prof.^a Doutora Luísa Lobato, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia e responsável pela Unidade de Investigação “Nefrologia, Diálise e Transplantação” da UMIB/UP.

Síndrome Hemolítica Urémica Atípica

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Débora Sofia Marques Sousa

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3. Resumo

A síndrome hemolítica urémica é uma doença grave definida pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda.

A síndrome hemolítica urémica típica ocorre após infecção gastrointestinal por enterobacteriáceas produtoras de exotoxinas da família verotoxina, em particular pela *Escherichia coli* serótipo O157:H7, produtora de toxina shiga. A síndrome hemolítica urémica atípica, vertente rara, está associada a uma ativação excessiva do sistema do complemento, que causa lesão tecidual e estimula mecanismos trombóticos.

O objectivo desta revisão é focar a patogénese da síndrome hemolítica urémica atípica, aprofundando quais as suas causas e os avanços mais significativos no seu tratamento.

Irregularidades da via alternativa do complemento são identificadas em 60% dos doentes. Essas alterações incluem mutações nos genes que codificam fatores reguladores (fator H, fator I, proteína cofator de membrana e trombomodulina), ativadores (fator B e C3) e/ou anticorpos anti-fator H. Recentemente, mutação na diacilglicerol quinase - ϵ , com perda da sua função e ativação de fatores pro-trombóticos, foram descritas na etiopatogenia da síndrome hemolítica urémica atípica.

O tratamento foi revolucionado com a introdução do eculizumab, um fármaco inibidor da via terminal do sistema do complemento. Plasmaterapia era o tratamento de primeira linha na era pré-eculizumab e atualmente continua a ser um importante método terapêutico. Para doentes com insuficiência renal estágio 5, a transplantação renal é uma hipótese de tratamento, ainda que o seu uso seja controverso devido ao elevado risco de recorrência e de perda do enxerto. O transplante combinado de rim e fígado é também uma opção terapêutica para alguns grupos de doentes.

A síndrome hemolítica urémica atípica é uma doença rara, sendo primordial um bom entendimento da sua fisiopatologia para definir um algoritmo de diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Síndrome hemolítica urémica atípica; rim; complemento; tratamento; eculizumab.

4. Abstract

Hemolytic uremic syndrome is a severe disease characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury.

Typical hemolytic uremic syndrome occurs after gastrointestinal infection by enterobacteriaceae that produce exotoxins from the verotoxin family, in particular shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. The atypical hemolytic uremic syndrome is a rare form of the disease associated with excessive complement activation, which causes tissue damage and triggers thrombotic mechanisms.

The aim of this review is to focus on the pathogenesis of the atypical hemolytic uremic syndrome, detailing what causes the disease and the most significant progresses made in its treatment.

Irregularities in the alternative pathway of complement are found in 60% of patients. These abnormalities include mutations in genes responsible for coding regulatory factors (factor H, factor I, membrane cofactor protein and thrombomodulin), activators (factor B and C3) and/or anti-factor H antibodies. Loss of function mutations in diacylglycerol kinase - ϵ were recently described as a cause of the syndrome, associated with up-regulation of pro-thrombotic factors.

The treatment has been revolutionized with the introduction of eculizumab, a terminal complement inhibitor. In the pre-eculizumab era, plasmatherapy was the first line treatment and it currently remains as an important therapeutic weapon. For patients in stage 5 kidney failure, kidney transplantation is a treatment option, even though its use is still controversial due to a high risk of recurrence and graft loss. Combined kidney and liver transplantation is also a treatment option for some groups of patients.

Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare disease, therefore it is primordial to have a good understanding of its pathophysiology to define and design a diagnostic and treatment algorithm.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome; kidney; complement; treatment; eculizumab.

5. Introdução

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma doença que pertence ao grupo das microangiopatias trombóticas (MAT) [1, 2].

Na SHU, a microvasculatura renal é o local predominante da lesão microangiopática. Caracteriza-se analiticamente por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda [1, 3].

É dividida em dois subtipos, a SHU típica e a SHU atípica (SHUa). Essa divisão é baseada na apresentação clínica e, principalmente, nas causas da síndrome.

A SHU típica é a variante mais comum, corresponde a 90% dos casos de SHU. Ocorre após infecção gastrointestinal por enterobacteriáceas produtoras de exotoxinas da família verotoxina, em particular pela *Escherichia coli* serótipo O157:H7, produtora de toxina shiga (SHU-ECTS). Afeta majoritariamente crianças entre os dois e os seis anos de idade. Clinicamente os doentes apresentam dor abdominal e diarreia sanguinolenta, que geralmente começa três a oito dias após a infecção. Cerca de 24 horas após o aparecimento dos sintomas desenvolvem a tríade da SHU. Tem um curso autolimitado e um bom prognóstico, com recuperação total da função renal e normalização dos parâmetros hematológicos em cerca de 75% dos doentes [4].

Em 2011, na Alemanha, ocorreu o maior surto de SHU-ECTS mundial. A infecção foi causada pela *Escherichia coli* serótipo O104:H4, uma estirpe particularmente virulenta que raramente está associada à SHU. Mais de 3800 pessoas foram infetadas e mais de 800 adultos desenvolveram a síndrome. Esse surto teve uma distribuição incomum, sendo que afetou principalmente adultos com mais de 20 anos e teve maior incidência no sexo feminino [5].

A SHUa, vertente rara, é responsável por 5 a 10% dos casos. É o protótipo de um distúrbio relacionado com a desregulação do sistema do complemento [4, 6, 7]. Pode ter origem familiar ou esporádica e pode manifestar-se em qualquer idade. Os doentes têm um prognóstico precário, com altas taxas de morbidade e mortalidade nos episódios agudos e com elevado risco de progressão para insuficiência renal estágio 5.

A SHUa deve ser distinguida da púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), pois essas duas patologias sobrepõem-se em muitos aspectos clínicos e morfológicos.

Nesta revisão é focada a patogénese da SHUa, aprofundando quais as suas causas e os avanços mais significativos no seu tratamento.

6. Histopatologia renal

Histologicamente, a SHUa é indistinguível da SHU típica [8, 9]. A lesão patológica principal consiste em trombose capilar [10].

Na fase aguda ocorre espessamento das arteríolas e das paredes dos capilares do glomérulo, expansão endotelial e acumulação de proteínas e restos celulares entre as células subendoteliais e a membrana basal [11]. Trombos de fibrina e plaquetas obstruem o lúmen dos vasos e causam diminuição do fluxo sanguíneo local, que provoca isquemia tecidual (figura 1). Os capilares glomerulares podem sofrer necrose fibrinóide. O exame imunohistológico revela deposição irregular de fibrina, imunoglobulina M, C3 e C1q em áreas de necrose fibrinóide e expansão edematosa da camada íntima. Na fase subaguda, ocorre remodelação da parede dos capilares glomerulares, com alterações semelhantes às observadas na glomerulonefrite membranoproliferativa. A lesão glomerular crônica causa esclerose segmentar e global, com atrofia tubular e fibrose intersticial [11, 12].

