

# Sindrome uremico-emolitica nel bambino

***Dott.ssa Delia Renna  
UOC di Pediatria  
Ospedale Guzzardi Vittoria***

# 'Triade classica'

## Anemia

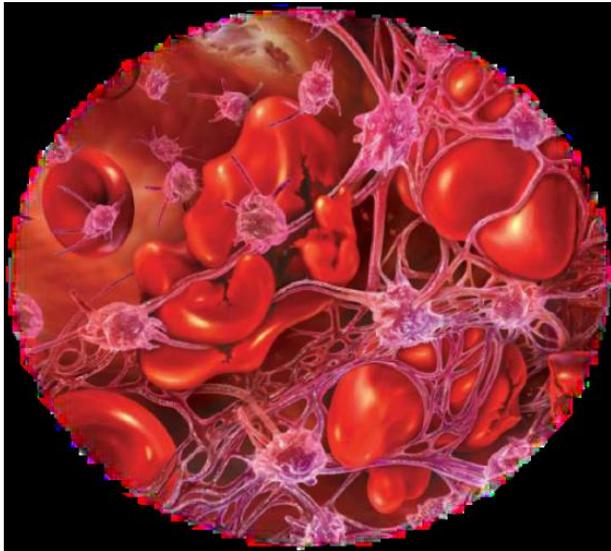
Anemia emolitica  
microangiopatica

- LDH elevato
- Aumento dei reticolociti
- Schistociti allo striscio periferico

Incidenza complessiva 2,1 casi/100.000 persone/anno;

Incidenza in età pediatrica 6,1/100.000/anno

Picco di incidenza nei bambini al di sotto dei 5 anni.



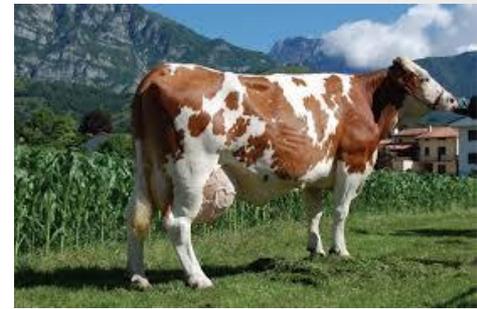
## **Parainfettiva (90%)**

**E. Coli Shigatossina**  
**Produttore**  
**Pneumococcica**  
**AIDS**  
**Shigellosi**

## **Disregolazione del Complemento (5 - 10%)**

## **Secondaria e Iatrogena (<5%)**

## FORMA TIPICA (90%)



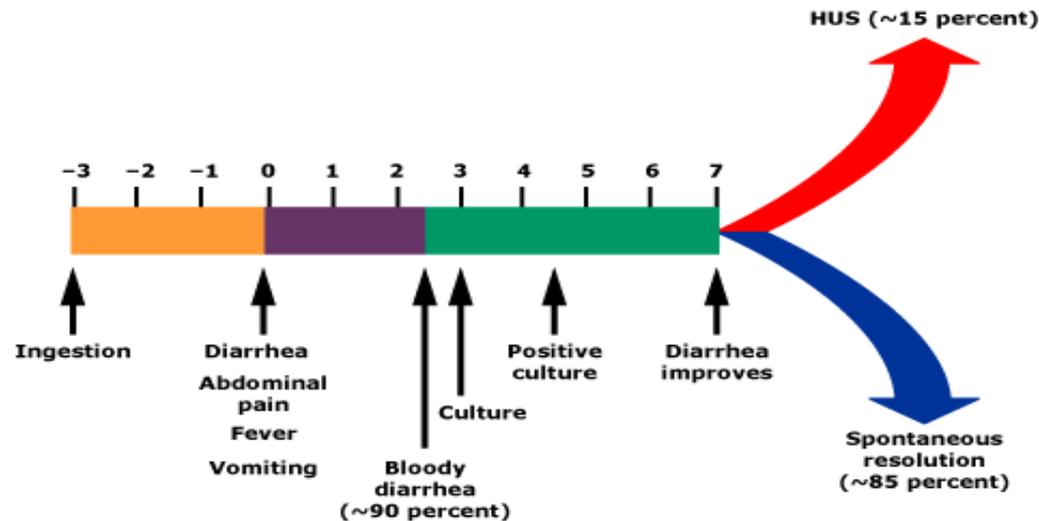
Esposizione alla Tossina di E. coli → 38 – 61% coliti emorragiche

↓  
3 – 20% SEU

- E. Coli produttore di tossine Shiga-like toxin
- Sierotipo O157:H7 il più frequente
- Altri ceppi O111:H8, O103:H2, O121,
- O145, O26, O113 sono coinvolti nella
- patogenesi della patologia



## Progression of E coli O157:H7 infections in children



About three days after ingestion of the organism, the patient develops diarrhea, abdominal pain, fever, and vomiting. The diarrhea becomes bloody one to three days later, rarely on the first day. In 80 to 90 percent of infected children with positive cultures, visible blood is present in the stools. When bloody diarrhea first develops, the patient has a normal platelet count, creatinine concentration, and packed-cell volume, with no red-cell fragmentation. However, if studies of the coagulation and fibrinolytic systems are done early in the illness, there is evidence that thrombin generation is increased, fibrin deposition is occurring, and plasminogen activation is suppressed.

