
Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Sarachana JiamPOCHAMAN, Wonngarm Kittanamongkolchai

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a kidney disease caused by dysregulation of the alternative complement pathway. Uncontrolled complement activation resulted in endothelial injury, platelet activation and consumption, and thrombus formation, leading to kidney injury. Clinical features of aHUS include microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Atypical HUS occurs in genetically susceptible individuals who have an acquired precipitating event that unmasks a complement regulatory deficiency. The incidence of aHUS is 0.5 per million per year. Histopathological features include endothelial swelling, fibrin thrombi, and fragmented red blood cells. Current treatment options are complement-inhibiting therapy, plasma exchange, immunosuppressive medication, and kidney and/or liver transplantation. The choice of treatment is based on the underlying complement regulation defect.

Keywords: glomerulonephritis; HUS; acute kidney injury; AKI; acute renal failure

Corresponding author: Sarachana JiamPOCHAMAN

Email: meansaran.m@gmail.com

Received: 6 March 2024; Revised: 8 April 2024; Accepted: 8 April 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

โรคไตอักเสบจากกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกยูรีเมียที่เกิดจากความผิดปกติของคอมพลีเมนต์

สร้อยนา เจียมพจมาน, วรรณงาม กิจธนามงคลชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

โรคไตอักเสบจากกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกยูรีเมียที่เกิดจากความผิดปกติของคอมพลีเมนต์ (Complement-Mediated atypical hemolytic uremic syndrome) เกิดจากความผิดปกติในการควบคุม alternative complement pathway ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเยื่อผนังหลอดเลือดของไต เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือด และเกิดการบาดเจ็บของไตตามมา โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับคอมพลีเมนต์ ร่วมกับมีปัจจัยที่กระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เกิดขึ้นภายหลัง พบอุบัติการณ์เกิดโรคประมาณ 0.5 ต่อล้านคนต่อปี มีอาการแสดง ได้แก่ ภาวะซีดจากการแตกของเม็ดเลือดแดง (microangiopathic hemolytic anemia) เกล็ดเลือดต่ำ และไตวายเฉียบพลัน ซึ่งวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อไตพบความผิดปกติ เช่น การบวมของเซลล์เยื่อหลอดเลือด พบการอุดตันของไฟบรินภายในหลอดเลือด หรือพบชิ้นส่วนที่แตกของเม็ดเลือดแดง สำหรับการรักษาในปัจจุบันมีทั้งการใช้แอนติบอดีเพื่อยับยั้งคอมพลีเมนต์ การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และการปลูกถ่ายไตและ/หรือตับ โดยแผนการรักษาขึ้นกับความผิดปกติในการควบคุมคอมพลีเมนต์ของผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; คอมพลีเมนต์; เม็ดเลือดแดงแตก

บทนำ

โรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคไตอักเสบที่พบได้ไม่บ่อย ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มการอุดตันของหลอดเลือดแดงฝอย (thrombotic microangiopathy, TMA)^{1,2} ซึ่งมีอาการแสดง ได้แก่ ภาวะโลหิตจางจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงภายในหลอดเลือด (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) เกล็ดเลือดต่ำ และไตวายเฉียบพลัน โดยเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ของ alternative pathway^{2,3} ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดภายในเนื้อไต ซึ่งในบทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมย้อนหลังเกี่ยวกับการศึกษาโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ในด้านกลไกการเกิดโรค อาการแสดง พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ และการรักษาในปัจจุบัน

ระบาดวิทยา

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก โดยพบประมาณ 0.5 ต่อล้านคนต่อปี⁴ และจากการศึกษาในชาวฝรั่งเศสพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคอยู่ที่ 0.23 ต่อล้านคนต่อปี⁵ โดยพบได้ทั้งในวัยเด็กและวัยผู้ใหญ่จนถึงวัยสูงอายุซึ่งมีรายงานว่าพบได้ถึงอายุ 85 ปี⁵

กลไกการเกิดโรค

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ของ alternative pathway ในร่างกาย ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดภายในไตโดยเฉพาะโกลเมอรูลัส โดยรายละเอียดของระบบคอมพลีเมนต์และ alternative pathway มีดังต่อไปนี้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สร้อยนา เจียมพจมาน

อีเมล: meansaran.m@gmail.com

รับบทความ: 6 มีนาคม 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 8 เมษายน 2567; **รับตีพิมพ์:** 8 เมษายน 2567