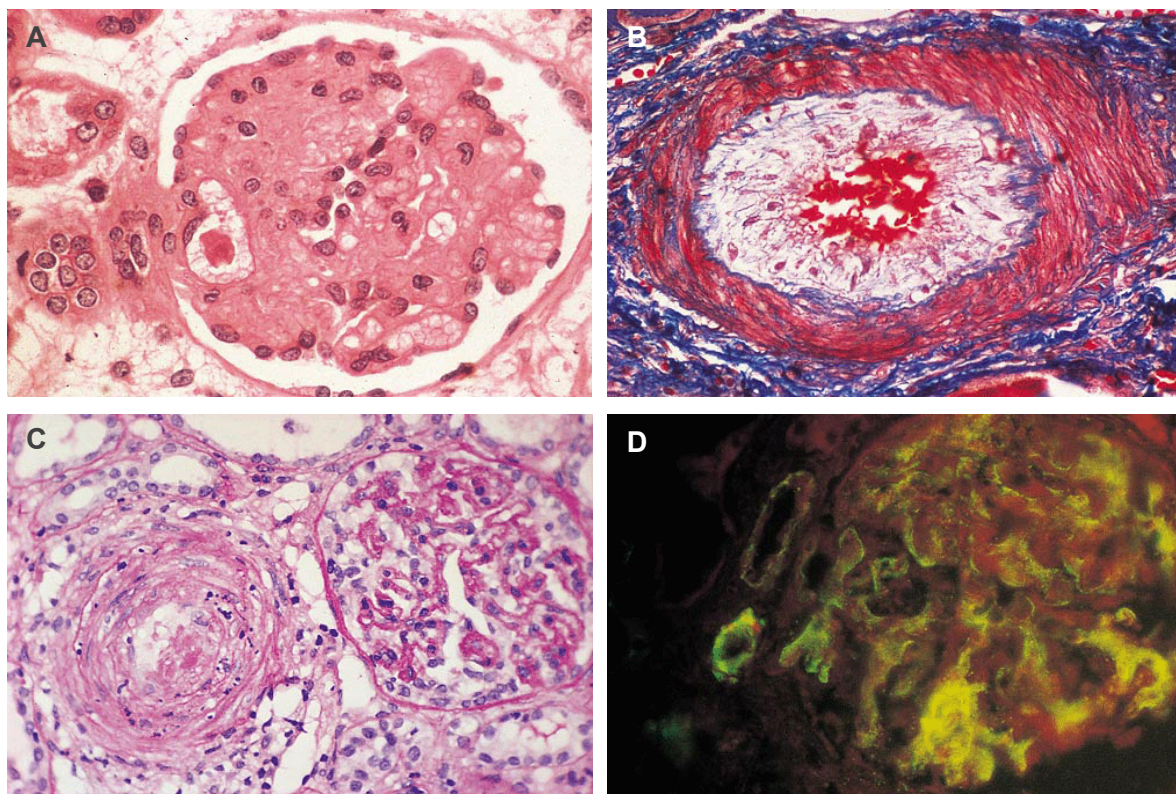


Figura 1 Micrografias de biopsias de doentes com SHU. A) Espessamento das paredes do capilar glomerular e áreas mesangiais a confluir com os capilares; B) Coloração de Lendrum - Pequena artéria interlobular com hiperplasia mucóide da íntima; C) Coloração ácido periódico-Schiff - Artéria interlobular com trombo no lúmen e restos nucleares na parede arterial. Glomérulo com aspeto isquémico; D) Imunofluorescência direta - Depósitos glomerulares de IgM numa doente com SHU pós-parto. Adaptado de *Laszik ZG, Silva FG*.

7. Classificação e etiologia

A SHUa pode ser familiar ou esporádica.

A forma familiar corresponde a 20% dos casos de SHUa. É definida pela presença da síndrome em pelo menos dois membros da mesma família, com um diagnóstico estabelecido com um intervalo mínimo de 6 meses [13]. Geralmente manifesta-se na infância e tem pior prognóstico, com taxas de insuficiência renal estágio 5 ou morte entre 50 a 80%. A transmissão pode ser autossômica dominante ou recessiva [8].

A forma esporádica corresponde a 80% dos casos e desenvolve-se em doentes que não têm história familiar da doença.

São identificadas anormalidades no complemento, herdadas ou adquiridas, em cerca de 60% de todos os indivíduos diagnosticados com SHUa. Reconhecem-se mutações nos genes que codificam proteínas reguladoras do complemento (fator H (FH), fator I (FI), CD46 ou proteína cofator de membrana (PCM) e trombomodulina) e ativadoras do complemento (C3 e fator B (FB)) [14]. Recentemente foram descritas mutações com perda de função na diacilglicerol quinase - ϵ (DGKE) em doentes com SHUa. Até à data essas são as únicas alterações genéticas envolvidas na patogênese da síndrome que não estão relacionadas com a desregulação do sistema do complemento [15].

A taxa de penetrância incompleta é elevada [16]. Cerca de 50% dos indivíduos com mutação no FH ou na PCM não desenvolvem SHUa [13, 16, 17]. As razões que determinam a penetrância incompleta não foram ainda determinadas, no entanto múltiplas variantes genéticas e haplótipos de risco podem ter um papel importante no desenvolvimento da doença quando o indivíduo é exposto a alguns fatores ambientais [13, 18].

Os fatores desencadeadores mais comuns, que podem despoletar a SHUa num indivíduo com susceptibilidade genética ou ser uma causa secundária da síndrome, são as infeções do trato respiratório superior e infeções gastrointestinais, causadas por bactérias não-*Escherichia coli* [10]. É importante destacar a infeção invasiva causada pelo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). O *S. pneumoniae* sintetiza neuraminidase, uma enzima que cliva o ácido N-acetilneuramínico, um constituinte das glicoproteínas do endotélio, plaquetas, hemácias e células glomerulares. Com a clivagem do ácido há exposição do antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T), presente na superfície celular. Isso causa hemólise e lesa diretamente as células endoteliais, causando o fenótipo da SHU. A neuraminidase tem a capacidade de bloquear o efeito inibitório do FH nas hemácias, tornando-as vulneráveis à lise pelo complemento [19].

Outras causas secundárias incluem a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), neoplasias, transplante de órgãos, gravidez e o uso de fármacos anticancerígenos, imunossupressores (ciclosporina e tacrólimus), e agentes anti-agregantes plaquetários (ticlopidina e clopidogrel) [8]. Em cerca de 10 a 15% das doentes do sexo feminino a SHUa surgiu durante a gravidez ou no período pós-parto [8, 20, 21].

8. Descrição Clínica

A SHUa é uma doença rara, com incidência de 2 casos por milhão de pessoas por ano [22]. Na infância, afeta o sexo feminino e masculino na mesma proporção, nos adultos há um predomínio nas mulheres [1, 23]. Pode manifestar-se em todas as faixas etárias, incluindo o período neonatal. No entanto, é mais prevalente na idade pediátrica (<18 anos) do que na idade adulta, 60 e 40%, respectivamente. Cerca de 70% das crianças têm a síndrome antes dos 2 anos e 25% antes dos 6 meses [23]. Por isso, a ocorrência de sintomas de SHU antes dos 6 meses é altamente sugestiva de SHUa, visto que menos de 5% dos casos de SHU típica ocorre neste intervalo etário [23, 24].

Geralmente, a síndrome tem um início súbito, mas em 20% dos casos a apresentação pode ser insidiosa [23]. Os doentes exibem sintomas não específicos como fadiga, palidez, vômitos, sonolência e por vezes edema [1]. A maioria dos doentes tem a tríade da SHU à apresentação, com hemoglobina < 10g/dL e esquizócitos no sangue periférico, plaquetas < 150 000/mm³ (geralmente entre 30 000 e 60 000/mm³) e lesão renal aguda, evidenciada por uma elevação no valor de creatinina acima do limite superior normal para a idade, com ou sem oligúria ou anúria. Proteinúria pode estar presente se a diurese estiver preservada, podendo atingir a faixa nefrótica [23]. Adicionalmente os doentes têm uma elevação da desidrogenase láctica (DHL) e uma diminuição da haptoglobina.

Se o diagnóstico for tardio pode surgir hipercalémia grave, acidose e edema com subsequente hiponatremia e hipertensão arterial (HTA). A última é frequente e muitas vezes severa. A sua origem relaciona-se com o excesso de volume quando há oligúria/anúria e com a hiperreninemia secundária à microangiopatia renal [23]. Complicações cardíacas ocorrem em 3 a 10% dos doentes como consequência da lesão microangiopática na microvasculatura coronária, podendo causar morte súbita [25].

Ocorrem manifestações extra-renais em 20% dos doentes [23, 26]. Desses, 10% têm envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Pode manifestar-se por irritabilidade, sonolência, crises epiléticas, diplopia, cegueira cortical, hemiparesia ou hemiplegia, estupor e coma. A ressonância magnética é útil para diferenciar se as complicações do SNC são devido à HTA ou devido à MAT [23].

Aproximadamente 5% dos doentes desenvolvem insuficiência multiorgânica causada pela MAT difusa, com manifestações no SNC, eventos cardíacos isquémicos, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória, pancreatite, citólise hepática e hemorragia intestinal [23].

Cerca de 50% das crianças e a maioria dos adultos necessitam de diálise à apresentação. Nessa fase a taxa de mortalidade é de cerca de 25% [8, 14, 23, 27].

9. O sistema do complemento na SHUa

9.1 Ativação e regulação do sistema do complemento

O complemento faz parte do sistema imunitário inato e constitui um dos principais mecanismos efetores da imunidade mediada por anticorpos [28]. É o principal sistema de defesa contra bactérias. As etapas major do seu funcionamento são: (1) iniciação da cascata do complemento; (2) ativação e amplificação da C3 convertase; (3) ativação da C5 convertase; (4) ativação da via terminal (figura 2) [29].

É ativado por 3 vias: via clássica, via da lectina e via alternativa [30]. Essas convergem no ponto de clivagem do C3. A ativação da via clássica e da lectina ocorre após ligação a complexos imunes ou a microrganismos, respectivamente. A via alternativa é constitutivamente ativada e hidrolisa o C3 em C3a e C3b, que se liga indiscriminadamente a microrganismos patogénicos e às células hospedeiras. Numa superfície estranha, como a de uma bactéria, C3b liga-se ao FB, que é clivado pelo factor D para formar a C3 convertase (C3bBb). A C3 convertase produz clivagem exponencial do C3 (*loop* de amplificação) e formação da C5 convertase (C3bBb(C3b)_n) [31]. A clivagem do C5 gera o componente C5b, que participa na formação do complexo de ataque à membrana (MAC) C5b9 (figura 2). O MAC induz opsonização, fagocitose e lise da bactéria [32]. Esta reação é controlada na superfície das células hospedeiras normais.

