

혈전성 미세혈관병증의 병리

부산대학교 양산병원 병리과
설 미 영

Mee Young Sol

Department of Pathology, Pusan National
Universtiy Yangsan Hospital,
Kyongsangnam-do, Korea

Corresponding Author: Mee Young Sol
Department of Pathology, Pusan National
Universtiy Yangsan Hospital,
Kyongsangnam-do, Korea
Tel: 051-510-8051, Fax: 051-510-8140
E-mail: mysol@pusan.ac.kr

Received: 12 March 2013
Revised: 20 March 2013
Accepted: 26 March 2013

Pathology of Thrombotic Microangiopathy

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a microvascular thrombotic lesion caused by endothelial injury and subsequent formation of platelet rich thrombus. TMA is first described as a classical pathologic feature of HUS/TTP. Renal biopsy finding of TMA represents kidney involvement of HUS/TTP as well as other diseases such as malignant hypertension, drug toxicity, eclampsia, pre-eclampsia, and several systemic infections. Autoimmune diseases and transplant kidney sometime also have TMA. It is needed to consider a complete autoimmune work-up of patients presenting with TMA including tests for ANA, ANCA, and ADAMTS13 inhibitory antibodies, because there are several reports of association with TMA in patients of SLE, anti-phospholipid syndrome, and ANCA-associated vasculitis.

Key words: Thrombotic microangiopathy, Renal biopsy

서론

신 생검에서 발견되는 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, 이하 TMA)은 일종의 신 혈관 병변으로 hemolytic uremic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP), lupus anticoagulant syndrome, scleroderma, 악성고혈압증 등에서 나타난다[1]. 본 논문에서는 TMA의 병리학적 소견, 특히 신 생검에서 볼수 있는 TMA의 소견과 TMA가 나타나는 질병들의 병인 기전에 대한 새로운 발견들을 정리하고, TMA가 나타날 수 있는 다양한 질병들과 그 질병의 진행 과정에서 TMA가 어떤 영향을 미치는지, 그리고 신 생검에서 TMA 병변을 관찰 했을 때 감별해야하는 질병들과 감별 점에 대한 고찰을 하고자 한다. 그리고 TMA의 대표 질병인 HUS/TTP와 동반되어 발생하는 여러 질병들과 예후 등에 대해서도 알아보겠다.

TMA의 역사

1952년 Shimmers[2]가 TTP의 혈관 병변을 TMA라고 명명하였다. 1955년

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Gasser 등[3]이 5명의 어린이에서 용혈성 빈혈, 혈소판 감소, 급성 신부전, 신 피질 괴사와 뇌 신경 증상을 발견하고 HUS라 명명하였고 TTP와는 몇 가지 다른 점을 설명하였다. 즉 HUS는 TTP와 달리 대부분 어린이에서 발생하고, 모든 환자에서 신기능 손상이 발견되며 HUS에서는 신 피질 괴사가 현저하게 나타났다. Habib 등[4]이 HUS의 신 사구체와 혈관의 특징적인 소견을 thrombotic microangiopathy 라 하고 HUS와 TTP의 혈관 병변 소견이라 하였다.

HUS는 신부전, 혈소판감소, 비면역학적 용혈성 빈혈이 특징이고, TTP는 혈소판 감소, 미세혈관병성 용혈성 빈혈과 신경학적 기능 이상이 특징인 질병으로 구별하나 조직학적 소견으로 두 질병을 감별하기는 어렵다[5]. 임상적으로 TTP는 신경 손상이 주로 나타나지만 신 손상이 동반될 수도 있고 HUS는 신 손상이 주로 나타나는 질병으로 구분이 가능하다. 발병 기전으로 보면 TTP는 von Willebrand factor (vWF) multimers로 인하여 혈전이 생기고 HUS는 내피 세포 손상으로 보체와 혈소판이 활성화되면서 혈전이 생기는 차이점이 있다. 유전적으로 TTP는 ADAMTS13 유전자의 돌연변이가 있고 HUS는 몇 가지 보체 관련 유전자의 돌연변이로 인하여 발생할 수 있다. 그리고 TTP는 ADAMTS13에 대한 항체가 발견될 수 있고 HUS는 보체억제인자 H에 대한 항체가 발견될 수 있는 점 등이 두 질병의 감별점으로 설명될 수 있다[6].

