

Relato de Caso

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PÓS-PARTO E ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA

POSTPARTUM ACUTE RENAL FAILURE AND MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC ANEMIA

PÉRSIO GODOY*, HELENA QUEIROZ COSTA**

RESUMO

A síndrome de insuficiência renal aguda pós-parto é uma condição idiopática e incomum, caracterizada por insuficiência renal aguda, presença ou não de hipertensão arterial e trombocitopenia, associadas a anemia hemolítica microangiopática, elevada mortalidade e morbidade materna, prematuridade e morte fetal intra-uterina. Constitui parte do espectro clínico da microangiopatia trombótica, que inclui a púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolítico-urêmica. São descritos dois casos, cujo diagnóstico foi realizado pela observação histológica, imunoistológica e ultra-estrutural de biópsias renais. O processo foi representado por lesão endotelial e microtrombose de pequenas artérias, particularmente das interlobulares, graus variáveis de edema e fibrose intimal concêntrica e hiperplasia muscular, acompanhados em um dos casos por necrose cortical em focos. É discutida a patogênese e apontada a plasmáfereze como responsável pela significativa melhora do prognóstico.

Palavras-chave: Insuficiência renal aguda/
Complicações; Síndrome hemolítico-urêmica/
Complicações; Púrpura trombocitopênica/
Complicações; Puerpério

INTRODUÇÃO

Constitui insuficiência renal aguda (IRA) grave, rapidamente progressiva e, em geral, irreversível, que se manifesta no puerpério imediato ou um pouco mais tarde, dentro de semanas, após gravidez sem intercorrências e parto normal¹. Mais raramente, surge durante a gestação².

Acompanham a doença anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e hipertensão arterial grave, com a evolução. Eventualmente, é precedida de pré-eclâmpsia grave, o que dificulta o diagnóstico³⁻⁷. A maioria dos casos é identificada como síndrome hemolítico-urêmica. O diagnóstico apóia-se na confirmação histológica, porém, em ausência de biópsia renal, considerada de alto risco na circunstância, exige critérios clínicos bem definidos^{8,9}.

Em geral, inicia-se com febre, sintomas gastrointestinais ou do trato respiratório superior, oligúria acentuada, hematuria e proteinúria. O prognóstico é frequentemente desfavorável, com expressiva mortalidade materno-fetal, além de insuficiência renal crônica residual, embora

tenha ocorrido sensível melhora com o uso precoce da plasmáfereze^{7,10}.

RELATOS DE CASOS

Caso 1:

E.M.O., 35 anos, sexo feminino. Admitida no CTI do Hospital das Clínicas/UFMG, após parto espontâneo prematuro no dia anterior, com sangramento fisiológico, seguido de hemorragia prontamente controlada (curetagem e retirada de restos placentários), após duas horas, anúria e hipertensão arterial (200x140 mmHg). História obstétrica: G 10, P 4, A 6. Relato de hipertensão arterial em sete gravidezes, permanecendo normotensa nos intervalos. Na atual gravidez, fez uso de hipotensores a partir do 4º mês. Apresentou-se febril, discretamente taquipnéica, FC e de pulso: 85 b.p.m., PA: 180x130 mmHg, SS grau II/VI, fígado a 3 cm da reborda costal direita, edema bipalpebral e ausência de diurese; houve elevação progressiva da creatinina e da uréia, caracterizando insuficiência renal aguda, associada à hipertensão arterial. Acompanhava o quadro clínico anemia, com valores de hemoglobina abaixo de 9,0g%, hematócrito: 30%, hemácias: 3.000.000/mm³, poiquilocitose, anisocitose intensa, com hemácias fragmentadas e espiculadas (*burr cells*), plaquetopenia (88.000/mm³), hematuria, hemoglobinúria e proteinúria discreta. Recebeu anti-hipertensivos e concentrado de hemácias; no quinto dia, iniciou diálise peritoneal, com uréia de 116mg% e creatinina igual a 11,4mg%. Manteve-se oligo/anúrica, com volume urinário diário inferior a 100ml, mesmo em uso de diuréticos (furosemida); a PA permaneceu elevada, com valores que

* Professor Adjunto Doutor do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

** Médica Residente de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Pérsio Godoy

Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal

Av. Alfredo Balena, 190

Cep: 30130-100

Belo Horizonte - MG

Data de Submissão:

