

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO

PAULO A. RODRIGUES, JOÃO MACHADO, ORLANDO CARDOSO, JOÃO CRUZ,
FERNANDA CARVALHO, MARQUES DA COSTA, RUI PROENÇA
Serviços de Medicina e Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa

RESUMO

Os síndromes de microangiopatia trombótica - Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) e Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) - são caracterizados por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopénia, alterações da função renal, febre e anomalias do sistema nervoso central. Actualmente são considerados como dois extremos de um espectro contínuo designado PTT- SHU. São doenças raras com uma taxa de mortalidade elevada, apesar dos avanços na terapêutica. Os autores descrevem um caso de síndrome hemolítico urémico num adulto jovem em que o curso inicial e a primeira biópsia sugeriam bom prognóstico. Contudo a recaída precoce e o aparecimento de hipertensão arterial grave implicaram um desfecho fatal em 6 meses. A este propósito os autores fazem uma revisão de alguns dos aspectos mais recentes da patogénese e tratamento deste síndrome.

SUMMARY

Hemolytic Uremic Syndrome

The microangiopathic thrombotic syndromes - thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS) - are characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal dysfunction, fever and central nervous system abnormalities. Today they are considered as two extremes of a continuous spectrum named TTP - HUS. The syndrome is an uncommon disease with a high mortality rate, despite treatment. The authors describe a case of hemolytic uremic syndrome in a young adult patient. Initially the clinical course and the first biopsy suggested a favourable prognosis, but the early recurrence with severe hypertension was followed by a fatal outcome 6 months later. Concerning this clinical case, the authors present a review of the most recent aspects of the pathogenesis and treatment of this syndrome.

INTRODUÇÃO

Os síndromes de microangiopatia trombótica (Púrpura Trombótica Trombocitopénica e Síndrome Hemolítico Urémico) são doenças pouco frequentes que têm um evento patológico primário comum - a trombose microvascular - donde resultam manifestações clínicas em muitos aspectos sobreponíveis, distinguindo-se pela dominância de sintomas ou sinais atribuíveis ao envolvimento dum determinado leito microcirculatório.

O primeiro, designado Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), descrito pela primeira vez em 1924

por Moschcowitz em mulheres na terceira ou quarta décadas de vida, é caracterizado por anemia hemolítica grave, com LDH elevada e esquizócitos no sangue periférico, moderada a grave trombocitopénia, muitas vezes com púrpura, febre e proeminência de sinais e sintomas do Sistema Nervoso Central, com envolvimento renal geralmente ligeiro.

O segundo, Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), descrito por Gasser et al em 1955 como entidade distinta compreende a tríade de anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal aguda (IRA) de grau va-

riável e trombocitopénia, e tende a ocorrer com maior frequência nas crianças.

Não estando completamente compreendida a patogénese destas duas doenças, a distinção clínica entre elas não é absoluta, tendendo a ser abordadas como dois extremos do mesmo contínuo com sobreposição variável¹⁻³.

O SHU é mais frequente em crianças, nas quais está entre as causas mais comuns de IRA, geralmente precedida por quadro de gastroenterite, frequentemente sanguinolenta e mais raramente por infecção respiratória superior. Esta forma é designada apresentação típica ou epidémica. Está descrita também uma forma esporádica, atípica, aparentemente com predisposição hereditária, ocorrendo em todas as idades, sem sintomas gastrointestinais prévios, muitas vezes com início insidioso e que tem maior tendência para a recorrência. No adulto o SHU é geralmente idiopático, embora nalguns doentes se possam identificar causas conhecidas subjacentes como puerpério, transplante de medula, terapêutica com mitomicina C ou uso doutras drogas (anticoncepcionais orais, quinino e ciclosporina). Registam-se, ainda, casos de doença tipo SHU nas infecções pelo HIV e Hantavírus (Quadro I).

Quadro I – Causas de Shu

Infeciosas

E. coli 0157:H7

Shigella disenteriae Tipo 1

Pneumococos

Estreptococos

Bacteroides

Pseudomonas

Klebsiella

Corynebacterium

Virus: EBV, HIV, Hanta, Influenza, Myxo, Echo, Coxsackie

Salmonella

Yersinia

Helicobacter

Drogas

Ciclosporina, Mitomicina C, Quinino (Água tônica), Anticoncepcionais, Ticlopidina (?)

