

Sindrome HELLP e Sindrome Emolitico Uremica in gravidanza, due entità nosologiche uno stesso regista: case report e revisione della letteratura

Nefrologo in corsia

Andrea Mancini¹, Gianluigi Ardiissino², Pernina Angelini¹, Vincenzo Gianscaspro¹, Elvira La Raia¹, Mariateresa Nisi¹, Annarita Proscia¹, Giuseppe Tarantino¹, Ottavia Vitale¹, Filomena D'elia²

1 S.C. di Nefrologia e Dialisi Ospedale Di Venere - BARI

2 Centro per la Cura e lo Studio della Sindrome Emolitico-Uremica. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano



Andrea Mancini

Corrispondenza a:

Andrea Mancini

SC di Nefrologia e Dialisi Ospedale Di Venere

Via Madonna delle Grazie 59/B Rutigliano, Bari (BA)

Tel: 3474402862

Email: andreadot@libero.it

ABSTRACT

Le microangiopatie trombotiche rappresentano un gruppo di affezioni che possono complicare la gravidanza mettendo a rischio la vita della madre e del feto. Tra di esse troviamo la porpora trombotica trombocitopenica (PTT), la sindrome HELLP e la sindrome emolitica uremica (SEU). Descriviamo di seguito il caso di una donna di 39 anni che nell'immediato postpartum manifestava una sindrome HELLP associata ad una insufficienza renale acuta (IRA), ad incremento dell'LDH, ipocomplementemia, e aptoglobina indosabile. I valori normali dell'ADAMTS13 escludevano una PTT; la ricerca della tossina Shiga risultava negativa escludendo una SEU da STEC; restavano come probabili diagnosi la sindrome HELLP e una SEU atipica (SEUa). Nei giorni successivi si osservava una progressiva normalizzazione delle transaminasi e della bilirubina mentre persisteva l'anemia ed il quadro di IRA, tale da dover intraprendere il trattamento dialitico. Veniva formulata diagnosi di SEUa e iniziata terapia con eculizumab. Si assisteva ad un progressivo miglioramento della crasi ematica, ripresa della diuresi e contestuale miglioramento degli indici di funzione renale, e veniva perciò interrotta la dialisi. Dopo la terza somministrazione, il farmaco veniva sospeso per la comparsa di un rash cutaneo.

La paziente è attualmente in follow-up, non ha presentato relapse e a distanza di tredici mesi dal parto presenta una normale funzione renale con conta piastrinica, LDH, e aptoglobina nella norma. I test genetici per mutazioni a carico dei geni che regolano l'attività del complemento sono risultati negativi. Riteniamo che il parto sia stata la causa scatenante che ha provocato la sindrome HELLP, che a sua volta ha innescato e sostenuto la SEU. Riteniamo che il precoce miglioramento del danno epatico a parto espletato con persistenza dell'insufficienza renale e dell'emolisi e l'ottima risposta all'eculizumab supportino questa tesi. Non siamo a conoscenza di altri casi descritti in letteratura di sindrome HELLP associata alla sindrome emolitico uremica della gravidanza, né di casi in cui il trattamento con eculizumab sia stato limitato alla somministrazione di tre sole dosi.

PAROLE CHIAVE: Sindrome HELLP, sindrome emolitico uremica, gravidanza, eculizumab, microangiopatie trombotiche

Introduzione

Le microangiopatie trombotiche (MAT) rappresentano un eterogeneo gruppo di affezioni che possono complicare la gravidanza mettendo a rischio la vita della madre e del feto. Tra di esse troviamo la porpora trombotica trombocitopenica (PTT), la sindrome HELLP e la sindrome emolitica uremica (SEU), tutte caratterizzate da un danno a carico delle cellule endoteliali e trombosi dei piccoli vasi che si manifestano clinicamente con anemia emolitica, trombocitopenia, e danno d'organo [1–3]. I confini tra queste patologie non sono ben definiti tanto che può essere difficile o addirittura impossibile una diagnosi differenziale, considerando poi che dette condizioni possono coesistere [4–8]. A complicare ulteriormente l'iter diagnostico, durante la gravidanza i parametri ematologici [9], della proteinuria [10] e della concentrazione del complemento hanno range di riferimento differenti rispetto al soggetto non in gravidanza [11–12].

La PTT può complicare la gravidanza durante il secondo o terzo trimestre [13] e consiste in una microangiopatia trombotica caratterizzata da una grave piastrinopenia associata a manifestazioni neurologiche e ad insufficienza renale acuta che riconosce come meccanismo eziopatogenetico l'acquisita o congenita carenza dell'ADAMTS13, una metalloproteasi che scinde il fattore di von Willebrand [14–15].