31/05/2002

Data de Aprovação:

23/08/2002

variaram de 240/140mmHg a 140/90mmHg, exigindo constante alteração na medicação. Realizou biópsia renal a céu aberto, após um mês e meio de evolução, que demonstrou área de necrose cortical recente, ao lado de outra anterior, onde predominava processo reparativo (obsolescência glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial); nas pequenas artérias e arteríolas, observou-se edema e neoformação conjuntiva intimal, determinando redução moderada a acentuada das suas luzes (Figura 1B); a imunofluorescência foi positiva para depósitos de fibrina, com distribuição ampla e irregular em vasos e glomérulos. Recebeu o diagnóstico de necrose cortical renal e

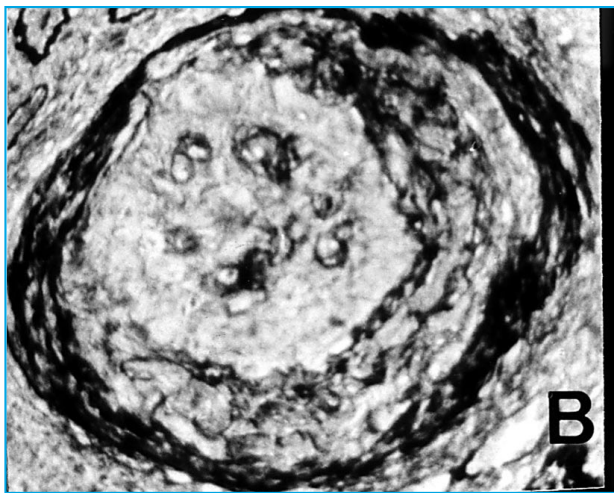


Figura 1 - (B) Biópsia renal do caso 1. Pequena artéria ocluída por neoformação conjuntiva intimal (PASM, 180 x).

alterações vasculares compatíveis com síndrome hemolítico-urêmica. Teve alta hospitalar com pressão arterial sob controle, sendo encaminhada para hemodiálise.

Caso 2:

Infelizmente, no segundo caso, não foram fornecidos informes clínicos detalhados. Tratava-se da paciente MR, 39 anos, que desenvolveu insuficiência renal aguda e hipertensão arterial três semanas após parto cesáreo. Realizou-se biópsia renal, cuja análise justificou sua inclusão no presente trabalho. Predominavam as lesões vasculares, caracterizadas por acentuado espessamento subintimal por material mucinoso, proliferação celular e fibrilar, além de hipertrofia da média, que determinavam redução, por vezes oclusão das arteríolas e pequenas artérias (Figura 1A). Os glomérulos eram isquêmicos, as paredes capilares mostravam espessamentos segmentares e focais, que, na impregnação argêntica, exibiam aspecto comple-

to e raras imagens em duplo contorno; esclerose focal de alguns glomérulos. Imunofluorescência negativa para pesquisa de IgG, IgA, IgM e C3. A microscopia eletrônica revelou oclusão parcial ou total das luzes capilares. Edema das células endoteliais, que apresentam áreas de descolamento da membrana basal, ocupadas por material granular de baixa eletrondensidade; lâmina rara interna da

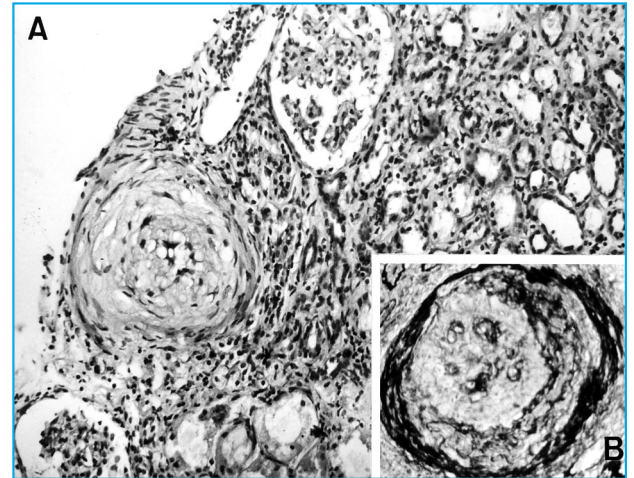


Figura 1 - A e B - Biópsia renal do caso 2. Pequena artéria com espessamento intimal por edema e neoformação fibrocelular concêntrica; oclusão da luz (HE, 100 x).