Outras Situações

Gravidez e puerpério

Neoplasias (adenocarcinomas do tracto gastrointestinal, pâncreas e próstata)

Transplante (OKT3)

Familiar

A sublinhado estão as causas mais frequentes, a 1ª no Ocidente, a 2ª no Continente Asiático

Descreve-se em seguida um caso de SHU em adulto jovem, que pela sua relativa raridade e evolução, justificam a presente publicação.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 18 anos de idade, raça caucasiana, electricista, admitido pelo Serviço de Urgência do H. Curry Cabral por quadro de instalação súbita de hematúria macroscópica e oligúria acompanhando-se de cefaleias, náuseas, vômitos e dor abdominal epigástrica. Este quadro foi precedido cerca de uma semana antes por febre, mialgias, odinofagia, tosse produtiva com expectoração hemoptóica e episódio de diarreia sem sangue. Negava edema periorbitário ou dos membros inferiores, bem como aumento do volume abdominal. Negava manifestações muco-cutâneas ou artralgias. Não havia história de ingestão de fármacos e neste período não teve perturbações do estado de consciência ou convulsões.

Dos antecedentes pessoais e familiares destacava-se irmão com 20 anos de idade com insuficiência renal crónica (IRC) em programa de hemodiálise.

Antecedentes epidemiológicos: contacto recente com águas estagnadas em obras de construção civil.

Da observação: consciente e orientado; apirético; pulso radial de 44 ppm, rra; tensão arterial (TA)-130/70mmHg; escleróticas subictéricas, sem injeção conjuntival; lesão sugestiva de herpes labial em resolução; ausência de edemas; sem sinais de diátese hemorrágica. Auscultação cardio-pulmonar sem alterações. Abdómen difusamente doloroso nos quadrantes superiores, sem defesa; sem hepatosplenomegália. Exame neurológico (incluindo fundoscopia): sem alterações.

Dos exames laboratoriais do Serviço de Urgência, destacava-se hemoglobina de 13,1 g/dl; glóbulos brancos de 5100/mm³; trombocitopénia de 18000/mm³, com TP de 100%, aPTT de 26 seg e fibrinogénio de 349mg/dl. Ureia e creatinina elevadas (123mg/dl e 2,24mg/dl, respectivamente), com LDH de 2560U/l e bilirrubinémia total de 2,30mg/dl, com directa de 0,05mg/dl. A análise de urina mostrava 4+ de proteínas, 3+ de hemoglobina, algumas células, eritrócitos, leucócitos e muitos cilindros hialino-granulosos. O electrocardiograma demonstrava bradicardia sinusal. Radiografia de tórax sem alterações. A ecografia renal mostrou rins de dimensões normais, contornos regulares e espessura parenquimatosa conservada, mas com aumento difuso da sua ecogenicidade.

Ao fim de três dias de internamento o doente mantinha hematúria macroscópica e oligúria, com queixas de náuseas, vômitos e epigastralgias. A TA manteve-se dentro de valores normais. Não se objectivou febre. Verificou-se agravamento da função renal, (ureia de 317mg/dl e creatinina de 5,7mg/dl) e da trombocitopénia (5000/mm³) e aparecimento de anemia (7,8g/dl de hemoglobina) com características hemolíticas: LDH-

3350 U/l; haptoglobina menor que 43,3mg/dl (normal 50 a 320), Coomb's directo e indirecto negativos e esfregaço de sangue periférico revelando apenas anisocitose. O exame da urina mostrava características semelhantes ao da entrada, com 4+ de proteínas e 3+ de hemoglobina, eritrocitúria e cilindrúria, com proteinúria atingindo os 2,3g nas 24h.

Perante a constelação de anemia hemolítica Coomb's negativa, trombocitopenia e insuficiência renal aguda tornou-se pertinente o diagnóstico de SHU, pelo que se procedeu a Biópsia Renal (BR) ao quarto dia, que revelou importante estase capilar e presença de escassos trombos a nível glomerular e também necrose tubular, confirmando o diagnóstico de SHU. Os esfregaços de sangue periférico, pedidos insistentemente, vieram a revelar a partir do 10º dia raros a raríssimos esquizócitos.

Nos Quadros II e III resumem-se os resultados dos exames complementares efectuados. O estudo etiológico exaustivo realizado foi negativo (Quadro IV).