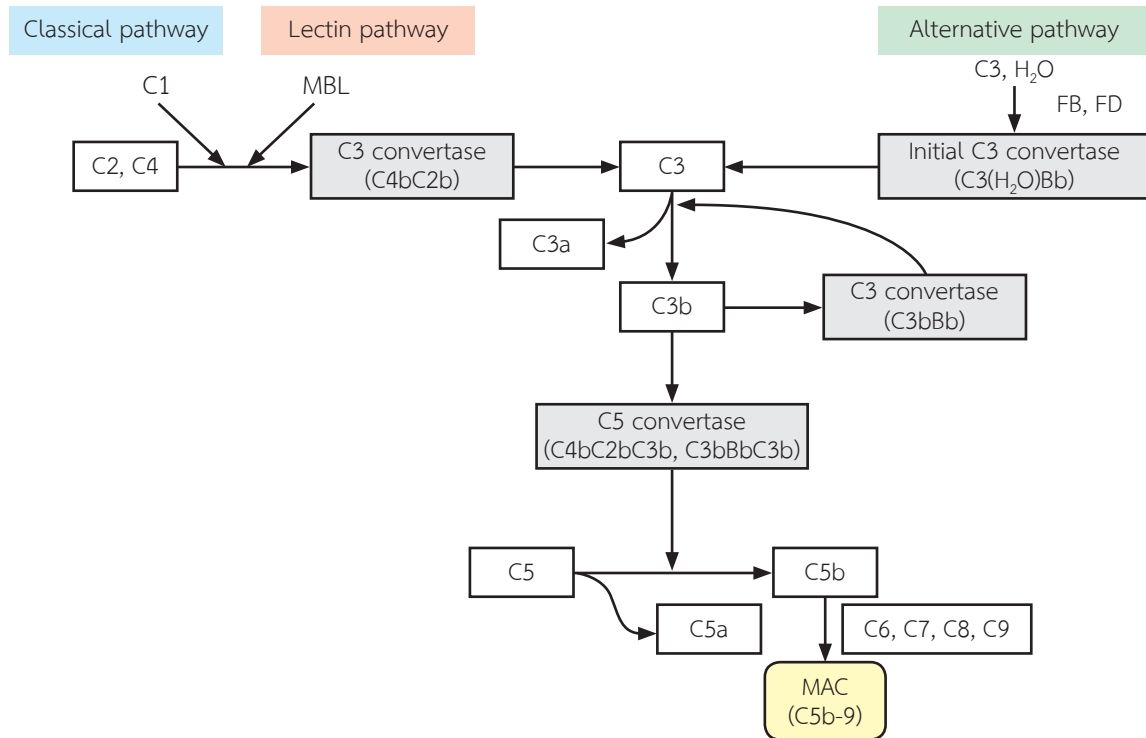


All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ระบบคอมพลีเมนต์

ระบบคอมพลีเมนต์เป็นส่วนหนึ่งของ innate immunity ซึ่งจะมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหากมีสิ่งกระตุ้นที่มีลักษณะตรงกับสิ่งก่อโรค เช่น antigen-antibody complex หรือผิวของเซลล์

แบคทีเรีย การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์แบ่งออกเป็น 3 ทางขึ้นกับชนิดของสิ่งกระตุ้น ได้แก่ classical pathway, lectin pathway และ alternative pathway (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การทำงานและโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์⁶⁻⁸

C = Complement, F = Factor, MAC = membrane attack complex, MBL = mannose-binding lectin, B = factor B, D = factor D

Classical pathway

การกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่าน Classical pathway จะถูกกระตุ้นผ่านการจับกันของแอนติเจนและแอนติบอดี⁶ เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ C1q มาตัดคอมพลีเมนต์ C4 และ C2 รวมกันเกิดเป็น C3-convertase (C4bC2b) ที่จะตัดคอมพลีเมนต์ C3 ซึ่งจะกระตุ้น common terminal pathway เป็นลำดับต่อไป^{7,9}

Lectin pathway

เริ่มจาก mannose-binding lectins (MBLs) จับกับส่วนของคาร์โบไฮเดรตบนผิวของแบคทีเรีย⁷ เกิดเป็น MBL-associated serine proteases (MASPs) ซึ่งมีหน้าที่คล้ายกับคอมพลีเมนต์ C1r และคอมพลีเมนต์ C1s ที่จะตัดคอมพลีเมนต์ C4 และ C2 เกิดเป็น C3-convertase (C4bC2b)⁹ ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 และกระตุ้น common terminal pathway เป็นลำดับถัดไป

Alternative pathway

ใน alternative pathway จะเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ด้วยตัวเองและต่อเนื่องแบบซ้ำ ๆ ทำให้เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์

C3 ได้ เรียกว่า tickover mechanism⁷ ซึ่งจะรวมกับ factor B และ properdin เกิดเป็น C3-convertase และจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 ซ้ำ ๆ เรียกว่า amplification และเกิดการกระตุ้น common terminal pathway⁹

ทุก pathway ที่กล่าวไปข้างต้น จะมีจุดร่วมคือการกระตุ้น common terminal pathway คือเกิดเอนไซม์ย่อยคอมพลีเมนต์ C5 (C5 convertase: C4bC2bC3b หรือ C3bBbC3b) ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C5 และเกิดการสร้าง C5b-9 หรือที่เรียกว่า membrane attack complex (MAC) ซึ่งจะสร้างรูบนผิวเยื่อหุ้มเซลล์และทำให้เกิดเซลล์แตกตามมา⁸