HUS: hemolytic uremic syndrome.

*Reproduced with permission from: Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uremic syndrome. Lancet 2005; 365:1073. Copyright ©2005 Elsevier.*

UpToDate®

# MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

Danno all'endotelio renale

- Apoptosi cellule endoteliali
- Rilascio chemochine

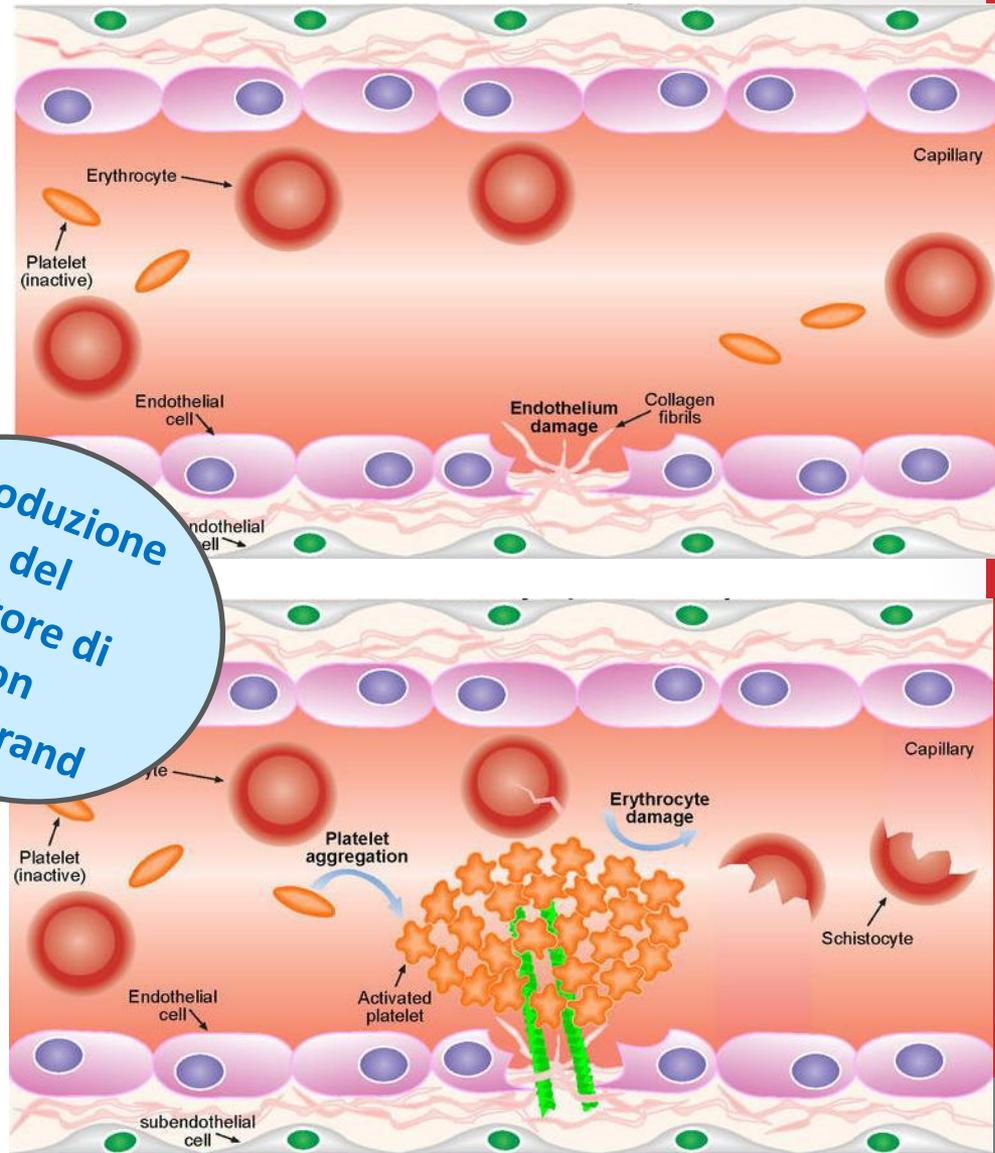
Trombosi del  
microcircolo

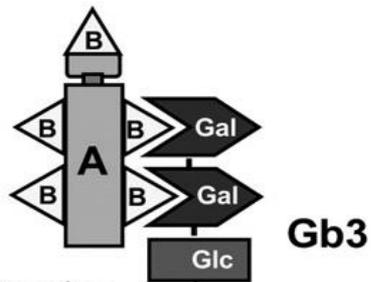
Consumo  
piastrinico

Danno  
ipossico/ischemico  
renale e  
multiorgano

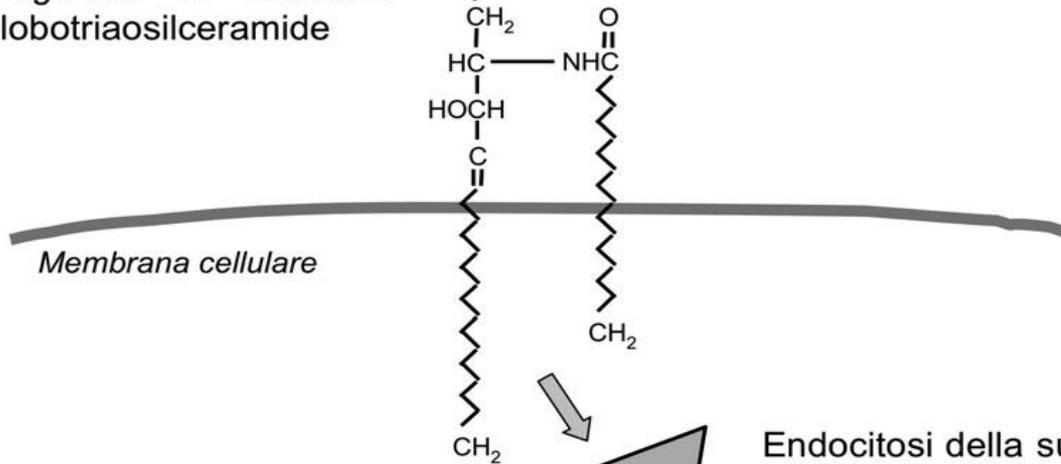
Emolisi per danno meccanico

Produzione  
del  
Fattore di  
von  
Willebrand

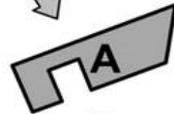




Legame della tossina *Shiga-like* al recettore globotriaosilceramide



Membrana cellulare



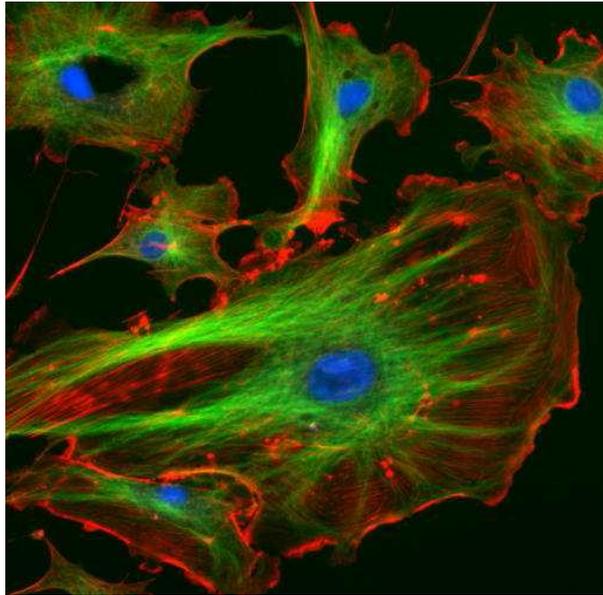
Endocitosi della subunità A della tossina *Shiga-like*