TMA 정의(병리학적인)

TMA는 미세혈관(소동맥과 모세혈관)이 두꺼워지는 병변인데 내피세포가 기저막에서 분리되고 그 사이에 솜털 같은 물질이 침착되고 혈관 내강에는 혈소판이 포함된 혈전이 형성되어 결과적으로 혈관 내강이 좁아지거나 막힌다. 신장의 급성 TMA는 사구체 모세혈관, 소동맥, 간엽동맥 등에 피브린 혈전 형성이 특징이다. 동맥벽은 점액상 내피 부종과 증식을 보일 수 있다. 심한 경우에는 동맥근세포의 괴사, 간질 출혈, 신 피질 괴사가 발생한다[5].

사구체는 질병의 중증도와 지속 기간에 따라 다양한 조직 변화를 보인다. 초기에는 사구체 모세혈관 내피세포와 사구체 기저막 사이가 넓어져서 모세혈관 벽이 두꺼워지고, 심하면 사구체 모세혈관이 막히기도 한다. 시간이 지나면 새로운 사구체 기저막이 형성되어 기저막이 두 층으로 된다. 사구체 모세혈관과 메산지움에서 파괴된 적혈구, 피브린, 혈소판 덩어리로 구성된 혈전을 볼 수 있고 메산지움에 용해되기도 한다. 사구체 수입 세동맥에 혈전이 생기

면 사구체는 허혈성 변화를 보여 사구체 모세혈관 덩어리가 위축되고 기저막이 쭈글쭈글하게 된다. 사구체 수입 세동맥이나 신 간질의 동맥은 초기에는 내피세포 손상으로 부종이 생겨 동맥 내강이 좁아지고 동맥벽에 피브린이 침착되나 동맥벽의 염증 소견은 없다. 간질의 동맥은 시간이 지나면 점액양 물질로 대체되어 점액양 혈관 내피 증식 소견을 보이고 후기가 되면 동맥 내피 내 세포와 근 내피세포(myointimal cell)가 증식하여 “onion skin” 병소를 볼 수 있다. 모든 병소는 말기가 되면 섬유화된다[1] (Fig. 1, 2).

TMA는 미세혈관이 혈소판 혈전으로 막히는 병변으로 신장과 신경계를 비롯한 여러 장기에서 발생한다[7]. TMA는 전신적 또는 신장에 국한하여 발생하는 혈소판 응집, 혈소판 감소, 미세혈관 내 적혈구 파괴로 인한 장기의 허혈성 손상을 보이는 일련의 질병들이 포함되며 내피세포 손상이 초기 소견이다[5].

혈관내피세포 손상기전

미세혈관 병변의 시작과 진행은 내피세포 손상이 주된 소견이다. 유전적으로 내피세포 손상 위험이 큰 C3 혈청치 감소, factor H의 활성도 저하, vWF 분해 protease 활성도 저하, vWF 유전자 이상 등을 가지고 있는 환자에서 내피세포 손상을 유발하는 요소들, 즉 바이러스 감염(e.g. HIV), 세균 독소(Shiga toxins/endotoxins), 항체와 면역복합물, 약물 등, 의 자극이 가해지면 내피세포가 가지고 있는 혈전 저항성이 소실되고 손상된 내피세포에 혈소판이 부착하면서 보체가 소모되고 혈관의 shear stress가 증강되고 비정상적인 vWF 분해가 일어나면서 TMA가 발생한다[5].

HUS/TTP

HUS는 신부전, 혈소판감소, 비면역학적 용혈성 빈혈이 특징이고, TTP는 혈소판 감소, 미세혈관병성 용혈성 빈혈과 신경학적 기능 이상이 특징인 질병으로 구별하나 조직학적 소견으로 두 질병을 감별하기는 어렵다[5]. 임상적으로 TTP는 신경 손상이 주로 나타나지만 신 손상이 동반될 수도 있고 HUS는 신 손상이 주로 나타나는 질병으로 구분이 가능하다. 발병 기전으로 보면 TTP는 vWF multimers로 인하여 혈전이 생기고 HUS는 내피 세포 손상으로 보체와 혈소판이 활성화되면서 혈전이 생기는 차이점이 있다. 유전적으로 TTP는 ADAMTS13 유전자의 돌연변이가 있고

