

Aleksandra M. Żurowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny

Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej)

Diagnostic algorithm for thrombotic microangiopathies (hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura)

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathies are a relatively rare but important group of diseases incorporating the various etiologies of both hemolytic-uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). In the last decade incredible advances have been made in the understanding of the varied etiology and pathophysiology of TMA. The advent of novel treatment (eculizumab for complement associated atypical HUS and rituximab

for plasma refractory TTP) has improved the outcome of the dramatic and devastating course of these diseases. Prompt recognition and appropriate pathophysiological classification requiring access to specialized laboratory methods are essential for optimal treatment plans.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 4, 261–267

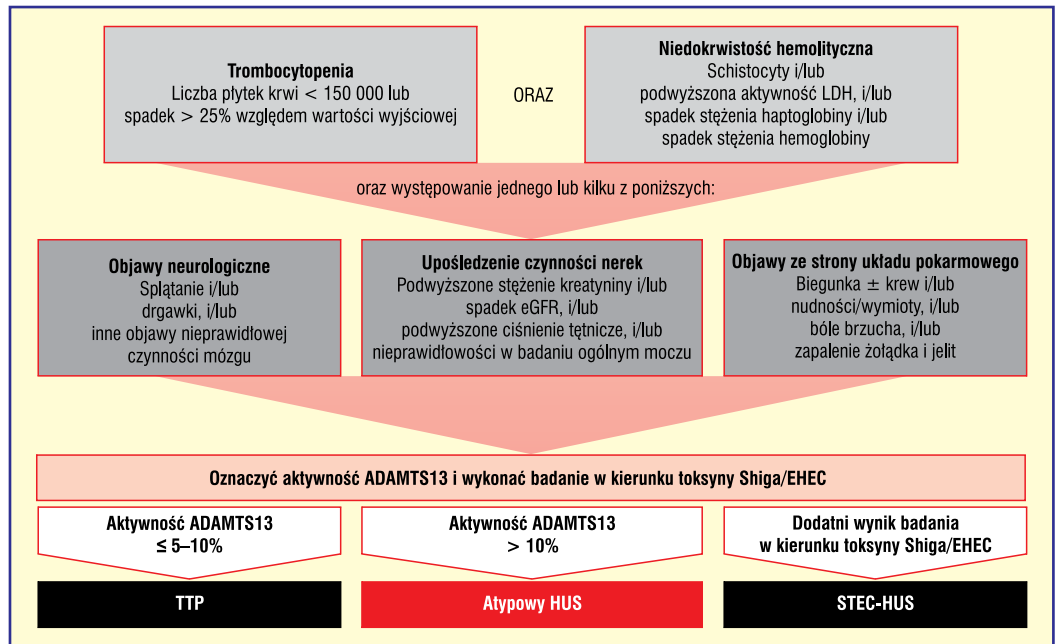
Key words: thrombotic microangiopathies (TMA), hemolytic-uremic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), diagnostic algorithm

WSTĘP

Pojawienie się nowych leków oraz znaczący postęp w poznaniu patogenezы zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) i zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) zmieniły praktyczne podejście do klasyfikacji tych chorób, ich rozpoznania i leczenia. Patofizjologicznie obydwa zespoły określane są obecnie jako mikroangiopatie zakrzepowe (TMA, *thrombotic microangiopathy*). Termin ten jest używany w odniesieniu do

wstępnego rozpoznania klinicznego u chorego z objawami niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości, którym towarzyszą zmiany narządowe (ryc. 1). Z powodu częstego natchodzenia obrazu klinicznego obydwu zespołów coraz rzadziej stosuje się tradycyjną klasyfikację kliniczną, w której HUS dotyczy chorych z przewagą zmian nerkowych, a TTP chorych z przewagą zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Współcześnie zarówno nefrologi, jak i hematolodzy zajmujący się chorymi z TMA stosują klasyfikację patofizjologiczną [1–3]. Klasyfikacja ta opiera się na coraz lepiej

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med.
Aleksandra M. Żurowska
Katedra i Klinika Pediatrii,
Nefrologii i Nadciśnienia
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: azur@gumed.edu.pl



Rycina 1. Diagnostyka różnicowa mikroangiopatii zakrzepowych. LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; EHEC (*enterohemorrhagic E. coli*) — enterokrwotoczny szczep *E. coli*; TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) — zakrzepowa plamica małopłytkowa; HUS (*hemolytic-uremic syndrome*) — zespół hemolityczno-mocznicowy

poznanych patomechanizmach powstania mikroangiopatii zakrzepowej i stanowi podstawę wyboru optymalnych dla poszczególnych postaci TMA decyzji terapeutycznych.