Eliminazione di 1 adenina dall'RNA ribosomiale 28S

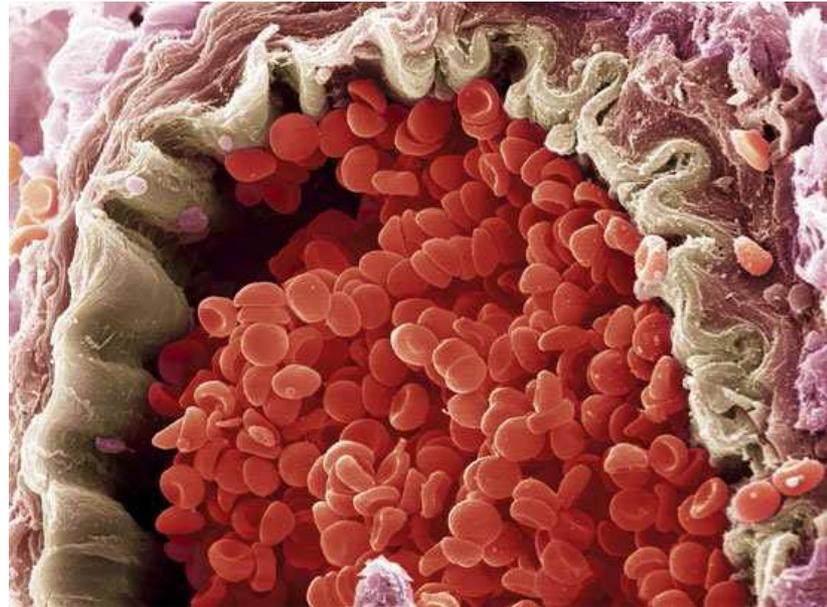
Inibizione della sintesi proteica

**MORTE CELLULARE**

**È un disordine occlusivo del microcircolo che interessa i capillari arteriolari e meno frequentemente le arterie**



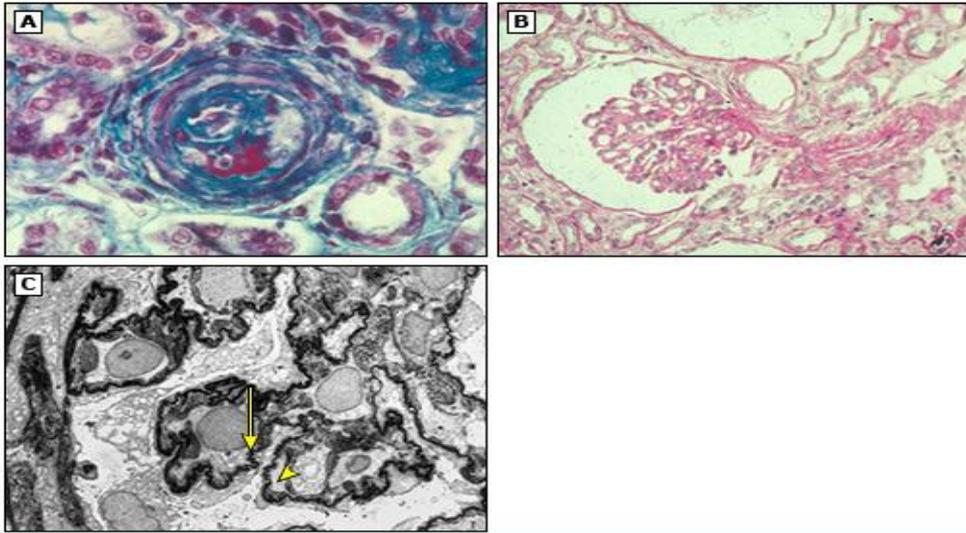
Cellula endoteliale



arteriola

**La cellula endoteliale è il target nella patogenesi della SEU**

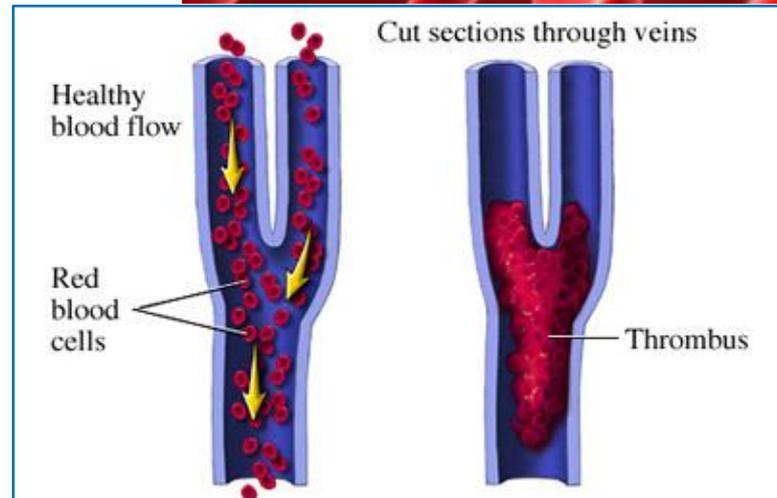
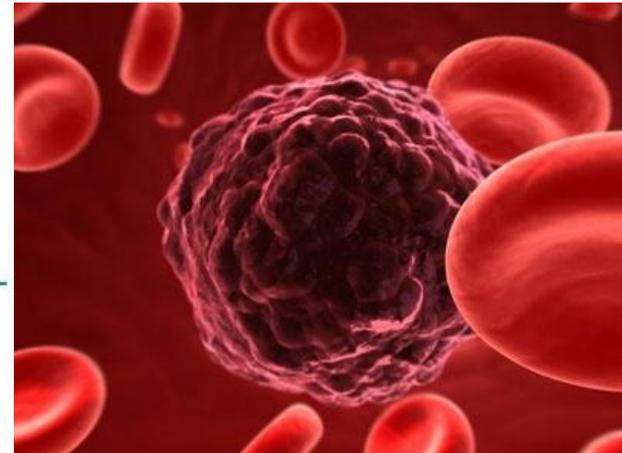
## Arterial thrombotic microangiopathy in hemolytic uremic syndrome



Panel A shows endothelial swelling, narrowing of the lumen, and intraluminal thrombus of an afferent arteriole. Panel B demonstrates shrunken and ischemic glomeruli. Panel C is an electron micrograph showing splitting of the capillary wall (arrowhead) and wrinkling of the glomerular basement membrane (arrow).