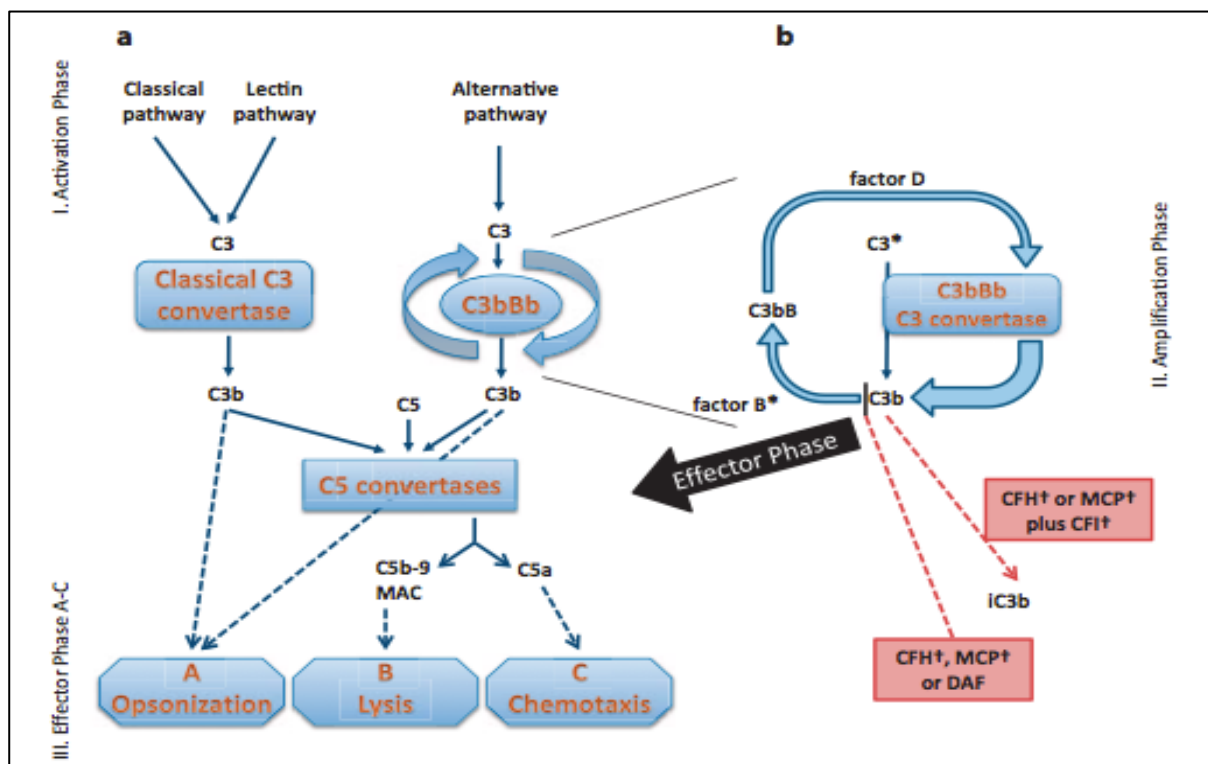


Figura 2 Ativação e regulação complemento. a) As 3 vias do complemento: clássica, da lectina e a alternativa. A formação da C3 convertase (C3bBb) é o elemento crítico na ativação do complemento. As 3 vias têm uma fase efectora comum, que consiste em: A. Opsonização; B. Lise; e C. Quimiotaxia. b) Loop de amplificação. Adaptado de Hirt-Minkowski, P., M. Dickenmann, and J.A. Schifferli, *Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new*. Nephron Clinical practice, 2010. 114(4): p. c219-35.

As proteínas reguladoras do complemento, o FH, FI, a PCM, e a trombomodulina são responsáveis pela proteção das células hospedeiras. Elas cooperam localmente para clivar o C3b e o inativar (iC3b) (figura 3). Mutações nessas proteínas levam a um defeito na proteção das células endoteliais contra a ativação excessiva do complemento [23, 33].

Em conjunto, todas as alterações genéticas do complemento que causam SHU provocam uma amplificação da formação de C3 convertase e, secundariamente, formação de C5 convertase, com clivagem do C5. O subsequente aumento de C5a e MAC danifica as células endoteliais, com exposição da matriz subendotelial, formação de trombos, consumo de plaquetas e dano eritrocitário.

Desde 1974, níveis reduzidos de C3 com concentrações normais de C4 têm sido relatadas em doentes com SHUa, indicando uma ativação seletiva da via alternativa do complemento [8].

9.2 Mutações no complemento e sua desregulação

Mutação no fator H

O FH é uma glicoproteína predominantemente sintetizada no fígado mas também nas células endoteliais, plaquetas e fibroblastos. É composto por 20 unidades homólogas, as proteínas de controle do complemento. As regiões responsáveis pela regulação do sistema do complemento são denominadas N-terminal e C-terminal. A região C-terminal medeia o reconhecimento do hospedeiro e ligação às células [34].

O FH é o regulador mais importante da via alternativa do sistema do complemento. Funciona como cofator na inativação proteolítica do C3b, compete com o FB na ligação ao C3b e acelera a degradação da C3 convertase (figura 3). Regula negativamente a ativação da via alternativa do complemento em estruturas que não possuem outros reguladores, como a membrana basal glomerular, e contribui para a proteção do endotélio quando os reguladores fixos à membrana estão presentes [8, 35].

Já foram documentadas mais de 80 alterações genéticas diferentes no FH em doentes com SHUa. São as mutações mais frequentes e são identificadas em 40 a 45% dos doentes com SHUa familiar e em 10 a 20% dos doentes com SHUa esporádica [8].

As mutações do FH podem resultar em deficiências quantitativas (tipo 1) ou qualitativas (tipo 2) do fator [23]. É detetada uma diminuição dos níveis plasmáticos de C3 em 30 a 50% dos doentes, principalmente nas mutações tipo 1 [23].

A maioria das mutações do FH são heterozigóticas e estão localizadas na região C-terminal. As mutações homozigóticas do FH são raras e mais graves, com uma progressão rápida para insuficiência renal estágio 5 [36]. Esses doentes têm níveis plasmáticos de FH e de C3 muito baixos [23]. As mutações C-terminal causam um controle ineficaz sobre a ativação do complemento na vasculatura glomerular [37, 38].

Anticorpos anti-fator H

Auto-anticorpos anti-FH são responsáveis por 10% dos casos de SHUa [39, 40].

O mecanismo implicado na autoimunização não foi ainda totalmente esclarecido. Os anticorpos ligam-se à região C-terminal do FH e, inicialmente, formam imunocomplexos com o fator, resultando na sua neutralização completa. Há subsequente lesão das células endoteliais e desenvolvimento da síndrome [41]. O anticorpo mais comumente encontrado é a imunoglobulina G (IgG) [42].

O nível plasmático de C3 está diminuído em 40 a 60% dos doentes com anticorpos anti-FH. A diminuição é mais acentuada nos doentes com altas titulações de IgG anti-FH [23, 43].

Mutações na proteína cofator de membrana

PCM é uma glicoproteína de membrana presente na superfície de todas as células do corpo humano, com exceção dos eritrócitos. É um dos reguladores intrínsecos do sistema do complemento e a sua função é proteger as células, servindo como cofator para a clivagem do C3b mediada pelo FI, que está presente nos tecidos do hospedeiro (figura 3) [10]. A PCM é essencial na prevenção da ativação do C3 no endotélio glomerular [8]. As mutações na PCM são responsáveis por cerca de 10% dos casos de SHUa [10].

A maioria dos doentes tem um decréscimo na expressão da PCM nos leucócitos periféricos (granulócitos e células mononucleares). Essa alteração pode ser medida e usada como exame complementar de diagnóstico para a identificação de doentes com essa mutação [23].

Doentes com SHUa causada por mutações na PCM têm um bom prognóstico. Cerca de 80% recuperam a função renal, sem necessidade de diálise [44].

Mutações no fator I

O FI promove a infra-regulação da via alternativa do sistema do complemento ao clivar o C3b na presença dos seus cofatores (figura 3) [45].

Todas as mutações atualmente descritas são heterozigóticas [10]. Aproximadamente 50% das mutações causam alterações quantitativas do FI, com diminuição dos seus níveis plasmáticos, enquanto as outras causam alterações qualitativas [8, 23]. O nível plasmático de C3 está diminuído em 20 a 30% dos doentes [23].

As mutações do FI são responsáveis por 4 a 10% dos casos de SHUa e, nesse grupo, 60% dos doentes desenvolvem insuficiência renal em estágio 5 [8].

