

特集 : TTP/HUS/aHUS

HUS・aHUS の病態と臨床像

Pathogenesis and clinical features of HUS・aHUS

服部元史

Motoshi HATTORI

はじめに

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)と血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)は、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy : TMA)として包括される。TMA は、1) 消費性の血小板減少, 2) 微小血管での破碎赤血球を伴う溶血性貧血, 3) 微小血管血栓症による臓器障害を呈する臨床病理学的症候群であり、その基本的な病態は血管内皮細胞の障害・活性化である¹⁾。

TMA の概念は 1952 年に初めて提唱されたが、本症候群の基本病態である血管内皮細胞の障害・活性化を惹起する要因は永らく不明であった。HUS に関しては、下痢を伴う HUS(D⁺HUS)とそれ以外の D⁻HUS に大別されていた。しかしながら、1980 年代に志賀毒素を産生する腸管出血性大腸菌(志賀毒素産生性大腸菌 : Shiga toxin-producing *Escherichia coli* : STEC)が産生する志賀毒素が HUS を起こすこと(STEC-HUS)、また 2000 年前後に TTP の病因は ADAMTS13 活性の著減(後天性 TTP は ADAMTS13 に対する自己抗体の産生、先天性 TTP は ADAMTS13 遺伝子の異常により発症する)であること、さらに 1990 年代後半から現在にかけて、補体調節因子の異常により HUS が発症することなど TMA を惹起する病因が次第に明らかにされ、TMA の病因分類が進んでいる¹⁾。

本稿では、TMA の病因分類を提示したうえで、志賀毒素産生性大腸菌(STEC)、肺炎球菌、コバラミン C 代謝異常、そして DGKE(diacylglycerol kinase ϵ)異常による HUS に関して、それらの病態、疫学、臨床症状などについて概説する。なお、TTP、補体調節因子の異常による HUS、薬剤お

表 TMA の病因分類

I. 病的因果関係が明らかな疾患
感染症 : 志賀毒素産生性大腸菌(STEC-HUS) 肺炎球菌
補体調節因子異常 : 遺伝性 後天性
ADAMTS13 活性低下 : 遺伝性(先天性 TTP : Upshaw-Schulman 症候群) 後天性(後天性 TTP)
コバラミン C 代謝異常症
DGKE(diacylglycerol kinase ϵ)異常症
キニン
II. 病的関連性が示唆される疾患
自己免疫疾患 : SLE, 抗リン脂質抗体症候群, 強皮症など
悪性腫瘍
薬剤 : 抗悪性腫瘍薬(マイトマイシン C など), 抗血小板薬 (チクロピジン, クロピドグレル), カルシニューリン阻害薬, 経口避妊薬など
妊娠
感染 : HIV, 百日咳, インフルエンザなど
移植
悪性高血圧
その他

よび移植関連の HUS、そして HUS の治療については本特集の他稿を参照していただきたい。

TMA の病因分類

2006 年に欧州より TMA の病因分類が提唱されたが²⁾, その後得られた知見^{1,3,4)}を参考に一部改変して表に示した。この病因分類では、病的因果関係が明らかなカテゴリーと関連性が示唆されるカテゴリーに大別している。

病的因果関係が明らかなものとして、志賀毒素産生性大

腸菌感染症, 補体調節因子異常, ADAMTS13 活性低下に加えて, 肺炎球菌感染症, コバラミン C 代謝異常症, DGKE 異常症, そして抗マラリア薬のキニンがあげられる(表)。

また, 病的関連性が示唆されているものとして, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 薬剤, 妊娠, 感染, 移植, 悪性高血圧などが知られており(表), これらは二次性 aHUS とも称される⁵⁾。

小児の場合は, TMA の約 90% は STEC-HUS で, 残りの 10% のうち約 50~70% は補体調節因子の異常によるものとされている⁵⁾。

成人の場合は, 後天性 TTP が多く(約 33%), 小児とは対照的に STEC-HUS は約 4% と少なく, また自己免疫疾患などの基礎疾患を有する二次性 aHUS が多く, そして補体調節因子異常を有する症例の頻度は現時点では不明とされている⁶⁾。

志賀毒素産生性大腸菌(STEC)による HUS

1. 腸管出血性大腸菌感染症の診断

腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)感染症は志賀毒素(Shigatoxin: STX, ペロ毒素 Verotoxin: VT とも呼ばれる)を産生する EHEC の感染に伴う全身性疾患と定義される⁶⁾。なお EHEC は, 志賀毒素産生性大腸菌(STEC)あるいはペロ毒素産生性大腸菌(VTEC)とも呼ばれる⁶⁾。

