

LA SINDROME EMOLITICO-UREMICA

**10° Congresso Nazionale
SIMEUP**

**Riccardo Lubrano
UOS di Nefrologia Pediatrica
Dipartimento di Pediatria
Sapienza Università di Roma**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

- è un *disordine occlusivo del microcircolo*
- che interessa
 - i capillari arteriolarari
 - meno frequentemente le arterie

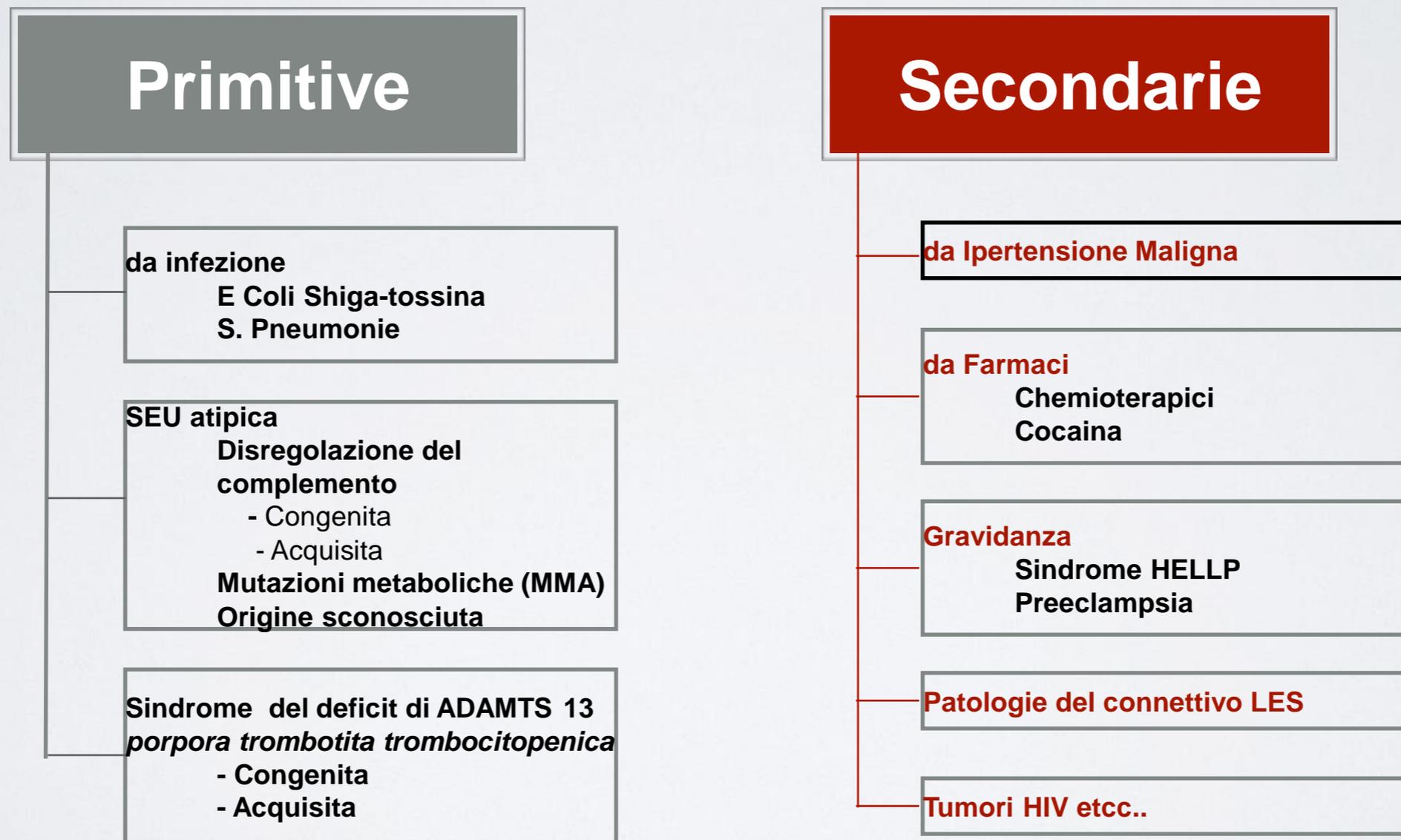


PATOGENESI DELLA SEU

- Si ha un **danno alle cellule endoteliali** con rilascio di fattori aggreganti le piastrine che formano delle lesioni trombotiche nelle arteriole e nei capillari terminali
- si ha una **anemia emolitica microangiopatica con piastrinopenia** (non autoimmune)
- Con successivo interessamento di Rene, SNC, cuore, intestino