HUS: hemolytic uremic syndrome.

*Courtesy of MC Gubler, MD.*



## Segni clinici

- Diarrea e vomito, talora febbre
- il bambino ha dolori crampiformi e diarrea ematica nel 70% dei casi
- 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

- 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
- si può associare ad invaginazione, dilatazione tossica del colon e perforazione

# Seu: una malattia sistemica

## CNS

- Confusion
- Seizures
- Stroke
- Encephalopathy
- Diffuse cerebral dysfunction



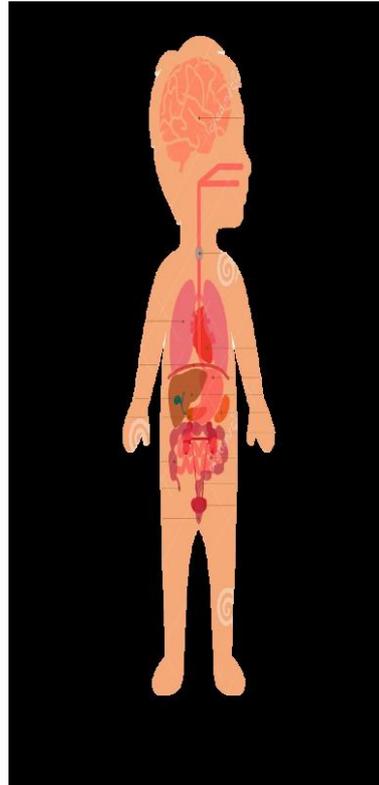
## Pulmonary

- Pulmonary haemorrhage
- Pulmonary oedema



## Renal

- Proteinuria
- Malignant hypertension
- Renal failure



## Cardiovascular

- Myocardial infarction
- Thromboembolism
- Cardiomyopathy
- Diffuse vasculopathy



