



## Tổng quan chẩn đoán và điều trị Hội chứng tán huyết tăng Ure máu thể không điển hình (aHUS)

TS BS Huỳnh Ngọc Phương Thảo  
GVC Bộ môn Nội Tổng quát, Trường Y, Đại học Y Dược TPHCM  
Trưởng Khoa Nội Thận – Thận nhân tạo, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

## Tuyên bố miễn trừ trách nhiệm



- Bài trình bày do AstraZeneca tài trợ dưới sự hợp tác với Hội Lọc máu TPHCM. Nội dung chỉ dành cho các chuyên gia y tế, không dành cho bất kỳ vai trò chuyên môn nào khác.
- Trong bài thuyết trình này có thể đề cập đến dữ liệu của các loại thuốc hoặc chỉ định có thể chưa được phê duyệt tại Việt Nam. Nội dung được trình bày với tinh thần giáo dục và quyền của cộng đồng khoa học và y tế được thông tin đầy đủ về tiến bộ khoa học và y tế, như quy định trong IFPMA/Pharma Code. Thông tin này không được xem là khuyến nghị cho việc sử dụng thuốc hoặc chỉ định. Vui lòng chỉ tham khảo thông tin sản phẩm đã được phê duyệt tại Việt Nam.

2

## TMA là gì?



### Thrombotic

Thrombotic xuất phát từ từ thrombosis, có nghĩa là có khả năng hình thành cục máu đông bao gồm nhiều tế bào máu và protein khác nhau trong mạch máu<sup>1,2</sup>

### Micro

Các cục máu đông hình thành trong các mạch máu nhỏ, như mao mạch và tiểu động mạch<sup>3</sup>

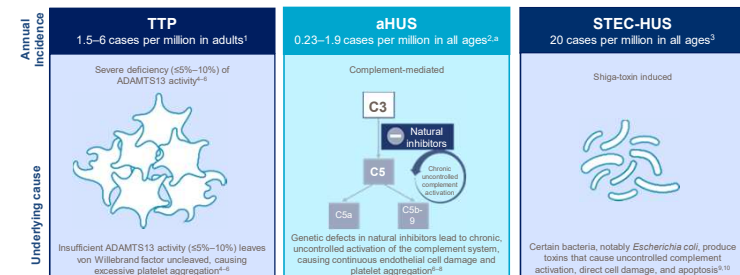
### Angiopathy

Angiopathy là một bệnh của mạch máu, có thể thấy rõ nếu tổn thương mạch máu ở phần mô học<sup>3</sup>

Bản chất lan tỏa và toàn thân của TMA có khả năng ảnh hưởng đến hệ thống vi mạch của nhiều hệ cơ quan, gây ra tình trạng thiếu máu cục bộ và cuối cùng là suy cơ quan.<sup>3</sup>

TMA, thrombotic microangiopathy  
1. Goodship THJ et al. Kidney Int 2017;91:539-51; 2. Azoulay E et al. Chest 2017;152(2):424-34; 3. Campesio JM et al. Nephrology 2015;36:421-47

## Các dạng chính của TMA



<sup>a</sup>Study analysis showed the annual incidence in patients with aHUS in Europe<sup>1</sup>  
ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C3/5a/C5b-9, complement component 3/5a/5b-9; STEC-HUS, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura  
1. Baltescu B et al. J Clin Med 2021;10(5):938; 2. Yan Y et al. Clin Exp Immunol 2020;152:364–365; 3. De Zeeuw D et al. Pediatr Nephrol 2024;39(5):1369–45; 4. Scully M et al. Br J Haematol 2012;158(3):323–35; 5. Tsai HM. Int J Hematol 2010;91:1–19; 6. Goodship THJ et al. Kidney Int 2017;91:539–51; 7. Kato H et al. Pediatr Int 2016;68:549–55; 8. Limal C et al. Pediatr Nephrol 2016;31:15–39; 9. Laurence J et al. Clin Adv Hematol Oncol 2016;14(11 suppl 1):12–15; 10. Campesio JM et al. Nephrology 2015;36:421–47

# Phân loại HUS và TTP theo nguyên nhân

TABLE 30.1 Classification of Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura According to Underlying Etiology

| Clinical Presentation                      | Etiology                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemolytic Uremic Syndrome</b>           |                                                                                                                                                                                                                        |
| Shiga-associated                           | Infection by Shiga toxin-producing bacteria                                                                                                                                                                            |
| Atypical hemolytic uremic syndrome         | Complement gene abnormalities: 85% overall<br>CFH 35%–50%, C3 4–8%, CFI 8%–10%, MCP 8%–10%, THBD 2%–4%, CBB 3%–2%<br>CFH/CFHv polymorphisms: 2%–5%<br>DfCCF: 1% of patients; C1 vasculopathy and CFI antibodies 0%–10% |
| <b>Secondary Hemolytic Uremic Syndrome</b> |                                                                                                                                                                                                                        |
| Streptococcal pneumoniae                   | Destruction of cells by neisseria toxin<br>Complement gene abnormalities: 20%–30%                                                                                                                                      |
| Pregnancy-associated                       | Complement gene abnormalities: 30%–40%                                                                                                                                                                                 |
| Malignant hypertension                     | Complement gene abnormalities: 35%–40%                                                                                                                                                                                 |
| Transplantation (de novo HUS)              | Calcineurin inhibitors, ischemia, immune response<br>Complement gene abnormalities: 30%                                                                                                                                |
| BMNC transplantation                       | Immunosuppression, chemotherapy, DMG, radiation, infections<br>Complement gene abnormalities: 20%–40%                                                                                                                  |
| Autoimmune and systemic diseases           | Autoimmune endothelial damage, secondary complement activation<br>Complement gene abnormalities: around 10%                                                                                                            |
| Drugs                                      | Direct toxicity to endothelial cells<br>Complement gene abnormalities: rare <1%                                                                                                                                        |
| Infections                                 | Endothelial injury, complement activation<br>Complement gene abnormalities: variable %                                                                                                                                 |
| Malignancies                               | Unknown<br>Complement gene abnormalities: variable %                                                                                                                                                                   |
| C3 glomerulopathy                          | Unknown<br>IMAHG/IC mutations                                                                                                                                                                                          |
| <b>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</b> |                                                                                                                                                                                                                        |
| Genetic                                    | Hemoglobin or complement regulatory mutations in ADAMTS13 gene                                                                                                                                                         |
| Acquired                                   | Anti-ADAMTS13 autoantibodies                                                                                                                                                                                           |

ADAMTS13: Serine protease; hematuria; renal cell; CFI, complement factor 1; DfCCF, deletion of complement factor 1; HUS, hemolytic uremic syndrome.

Comprehensive Clinical Nephrology, 7th Edition, 2024

# Dịch tễ

# Tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành của aHUS

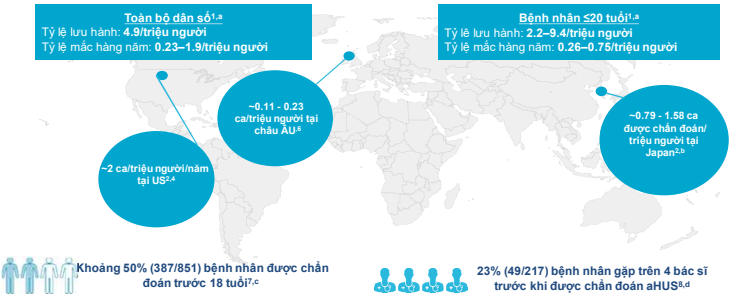


Figure created by Alexion Pharmaceuticals, Inc. for illustrative purposes.

<sup>1</sup>Based on a systematic literature review of studies in Europe and Oceania<sup>1</sup>. <sup>2</sup>Based on a cohort study done in 2017, which estimated that 100–200 patients in Japan had been diagnosed with aHUS, and the Japan population in 2017 (127 million as reported by World Population Prospects The 2017 Revision in 2017). <sup>3</sup>From a study of 851 adult and pediatric patients in the global aHUS registry<sup>1</sup>. <sup>4</sup>From a pilot of 217 participants from 17 countries who took part in the Rare Connect International Survey in 2024.

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; US, United States.

<sup>1</sup> Van K et al. Clin Epidemiol 2020;12:285–292. <sup>2</sup> Yoshida Y et al. Res Rep Res Rep 2017;3:5–9. <sup>3</sup> World Population Prospects The 2017 Revision Key Findings and Advance Tables. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/pop/publications/>. <sup>4</sup> <https://www.rareconnect.org/en/our-work/rare-connect-international-a-hus-survey>. Accessed September 24, 2024.

F et al. Kidney Int 2018;94:428–48. <sup>5</sup> Results of RareConnect International aHUS Survey. Available from: <http://www.a-huscanada.org/results-of-rareconnect-international-a-hus-survey>. Accessed September 24, 2024.

# Tỷ lệ mắc và lưu hành của aHUS theo tuổi và giới

- aHUS có thể xảy ra ở **bất kỳ độ tuổi nào**, với **tần suất cao khởi phát cao hơn một chút ở thời thơ ấu** (gần 60% so với 40% trong thời kỳ trưởng thành)<sup>1</sup>
- Hầu hết trẻ (70%) mắc aHUS khởi phát bệnh trước 2 tuổi<sup>2</sup>
- Trong suốt thời thơ ấu, tần suất mắc aHUS **cân bằng** cân bằng giữa bé trai và gái<sup>2,3</sup>
- Ở thời kỳ trưởng thành, **nữ giới có khả năng mắc cao hơn nam giới**<sup>2,3</sup> (đa phần do mang thai là một yếu tố khởi phát bệnh<sup>3</sup>)

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome.

<sup>1</sup> NIH. England. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC201704/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-a-hus.pdf>. Accessed September 24, 2024. <sup>2</sup> Campese JM et al. Nephrology (English Edition) 2015;39(5):421–47. <sup>3</sup> National Organization for Rare Disorders. Available from: <https://rarediseases.org/gen-disorders/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/>. Accessed September 24, 2024.