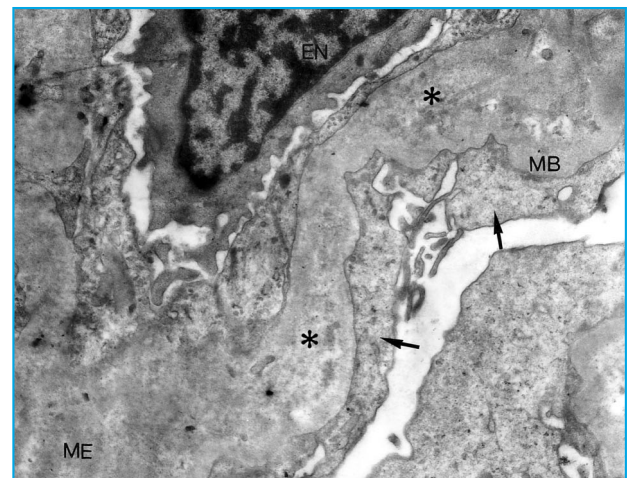


Figura 2 - Eletromicrografia de segmento capilar glomerular do caso 2. Edema da célula endotelial (EN); depósitos granulares subendoteliais (asteriscos); edema e apagamento (fusão) dos pés dos podócitos (setas); depósitos no mesângio (ME) e mesangiólise; MB= membrana basal. (11.500 x).

membrana basal mal definida. Edema das células epiteliais, fusão e apagamento, freqüentemente completo, dos prolongamentos podócitos. Matriz mesangial de baixa eletrondensidade (Figura 2).

DISCUSSÃO

Os dois casos apresentaram o quadro descrito na insuficiência renal aguda pós-parto idiopática, marcado pela presença de insuficiência renal e hipertensão arterial grave, caracterizando-se, no caso 1, os elementos indicadores de anemia hemolítica microangiopática.

A IRA pós-parto idiopática, considerada a princípio como entidade autônoma, parece fazer parte de um complexo de afecções que têm como base patogênica uma disfunção da célula endotelial, que determinaria agregação plaquetária e depósitos de fibrina em vários territórios microvasculares, além de hemólise por destruição mecânica das hemácias^{1,4,5,14}. Neste grupo inclui-se a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), constituindo a microangiopatia trombótica^{9,12,15-17}. Devido a certa superposição do quadro clínico, pertencem, ainda, ao diagnóstico diferencial a síndrome HELLP, cuja distinção nem sempre é simples, e a esteatose aguda da gravidez, nas quais ocorrem icterícia, elevação das transaminases e distúrbios evidentes da coagulação^{4,6,18}.

A IRA pós-parto idiopática é de início súbito, irreversível e ocorre, como regra, nas primeiras seis semanas do puerpério ou entre um dia e várias semanas. Não obstante alguns separem a IRA pós-parto idiopática da SHU, a tendência atual é incluí-la no espectro clínico da última, no caso, associada à gravidez^{3,6}. Admitem-se outros sinônimos: insuficiência renal pós-parto irreversível, nefrosclerose acelerada pós-parto, uremia hemolítica pós-parto, IRA pós-parto com anemia hemolítica microangiopática, eclâmpsia pós-parto, etc^{1,9,14}.

As gestações cursam sem intercorrências, embora eventualmente existam evidências de toxemia¹⁴. Na maioria dos casos, os partos são normais, sem nenhuma das causas conhecidas de IRA (placenta retida, atonia uterina, *abruptio placentae*, eclâmpsia, septicemia puerperal, embolia de líquido amniótico, etc).

A anemia hemolítica microangiopática (anemia, anisocitose, esquizócitos, *burr e helmet cells*, reticulocitose, haptoglobulina baixa e Coombs negativo) é achado constante na IRA pós-parto idiopática, porém pode surgir em outras condições no ciclo grávido-puerperal^{8,16}; trombocitopenia aparece na maioria dos casos, com plaquetas de vida curta, menos de um dia; os estudos da coagulação como regra são normais. A hipertensão surge, usualmente, com a progressão da doença, embora sejam assinalados casos sem hipertensão arterial, porém com alterações vasculares renais superponíveis às descritas na nefrosclerose acelerada¹⁹. Outro sinal clínico é a febre sem evidências de processo séptico.