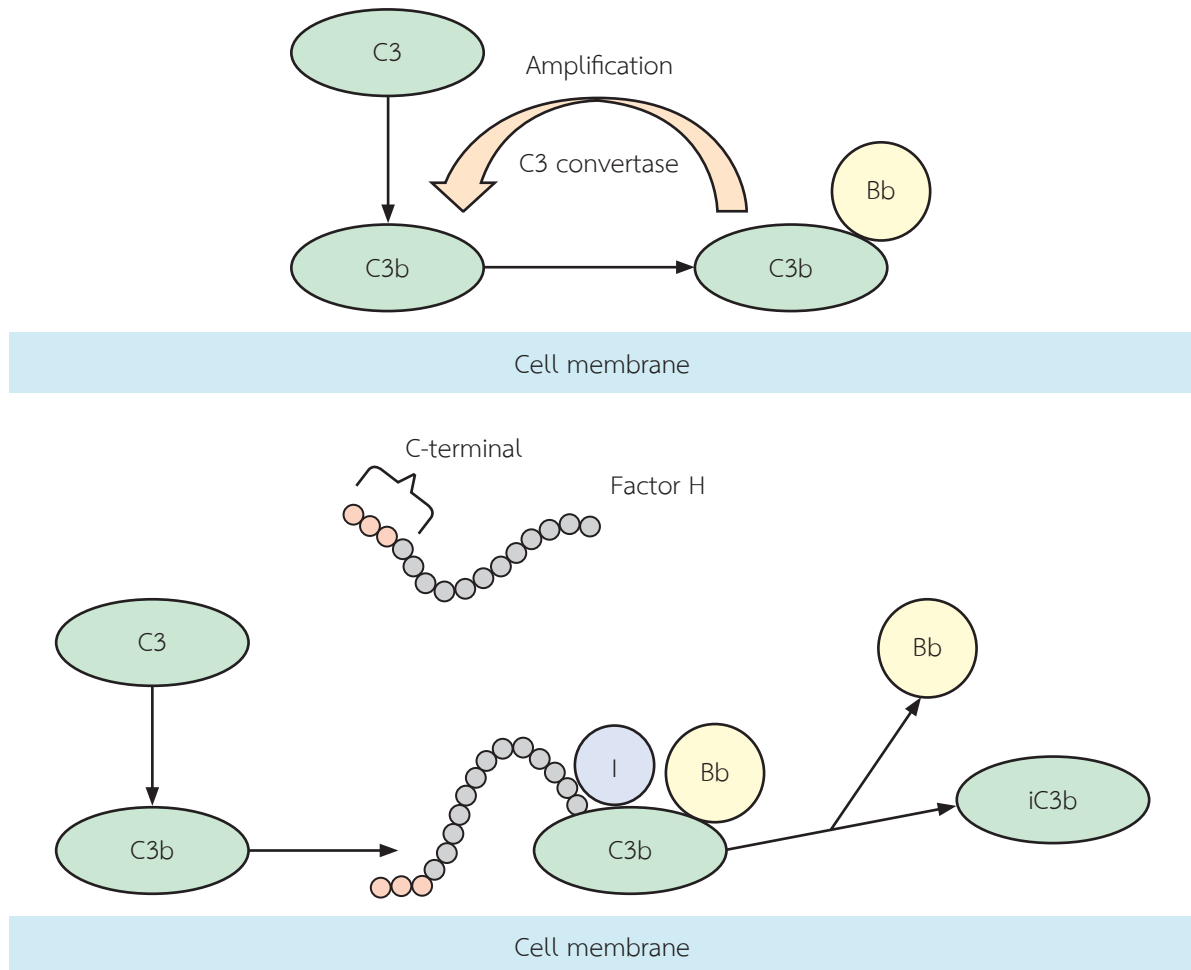
ผลจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จะทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ผ่านกลไกเหล่านี้ ได้แก่ กระตุ้นการอักเสบโดย C3a, C4a, C5a สามารถเหนี่ยวนำเซลล์อักเสบ เช่น macrophage neutrophil B หรือ T cell lymphocyte (chemoattraction)⁷ และเป็น anaphylatoxin ทำให้เกิดการกระตุ้น mast cell ตามมา¹⁰ การ opsonization โดย C3b ที่จับอยู่บนผิวของจุลชีพจะทำหน้าที่

เป็น opsonin ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกินจุลชีพโดย phagocytes (phagocytosis) และการสร้าง MAC complex ทำให้เกิดเซลล์แตกตามมาจากการกระตุ้น common terminal pathway⁷

การควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์

โดยปกติร่างกายมีกลไกในการปกป้องเซลล์จากการทำลายของคอมพลีเมนต์ ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในการยับยั้งคอมพลีเมนต์

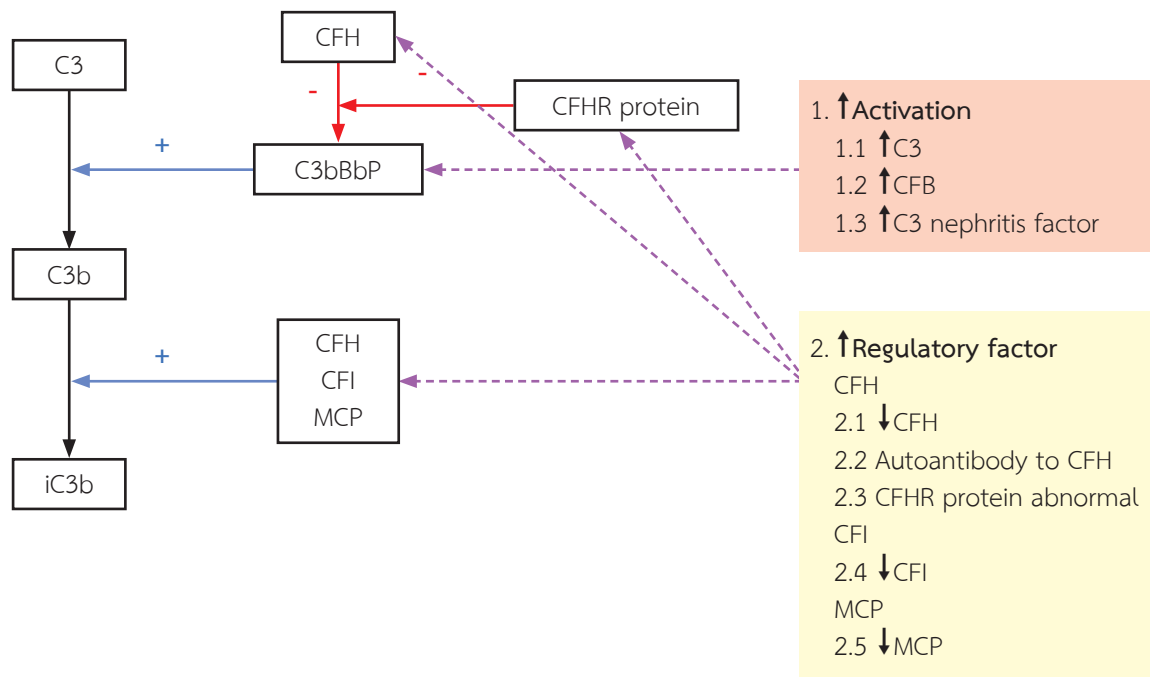
ทั้งในกระแสเลือด (fluid phase regulators) เช่น factor H, factor I, C1 inhibitor และมีอีกส่วนที่อยู่ตามผิวของเซลล์ (membrane zone regulators) เช่น membrane cofactor protein (MCP/CD46), CD59, decay accelerating factor (DAF) โดยจุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมที่ไม่มีโปรตีนเหล่านี้จะเกิดความเสียหายจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ในขณะที่เซลล์ในร่างกายจะสามารถยับยั้งการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 (รูปด้านบน) แสดงการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ใน alternative pathway คอมพลีเมนต์ C3b จับกับ Bb ทำหน้าที่เป็น C3-convertase (C3 convertase) ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 เป็นคอมพลีเมนต์ C3b เรียกว่า Amplification (รูปด้านล่าง) แสดงการควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ โดย factor H จับกับพื้นผิวเยื่อหุ้มเซลล์ทางฝั่ง C-terminal และทำงานร่วมกับ factor I ในการสลายคอมพลีเมนต์ Bb ออกจาก C3b และเปลี่ยน C3b เป็น iC3b¹¹

ความผิดปกติของการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ในโรค aHUS โรค Complement-Mediated aHUS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ใน alternative pathway⁶ ซึ่งเกิดได้จากสองปัจจัยหลัก ได้แก่ การกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ทำให้ C3 ถูกเปลี่ยนเป็น

C3b และสร้าง C5 convertase (C3bBbC3b) มากขึ้น และระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป โดยโปรตีนที่ทำหน้าที่เปลี่ยน C3b เป็น iC3b เพื่อควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ทำงานน้อยลง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ alternative pathway⁶⁻⁸

CFHR protein = complement factor H-related protein, CFH = complement factor H, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein

การกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ทำให้ C3-convertase (C3bBb) มีเสถียรภาพมากขึ้น

1. C3 ทำงานมากขึ้น

เกิดจากความผิดปกติของ C3 ทำให้ C3 ไม่ถูกทำลายจากระบบควบคุมคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิด aHUS⁶

2. CFB ทำงานมากขึ้น

จะทำให้ C3-convertase ทำงานมากขึ้นและไม่ถูกทำลายโดย CFH จึงเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ alternative pathway⁶

3. C3 nephritic factor (C3Nefs)

ประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลิน IgG และ IgM ที่จับกับ C3-convertase ทำให้ขัดขวางคอมพลีเมนต์ CFH และ CFI ในการทำลาย C3-convertase ซึ่งทำให้ C3-convertase อยู่ได้นานขึ้น เกิดการใช้คอมพลีเมนต์ C3 มากขึ้น มักพบใน Dense deposit disease และ C3 glomerulonephritis

4. อิมมูโนโกลบูลินอื่นๆ

อิมมูโนโกลบูลินต่อคอมพลีเมนต์ CFB หรือ C3b ทำให้เกิดเสถียรของ C3-convertase พบใน dense deposit disease⁶

ระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป

1. Complement factor H (CFH) ไม่เพียงพอหรือทำงานผิดปกติ

คอมพลีเมนต์ factor H เป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ซึ่งควบคุม alternative pathway โดยจะมีความสามารถในการจับกับคอมพลีเมนต์ C3b แข่งกับคอมพลีเมนต์ factor B ลดความคงตัวของ C3-convertase และเป็นปัจจัยร่วม (cofactor) กับคอมพลีเมนต์ factor I ในการตัดคอมพลีเมนต์ C3b เป็น iC3b (inactive C3b)⁷ ซึ่ง CFH มี 2 โดเมนในแต่ละฝั่งของโปรตีน ได้แก่ N-terminal และ C-terminal (รูปที่ 2 ล่าง) ซึ่ง N-terminal จะทำหน้าที่หลักในการยับยั้ง C3-convertase ร่วมกับ factor I และส่วน C-terminal จะเป็นส่วนที่ทำให้ CFH สามารถจับบนผิวของเซลล์ ซึ่งความผิดปกติของ CFH ในฝั่งของ C-terminal เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด aHUS⁶

2. อิมมูโนโกลบูลินต่อ complement factor H

การมีอิมมูโนโกลบูลิน (autoantibody) ต่อ CFH ทำให้ CFH เสียการทำงาน ซึ่งแอนติบอดีที่จับกับ C-terminal ของ CFH เป็นหนึ่งในสาเหตุทำให้เกิด aHUS นอกจากนี้ยังพบว่าการมีอิมมูโนโกลบูลินต่อ CFH สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน complement factor H-related (CFHR) protein⁶

3. ความผิดปกติของ complement factor H-related (CFHR) protein

โปรตีน CFHR ทำหน้าที่แย่งจับกับ CFH ที่จะไปควบคุมการทำงานของ C3-convertase เรียกว่า CFH deregulation

ซึ่งหากมีความผิดปกติของโปรตีน CFHR ทำให้จับได้ดีกว่า CFH ทำให้เกิด CFH deregulation มากขึ้น⁶

4. การกลายพันธุ์ของ CFI

ความผิดปกติของยีน CFI ทำให้ลดปริมาณของ CFI หรือ CFI ทำงานได้น้อยลง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด aHUS

5. การกลายพันธุ์ของ MCP

การกลายพันธุ์ของ MCP ทำให้เสียการทำงานของ MCP ทำให้เสียการป้องกันเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์หลอดเลือดของไกลเมอรูลัสจากคอมพลีเมนต์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบในโรค aHUS⁶

สาเหตุของการเกิด aHUS

การเกิด aHUS มาจากทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ร่างกายควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ได้ต่ำกว่าปกติ ร่วมกับมีสิ่งกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายหลัง เช่น การตั้งครรภ์ หรือการติดเชื้อ¹ หรือเกิดการสร้างออโตแอนติบอดีที่ทำให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ผิดปกติไป¹²