La sindrome HELLP, una MAT che coinvolge soprattutto i sinusoidi epatici, si manifesta nel terzo trimestre di gravidanza nel 69% dei casi e nel postpartum nel 31 % [16]. Ha una frequenza compresa tra lo 0,05 e 0,09% delle gravidanze [17]; generalmente fa seguito ad una preeclampsia ma può anche rappresentare il quadro clinico d'esordio [18]. L'eziopatogenesi è tutt'oggi poco chiara, ma tra i meccanismi patogenetici proposti assume un ruolo chiave una disregolazione congenita o acquisita della via alterna del complemento [8].

LA SEU è una rara e severa forma di MAT associata ad insufficienza renale, caratterizzata da una incontrollata deposizione di fibrina e piastrine a formare trombi nel microcircolo, responsabile di una anemia emolitica su base meccanica e non immuno-mediata. Può far seguito all'infezione da E. Coli produttore tossina di Shiga (SEU-STEC), oppure può essere SEU atipica (SEUa), legata ad una congenita o acquisita disregolazione della via alterna del complemento [19–25]. Una forma di SEUa legata alla gravidanza è stata descritta per la prima volta da Robson nel 1968 [26]. Si tratta di un'evenienza rara, che può complicare una gravidanza ogni 25.000 [27–28], e può manifestarsi nel terzo trimestre o nel postpartum [8]. La SEUa è una patologia grave che nel 5–10% dei casi può avere un'evoluzione devastante con un quadro di "multiorgan failure" e morte del paziente [29–30]. Per molti anni la plasmaferesi ha rappresentato il trattamento d'elezione ma con scarsi risultati: il 60% dei pazienti colpiti raggiungeva gli stadi terminali della malattia renale in breve tempo [8, 31–32]. Nel 2009 la SEUa è stata trattata per la prima volta con l'eculizumab, un anticorpo monoclonale che, legandosi alla proteina C5, blocca l'azione citolitica e pro-infiammatoria del complemento [33–34]. In letteratura l'utilizzo dell'eculizumab nelle forme di SEUa associate alla gravidanza trova riscontri solo aneddotici [35] e a tutt'oggi non sono ancora ben definiti gli schemi di trattamento. Alcuni autori propendono per una terapia a lungo termine, l'unica in grado di prevenire le recidive, mentre altri ritengono che uno "short treatment" garantisca la risoluzione del quadro clinico nel 100% dei casi [36–45].

Descriviamo il caso di una puerpera che ha manifestato, nell'immediato postpartum, un quadro suggestivo di sindrome HELLP, complicatosi poi ulteriormente con una IRA che non è regredita con la normalizzazione dei parametri epatici.

Caso clinico

Trattasi di una donna di 39 anni alla sua prima gravidanza, esitata con un parto spontaneo alla 40th settimana. Nell'immediato postpartum la paziente manifestava un quadro suggestivo di sindrome HELLP: anemia emolitica (HGB 6 g/dl) con test di Coombs negativo, piastrinopenia (26000 uL), presenza di schistociti nel sangue periferico (6%), proteinuria in range nefrosico (4,2 g/24h), dolore epigastrico, iperbilirubinemia (Bil. Tot. 6 mg/dl) e netto incremento degli enzimi epatici (GOT 18.171 U/l; GPT 11.880 U/l). Si riscontrava, inoltre, un'insufficienza renale acuta oligoanurica (SCr 7 mg/dl, Urea 219 mg/dl), incremento dell'LDH (3610 U/l), ipocomplementemia (C3: 50 mg/dl) ed aptoglobina indosabile; l'ecografia renale non metteva in evidenza patologie ostruttive, dimostrando altresì un tessuto corticomidollare iperecogeno ben rappresentato. La determinazione degli ANA, degli ANCA, del lupus anticoagulant e degli anticorpi anticardiolipina risultava negativa. Non si riscontravano nemmeno infezioni da HIV, HCV ed herpesvirus. Si rendeva necessaria una diagnosi differenziale tra le varie forme di MAT: i valori normali dell'ADAMTS13 (92%) facevano escludere una PTT; l'assenza di diarrea e della Shiga tossina nelle feci portavano ad escludere una SEU da STEC; restavano, come diagnosi più probabili, sindrome HELLP e SEU atipica (SEUa).

La paziente, in attesa del completamento diagnostico che dirimesse la diagnosi tra le varie forme di MAT, veniva trattata con plasma fresco congelato. Nei giorni a seguire si osservava una progressiva normalizzazione delle transaminasi e della bilirubina, mentre persistevano invece l'anemia, la piastrinopenia, la riduzione dell'aptoglobina ed il quadro di insufficienza renale (Figura 1). Questi sintomi erano tali da dover trasferire la paziente ed intraprendere una terapia sostitutiva della funzione renale mediante CVVHDF.