Quadro II

- Esfregaço de Sangue Periférico (10º dia): raríssimos esquizócitos
- Reticulócitos: 2,5%
- Haptoglobina: 43mg/dl (N: 50-320)
- Estudo da Coagulação: sem alterações
- Mielograma e Biópsia Óssea: celularidade ligeiramente aumentada (incluindo megacariócitos)
- Beta-Tromboglobulina: 190 UI/ml (N: <40)
- Factor Plaquetário 4: 23 UI/ml (N: <5)

Quadro III

- Serologia para Vasculites:
 - ANA; Anti-DNA; AntiSSA e SSB; Anti-Sm; Anticardiolipina; Células LE; Waller Rose; Factor reumatóide; RA teste; ANCA; Antimembrana basal glomerular - Negativos
 - Complemento (C3; C4; CH50) - Normal
- Doseamento de Imunoglobulinas (Ig) Séricas:
 - IgA - 123,5 mg/dl (N: 85-450)
 - IgG - 1016 mg/dl (N: 820-1700)
 - IgM - 162,2 mg/dl (N: 60-320)
- Proteinúria de 24 Horas: 2,3g

Quadro IV

- Hemo, Uro e Coproculturas (E. coli 0157: H7): negativas
- Ex. Bacteriológicas da Expectoração: negativos
- Leptospirose: serologia, exame directo e cultural negativos
- Serologias - Febre Q; Doença de Lyme, Yersinia enterocolitica e pseudotuberculosis, C. jejunii e Widal: negativas
- Legionella e Mycoplasma: negativas
- Serologias Viras
 - EBV, Hepatites B, C e D, HIV, Hanta: negativas
 - Coxsackie A e B, Myxo, Echo, Influenza: negativas

EVOLUÇÃO

Iniciou hemodiálise (HD) e ao sexto dia de internamento, após conhecimento do resultado histológico da biópsia renal, iniciou plasmaferese com infusão de dez unidades em média de plasma fresco por sessão. A partir do 11º dia (após quatro sessões de hemodiálise e seis de plasmaferese), verificou-se considerável melhoria clínico-laboratorial (débito urinário de cerca de 2500 cc/dia; ureia-102 mg/dl e creatinina de 1,8 mg/dl), possibilitando a interrupção de HD, tendo-se programado plasmaferese durante mais quatro sessões. Teve alta ao 22º dia de internamento com 9.0 g/dl de hemoglobina, ureia de 64 mg/dl e creatinina de 1,6 mg/dl e normalização do número de plaquetas e da LDH (174000/mm³ e 360 U/l, respectivamente), passando a ser seguido em regime ambulatorio. É visto em Consulta uma semana após a alta, estando assintomático, sem evidência laboratorial de hemólise, continuando a assistir-se a melhoria da função renal (ureia-58 mg/dl; creatinina-1,3 mg/dl).

À terceira semana após a alta o doente é internado novamente pela Urgência, por recorrência do quadro clínico com queixas de vômitos, dor abdominal e aparecimento pela primeira vez de hipertensão arterial (180/100 mmHg), apresentando 8,0 g/dl de hemoglobina, 87000 plaquetas, ureia de 212 mg/dl e creatinina de 4,2 mg/dl. Nesta altura passou a ser seguido em Nefrologia, tendo reiniciado plasmaferese diária num total de 19 sessões. Passou a regime ambulatorio, com ureia de 190 mg/dl e creatinina de 3,9 mg/dl, tendo feito mais 16 sessões de plasmaferese e iniciado infusões de plasma fresco bissemanais, sem melhoria; mantinha hemólise crónica (hemoglobina-9,8 g/dl; LDH-602 U/l; haptoglobina-23 mg/dl) e verificou-se rápido agravamento da hipertensão arterial (HTA) com evolução para HTA maligna (retinopatia de grau IV), vindo a justificar-se terapêutica com quatro fármacos em doses altas (nifedipina, captopril, propranolol e prazosina). Ao terceiro mês é submetido a nova biópsia renal, pela aparente discrepância entre a progressão clínica e a biópsia inicial que indicava bom prognóstico. A biópsia revela aspectos de microangiopatia trombótica sobreponíveis aos da primeira, mas com aumento do colagénio intersticial e leucócitos nos tubos.

Apesar do tratamento com plasmaferese e da terapêutica antihipertensiva, à qual se adicionou minoxidil, não se conseguiu controlo tensional, vindo a ocorrer edema pulmonar agudo por crise hipertensiva (TA-210/140 mmHg), tendo havido necessidade de transferência para Cuidados Intensivos, onde foi submetido a hemofiltração (interrompida por convulsões) e

entubação orotraqueal com ventilação mecânica durante três dias.