診断は, 症状や所見から EHEC 感染症が疑われる患者で, かつ以下の検査項目(1, 2, 3 のいずれか)を満たすものを EHEC 感染症と診断する⁶⁾。

1) 便から大腸菌を分離・同定し, かつ分離した菌の STX 産生能を次の a, b いずれかで確認した場合, a) 毒素産生の確認, b) PCR 法等による STX 産生遺伝子の検出

2) HUS を発症した例に限り, 便から STX を検出した場合

3) HUS を発症した例に限り, 血清から O 抗原凝集抗体または抗 STX 抗体を検出した場合

2. STEC-HUS の診断基準

STEC-HUS の診断は, 臨床的には以下の 3 主徴をもって診断する⁶⁾。

1) 溶血性貧血(破碎状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満)

2) 血小板減少(血小板数 15 万/ μ L 未満)

3) 急性腎傷害(血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の 1.5 倍以上)

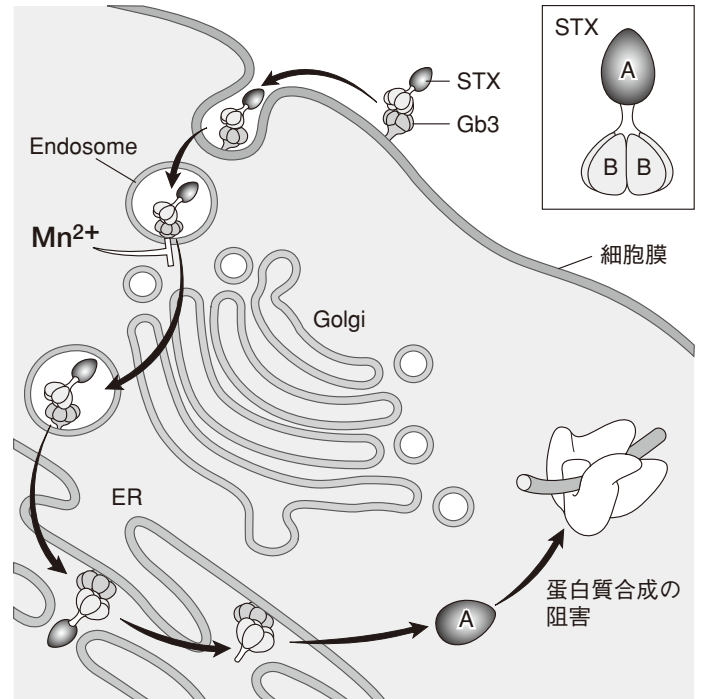


図 1 STX の細胞毒性機序とマンガン(Mn²⁺)による阻害
STX は, B サブユニットが Gb3 受容体に結合してエンドサイトーシスによって取り込まれ, ゴルジ体(Golgi)を経て小胞体(ER)へ輸送される。そして, 小胞体(ER)において A サブユニットは切り離されて細胞質内に移送され, リボソームでの蛋白質合成を阻害して細胞毒性を発揮する。
マンガン(Mn²⁺)は STX がゴルジ体へ輸送されるプロセスを阻害する。(文献 8 を参考に作図)

この診断基準は, 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準⁷⁾と同一の基準値である。

3. STX の細胞毒性

STX は分子量 4 万の蛋白毒素で, STX1 と STX2 の 2 種類があり, STX1 よりも STX2 のほうが細胞毒性は強い。EHEC は STX1 または STX2 のどちらか, あるいは両方を産生する。STX は毒素活性を持つ 1 個の A サブユニットと細胞結合活性を持つ 5 個の B サブユニットから成る A1B5 型毒素である(図 1)⁸⁾。STX は, B サブユニットが標的細胞の Gb3(globotriaosylceramide 3)受容体に結合してエンドサイトーシスによって取り込まれ(エンドソーム: endosome), ゴルジ体を経て小胞体(ER)へ輸送される。そして, 小胞体において, A サブユニットは切り離されて細胞質内に移送され, リボソーム RNA の特定のアデニン糖鎖を切断することでリボソームでの蛋白質合成を阻害して細胞毒性を発揮する(図 1)⁸⁾。最近, STX がエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれゴルジ体へ輸送されるプロセスがマンガン(Mn²⁺)によって阻害されることが報告され⁹⁾, 新たな