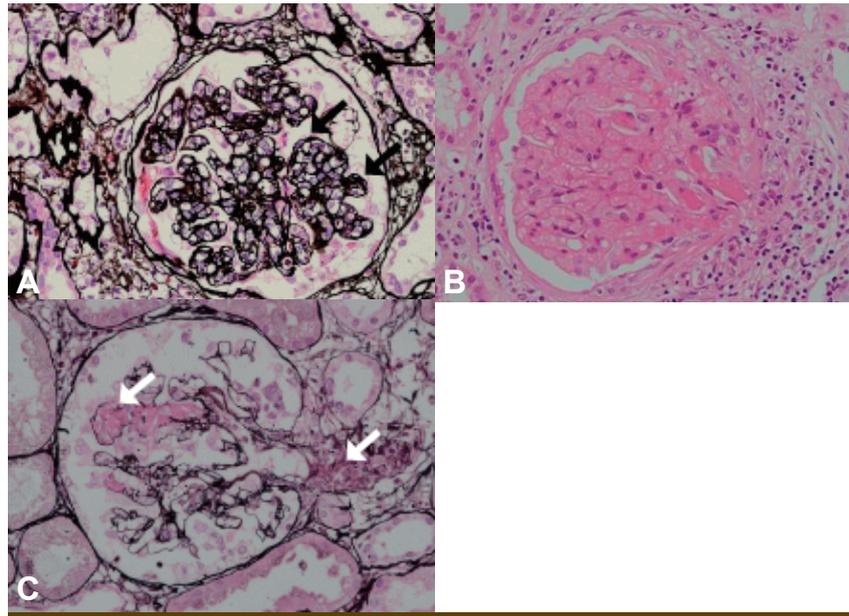


Fig. 1. (A) Reduplication of the GBM (black arrows) in chronic phase of glomerular TMA (x400, Methenamin silver). (B) Capillary lumina are occluded by fibrin thrombi and congestion: glomerular paralysis (x400, H&E). (C) Large thrombi in peripheral capillary tufts and infundibular area (white arrows) with mesangioliolysis (x400, Methenamin silver).

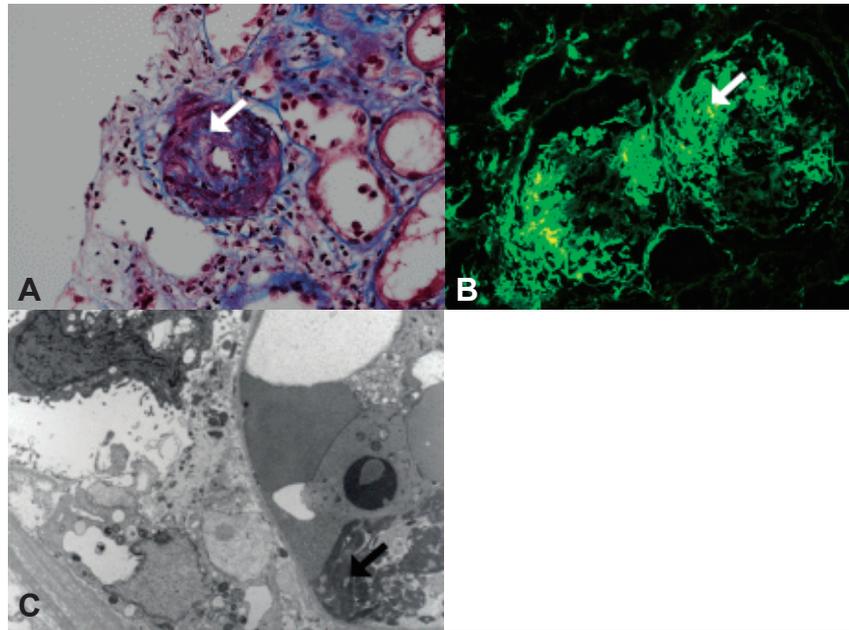


Fig. 2. (A) Mucosal intimal hyperplasia (white arrow) of small interlobular artery (x200, Masson trichrome). (B) Positive fibrin (white arrow) at the glomerular tufts on IF stain by anti-fibrinogen antibody (x100, Immunofluorescence). (C) Fibrin (black arrow) and platelets in the capillary loop (x3,000, TEM).