อาการและอาการแสดงของโรค

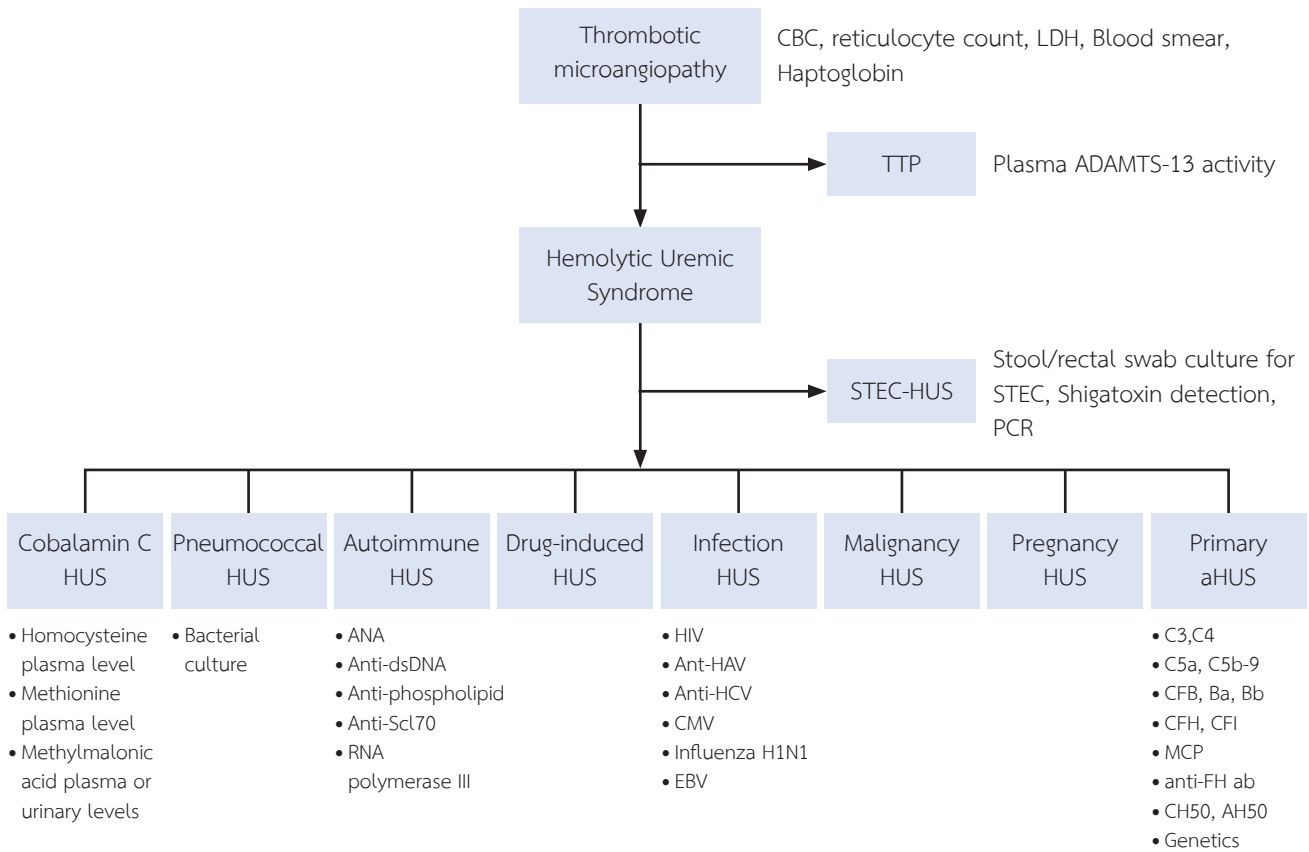
อาการของโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เกิดจากการบาดเจ็บของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular injury) และเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ทำให้เกิดการขาดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ จะพบเม็ดเลือดแดงแตกแบบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) เกล็ดเลือดต่ำ อาการบาดเจ็บทางไต ซึ่งอาการทางไตเป็นอาการที่พบได้บ่อย มักจะมาด้วยการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ปัสสาวะมีเลือดปน ความดันโลหิตสูง และไตวายเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต¹³

นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการแสดงนอกไตได้ โดยพบร้อยละ 20 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁴ เช่น อาการทางระบบประสาทพบได้ร้อยละ 10-48 โดยมาด้วย ชี้น ชัก ตาเหมียว หรือแขนขาอ่อนแรง อาการ

ทางหัวใจและหลอดเลือดพบได้ร้อยละ 10 เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือหัวใจวาย อาการทางหลอดเลือดส่วนปลาย เช่น เนื้อเยื่อส่วนปลายขาดเลือดบริเวณนิ้วมือหรือนิ้วเท้า อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น เลือดออกในปอด อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ตับอ่อนอักเสบ และเลือดออกในทางเดินอาหาร^{4,13}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้อีกเช่น การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (Urine analysis) พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ หรือพบเม็ดเลือดแดงปนในปัสสาวะ ตรวจค่าการทำงานของไต เช่น ยูเรีย (urea) ครีเอตินิน (creatinine) ที่เพิ่มขึ้น ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count) เช่น พบระดับฮีโมโกลบินต่ำลง หรือพบปริมาณเกล็ดเลือดต่ำลง การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุและแยกโรคในกลุ่มของ thrombotic microangiopathy โดยเฉพาะแยกโรคกลุ่ม Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เช่น การทำงานของ ADAMTS13⁴ โดยจะพบว่าการทำงานของ ADAMTS13 น้อยกว่าร้อยละ 10 ในโรค TTP การส่งตรวจหา Shiga toxin-producing *Escherichia coli* เช่น การส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ การส่งตรวจ Shiga toxin หรือการส่งตรวจปฏิกิริยาโพลีเมอเรส (polymerase chain reaction) เพื่อหาเชื้อ^{4,14} เป็นต้น ส่งตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสต่าง ๆ เช่น HIV, Hepatitis A, Hepatitis C, Cytomegalovirus (CMV) เป็นต้น เพื่อแยกโรคที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ ส่งตรวจหาการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เพื่อแยกสาเหตุจาก Pneumococcal HUS โดยการส่งตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรีย การส่งตรวจ Antinuclear antibody (ANA) เพื่อแยกโรคแพ้ภูมิตนเอง การตรวจคัดกรองโรคประจำตัวตามอายุ⁴ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การแยกโรคในกลุ่ม Thrombotic microangiopathy^{1,4,14}