## Gastrointestinal

- Liver necrosis
- Pancreatitis
- Diabetes mellitus
- Colitis



## Blood

- Haemolysis
- Decreased platelets



# PROGNOSI

- 3% Morte
- 5% sequele significative

## FORMA ATIPICA DELLA SEU (5 – 10%)

La forma atipica é una patologia cronica con una microangiopatia trombotica complemento mediata

Rispetto alla Stx-SEU si tratta di una forma piú severa

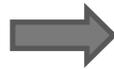


Morte o perdita irreversibile della funzionalità renale in piú del 50% dei casi

Si ha un'**attivazione indiscriminata del complemento** che é dannosa e devastante per il nostro organismo

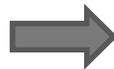
# Forma atipica

sporadica



Infezioni batteriche e virali  
Cancro  
Gravidanza  
Farmaci (chemioterapici, antibiotici)  
Malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide)

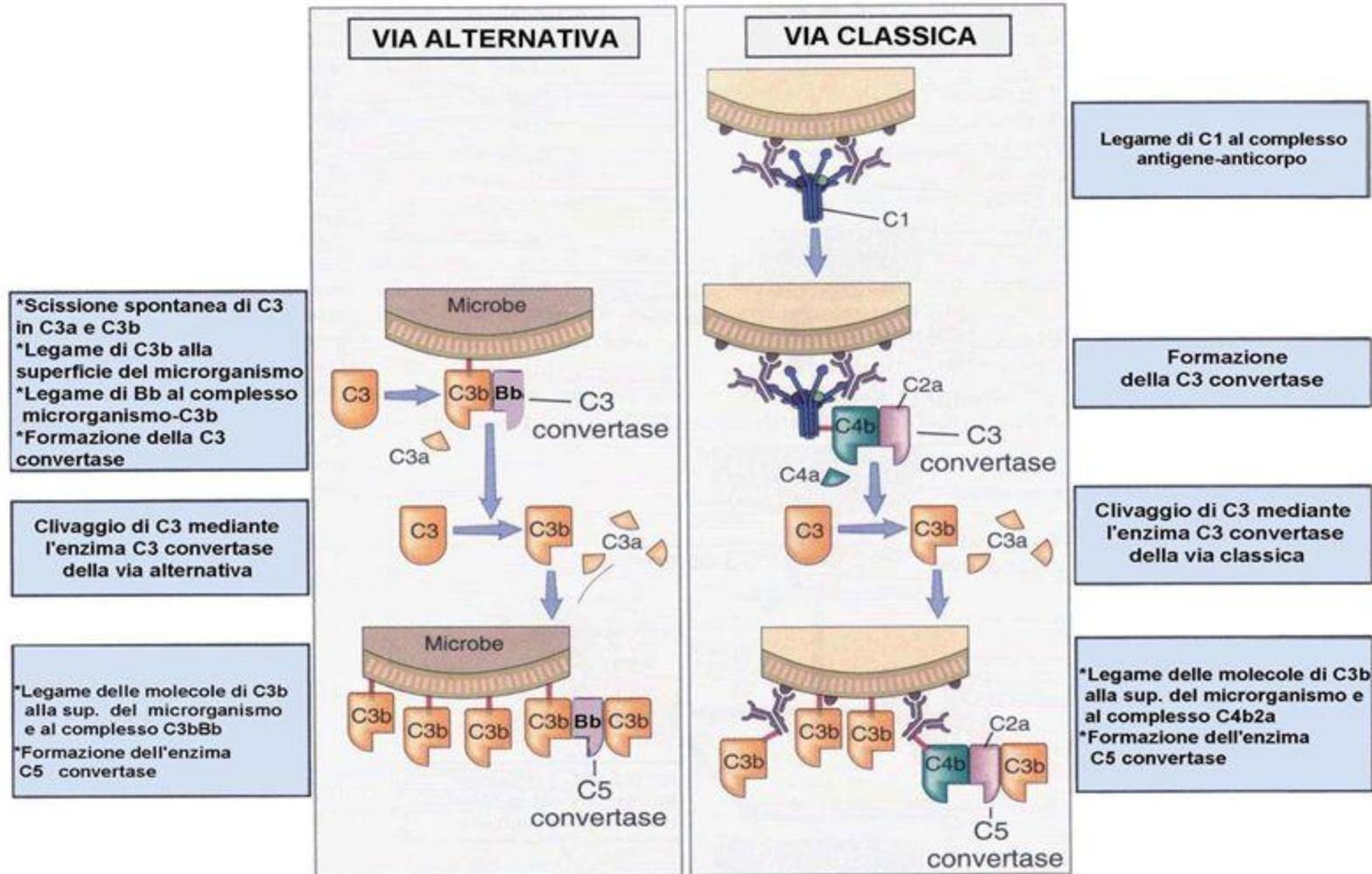
Familiare



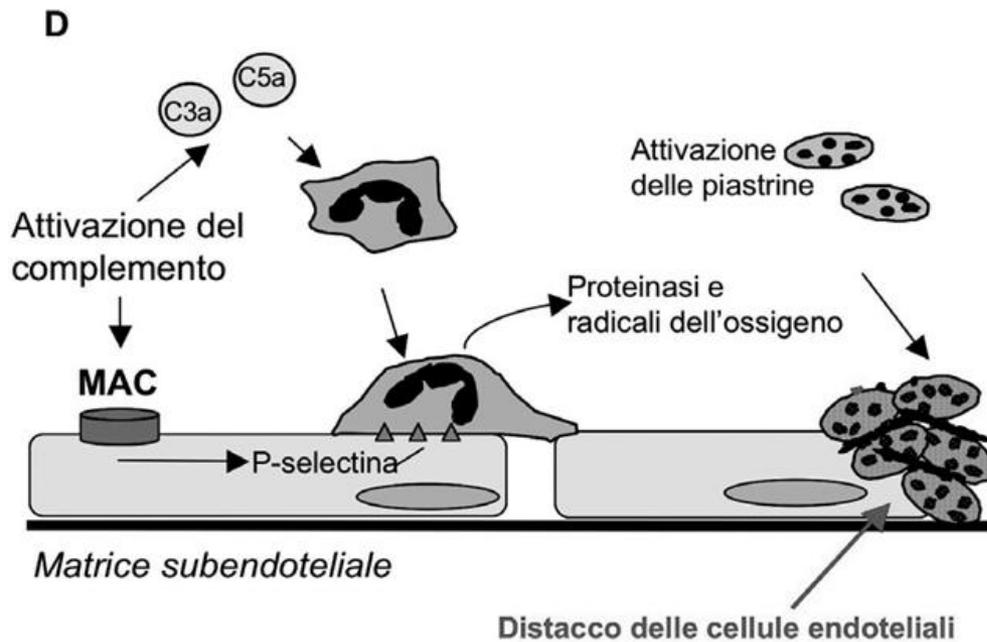
Almeno due soggetti della stessa famiglia  
A distanza di almeno 6 mesi nei soggetti affetti

Causa scatenante non chiara

# VIE DI ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO



Esistono delle proteine di membrana come MCP e plasmatiche come fattore H ed I la cui funzione è quella di proteggere i tessuti dell'ospite.  