HUS는 몇 가지 보체 관련 유전자의 돌연변이로 인하여 발생할 수 있다. 그리고 TTP는 ADAMTS13에 대한 항체가 발견될 수 있고 HUS는 보체억제인자 H에 대한 항체가 발견될 수 있는 점 등이 두 질병의 감별점으로 설명될 수 있다[6].

TTP는 신경학적으로 혼수, 발작과 국소적인 신경학적 결함 등의 증상이 있고 최초 발병 시보다 재발하면 증상이 적게 나타나며 혈장 교환법과 glucocorticoid 투여로 치료한다[7].

HUS는 원인에 따라 diarrheal HUS (DHUS)와 nondiar-

rheal atypical HUS (aHUS)로 나뉜다. DHUS는 Shigatoxin-producing *E. coli* (STEC)나 다른 미생물 감염이 유발 원인이고 aHUS는 alternative complement pathway의 5가지 조절 단백질(factor H [CfH], factor I [CfI], factor B [CfB], membrane co-factor protein [MCP or CD46], a combination of a genetic defect in the factor H gene cluster) 중 하나의 돌연변이나 factor H (DEAP HUS, deficient for CFHR1 and CFHR3 and autoantibodies positive)와 thrombomodulin에 대한 자가 항체에 의한 질병이다. 그러므로 aHUS 환자에서 보체 유전자 돌연변이 분석은 환자 치료에 대한 반응과 신 이식후 재발을 알 수 있는 좋은 정보를 제공한다. plasma-based therapy with intermittent infusions of plasma or plasmapheresis로 치료한다[8].

DHUS는 드문 질환이지만 건강한 어린이에서 발생하는 급성 신 손상의 가장 중요한 원인이고 신경학적 증상이 동반되는 경우 예후가 나쁘다. 식품 위생에 대한 규제가 엄격한 요즈음도 외식에서 섭취한 육류나 신선 우유 등의 의한 발병이 보고되고 있다[9]. D+HUS는 강력한 보조요법으로 치료하고 궤뇨와 신장 외 증상 동반 어린이에서는 투석이 추천된다.

HUS/TTP 외 신생검에서 TMA를 볼 수 있는 경우들

1. 악성 고혈압에서 보이는 TMA

신 손상 증상이 있는 악성 고혈압 환자의 신 생검에서 특징적인 TMA 소견을 발견할 수 있으며 전신적인 TMA를 보이는 환자의 13%는 악성 고혈압이 동반되어 있다는 보고가 있다[10]. 악성 고혈압 환자에서 TMA 발생 기전은 좁아진 혈관을 통과하는 적혈구가 과도하게 파괴되고 손상된 혈관 내피세포에 의하여 활성화된 혈소판의 과도한 소모 등이 관여할 것으로 생각된다[11].

2. 임신과 TMA

임신 시 발생하는 자간증과 전자간증은 TMA 한 형태라고 생각되며 HUS/TTP 발병 여성 환자의 31%는 임신 중이나 출산 직후에 발생한다[12]. 임신과 관련된 HUS/TTP발생 원인은 여러 가지가 있다. 유전적으로 혈전 위험이 큰 여성은 임신 관련 부작용이 발생할 가능성이 크

고 HUS/TTP 발생 위험성이 높다. 임신 관련 HUS/TTP 환자에서 심한 ADAMTS13 혈청치 감소(정상치의 5% 이하)를 보인 예[13]가 있고 심한 ADAMTS13 결핍성 가족력이 있는 여성에서 임신이 HUS/TTP 발생을 유발하는 요인이 되기도 한다[14]. 또 출산 후 발생한 HUS/TTP 환자에서 heterozygous factor H 결핍을 보고한 예도 있다[15]. 인플루엔자 유사 질병, VTEC 감염, Shigella 감염, 연쇄상 구균 감염, 루푸스 항응고제, 임신 중 사용한 약물 등에 의한 HUS/TTP 발생 예들도 있다[16, 17].