DEFINICJA MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWEJ

Mikroangiopatie zakrzepowe obejmują grupę różnorodnych chorób wywołanych uszkodzeniem śródbłonna drobnych naczyń, którym towarzyszą zmiany zakrzepowe powodujące niedokrwienie lub martwicę zajętego narządu. Zmiany te są najczęściej stwierdzane w nerkach, mózgu, sercu i płucach, ale opisywano je również w innych narządach [2]. Towarzyszą im niespecyficzne zmiany hematologiczne w postaci niedokrwistości hemolitycznej oraz małopłytkowości. Małopłytkowość jest często najwcześniejszym objawem, wyprzedzającym wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej i objawów narządowych. Czasami trombocytopenia stanowi jedyny objaw łagodnego rzutu choroby. Niedokrwistość hemolityczna jest często nasiloną z występowaniem charakterystycznych schistocytów w rozmazie krwi, wysoką retikulocytozą oraz znacznie podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i ujemnym odczynem Coombsa [1].

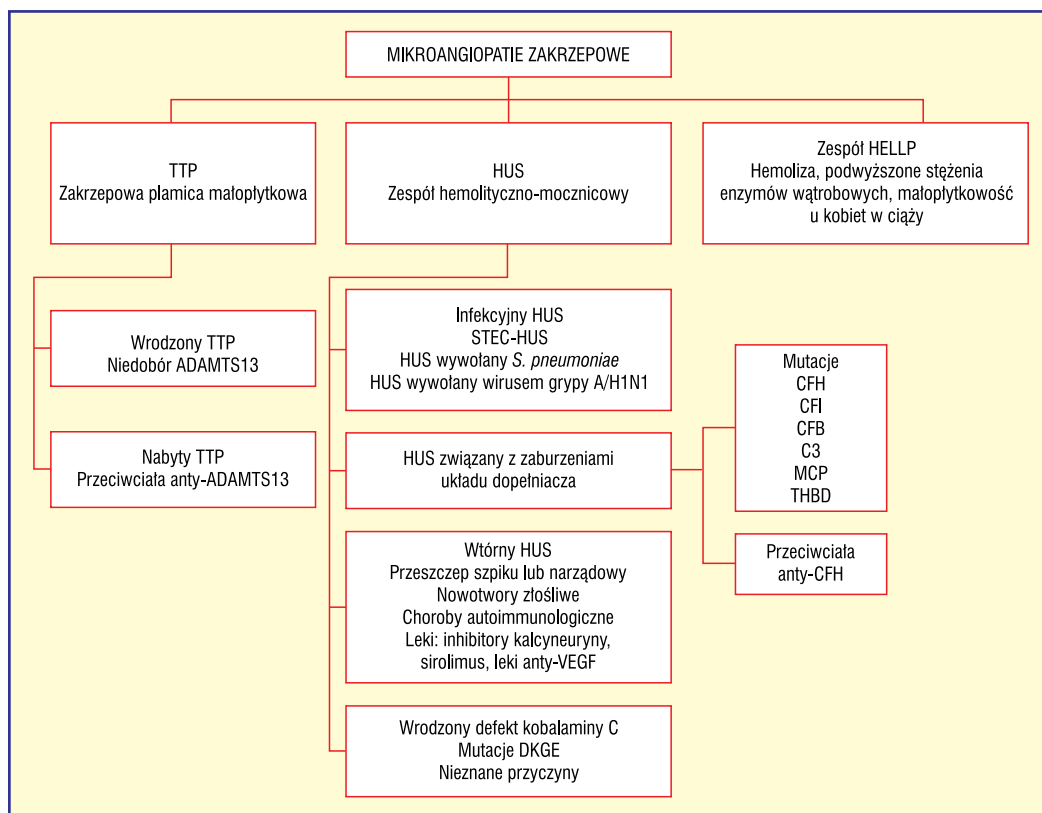
Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmują bóle głowy, dezorien-