Ao sexto mês por HTA grave, refractária à terapêutica antihipertensiva já referida (cinco fármacos) foi nefrectomizado bilateralmente. A histologia confirmou grave atingimento renal pelo SHU-(figura1). No pós-operatório imediato faz crise hipertensiva com surgimento de sinais focais (hemiparésia direita), com necessidade de utilização de nitroprussiato de sódio para o seu controlo, ficando novamente conectado a prótese ventilatória. A tomografia axial computadorizada crâneo-encefálica efectuada revelou acentuado edema cerebral e acidentes isquémicos bilaterais extensos; a hipertensão intracraniana foi confirmada por monitorização da pressão intracraniana (PIC). Morreu ao sexto dia de pós-operatório, não tendo sido autopsiado.

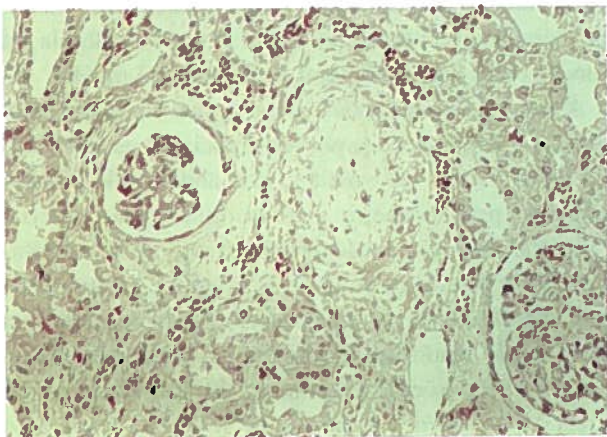


Figura 1 - Glomérulos isquémicos; vaso com espessamento da íntima levando à oclusão do lume vascular. (HE x 160)

DISCUSSÃO

O diagnóstico de SHU no caso descrito estabeleceu-se de forma tão nítida nos primeiros dias de internamento perante a constelação de Insuficiência Renal Aguda, trombocitopenia e anemia hemolítica, que a BR para confirmação do diagnóstico foi realizada ao quarto dia. O esfregaço de sangue periférico veio a revelar, embora mais tarde, raríssimos esquizócitos. A ausência de púrpura e de quaisquer sinais neurológicos, nomeadamente défices focais ou convulsões, permitiam excluir a PTT.

No nosso caso, dada a idade do doente, a história familiar de irmão com IRC, que só mais tarde se apurou ser por nefropatia a IgA, bem como o padrão nefrítico do sedimento poderiam fazer pensar nesta entidade, que é a causa mais comum de hematuria glomerular no adulto e que pode apresentar-se, embora raramente, como IRA (geralmente reversível) associada à formação de crescentes glomerulares ou de necrose tubular aguda por hematuria. Também a ocorrência de expectoração

Quadro V – Aspectos Principais da Infecção por *Escherichia Coli* O157: H7

Clinica e Epidemiologia

- Isolada em 1982 num surto de 47 casos de diarreia com sangue (Mighigan e Oregon)
- A infecção pelo agente envolve o cólon ascendente e transverso e pode ser:
 - assintomática
 - provocar diarreia sem sangue
 - colite hemorrágica (auto-limitada)
- Mais frequente em idades extremas e gastrectomizados
- Em 2 a 7% complica-se de Shu:
 - produz 2 toxinas tipo Shiga ou Verotoxinas (I e II)
 - a tipo I tem efeito citotóxico directo sobre as células endoteliais

Diagnóstico

- Coproculturas em meio de Mac Conkey-Sorbitol
- Toxina nas fezes
- Serotipagem para O157 ou H7
- Métodos genéticos (Polymerase Chain Reaction)

Terapêutica

- Suporte
- Desaconselhada a antibioterapia
- Desaconselhados os antidiarreicos

hemoptóica neste contexto podia fazer admitir o diagnóstico de Síndrome de Goodpasture. No entanto quer a anemia hemolítica, quer a trombocitopenia não são aspectos destas entidades. Ainda perante o quadro de IRA, com anemia hemolítica e tendo presente o episódio febril, as mialgias, o herpes labial e a bradicardia sinusal havia que excluir, pelo antecedente epidemiológico, a hipótese de leptospirose, infirmada naturalmente pela evolução e pelos exames serológicos e culturais (Quadro IV).