治療上のターゲットになる可能性が示されている(図1)⁸⁾。

4. STXによる臓器傷害

腸管内から循環血液中に入ったSTXは白血球(主に好中球)をキャリアーとして全身に運ばれる¹⁰⁾。GB3受容体は腎臓の血管内皮細胞に多く発現しているため、腎臓が傷害されやすい。臓器傷害の機序として、上記のSTXの直接的な血管内皮細胞毒性に加えて、STXによる血管内皮細胞機能の変化(炎症性サイトカインやケモカインの産生、接着因子の発現、凝固能の亢進、透過性の亢進など)が病態形成に関与しているとされている⁸⁾。さらに、STEC-HUSの病態に補体第2経路の活性化も関与している可能性が指摘されている¹⁰⁾。

5. STEC-HUSの疫学

EHEC感染症は感染症法の三類感染症に指定されているため、診断した医師は最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出る義務がある。病原微生物検出情報、感染症発生動向調査速報によれば、2000年以降、EHEC感染症は年間4,000例前後、HUS発症例は年間80~120例と報告されている¹¹⁾。起因菌が分離されたHUS患者では血清型O157が主たる起因菌であり、O26がそれに続く¹¹⁾。わが国ではそのほかにO111、O121、O26、O145などが分離されており、これらは重症例の原因になるとされている¹¹⁾。実際、2011年に富山県を中心としたO111による集団感染事例では、HUS発症率が高く、急性脳症による多数の死者が発生した¹²⁾。なお、2011年に欧州で大規模集団感染の原因となったSTX産生大腸菌O104:H4は、元来STXを産生しない腸管凝集性大腸菌(enteroaggregative *Escherichia coli*: EAEC)にSTX2をコードするプロフェージや多剤耐性遺伝子(extended spectrum β -lactamase: ESBL)などが付加された特殊な大腸菌であり、多数のHUS患者が発生した¹³⁾。

6. STEC-HUSの臨床像

1) 臨床経過

EHEC経口摂取後約3日の潜伏期を経て、下痢、腹痛、発熱、嘔吐を発症し、1~3日後には血便が出現する。重症例では下痢の回数が1日に10回以上となり、腹痛の程度も強く、血便は血液がそのまま便として出るような状態である(出血性大腸炎)。下痢、血便は約1週間続く¹⁴⁾。

下痢の出現後約1週後にHUSが発症するが、HUSの発症率はSTEC感染者の約1~15%とされている。HUS発症例のうち約20~60%の患者が透析療法を必要とし、さらに約10~30%の患者が何らかの中枢神経症状を呈する。急性期の死亡率は約2~5%で、死因は中枢神経合併症や消化管穿孔などである^{6,14)}。

2) 腎外症状

STEC-HUSでは、1)意識障害、痙攣、頭痛、出血性梗塞などの中枢神経障害、2)腸管穿孔、直腸脱、腸重積、3)急性脾炎、4)心筋炎、心臓微細血栓症、心筋虚血などの循環器障害、5)DIC、6)インスリン分泌低下による糖尿病などを合併する場合があります、これら随伴症状に注意する⁶⁾。

3) 高齢者のSTEC-HUS

高齢者はEHECに感染するとHUSを発症しやすく、生命予後も不良とされている⁶⁾。また、高齢者は介護施設などでEHEC感染の集団発生がみられることがある。そのため、高齢者ではEHEC感染時の十分な経過観察とHUS発症早期からの全身管理が求められる。高齢者が重症化しやすい理由として、STXに対する抗体価の低下や胃の感染防御能の低下(胃酸分泌の低下、胃切除、制酸薬の使用)などが推測されている⁶⁾。

肺炎球菌によるHUS

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)によるHUS(Sp-HUS)が初めて報告されたのは1977年であるが、同報告にて、ノイラミニダーゼ(neuraminidase)/Thomsen-Friedenreich抗原(T抗原)仮説が提唱され現在に至っている¹⁵⁾。

1. ノイラミニダーゼ/Thomsen-Friedenreich抗原(T抗原)仮説

肺炎球菌が産生するノイラミニダーゼは、細胞膜上の糖蛋白質に作用してN-アセチルノイラミン酸(N-acetylneuraminic acid)を切り離し、赤血球や血小板、腎糸球体内皮細胞、肝細胞などの細胞膜表面上の潜在抗原であるThomsen-Friedenreich antigen(T抗原)を露出させる。血漿中には抗T-IgM抗体が存在するため、ノイラミニダーゼによって露出したT抗原と反応し、その結果、凝集、溶血、血管内皮細胞傷害が生じてHUSが惹起されると考えられている¹⁵⁾。ただし、抗T-IgM抗体は冷式抗体であるため、上記反応が生体内でどの程度起きているのかは不明との指摘¹⁶⁾があるなど、Sp-HUSの正確な病態はいまだ明らかではない。