tację, zaburzenia świadomości lub śpiączkę, drgawki, utratę wzroku, afazję bądź inne objawy neurologiczne. Zajęcie nerek objawia się ostrym uszkodzeniem nerek ze spadkiem filtracji kłębuszkowej, oligoanurią, nadciśnieniem tętniczym oraz zmianami w moczu w postaci krwimoczu/krwinkomoczu oraz białkomoczu. Objawy sercowe ujawniają się jako kardiomiopatia, ostre zespoły niedokrwienne z podwyższonym stężeniem troponiny, niespecyficzne zmiany EKG lub zaburzenia rytmu serca [2].

KLASYFIKACJA MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWYCH

W patofizjologicznej klasyfikacji zakrzepowych mikroangiopatii termin zakrzepowej plamicy małopłytkowej rezerwuje się dla chorych z niską aktywnością ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13*) [1–7]. Niska aktywność (< 10%) występuje w nabytym zespole wywołanym obecnością przeciwciał anti-ADAMTS13, obserwowanym u prawie 90% dorosłych chorych, lub we wrodzonym niedoborze tej proteazy rozszczepiającej multimery czynnika von Willebranda, częściej rozpoznawanej u dzieci [1, 5] (ryc. 1). Niekiedy wrodzony niedobór ADAMTS13 ujawnia się po raz pierwszy u kobiet podczas pierwszej ciąży [6, 7].

► Termin zakrzepowej plamicy małopłytkowej rezerwuje się dla chorych z niską aktywnością ADAMTS13 w surowicy ◀◀



Rycina 2. Patofizjologiczny podział mikroangiopatii zakrzepowych

Przypadki TMA, w których stwierdza się prawidłową aktywność proteazy ADAMTS13, klasyfikuje się jako zespół hemolityczno-mocznicowy. W tej różnorodnej klinicznie grupie wyodrębnia się HUS spowodowany infekcją enterokrwtocznym szczepem *E. coli* (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*), szczepami produkującymi toksynę Shiga lub — znacznie rzadziej — innymi czynnikami infekcyjnymi (*S. pneumoniae*, *shigella dysenteriae*, wirus grypy A/H1N1) oraz HUS towarzyszący określonym chorobom (przeszczep szpiku, przeszczepy narządowe, nowotwory złośliwe, choroby autoimmunologiczne, jak toczeń, zespół antyfosfolipidowy, zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina skórna, nadciśnienie złośliwe) lub stosowaniu niektórych leków (inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, leki blokujące aktywność naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu — anti-VEGF, *vascular endothelial growth factor*), przez niektórych autorów nazywany wtórnym HUS. Ważną, względnie częstą przyczyną HUS są zaburzenia układu dopełniacza, będące u większości chorych wynikiem mutacji genów kodujących różnorodne białka głównie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. U niektórych chorych stwierdza się dodatkowo

przeciwciała anti-CFH (*complement factor H*), skierowane przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza. Obecnie trwa dyskusja nad ograniczeniem terminu atypowego HUS do grupy chorób związanych z zaburzeniami układu dopełniacza ze względu na ich częstość, jak również odrębny sposób leczenia. Do tej grupy zalicza się również HUS występujący u kobiet po porodzie, gdyż u 86% chorych stwierdzono opisane powyżej mutacje [7]. W przypadku zespołu HELLP rozpoznawanego u kobiet w ciąży, u których występują hemoliza, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych oraz małopłytkowość (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), mutacje takie wykryto u 30% chorych [7] (ryc. 2).

ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWYCH

Ciężki przebieg TMA oraz konieczność natychmiastowego wdrożenia specyficznego leczenia wymagają szybkiej identyfikacji przyczyn i prawdopodobnej patogenezы tej zróżnicowanej grupy chorób. Objawy kliniczne towarzyszące TMA mogą sugerować jej przyczynę, ale są za mało swoiste dla ustalenia wiążącego rozpoznania. Podstawą diagnostyki w ostrym

▶▶ Proponuje się ograniczenie terminu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego do grupy chorób związanych z zaburzeniami układu dopełniacza ◀◀

Tabela 1. Interpretacja wyniku aktywności ADAMTS13 u chorego z mikroangiopatią zakrzepową

Wynik badania aktywności ADAMTS13 oraz jego inhibitorów	Interpretacja wyniku
Aktywność ADAMTS13 < 5–10%	Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Aktywność ADAMTS13 < 5–10% przeciwciała anti-ADAMTS13 dodatnie	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa
Aktywność ADAMTS13 < 5–10% przeciwciała anti-ADAMTS13 ujemne	Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa
Aktywność ADAMTS13 > 10%	Zespół hemolityczno-mocznicy

►►Rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) wymaga szybkiej diagnostyki różnicowej pomiędzy TTP, poinfekcyjnym HUS oraz aHUS◀◀

okresie choroby są obecnie badania laboratoryjne, a w dalszej kolejności diagnostyka genetyczna.

U chorych z objawami hematologicznymi niedokrwistości hemolitycznej oraz małopłytkowości, którym towarzyszą objawy uszkodzenia narządowego (najczęściej nerek, ośrodkowego układu nerwowego lub serca), należy w pierwszej kolejności wykluczyć TTP. W tym celu w surowicy chorego (pobranej przed podaniem terapeutycznym osocza!) oznacza się aktywność ADAMTS13 oraz przeciwciała anti-ADAMTS13.

Niska aktywność ADAMTS13 (< 10%) potwierdza rozpoznanie TTP. Dodatni wynik przeciwciał wskazuje na nabytą postać tego zespołu, choroby występującej najczęściej u kobiet w 4. dekadzie życia. Przy braku obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 rozpoznaje się wrodzony niedobór tej proteazy (dawniej nazywany zespołem Upshawa i Shulmana). Komercyjnie dostępne zestawy do oznaczania aktywności ADAMTS13 oraz jej inhibitorów umożliwiają szybkie uzyskanie wyniku, który decyduje o dalszym leczeniu (tab. 1). Chorzy z wrodzonym TTP są leczeni wlewami z osocza lub plazmaferezą, a chorzy z postacią nabytą — plazmaferezą oraz dodatkowo immunosupresyjnie steroidami. Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotami leczenia są rytuksymabem (przeciwciała anti-CD20) [1–3, 5, 6].

Prawidłowy wynik aktywności ADAMTS13 wskazuje na grupę chorób określonych terminem zespołu hemolityczno-mocznicy. Różnicowanie etiologiczne tej grupy wymaga poszukiwania znanych czynników infekcyjnych związanych z występowaniem tego zespołu, jak też znanych chorób lub stanów chorobowych, które mogą być nim powikłane. Spośród czynników infekcyjnych najistotniejsze jest wykluczenie infekcji EHEC. Enterokrwotoczne szczepy *E. coli* (serotyp 0157:H7 i inne) stanowią nadal jeden z najczęstszych czynników wywołujących HUS, szczególnie u małych dzieci oraz osób w podeszłym wieku

[8, 9]. Potwierdzenie infekcji nie zawsze jest łatwe, gdyż wymaga specjalistycznej diagnostyki mikrobiologicznej, w tym oznaczenia obecności w kale toksyny Shiga, odpowiedzialnej za rozwój objawów chorobowych, lub identyfikacji serotypu *E. coli* (tab. 2). Rozpoznanie sugeruje obecność biegunki krwotocznej, ale objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą być mało nasilone. Objawy ze strony przewodu pokarmowego są ponadto mało swoiste, gdyż czynnikiem wywołującym atypowy HUS również może być biegunka. Potwierdzenie infekcji EHEC przesądza o leczeniu objawowym zarówno infekcji przewodu pokarmowego, jak i powikłania, jakim jest HUS [1–3].