Ainda no diagnóstico diferencial da combinação de IRA e anemia hemolítica estão descritas outras situações, que inclusivé podem ter alterações histológicas renais similares, como HTA maligna, vasculites sistémicas, esclerodermia e tumores. Aliás as alterações histológicas primárias no rim no SHU/PTT - trombos nos glomérulos e arteríolas e alargamento subendotelial da parede capilar glomerular na microscopia electrónica por deposição de material fibrinóide³ - são similares às observadas em várias doenças renais, incluindo nefrosclerose maligna, esclerodermia, rejeição crónica de transplante, nefrite de radiação e anticoagulante lúpico, que podem além disso apresentar alguns aspectos clínicos similares aos do SHU primário. No entanto estas possibilidades diagnósticas estavam excluídas pela anamnese, exame físico e estudos laboratoriais. A HTA que no presente caso surgiu tardiamente, foi indiscutivelmente uma complicação do SHU e

não a sua causa.

Quanto aos aspectos etiológicos, não estando presentes quaisquer das situações predisponentes atrás referidas e havendo a preceder o quadro sintomatologia compatível com infecção respiratória, o estudo para esclarecimento deste pródromo foi exaustivo, tendo, contudo, sido negativo (Quadro IV). Houve, ainda, episódio de diarreia e dado que recentemente a *E. Coli* entero-hemorrágica serotipo O157:H7, tem sido implicada de modo repetido em surtos epidémicos de colite hemorrágica, por vezes complicados de SHU⁴⁻⁶, foram feitas por diversas vezes coproculturas na tentativa de isolamento deste agente, que todavia foram negativas. Aliás o SHU provocado por esta estirpe é apresentado como um dos modelos de lesão endotelial primários na patogénese desta doença. Admite-se que o receptor glicolípídico para a toxina tipo Shiga (TTS) ou verotoxina, que tem maior expressão a nível renal, se encontra significativamente reduzido a nível eritrocitário nos doentes que desenvolvem a doença, facilitando a ligação da toxina ao endotélio (nomeadamente renal), o que constitui um passo crítico para a progressão do SHU⁴. A lesão endotelial seria seguida por diminuição da síntese de prostaciclina, com aumento da adesão plaquetária às células endoteliais, libertação de multímeros e rotura do endotélio. Estes eventos desencadeiam uma cascata de fenómenos da coagulação que levam à formação de trombos intravasculares, envolvendo rins, cérebro e outros órgãos. A toxina bacteriana parece ainda estimular selectivamente no rim a libertação de factor de necrose tumoral. No Quadro V apresentam-se os principais aspectos da infecção pela *E. Coli* O157:H7⁴⁻⁶. Aliás na patogénese dos síndromes de microangiopatia trombótica têm sido descritas três hipóteses major como responsáveis pelo consumo de plaquetas^{2,3}. Na 1ª hipótese o *primum movens* seria a presença dum factor agregador de plaquetas, o que parece acontecer nalguns casos, uma vez que plaquetas normais tendem a agregar-se quando incubadas com soro de doentes com PTT⁷. Têm sido implicados três factores: o factor de von Willebrand (FvW), contituído por multímeros gigantes³; uma protease da cisteína (calpeína) e o inibidor tipo I do activador do plasminogénio (IAP-I)^{8,9}. Na segunda hipótese seria a diminuição de um inibidor normal da agregação plaquetária, uma imunoglobulina G (IgG), cujos baixos níveis circulantes poderiam explicar a formação de trombos de plaquetas e a reversibilidade observada neste processo a seguir às infusões de plasma. Na terceira hipótese a lesão endotelial primária seria a causa precipitante da adesão e activação plaquetárias. Esta lesão endotelial poderia ser

quer directamente induzida por drogas (mitomicina C ou ciclosporina), quer indirectamente via activação dos neutrófilos (como em algumas toxinas bacterianas)³. No presente caso clínico a beta-tromboglobulina e o factor plaquetário⁴ estavam muito aumentados (Quadro II); ainda que experimentalmente, parece poder admitir-se que a elevação destes dois marcadores exprime importantes alterações da coagulação, com grande activação e consumo de plaquetas.