## Dịch tễ của TMA sau ghép thận

- TMA sau ghép (PT-TMA) được quan sát thấy trên **0.8%–14%** ca ghép thận<sup>1,2</sup>
- PT-TMA mới xuất hiện (*de novo*) phổ biến hơn nhiều so với aHUS tại phát (chiếm 90% so với 10% tổng số ca), nhưng nguy cơ TMA sau ghép ở những bệnh nhân từng mắc aHUS lại cao hơn rất nhiều (cao hơn 36,5 lần; 29% so với 0,8%)<sup>2</sup>

### Nguyên nhân PT-TMA<sup>3</sup>

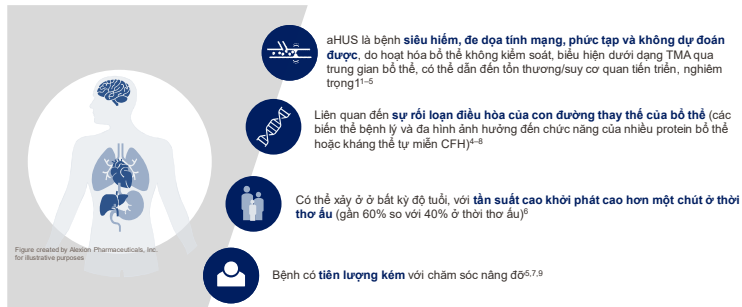
- Do đột biến protein trong hệ thống bổ thể: aHUS
  - Infection
  - Viral: CMV, parvovirus, Nile fever
  - Fungi
  - Antiphospholipid syndrome
- PT-TMA *de novo* hoặc aHUS liên quan đến yếu tố kích hoạt:
  - Liên quan đến lạng hiến
    - o Hoạt hóa bổ thể liên quan đến DBD và DCD
    - o Ischemia reperfusion injury
  - Các nguyên nhân khác của TMA không liên quan đến ghép: bệnh ác tính, mang thai, các thuốc khác (anti VEGF, gemcitabine)
- Biến cố liên quan sau ghép
  - Thuốc
    - o Calcineurin inhibitors
    - o mTORis
  - ABMR

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ABMR, antibody mediated rejection; CMV, cytomegalovirus; DBD, donor after cardiac death; DCD, donor after cardiac/circulatory death; mTORis, mTOR inhibitor; PT-TMA, post-transplant thrombotic microangiopathy; TMA, thrombotic microangiopathy; VEGF, vascular endothelial growth factor

1. Zeffert A et al. *Kidney Int* 1999;55:2457–66; 2. Reynolds J et al. *Kidney Dis* 2003;42:1058–68; 3. Avila A et al. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:642864

## Gánh nặng bệnh tật

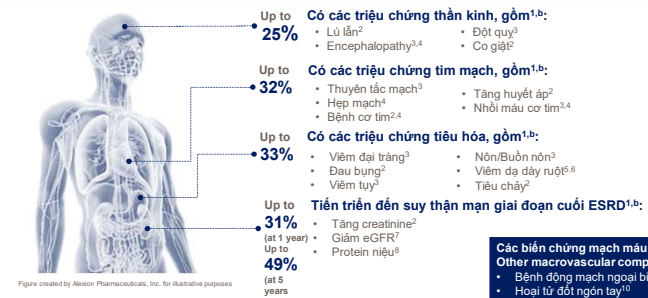
## aHUS là bệnh lý hoạt hóa bổ thể không kiểm soát, gây ra các tổn thương cơ quan tiền triển và nghiêm trọng<sup>1,2</sup>



aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CFH, complement factor H; TMA, thrombotic microangiopathy

1. Janssen M et al. *PLoS One* 2017;12(10):e0177894; 2. Collet R et al. *Blood* 2015;125(21):3254–62; 3. Goodship TH et al. *Kidney Int* 2017;Mar;91(3):539–51; 4. Nester CM et al. *ADH Education Program Book*. 2012 December 8; 2012;2012(1):817–26; 5. Premaux-Bacchi V et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;3(4):554–62; 6. Lovat C et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 September 08;6(1):60; 7. Norris M et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;2(10):1844–50; 8. Breake C et al. *J Am Soc Nephrol*. 2013;Feb;24(2):475–80; 9. Schaefer F et al. *Kidney International*. 2013;34(2):405–16

## aHUS ở người lớn và nguy cơ biến chứng<sup>a</sup>



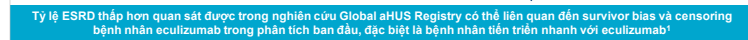
<sup>a</sup>The organ-specific symptoms associated with aHUS are reported from the published literature and are not limited to only those listed in this slide. <sup>b</sup>Data collected from Global aHUS Registry (NCT01522183) – an observational, retrospective and prospective analysis of 851 aHUS patients (median > 30° and < 45° prior to enrollment). This study characterized ESRD-free survival, the rate of TMA, organ involvement and the genetic background of these patients (Data cut off was November 30, 2016). Initial presenting phase manifestations 60 months between diagnosis and study entry.

1. Schaefer F, et al. *Kidney Int* 2019 Aug;34(2):405–16; 2. Janssen M et al. *PLoS One* 2017;12:e0177894; 3. Compeau JM et al. *Nephrology* 2015;30:421–47; 4. Heller J et al. *Front Pediatr* 2014;2:97; 5. Goodship TH et al. *Kidney Int* 2017;91:539–51; 6. Schlemmer L, Rieu V et al. *Clin Kidney J* 2020;13:208–16; 7. Legendre CM et al. *N Engl J Med* 2013;368:2106–17; 8. Kriegerova V et al. *Thromb Haemostasis* 2014;114:485–9; 9. Breake C et al. *J Am Soc Nephrol*. 2013;Feb;24(2):475–80; 10. Lovat C and Premaux-Bacchi V. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60

## 14 |



Nguy cơ ESRD hoặc tử vong<sup>1,b</sup>



Sau khỏi phát bệnh 1 năm,  
56% (70/125) bệnh nhân người  
lớn và 29% (26/89) bệnh nhân trẻ  
em trải qua ESRD hoặc tử vong

This was a nationwide study conducted between 2000 and 2005 in 214 French aHUS patients (adult  $n = 125$ , pediatric  $n = 89$ ) that evaluated the effects of complement, gene mutations on the age at onset, disease expression, and its outcomes. Patients received historical plasma treatment which was subdivided into high-intensity treatment or low-intensity plasma. High-intensity treatment was defined by a volume of fresh frozen plasma infused at a rate of 10 ml/kg per day for at least 5 days or by at least 5 plasma exchanges over <10 days. All other cases, included those in whom plasma was not administered, were categorized as having received low intensity plasma;  $p < 0.001$ . The 5-year data are in a Kaplan-Meier estimate (Fremaux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):554-62).

16 |



## Chẩn đoán aHUS<sup>1</sup>

17 |



### Hiện chưa có chỉ dấu sinh học xác định cho aHUS<sup>2</sup>

Không có xét nghiệm đơn lẻ nào có thể chẩn đoán chắc chắn aHUS; các biến thể gen bổ thể không được phát hiện ở 40%–60% bệnh nhân aHUS bằng các xét nghiệm hiện có

### Các đặc điểm lâm sàng chống lặp<sup>3</sup>

Các đặc điểm lâm sàng của aHUS, như giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu, cũng là đặc trưng của nhiều tình trạng bệnh lý khác

### Các bệnh lý nên có thể kích hoạt aHUS<sup>2</sup>

aHUS có thể được kích hoạt bởi các tình trạng bệnh lý nên có triệu chứng chống lặp, điều này có thể che lấp aHUS và làm phức tạp việc chẩn đoán

### Khởi phát tiến triển<sup>4</sup>

Bệnh nhân có thể khởi phát bệnh một cách tiến triển, với các chỉ số xét nghiệm dưới lâm sàng hoặc dao động, và tăng dần creatinin máu, cuối cùng dẫn đến bệnh thận mạn tính (CKD)

Chẩn đoán aHUS cần dựa vào lâm sàng, sử dụng các xét nghiệm nhằm loại trừ những nguyên nhân khác gây TMA<sup>1,3</sup>

aHUS là chẩn đoán loại trừ và có thể dẫn đến tổn thương cơ quan không hồi phục<sup>1</sup>

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome, CKD, chronic kidney disease, SCr, serum creatinine, TMA, thrombotic microangiopathy

1. Comptois JM et al. *Nephrology* 2015;30(5):401–417. 2. Fakhouri F and Fremeaux-Bacchi V. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(8):543–55. 3. Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11[suppl 1]):12–15. 4. Latal C and Fremeaux-Bacchi V. *Diagnol J Rare Dis* 2011;6:60

## Chẩn đoán TMA (1/2)<sup>1,2</sup>

18 |



### Giảm tiểu cầu

Số lượng tiểu cầu <150.000/mm<sup>3</sup> hoặc giảm >25% so với giá trị ban đầu

VÀ

### Tan máu vi mạch

Có mảnh vỡ hồng cầu và/hoặc Tăng mức LDH và/hoặc Giảm mức haptoglobin và/hoặc Giảm mức hemoglobin

Cộng thêm ≥ 1

### Triệu chứng thần kinh

Lú lẫn và/hoặc Co giật và/hoặc Đột quỵ và/hoặc Những bất thường khác ở não

### Suy thận

Tăng creatinine và/hoặc Giảm eGFR và/hoặc Tăng huyết áp và/hoặc Phân tích nước tiểu bất thường

### Triệu chứng tiêu hóa

Tiêu chảy ± máu và/hoặc Buồn nôn/nôn và/hoặc Đau bụng và/hoặc Viêm dạ dày ruột/viêm tụy

### Triệu chứng tim mạch

Nhồi máu cơ tim và/hoặc Tăng huyết áp và/hoặc Hẹp động mạch và/hoặc Hoại tử ngoại biên

### Triệu chứng hô hấp

Khó thở và/hoặc Xuất huyết phổi và/hoặc Phổi phổi

### Triệu chứng thị giác

Đau và mờ mắt và/hoặc Tắc mạch võng mạc và/hoặc Xuất huyết mắt

Figure adapted from Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11[suppl 1]):12–15

CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; LDH, lactate dehydrogenase; MI, myocardial infarction; TMA, thrombotic microangiopathy

1. Janssens E et al. *Chest* 2017;152:425–434. 2. Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11[suppl 1]):12–15

## Chẩn đoán TMA (2/2)<sup>1–6</sup>

19 |



### Giảm tiểu cầu

Số lượng tiểu cầu <150.000/mm<sup>3</sup> hoặc giảm >25% so với giá trị ban đầu

VÀ

### Tan máu vi mạch

Có mảnh vỡ hồng cầu và/hoặc Tăng mức LDH và/hoặc Giảm mức haptoglobin và/hoặc Giảm mức hemoglobin