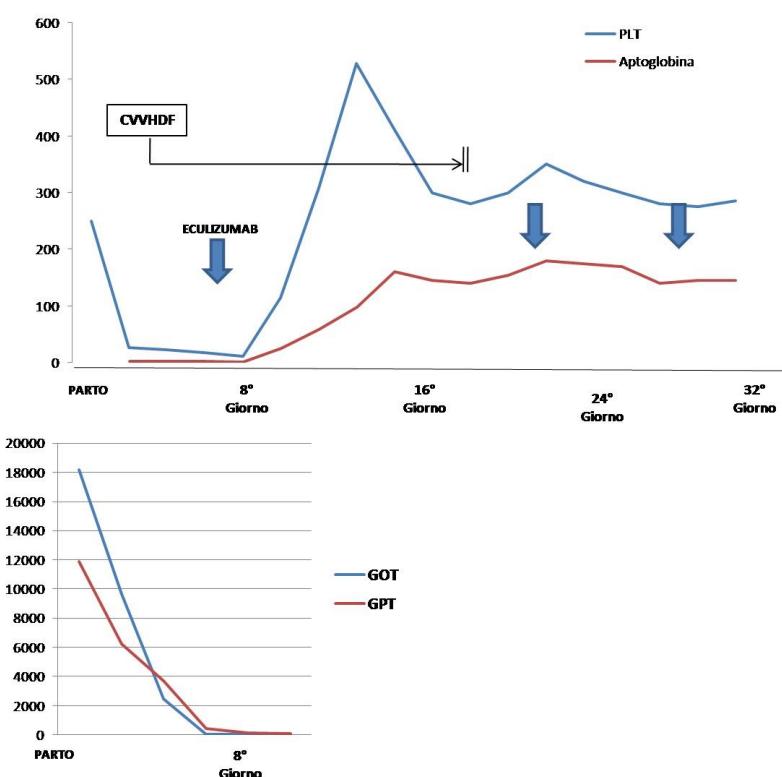


Fig. 1: Andamento dei parametri ematici prima e dopo l'utilizzo dell'eculizumab

La persistenza dell'insufficienza renale e dell'ipocomplementemia, nonostante il miglioramento dell'ipertransaminansinemia, faceva propendere per una diagnosi di SEUa e veniva pertanto iniziata una terapia con eculizumab (900 mg/settimana). Si assisteva ad un progressivo miglioramento della crasi ematica, ripresa della diuresi e contestuale miglioramento degli indici di funzione renale, tali da poter sospendere il trattamento dialitico dopo 10 giorni dalla prima somministrazione dell'anticorpo monoclonale. Dopo la prima somministrazione di eculizumab si delineava una condizione di polmonite multifocale. Dopo aver escluso un'infezione da *Streptococcus pneumoniae* e da *Haemophilus influenza*, la paziente veniva trattata con antibiotici ad ampio spettro ritardando la seconda somministrazione dell'eculizumab di una settimana. Veniva quindi somministrata la terza ed ultima dose del farmaco, successivamente sospeso per la comparsa di un rash cutaneo.

La paziente è attualmente in follow-up, non ha presentato relapse e a distanza di tredici mesi dal parto presenta una normale funzione renale con conta piastrinica, LDH, aptoglobina e proteinuria nel range di normalità; persiste invece l'ipocomplementemia. I test genetici per mutazioni a carico dei geni che regolano l'attività del complemento (CFH e omologhi, CFI, CFB, C3 e MCP) sono risultati negativi, così come la ricerca di anticorpi anti CFH.

Discussione

La comparsa nel peripartum di insufficienza renale acuta, piastrinopenia ed anemia emolitica microangiopatica (con incremento dell'LDH, riduzione dell'aptoglobina e presenza di schistociti), fa ipotizzare necessariamente condizioni quali l'emolisi, la preeclampsia, la sindrome HELLP, la PTT, o la SEU [21, 46–47]. Tenendo conto della possibile evoluzione fatale di ciascuna di queste condizioni, è imperativo fare una corretta diagnosi (a tal fine può essere utile prendere in considerazione la flowchart proposta da Thurman [48]), ed iniziare un trattamento appropriato.