Infekcje *S. pneumoniae* (zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica) są na tyle charakterystyczne, że zazwyczaj nie nastrożają trudności diagnostycznych. Jedynie w tej postaci HUS, wywołanej wydzielaną przez bakterie neuraminidazą, występuje dodatni bezpośredni odczyn Coombsa. W HUS związanym z neuraminidazą należy unikać podawania osocza.

Względnie prosty do potwierdzenia jest rzadki, ale ważny ze względu na odmienny sposób leczenia, HUS wywołany defektem kobalaminy C (cblC). W tym wypadku u chorych występują wysokie stężenie homocysteiny i niskie stężenie metioniny w surowicy oraz charakterystyczne zmiany hematologiczne. Leczenie obejmuje podawanie parenteralnie hydroksykobalaminy.

Wtórne HUS, wymienione na rycinie 1, są również względnie łatwe do rozpoznania, gdyż występują w określonych sytuacjach klinicznych.

Znacznie trudniejsze jest szybkie rozpoznanie atypowego HUS związanego z genetycznymi nieprawidłowościami układu dopełniacza. Jest to stosunkowo częsta przyczyna HUS. Zaburzenia te ujawniają się z równą częstością u dzieci i u dorosłych, ale u zaledwie 20–30% chorych stwierdza się dodatni wywiad rodzinny [9, 10]. Rozpoznanie atypowego HUS podczas

►►W pierwszej kolejności należy wykluczyć TTP poprzez oznaczenie aktywności ADAMTS13◀◀

Tabela 2. Algorytm diagnostyczny dla atypowego zespołu hemolitycznego

Wykluczenie HUS wtórnego	U dzieci najczęściej stan po przeszczepie szpiku, rzadziej po przeszczepie narządowym U dorosłych: przeszczep szpiku lub narządowy nowotwór złośliwy choroby autoimmunologiczne leki (inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, leki anti-VEGF) nadciśnienie złośliwe
Wykluczenie HUS infekcyjnego <i>S. pneumoniae</i>	Posiew krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu z opłucnej, ew. PCR (16S rybosomalny RNA), rozpuszczalny antygen polisacharydowy <i>S. pneumoniae</i> Bezpośredni test Coombsa lub obecność antygenu Thomsena-Friedenreicha potwierdza obecność neuraminidazy
Wirus grypy A/H1N1	PCR lub serologiczne oznaczenie antygenu Infekcja H1N1 może wywołać HUS lub być czynnikiem wywołującym HUS u dzieci z mutacją genetyczną, najczęściej MCP
EHEC/STEC	Posiew kału lub wymaz z odbytu w kierunku STEC (agar MacConkeya z sorbitolem dla szczepu O157:H7; selektywne podłoża dla innych szczepów); PCR dla genów toksyny Shiga, immunologiczne testy dla wolnej toksyny Shiga, komercyjne testy dla genów toksyny Shiga oraz antygenu LPS O157:H7 Przeciwciała anti-LPS dla poszczególnych serotypów STEC
Wykluczenie TTP	Aktywność ADAMTS13 < 5–10% w TTP Aktywność ADAMTS13 < 5–10% oraz inhibitory ADAMTS13 dodatnie w nabytej TTP
Wykluczenie defektu kobalaminy C	Wysokie stężenie homocysteiny w surowicy (badania chromatografią lub immunologiczne) oraz niskie stężenie metioniny (chromatografia aminokwasów) Podwyższone stężenie kwasu metylomalonowego w surowicy lub moczu (chromatografia kwasów organicznych) Potwierdzenie badaniem genetycznym <i>MMACHC</i>
Atypowy HUS	Przed pierwszym przetoczeniem badanie osocza na stężenie białek dopełniacza: C3, C4, CFH, CFI, CFB, które mogą być obniżone u 30–50% chorych Przeciwciała anti-CFH; obecne zazwyczaj łącznie z delecją CFHR1–3 Ekspresja MCP na leukocytach lub monocytach metodą FACS Badania przesiewowe w kierunku mutacji CFH, CFI, MCP, C3, THBD, DKGE Badania przesiewowe w kierunku genu hybrydowego CFH i delecji CFHR1–3