Cộng thêm ≥ 1

### Triệu chứng thần kinh

### Suy thận

### Triệu chứng tiêu hóa

### Triệu chứng tim mạch

### Triệu chứng hô hấp

### Triệu chứng thị giác

### Đánh giá hoạt động của ADAMTS13 và xét nghiệm Shiga-toxin/EHEC

Khi chưa có kết quả ADAMTS13, số lượng tiểu cầu >30.000/mm<sup>3</sup> và/hoặc mức creatinin huyết thanh (SCr) >1,7–2,3 mg/dL gần như loại trừ chẩn đoán thiếu hụt ADAMTS13 nặng (TTP)

ADAMTS13 ≤5%–10%

ADAMTS13 >5%

Dương tính với Shiga toxin/EHEC

TTP

aHUS

STEC-HUS

Figure adapted from Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11[suppl 1]):12–15

ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CV, cardiovascular; EHEC, enterohemorrhagic *Escherichia coli* O1; gastrointestinal; LDH, lactate dehydrogenase; SCr, serum creatinine; STEC-HUS, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura

1. Arday E et al. *Chest* 2017;152:424–434. 2. Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11[suppl 1]):12–15. 3. Lee H et al. *Korean J Intern Med* 2020;35: 25–40. 4. Scully M et al. *Br J Haematol* 2012;150(3):323–335. 5. Tsai HM, *Int J Hematol* 2010;91:1–19. 6. Goodship THJ et al. *Kidney Int* 2017;91:539–51

## Các xét nghiệm và quy trình được khuyến cáo cho TMA (1/2)

20 |



### Xét nghiệm chẩn đoán tổng quát

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ (bao gồm cả thuốc đã dùng, dữ liệu về các bệnh hệ thống, tiền sử cá nhân và gia đình)
- Khám lâm sàng toàn diện, bao gồm khám đáy mắt
- Các xét nghiệm máu và nước tiểu thường quy
- Định lượng haptoglobin
- Định lượng bổ thể huyết thanh
- Phết máu ngoại vi
- Xét nghiệm huyết thanh các bệnh hệ thống (ANA, anti-ADN, ANCA, anti-scl-70, và anticentromere)
- Kháng thể anti-cardiolipin và kháng đông lupus
- Xét nghiệm huyết thanh HIV, HCV, HBV, CMV, và H1N1
- Xét nghiệm đông máu toàn bộ, bao gồm fibrinogen, sản phẩm phân giải fibrinogen, và D-dimer
- Tìm các vi khuẩn gây HUS điển hình và xét nghiệm Shiga toxin (nếu có chỉ định lâm sàng)

ADN, anti-deoxyribonucleic acid; ANA, antinuclear antibody; ANCA, autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens; anti-scl-70, anti-topoisomerase I; CMV, cytomegalovirus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HUS, hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy

Comptois JM et al. *Nephrology* 2015;35:421–47

## Các xét nghiệm và quy trình được khuyến cáo cho TMA (2/2)

21 |



### Các xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm STEC                               | Lấy mẫu phân khi có tiêu chảy hoặc cấy hậu môn; cấy STEC (MacConkey cho Escherichia coli O157:H7); PCR cho các gen Stx O157:H7 và các chủng huyết thanh khác, cùng các đặc điểm virus khác; ELISA và/hoặc nuôi cấy tế bào Vero để phát hiện Stx trong huyết thanh; kháng thể anti-LPS đối với các chủng phổ biến. |
| Nhiễm phế cầu                            | Cấy vi khuẩn (thường là dịch cơ thể vô khuẩn); xét nghiệm DAT (Coombs), xét nghiệm virus (hồ hấp), X-quang ngực (tràn dịch màng phổi thường gặp), hóa tế bào và cấy dịch não tủy trong trường hợp viêm màng não do phế cầu.                                                                                       |
| Rối loạn điều hòa bổ thể                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Định lượng C3, C4 (huyết tương/huyết thanh), AH50</li> <li>Định lượng CFH, CFI, CFB (huyết tương/huyết thanh)</li> <li>Kháng thể tự miễn chống CFH</li> <li>Đo biểu hiện bề mặt MCP trên bạch cầu (bạch cầu đa nhân hoặc đơn nhân bằng kỹ thuật FACS)</li> </ul>           |
| Thiếu hụt ADAMTS13                       | Định lượng hoạt tính ADAMTS13 trong huyết tương hoặc hồng độ (ELISA) ± chất ức chế                                                                                                                                                                                                                                |
| Chuyển hóa cobalamin: acid methylmalonic | Sắc ký acid amin trong huyết tương/nước tiểu (phát hiện tăng homocysteine, giảm methionine, homocystin niệu); sắc ký acid hữu cơ trong nước tiểu (methylmalonic acid niệu)                                                                                                                                        |

ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif member 13; AH50, complement alternate pathway assay; C3, C4, complement component 3/4; CFH, complement factor H gene; CFI, complement factor I gene; CFB, complement factor B gene; DAT, direct antiglobulin test; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FACS, fluorescence-activated cell sorter; LPS, lipopolysaccharide; MCP, membrane cofactor protein; PCR, polymerase chain reaction; STEC, Shiga toxin-producing Escherichia coli; Stx, Shiga toxin; TMA, thrombotic microangiopathy; Campbell JM et al. *Nephrology* 2015;35:421-47.

## Tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm aHUS

22 |



Khi nghi ngờ TMA...

Cần làm ngay xét nghiệm hoạt tính ADAMTS13 trước khi can thiệp để đảm bảo kết quả chính xác.<sup>1,2</sup>

Loại trừ thiếu máu tán huyết tự miễn bằng xét nghiệm Coombs âm tính<sup>2</sup>

Khai thác đầy đủ tiền sử bệnh bao gồm các đợt TMA trước đây và bệnh thận không rõ nguyên nhân.<sup>2</sup>

Khai thác tiền sử gia đình có các trường hợp TMA hoặc tổn thương/suy thận.<sup>2,3</sup>

**Bệnh nhân có TMA cần được chẩn đoán phân biệt nhanh chóng và có quyết định điều trị ngay lập tức<sup>1,2</sup>**

ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif member 13; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy  
1. Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11 suppl 1):13-15; 2. Aboulay E et al. *Chest* 2017;152:424-34; 3. Kato H et al. *Pediatr Int* 2016;58:549-55

## Các dấu hiệu bổ sung có thể làm tăng nghi ngờ aHUS (1/2)

23 |



Tiền sử gia đình

- Theo một nghiên cứu, có 27% trẻ em và 14% người lớn mắc aHUS có tiền sử gia đình dương tính.<sup>1</sup>
- Tuy nhiên, do tính chất thâm nhập không hoàn toàn, bệnh nhân vẫn có thể mang yếu tố di truyền gây aHUS dù không có tiền sử gia đình rõ ràng.<sup>2</sup>

Ví dụ như:<sup>3</sup>

- Có người thân bị suy thận không rõ nguyên nhân



Tiền sử bệnh

- Có các dấu hiệu hay triệu chứng phù hợp với các biểu hiện trước đó của TMA<sup>4</sup>
- Bệnh nhân có thể không xuất hiện ngay các triệu chứng điển hình như giảm tiểu cầu, thiếu máu hay tổn thương thận ngay từ đầu.<sup>5</sup>

Ví dụ<sup>6,7</sup>:

- Tăng huyết áp ác tính
- Đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim không rõ nguyên nhân
- Tình trạng tiền sản giật/HELLP với tổn thương thận kéo dài sau khi mang thai

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; MI, myocardial infarction; TMA, thrombotic microangiopathy  
1. Fremeau-Bacchi V et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554-62; 2. Limal C and Fremeau-Bacchi V et al. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:80; 3. Uthas K et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1356-62; 4. Barbour T et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2675-85; 5. Limal C et al. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15-30; 6. Tsai HM et al. *Transfus Med Rev* 2014;28:187-97; 7. Le Quintec M et al. *Am J Transplant* 2010;10:1360-75  
Note: This is not a comprehensive list, and clinicians should refer to institutional and/or clinical guidelines for comprehensive assessment tools.

## Các dấu hiệu bổ sung có thể làm tăng nghi ngờ aHUS (2/2)

24 |



Nồng độ bổ thể

- Nồng độ protein bổ thể không phải là chỉ dấu sinh học đáng tin cậy cho chẩn đoán aHUS
- Nồng độ bổ thể có thể tăng trong các nguyên nhân TMA khác, bao gồm cả TTP

- Việc xác định nồng độ bổ thể có thể hữu ích, nhưng có đến 80% bệnh nhân aHUS vẫn có nồng độ C3 huyết thanh bình thường
- Nồng độ C5b-9 có thể cho thấy có TMA nhưng không thể phân biệt giữa các nguyên nhân TMA cũng như các yếu tố khởi phát aHUS



Sinh thiết

- Sinh thiết mạch máu có thể giúp phân biệt aHUS với TTP
  - Huyết khối trong aHUS thường giàu fibrin
  - Huyết khối trong TTP thường giàu tiểu cầu và vWF-TTP
- Lắng đọng C5b-9 trong mô có thể gặp ở bệnh nhân TMA
- Sinh thiết thận có thể hữu ích để xác định tổn thương TMA trên mô học đối với một số bệnh nhân, nhưng đây là thủ thuật khó thực hiện nếu có giảm tiểu cầu và không thể phân biệt aHUS với STEC-HUS

- Sự hiện diện của các cục máu đông giàu fibrin có thể gợi ý aHUS.
- Các bằng chứng mô học về tổn thương TMA ở thận
- Lắng đọng bổ thể đầu cuối trong vi mạch

**Những thủ thuật và kết quả xét nghiệm này có thể làm tăng nghi ngờ aHUS nhưng không bắt buộc phải có để chẩn đoán aHUS**

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C3b-9, complement component 3b-9; STEC-HUS, Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; vWF, von Willebrand factor  
Laurence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11 suppl 1):12-15  
Note: This is not a comprehensive list, and clinicians should refer to institutional and/or clinical guidelines for comprehensive assessment tools.