2. 臨床像

Sp-HUSは肺炎球菌感染後3~13日で発症し、発症頻度は、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸などを生じる侵襲的肺炎球菌感染症例の0.4~0.6%とされている¹⁵⁾。2歳未満の乳幼児例に多くみられ、STEC-HUSと比較して急性期死亡率は高く(2~12%)、また末期腎不全進行率も高く(7~33%)、予後は不良である¹⁵⁾。治療に際して、抗T-IgM抗体を含む血漿製剤の投与は避けるべきであり、ま

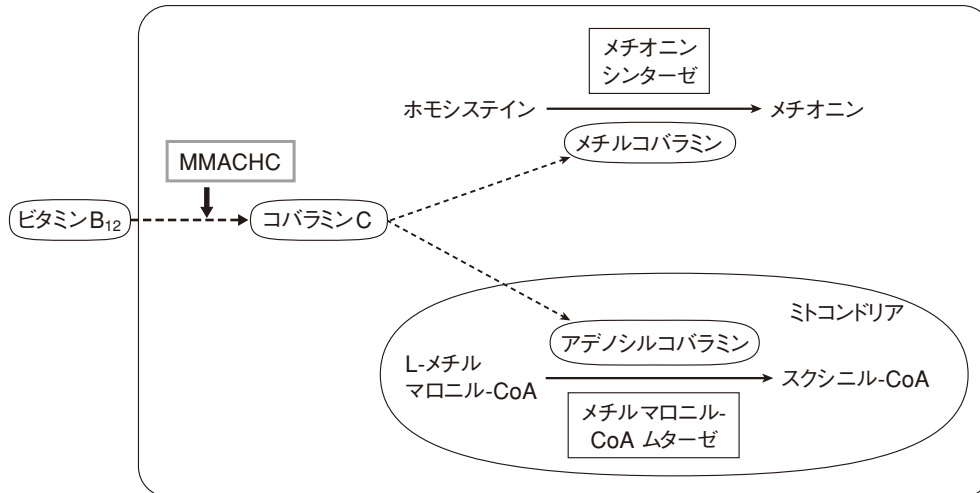


図 2 コバラミンの細胞内代謝と機能

食事性コバラミン(ビタミン B₁₂)は細胞内に取り込まれた後に、MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein)の作用でコバラミン C (Cbl C)に変換される。コバラミン C 異常症では、MMACHC 遺伝子の機能喪失性変異のためにビタミン B₁₂から Cbl C への変換がうまくいかず、その結果、メチルコバラミンとアデノシルコバラミンが欠乏して、高ホモシステイン血症と低メチオニン血症、そしてL-メチルマロニル-CoAの蓄積によるメチルマロン尿症を呈する。(文献 19 を参考に作図)

た、赤血球や血小板は洗浄したものを使用する。

わが国では、2010年2月にPCV7(プレベナー® 7:4, 6B, 9V, 14, 18C, 1gF, 23F)が、そして2013年10月には13価(上記に1, 3, 5, 6A, 7F, 9V, 19Aを追加;プレベナー® 13)が発売されており、肺炎球菌感染ならびにSp-HUS発症の減少が期待される。しかし、わが国より約10年早くPCV7が定期接種化された英国では、カバーされていない莢膜型(3, 19A)の肺炎球菌感染が増加してSp-HUS患者数は減少しなかったとの報告がある¹⁷⁾。わが国でも同様な事項に留意する必要がある。

コバラミン C (Cbl C) 代謝異常症による HUS

コバラミン C (Cbl C) 代謝異常症は、稀な常染色体劣性遺伝性疾患で、MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein) 遺伝子異常(機能喪失性変異)が原因である¹⁸⁾。

1. コバラミン代謝と HUS

食事性コバラミン(ビタミン B₁₂)は細胞内に取り込まれた後に、Cbl Cに変換されるが、このプロセスでシャペロン分子として関与しているのがMMACHCである(図2)¹⁹⁾。