Nella diagnosi differenziale vanno fatte alcune considerazioni:

- la PTT si manifesta prevalentemente nel postpartum. Lo stesso dicasì per la sindrome emolitico uremica, il 79% delle quali si realizzano nel postpartum [8], anche se sono state descritte forme di SEU che compaiono prima dell'espletamento del parto; queste ultime, nell'80% dei casi, complicano gravidanze di donne con anamnesi di SEU [49–51]. La preeclampsia e la sindrome HELLP si manifestano essenzialmente nel terzo trimestre di gravidanza [2, 8, 52–53]; la HELLP può anche complicare il post-partum nel 31% dei casi [16].
- Una spicata trombocitopenia associata a grave insufficienza epatica deve far ipotizzare una sindrome HELLP [9, 54], condizione nella quale il coinvolgimento del microcircolo renale è meno frequente (si manifesta solo in $\frac{1}{3}$ dei casi); in queste forme il quadro di IRA è da ascriversi alla necrosi tubulare acuta. La ripresa funzionale è più rapida e non si avvale dell'utilizzo di anticorpi anti complemento [55–57].
- La predominanza della IRA rispetto ad una moderata trombocitopenia fa propendere la diagnosi verso una SEU [3, 48, 58]; il dosaggio della tossina di Shiga permette di differenziare una SEU atipica (SEUa) da una SEU-STEC.
- Un'attività plasmatica dell'ADAMTS13 >5% esclude una PTT [58].
- L'ipocomplementemia, in particolar modo il deficit del C3, per quanto sia suggestivo di SEUa non rappresenta un fattore determinante nella diagnosi in quanto è presente solo nel 36 % dei casi [59, 60].

- Laddove la preeclampsia e la HELLP tendono a risolversi con l'espletamento del parto [61], la SEU persiste nel puerperio e regredisce con la terapia [62] (Tabella I).
- Pur essendoci nella SEUa una sofferenza epatica, l'incremento delle transaminasi è di gran lunga inferiore rispetto a quello che si osserva nella HELLP [1].

	PTT	HELLP	SEU	SEU-STEC
IRA	+	+	+++	+++
ADAMTS13	<5%	>5%	>5%	>5%
Sofferenza epatica	+	+++	+	+
Manifestazioni neurologiche	+++	+	+	+
Epoca di insorgenza	Prevalentemente postpartum	Prevalentemente prepartum	Prevalentemente postpartum	Variabile
Trombocitopenia	+++	+++	+	+
Tossina di Shiga	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva
Decorso	Prolungato	Autolimitante	Prolungato	Prolungato

Tabella 1: Esami ematochimici a partire dalla prima settimana di antibiotico somministrato per via intraperitoneale. B (103/mm3): v.n. 4.0-11.0; N (%): v.n. 50-80; PCR (mg/l): v.n. <5; Ferritina (ng/mL): v.n. 15-150; yGT (U/L): v.n. 5-36; ALP (U/L): v.n. 35-105; Hb (g/dL): v.n. 11.0-18.0; CA 19.9 (U/mL): 0-39; N.D. Non disponibile

La SEUa è una patologia grave a prognosi spesso infausta: nel 50% dei casi conduce ad insufficienza renale terminale nell'arco di 3-5 anni [63]. Il danno renale è caratterizzato da microtrombi vascolari, edema subendoteliale con ostruzione del lume vascolare, necrosi fibrinoide, ed ispessimento della MB glomerulare con immagine a doppio contorno [52, 64-65]. Il 20% delle SEUa si manifestano in gravidanza, determinando un incremento della morbilità e mortalità materno-fetale [5, 27, 62]; nel peripartum l'iter diagnostico si complica ulteriormente in quanto vanno differenziate le forme secondarie alla gravidanza stessa, quelle associate a produzione di anticorpi anti fattore H [48], all'utilizzo di farmaci o a processi infettivi [37, 53, 66] da quelle legate ad una congenita disregolazione del complemento [8]. Non sono noti fattori che possano far prevedere l'eventuale emergere di SEU durante una gravidanza: una precedente gravidanza complicatasi in una SEU non è necessariamente un fattore di rischio, mentre precedenti gravidanze senza complicanze non escludono la possibilità di una tale evenienza. Alcuni autori hanno indicato il parto con taglio cesareo come possibile fattore scatenante; Gaggl, in una coorte di 14 puerpere con SEUa, sottolineava che il 20% delle donne aveva avuto un taglio cesareo [53].

Da alcuni anni la sindrome emolitico uremica del peripartum viene considerata un'entità nosologica specifica tanto da parlare di "Pregnancy-aHUS" (P-aHUS) [19, 24, 46, 67-69], un'affezione che riconosce due meccanismi eziopatogenetici. Nell' 86% dei casi si tratta di una congenita disregolazione della via alterna del complemento per mutazioni a carico dei geni (CFH e omologhi, CFI, CFB, C3 e MCP), quindi un fenotipo pro coagulante e pro infiammatorio che la gravidanza o il parto slatentizza [1, 8, 22, 28, 53, 59, 70-72]. Nel 14% delle P-aHUS, invece, non sono dimostrabili mutazioni e la disregolazione del complemento è legata a fattori scatenanti che vedono nella gravidanza, e nel parto in particolare, il proprio trigger [22, 27, 35, 63, 66, 70]. Pertanto, il riscontro di una genetica negativa per i fattori del complemento non esclude la diagnosi di sindrome uremico emolitica atipica; nel corso della gravidanza, infatti, in particolar modo nel postpartum, in assenza di un fenotipo pro coagulante, alcune condizioni come il taglio cesareo, l'emorragia, l'infezione del liquido amniotico, la perdita della tolleranza materno-fetale e il passaggio di cellule fetalì nella circolazione materna possono rappresentare il fattore scatenante