3. 약물에 의한 TMA

HUS를 유발하는 항암제로는 mitomycin C (MMC), cisplatin, daunorubicin, cytosin arabinoside, chlorozotocin, neocarzinostatin, deoxycoformycin 등이 알려져 있다[18].

Behcet disease 환자에서 cyclosporine A (CsA)에 의한 TMA 발생 예가 있고, 신 이식 환자에서도 CsA에 의한 TMA가 발생할 수 있다. CsA는 신 이식환자에서 혈소판 응집과 thromboxan A2형성을 증강시키고, thrombomodulin과 vWF 혈청 치는 혈청 CsA 치와 관련성이 높다[19].

신장에서 TMA 발생 시 vascular endothelial growth factor(VEGF)의 억제제가 중요한 역할을 한다고 알려져 있고[20] VEGF 경로를 억제하는 약물들(bevacizumab, sunitinib, etc) 사용 후 TMA 발생에 대한 연구가 있다[21].

항 혈소판 제제인 ticlopidine 과 clopidogrel는 약물에 의한 TTP 발생의 가장 흔한 원인 약제이고 ADAMTS13에 대한 항체 형성으로 인한 기전으로 생각되며 혈장 교환요법으로 치료한다[22].

야간성 복통발작의 예방제로 쓰이고, 강장수(tonic water)와 쓴 레몬수(bitter lemon drinks)에도 첨가되는 quinine은 드물게 HUS나 DIC의 유발원인이 되기도 한다. 적혈구, 과립구, 혈소판 표면의 glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa에 대한 quinine의존성 항체가 병인기전에 관여한다[23].

4. 전신 질환에 나타나는 TMA

HIV 감염에 의한 신 질환의 하나로 TMA가 발생한 보고례에서 혈소판 감소증, 미세혈관병성 용혈성 빈혈과 급성 신 부전이 나타났으며 TMA의 진단은 신 생검으로 가능했다[24].

결합조직질환 즉 SLE, systemic sclerosis, polymyositis/dermatomyositis, rheumatoid arthritis, 환자에서 TMA 발

생 보고 한 Matsuyama 등[25]의 연구는 혈청 ADAMTS13 치의 감소로 TTP를 진단한 예들인데 anti-ADAMTS13 항체에 의하여 혈청 치가 감소하였다.

급성 미만성 혈관내 응고증(acute disseminated intravascular coagulopathy, DIC)이 TTP-HUS와 임상적으로 감별하기가 어려운 질병의 하나이다. 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 있는 환자에서 TTP가 임상적으로 의심될 때 ADAMTS13 검사를 하면 확진이 가능하나 일반적으로 시행되는 검사가 아니다. 임상적으로 행해지는 검사법으로 DIC와 HUS/TTP를 감별할 수 있는 방법으로 정상 또는 약간 길어진 prothrombin time과 심한 혈소판감소치가 나타나면 HUS/TTP를 진단하는데 유용한 소견이라는 연구보고도 있다[26].

5. 이식후 발생하는 TMA

신 이식 후의 TMA는 CNIT(calcineurin inhibitor toxicity)나 만성 체액성 거부반응(chronic humoral rejection, CHR)에 의하여 발생한다고 알려져 있다[27]. Ashman 등[28]은 de-novo post-transplant TMA가 실질 장기 이식 후 발생하였고 면역억제 치료제인 CNI가 TMA를 일으키는 요인이며 치료가 어렵다고 하였다. 그리고 신 이식 후 발생하는 TMA는 HCV 감염과의 관련성이 높다[29].

신장의 TMA는 조직학적으로 이식신 사구체병증(Transplant glomerulopathy, TG)와 유사하고 사구체 기저막이 두 층으로 되고 메산지움 기질의 증가를 보여 광학현미경 소견은 막증식성 사구체 신염(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)으로 볼 수 있다. HCV 감염에 의한 MPGN과 TG는 조직학적 유사성으로 인하여 두 질병의 관련성을 유추한 연구들도 있다[30, 31].

조혈 세포 이식 후 신장의 TMA 발생을 보고 한 Changsirikulchai 등[32]은 graft versus host disease (GVHD)가 TMA 발생 기전에 관여할 것이라고 추정하였다.