Una mutazione a carico dei geni deputati alla loro sintesi è alla base delle SEU familiari



*La proteolisi di C3 e di C5 da parte delle convertasi causa il rilascio delle anafilotossine chemotattiche C3a e C5a che si legano ai recettori presenti sulle cellule infiammatorie e le attraggono attraverso lo strato endoteliale. La deposizione di C3b sulle cellule endoteliali è seguita dalla formazione del Complesso di Attacco alla Membrana (MAC), che porta al danno e al distacco delle cellule, eventi che conducono all'espressione di molecole di adesione come la P-selectina. Quest'ultima favorisce l'attivazione dei leucociti con conseguente rilascio di proteinasi e radicali dell'ossigeno che danneggiano ulteriormente l'endotelio. Al danno endoteliale segue il distacco delle cellule e l'esposizione della membrana basale. In queste condizioni, le piastrine aderiscono e si aggregano*

# Infezioni e SEU

SEU causate da infezioni (85%)

E. Coli Shigatossina Produttore

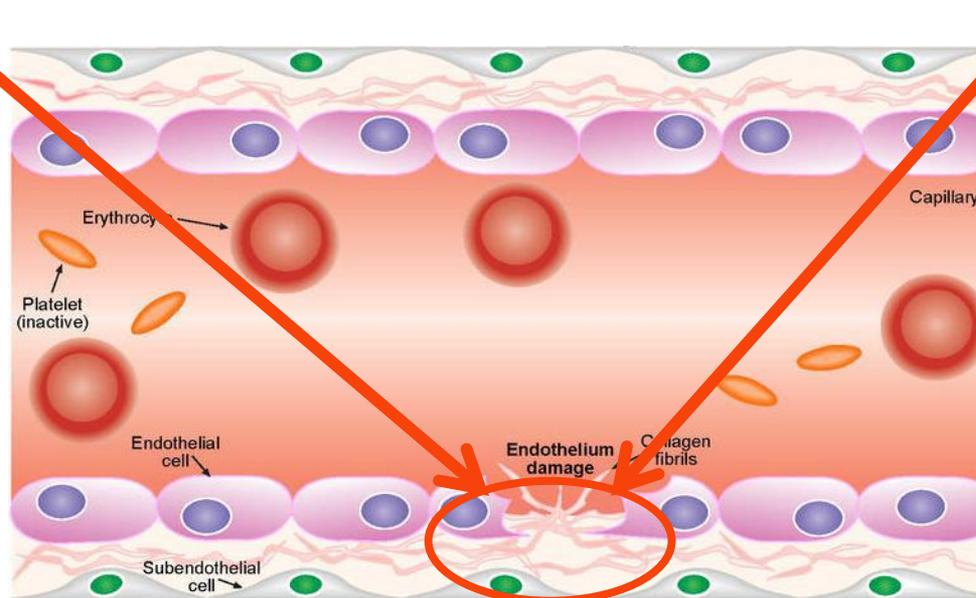
Pneumococcica

AIDS

SEU slatentizzate da infezioni (<15%)