Mutações no FB e no C3

As mutações no FB e no C3 resultam em alterações com ganho de função.

As mutações no FB são raras, responsáveis por 1 a 4% dos casos de SHUa [23]. Causam uma ativação permanente da via alternativa do complemento. O FB mutado liga-se excessivamente ao C3b e estabiliza e estimula a atividade da C3 convertase, que fica resistente à

inativação pelo FH (figura 3). Há um aumento da formação do MAC e deposição de fragmentos de C3 na superfície das células endoteliais [23, 31].

As mutações do C3 são responsáveis por 2 a 10% dos casos de SHUa. Causam um defeito na capacidade de ligação do C3 à PCM. São mutações com ganho indireto de função porque aumentam a capacidade de ligação do FB ao C3b, com conseqüente aumento da formação da C3 convertase. Os níveis de C3 são baixos em 70 a 80% dos doentes [23].

Mutações na trombomodulina

A trombomodulina é uma glicoproteína transmembrana que facilita a inativação do complemento pelo FI na presença do FH (figura 3) [46].

Cerca de 5% dos doentes com SHUa têm mutações heterozigóticas no gene THBD, que codifica a trombomodulina. As células com trombomodulina mutante têm uma menor capacidade de degradar o C3b e de gerar o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina, que cliva o C3a e o C5a [46]. Os níveis de C3 estão diminuídos em cerca de 50% dos doentes [23].

Mutações combinadas

Cerca de 12% dos doentes com SHUa têm duas ou mais combinações de mutações, sobretudo mutações do FI com mutações do FH ou da PCM [31, 32, 47].

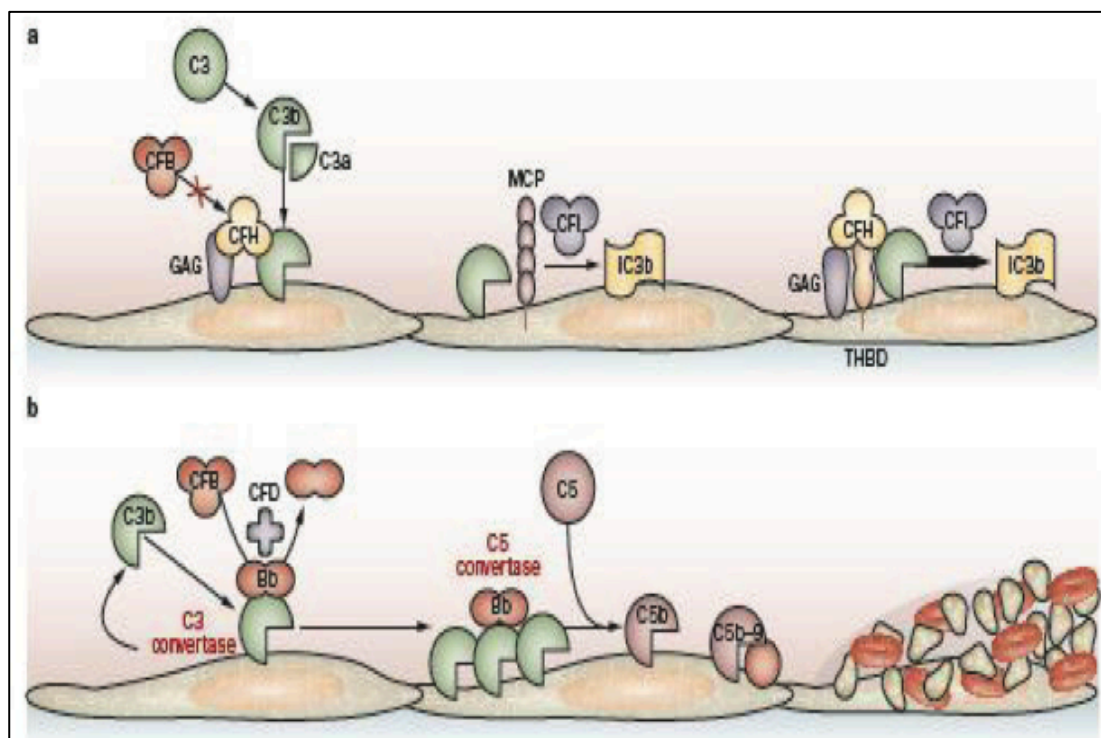


Figura 3 Ativação controlada e descontrolada da via alternativa do complemento. a) Função normal das proteínas do complemento. b) Ativação desregulada da via alternativa do complemento. A lesão resultante e a ativação de células endoteliais inicia o processo de microangiopatia trombótica. MCP: proteína cofator de membrana; THBD: trombomodulina. Adaptado de Loirat, C. and V. Fremeaux-Bacchi, *Atypical hemolytic uremic syndrome*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2011. **6**: p. 30.

10. SHUa e mutações na diacilglicerol quinase - ϵ

Um estudo conduzido por Lemaire et al, cujos resultados foram publicados em 2013, concluiu que mutações recessivas no gene que codifica a DGKE são responsáveis pelo desenvolvimento de SHUa em alguns grupos de doentes. Essas mutações não estão associadas a ativação anormal do sistema do complemento e são, até ao momento, a única outra causa patofisiológica identificada da síndrome [15].

A DGKE é uma quinase que catalisa a fosforilação do diacilglicerol (DAG) em ácido fosfatídico. Assim, a DGKE inativa a sinalização pelo DAG, que na sua maioria está acoplado ao ácido araquidónico (AADAG). A perda de função da DGKE causa um aumento na sinalização através das moléculas de AADAG e um aumento da atividade da proteína quinase C (PKC) [48].

A DGKE é expressa nas células endoteliais, plaquetas e podócitos [15, 49]. O mecanismo pelo qual a sua mutação causa lesão ainda não foi totalmente esclarecido. A explicação aceita é que a perda de função da DGKE, com consequente sinalização excessiva da via do DAG em qualquer uma das células que expressam DGKE, ativa mecanismos pró-trombóticos. O aumento da ativação da PKC nas células endoteliais causa regulação positiva de fatores pró-trombóticos, como o fator de Von Willebrand, o inibidor do ativador do plasminogénio e o fator tecidual, e regulação negativa da via de sinalização do receptor 2 do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR-2), que é uma via protetora [48]. Além disso, PKC altera a função podocitária e estimula a ativação das plaquetas que estão em circulação.

Os doentes afetados desenvolvem a SHUa cedo, tipicamente antes do primeiro ano de idade. Têm hipertensão, hematuria e proteinúria persistentes e têm múltiplos episódios de recorrência da síndrome. Geralmente progridem para insuficiência renal estágio 5 durante a segunda década de vida [15].

As mutações na DGKE foram identificadas em 27% dos casos de SHUa com apresentação antes do primeiro ano de vida e em 50% dos casos de SHUa familiar nesse grupo etário [15].

11. Diagnóstico diferencial

SHU-ECTS e a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) são os principais diagnósticos diferenciais a considerar nos doentes com SHUa.

O primeiro passo é identificar que o doente tem uma MAT. De seguida deve-se realizar um exame minucioso com o intuito de detetar atingimento de sistemas orgânicos, principalmente neurológico, renal e gastrointestinal (figura 4). Os rins são mais afetados na SHUa, o SNC é o mais afetado na PTT e a SHU-ECTS cursa com alterações gastrointestinais [50].

Para fazer o diagnóstico diferencial da SHU-ECTS em relação às outras duas patologias deve ser realizada uma colheita de fezes ou um esfregaço retal para a execução da técnica de reação em cadeia de polimerase e/ou culturas das fezes ou coprocultura [51]. Apesar de episódios de diarreia sanguinolenta serem um sintoma clássico de SHU-ECTS, cerca de um terço dos casos de SHUa manifestam-se com diarreia e esse sintoma também não é incomum na PTT. Portanto, visto que os sintomas não são suficientes para fazer o diagnóstico, os exames às fezes permitem detetar se o doente tem uma infeção gastrointestinal por ECTS e confirmar o diagnóstico de SHU-ECTS.

A ADAMTS13 é a enzima proteolítica responsável por clivar o fator de Von Willebrand em multímeros. Na PTT essa enzima está diminuída [52]. Como tal, a medição da atividade da ADAMTS13 é importante para o diagnóstico diferencial entre SHUa e PTT [53]. Se a atividade da ADAMTS13 for inferior a 10%, é estabelecido o diagnóstico de PTT. Se a atividade da ADAMTS13 for superior a 10%, exclui-se a PTT e é estabelecido o diagnóstico de SHUa (figura 4) [54-56].

Esse modelo permite efetuar o diagnóstico com um grau elevado de confiança.

