



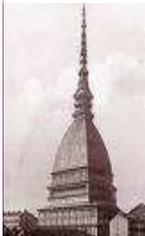
**Cattedra di Nefrologia
Scuola Specialità Nefrologia
Prof. Loreto Gesualdo**

E p.c. Prof FP Schena

Sindrome emolitico uremica primitiva e secondaria.

Patogenesi, clinica e terapia

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO
ALMA UNIVERSITAS
TAURINENSIS



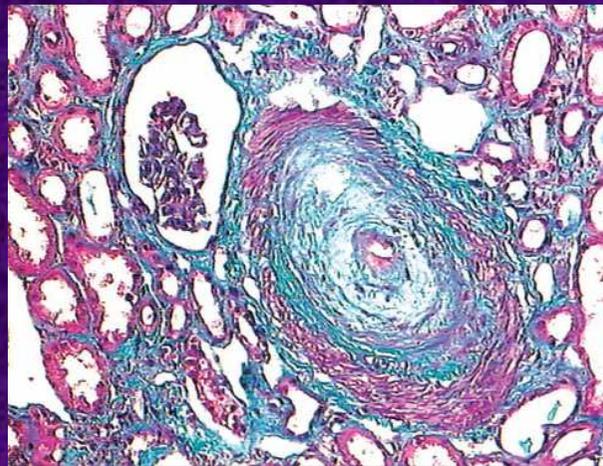
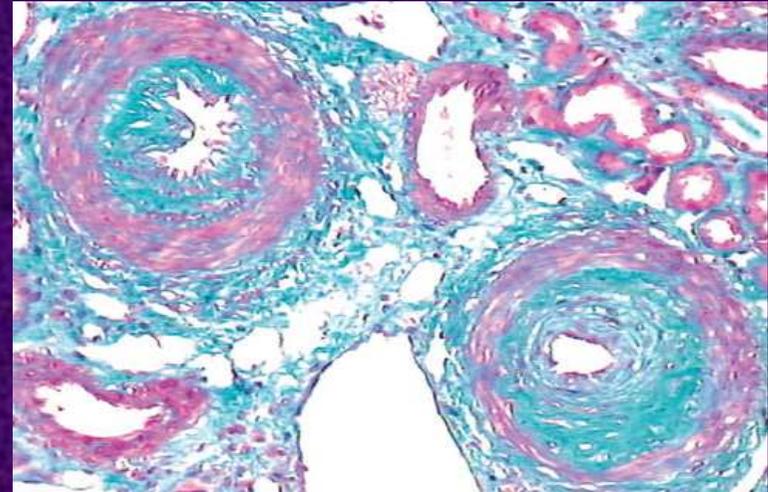
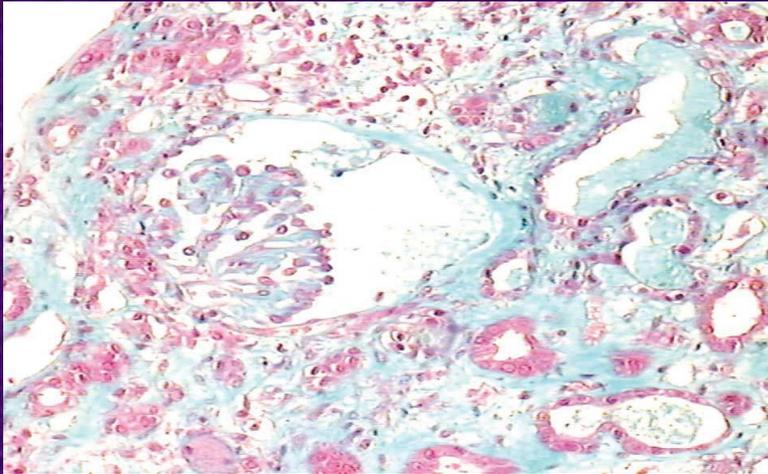
O.I.R.M.
S. ANNA