CLASSIFICAZIONE DELLE MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE NELLA SEU



SINDROME EMOLITICO UREMICA

- Caratterizzata clinicamente dalla triade
 - Anemia emolitica
microangiopatica
 - Piastrinopenia
 - Insufficienza renale acuta



ANEMIA EMOLITICA MICROANGIPATICA

- anemia emolitica con test di coomb neg
- con GR frammentati schistociti
- **emolisi intravascolare** con LDH elevata
- aptoglobina bassa nelle fasi acute e nelle ricadute
- Non esiste correlazione tra gravità dell' anemia e danno renale



PIASTRINOPENIA

- si associa all' anemia emolitica microangiopatica
- le petecchie si hanno generalmente quando le piastrine sono < 20000
- la piastrinopenia é **da consumo**
- i D dimeri sono elevati



CARATTERISTICHE ANATOMO PATOLOGICHE DEL DANNO RENALE

- Microangiopatia trombotica glomerulare
- Microangiopatia trombotica delle arterie
- Necrosi corticale



AKI DELLA HUS



QUADRI DI SEU NEL BAMBINO

- **2 quadri**
 - **Forma associata alla diarrea (D+ HUS)**
 - rappresenta il 90% dei casi del bambino
 - interessa bambini generalmente con età < 3a
 - **Forma senza prodromi di diarrea (D- HUS)**
 - colpisce bambini di tutte le età anche neonati
 - può avere ereditarietà autosomica dominante o recessiva



CARATTERISTICHE DELL' INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DELLA SEU

- Un **anuria improvvisa** si ha nel 50% dei bambini con HUS
 - i bambini con la forma la **forma D+** hanno:
 - principalmente **oliganuria**
 - Nella fase acuta vi è spesso:
 - **microematuria**: le urine sono rosse per ematuria o emoglobinuria
 - **proteinuria**
 - I bambini con le **forme D-** di HUS hanno in pochi giorni e/o settimane:
 - un incremento progressivo dell' ematuria e della proteinuria
 - e una riduzione progressiva del filtrato glomerulare
- In ambedue si ha **ipertensione grave**, da sovraccarico idrico o da renina



MA

ATTENZIONE.....

- Molte forme di D+HUS *sono associate a diarrea*
- Ma molti pazienti con infezione da coli VT produttore *non hanno diarrea*
- Molte forme del gruppo HUS D- si presentano clinicamente *con diarrea.*



CLASSIFICAZIONE DELLA SEU

- **Atipica (≈ 10%)**

- principalmente D-
- può avere diarrea
- genetica (complemento m.metab.)
- può essere sporadica
- cronica e ricorrente
- progressiva
- spesso insidiosa

- **Tipica**

- principalmente D+
- Con diarrea ematica all' esordio
- da coli e shigella
- generalmente con un inizio esplosivo
- può essere epidemia, endemica o sporadica



PER LA DIAGNOSI DI HUS SI RICERCA:

- Anemia emolitica microangiopatica
- Trombocitopenia
- Insufficienza Renale Acuta