di una disregolazione del complemento responsabile di condizioni come la HELLP, la preeclampsia e la SEUa [5, 51–52, 73–79]. Lo sviluppo della P-aHUS soprattutto nel postpartum (75% dei casi) potrebbe essere ascrivibile secondo Fakhouri [8] alla perdita, con l'espletamento del parto, di fattori di protezione fetali di origine paterna. Questo esporrebbe la puerpera a una disregolazione della via alterna del complemento geneticamente determinata o legata al parto come fattore scatenante. È dimostrata inoltre, nell'interfaccia materno fetale, la presenza di un fattore (il “decay accelerating factor”) che se iperespresso può attivare la cascata del complemento nella mamma in assenza di mutazioni genetiche [80–81].

La prognosi renale risulta più grave nelle pazienti con mutazioni genetiche rispetto a quelle nelle quali l'attivazione della SEU è legata a fattori scatenanti associati al parto o alla gravidanza [66], così come differente risulta la risposta alla terapia con eculizumab: veloce nelle forme senza mutazioni, più lenta nelle forme associate a mutazioni genetiche [37, 82].

Già dal 2009 l'eculizumab ha sostituito la plasmaferesi nel trattamento della SEUa; il plasma exchange, infatti, si è rivelato inefficace in più di un terzo dei pazienti, che in breve tempo raggiungeva gli stadi terminali dell'insufficienza renale cronica dialisi dipendente [48, 79, 83–87]. L'utilizzo dell'eculizumab si è dimostrato più efficace della plasmaferesi sia nella normalizzazione della funzione renale che dei parametri ematologici [88–89]. L'uso del farmaco nella P-aHUS risale, invece, al 2013 ed è limitato a soli 10 casi [49, 51–52, 90–95]; la *restitutio ad integrum* della funzione renale è tanto più veloce quanto più precoce è l'utilizzo del farmaco [96], indipendentemente dalla presenza di mutazione dei geni che controllano il complemento [53]. In queste forme, in cui l'utilizzo della plasmaferesi migliorava la sopravvivenza ma non il danno d'organo, l'eculizumab ha cambiato radicalmente la prognosi della malattia [95, 97–98].

Il trattamento delle MAT prevede l'uso di plasma fresco congelato e della plasmaferesi [67, 99]; nella nostra paziente abbiamo preferito infondere plasma solo fino a quando, escluse le altre forme di MAT, è stata fatta la diagnosi di P-aHUS che ci autorizzava all' utilizzo di anticorpo monoclonale [100]. In letteratura non sono descritti schemi di dosaggio e durata del trattamento; nei casi aneddotici nei quali l'argomento è trattato la durata della terapia con eculizumab varia da una precoce sospensione, effettuata subito dopo il parto, fino a casi in cui il trattamento si è prolungato per 18 mesi [49, 90–93]. In una coorte di 29 pazienti con SEUa secondaria è stata valutata la risposta allo “short treatment” con eculizumab (mediana di 8 settimane) ottenendo nel 100% dei casi la risoluzione della problematica senza nessuna riacutizzazione [37]. Sono però descritte anche recidive dopo la sospensione del farmaco, con miglioramento del quadro clinico con la ripresa della terapia [101–103]. In uno studio del 2014, 3 pazienti su 10 presentavano una recidiva alla sospensione del farmaco; in tutti e tre era dimostrata una mutazione a carico del gene che codifica per il CFH [94]. Nella nostra paziente la somministrazione dell'anticorpo monoclonale è stata sospesa dopo la terza somministrazione per la comparsa di un rash cutaneo, senza che si sia osservata riacutizzazione della malattia. Dopo la prima somministrazione del farmaco, come già descritto da altri autori [60, 70, 95, 104], si è osservato un parziale miglioramento degli indici di funzione renale con ripresa della diuresi che ha consentito la sospensione del trattamento sostitutivo.