6. TMA와 중복 또는 속발하는 질환

루푸스와 TMA (TTP); TMA와 SLE는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소, 신경학적 증상, 신기능 소실 및 발열 등의 임상 소견을 공유하므로 두 질환의 합병을 진단하기가 어렵다. 그리고 활동성 루푸스는 TMA 발생 고 위험군이므로 활동성 루푸스에서 TMA 발견을 놓칠 가능성이 크다[33]. 성인 SLE에서 TMA가 동반되는 예는 약 2-3%로 보고된 바 있고[34], TMA가 동반된 SLE는 사망률이 매우 높다(31.9

%) [35]. 자가면역 질환에서 TTP와 TMA를 감별하는 것이 어려우므로 SLE 환자가 혈소판 감소와 빈혈을 보이면 ADAMTS13 활성도를 측정하여 TTP의 발생을 진단 할 수 있다[36].

RPGN with both anti-GBM Ab. and p-ANCA and TTP; anti-GBM Ab와 MPO-ANCA 양성 RPGN 61세 일본 여성에서 치료 중 ADAMTS13 혈청치가 감소되어 TTP가 동반된 보고[37].

ANCA vasculitis와 TTP; 급격한 신기능 소실을 보이는 MPO ANCA-associated vasculitis 59세 여성을 prednisolone으로 치료 후 재발한 신기능 소실 시 ADAMTS13 혈청치 감소로 TTP 속발을 진단하고 rituxi-mab으로 치료한 사례의 보고[38].

심한 빈혈, 혈소판 감소, 급성 신 손상과 미세혈관 용혈성 빈혈을 가진 17세 소녀에서 진단된 TTP에 혈청 ANA 양성으로 SLE 동반을 추정하고 methylprednisolone 치료 후 시행한 신 생검에서 면역 형광 염색상 IgG가 양성이고 반월체를 형성하는 괴사성 사구체 신염을 발견하고 시행한 자가 면역질환 검사에서 p-ANCA 양성과 ADAMTS13 활성도 저하(정상의 5% 이하)를 발견한 증례 보고[39].

TMA due to multiple autoantibodies related to anti-phospholipid syndrome; SLE로 추정했던 어린이에서 급격한 신기능 소실과 적혈구 파괴 소견으로 TMA 와 antiphospholipid syndrome으로 진단하고 환자의 혈청에서 여러 자가 항체를 발견한 증례 보고[40] 등

여러 질병에 속발하거나 동반되어 TMA가 나타날 수 있다.

결론

TMA의 전형적인 질병으로 알려져 있는 HUS/TTP는 발생 빈도가 낮고 신 생검을 하는 율도 매우 낮기 때문에 실제 신 생검에서 TMA를 발견하는 경우 HUS/TTP 이외의 질환일 경우가 많다. 그러므로 신 생검 소견에서 TMA를 발견하는 경우 위에 언급한 악성 고혈압, 임신 관련 신 손상, 약물에 의한 부작용, HIV, HCV 등 바이러스 감염증, 루푸스와 같은 결합조직질환, GVHD, ANCA 관련 혈관염, 여러 가지 자가 항체에 의한 전신 질환 등의 발생에 대한 추가적인 진단 과정이 필요하다. 그리고 루푸스 신염, ANCA 관련 신염 들의 신 생검에서 TMA가 발견되면 TTP의 속발이나 동반 가능성을 조사하기 위한 추가적인 검사가 필요하다.

요약

사구체에 면역글로불린은 음성이면서 C3 만 침착되는 경우, 다른 원인이 없는 경우 C3GN을 의심하여야 한다. 광학 현미경으로는 세포의 증식이 있는 경우와 없는 경우가 있지만, 전자현미경으로는 EDD가 내피세포 밑으로 혹은 메 산지움 등에 침착함을 확인하여야 한다. 대체보체경로의 조절이상인 원인으로 혈청 C3 치를 비롯하여 CFH, CFI, CFB 등을 측정하여야 하며, C3 nephritic factor, antifactor H 자가항체 등을 조사하는 것이 필요하다. 보체 조절 이상을 일으키는 유전자 돌연변이를 조사해 보아야 한다. 예후는 안정적이지만, 치료는 대증적이다. 이론적으로 보체의 활성화를 저지하는 약으로 가능할 것으로 생각되며, C5 항체인 eculizumab으로 치유된 보고도 있다.