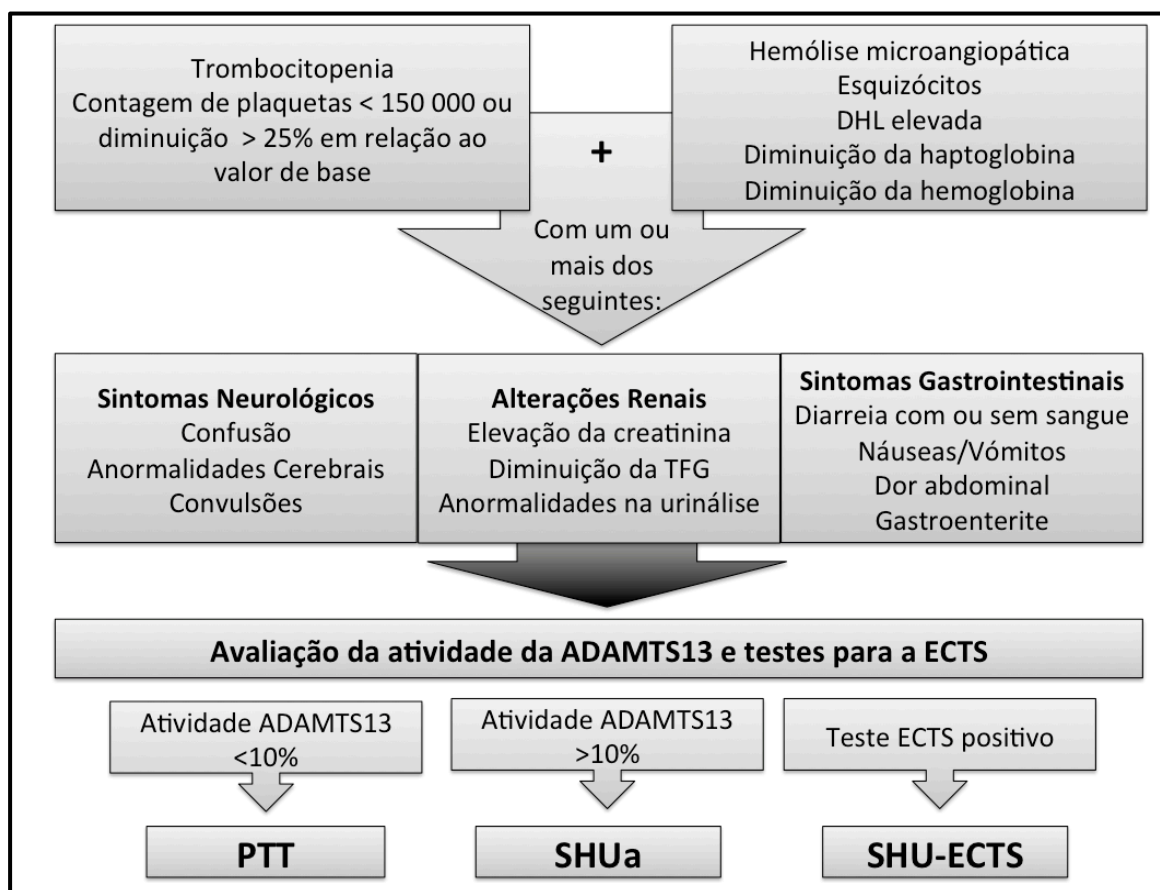


Figura 4 O diagnóstico de MAT requer alguns sinais laboratoriais, acoplados com evidência de envolvimento de pelo menos um órgão alvo. Três sistemas orgânicos são ilustrados aqui, mas todos os tecidos podem ser lesados, com manifestações relacionadas com microtrombose e isquemia. ECTS - Escherichia Coli produtora de toxina shiga; TFG – taxa de filtração glomerular. Adaptado de Laurence, J., *Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis*. Clinical advances in hematology & oncology, 2012. 10(10 Suppl 17): p. 1-12.

Após o diagnóstico ou quando há uma forte suspeita que o doente tem SHUa deve ser efetuada uma análise ao sistema complemento. Utilizando uma amostra sanguínea obtida antes do início do tratamento, deve-se medir os níveis séricos de C3, C4, FH e FI e de seguida fazer uma análise genética. As mutações no FH, FI, PCM, C3 e FB estão frequentemente associadas a níveis baixos de C3, no entanto valores normais de C3 não excluem a presença de uma mutação ou de auto anticorpos contra o sistema complemento [10].

12. Tratamento

Os doentes com SHUa têm um prognóstico precário. À apresentação, a taxa de mortalidade é elevada e os doentes não podem esperar pelo resultado dos testes genéticos que determinam qual a mutação específica responsável pela síndrome para iniciar o tratamento [4]. O tratamento deve ser iniciado empiricamente quando é estabelecido um diagnóstico clínico ou quando há uma forte suspeita que o doente tem SHUa.

O tratamento alicerça-se em duas vertentes: o tratamento de suporte e o tratamento específico. O primeiro é focado em manter a homeostasia de fluidos, eletrólitos e ácido-base, tensão arterial controlada e terapêutica dialítica se necessária [13]. O uso de plasmaterapia e de eculizumab constituem o tratamento específico. Nos doentes com insuficiência renal estágio 5 o transplante renal e o transplante combinado de rim e fígado constituem uma terceira fase terapêutica.

12.1. Plasmaterapia

Plasmaterapia era o tratamento de escolha na era pré-eculizumab e atualmente continua a ser uma modalidade terapêutica muito importante [22]. Os protocolos indicam que a plasmaterapia deve ser iniciada dentro de 24 horas após o diagnóstico clínico de SHUa [57].

Plasmaterapia consiste na infusão de plasma fresco congelado (PFC) ou na plasmaferese, com restituição do défice de volume com PFC. O PFC, previamente sujeito a uma inativação viral e a uma redução de patogénios, produz quantidades normais dos fatores do complemento, nomeadamente o FH, FI, FB e o C3, mas não contém PCM e trombomodulina, duas proteínas transmembrana não circulantes [58]. A plasmaferese é capaz de remover os fatores mutantes, os anticorpos anti-fator H e outros fatores desencadeadores de disfunção endotelial e plaquetária, como citocinas, e restituir o volume e os valores normais dos fatores com PFC. A plasmaferese previne a ocorrência de excesso de volume, uma complicação associada à infusão de PFC, prevenindo secundariamente a ocorrência de insuficiência cardíaca e hiperproteinemia [23].

Nos doentes com mutação no FH, a plasmaterapia normaliza os valores do fator e é capaz de induzir remissão do quadro clínico. De modo geral, a plasmaterapia consegue induzir remissão

completa ou parcial (definida como normalização dos parâmetros hematológicos apesar de sequelas renais) em cerca de 60% dos doentes com mutação no FH [8]. No entanto, doentes portadores dessa mutação ficam dependentes da plasmaterapia, e a longo prazo podem deixar de responder ao tratamento. A plasmaferese revelou-se mais eficaz que apenas a infusão de plasma para a remissão e prevenção de recorrências.

Nos doentes com anticorpos anti-FH, a plasmaferese é uma opção terapêutica eficiente, porque remove os anticorpos da circulação. No entanto, o seu efeito é apenas temporário. A combinação da plasmaferese com fármacos imunossupressores (prednisona e pulsos de ciclofosfamida) e/ou rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) revelou ser mais eficaz [39, 59, 60]. Essa combinação alcança uma taxa de sobrevivência, sem recurso a diálise, de cerca de 60 a 70% [8, 41].

Doentes com mutação no FI apresentam resposta parcial à plasmaterapia, a remissão ocorre em cerca de 30 a 40% dos doentes.

Doentes com mutação na PCM não respondem à plasmaterapia. A PCM é uma proteína transmembrana e, portanto, não é repostada com esse tratamento [4].

Trinta por cento dos doentes com mutação no FB e 50% dos doentes com mutação no C3 respondem ao tratamento com plasmaterapia, nomeadamente à plasmaferese. No entanto necessitam de ciclos mais frequentes para remover o FB e o C3 hiperfuncionantes [8].

Quando o eculizumab não está disponível, a plasmaterapia deve ser iniciada empiricamente. A primeira opção geralmente é a plasmaferese, com permutação de 60 a 75ml/kg de plasma por sessão. Se o doente não tiver edemas, hipertensão ou sintomas de insuficiência cardíaca, pode-se tratar com infusão de PFC, 10 a 20ml/kg [23]. Esse tratamento pode ser o suficiente para obter sucesso terapêutico em alguns doentes.

No Centro Hospitalar do Porto, uma criança de 5 anos admitida por um episódio de recorrência de SHUa causado por uma mutação heterozigótica num gene codificador do FH foi tratada com infusão de PFC, com sucesso terapêutico. Na fase aguda foi tratada com infusão de 10 ml/kg de PFC duas vezes por dia durante duas semanas, reduzindo para uma vez por dia na terceira semana. Após a alta foi mantida a infusão de PFC, num esquema de 10ml/kg, três vezes na primeira semana, reduzindo para uma infusão de 3 em 3 semanas durante 6 meses. À data da última observação todos os parâmetros analíticos estavam normais, sem nenhum episódio posterior de recorrência da síndrome [61].