Conclusioni

Nel caso clinico appena descritto l'iniziale quadro di HELLP syndrome, diagnosticato secondo i criteri previsti dall'American College of Obstetricians and Gynecologists [105] e risoltosi nei primi giorni del puerperio con un progressivo miglioramento della sofferenza epatica, ha lasciato il posto ad una diagnosi di P-aHUS. Va precisato che in alcune forme di HELLP è dimostrata la presenza di

mutazioni a carico dei geni CFH, CFI e MCP. In queste forme la disregolazione del complemento amplifica e sostiene il danno endoteliale e l'attivazione piastrinica [1, 106–108] danno che, secondo alcuni autori, può essere sostenuto da mutazioni misconosciute [109] o attribuibile alla gravidanza stessa, che agisce da fattore scatenante [8, 110–113]. Nel caso descritto riteniamo che, in assenza di mutazioni genetiche note, il trigger gravidanza o mutazioni sconosciute siano state responsabili della sindrome HELLP, che a sua volta ha innescato e sostenuto la SEU. Trattasi, pertanto, di una sindrome emolitico uremica del peripartum che riconosce nel parto e nella HELLP syndrome il momento scatenante.

A supporto di questa tesi portiamo:

- il precoce miglioramento del danno epatico a parto espletato;
- la persistenza dell'insufficienza renale e dell'emolisi;
- l'ottima risposta all'utilizzo dell'eculizumab.

Inoltre, secondo la nostra conoscenza:

- si tratta dell'undicesimo caso di P-aHUS trattato con eculizumab;
- non sono descritti altri casi in cui il trattamento con eculizumab sia stato limitato alla somministrazione di sole tre dosi;
- in letteratura è descritto un solo altro caso [48] di sindrome HELLP associata alla sindrome emolitica uremica della gravidanza; sfortunatamente questo non è stato trattato precocemente con eculizumab e si è evoluto in insufficienza renale cronica terminale.

Sebbene, nell'ambito delle microangiopatie trombotiche, sia sicuramente una sfida per il medico diagnosticare P-aHUS, abbiamo oggi gli strumenti per una diagnosi precoce e per un trattamento appropriato.