HUS (*hemolytic-uremic syndrome*) — zespół hemolityczno-mocznicowy; TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) — zakrzepowa plamica małopłytkowa; EHEC (*enterohemorrhagic E. coli*) — enterokrwotoczny szczep *E. coli*; STEC (*Shiga toxin producing E. coli*) — szczepy *E. coli* produkujące toksynę Shiga; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; FACS (*fluorescence activated cell sorting*) — cytometria przepływowa

Tabela 3. Badania genetyczne u chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym

Cele badania genetycznego	Potwierdzenie choroby związanej z układem dopełniacza Określenie mutacji ułatwia ustalenie rokowania, określenie ryzyka nawrotu oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek Udzielenie porady genetycznej Wspieranie decyzji związanych z przeszczepem nerki (wybór dawcy, leczenie prewencyjne nawrotów lub leczenie nawrotów po transplantacji, wspólny przeszczep wątroby i nerki)
Wskazania	Przy pierwszym epizodzie HUS, po wykluczeniu infekcji STEC, poważnego niedoboru ADAMTS13, hiperhomocysteinemii/acidurii metylomalonowej i wtórnych przyczyn HUS
Wskazania pilne	Nawrót HUS Dodatni wywiad rodzinny w kierunku HUS HUS związany z ciążą lub porodem HUS <i>de novo</i> po przeszczepie U chorych kwalifikowanych do przeszczepu nerki z rozpoznaniem atypowego HUS

HUS (*hemolytic-uremic syndrome*) — zespół hemolityczno-mocznicowy; STEC (*Shiga toxin producing E. coli*) — szczepy *E. coli* produkujące toksynę Shiga

pierwszego rzutu choroby jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia (tab. 3). U chorego, u którego wykluczono TTP, HUS o etiologii STEC (*Shiga toxin producing E. coli*) lub inną

infekcyjną czy wtórną postać HUS, rozpoznaje się atypowy HUS, związany prawdopodobnie z dysregulacją układu dopełniacza (ryc. 1). U zaledwie 30–40% chorych stwierdza się ob-

▶▶Rozpoznanie aHUS podczas pierwszego rzutu choroby jest rozpoznaniem z wykluczenia◀◀

▶▶ Rozpoznanie aHUS jest wskazaniem do niezwłocznego leczenia ekulizumabem — przeciwciałami anti-C5 ◀◀

▶▶ Współczesna diagnostyka patofizjologiczna TMA wymaga dostępu do specjalistycznych badań laboratoryjnych ◀◀

niżone stężenie C3, zatem prawidłowe stężenie C3 nie wyklucza tego rozpoznania. Prawidłowe stężenie CFH lub CFI również nie wyklucza mutacji tych białek, których obniżone stężenie występuje tylko u — odpowiednio — 50% oraz 30% chorych. Rozpoznanie atypowego HUS jest niezwykle istotne, gdyż stanowi wskazanie do leczenia ekulizumabem (przeciwciało anti-C5) — lekiem, który zrewolucjonizował prowadzenie chorych z genetyczną postacią HUS. W nielicznych krajach europejskich, w których ekulizumab nie jest jeszcze refundowany, stosuje się nadal plazmaferezę [1–3, 10–13].

W diagnostyce HUS niezwykle istotne są badania genetyczne. Nie są one jednak przydatne do podjęcia decyzji terapeutycznych w ostrej fazie choroby ze względu na zbyt długi czas oczekiwania na wynik. Badania te będą natomiast istotne dla późniejszych decyzji terapeutycznych (tab. 3). Mutacje genów kodujących białka układu dopełniacza (CFH, CFI, MCP, CFB, C3) stwierdzono dotychczas u 60–70% chorych z atypowym HUS. Ponadto u 90–95% chorych z przeciwciałami anti-CFH w surowicy stwierdza się delecję CFHR1-R3, która prowadzi do niedoboru białek CFHR1 oraz CFHR3 związanych z czynnikiem H [12, 13].

Ze względu na małą dostępność wystandaryzowanych metod oznaczania przeciwciał anti-

-CFH badanie to również ma niewielkie znaczenie dla wczesnych decyzji terapeutycznych. Niemniej u chorego z TMA surowicę na to badanie należy zabezpieczyć przed plazmaferezą lub pierwszym podaniem leczniczego osocza [1–3, 13].