A plasmaterapia deve ser mantida até melhoria clínica e analítica. Quando a hemólise e a lesão renal persistem por mais de 3 a 5 dias, a síndrome é classificada como não controlada e tem indicação para manter plasmaferese diária. No entanto, o indicado é iniciar tratamento imediato com eculizumab [23].

12.2. Eculizumab

O Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a via terminal do complemento. O fármaco forma uma ligação de alta afinidade com o C5 e bloqueia a formação de C5a e do MAC (C5b-9) [62]. Previamente usado no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, é o único inibidor do complemento aprovado para uso na SHUa [63].

A eficácia e segurança do eculizumab foram avaliadas em ensaios clínicos, que permitiram concluir que o seu uso é altamente eficaz no tratamento da SHUa [14, 64-67].

O uso prolongado do eculizumab e o início precoce do tratamento está associado a maior benefício clínico. Ao inibir a via terminal do sistema do complemento, o eculizumab inibe a MAT e melhora significativamente a plaquetometria, estando associado a uma recuperação importante da função renal em todos os grupos de doentes com SHUa [63, 68, 69]. Mesmo em doentes com insuficiência renal crónica que estavam estáveis com o tratamento com plasmaterapia, o início do tratamento com eculizumab melhorou a função renal [70-72].

O eculizumab é atualmente proposto como tratamento de primeira linha para os doentes com SHUa. No entanto, o seu uso deve ser ponderado e determinado com base no julgamento clínico à apresentação.

Em adultos com crises prévias de SHUa ou que têm uma recorrência pós-transplante renal, admite-se que o eculizumab seja o tratamento de primeira linha. No entanto, em adultos que apresentam a clínica de SHUa pela primeira vez, justifica-se o tratamento inicial com plasmaterapia enquanto se realiza uma investigação para determinar com certeza o diagnóstico e excluir causas secundárias de SHU (figura 5) [63]. Se o tratamento com plasmaterapia não normalizar a contagem de plaquetas e o valor da DHL, reduzir o valor de creatinina plasmática em 25% ou se houver uma recorrência após diminuição do número de sessões diárias de plasmaterapia, num doente com atividade normal de ADAMTS13, a plasmaterapia deve ser descontinuada e deve-se iniciar de imediato o tratamento com eculizumab [63]. Esses critérios foram usados no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, no caso de uma doente com SHUa causada por mutações no FI e no C3. Aquando do diagnóstico já havia sido tratada com 79 ciclos de plasmaferese, pulsos de corticosteroides, rituximab e ciclofosfamida, tinha os marcadores de função renal alterados mas estáveis e plaquetometria normal. No entanto, a DHL continuava elevada e tinha proteinúria persistente. Iniciou de imediato tratamento com eculizumab, tendo alcançado remissão hematológica total dois dias após o início do tratamento e permanecido assintomática aos 6 meses, com melhoria significativa da função renal [73].

A plasmaferese deve ser descontinuada quando se inicia o tratamento com eculizumab porque o procedimento remove o fármaco.

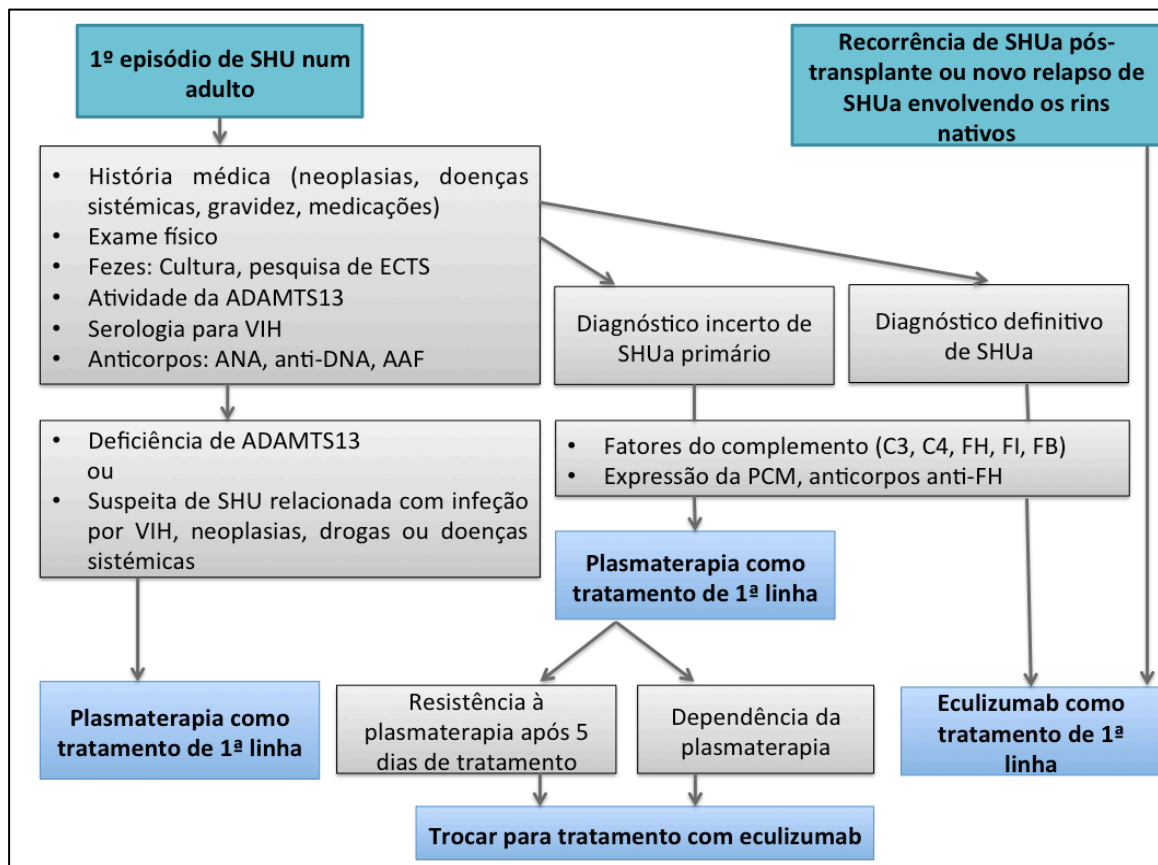


Figura 5 Algoritmo de diagnóstico e tratamento da SHUa. Adaptado de Zuber, J., et al., *Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies*. Nature reviews, 2012. 8(11): p. 643-57.

A inibição da via terminal do complemento causada pelo eculizumab aumenta o risco de infecção por microrganismos bacterianos capsulados, particularmente pela *Neisseria meningitidis* [74]. Por isso, todos doentes devem ser vacinados com a vacina meningocócica antes de iniciar o tratamento com eculizumab e, caso não seja possível aguardar tempo suficiente para haver resposta imune, devem fazer profilaxia antibiótica durante 14 dias [1]. No entanto, nenhuma vacina protege contra o serótipo B. É, portanto, necessário alertar e vigiar os doentes em relação aos sintomas de uma possível infecção e, em caso de suspeita, é necessário investigar e iniciar de imediato antibioterapia [74]. Por isso, além da vacinação, a profilaxia antibiótica a longo prazo deve ser ponderada [75]. Em alguns países, como a França, é preconizado o uso de antibioterapia profilática permanente durante o tratamento com eculizumab [23]. Adicionalmente, também é recomendada a vacinação antipneumocócica e contra o *Haemophilus influenzae* antes do início do tratamento [1].

Em 2011 a *European Medicines Agency* e a *Food and Drug Administration* aprovaram o uso do eculizumab para tratamento continuado em doentes com SHUa [76]. Como a história natural da doença varia conforme a mutação genética subjacente a duração do tratamento deve ser adaptada. Até à data, tratamento continuado parece ser apropriado em doentes com mutações associadas a um pior prognóstico, como é o caso das mutações do FH e das mutações com ganho de função do C3 e FB [76]. No entanto, a duração apropriada do tratamento continua por

definir. Ainda não foram esclarecidos quais os critérios que determinam quando se pode terminar a administração de eculizumab, sem que o doente fique susceptível a um elevado risco de recorrência.

O eculizumab tem um início de ação rápido. Verifica-se uma redução significativa da atividade do complemento 1 hora após o início do tratamento [64]. As doses indicadas para o tratamento da SHUa são 30% mais altas do que as usadas na hemoglobinúria paroxística noturna. A dose inicial recomendada para adultos é de 900 mg, por infusão intravenosa durante 30 minutos, uma vez por semana, durante 4 semanas. Após esse intervalo a dose deve ser aumentada para 1200 mg e administrada de 14 em 14 dias. Mantém-se esse esquema para tratamento de manutenção a longo prazo [23, 73]. Com essas doses asseguram-se níveis circulantes do fármaco superiores a 35 µg/mL, o suficiente para manter um bloqueio eficaz da via terminal do complemento [23].