25 |

Các xét nghiệm có thể cần thiết để loại trừ các nguyên nhân tiềm ẩn khác của TMA có thể xuất hiện ở bệnh nhân nằm trong khoa hồi sức (ICU)<sup>1,2</sup>

Nghi ngờ lâm sàng về TMA

Tổn thương cơ quan

Huyết khối

Tan máu vi mạch

Lập lại xét nghiệm sau 24 giờ nếu chỉ có 2 dấu hiệu xuất hiện  
Chuyển sang xác nhận chẩn đoán TMA nếu bệnh nhân có đầy đủ 3 dấu hiệu

Chẩn đoán xác định TMA

|                             |                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schistocytes <sup>a</sup>   | Xác nhận sự hiện diện trên phết máu ngoại vi (có hơn 1 mẫu/lần quan sát dưới kính hiển vi độ phóng đại lớn)                                         |
| Haptoglobin <sup>a</sup>    | Xác nhận nồng độ thấp hơn bình thường                                                                                                               |
| Coombs test                 | Xác nhận kết quả xét nghiệm âm tính                                                                                                                 |
| Coagulation (eg, aPTT, INR) | Xác nhận tất cả các kết quả xét nghiệm đều trong giới hạn bình thường để loại trừ các nguyên nhân TMA khác (ví dụ: đông máu nội mạch lùn tỏa - DIC) |

Loại trừ các nguyên nhân khác của TMA

|                                                           |                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| DIC                                                       | Kết quả xét nghiệm đông máu bất thường                                   |
| Evans syndrome, <i>Streptococcus pneumoniae</i> HUS, AIHA | Kết quả xét nghiệm Coombs dương tính                                     |
| Drug-induced TMA                                          | Sử dụng các loại thuốc như heparin, thuốc ức chế calcineurin, và quinine |
| Other causes                                              | Các yếu tố như mang thai, tăng huyết áp ác tính, bệnh tự miễn            |

\*Repeat after 24 hours if both schistocytes and a low haptoglobin level are not present<sup>1</sup>

<sup>a</sup>AbH, autoimmune hemolytic anemia; aPTT, activated partial thromboplastin time; DIC, disseminated intravascular hemolysis; HUS, hemolytic uremic syndrome; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; TMA, thrombotic microangiopathy

<sup>1</sup>Abbott E et al. *Chest* 2017;152:424-34;2. Lawrence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11 suppl):112-15

Note: This is not a comprehensive list, and clinicians should refer to institutional and/or clinical guidelines for comprehensive assessment tools.

26 |

PLASMIC score dùng để dự đoán nguy cơ thiếu hụt ADAMTS13 nghiêm trọng liên quan đến hội chứng huyết khối vi mạch (TMA)

Đây là một công cụ dự đoán lâm sàng giúp phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân mắc hội chứng TMA về khả năng có thiếu hụt ADAMTS13 nghiêm trọng<sup>a</sup>

| Component                                       | Points <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------|---------------------|
| Tiểu cầu <30 X 10 <sup>9</sup> /L               | 1                   |
| Tan máu <sup>a</sup>                            | 1                   |
| Không có ung thư hoạt động                      | 1                   |
| Không có tiền sử ghép tạng hoặc ghép tế bào gốc | 1                   |
| MCV <90 fL <sup>d</sup>                         | 1                   |
| INR <1.5                                        | 1                   |
| Creatinine <2.0 mg/dL                           | 1                   |

Hiệu suất của thang điểm PLASMIC đã được đánh giá trên nhóm thu thập dữ liệu bên đầu cũng như các nhóm kiểm định nội bộ và bên ngoài.

|                     | AUC (95% CI)     |
|---------------------|------------------|
| Derivation          | 0.96 (0.92-0.98) |
| Internal validation | 0.95 (0.91-0.98) |
| External validation | 0.91 (0.85-0.95) |

<sup>a</sup>Data from the retrospective cohort study that developed and validated externally a simple but accurate diagnostic scoring system capable of ascertaining the pretest probability of severe ADAMTS13 deficiency in 368 patients from Harvard TMA Research Collaborative registry. \*Score of 0-4 = **low** risk; **bleeding** risk; 5-7 = **high** risk for TTP; Hemolysis score >2 (h), or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2 mg/dL, \*10.0-10.141.

ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif member 13; AUC, area under the curve; INR, international normalized ratio; MCV, mean corpuscular volume; TMA, thrombotic microangiopathy

Benoudou PK et al. *Lancet Haematol* 2017;4(4):e157-64

27 |

Sinh thiết thận trong chẩn đoán TMA

Ischemic and retracted glomeruli<sup>1</sup>

Mesangiolysis<sup>1</sup>

Thrombi in glomerular capillaries (arrow)<sup>1</sup>

Artery occluded by platelet thrombi<sup>1</sup>

Figures used from Campsall JM, et al. *Nephrology* 2015;35(5):421-47. Published by Elsevier under CC BY-NC-ND 4.0 [license](#)

- TMA mô tả tổn thương mô học ở các tiểu động mạch và mao mạch, dẫn đến<sup>1</sup>
  - Thành mạch dày lên và phù nề
  - Tế bào nội mô bị tách ra khỏi thành mạch
  - Khoảng dưới nội mô giãn rộng do tích tụ protein và các sản phẩm phân huỷ tế bào
  - Hiện diện huyết khối tiểu cầu gây tắc lòng mạch
- Kết quả sinh thiết thận có thể gợi ý có TMA, nhưng sinh thiết đơn thuần không thể phân biệt được giữa aHUS và STEC-HUS<sup>2</sup>
- Sinh thiết thận KHÔNG phải là điều kiện bắt buộc để chẩn đoán aHUS<sup>2</sup>

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; STEC-HUS, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*/hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy

<sup>1</sup> Campsall JM et al. *Nephrology* 2015;35(5):421-47; 2. Lawrence J et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(11 suppl):112-15

Điều trị hỗ trợ truyền thống

## Các điều trị hỗ trợ truyền thống và tiên lượng aHUS

29 |



- aHUS có tiên lượng xấu với các chăm sóc hỗ trợ truyền thống (điều trị huyết tương) hoặc không được chăm sóc<sup>1</sup>
  - Nguy cơ mắc ESRD khi biểu hiện TMA lần đầu ở bệnh nhân người lớn và trẻ em mắc aHUS lần lượt là 46% và 16%
  - Nguy cơ mắc ESRD tăng lên 64%–67% ở bệnh nhân trưởng thành và 36%–48% ở bệnh nhân nhi trong vòng 3–5 năm
  - Nguy cơ tử vong ở 3–5 năm là 2%–4% ở bệnh nhân người lớn và 7%–14% ở bệnh nhân nhi
- Một số bệnh nhân vẫn tiếp tục gặp phải kết quả kém mặc dù được chăm sóc hỗ trợ. Một nghiên cứu về bệnh nhân aHUS từ International HUS/TTP Registry cho thấy<sup>2,a</sup>:
  - Khoảng 50% không đáp ứng với phương pháp điều trị bằng huyết tương
  - 59% (38/64) mảnh ghép bị thất bại trong vòng 1 năm sau khi ghép thận

**Suy thận thường liên quan đến aHUS. Việc chăm sóc hỗ trợ truyền thống nhằm điều trị aHUS và các biến chứng của nó còn có những hạn chế<sup>1,2</sup>**

<sup>a</sup>Analysis is based on the screening of 273 consecutive patients with aHUS for complement abnormalities registered in the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP from 1996–2007<sup>1</sup>  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ESRD, end-stage renal disease; FFP, fresh frozen plasma; hUS, hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura

<sup>1</sup> Fakhouri F, Llorca C, Sami Hemabdi. 2018;35(3):150–6. 2. Norris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10):1844–59

## Liệu pháp trao đổi hoặc truyền huyết tương không làm giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc tử vong ở bệnh nhi mắc aHUS

30 |



### French registry<sup>1,a</sup>

Ở 89 bệnh nhi mắc aHUS, 39% được điều trị bằng liệu pháp trao đổi hoặc truyền huyết tương ngay trong đợt bệnh đầu tiên

- Liệu pháp huyết tương cường độ cao<sup>b</sup> được áp dụng cho 25,6% (19/74) bệnh nhi
- Nguy cơ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối (ESRD) sau đợt aHUS đầu tiên là tương tự giữa nhóm điều trị huyết tương cường độ thấp/không điều trị so với nhóm điều trị cường độ cao.

### Italian registry<sup>2,c</sup>

- Có 78% (131 trẻ) mắc aHUS đạt cải thiện về huyết học khi điều trị bằng liệu pháp huyết tương; tuy nhiên, vẫn có 48% (70 trẻ) trong số các bệnh nhi này tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối hoặc tử vong trong vòng 3 năm dù đã nhận điều trị bằng liệu pháp huyết tương.

<sup>a</sup>Adult and pediatric patients with aHUS who received care in France between 2000 and 2008 were included in the study (adult = 125, children = 89).<sup>b</sup>High intensity defined by volume of FFP infused at a rate of >10 mL/kg/d for at least 5 days or by at least 5 plasma exchanges during <10 days.<sup>c</sup>173 patients who were registered from 1996 to 2007 with the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP were recruited

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ESRD, end-stage renal disease; FFP, fresh frozen plasma; hUS, hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura

<sup>1</sup> Fremaux-Bacchi V, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(suppl):1–14. 2. Norris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10):1844–59. 3. Fremaux-Bacchi V, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):554–62

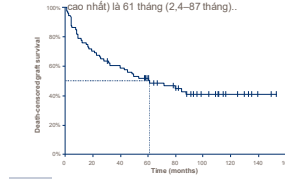
## Kết quả ghép thận ở bệnh nhân aHUS và ảnh hưởng của liệu pháp huyết tương đối với nguy cơ tái phát<sup>a</sup>

31 |



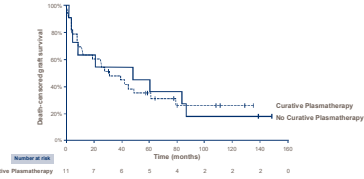
### Tỷ lệ sống toàn bộ của mảnh ghép (thận ghép) ở bệnh nhân aHUS.