Disregolazione del complemento (CFH,

CFI, CFB, MCP. C3)



SEU

# STORIA CLINICA

Incidenza 5 – 7 casi/1.000.000 persone

- Spesso nella famiglia vi sono storie di anemizzazioni e morti neonatali non spiegate
- riduzione del numero delle piastrine
- evidenza di emolisi microangiopatica
- evidenza di alterata funzione di un organo o di un suo danno permanente
- l'età a cui si presenta la malattia varia dal periodo neonatale all'età adulta
- l'anemia microangiopatica é 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

## Tipica (90%)

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

## Atipica (≈ 10%)

- principalmente D-
- può avere diarrea
- genetica (ipereattivazione della via alternativa del complemento)
- può essere sporadica (Streptococcus Pneumoniae, HIV, farmaci, malattie autoimmuni)
- cronica e ricorrente
- progressiva
- spesso insidiosa

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Dolore addominale, diarrea ematica, febbre, leucocitosi

→ **Infezioni enteriche** (Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Clostridium difficile)

→ **Sindrome di Schonlein Henoch**

- Dolore addominale, anemia emolitica, danno renale

→ **Vasculiti sistemiche**

→ **CID** → Bassi livelli di fibrinogeno e fattore V e VIII, PT e PTT allungati

→ SEU associata a **infezione Pneumococcica**

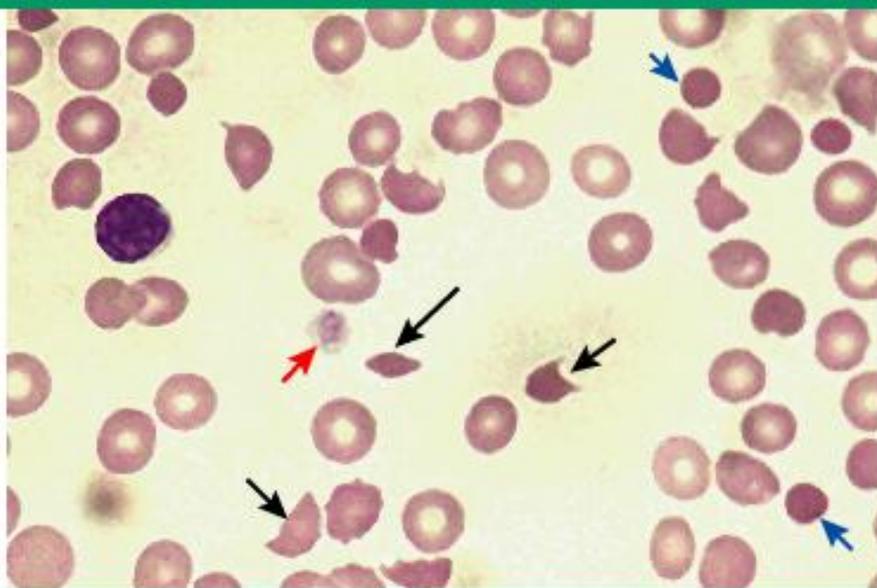
→ SEU **complemento mediata**

# Approccio diagnostico

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

- Azotemia e Creatinina: elevati
- LDH: elevato per l'emolisi
- [Na]: diminuita per la ritenzione idrica
- [K]: elevata per emolisi ed IRA
- [P]: elevata
- Bilirubina e Transaminasi: elevate

## Peripheral smear in microangiopathic hemolytic anemia showing presence of schistocytes



Peripheral blood smear from a patient with a microangiopathic hemolytic anemia with marked red cell fragmentation. The smear shows multiple helmet cells (small black arrows), other fragmented red cells (large black arrow); microspherocytes are also seen (blue arrows). The platelet number is reduced; the large platelet in the center (red arrow) suggests that the thrombocytopenia is due to enhanced destruction.

*Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).*

UpToDate®

**Lo stick urine positivo per microematuria, in corso di diarrea con componente emorragica, consente di escludere o sospettare (fortemente) la presenza di SEU in atto.**

**Non c'è SEU che non abbia almeno microematuria!!!!**

## CARATTERISTICHE ANATOMO PATOLOGICHE DEL DANNO RENALE

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



# Terapia di supporto

Trasfusione di emazie

se Hb < 6 g/dl o HCT < 18%

Terapia di piastrine

in caso di sanguinamento importante

Somministrazione di fluidi

se vomito e diarrea

Restrizione di fluidi

In caso di oligo/anuria

Trattamento dialitico

- Segni e sintomi di uremia
- Iperazotemia (>80 mg/dl)
- Severo sovraccarico idrico
- Severe anomalie elettrolitiche
- Necessità di supporto nutrizionale in bambino con oliguria o anuria