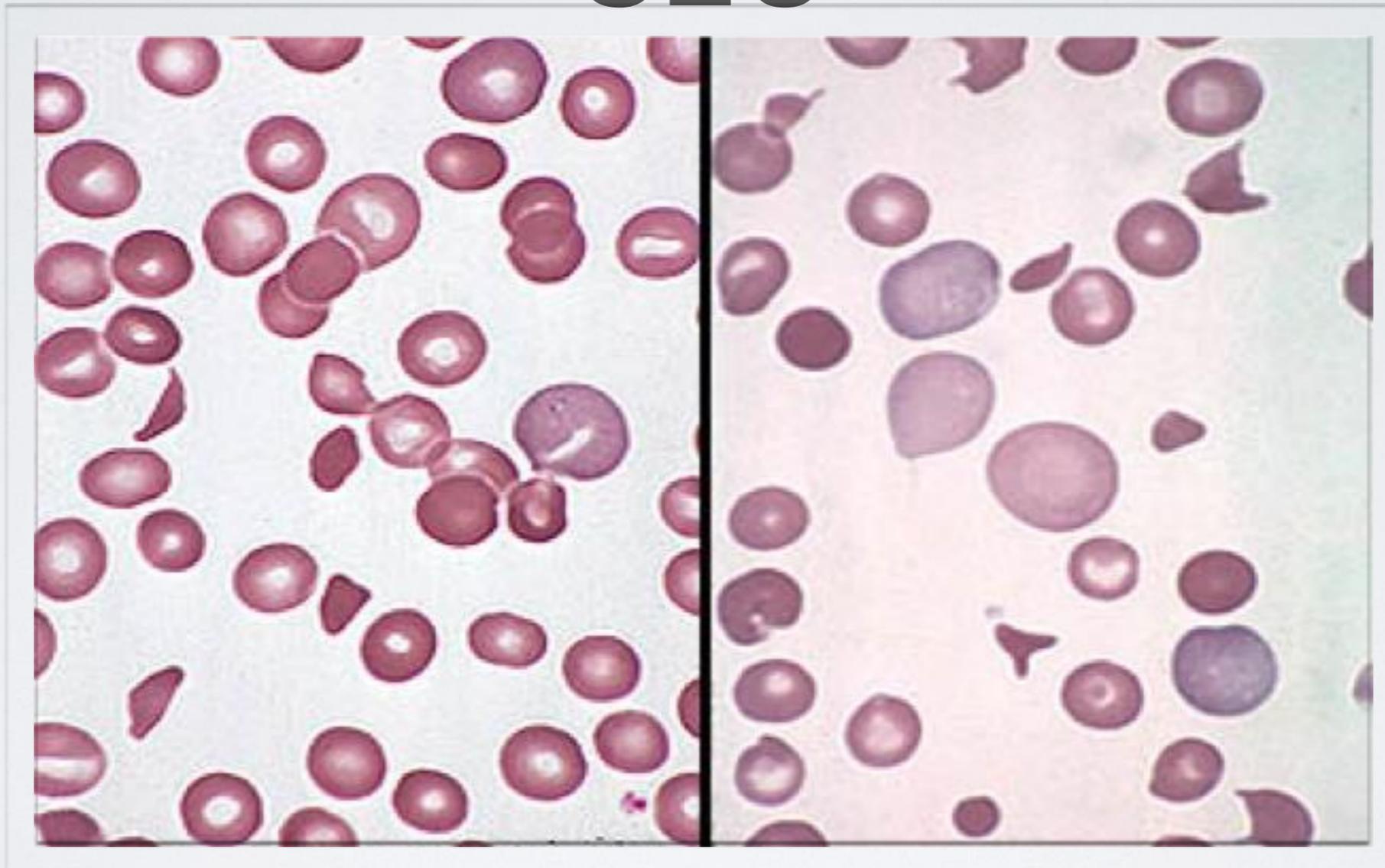


APPROCCIO DIAGNOSTICO

- Emocromo: anemia e piastrinopenia
- Striscio periferico: elementi ad elmetto e schistociti
- Test di Coomb: negativo
- Conta reticolocitaria: elevata
- PT e PTT: normali
- Prodotti di degradazione del fibrinogeno: elevati



GLOBULI ROSSI NELLA SEU



APPROCCIO DIAGNOSTICO

- BUN e Creatinina: elevati
- Bicarbonati: diminuiti
- [Na]: diminuita per la ritenzione idrica
- [K]: elevata per emolisi ed IRA
- [P]: elevata
- Bilirubina e Transaminasi: elevate



APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE VARIE FORME DI HUS

Gruppo	Caratteristiche Cliniche	Accertamenti
E. Coli produttore VT	età < 3 anni ma non neonati inizio improvviso con diarrea	Cultura su terreni al sorbitolo tipizzazione sierologica del EC e Ig M ricerca della VT con PCR
Infezione da Streptococco Pneum.	Concoritante infezione da SP	Caratteristica la poliagglutinazione eritrocitaria durante determinazione del gruppo sanguigno test di Coomb falso +
Anomalie del complemento	tutte le età compresa quella neonatale ricadute frequenti	Deficit del fattore H e mutazione del suo gene C3 basso per attivazione della via alternativa
Deficit del WWF-cp	forma neonatale con anemia emolitica e piastrinopenia trattata con exanguintr. Forma familiare tipo TTP	deficit del WWF-cp
Errori congeniti del met. della vit B12	inizio tipico come nella MMA maligna con o senza sintomi neurologici	aumento dell MMA urinario e sierico
Sindrome Antifosfolipidica	Sindrome maligna antifosfolipidica	positivi anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina e lupus anticoagulant (LAC)



HUS CAUSATA DA E. COLI O157: H7



HUS DA E COLI O157

- E' una zoonosi
- Il ceppo di E.Coli interessato non é un comune commensale dell' intestino e produce una VT simile a quella della Shigella Dissenteriae
- in genere il germe contagia:
 - carni e prodotti bovini
 - frutta
 - vegetali e acque superficiali
- questo tipo di coli in genere causa gravi lesioni agli enterociti