O eculizumab é um fármaco que confere um importante encargo económico aos serviços de saúde. Um frasco de 300mg de eculizumab custa cerca de 4,600€. Num adulto, um ano de tratamento pode custar 460,000€ [76].

12.3. Transplante renal

Teoricamente, todos os doentes com SHUa com insuficiência renal estágio 5 são candidatos a transplante renal. No entanto, o risco de recorrência da SHUa após transplante renal é de 50% e o risco de perda do enxerto na recorrência é de 80 a 90% [23, 77, 78].

A identificação da mutação subjacente é muito importante para determinar o prognóstico [79, 80]. O risco de recorrência em doentes com mutação no FH é de 75 a 90%, de 45 a 80% em doentes com mutação no FI e 40 a 70% em doentes com mutação no C3 [81]. Foram também documentadas recorrências em doentes com mutação no FB e na trombomodulina. Os doentes com mutações na PCM têm um baixo risco de recorrência após transplante, explicado pelo facto de o rim transplantado repor a PCM não mutada, que está presente no seu endotélio [4, 82]. O risco de recorrência após transplante em doentes com anticorpos anti-FH está diretamente relacionado com o título de anticorpos circulantes à data da transplantação. Quanto mais alto for, maior a probabilidade de recorrência. A redução dos anticorpos, através da plasmaferese, aumenta a probabilidade de sucesso [43].

Ciclos intensivos de plasmaterapia peri-operatória, nomeadamente a plasmaferese, são indicados para a maioria dos candidatos a transplante e estão associados a um melhor prognóstico, com diminuição da recorrência da síndrome [80, 83].

Estão documentadas recorrências em doentes nos quais não se detetou nenhuma mutação ou anticorpos anti-FH [23].

A recorrência após transplante pode manifestar-se com proteinúria na faixa nefrótica e deterioração progressiva do enxerto, com ou sem a hemólise e a trombocitopenia típicas da clínica da SHUa. A biópsia do enxerto geralmente revela lesões de MAT [23].

O eculizumab é um fármaco chave na prevenção de recorrências após transplante renal e como terapia de resgate no caso de recorrência [13, 68, 83-87].

A doação de rim por um parente vivo é contraindicada para doentes com mutações no FH, FI, FB, C3 e trombomodulina. Nos doentes com mutação na PCM ou com SHUa idiopático esta questão é debatível. Devido à penetrância incompleta da SHUa, aos polimorfismos dos genes do complemento e à possível variabilidade genética dentro de membros de uma família, é impossível aferir com 100% de certeza que um dador da mesma família que o doente não irá desenvolver SHUa mais tarde [23, 88].

O doentes com mutações na DGKE não respondem aos tratamentos anti-complemento, como o eculizumab e a plasmaterapia. Lemaire et al. documentaram o caso de três doentes com mutação autossômica recessiva da DGKE que foram submetidos a transplante renal com rim de dador cadáver. Dois enxertos sobreviveram até à última observação e um falhou devido a rejeição crónica. No entanto, não houve nenhuma recorrência da síndrome. Com base nesses resultados, aferiu que a transplantação renal parece ser eficaz no tratamento desses doentes [15].

12.4. Transplante combinado de rim e fígado

O FH, FI, FB e o C3 são sintetizados no fígado. Como tal, o transplante combinado de rim e fígado foi proposto como opção terapêutica nos doentes com SHUa causado por essas mutações.

Os doentes com uma mutação no FH ou FI e com insuficiência renal estágio 5 devem ser considerados para transplante combinado de rim e fígado devido ao elevado risco de perda do enxerto renal quando são submetidos a transplantação de rim isolada. O fígado transplantado produz fatores do complemento normais, diminuindo o risco de recorrência da síndrome. O transplante de fígado isolado deve ser considerado em doentes com mutação no FH ou FI que recuperaram a função renal nos rins nativos após um ou mais episódios de SHUa [89].

Para doentes com mutação no C3 ou no FB esta modalidade de transplante ainda não é recomendada. Apesar do C3 ser principalmente sintetizado no fígado, há a possibilidade de uma produção extra-hepática de proteína mutante que pode ser suficiente para causar recorrência após o transplante. Os doentes com mutação no FB apresentam um fenótipo clínico caracterizado por uma maior incidência de doença cardiovascular e fenómenos vasoativos, que aumentam o risco cirúrgico da transplantação [90].

Têm sido descritos bons resultados quando a cirurgia é associada a ciclos intensivos de plasmaterapia [89]. Com a adição peri-operatória de injeções de eculizumab verificou-se uma redução na incidência de trombose nos enxertos [91].

O recurso ao transplante combinado de rim e fígado diminuiu após a introdução do tratamento com eculizumab, devido ao fato de este ser eficaz em prevenir e tratar as recorrências de SHUa após transplante isolado de rim [92].

13. Conclusão

A SHUa é uma doença grave, multifatorial, com um importante componente genético. Está associada a mutações com perda e ganho de função em genes que codificam proteínas reguladoras e ativadores da via alternativa do complemento e mais recentemente a mutações da DGKE. Polimorfismos genéticos, fatores ambientais, fármacos e doenças sistêmicas também estão envolvidos na patogênese da síndrome.

Uma avaliação sistemática e global dos doentes é essencial para identificar os critérios de diagnóstico da SHUa e fazer um diagnóstico diferencial eficiente com outras microangiopatias. A análise do perfil do complemento, serologia e pesquisa de mutações genéticas são fundamentais.

O atual tratamento de primeira linha é o eculizumab, um inibidor da via alternativa do complemento. O fármaco demonstrou impacto clínico nos episódios agudos, na recuperação da função renal e no sucesso da transplantação. A plasmaterapia continua a ser um tratamento muito importante, eficaz na estabilização dos doentes na fase aguda e, em alguns casos, suficiente para manter o doente estável, sem recorrências da síndrome a longo prazo.

No futuro, prevê-se que novos fármacos inibidores do complemento melhorem ainda mais o prognóstico da SHUa.

14. Bibliografia

1. Nester, C. and C. Thomas, *Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012(December 8, 2012): p. 9.
2. Meri, S., *Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy.* Eur J Intern Med, 2013. **24**(6): p. 496-502.
3. Gasser, C., et al., *[Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia].* Schweiz Med Wochenschr, 1955. **85**(38-39): p. 905-9.
4. Westra, D., et al., *A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome.* Neth J Med, 2012. **70**(3): p. 121-129.
5. Frank, C., et al., *Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany.* N Engl J Med, 2011. **365**(19): p. 1771-1780.
6. Nickavar, A. and K. Sotoudeh, *Assesment, treatment and prevention of atypical hemolytic uremic syndrome.* Int J Prev Med, 2013. **4**(1): p. 6-14.
7. Noris, M., F. Mescia, and G. Remuzzi, *STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation.* Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(11): p. 622-33.
8. Noris, M. and G. Remuzzi, *Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.* N Eng J Med, 2009. **361**(17): p. 1676-1687.
9. Sethi, S. and F.C. Fervenza, *Pathology of Renal Diseases Associated with Dysfunction of the Alternative Pathway of Complement: C3 Glomerulopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS).* Semin Thromb Hemost, 2014.
10. Kavanagh, D., T.H. Goodship, and A. Richards, *Atypical hemolytic uremic syndrome.* Semin Nephrol, 2013. **33**(6): p. 508-30.
11. Nayer, A. and A. Asif, *Atypical hemolytic-uremic syndrome: the interplay between complements and the coagulation system.* Iran J Kidney Dis, 2013. **7**(5): p. 340-5.
12. Mehta, K., et al., *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Membranoproliferative Glomerulonephritis.* Indian pediatrics, 2013. **50**(8): p. 793-794.
13. Bu, F., et al., *Familial atypical hemolytic uremic syndrome: a review of its genetic and clinical aspects.* Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 370426.
14. Scully, M. and T. Goodship, *How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome.* Br J Haematol, 2014.
15. Lemaire, M., et al., *Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome.* Nat Genet, 2013. **45**(5): p. 531-6.
16. Sullivan, M., et al., *Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome.* Ann Hum Genet, 2010. **74**(1): p. 17-26.