Cbl Cは、その後、メチルコバラミン(methylcobalamin: MeCbl)とアデノシルコバラミン(adenosylcobalamin: AdoCbl)に変換される¹⁹⁾。MeCblは、細胞質内でホモシス

テイン(homocysteine)からメチオニン(methionine)へ変換するメチオニンシンターゼ(methionine synthase)の補酵素として働く。AdoCblは、ミトコンドリア内で、L-メチルマロニル-CoA(L-methylmalonyl-CoA)からスクシニル-CoA(succinyl-CoA)へ変換するメチルマロニル-CoA ムターゼ(methylmalonyl-CoA mutase)の補酵素として働く(図2)¹⁹⁾。

Cbl C 異常症では、MMACHC 遺伝子の機能喪失性変異のためにビタミン B₁₂から Cbl C への変換がうまくいかず、その結果、MeCbl と AdoCbl が欠乏して、高ホモシステイン血症と低メチオニン血症、そしてL-メチルマロニル-CoAの蓄積によるメチルマロン尿症を呈する(図2)¹⁹⁾。

コバラミン C 代謝異常による HUS の発症機序として、ホモシステインによる糸球体内皮細胞傷害や機能障害(NO産生の減弱や凝固能亢進など)が報告されてはいるが²⁰⁾、詳細は不明である。

2. 臨床像

生後1年以内に、哺乳不良や嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、けいれんなどで気づかれる場合がほとんどである^{19,20)}。稀に“late-onset” variant がみられ、6歳、8歳、12歳の小児例の報告がある^{19,20)}。しかし最近、20歳時に発症した症例が報告され、同報告では、成人HUSの場合でも鑑別診断としてコバラミン C 代謝異常を考慮すべきとしている²¹⁾。治療はビタミン B₁₂の補充である。

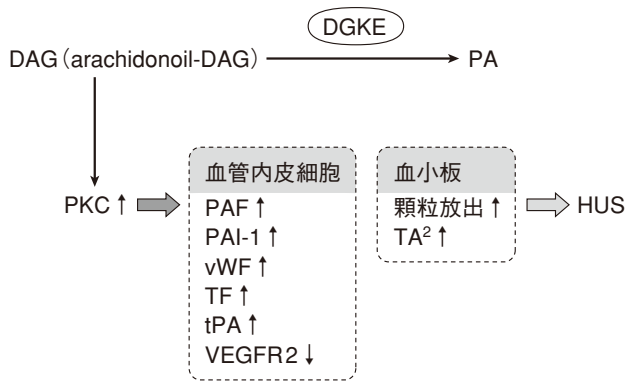


図 3 DGKE (diacylglycerol kinase ϵ) 異常症と PKC の活性化
 ジアシルグリセロール(DAG)は細胞内シグナル分子で、プロテインキナーゼ C(PKC)を活性化する。同時に、DAG(特に arachidonoil-DAG)は DGKE によってリン酸化されホスファチジン酸(PA)になる。

DGKE 遺伝子の異常(機能喪失性変異)では DAG から PA への経路が遮断され、結果として蓄積した DAG による PKC の活性化が亢進する。(文献 3 を参考に作図)

DGKE (diacylglycerol kinase ϵ) 異常による HUS

2013 年に、aHUS 9 家系のエクソーム解析により、DGKE (diacylglycerol kinase ϵ) をコードする *DGKE* 遺伝子の異常(機能喪失性変異)が同定された³⁾。

1. DGKE と HUS

ジアシルグリセロール(diacylglycerol : DAG)は細胞内シグナル分子(セカンドメッセンジャー)で、プロテインキナーゼ C (protein kinase C : PKC) を活性化する。一方、DAG (特に arachidonoil-DAG²²⁾ は DGKE によってリン酸化されホスファチジン酸(phosphatidic acid : PA)になる。*DGKE* 遺伝子の異常(機能喪失性変異)では DAG から PA への経路が遮断され、結果として蓄積した DAG による PKC の活性化が亢進する(図 3)。

PKC の活性化により、血管内皮細胞では PAF (platelet-activating factor), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), vWF (von Willebrand factor), TF (tissue factor), tPA (tissue plasminogen inhibitor) の発現亢進や VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor-2) の発現抑制が起こり、血小板では、血小板内顆粒の放出や TA² (thromboxane A₂) 産生の亢進が起き、これらが HUS の病態形成に関与しているのではないかと考えられている(図 3)³⁾。

2. 臨床像

常染色体劣性遺伝形式をとり、すべての患者は生後 1 年以内に発症し、そして 5 歳まで再発を繰り返した³⁾。HUS 回復後も高血圧、血尿、蛋白尿(時にネフローゼレベルの蛋