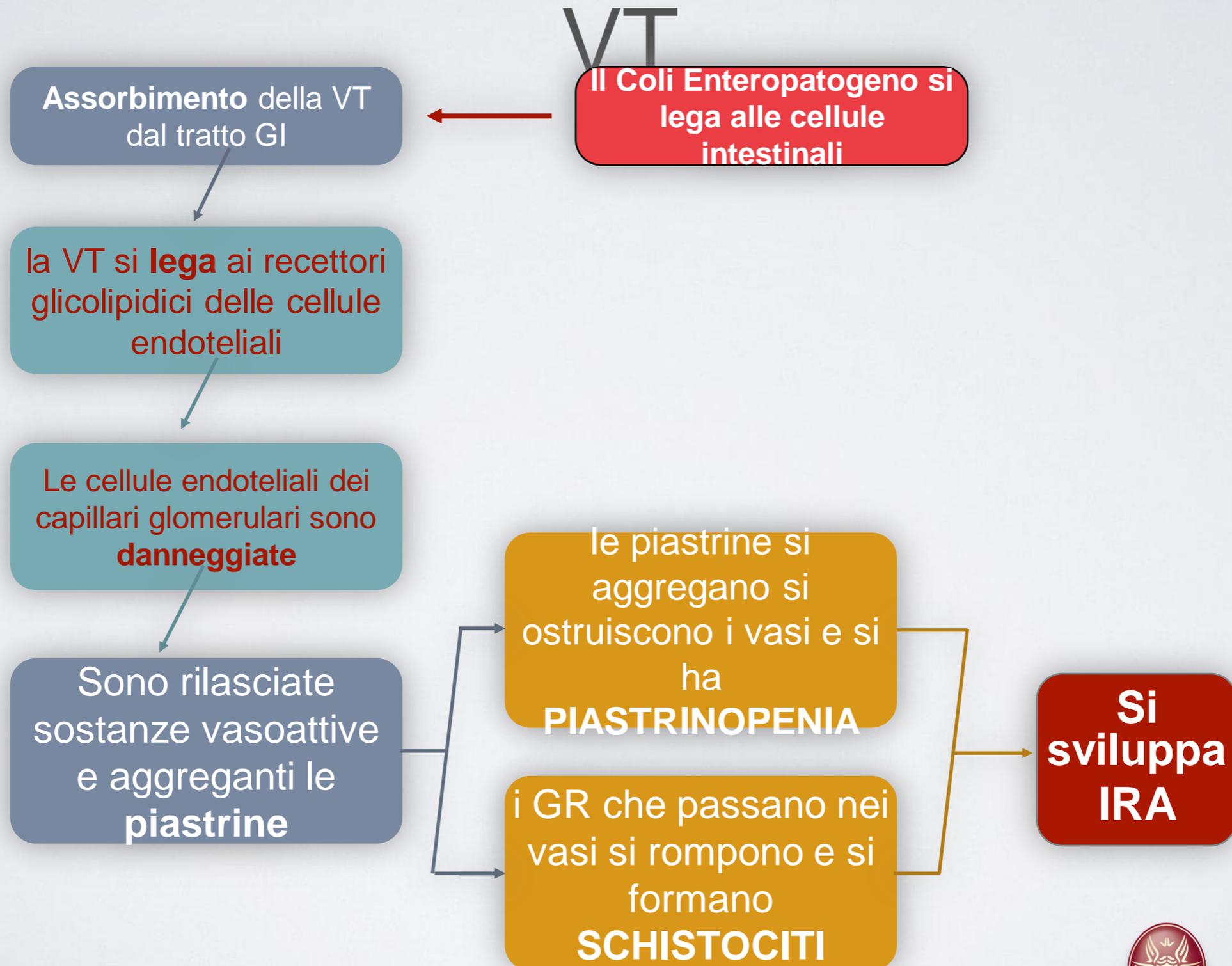


E.COLI ENTERO- EMMORAGICO

- ha una doppia azione:
 - é produttore di VT
 - è un coli enteropatogeno con proprietà di adesione alle cellule intestinali



AZIONE AD ALTE CONCENTRAZIONI DELLA



SINTOMI CLINICI

- Diarrea e vomito
 - il bambino ha dolori crampiformi e diarrea ematica nel 70% dei casi
 - si può associare ad invaginazione, dilatazione tossica del colon e perforazione
- da 1 a 14 gg dall'inizio della diarrea può apparire oligoanuria (generalmente al 4° -7° giorno).
- l'anemia compare nel 90% dei casi 1 gg dopo l'oliguria e nel 95% dei casi si accompagna a piastrinopenia



SINTOMI CLINICI

- il 30 % sviluppa ittero
- un altro 30 % sviluppa ipertensione
- il 75% dei bambini necessita di dialisi
- nelle prime 48 h dalla diagnosi nel 20% dei bambini si possono avere convulsioni anche con uno stato di male



TERAPIA

- la ***terapia antibiotica aumenta il rischio di HUS***
- molti antibiotici aumentano il rilascio di tossine da parte dei coli
- la terapia é di supporto con mantenimento dell' equilibrio idro-elettrolitico, controllo dell' ipertensione e dell' anemizzazione
- si trasfonde sotto 8 g/dl di Hb
- una diuresi forzata con furosemide può essere utile
- la dialisi peritoneale é consigliata meglio dell' emodialisi



EVOLUZIONE DELLA SEU TIPICA

- La malattia ha una mortalità del 3%
- nella prima decade dopo un episodio di D+HUS il 30% dei sopravvissuti sviluppa proteinuria ematuria ipertensione ed ESRD
- tale percentuale può raggiungere il 60% nella seconda e terza decade dall'evento



FORMA ATIPICA DELLA SEU

- Si sono spesso riscontrate in corso di HUS anomalie del Complemento
- Soprattutto la diminuzione del C3 per attivazione della via alternativa del complemento
- L'attivazione del complemento permette la difesa dall'invasione di elementi estranei al nostro organismo



VI SONO ANCHE FORME ATIPICHE DI SEU NON LEGATE ALL' ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO

- anemia megaloblastica
- omocisteinemia
- acidemia metilmalonica
- pazienti in trattamento con idrossicobalamina



FORMA ATIPICA DELLA SEU

- La forma atipica é una patologia cronica con una microangiopatia trombotica complemento mediata
- si hanno delle carenze genetiche dei fattori che regolano l'attività del complemento
- si hanno dai 5 ai 7 casi /milione di persone caratterizzati da:
 - riduzione del numero delle piastrine
 - evidenza di emolisi microangiopatica
 - evidenza di alterata funzione di un organo o di un suo danno permanente
- varie condizioni stimolano la sua attivazione nel tempo
- interessa bambini ed adulti