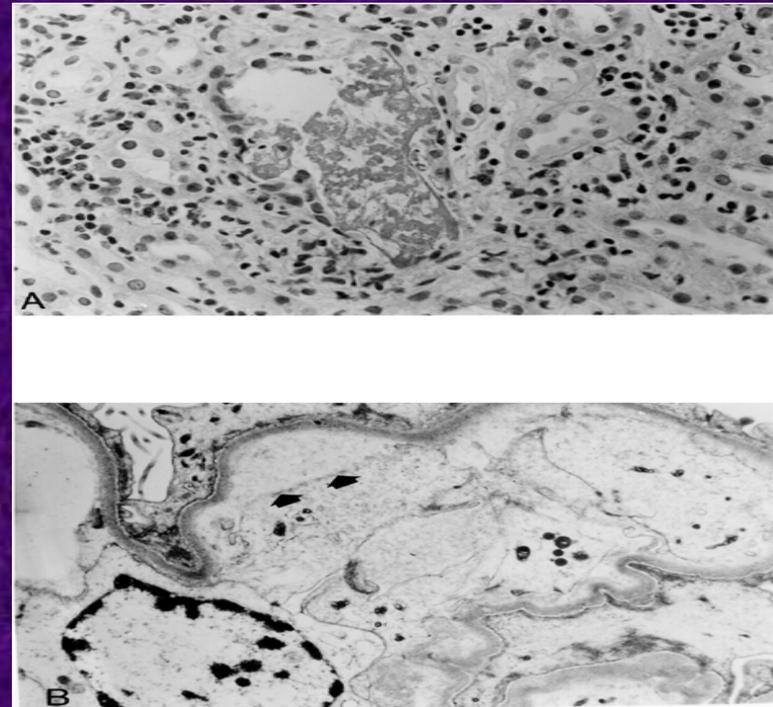
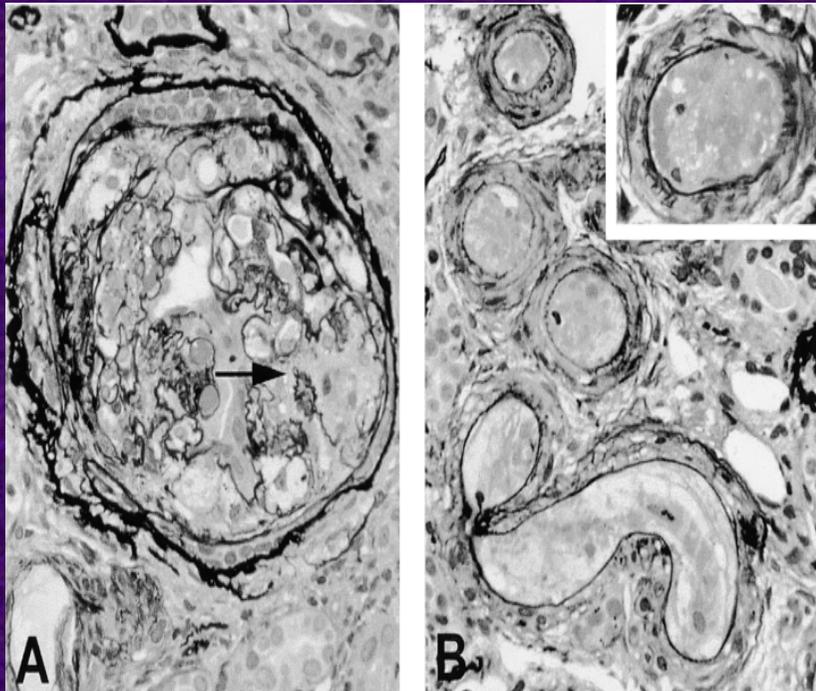
**Alessandro Amore, MD, PhD
Ospedale Universitario
Regina Margherita
Torino**