References

- Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's pathology of the kidney* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;533-4 and 711-9.
- Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia(thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952;2:897-903.
- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann Re, Oechslin R. Hamolytisch-uamische syndrome:Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen Anamien. *Schweia Med Wochenschr* 1955;85:905-9.
- Habib R, Mathieu H, Royer P. Maladie thrombotique arteriolecapillaire du rein chez l'enf ant. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1958; 3:891-4.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831-46.
- Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:242-7.
- Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007;17:17-35.
- Nachman PH, Glasscock RJ. Glomerular, vascular, and tubulointerstitial diseases. *NephSAP* 2008;7:185-9.
- Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218-28.
- Espinosa G, Buccirelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter J-C, de la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:730-6.
- Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP): can we differentiate one from the other?. *Hypertens Res* 2005;28:89-95.
- McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis*. 2001; 16:202-9.
- Mannucci PM, Canciani MT. Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloproteinase that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98: 2730-5.
- Furlan M, Lammle B. Aetology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. The role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:437-54.
- Dragon-Durey M-A, Freneaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc nephrol* 2004;15:787-95.
- Li PK, Lai FM, Tam JS, Lai KN. Acute renal failure due to postpartum hemolytic uremic syndrome. *Aus N Z J Obstet Gynecol* 1988;28:228-30.
- Kniaz D, Eisenberg GM, Elrad H, Johnson CA, Valatis J, Bregman H. Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies: A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1992;12:126-33.
- Murgo AJ. Cancer and chemotherapy-associated thrombotic microangiopathy, in *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL, editors. New York; Marcel Dekker, Inc., 1992:271.
- Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13:261-72.
- Eremia V, Jefferson JA, Kowalewska JL, Hochster H, Haas M, Wisstuch J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- Gurevich F, perazella MA. Renal effects of angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009;122:322-8.
- Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP); review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl* 2009;112:S20-S24.
- Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine induced immune thrombocytopenia

- associated with hemolytic uremic syndrome: A new clinical entity. *Blood* 1991;77:306-10.
- 24) Fine DM, Fogo AB, Alpers CE. Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol* 2008;28:545-55.
 - 25) Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haematol* 2009;102:371-8.
 - 26) Park YA, Waldrum MR, Marques MB. Platelet count and prothrombin time help distinguish thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome from disseminated intravascular coagulation in adults. *Am J Clin Pathol* 2010; 133:460-5.
 - 27) Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T. De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies-role of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010;10:1804-11.
 - 28) Ashman N, Chapagain A, Dobbie H, Raffery MJ, Sheaff MT, Yagoob NM. Belatacept as maintenance immunosuppression for postrenal transplant de novo drug-induced thrombotic microangiopathy. *Am J transplant* 2009;9:424-7.
 - 29) Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, Tolkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:146-53.
 - 30) Gallay BJ, Alpers CE, Davis CL, Schultz MF, Johnson RJ. Glomerulonephritis in renal allografts associated with hepatitis C infection: a possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases. *Am J Kidney Dis* 1995;26:662-7.
 - 31) Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain ME, Sedmak DD, Ferguson RM. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis* 1996;28:752-8.
 - 32) Chansirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:345-53.
 - 33) Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single center study. *Lupus* 2009;18:16-21.
 - 34) Nesher G, Hanna VE, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:165-72.
 - 35) Hamasaki K, Miura T, Kanda H, Kubo K, Setoguchi K, Satoh T, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2003;22:355-8.
 - 36) Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology* 2011;50:824-9.
 - 37) Watanabe H, Kitagawa W, Suzuki K, Yoshino M, Aoyama R, Miura N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rapidly progressive glomerulonephritis with both anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:598-601.
 - 38) Asamiya Y, Moriyama T, Takano M, Iwasaki C, Kimura K, Ando Y, et al. Successful treatment with Rituximab in a patient with TTP secondary to severe ANCA-associated vasculitis. *Inter Med* 2010;49:1589-91.
 - 39) Agrawal V, Vaidya CK, Ye J, Freeman J, McKiernan C, Blier PR, et al. Concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura and ANCA-associated vasculitis in an adolescent. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1317-20.
 - 40) Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, et al. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:681-5.