白尿)が持続し、20 歳代には CKD ステージ 4, 5 へ進行した³⁾。そして腎移植が 3 例で実施されたが、腎移植後の再発はみられなかったとされている³⁾。

3. DGKE 腎症

DGKE は血管内皮細胞や血小板に加えて、腎糸球体内皮細胞とポドサイトにも発現が認められたと報告されている³⁾。上記の臨床像のうち、ネフローゼレベルの蛋白尿は、ポドサイトにおける PKC の活性化によるスリット膜機能の変化が関与しているのではないかと推察されている³⁾。さらに TRPC6 は DAG によって直接的に(PKC とは無関係に)活性化されることが知られているが²³⁾、DGKE 腎症例の蛋白尿の機序として、TRPC6 が関与している可能性が報告されている²⁴⁾。

おわりに

TMA の病因分類を示したうえで、本稿では特に、志賀毒素産生性大腸菌(STEC)、肺炎球菌、コバラミン C 代謝異常、そして DGKE 異常による HUS について、それらの病態と臨床像を概説した。HUS 症例の適正な治療では迅速かつ正確な診断が必要不可欠であり、TMA の病因・病態に関する更なる知見の集積が待たれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Barbour T, Johnson S, Cohney S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2673-2685.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Lorient C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB from the European Pediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 423-431.
- Lemaire M, Fremaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Quintre ML, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Bandouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Lorient C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 531-536.
- Schmidtke J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathy : A focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 289-299.

5. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676-1687.
6. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン(総括責任者:五十嵐 隆), 東京:東京医学社, 2014.
7. 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安田 隆, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸季可, 藤村吉博, 吉田瑳子. 日本腎臓学会・日本小児科学会合同「非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 91-93.
8. Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome : advance in pathogenesis and therapeutics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 ; 21 : 433-440.
9. Mukhopadhyay S, Linstedt AD. Manganese blocks intracellular trafficking of Shiga toxin and protect against Shiga toxicosis. *Science* 2012 ; 335 : 332-335.
10. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 658-669.
11. 大西 真. Vero 毒素産生腸管出血性大腸菌の特徴と疫学. *腎と透析* 2013 ; 74 : 1077-1082.
12. 種市尋宙. 国内事例. *腎と透析* 2013 ; 74 : 1087-1090.
13. Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R. *E. coli* O104 : H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium : Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104 : H4. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 718-724.
14. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005 ; 365 : 1073-1086.
15. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013 ; 25 : 203-208.
16. Prestidge C, Wong W. Ten years of pneumococcal-associated haemolytic uraemic syndrome in New Zealand children. *J Paediatr Child Health* 2009 ; 45 : 731-735.
17. Waters A, Kerecuk L, Luk D, Hag MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Red C, Slack MPE, Van't Hoff W, Dillon J, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease : the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 140-144.
18. Lermer-Ellis P, Tirone JC, Pawelek PD, Core C, Atkinson JL, Watkins D, Morel CF, Fujiwara TM, Moras E, Hosack AR, Dunbar GV, Antonicka H, Forgetta V, Dobson CM, Leclerc D, Gravel RA, Shoubridge EA, Coulton JW, Lepage P, Rommens JM, Morgan K, Rosenblatt DS. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 93-100.
19. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type 1. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2012 ; 35 : 91-102.
20. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 2097-2103.
21. Gall ECL, Delmas Y, Parscau LD, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, Fremeaux-Bacchi V, Meur YL. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 63 : 119-123.
22. Tang W, Bunting M, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Molecular cloning of a novel human diacylglycerol kinase highly selective of arachidonate-containing substrates. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 10237-10241.
23. Hofmann T, Obukhov AG, Schaefer M, Harteneck C, Gudermann T, Schultz G. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature* 1999 ; 397 : 259-263.
24. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soylemezoglu O, Gonul II, Taskiran EZ, Ibsirlioglu T, Korkmaz E, Bilginer Y, Duzova A, Ozen S, Topaloglu R, Berbas N, Ashraf S, Du Y, Liang C, Chen P, Lu D, Vadnagara K, Arbuckle S, Lewis D, Wakeland B, Quigg RJ, Random R, Wakeland EK, Topham MK, Bazan NG, Mohan C, Hildebrandt F, Bakkaloglu A, Huang CL, Attanasio M. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 377-384.