Tỷ lệ sống của mảnh ghép (không tính các trường hợp tử vong ngoài thất bại mảnh ghép) sau ghép thận ở thời điểm 1 năm và 5 năm lần lượt là 76% và 51%. Thời gian sống trung vị của mảnh ghép (khoảng tin cậy 95% thấp nhất – cao nhất) là 61 tháng (2,4–87 tháng).



Figures adapted from Le Quintec M, et al. Am J Transplant. 2013;13:683–75

### Thời gian sống của mảnh ghép sau khi aHUS tái phát ở những bệnh nhân được điều trị hoặc không được điều trị bằng liệu pháp huyết tương triệt để là tương đương nhau (p=0.9, log-rank). Việc sử dụng liệu pháp huyết tương triệt để không giúp cải thiện thời gian sống của mảnh ghép



**Kết quả tổng thể của ghép thận ở người lớn mắc aHUS được điều trị bằng các biện pháp truyền thống như trao đổi hoặc truyền huyết tương là khá kém, với tỷ lệ tử vong là 7% và tỷ lệ thất bại mảnh ghép lên tới 50% sau 5 năm ghép thận. Nguyên nhân chính khiến mảnh ghép thận có tiên lượng xấu là do aHUS tái phát; tác động tiêu cực của tình trạng tái phát này lên thời gian sống của mảnh ghép vẫn tồn tại dù bệnh nhân có được điều trị bằng huyết tương hay không.**

<sup>a</sup>Based on a retrospective, multicenter study of adult renal transplant recipients with aHUS-related ESRD who received a renal transplant between January 1995 and December 2009. The study included 57 patients with 71 renal transplants and aimed to assess the risk of recurrence and graft loss in renal transplanted aHUS patients  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ESRD, end-stage renal disease  
Le Quintec M, Am J Transplant. 2013;13:683–75

## Bệnh nhân mắc aHUS phải chạy thận nhân tạo mạn tính

32 |



- Ở những bệnh nhân mắc aHUS và suy thận giai đoạn cuối, chạy thận nhân tạo mạn tính không giải quyết hoặc ngăn ngừa được tình trạng TMA toàn thân<sup>1,2</sup>

- Bệnh nhân aHUS phải chạy thận nhân tạo mạn tính vẫn tiếp tục có bằng chứng xét nghiệm cho thấy TMA đang diễn tiến (tăng LDH, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin)<sup>2,a</sup>

- So với nhóm bệnh nhân đối chứng, bệnh nhân mắc aHUS có nguy cơ nhập viện cao hơn rõ rệt<sup>2,a</sup>

**Nguy cơ nhập viện ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo mắc aHUS và suy thận giai đoạn cuối cao hơn so với bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối không do HUS<sup>2,b</sup>**

| Nguyên nhân nhập viện | Incidence rate ratio (95% CI) | P     |
|-----------------------|-------------------------------|-------|
| Bất kỳ nguyên nhân    | 2.3 (1.3–4.1)                 | 0.004 |
| Hematologic           | 5.6 (1.9–15.9)                | 0.001 |
| Cardiovascular        | 2.1 (1.1–4.0)                 | 0.02  |

<sup>a</sup>Based on a retrospective study of 217 adult HUS patients identified as incident ESRD patients from a large dialysis organization who began maintenance in-center hemodialysis or peritoneal dialysis between January 2007 and December 2012.

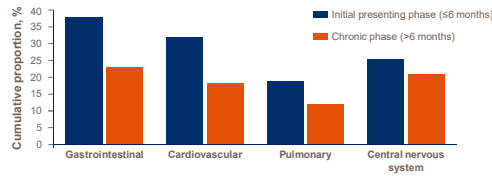
The ESRD was ascribed to HUS by ICD-9 code (both atypical and STEC-HUS were considered together).<sup>b</sup>Attribution of hospitalization based on primary ICD-9 code<sup>c</sup>

<sup>c</sup>In this study, patients with HUS were identified as patients with incident ESRD attributed to HUS by International Classification of Diseases, Ninth Revision code 263.11. This study included both atypical and diarrhea-associated disease; however, because the study was limited to adults and renal dialysis-associated HUS occurs in children aged younger than 4 years, it was assumed that the majority of patients with HUS had atypical disease<sup>d</sup>  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; hUS, hemolytic uremic syndrome; ICD-9, International Classification of Diseases, Ninth Revision; LDH, lactate dehydrogenase; STEC-HUS, Shiga toxin-producing Escherichia coli-related hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy

<sup>1</sup> Perkins RM, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:191–6. 2. Brunell SM, et al. J Nephrol. 2015;28:361–7

## Các biến chứng ngoài thận ở người lớn và trẻ em mắc aHUS được quản lý với các chăm sóc truyền thống<sup>1,4</sup>

Biểu hiện ngoài thận ở người lớn và trẻ em mắc aHUS được quản lý với các liệu pháp truyền thống (N=851)<sup>1,4</sup>



aHUS ảnh hưởng đến tất cả các hệ cơ quan, không chỉ gây biến chứng về thận mà còn có thể gây ra các biến chứng về tim mạch, tiêu hóa, thị giác, hô hấp và hệ thần kinh trung ương<sup>1,4</sup>

Figure adapted from Schaefer F et al. *Kidney Int* 2018;94:408-18

\*Data collected from Global aHUS Registry (NCT01522183) - an observational, retrospective and prospective analysis of 851 aHUS patients (pediatric = 387; adult = 464), prior to eculizumab treatment. This study characterized ESRD-free survival, the rate of TMA, organ involvement and the genetic background of these patients. (Data cut off was November 30, 2015). Patients were managed with therapeutic plasma exchange/plasma infusion, kidney transplant, and/or dialysis.  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CV, cardiovascular; ESRD, end-stage renal disease; GI, gastrointestinal; TMA, thrombotic microangiopathy.

1. Schaefer F, et al. *Kidney Int* 2018;94:408-18. 2. Jannin M, et al. *PLoS One* 2017;12(5):e0177894. 3. Zhang X, et al. *J Pediatr Nephrol* 2014;51:462-465. 4. Salek M. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):2008-32

## Ghép không giải quyết được nguyên nhân cơ bản của aHUS<sup>1</sup>

Bệnh nhân mắc aHUS có nguy cơ tổn thương nội mô, hoạt hóa bổ thể không kiểm soát và TMA sau khi ghép thận<sup>2</sup>

### Bất thường di truyền

- Đột biến gen như C3, CFB, CFH, CFI, MCPn, và THBD<sup>2-5,8</sup>
- Đa hình gen CFH và CFHR1<sup>3</sup>
- Kháng thể tự miễn CFH<sup>4</sup>
- Các đột biến gen không xác định khác<sup>5</sup>

### Các yếu tố làm bùng phát

- Thuốc ức chế miễn dịch (vd, CNIs và mTORi)<sup>2,3,5</sup>
- Phẫu thuật<sup>3,5</sup>
- Nhiễm trùng<sup>3,5</sup>
- Tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu nuôi (IRI)<sup>2,5</sup>
- Rejection<sup>2,5</sup>

Hoạt hóa bổ thể không kiểm soát và tổn thương nội mô

Huyết khối

Thiếu máu cục bộ

Thất bại mảnh ghép

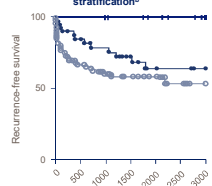
Figure adapted from: Zuber J, et al. *Transplant Rev (Chicado)* 2013;27(4):117-26 and Norris M, et al. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(5):174-80

\*Mutations in MCP gene affects the membrane cofactor protein which are transmembrane proteins that binds C3b and C4b and serves as a cofactor for CFI and are not expressed on the surface of cells<sup>11</sup>. Mutations in THBD gene causes reduced C3b inactivation<sup>7</sup>.

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C3b, complement component 3b; CFB, complement factor B gene; CFH, complement factor H gene; CFI, complement factor I gene; CNi, calcineurin inhibitor; MCP, membrane cofactor protein gene; mTOR, mammalian target of rapamycin inhibitor; THBD, thrombotic microangiopathy.  
1. Waisman AM, Lisch C. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):41-57. 2. Zuber J, et al. *Transplant Rev (Chicado)* 2013;27(4):117-26. 3. Norris M, et al. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(5):174-80. 4. Bresn E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):88-99. 5. Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:844-57. 6. Norris M and Rasmussen D. *N Engl J Med* 2000;34(1):177-180. 7. Norris M, et al. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(11):622-33.

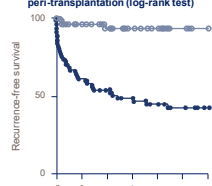
## Các yếu tố nguy cơ tái phát aHUS sau ghép thận trong nghiên cứu French registry<sup>a</sup> (1/2)

Recurrence-free survival curves according to risk stratification<sup>b</sup>



| At risk  | 9  | 8  | 7  | 6  | 5  | 3  | 1 |
|----------|----|----|----|----|----|----|---|
| Low      | 43 | 31 | 25 | 18 | 13 | 11 | 9 |
| Moderate | 74 | 45 | 34 | 25 | 19 | 8  | 3 |
| High     | 74 | 45 | 34 | 25 | 19 | 8  | 3 |

Recurrence-free survival curves according to eculizumab peri-transplantation (log-rank test)



| At risk                            | 74 | 42 | 33 | 25 | 21 | 16 | 11 |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| No Eculizumab peri-transplantation | 74 | 42 | 33 | 25 | 21 | 16 | 11 |
| Eculizumab peri-transplantation    | 52 | 42 | 33 | 24 | 16 | 6  | 2  |

Figures adapted from Zuber J et al. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449-63

<sup>a</sup>Based on a retrospective multicenter study from a large French nationwide registry, enrolling adult patients with aHUS who had undergone complement analysis and a kidney transplant since between 2007 and 2016 according to exposure to eculizumab, which was administered to prevent aHUS recurrence. This study included patients from 2 separate studies. In the first study, patients with aHUS who had undergone transplantation performed since January 2007 in 116 recipients were included to ensure uniformity in several aspects: the immunosuppressive treatments administered, the method for screening donor-specific antibodies and the criteria for classifying rejection. Study 2 included 397 patients and evaluated the percentage of aHUS patients who were on dialysis or had undergone transplantation over a 10-year period, in relation to their exposure to eculizumab. \*Notably, no difference was observed in terms of the recurrence rate between moderate- and high-risk transplantations but the latter were treated more often with eculizumab peri-transplantation.