STORIA CLINICA

- Spesso nella famiglia vi sono storie di anemizzazioni e morti neonatali non spiegate
- L'età a cui si presenta la malattia varia dal periodo neonatale all'età adulta
- L'anemia microangiopatica è marcata negli stati precoci della malattia ma si risolve con la risoluzione dell'anuria
- L'aptoglobina spesso rimane bassa suggerendo un basso livello continuo di emolisi





COMPLICAZIONI DELLE SEU ATIPICHE

Organo/Sistema interessato	Segni e Sintomi	Percentuale
Rene	IRC	90
Cardiovascolare	Cardiomiopatia infarto arresto cardiaco	50
Gastrointestinale	Diarrea Vomito	73
Sistema nervoso	Cefalea Convulsioni Epilessia Paresi Facciale	53
Polmoni	Asma Polmonite Insufficienza Respiratoria	50

Il 30% dei pazienti ha trombosi extrarenali

DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE

- Molti pazienti con SEU atipica hanno livelli sierici del C3 e del C4 normali
- il livello del C3 è normale nell' 80% dei casi
- il livello del C4 è normale nel 93% dei casi
- ***Mentre i livelli del C3a e C5a sono studiati per monitorare l'attività di malattia***



PATOGENESI

- Si ha un' **attivazione indiscriminata del complemento** che é dannosa e devastante per il nostro organismo
- esistono perciò meccanismi di controllo e di down-regulation
- mancano o sono consumati i fattori di controllo e di down regulation



EVOLUZIONE CLINICA

- si ha:
 - un' elevata mortalità
 - o un evoluzione verso la ESRD anche dopo una terapia con plasma
 - il 30-40% dei pazienti muore o finisce in ESRD **dopo la prima manifestazione clinica**
 - il 65% dei pazienti muore o richiede una dialisi **ad un anno dalla diagnosi** corretta nonostante le opportune terapie



TERAPIA

- la dose di plasma necessaria a stabilizzare i livelli ematici di dei fattori di controllo e di down regulation dell' attività del complemento non é conosciuta
- é suggerita una infusione di plasma bisettimanale alla dose di 20/ml/kg/die
- secondo alcuni autori una normalizzazione dei livelli sierici di C3 é ottenuta con un infusione di FFP di 100 ml/kg