PODSUMOWANIE

Współczesna diagnostyka patofizjologiczna TMA wymaga dostępu do specjalistycznych badań laboratoryjnych, w tym oznaczenia aktywności ADAMTS13 oraz przeciwciał anti-ADAMTS13, nowoczesnej diagnostyki mikrobiologicznej infekcji EHEC w postaci oznaczeń toksyny Shiga w kale, hodowli bakteryjnej na specjalnych podłożach oraz immunologicznych badań określających serotyp EHEC, jak też przeciwciał anti-CFH czy stężeń różnorodnych białek układu dopełniacza. Wyniki badań powinny być dostępne w ciągu pierwszych dni od zachorowania, tak aby możliwy był wybór patofizjologicznego sposobu leczenia. Badania genetyczne w kierunku mutacji białek układu dopełniacza są istotną metodą diagnostyczną, potrzebną do podjęcia późniejszych decyzji terapeutycznych. W Polsce specjalistyczne badania w kierunku TMA są obecnie wykonywane w ograniczonym zakresie w wybranych ośrodkach akademickich.

STRESZCZENIE

Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA) stanowią stosunkowo rzadką, ale niezwykle istotną grupę chorób obejmujących zarówno zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), jak i zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP). W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się ogromny postęp w poznaniu etiologii oraz patofizjologii tej zróżnicowanej grupy chorób. Pojawienie się skutecznych leków (ekulizumabu dla atypowego HUS związanego z genetycznymi zaburzeniami układu dopełniacza, rytuksymabu dla nabytego TTP)

znacznie zmieniło rokowanie dla tych rzadkich, ale dramatycznie przebiegających i dewastujących chorób. Szybkie rozpoznanie oraz klasyfikacja patofizjologiczna są obecnie podstawą wdrożenia odpowiedniego leczenia. Warunkiem szybkiej diagnostyki jest dostęp do nowoczesnych metod laboratoryjnych i mikrobiologicznych.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 4, 261–267

Słowa kluczowe: zakrzepowe mikroangiopatie (TMA), zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), algorytm diagnostyczny

Piśmiennictwo

- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. i wsp.; HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 15–39; doi: 10.1007/s00467-015-3076-8. Epub 2015 Apr 11.
- Rosove M.H. Thrombotic microangiopathies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 43: 797–805; doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.004. Epub 2013 Nov 16.
- Contreras E., de la Rubia J., Del Río-Garma J. i wsp.; the Spanish Apheresis Group. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med. Clin. (Barc.)* 2015; 144: 331.e1–331.e13; doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013. Epub 2014 Nov 27.
- Phillips E.H., Westwood J.P., Brocklebank V. i wsp. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14: 175–185; doi: 10.1111/jth.13189. Epub 2016 Jan 11.
- Mariotte E., Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from diagnosis to therapy. *Curr. Opin. Crit. Care* 2015; 21: 593–601.

6. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L. i wsp.; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e237–e245; doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7. Epub 2016 Apr 16.
7. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus. Apher. Sci.* 2016; 54: 199–202; doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009. Epub 2016 Apr 25.
8. Kuehne A., Bouwknegt M., Havelaar A. i wsp.; and the HUS active surveillance network Germany. Estimating true incidence of O157 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* illness in Germany based on notification data of haemolytic uraemic syndrome. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144: 3305–3315 [Epub ahead of print].
9. Wijnsma K., van Bommel S., van der Velden T. i wsp. Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 2163–2170; doi: 10.1007/s00467-016-3420-7.
10. Bu F., Maga T., Meyer N.C. i wsp. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 55–64. doi: 10.1681/ASN.2013050453. Epub 2013 Sep 12.
11. Frémeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. i wsp. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 554–562; doi: 10.2215/CJN.04760512. Epub 2013 Jan 10.
12. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53: 1679–1688; doi: 10.1515/ccim-2015-0024.
13. Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: the earlier diagnosed and treated, the better. *Kidney Int.* 2014; 85: 1019–1022; doi: 10.1038/ki.2013.447.