\*\*\*p<0.001

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome

Zuber J et al. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449-63

## Các yếu tố nguy cơ tái phát aHUS sau ghép thận trong nghiên cứu French registry<sup>a</sup> (2/2)

Trong phân tích đa biến (sử dụng ECD, BPAR, phản tăng và liệu pháp huyết tương hoặc eculizumab quanh thời điểm ghép thận trong mô hình Cox), đánh giá nguy cơ cao (HR=3,94, p<0,001) và sử dụng eculizumab quanh thời điểm ghép thận (HR=0,05, p<0,001) lần lượt có liên quan độc lập với nguy cơ tái phát tăng lên và giảm đi.

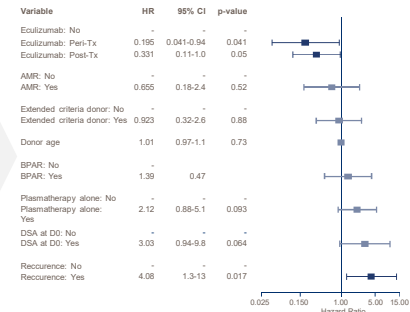


Figure adapted from Zuber J et al. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449-63

<sup>a</sup>Based on a retrospective multicenter study from a large French nationwide registry, enrolling adult patients with aHUS who had undergone complement analysis and a kidney transplant since between 2007 and 2016 according to exposure to eculizumab, which was administered to prevent aHUS recurrence. This study included patients from 2 separate studies. In the first study, patients with aHUS who had undergone transplantation (126 transplantations performed since January 2007 in 116 recipients) were included to ensure uniformity in several aspects: the immunosuppressive treatments administered, the method for screening donor-specific antibodies and the criteria for classifying rejection. Study 2 included 397 patients and evaluated the percentage of aHUS patients who were on dialysis or had undergone transplantation over a 10-year period, in relation to their exposure to eculizumab.  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AMR, antibody-mediated rejection; BPAR, biopsy-proven acute rejection; CI, confidence interval; DO, day zero; DSA, donor-specific antibody; ECD, type of donor; HR, hazard ratio; Tx, transplant.  
Zuber J et al. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449-63.

## Ghép thận với bệnh nhân aHUS chưa điều trị C5i (1/2)

37 |



Tỷ lệ sống của mảnh ghép (không tính các trường hợp tử vong ngoài thất bại mảnh ghép) ở bệnh nhân aHUS chưa từng điều trị bằng C5i (phân tích Kaplan-Meier)<sup>1,a</sup>

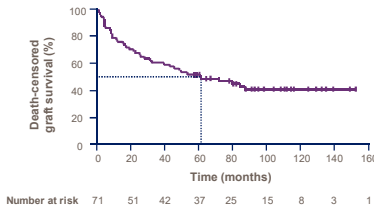


Figure adapted from Le Quintec M, et al. Am J Transplant 2013;13:663-75

Trong nghiên cứu French aHUS registry, tỷ lệ thất bại mảnh ghép là 24% ở 1 năm và 49% ở 5 năm sau ghép<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Based on a retrospective, multicenter study of adult renal transplant recipients with aHUS-related ESRD who received a renal transplant and was not being treated with C5 inhibitors between January 1995 and December 2009. The study included 57 patients with 71 renal transplants and aimed to assess the risk of recurrence and graft loss in renal transplanted aHUS patients. <sup>b</sup>In renal transplant recipients with aHUS-related ESRD, with or without mutations; death-censored data. 95% of grafts were from deceased donors, 4% from living related donors. aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C5i, complement component 5 inhibitor; ESRD, end-stage renal disease. Le Quintec M, et al. Am J Transplant 2013;13:663-75.

## Ghép thận với bệnh nhân aHUS chưa điều trị C5i (2/2)

38 |



Tỷ lệ sống của mảnh ghép (không tính các trường hợp tử vong ngoài thất bại mảnh ghép) sau ghép thận, phân tích theo sự xuất hiện hay không của tình trạng tái phát bệnh. Phân tích Kaplan-Meier (p=0.0001, log rank)<sup>a,b,c,d</sup>

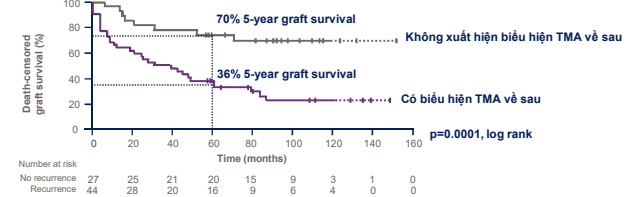


Figure adapted from Le Quintec M, et al. Am J Transplant 2013;13:663-75

Tỷ lệ sống của mảnh ghép thấp chủ yếu do aHUS tái phát, với tỷ lệ tái phát xảy ra ở 68% bệnh nhân; nguy cơ tái phát cao nhất trong năm đầu sau ghép. Sự tái phát này phụ thuộc nhiều vào yếu tố di truyền của bệnh nhân.

<sup>a</sup>From a retrospective analysis of 57 patients with aHUS who had received 71 renal transplants and was not being treated with C5 inhibitors between January 1995 and December 2009. <sup>b</sup>In renal transplant recipients with aHUS-related ESRD, with or without mutations. <sup>c</sup>Diagnosis of post-transplant aHUS was assessed by histological criteria including arterial and glomerular lesions. <sup>d</sup>Lines become dotted when number of patients at risk falls below 5. It is common for a survival curve to flatten out after an initial slope as events become less frequent. The life-table survival estimates become increasingly unreliable as the number of patients at risk decreases (i.e. the number of patients still being followed up become less). In general, it has been recommended that the tails of survival curves not be drawn when the number of patients at risk falls below 5. aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C5i, complement component 5 inhibitor; ESRD, end-stage renal disease; TMA, thrombotic microangiopathy. Le Quintec M, et al. Am J Transplant 2013;13:663-75.

## TMA de novo sau ghép thận là một tình trạng nghiêm trọng, với tỷ lệ mất mảnh ghép cao ở bệnh nhân mắc aHUS

39 |



- TMA de novo xuất hiện ở 1%–14% số bệnh nhân ghép thận.<sup>1-3</sup>
- Chẩn đoán TMA/aHUS sau ghép thận chủ yếu dựa vào các chỉ số xét nghiệm<sup>4</sup>
  - Tuy nhiên, TMA de novo có thể xuất hiện mà không có bất kỳ dấu hiệu huyết học nào của TMA đang tiến triển.<sup>3</sup>
- Việc hiểu rõ tần suất và mức độ của các biểu hiện này sẽ giúp chẩn đoán sớm và tránh tổn thương cho mảnh ghép thận<sup>5</sup>

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện tỷ lệ sống của mảnh ghép ở những bệnh nhân có TMA (tại chỗ so với toàn thân) và không có TMA<sup>6,a</sup>

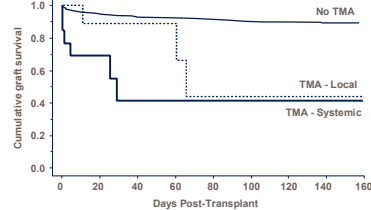


Figure adapted from Schweimer J, et al. AJKD 2003; 41: 471-9

<sup>a</sup>Based on a retrospective review of 1,219 biopsy reports of 742 kidney and kidney-pancreas transplants from 1985 to 2000<sup>6</sup>

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy

1. Reynolds JC, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1058-68. 2. Decsiu K, et al. Am J Transplant 2004;24(7):1205-17. 3. Zarifian A, Kidney Int. 1999;55:2457-66. 4. Calzavara RA, Transplantation Proceedings. 2012;44:388-90. 5. Schweimer J, et al. AJKD 2003; 41: 471-9

## Các bất thường di truyền trong aHUS có liên quan đến kết quả ghép thận kém<sup>1</sup>

40 |



Bệnh nhân có đột biến gen bổ thể xác định được có nguy cơ tái phát bệnh sau ghép thận cao nhất.<sup>2</sup>

| Bất thường gene                         | Tổng quan các dữ liệu đã được công bố, N=135 BN ghép <sup>1,a</sup> |                                                                                               | Phân tích dữ liệu từ hệ thống đăng ký aHUS quốc tế N=273 <sup>1,b,c</sup> |                                                                                   |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Các biểu hiện TMA xuất hiện vô sau n/n, (% số mảnh ghép)            | Mất mảnh ghép sau khi xuất hiện các biểu hiện TMA vô sau n/n, (% số trường hợp TMA xuất hiện) | Mất mảnh ghép sau 1 năm ghép thận n/n, (% số mảnh ghép)                   | Suy thận giai đoạn cuối hoặc tử vong sau 2 năm n/n, (% số bệnh nhân) <sup>d</sup> |
| CFH mutations and CFH/CFHR1 hybrid gene | 49/76 (64%)                                                         | 40/49 (82%)                                                                                   | 12/17 (71%)                                                               | 49/64 (77%)                                                                       |
| CFH autoantibodies                      | 5/17 (29%)                                                          | 4/5 (80%)                                                                                     | 1/1 (100%)                                                                | 5/8 (63%)                                                                         |
| CFI mutations                           | 19/26 (73%)                                                         | 18/19 (95%)                                                                                   | 4/6 (67%)                                                                 | 6/10 (60%)                                                                        |
| THBD mutations                          | 1/1 (100%)                                                          | 1/1 (100%)                                                                                    | 1/1 (100%)                                                                | 7/13 (54%)                                                                        |
| C3 mutations                            | 16/30 (53%)                                                         | 12/16 (75%)                                                                                   | 3/7 (43%)                                                                 | 8/12 (67%)                                                                        |
| CFB mutations                           | 4/4 (100%)                                                          | 4/4 (100%)                                                                                    | NR                                                                        | NR                                                                                |
| MCP mutations                           | 3/17 (18%)                                                          | 2/3 (66%)                                                                                     | 0/3 (0%)                                                                  | 1/17 (6%)                                                                         |
| No identified mutation                  | NR                                                                  | NR                                                                                            | 17/29 (59%)                                                               | 60/119 (50%)                                                                      |

<sup>a</sup>Based on a review of published data of 135 kidney transplant patients with aHUS recurrence and identified complement abnormalities. This review aimed to understand the aHUS pathogenesis and its impact on prevention and cure of aHUS recurrence after kidney transplantation. <sup>b</sup>This was a study of 273 consecutive patients with aHUS for complement abnormalities, who had been registered consecutively from 1996 to 2007 within the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. The study compared the mutation frequencies, localization and clinical outcome in familial (82) and sporadic (191) cases. <sup>c</sup>Among these patients, aHUS was diagnosed as de novo post transplant in 1 patient with CFH mutation, 1 patient with CFI mutation and 5 patients with no identified mutation. <sup>d</sup>Percent of ESRD or death among patients with follow up data at 3 years.