Tem sido descrita a associação de insuficiência cardíaca, sem relação com a hipertensão arterial, por vezes acom-

panhada de fenômenos tromboembólicos e cuja histopatologia tem revelado alterações inespecíficas, semelhantes às relatadas na miocardiopatia pós-parto^{1,10}. Todavia, o termo “insuficiência cárdio-renal”, usado anteriormente, parece inapropriado.

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é descrita no adulto, especialmente na gravidez, inclusive antes do parto, com uso de anticoncepcionais orais; no LES²⁰, apresenta hipertensão maligna, quimioterapia antineoplásica, uso de ciclosporina, transplante de medula óssea, arsênico e monóxido de carbono, entre outros; além disso, vêm adquirindo crescente importância as toxinas produzidas pela *Escherichia coli* e a *Shigella dysenteriae* tipo I, incluindo a ocorrência no pós-parto^{7,21}.

A PTT acomete outros órgãos, especialmente o sistema nervoso central e, quando surge na gravidez, aparece, como regra, próximo da 24ª semana, mais raramente no pós-parto, sendo a insuficiência renal incomum²². A pré-eclâmpsia raramente evolui com anemia hemolítica microangiopática e IRA irreversível, exceto quando surge necrose cortical renal, associada a coagulopatia de consumo; a resolução da pré-eclâmpsia, em geral, é completa no pós-parto^{5,17}.

Na síndrome HELLP, considerada por alguns como pré-eclâmpsia grave, pode coexistir insuficiência renal aguda, com síndrome hemolítico-urêmica, e ocorrência no pós-parto, quando o aparecimento da IRA é mais frequente^{5,6,23,24}, tendo valor o encontro de baixos níveis de antitrombina III, geralmente normal na PTT e na SHU¹².

Na realidade, a distinção clínica entre a IRA pós-parto, a SHU, a PTT e a pré-eclâmpsia grave nem sempre é possível, considerando alguns que as diferenças seriam mais de grau ou apresentação clínica da mesma doença^{5,10,12,16,17,25}.

A biópsia renal pode ser útil – em alguns casos, indispensável – no diagnóstico, tratamento e prognóstico, especialmente quando faltam os elementos clínicos da síndrome hemolítico-urêmica; entretanto, deve ser levada em consideração a possibilidade de hemorragias após o procedimento^{4,10}.

O quadro anátomo-patológico observado varia com a época de realização da biópsia renal. No caso 1, as lesões das pequenas artérias, especialmente das interlobulares, corresponde ao descrito nas fases mais tardias do processo e explicariam a denominação de nefrosclerose pós-parto, pela semelhança com a nefrosclerose acelerada (Figura 1B). Representam o substrato morfológico da hipertensão arterial, sendo responsáveis pelo pior prognóstico, devido à insuficiência renal permanente e grave, contribuindo para tanto, no caso, a necrose cortical. O caso 2 assumiu padrão morfológico intermediário, com lesões glomerulares e vasculares presentes (Figura 1A). Na

SHU da criança, na PTT e na pré-eclâmpsia, a insuficiência renal é incomum, temporária, em geral reversível, e as alterações se restringem aos glomérulos, fato constatado, também, em etapas precoces da IRA pós-parto^{5,10,17}.

Nos glomérulos, além das alterações descritas no caso 2, podem ocorrer expansão do mesângio, mesangiólise e depósitos semelhantes aos subendoteliais (Figura 2); em fases posteriores, interposição mesangial entre a membrana basal e o endotélio, colapso e esclerose glomerular, via de regra, segmentar; raramente se observam crescentes. Nas arteríolas é comum o edema da íntima, depósitos subintimais, necrose e trombose, que se estendem aos glomérulos^{1,9,15,19}. Os depósitos subendoteliais e mesangiais são constituídos, pelo menos em parte, por fibrina, produtos do fibrinogênio e materiais resultantes de alterações da membrana basal (despolimerização de glicoproteínas, degradação do colágeno, etc), encerrando restos celulares^{1,9,15,19}. No caso 1, havia depósitos de fibrina em vasos e glomérulos, que, ocasionalmente, vêm associados a globulina b₁ C, além de depósitos focais de IgG e IgM¹⁵.