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, AH50= alternative complement pathway function, ANA = antinuclear antibody, CBC = complete blood count, CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFI = complement factor I, CH50 = total hemolytic complement, CMV = cytomegalovirus, C5b-9 = complement factor b-9, dsDNA = double stranded DNA, EBV = Epstein-Barr virus, HIV = human immunodeficiency virus, LDH = lactate dehydrogenase, MCP = membrane cofactor protein, PCR = polymerase chain reaction, SCL-70 = anti-topoisomerase antibody-type of antinuclear autoantibodies, STEC = Shiga toxin-producing Escherichia coli, TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura

การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์

ปริมาณคอมพลีเมนต์

การส่งตรวจปริมาณคอมพลีเมนต์ ควรส่งก่อนทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองโดยในโรค Complement-Mediated aHUS พบคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำได้ประมาณร้อยละ 30-50⁴ และ C4 จะมีค่าปกติ ส่วนการส่งตรวจปริมาณคอมพลีเมนต์อื่นๆ เพิ่มเติม เช่น CFH, CFI, MCP, แอนติบอดีต่อ CFH ฯลฯ¹⁵ ในปัจจุบันยังทำได้ยาก และมีราคาสูงจึงยังไม่สามารถตรวจได้อย่างแพร่หลาย โดยจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ¹⁶ พบว่า C3 และ CFB จะมีค่าต่ำกว่าปกติ และ C5a, C5b-9, Bb จะมีค่าสูงกว่าปกติ หากใน

กลุ่มที่มีความผิดปกติของแอนติบอดีต่อ CFH จะพบแอนติบอดีต่อ CFH มีค่าสูงกว่าปกติ

การทำงานของคอมพลีเมนต์

การส่งตรวจการทำงานของคอมพลีเมนต์ ได้แก่ CH50 และ AH50¹⁷ ซึ่งควรส่งก่อนทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง โดยจะพบว่าทั้ง CH50 และ AH50 มีค่าต่ำกว่าปกติ¹⁶

การส่งตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม

การวิเคราะห์ยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบคอมพลีเมนต์ ได้แก่ CFH, MCP, CFI, C3, CFB, CFHR1, CFHR5, THBD และ DGKE เป็นต้น¹⁵ โดยอาจปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางด้านพันธุกรรมเพิ่มเติม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome¹⁸

Gene	โปรตีน	อัตราการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
CFH	Factor H	ร้อยละ 70-80
CFHR1/3 (CFHR1 มักสัมพันธ์กับออโตแอนติบอดีต่อ CFH)	Factor HR1, R3	ร้อยละ 30-40
MCP	Membrane cofactor protein	น้อยกว่าร้อยละ 20
CFI	Factor I	ร้อยละ 60-70
CFB	Factor B	ร้อยละ 70
C3	C3	ร้อยละ 60

CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFHR = complement factor H-related protein, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein

การตรวจพยาธิสภาพทางไต

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Light microscopy) ในส่วนของรอยโรคแอคทีฟ (active lesion) พบลักษณะของการบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial injury) เช่น การบวมของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial swelling) พบการอุดตันของไฟบริน (fibrin thrombi) ในหลอดเลือดของโกลเมอรูลัส พบการสลายของมีแซงเจียล (mesangiolysis) ภายในหลอดเลือด อาจพบชิ้นส่วนที่แตกของเม็ดเลือดแดง (fragmented red blood cell) สำหรับในรอยโรคเรื้อรัง (chronic lesion) พบลักษณะของ double contour ของ glomerular basement membrane ในหลอดเลือดพบไฟบรินในผนังหลอดเลือด (intramural fibrin) ผนังหลอดเลือดชั้นในหนาตัวขึ้น (myxoid intimal thickening) มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ของผนังหลอดเลือดชั้นใน (concentric myointimal proliferation) ที่เรียกว่า onion-skinning⁴

การตรวจ immunofluorescence (IF) พบว่าไม่ติดอิมมูโนโกลบูลิน ไม่ติดคอมพลีเมนต์¹⁹ อาจย้อมติดไฟบริโนเจน (fibrinogen) ในหลอดเลือดของโกลเมอรูลัส หรือในหลอดเลือดแดง เส้นเล็กที่มีการอุดตันของไฟบริน²⁰

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) พบการอุดตันของไฟบรินภายในหลอดเลือด พบสารลักษณะเป็นเม็ดใต้หลอดเลือด (subendothelial expansion by fluffy granular material)^{20,21}

การรักษา

Complement-inhibiting therapy

Eculizumab เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์

(complement-inhibiting) ซึ่งเป็นแอนติบอดีแบบโมโนโคลนอล (monoclonal antibody) ที่มีเป้าหมาย คือ คอมพลีเมนต์ C5 ซึ่งสามารถหยุดความผิดปกติของคอมพลีเมนต์บริเวณ terminal common pathway ได้ ลดการเกิดการบาดเจ็บของเยื่อบุหลอดเลือด และทำให้ไม่เกิดความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ตามมา ซึ่งเป็นยาลำดับแรกที่ใช้ จากการศึกษาเชิงอิมานพบว่า การให้ eculizumab สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²² ขนาดยาของ eculizumab องค์การอาหารและยา (Food and Drug administration, FDA) ได้แนะนำในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ดังนี้