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFHR, complement factor H-related genes; CFI, complement factor I; ESRD, end-stage renal disease; HUS, hemolytic uremic syndrome; MCP, membrane co-factor protein; NR, not reported; THBD, thrombomodulin; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

1. Norris M, Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;22:704-12. 2. Le Quintec M, Am J Transplant 2013;13:663-75. 3. Norris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1844-59.

41 |

## Tỷ lệ sống của mảnh ghép (không tính các trường hợp tử vong ngoài thất bại mảnh ghép) dựa trên tình trạng đột biến gen

Graft survival without HUS recurrence according to presence or not of a mutation in complement genes  
Kaplan–Meier analysis ( $p=0.035$ , log rank)<sup>a</sup>

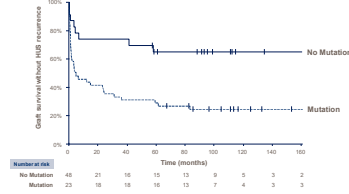


Figure adapted from Le Quintrec M, et al. *Am J Transplant* 2013;13:663–75

Bệnh nhân có đột biến ở các yếu tố bổ thể có nguy cơ tái phát aHUS sau ghép thận cao gấp ba lần so với những bệnh nhân aHUS không có đột biến.

<sup>a</sup>Based on a retrospective, multicenter study of adult renal transplant recipients with aHUS-related ESRD who received a renal transplant between January 1995 and December 2009. The study included 57 patients with 71 renal transplants and aimed to assess the risk of recurrence and graft loss in renal transplanted aHUS patients.  
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ESRD, end-stage renal disease; HUS, hemolytic uremic syndrome.  
Le Quintrec M, *Am J Transplant* 2013;13:663–75

42 |

## Chiến lược đánh giá nguy cơ để lựa chọn điều trị quanh thời điểm ghép thận nhằm phòng ngừa tái phát TMA ở bệnh nhân aHUS.

| Nguy cơ tái phát                                                                                                                                                                                                                                                          | Phác đồ điều trị                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nguy cơ cao (50%–100%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tái phát sớm trước đó</li> <li>Đột biến gây bệnh<sup>a</sup></li> <li>Đột biến lặn chức năng</li> </ul>                                                                                              | Sử dụng eculizumab quanh thời điểm ghép thận <sup>b,c</sup><br>Lưu ý: Bắt đầu dùng vào ngày tiến hành ghép thận do nguy cơ tái phát nghiêm trọng và khả năng phục hồi chức năng của thận ghép bị hạn chế hơn so với thận gốc. |
| <b>Nguy cơ trung bình</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Không phát hiện đột biến</li> <li>Đột biến riêng lẻ tại gen CFI</li> <li>Đột biến gen bổ thể có ý nghĩa chưa xác định</li> <li>Kháng thể tự miễn chống yếu tố H (FH) với nồng độ thấp kéo dài</li> </ul> | Sử dụng eculizumab hoặc trao đổi huyết tương quanh thời điểm ghép thận <sup>d</sup>                                                                                                                                           |
| <b>Nguy cơ thấp (&lt;10%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Đột biến riêng lẻ tại gen MCP</li> <li>Kháng thể tự miễn chống yếu tố H (FH) liên tục âm tính</li> </ul>                                                                                             | Không sử dụng eculizumab hoặc trao đổi huyết tương quanh thời điểm ghép thận                                                                                                                                                  |

Table adapted from Goodship TH et al. *Kidney Int* 2017;91(3):539–51

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CFI, complement factor I gene; FH, complement factor H protein; MCP, membrane cofactor protein gene; TMA, thrombotic microangiopathy  
Goodship TH et al. *Kidney Int* 2017;91(3):539–51

<sup>a</sup>Cần phải xét nghiệm sàng lọc đầy đủ tất cả các gen liên quan đến aHUS.

<sup>b</sup>Phác đồ điều trị quanh thời điểm ghép thận dựa trên quy trình của từng trung tâm; chưa có dữ liệu thử nghiệm nào chứng minh phác đồ nào vượt trội hơn phác đồ khác.

<sup>c</sup>Ghép gan có thể được xem xét cho các bệnh nhân ghép thận có bất thường protein bổ thể có nguồn gốc từ gan, hoạt động bệnh không kiểm soát được dù đã điều trị bằng eculizumab, hoặc có cân nhắc về chi phí điều trị eculizumab kéo dài.

<sup>d</sup>Quyết định thực hiện hay không thực hiện trao đổi huyết tương hoặc ứ chế bổ thể quanh thời điểm ghép thận thuộc quyền quyết định của bác sĩ lâm sàng.

43 |

## Điều trị

## Tiên lượng bệnh aHUS – góc nhìn trước đây

- Trước đây, khi chưa có phương pháp điều trị nào, aHUS có tiên lượng rất xấu
  - ~50% bệnh nhân bị suy thận hoặc tử vong trong vòng 1 năm<sup>1</sup>
  - Mang thai được coi là “chống chỉ định” (nguy cơ tái phát 20–30%)<sup>2</sup>
  - Nguy cơ tái phát sau ghép thận cao<sup>3,4</sup>  
...nhiều bệnh nhân phải phụ thuộc vào chạy thận “lâu dài”<sup>5</sup>
- May mắn thay, tình hình đã thay đổi...

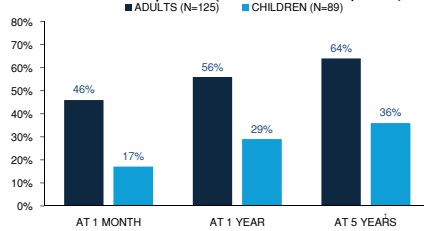


aHUS, atypical haemolytic uremic syndrome.

1. Fremieux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–562 [supplemental data]; 2. Fakhouri F, et al. *Blood*. 2020;136(19):2103–2117;  
3. Le Quintrec M, et al. *Am J Transplant*. 2013;13:663–675; 4. Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:88–99; 5. Schaefer F, et al. *Kidney Int*. 2016;94:408–416.

## aHUS là một tình trạng nghiêm trọng cần được điều trị ngay lập tức<sup>1-11</sup>

Dữ Liệu Lịch Sử: Tỷ Lệ TẾCH LÃY MẮC SUY THẬN GIAI ĐOẠN CUỐI HOẶC TỬ VONG TĂNG ĐẾN THEO THỜI GIAN KẾ TỪ KHI KHỞI PHÓT AHUS Ở CẢ BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ EM (THEO NGHIÊN CỨU TẠI PHÓP, N=214)<sup>12\*</sup>



Created from data in Fremeaux-Bacchi V, et al. 2013.<sup>12</sup>

Suy giảm chức năng thận được ghi nhận là một biến chứng nặng của aHUS; bệnh nhân có thể tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối ngay sau đợt TMA đầu tiên, và nguy cơ suy thận hoặc tử vong sẽ tăng lên theo thời gian mắc bệnh<sup>12,13</sup>

Data are from a nationwide, retrospective study of 214 French adults and children with aHUS enrolled between 2000 and 2008 who received supportive care, including plasma exchange and plasma infusion.<sup>12</sup>  
 \*p<0.001 for adults vs children at all time points. The 5-year data are based on Kaplan-Meier estimate.  
 aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; ESRD, end-stage renal disease; TMA, thrombotic microangiopathy.  
 1. Rana M, et al. *Thromb Haemostasis* 2019;201(1):14-21; 2. Cunningham JH, et al. *Blood* 2016;128(23):2943; 3. Goodship TH, et al. *Kidney Int* 2017;91(3):539-551; 4. Laurence J, et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14 Suppl 11(1):12-15; 5. Scully M, et al. *Blood* 2016;128(23):2726; 6. Sellén-Leclerc AL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):1337-1348; 7. Fremeaux-Bacchi V, et al. *Pediatr Nephrol* 2013;30(1):98-103; 8. Wolf G, Rasmussen AA. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51(4):1163-1169; 9. Halimi JM, et al. *J Nephrol* 2023;36(3):617-626; 10. Halimi JM, et al. *Front Pediatr* 2014;2:97; 11. Haffner J, et al. *Front Pediatr* 2014;2:97; 12. Fremeaux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):504-502; 13. Schaefer F, et al. *Kidney Int* 2018;94(2):408-418.

## Một nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống còn giữa các bệnh nhân aHUS có hoặc không điều trị bằng trao đổi huyết tương<sup>1\*</sup>

- Hiện chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng nào ở bệnh nhân aHUS
- Ở những bệnh nhân không bị thiếu hụt nặng ADAMTS13, trao đổi huyết tương không mang lại lợi ích lâm sàng rõ rệt

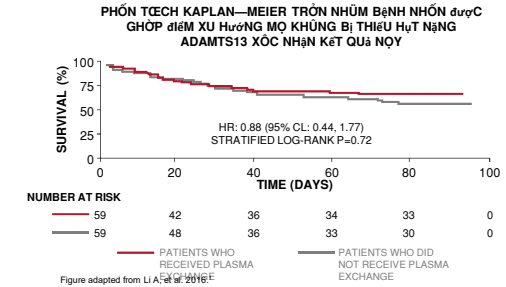
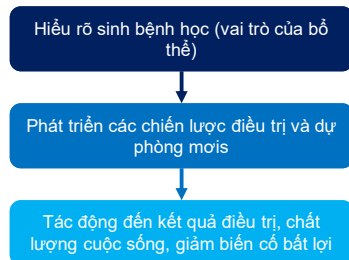


Figure adapted from Li A, et al. 2016.<sup>1\*</sup>

\*The study conducted a propensity score-matched analysis of 186 adult patients included in the Harvard TMA Research Collaborative registry who presented with TMA suggestive of TTP but with an ADAMTS13 activity level of more than 10%. ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TMA, thrombotic microangiopathy.  
 1. Li A, et al. *Transfusion* 2016;56(8):2069-2077.