Trattamento antipertensivo

- Diuresi forzata con furosemide
- Ca- inibitori, ACE-inibitori

**Aggressive fluid therapy** before the onset of HUS *or* in its early stages  
can prevent oliguria or anuria

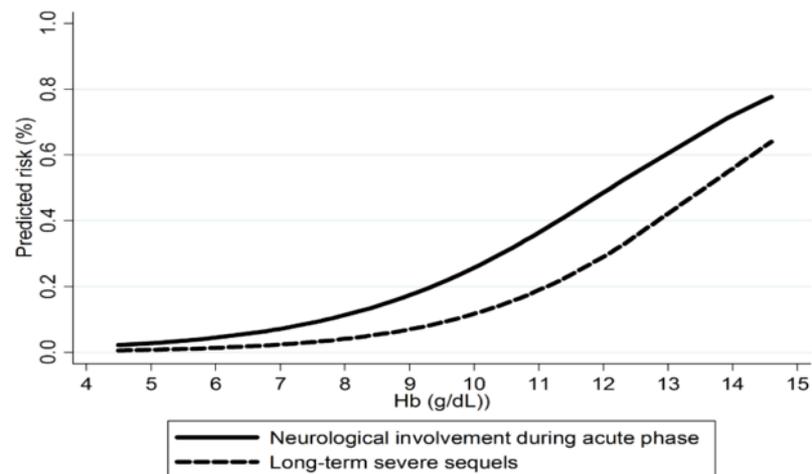
***Fluid therapy***

*Ake JA, et al. Pediatrics 2005; 115: e673-80.*

*Hickey CA, et al. JAMA 2012; 165: 884-889.*

## **HEMOCONCENTRATION: A MAJOR RISK FACTOR FOR NEUROLOGICAL INVOLVEMENT IN HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME**

Gianluigi Ardissino<sup>1</sup>, MD, PhD; Valeria Daccò<sup>1</sup>, MD, Sara Testa<sup>1</sup>, MD, Cristina Felice Civitillo<sup>1</sup>, MD, Francesca Tel<sup>1</sup>, MD, Ilaria Possenti<sup>1</sup>, MD, Mirco Belingheri<sup>1</sup>, MD, Pierangela Castorina<sup>1</sup>, MD, Nicolò Borsa-Ghiringhelli<sup>1</sup>, M.Sc, Silvana Tedeschi<sup>1</sup>, M.Sc, Fabio Paglialonga<sup>1</sup>, MD, Stefania Salardi<sup>1</sup>, M.Sc, Dario Consonni<sup>2</sup>, MD, Elena Zoia<sup>1</sup>, MD, Giovanna Chidini<sup>1</sup>, MD



## ***Renal replacement therapy***

**Indications to initiate renal replacement therapy are :**

- oliguria intractable to therapy  
*(urination: 0.5 mL/kg/hr for over 12 hours)*
- uremic manifestations
- hyperkalemia (  $\geq 6.5$  mEq/L )
- hyponatremia (  $< 120$  mEq/L )
- acidemia ( pH  $< 7.20$  )
- fluid overload, pulmonary edema, cardiac failure, hypertension
- renal impairment *(in which crystalloid solution, colloid solution, blood products, and drugs cannot used).*

# Terapia specifica

Infusione di plasma o  
plasma exchange

Ecolizumab (anticorpi  
monoclonali rivolti contro il  
frammento C5a)

Migliori risultati nelle SEU  
atipiche ed in tutte le forme con  
Interessamento neurologico

**La terapia antibiotica aumenta il rischio di SEU!!!**

Maggiore rilascio di Tossina → maggiore penetrazione intestinale  
per danno mucosa → peggioramento SEU

## ***Plasma exchange therapy***

- Plasma exchange shows **no beneficial effect** for patients with HUS due to STEC infection
- Plasma exchange therapy has no beneficial effect to reduce nephropathy in HUS. [***Grade of Recommendation: C2***]
- For **atypical HUS (aHUS)**, plasma exchange therapy is the first line treatment.

## ***Antithrombotic therapy***

- We **do not recommend** administration of antithrombotics including heparin, dipyridamole, and urokinase for HUS patients, especially those without complications of disseminated intravascular coagulation (DIC).

## Prognosi

Varia, in funzione dell'entità del danno renale iniziale (necessità di dialisi, durata dell'anuria per oltre 3 settimane) e soprattutto dell'eventuale interessamento extrarenale, in particolare neurologico.

La mortalità, stimata intorno al 5 %, è per lo più ascrivibile alle complicanze della fase acuta (iponatriemia) o al danno neurologico. Sequele nefrologiche a lungo termine sono osservabili nel 20-50 % dei casi, sotto forma di insufficienza renale terminale che necessita dialisi (5%) o IRC (10-15%), o più spesso, di anomalie riscontrabili nel follow-up, quali ipertensione o proteinuria (30 %).

La restitutio ad integrum è ottenibile in circa il 50 % dei casi, pur con necessità di controlli nefrologici a lungo termine.

## **CONCLUSIONI**

La SEU costituisce la causa principale di insufficienza renale acuta nei primi quattro anni di vita, ma è frequente osservarla anche nei bambini più grandi.

Alcuni segni possono essere presenti anche in altri quadri infettivi comuni nell'infanzia. Questo può rendere difficile la diagnosi differenziale all'esordio della malattia, che spesso non viene riconosciuta in modo tempestivo.

Non c'è SEU che non abbia almeno microematuria.

In considerazione della potenziale gravità della patologia, è consigliabile il monitoraggio dello stick urine nei pazienti con diarrea muco emorragica, al fine di intercettare tempestivamente un eventuale inizio di SEU ed adottare in tempo utile le opportune misure di ordine terapeutico, in particolare una adeguata idratazione.

**Grazie per l'attenzione!**