17. Kavanagh, D. and T.H. Goodship, *Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. **2011**: p. 15-20.
18. Bresin, E., et al., *Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(3): p. 475-486.
19. Song, J.Y., M.H. Nahm, and M.A. Moseley, *Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance*. J Korean Med Sci, 2013. **28**(1): p. 4-15.
20. Goodship, T.H. and D. Kavanagh, *Pulling the trigger in atypical hemolytic uremic syndrome: the role of pregnancy*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(5): p. 731-732.
21. Smyth, A., M. Radovic, and V.D. Garovic, *Women, kidney disease, and pregnancy*. Adv Chronic Kidney Dis, 2013. **20**(5): p. 402-10.
22. Taylor, C.M., et al., *Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom*. Br J Haematol, 2010. **148**(1): p. 37-47.
23. Loirat, C. and V. Fremeaux-Bacchi, *Atypical hemolytic uremic syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 30.
24. Sawai, T., et al., *Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese society of nephrology and the Japan pediatric society*. Clin Exp Nephrol, 2013.
25. Noris, M. and G. Remuzzi, *Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome*. Nat Rev Nephrol, 2014.
26. Noris, M., et al., *Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1844-1859.
27. Nayer, A. and A. Asif, *Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Clinical Review*. Am J Ther, 2014.
28. Walport, M.J., *Complement*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1058-1066.
29. Zipfel, P.F. and C. Skerka, *Complement regulators and inhibitory proteins*. Nat Rev Immunol, 2009. **9**(10): p. 729-740.
30. Ricklin, D., et al., *Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis*. Nat Immunol, 2010. **11**(9): p. 785-97.
31. Hirt-Minkowski, P., M. Dickenmann, and J.A. Schifferli, *Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new*. Nephron Clin Pract, 2010. **114**(4): p. c219-35.
32. Maga, T.K., et al., *Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Hum Mutat, 2010. **31**(6): p. E1445-E1460.

33. Holers, V.M., *The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases*. Immunol Rev, 2008. **223**: p. 300-16.
34. Stahl, A.L., et al., *Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation*. Blood, 2008. **111**(11): p. 5307-15.
35. Makou, E., A.P. Herbert, and P.N. Barlow, *Functional anatomy of complement factor H*. Biochemistry, 2013. **52**(23): p. 3949-62.
36. Sethi, S., et al., *Hemolytic uremic syndrome due to homozygous factor H deficiency*. Clin Exp Nephrol, 2009. **13**(5): p. 526-530.
37. Wong, E.K., T.H. Goodship, and D. Kavanagh, *Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS)*. Mol Immunol, 2013. **56**(3): p. 199-212.
38. Licht, C., et al., *Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS*. Blood, 2009. **114**(20): p. 4538-45.
39. Loirat, C. and V. Fremeaux-Bacchi, *Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: the earlier diagnosed and treated, the better*. Kidney Int, 2014. **85**(5): p. 1019-1022.
40. Moore, I., et al., *Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Blood, 2010. **115**(2): p. 379-87.
41. Sana, G., et al., *Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(1): p. 75-83.
42. Dragon-Durey, M.A., et al., *Anti-factor H autoantibodies assay*. Methods Mol Biol, 2014. **1100**: p. 249-56.
43. Dragon-Durey, M.A., S.K. Sethi, and A.e.a. Bagga, *Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(12): p. 2180-2187.
44. Yasuda, K., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome with MCP mutations preceded by respiratory infection*. CEN Case Rep, 2013. **2**(1): p. 34-37.
45. Bienaime, F., et al., *Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome*. Kidney Int, 2009. **77**(4): p. 339-349.
46. Delvaeye, M., et al., *Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2009. **361**(4): p. 345-57.
47. Bresin, E., et al., *Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(3): p. 475-486.
48. Quaggin, S.E., *DGKE and atypical HUS*. Nat Genet, 2013. **45**(5): p. 475-6.

49. Ozaltin, F., et al., *DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(3): p. 377-84.
50. Fogo, A., et al., *Thrombotic Microangiopathies*, in *Fundamentals of Renal Pathology*. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 135-142.
51. Laurence, J., *Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis*. Clin Adv Hematol Oncol, 2012. **10**(10 Suppl 17): p. 1-12.
52. Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 323-35.
53. Tsai, H.M., *Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome*. Am J Med, 2013. **126**(3): p. 200-9.
54. Tsai, H.M., *Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Int J Hematol, 2010. **91**(1): p. 1-19.
55. Cataland, S.R., et al., *Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP*. Blood, 2014.
56. Cataland, S.R. and H.M. Wu, *How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Blood, 2014.
57. Ariceta, G., et al., *Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(4): p. 687-96.
58. Loirat, C., et al., *Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome*. Semin Thromb Hemost, 2010. **36**(6): p. 673-81.
59. Boyer, O., et al., *Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(5): p. 923-7.
60. Uslu-Gokceoglu, A., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome due to factor H autoantibody*. Turk J Pediatr, 2013. **55**(1): p. 86-9.
61. Araújo, L., et al., *Atypical haemolytic-uraemic syndrome caused by factor H mutation: case report and new management strategies in children*. Port J Nephrol Hypert, 2012. **26**(1): p. 61-65.
62. Gruppo RA, R.R., *Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2009. **360**: p. 544-546.
63. Zuber, J., et al., *Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies*. Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(11): p. 643-57.
64. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2169-81.

65. Fakhouri, F., et al., *Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(1): p. 40-8.
66. Rathbone, J., et al., *A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS)*. BMJ Open, 2013. **3**(11).
67. Fakhouri, F. and V. Fremeaux-Bacchi, *Thrombotic microangiopathy: eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome: what next?* Nat Rev Nephrol, 2013. **9**(9): p. 495-6.
68. Wong, E.K., T.H. Goodship, and D. Kavanagh, *Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS)*. Mol Immunol, 2013. **56**(3): p. 199-212.
69. Keating, G., *Eculizumab: a guide to its use in atypical haemolytic uraemic syndrome*. Drugs & Therapy Perspectives, 2014. **30**(5): p. 166-172.
70. Tschumi, S., et al., *Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(11): p. 2085-8.
71. Davin, J.C., et al., *Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(4): p. 708-11.
72. Chatelet, V., et al., *Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome*. Am J Transplant, 2009. **9**(11): p. 2644-5.
73. Ferreira, E., et al., *Successful treatment of atypical hemolytic uremic syndrome secondary to mutations in complement factors I and C3 with eculizumab*. XXVIII Congresso Português de Nefrologia, 2014.
74. Ram, S., L.A. Lewis, and P.A. Rice, *Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(4): p. 740-80.
75. Bouts, A., et al., *Insufficient protection by Neisseria meningitidis vaccination alone during eculizumab therapy*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(10): p. 1919-20.
76. Zuber, J., et al., *Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation*. Am J Transplant, 2012. **12**(12): p. 3337-54.
77. Noris, M. and G. Remuzzi, *Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation*. Am J Transplant, 2010. **10**(7): p. 1517-23.
78. Zuber, J., et al., *New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome*. Nat Rev Nephrol, 2011. **7**(1): p. 23-35.
79. Chua, S., G. Wong, and W.H. Lim, *The importance of genetic mutation screening to determine retransplantation following failed kidney allograft from recurrent atypical haemolytic ureamic syndrome*. BMJ Case Rep, 2014. **2014**.

80. Le Quintrec, M., et al., *Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome*. Am J Transplant, 2013. **13**(3): p. 663-75.
81. Riedl, M., et al., *Actual and future strategies for transplantation in atypical HUS associated with mutations in factor H*. Pediatr Transplant, 2011. **15**(3): p. 225-8.
82. Loirat, C. and V. Fremeaux-Bacchi, *Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation*. Pediatr Transplant, 2008. **12**(6): p. 619-29.
83. Nester, C., et al., *Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(6): p. 1488-94.
84. Noris, M. and G. Remuzzi, *Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013. **22**(6): p. 704-12.
85. Zuber, J., et al., *Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation*. Transplant Rev, 2013. **27**(4): p. 117-25.
86. Legendre, C., et al., *Eculizumab in renal transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2013. **27**(3): p. 90-2.
87. Krid, S., et al., *Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein*. Am J Transplant, 2012. **12**(7): p. 1938-44.
88. Niaudet, P., *Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(12): p. 736-43.
89. Saland, J.M., P. Ruggenenti, and G. Remuzzi, *Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(5): p. 940-9.
90. Goicoechea de Jorge, E., et al., *Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2007. **104**(1): p. 240-5.
91. Tran, H., et al., *Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(3): p. 477-80.
92. Saland, J., *Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab?* Pediatr Nephrol, 2014. **29**(3): p. 329-32.

15. Abreviaturas

SHU: Síndrome hemolítica Urémica; SHUa: Síndrome hemolítica Urémica atípica; MAT: Microangiopatia trombótica; SHU-ECTS: Síndrome hemolítica urémica associada a Escherichia Coli produtora de toxina shiga; FH: Fator H; FI: Fator I; PCM: Proteína cofator de membrana; FB: Fator B; DGKE: Diacilglicerol quinase - ϵ ; DAG: Diacilglicerol; HTA: Hipertensão arterial; SNC: Sistema nervoso central; VIH: Vírus da Imunodeficiência humana; MAC: Complexo de ataque à membrana.

16. Agradecimentos

Agradeço à Prof.^a Doutora Luísa Lobato por toda a colaboração e disponibilidade na orientação da minha tese de mestrado.