## aHUS: diễn hình của “y học chính xác”



aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; QoL, quality of life.  
 Jameson JL, et al. *N Engl J Med* 2015;372(23):2229-2234.

Designed by Freepik. Available at: [www.freepik.com](http://www.freepik.com)

## aHUS là TMA qua trung gian bổ thể

- Rối loạn điều hòa và hoạt hóa quá mức bổ thể (di truyền hoặc mắc phải)<sup>1</sup>
- Tổn thương, phù nề và viêm các tế bào nội mô<sup>1</sup>
- Kích hoạt/kết tập tiểu cầu và thu hút bạch cầu<sup>1</sup>
- hình thành nhiều cục máu đông khắp cơ thể<sup>1</sup>
- Tan máu, giảm tiểu cầu và thiếu máu cục bộ<sup>1</sup>

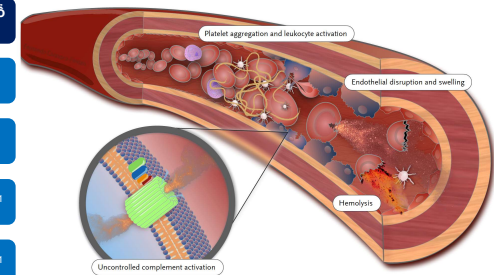
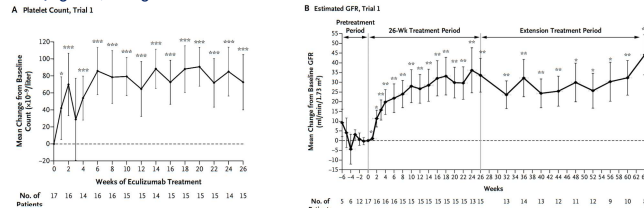


Figure adapted from Caravaca-Fontán F, et al.<sup>1</sup>

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy.  
 1. Meri S. *Eur J Intern Med* 2013;24(6):496-502; 2. Caravaca-Fontán F, et al. *Membranoproliferative glomerulonephritis and complement-mediated kidney diseases*. In: *Neph-Manual*. European Renal Association. Available at <https://e-learning.era-online.org/ebook/chapter-4-membranoproliferative-glomerulonephritis-and-complement-mediated-kidney-diseases> [accessed April 2025].

## Eculizumab, thuốc ức chế bổ thể đầu cuối đầu tiên

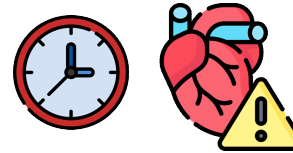
- Được đánh giá qua hai thử nghiệm lâm sàng pha 2 (không có nhóm so sánh)
- Trong đó, 37 bệnh nhân aHUS được điều trị bằng eculizumab trong 26 tuần và tiếp tục theo dõi kéo dài
- Kết quả cho thấy thuốc có hiệu quả ngoạn mục (tăng số lượng tiểu cầu, cải thiện eGFR, đạt trạng thái không còn TMA, hồi phục khỏi chạy thận nhân tạo)
- Trong suốt thời gian mở rộng điều trị, không ghi nhận độc tính tích lũy của thuốc hay biến cố nhiễm trùng nghiêm trọng nào, bao gồm cả nhiễm khuẩn não mô cầu



aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TMA, thrombotic microangiopathy.  
Legendre CM, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-2181.

## Việc ức chế bổ thể đầu cuối sớm có vai trò quyết định trong điều trị aHUS

### Hội chứng vành cấp

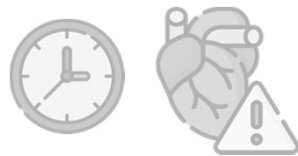


“Time is muscle”<sup>1</sup>

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome.  
1. Abreu LM. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):408-409; 2. Vande Walle J, et al. *J Nephrol*. 2017;30:127-134.

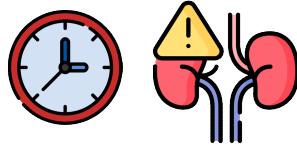
## Việc ức chế bổ thể đầu cuối sớm có vai trò quyết định trong điều trị aHUS

### Hội chứng vành cấp



“Time is muscle”

### TMA/aHUS với tổn thương thận cấp

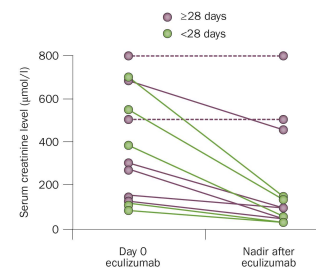


“Time is nephrons”

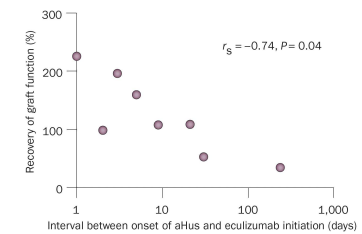
aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy.  
1. Abreu LM. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):408-409; 2. Vande Walle J, et al. *J Nephrol*. 2017;30:127-134.

## Khả năng hồi phục chức năng thận sẽ tốt hơn nếu thời gian từ khi khởi phát aHUS đến khi bắt đầu điều trị ức chế bổ thể đầu cuối càng ngắn.

### aHUS liên quan đến thận tự nhiên

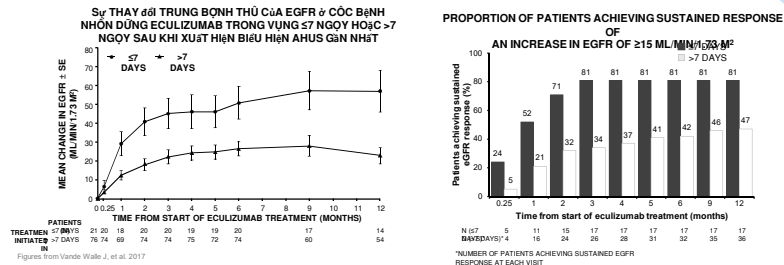


### Bệnh nhân ghép thận



aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome.  
Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-657.

## Tác động của việc khởi động nhanh thuốc ức chế bổ thể đối với chức năng thận ở bệnh nhân aHUS



Điều trị bổ thể đầu cuối sớm → tác động đến quá trình phục hồi thận

Pooled analysis of four Phase 2, open-label, single-arm prospective clinical studies of eculizumab for patients with aHUS. eGFR outcomes were summarised by time to treatment from last aHUS manifestation (≤7 days [n=21] vs >7 days [n=76]). aHUS, atypical haemolytic uremic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SE, standard error. Vande Walle J, et al. *J Nephrol*. 2017;30(1):127-134.

## Khuyến cáo điều trị aHUS của KDIGO

- **Ức chế bổ thể đầu cuối**, khi có sẵn, là điều trị **được khuyến cáo** cho aHUS<sup>1</sup>
- Việc chậm trễ trong nhận kết quả phân tích di truyền hoặc phân tử **không nên cản trở chẩn đoán lâm sàng hoặc tri hoãn điều trị**, vì điều trị kháng bổ thể sớm là yếu tố quyết định giúp bảo tồn chức năng thận và tránh các di chứng không phục hồi<sup>2</sup>

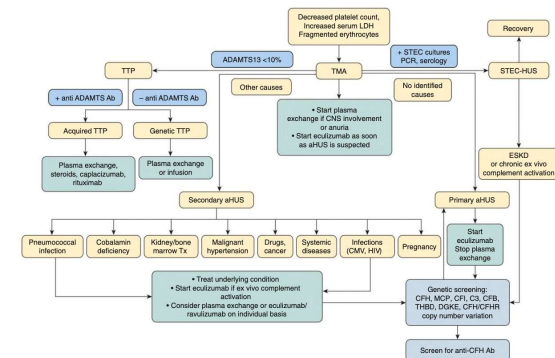
aHUS, atypical haemolytic uremic syndrome; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes. 1. Vande Walle J, et al. *Kidney Int*. 2024;106(3):369-391. 2. Goodship THJ, et al. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-551.

## Có một số yếu tố quan trọng cần lưu ý khi điều trị bệnh nhân aHUS...

- **Tiêm phòng vắc-xin phòng bệnh do não mô cầu**, cũng như **sử dụng kháng sinh dự phòng** trước và trong suốt thời gian điều trị ức chế bổ thể đầu cuối
- **Khởi đầu điều trị** bằng thuốc ức chế bổ thể đầu cuối
- **Mục tiêu điều trị, thời gian điều trị** và sự cần thiết của một cách **tiếp cận cá thể hóa** cho từng bệnh nhân

aHUS, atypical haemolytic uremic syndrome.

## Tóm tắt chẩn đoán và Điều trị TMA



Comprehensive Clinical Nephrology, 7<sup>th</sup> edition, 2024

## Kết luận: chẩn đoán và điều trị aHUS



- Chẩn đoán aHUS cần dựa vào lâm sàng, sử dụng các xét nghiệm nhằm **loại trừ những nguyên nhân khác gây TMA**
- aHUS có thể xuất hiện khi có nhiều yếu tố khởi phát hoặc tình trạng lâm sàng sẵn có
- Ước chế bổ thể đầu cuối ở bệnh nhân aHUS là một mô hình của **y học chính xác**, đã thay đổi hoàn toàn cục diện điều trị, cải thiện tiên lượng và chất lượng sống của người bệnh<sup>1-3</sup>
- **Ước chế bổ thể đầu cuối** hiện là phương pháp điều trị được khuyến cáo cho các thể **aHUS do rối loạn bổ thể**<sup>4</sup>
- Thời điểm điều trị, cụ thể là phải **khởi động liệu pháp này càng sớm càng tốt**, có vai trò then chốt với kết quả ngắn hạn lẫn dài hạn – cần tiến hành điều trị ngay mà không cần chờ kết quả xét nghiệm di truyền<sup>4</sup>

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; QoL, quality of life.

1. Jamerson JL, et al. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229-2234; 2. Legendre CM, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-2181; 3. Rondeau E, et al. *Kidney Int*. 2020;97:1287-1296; 4. Vivarelli M, et al. *Kidney Int*. 2024;106(3):369-391.