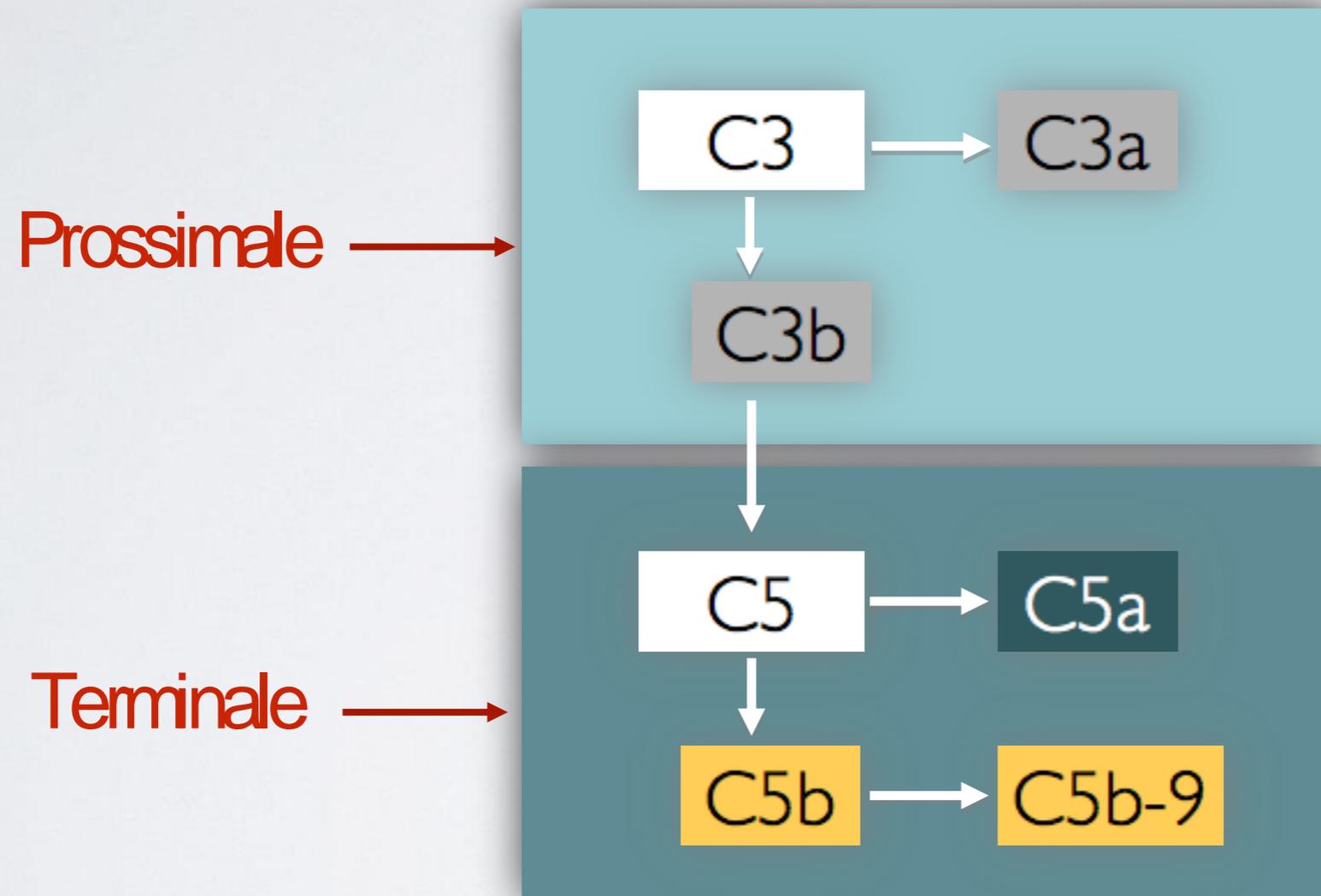


EVOLUZIONE CLINICA DOPO LA TERAPIA CON PLASMA E TRAPIANTO RENALE

	Risposta alla terapia con plasma	Prognosi a lungo termine morte o ERSD	Recidiva di malattia dopo trapianto renale
Fattore H	60%	70 - 80 %	80 - 90 %
CFHR1 R3	70 - 80 %	30 - 40 %	20%
MCP	-	< 20 %	15 - 20 %
Fattore I	30 - 40 %	60 - 70 %	70 - 80 %
Fattore B	30%	70%	-
C3	40 - 50 %	60%	40 - 50 %
Trombomodulina	60%	60%	-



AZIONE DELL' ECULIZUMAB SULLA CASCATA DEL COMPLEMENTO



TERAPIA CON ECULIZUMAB

- 2 trial clinici
 - uno in soggetti plasma resistenti
 - uno in soggetti plasma dipendenti
- la base della terapia era di 26 sett.
 - estensibili a 64 o 62



TERAPIA CON ECULIZUMAB

- In ambedue i trials
 - normalizzazione del numero di piastrine alla 26 sett di trattamento
 - normalizzazione dei parametri ematologici:
 - **trials I:** 88% a 26 settimane
 - **trials II:** 90% a 26 settimane
 - in ambedue riduzione della necessità di plasma e dialisi



COMPLICAZIONE DELLA TERAPIA CON

- # ECULIZUMAB
- le complicanze infettive sono dovute a blocco del sistema terminale del complemento
 - Aumentata suscettibilità alle infezioni da meningococco
 - Tutti dovrebbero essere vaccinati per il meningococco
 - Attenzione anche alle infezioni da S. pneumoniae e H Influenza