No caso 1, a ocorrência de necrose cortical não invalida o diagnóstico de microangiopatia trombótica, visto que aparece eventualmente em adultos, embora seja frequente em crianças com SHU. Contrário ao diagnóstico é o registro de hipertensão arterial prévia e a multiparidade, mais comum na necrose cortical renal isolada.

O prognóstico da IRA pós-parto, em geral, é reservado, porém pode variar desde casos com curso fulminante até outros com anormalidades discretas e transitórias¹⁴. O óbito acontece no 1º ano em cerca 2/3 das pacientes, a maioria nos primeiros meses, em decorrência de hemorragias, lesão cerebral, infecção ou insuficiência cardíaca. Algumas pacientes retomam a função renal normal, outras permanecem em hemodiálise, candidatando-se ao transplante, enquanto as restantes evoluem com insuficiência renal crônica^{2,17}. Não parece haver relação entre a sobrevivência e os parâmetros clínicos e laboratoriais iniciais, persistindo, todavia, as alterações hematológicas por várias semanas. Têm sido descritas recorrências da insuficiência renal aguda pós-parto^{3,4,7,9}.

A patogênese da IRA pós-parto continua indefinida, implicando várias alternativas: a) lesão primária das células endoteliais, como evento comum a várias condições (SHU, PTT, IRA pós-parto, pré-eclâmpsia, necrose cortical, etc), determinando redução de substâncias anticoagulantes, que inibem a agregação plaquetária, e vasodpressoras, especialmente de prostaciclina (PGI₂) e óxido nítrico, ambos aumentados na gravidez, como antagonistas aos vasopressores. Em conseqüência, ocorreria ativação em cascata da coagulação, agregação plaquetária e formação de trombos, por estímulo de fator coagulante circulante, talvez representado por múltiplos do complexo

de Von Willebrand, sintetizado, especialmente, pelas células endoteliais e cuja degradação fisiológica não ocorreria devido à deficiência de protease plasmática específica, particularmente na PTT, talvez permitindo diferenciá-la da SHU^{7,13,25}; soma-se aumento da atividade estrogênica, dos níveis de fibrinogênio e outros fatores da coagulação (V, VII, VIII, XI E XII), que contribuem para um estado de hipercoagulabilidade na gravidez^{5,17}; a lesão das células endoteliais poderia estar relacionada com infecções, mediante endotoxinas, como a verotoxina produzida pela *Escherichia coli*, especialmente na SHU, inclusive no pós-parto^{4,21,27}; b) é admitida a possibilidade de reação de Schwartzman generalizada, de causa indeterminada, talvez por endotoxinas bacterianas ou aminas vasoativas, que estimulariam a coagulação ou lesariam o endotélio, gerando trombos de fibrina em pequenos vasos, no período pós-parto; faltam, porém, evidências de coagulopatia de consumo e tem falhado a terapêutica anticoagulante^{3,5}; c) haveria relação com anticorpos antifosfolípides, ou seja, anticorpo anticardiolipina (ACA) e o anticoagulante lúptico circulante (LAC), implicados, também, no risco de tromboembolia venosa e arterial que, na gravidez, podem determinar aborto espontâneo, morte fetal e desenvolvimento precoce de grave pré-eclâmpsia^{20,26}; o ACA e o LAC alterariam a estrutura da membrana das plaquetas e/ou das células endoteliais, determinando agregação plaquetária, alterações do equilíbrio entre fatores procoagulantes e anticoagulantes e redução da produção de prostaciclina (PGI₂).

Sugere-se, ainda, a influência de predisposição genética, do uso prévio de anticoncepcionais e o envolvimento de imunocomplexos, devido ao eventual aparecimento de hipocomplementemia transitória^{9,15}. Na verdade, é possível que haja participação de múltiplos fatores na gênese da IRA pós-parto.

Finalmente, conclui-se que o aparecimento de IRA, especialmente no terceiro trimestre da gestação, peri-parto e pós-parto, requer afastar a presença de anemia hemolítica microangiopática, mesmo em casos rotulados como pré-eclâmpsia/eclâmpsia, especialmente na ausência de certas complicações obstétricas, tais como *abruptio placentae*, descolamento prematuro da placenta, infecção puerperal, etc.