No que diz respeito ao tratamento destas doenças, uma larga gama de modalidades terapêuticas tem sido usada para tratar a microangiopatia trombótica, as quais incluem anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, corticóides, imunossuppressores, esplenectomia e infusão de plasma com ou sem plasmaferese. A relativa raridade destas doenças e o carácter urgente do seu tratamento têm dificultado a avaliação comparativa da eficácia terapêutica dos diferentes regimens. A combinação de plasmaferese e plasma fresco pobre em plaquetas a partir de 1963 por Bukowski permitiu uma dramática melhoria do prognóstico, transformando uma doença considerada inevitavelmente fatal (até aos anos 60 as taxas de mortalidade ultrapassavam os 90%) numa situação curável ou mais frequentemente controlável, em cerca de 70% dos doentes¹⁰⁻¹². Estes protocolos terapêuticos baseiam-se nos prováveis mecanismos fisiopatológicos destes síndromes, já atrás referidos, os quais visam reverter o consumo isolado de plaquetas, responsável pela necrose isquémica (devido à formação de trombos) e pela hemorragia: a infusão de plasma fresco repondo a substância em falta que normalmente inibe a síntese de prostaciclina; a plasmaferese removendo os factores agregadores das plaquetas (os grandes multímeros do FvW). Parece actualmente evidente que a plasmaferese é superior à simples infusão de plasma: dois estudos recentes registaram resultados do tratamento de 210 doentes com evidência que a plasmaferese foi o mais efectivo dos dois procedimentos, com diferenças nas taxas de remissão (78 versus 31%) e sobrevida (78 versus 50%)^{10,11}. Os parâmetros prioritários no ditar da intensidade terapêutica são o status do Sistema Nervoso Central (SNC) e o grau de hemólise. Os corticóides, muito usados no passado, actualmente têm a sua utilidade restrita à doença ligeira (sem atingimento do SNC e com pequena deterioração da função renal)¹⁰. Nos casos de maior gravidade não são eficazes quando utilizados como agente único e não impedem a recaída. Quanto às terapêuticas antiagregantes plaquetárias há pouca evidência actualmente para justificar a sua utilização.

BIBLIOGRAFIA

1. NEILD GH: Haemolytic-Uraemic Syndrome in practice. *Lancet* 1994; 343: 398-401.
2. REMUZZI, G. HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987; 32:292.
3. REMUZZI G, RÜGGENENTI, P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 48:2.
4. NEWBURG DS, CHATURVEDI P, LOPEZ EL, DEVOTO S, FAYAD A, CLEARY TG: Susceptibility to hemolytic - uremic syndrome relates to erythrocyte glycosphingolipid patterns. *J Infect Dis* 1993; 168: 476-9.
5. SU C, BRANDT LJ: Escherichia coli O157:H7 infection in humans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 698-714.
6. BOYCE, TG, SWERDLOW, DL, GRIFFIN, PM: Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364.
7. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL JH et al: Unusually large factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307:1432.
8. KRUEZ W, LINDE R, BECKER S, SEIFRIED E: Successful treatment of haemolytic uraemic syndrome with recombinant tissue-type plasminogen activator (letter). *Lancet* 1993; 341: 1665-6.
9. BERGSTEIN JM, RILEY M, BANG NU: Role of plasminogen-activator inhibitor type 1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 355.
10. ROCK GA, SCHUMAK KH, BUSHARD NA: Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393 - 7.
11. BELL WR, BRAINE HG, NESS PM, KICKLER TS: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 398 - 403.
12. HAYWARD CPM, SUTTON DMC, CARTER WH, CAMPBELL ED, SCOTT JG, FRANCOMBE WH, SHUMAK KH, BAKER MA: Treatments Outcomes in Patients With Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Hemolytic Uremic Syndrome. *Arch Intern Med* 1994; 154: 982 - 987.
13. BYRNES JJ, MOAKE JL, KLUG P, PERIMAN P: Effectiveness of the cryosupernatant fraction of the plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hemat* 1990; 34: 169.
14. MOREL-MAROGER, L, KANFER, A, SOLEZ, K, et al: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): Clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 1979; 15:548.
15. SCHIEPPATI A, RUGGENENTI P, CORNEJO RP et al: Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1640.
16. SCULLY RE, MARK EJ, MCNEELY WF, MCNEELY BU: Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case 41 - 1990. *N Engl J Med* 1990; 323: 1050 - 61.
17. MOAKE JL: TTP - Desperation, empiricism, progress. *N Engl Med* 1991; 325: 426 - 8.
18. KOVACS MJ, RODDY J, GREOGOIRE S, CAMERON W, EIDUS L, DROUIN J: Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to Escherichia coli O157:H7. *Am J Med* 1990; 88: 108 - 12.
19. FITZPATRICK MM, WALTERS MDS, TROMPETER RS, DILLON MJ, BARRATT TM: Atypical (non - diarrhea - associated) hemolytic uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 532 - 7.