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare al compianto Dottor Cristoforo Cuzzola che tanto si è prodigato per la paziente il cui caso è stato qui descritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Fakhouri F, Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016 Apr; 54(2):199-202. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.009>
2. Anacleto FE, Cifra CL, Elises JS, Postpartum hemolytic uremic syndrome in a 17-year-old Filipina primigravid. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(12):1283-85. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1261-7>
3. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A, Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am* 2014 Aug; 32(3):649-71. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.008>
4. George JN, The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003, 10:339-344.
5. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V, Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12):2100-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.13121211>
6. August P, Obstetric nephrology: Pregnancy and the kidney-inextricably linked. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12):2071-2. <https://doi.org/10.2215/CJN.09450912>
7. Sibai BM, Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4):956-66. <https://journals.lww.com/greenjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2007&issue=04000&article=00025&type=abstract>
8. Fakhouri F, Roumenina L, et al, Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010 May; 21(5):859-67. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>
9. Townsley DM, Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol* 2013; 50(3):222-31. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.004>
10. Airoldi J, Weinstein L, Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(2):117-24. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000253301.55009.ac>
11. Baines MG, Millar KG, Mills P, Studies of complement levels in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43(6): 806-10.
12. Reggia R, Ziglioli T, et al, Primary anti-phospholipid syndrome: any role for serum complement levels in predicting pregnancy complications? *Rheumatology* 2012; 51(12):2186-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes225>
13. Scully M, Starke R, et al, Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17(6): 459-63. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000240918.65306.20>
14. Furlan M, Robles R, et al, von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339(22):1578-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392203>
15. Tsai HM, Lian EC, Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339(22):1585-94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392203>
16. Tranquilli AL, Giannubilo SR; Sindrome di Hellp. AIBE – Associazione Italiana Pre Eclampsia Sindrome Hellp. Disponibile su: <https://www.opegam.it/wp-content/uploads/2015/01/hellp-sindrom.pdf>
17. Haram K, Svendsen E, et al, The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9(1):8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>
18. Dusse LM, Nessralha Alpoim P, et al, Revisiting HELLP syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2015;451(B): 117-20. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.024>
19. Laurence J, Haller H, et al, Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016 Nov; 14(11 Suppl 11):2-15. <http://www.hematologyandoncology.net/supplements/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus-essential-aspects-of-an-accurate-diagnosis/>
20. Martins M, Gomes Conceição M, et al, Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Syndrome Superimposed on Hemolytic Uremic Syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(04):195-8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1600124>
21. Besbas N, Karpman D, et al, A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70(3):423-31. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>
22. Caprioli J, Noris M, et al, Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108(4):1267-79. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252>
23. Roumenina LT, Loirat C, et al, Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 2011; 365(1-2):8-26. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.12.020>
24. Legendre CM, Licht C, et al, Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
25. Noris M, Caprioli J, 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):1844-59. <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
26. Robson JS, Martin AM, Ruckley VA, MacDonald MK, Irreversible post partum renal failure. A new syndrome. *Q J Med* 1968; 37(147):423-35.
27. 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(5):662-8. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00031-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00031-3)
28. Noris M, Remuzzi G, Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>
 29. Noris M, Remuzzi G, Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1035-50. <https://doi.org/1681/ASN.2004100861>
 30. Nester CM, Thomas CP, Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012(1):617-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233643>
 31. Freméaux-Bacchi V, Treatment of atypical uremic syndrome in the era of eculizumab. *Clin Kidney J* 2012; 5(1):4-6. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfr177>
 32. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, et al, Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(1):155-8. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2296-4>
 33. Köse O, Zimmerhackl LB, et al, New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(6):669-72. <http://doi.org/10.1055/s-0030-1262889>
 34. Faguer S, Huart A, et al, Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6(5):484-5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft078>
 35. De Sousa Amorim E, Blasco M, et al, Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 2015 Oct; 28(5):641-5. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0173-5>
 36. News release September 23, 2011. Ultimo accesso 13 marzo 2014. Disponibile su: <https://web.archive.org/web/20170118091150/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm272990.htm>
 37. Cavero T, Rabasco C, et al, Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(3):466-74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw453>
 38. Mache CJ, Acham-Roschitz B, et al, Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8):1312-6. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.01090209>
 39. Châteleit V, Lobbedez T, et al, Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc* 2010; 42(10):4353-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.125>
 40. Zuber J, Le Quintrec M, et al, New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(1):23-35. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.155>
 41. Gruppo RA, Rother RP, Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360(5):544-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0809959>
 42. Nürnberger J, Philipp T, et al, Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360(5):542-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0808527>
 43. Vilalta R, Lara E, et al. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(12):2323-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2276-8>
 44. European Medicines Agency. Soliris (online), Ultimo accesso 13 marzo 2014. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA/R/soliris>
 45. Taylor CM, Machin S, et al, Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148(1):37-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x>
 46. George JN, Nester CM, Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
 47. Barbour T, Johnson S, et al, Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2673-85. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs279>
 48. Thurman JM. A Patient with Hemolytic Uremic Syndrome and Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6):933-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.13191117>
 49. Ardissino G, Wally Ossola M, et al, Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2):487-9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828e2612>
 50. Servais A, Devillard N, et al, Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(12):2122-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw314>
 51. Gaggli M, Aigner C, et al, Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017; 29(3): 1020-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827586/>
 52. Baghli S, Abendroth C, et al, Atypical Presentation of Pregnancy-Related Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2017; 72(3):1-6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.006>
 53. Huerta A, Arjona E, et al, A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* 2018; 93(2):450-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>
 54. Sibai BM, Taslimi MM, et al, Maternalperinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(3):501-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3529964>
 55. Barton JR, Riely CA, et al, Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated

- liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(6):1538-43.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91735-S](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91735-S)
56. Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ, Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1):99-102. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00352-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00352-4)
57. Abraham KA, Connolly G, Farrell J, Walshe JJ. The HELLP syndrome, a prospective study. *Ren Fail* 2001; 23(5):705-13. <https://doi.org/10.1081/JDI-100107367>
58. Thomas W, Cutler JA et al. The utility of a fast turnaround ADAMTS13 activity in the diagnosis and exclusion of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2018; Apr 24. <https://doi.org/10.1111/bjh.15219>
59. Freméaux-Bacchi V, Fakhouri F, et al, Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, 8(4):554-62. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
60. Kourouklaris A, Ioannou K, et al, Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014; 8:307. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-307>
61. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010; 65:91-7. <https://doi.org/10.1179/acb.2010.020>
62. Gately R, San A, et al, Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology* 2017; 22(S1):32-5. <https://doi.org/10.1111/nep.12938>
63. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
64. Zhou G-Y, Postpartum hemolytic uremic syndrome with multiple organ involvement in a severe case. *Nefrología (Madrid)* 2012; 32(3):408-10. <http://www.revistanefrologia.com/en-postpartum-hemolytic-uremic-syndrome-with-multiple-organ-involvement-in-severe-articulo-X0211699512001101>
65. Stillman IE, Karumanchi SA, The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2281-4. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020255>
66. Bruel A, Kavanagh D, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(8):1237-47. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>
67. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91:539-51. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
68. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87(5):1061-73. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423>
69. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(S4):iv131-iv141. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu235>
70. Zschiedrich S, Prager EP, Kuehn EW. Successful Treatment of the Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With Eculizumab. *Annals of Internal Medicine* 2013; 159(1):76. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00023>
71. Freméaux-Bacchi V, Miller EC, et al, Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112(13):4948-52. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-133702>
72. Freméaux-Bacchi V, Moulton EA, et al, Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7):2017-25. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005101051>
73. Hoffman MC, Rumer KK, et al. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71(1):55-60. <https://doi.org/10.1111/aji.12162>
74. Vaught AJ, Gavrilaki E, et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol* 2016; 44(5):390-98. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.01.005>
75. Triggianese P, Perricone C, Chimenti MS, et al. Innate immune system at the maternal-fetal interface: mechanisms of disease and targets of therapy in pregnancy syndromes. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76(4):245-57. <https://doi.org/10.1111/aji.12509>
76. Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol* 2015; 67(1):56-70. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>
77. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo J Jr, et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol* 2010; 47(7-8):1500-6. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.01.021>
78. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008; 143(3):336-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07324.x>
79. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Freméaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11):643-57. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>
80. Richani K, Soto E, Romero R, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(4):239-45. <https://doi.org/10.1080/14767050500072722>
81. Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD, et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol* 1990;