A instituição precoce de terapêutica na microangiopatia trombótica, incluindo a plasmaferese, permite resposta expressiva, que alcança até 80% a 90% dos casos^{7,11,13,17}, variando com a condição clínica básica. Na gravidez, como regra, é favorável e as recidivas são raras após a descontinuidade da troca plasmática¹³; sendo, todavia, sugerido risco de recorrência com nova gravidez, em número mal definido de casos^{11,22}. De qualquer forma, a mortalidade ainda é elevada (10% a 20%) e a recuperação da insuficiência renal aguda é imprevisível,

lenta e o seguimento a longo prazo vem demonstrando crescente frequência de recorrência, insuficiência renal crônica e hipertensão arterial¹³.

ABSTRACT

The histological, immunohistological, and ultrastructural features observed in renal biopsy of two cases with postpartum renal failure are presented. The pathologic process was represented by endothelial injury and microthrombosis of small arteries, particularly of the interlobular, varying degrees of intimal swelling and concentric fibrosis, and muscular hyperplasia, associated in one of the cases with focal cortical necrosis. The pathogenesis and treatment by plasmapheresis were discussed.

Key words: Kidney failure acute/complications; Hemolytic-uremic syndrome/complications; Purpura thrombocytopenic/complications; Puerperium.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Robson JS, Martin AM, Ruckley VA, Macdonald MK. Irreversible post-partum renal failure. *Quart J Med* 1968; 147:423-34.
- 2- Ribeiro FM, Rocha E, Maccarielo E, Caldas LR, Gomes MV, Lugon JR. Early gestacional hemolytic uremic syndrome: case report and review of literature. *Ren Fail* 1997; 19:475-9.
- 3- Hayslett JP. Postpartum renal failure: current concepts. *N Engl J Med* 1985; 312:1556-9.
- 4- Grünfeld JP, Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancies: 1987. *Amer J Kidney Dis* 1987; 9:359-62.
- 5- Ferris, TF. Preeclampsia and postpartum renal failure: examples of pregnancy-induced microangiopathy. *Am J Med* 1955; 99:343-7.
- 6- Kahra K, Draganov B, Sund S, Hovig T. Postpartum renal failure: a complex case with probable coexistence of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and hemolytic uremic syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 698-700.
- 7- Elliott MA, Nichols W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1154-62.
- 8- Stratta P, Canavese C, Dogliani, M, Todros T, Gagliardi L, Vercellone A. Pregnancy-related acute renal failure. *Clin Nephrol* 1989; 32:14-20.
- 9- Pertuiset N, Grünfeld JP. Acute renal failure in pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1994; 8:333-51.
- 10- Pourrat O, Touchard G, Robert R, Badia P, Bauwens M, Hauet T, Patte D. A kidney biopsy is clearly mandatory to confirm the indication of plasma exchanges in adult haemolytic uraemic syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145:369-72.
- 11- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:398-403.
- 12- Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:950-6.
- 13- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96:1223-29.
- 14- Finkelstein FO, Kashgarian M, Hayslett JP. Clinical spectrum of postpartum renal failure. *Am J Med* 1974; 57: 649-54.
- 15- Segonds A, Louradour N, Suc JM, Orfila C. Postpartum hemolytic syndrome: a study of three cases with a review of the literature. *Clin Nephrol* 1979; 12:229-42.
- 16- Kwaan HC. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28:101-6.
- 17- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:662-8.
- 18- Dams ETM, Vleeschouwer MHM, Dongen PWJ. Acute HELLP postpartum with renal failure. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1995; 62:127-30.
- 19- Wagoner RD, Holley KE, Johnson WJ. Accelerated nephrosclerosis and postpartum acute renal failure in normotensive patients. *Ann Int Med* 1968; 69:237-48
- 20- Gherman RB, Tramont J, Connito DJ. Postpartum hemolytic-uremic syndrome associated with lupus anticoagulant. *J Rep Med* 1999; 44:471-4.
- 21- Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, Wells JG. The United States national prospective hemolytic uremic syndrome study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *JID* 2001; 183: 1063-70.
- 22- Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: A clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol* 1996; 51:1-6.
- 23- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman AS. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-6.
- 24- Selçuk NY, Odabas AR, Çetinkaya R, Tombul Z, San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989-1999). *Ren Fail* 2000; 22: 319-27
- 25- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
- 26- Kniaz D, Eisenberg GM, Elrad H, Johnson CA, Valaitis J, Bregman H. Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Nephrol* 1992; 12:126-33.
- 27- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-4.