- 900 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น
- 1,200 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 5 หลังจากนั้น
- 1,200 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์

โดยในปัจจุบันยังไม่มียะระเวลาที่ชัดเจนในการให้ยา eculizumab เนื่องจากไม่มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มในคนไข้ Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome มีเพียงคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในการพิจารณาการหยุดให้ eculizumab โดยพิจารณาเป็นรายบุคคล ซึ่งควรรับการรักษาอย่างน้อย 6-12 เดือน และอาการคงที่อย่างน้อย 3 เดือน²³ ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต eculizumab ควรให้ต่อเนื่องอย่างน้อย 4-6 เดือน เนื่องจากอาจใช้เวลาหลายเดือนในการฟื้นตัวของไต⁴

สำหรับผลข้างเคียงของ eculizumab ที่สำคัญ คือ ภาวะติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่มีแคปซูล (encapsulated bacteria) ซึ่งมีความเสี่ยงของการติดเชื้อหลังได้รับยาร้อยละ 0.5 ต่อปี และมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) 5,000 เทียบกับประชากรทั่วไป²³

ดังนั้นจึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนก่อนที่จะได้ยา eculizumab ได้แก่ วัคซีน meningococcal^{24,25} วัคซีน pneumococcal²⁵ และ วัคซีน *Haemophilus influenzae*²⁵ นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา eculizumab โดยที่ยังไม่ได้รับวัคซีนหรือได้รับวัคซีนมาน้อยกว่าสองสัปดาห์ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ²⁵ อีกหนึ่งปัญหาของยา eculizumab คือ ปัญหาด้านของราคาที่สูงขึ้นซึ่งรวมถึงการเข้าถึงยาที่ค่อนข้างยาก

การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (Plasma exchange)

ในกรณีที่ไม่มี eculizumab การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่ได้ในประเทศไทย โดยทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วย TMA แบบรุนแรง เช่น มีอาการซีม อาการชัก หรือไตวาย โดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองมีหลักการ คือ

- นำคอมพลีเมนต์ที่ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากจนเกินไปออก เช่น C3 หรือ CFB
- นำแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ที่ทำให้การทำงานของคอมพลีเมนต์ผิดปกติไปออก เช่น แอนติบอดีต่อ CFH²⁶ หรือ C3 nephritis factor
- การใส่คอมพลีเมนต์ทดแทนในส่วนที่ขาดหรือผิดปกติโดยเฉพาะคอมพลีเมนต์ที่อยู่ในระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ เช่น CFH หรือ CFI

แต่ในขณะที่กลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของ MCP จะไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง¹⁵ เนื่องจาก MCP เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์จึงไม่สามารถใส่ลงไปทดแทนได้

การศึกษาเชิงอภิมาน (meta-analysis) พบว่าการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทำให้ปริมาณเกล็ดเลือดและค่าครีเอตินิน กลับมาเป็นปกติได้เร็วมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิต (mortality)²² นอกจากนี้ อาจใช้การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองเป็นการรักษาก่อนที่จะยืนยันการวินิจฉัย โดยให้ทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทุกวันติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน ใช้ปริมาณในการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองเป็น 1.5 เท่าของปริมาณพลาสมาในร่างกาย²⁶ หรือ 60 มิลลิลิตรต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในแต่ละครั้ง^{26,27} จนกระทั่งปริมาณเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 ต่อมิลลิเมตร และเม็ดเลือดแดงรูปร่าง schistocyte น้อยกว่าร้อยละ 2 อย่างน้อย 2 วัน ตามด้วยทำการเปลี่ยนถ่าย

น้ำเหลืองวันเว้นวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์^{26,27} อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ eculizumab หากโรคไม่สงบลง ทั้ง ๆ ที่ทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง 5-7 ครั้ง²⁸ หรือมีอาการรุนแรง เช่น ชัก มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ มีภาวะแทรกซ้อนจากการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง หรือภาวะแทรกซ้อนจากเส้นพอกเลือด²⁶

ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive)

ในกลุ่มของแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ CFH พบว่าหลังการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองจะมีระดับแอนติบอดีที่ลดลง แต่อย่างไรก็ตามระดับแอนติบอดีจะเพิ่มขึ้นหลังหยุดการรักษา และทำให้โรคกลับมาเป็นซ้ำได้ ดังนั้นการให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันจะสามารถหยุดการสร้างแอนติบอดีได้ จึงมีการแนะนำให้ใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน โดยใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับการให้ยา cyclophosphamide หรือ rituximab ในระยะเริ่มต้น (induction phase) และใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ azathioprine ในระยะคงสภาพ (maintenance phase) เป็นระยะเวลา 18-24 เดือน²⁶ ซึ่งมีรายงานว่า การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันสามารถรักษาการทำงานของไต และป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้²⁶

การปลูกถ่ายไต (Kidney transplantation)

การปลูกถ่ายไตเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตาม การเกิดโรคทางโกลเมอรูลัสซ้ำ (recurrent glomerular disease) เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ไม่สามารถใช้อวัยวะได้ (allograft failure)²⁹ และพบว่าโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตได้มากถึงร้อยละ 20-100 โดยขึ้นกับคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ²⁹ เช่น ความผิดปกติของ CFH และ CFI พบว่ามีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 70-90 ในทางกลับกัน ความผิดปกติของ MCP พบว่าหลังปลูกถ่ายไตจะมีโอกาสเกิดเป็นซ้ำต่ำ³⁰ เนื่องจาก MCP เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ของหลอดเลือดภายในไต ดังนั้น ไตที่ได้รับมาจากการปลูกถ่ายจึงสามารถสร้าง MCP ได้ปกติ³⁰ โดยสามารถแบ่งความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไต³¹

ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำสูง (RR ร้อยละ 80-90)	- เคยเกิดเป็นซ้ำมาก่อน - ผิดปกติของ CFH - ผิดปกติของยีน CFH/CFHR1 (มากกว่าร้อยละ 80) - ผิดปกติของ CFB (มากกว่าร้อยละ 80) - ผิดปกติของ thrombomodulin (ร้อยละ 80)
ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำปานกลาง (RR ร้อยละ 40-75)	- ผิดปกติของ CFI (ร้อยละ 40-60) - ผิดปกติของ C3 (ร้อยละ 30-70) - พบแอนติบอดีต่อ CFH - ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจทางพันธุกรรม
ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำต่ำ (RR น้อยกว่าร้อยละ 20)	- ผิดปกติของ MCP - ไม่พบแอนติบอดีต่อ CFH ขณะปลูกถ่ายไต

CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFHR = complement factor H-related protein, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein, RR = recurrence risk

โดยพบว่า การให้ยา eculizumab เพื่อป้องกันการเกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ซ้ำหลังปลูกถ่ายไตลดลงจากร้อยละ 40 เป็นร้อยละ 12 ซึ่งลดการเกิดภาวะสูญเสียไตที่ได้รับจากการปลูกถ่ายไตได้³¹ โดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองพบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคได้โดยเฉพาะในกลุ่มความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงและความเสี่ยงปานกลาง³¹ สำหรับ eculizumab ถือเป็นการรักษาแรกเพื่อป้องกันการเกิดเป็นโรคซ้ำ ซึ่งจะให้ครั้งแรก 1 ชั่วโมงก่อนขึ้นตอนการต่อหลอดเลือด และพิจารณาให้ครั้งที่ 2 หลังการปลูกถ่ายไต 24 ชั่วโมง เพื่อลดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จากการบาดเจ็บภายหลังการขาดเลือด (ischemic reperfusion)³¹ อย่างไรก็ตาม หากภายหลังจากการปลูกถ่ายไตเกิดโรคซ้ำก็จำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาโดย eculizumab³¹

นอกจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตแล้วพบว่า การปลูกถ่ายตับเป็นหนึ่งในตัวเลือกของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของคอมพลีเมนต์ที่เกิดจากการสร้างที่ตับ เช่น factor H หรือ factor I โดยเฉพาะในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ไม่สามารถควบคุมความรุนแรงของโรคได้ทั้ง ๆ ที่ได้ยา eculizumab³² และควรหลีกเลี่ยงการปลูกถ่ายไตจากคนในครอบครัว เนื่องจากมีโอกาสที่จะมีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับคอมพลีเมนต์ที่คล้ายคลึงกันภายในครอบครัว หากมีความจำเป็นควรพิจารณาตรวจยีนที่เกี่ยวข้อง และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุกรรม

สรุป

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคกลุ่มได้อักเสบซึ่งพบได้น้อยมาก โดยเกิดจาก

ความผิดปกติการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เพิ่มขึ้น หรือระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด มีอาการและอาการแสดงของภายในไต เช่น ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนรั่วในปัสสาวะ และอาการแสดงภายนอกไต การรักษาในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาที่ทำให้หายขาด แต่การใช้ยา eculizumab การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง ร่วมกับการให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน สามารถทำให้โรคสงบได้ และการปลูกถ่ายไตโดยประเมินความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำและให้ยา eculizumab หรือปลูกถ่ายตับในบางกรณี สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(2):300-17.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):15-39.
3. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. Am J Kidney Dis. 2022.
4. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91(3):539-51.

5. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, 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.
6. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2917-29.
7. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92.
8. Thurman JM, Nester CM. All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1856-66.
9. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1636-50.
10. Gao S, Cui Z, Zhao M-h. The Complement C3a and C3a Receptor Pathway in Kidney Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1875.
11. Atkinson JP, Goodship THJ. Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome. *J Exp Med*. 2007;204(6):1245-8.
12. Kavanagh D, Pappworth IY, Anderson H, Hayes CM, Moore I, Hunze EM, et al. Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):417-26.
13. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4-21.
14. McFarlane PA, Bitzan M, Broome C, Baran D, Garland J, Girard LP, et al. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2021;8:20543581211008707.
15. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-72.
16. Raina R, Sethi SK, Dragon-Durey MA, Khooblal A, Sharma D, Khandelwal P, et al. Systematic review of atypical hemolytic uremic syndrome biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(7):1479-93.
17. Shih AR, Murali MR. Laboratory tests for disorders of complement and complement regulatory proteins. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1180-6.
18. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-87.
19. Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):338-47.
20. Sethi S, Fervenza FC. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):416-21.
21. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, Gertz MA, Fervenza FC. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol*. 2015;83(6):363-9.
22. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M, Moftakhar B, Ensley MJ, Vachharajani TJ, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):178-88.
23. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):943-9.
24. Crew PE, McNamara L, Waldron PE, McCulley L, Christopher Jones S, Bersoff-Matcha SJ. Antibiotic prophylaxis in vaccinated eculizumab recipients who developed meningococcal disease. *J Infect*. 2020;80(3):350-71.
25. Sharma S, Pradhan M, Meyers KE, Le Palma K, Laskin BL. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome from a factor H mutation treated with eculizumab. *Clin Nephrol*. 2015;84(3):181-5.
26. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):563-78.
27. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Dragon Durey MA, et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):451-7.
28. Ashida A, Matsumura H, Shimono A, Fujii Y, Yamazaki S. Comparison of outcomes after plasma therapy or eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2022.
29. Uffing A, Hullekes F, Riella LV, Hogan JJ. Recurrent Glo-

- merular Disease after Kidney Transplantation: Diagnostic and Management Dilemmas. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(11):1730-42.
30. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(1):58-68.
31. Avila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642864.
32. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):759-68.