- 144(8):3099-105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1691227>
82. Cañigral C, Moscardó F, et al, Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. Ann Hematol 2014; 93(8):1421-2.
<https://doi.org/10.1007/s00277-013-1970-3>
83. Ariceta G, Arrizabalaga B, et al, Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. Am J Kidney Dis 2012; 59(5):707-10.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.11.027>
84. Tsai HM, Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. J Thromb Haemost 2003; 1:625-31.
<https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00169.x>
85. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T, Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Thromb Hemost 2010; 36(6):673-81.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1262890>
86. Zuber J, Le Quintrec M, et al, Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am J Transplant 2012, 12(12):3337-54.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>
87. Heinen S, Pluthero FG, et al, Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Immunol 2013, 54(1):84-8.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.044>
88. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al, Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013; 368(23):2169-81.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
89. Rathbone J, Kaltenbacher E, et al, A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). BMJ Open 2013; 3(11):e003573.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003573>
90. Delmas Y, Bordes C, et al, Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. Clin Kidney J 2013; 6(2):243-4.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfs185>
91. Cañigral C, Moscardó F, et al, Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. Ann Hematol 2014; 93(8):1421-2.
<https://doi.org/10.1007/s00277-013-1970-3>
92. Zschiedrich S, Prager EP, Kuehn EW. Successful Treatment of the Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With Eculizumab. Annals of Internal Medicine 2013; 159(1):76. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00023>
93. Kourouklaris A, Ioannou K, et al, Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. Journal of Medical Case Reports 2014; 8:307.
<https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-307>
94. Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al, Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. Am J Kidney Dis 2014; 64(4):633-7.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.434>
95. De Sousa Amorim E, Blasco M, et al, Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. J Nephrol 2015 Oct; 28(5):641-5.
<https://doi.org/10.1007/s40620-015-0173-5>
96. Walle JV, Delmas Y, et al, Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. J Nephrol 2017; 30(1):127-34.
<https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3>
97. George JN, How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000; 96:1223-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942361>
98. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al, Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. Am J Kidney Dis 2016; 68(1):84-93.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>
99. Scully M, Thomas M, et al, Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood 2014; 124:211-9.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553131>
100. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment: a consensus document. Nefrología (Madrid) 2015; 35(5):421-47.
<https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2015.11.006>
101. Châtelet V, Lobbedez T, et al, Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. Transplant Proc 2010; 42(10):4353-5.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.125>
102. Rinder CS, Rinder HM, et al, Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. J Clin Invest 1995; 96:1564-72. <https://doi.org/10.1172/JCI118195>
103. Zuber J, Le Quintrec M, et al, New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol 2011; 7(1):23-35.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.155>
104. Delmas Y, Bordes C, et al, Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. Clin Kidney J 2013; 6(2):243-4.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfs185>
105. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy, Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122(5):1122-31.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
106. Huerta A, Arjona E, et al, A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney International 2018; 93(2):450-9.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>

107. Fakhouri F, Jablonski M, et al, Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 2008; 112(12):4542-5.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144691>
108. Crovetto F, Borsig N, et al, The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(11):2322-5.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2012.694923>
109. Lynch AM, Salmon JE, Dysregulated complement activation as a common pathway of injury in preeclampsia and other pregnancy complications. *Placenta* 2010; 31(7):561-7.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.03.010>
110. Girardi G, Yarilin D, et al, Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006; 203(9):2165-75. <https://doi.org/10.1084/jem.20061022>
111. Redecha P, Tilley R, Tencati M, et al, Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood* 2007; 110:2423-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-070631>
112. Cavazzana I, Nebuloni M, Cetin I, et al. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? *J Autoimmun* 2007; 28(2-3):160-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.02.013>
113. Sánchez-Luceros A, Farías CE, Amaral MM, et al, von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004; 92(06): 1320-6. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>