Patogenesi della HUS

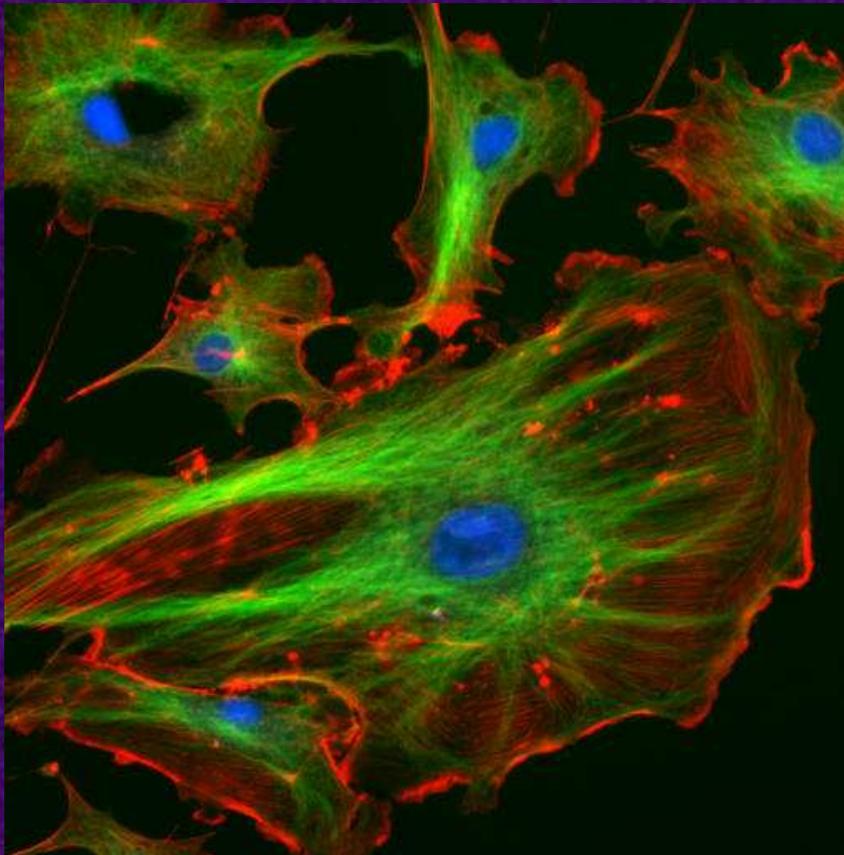
Quale è la linea cellulare primariamente colpita?



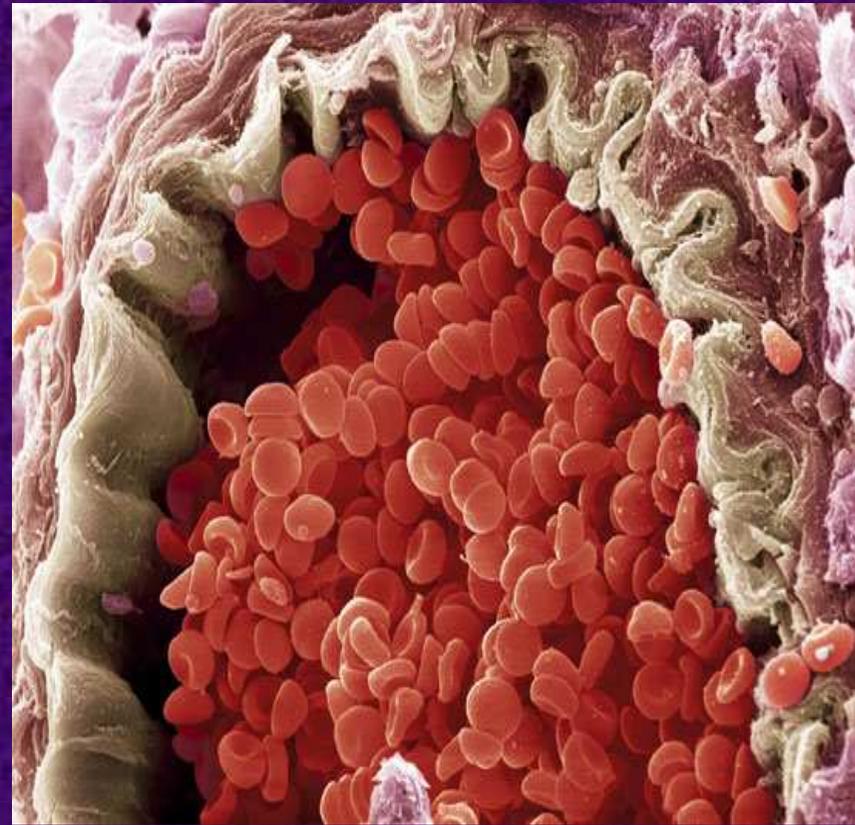
Alterazioni endoteliali con formazione di microtrombi



**La cellula endoteliale è il target
nella patogenesi della SEU
primitiva, secondaria e TTP**



Cellula endoteliale



Arteriola

Cause primitive e secondarie di SEU/HTP

Kidney International (2006) **70**, 423–431

A classification

of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders

N Besbas¹, D Karpman², D Landau³, C Loirat⁴, W Proesmans⁵, G Remuzzi^{6,11}, G Rizzoni⁷, CM Taylor⁸, N Van de Kar⁹ and LB Zimmerhackl¹⁰ from the European Paediatric Research Group for HUS

Part 1: Etiology advanced

1.i Infection induced

- (a) Shiga and verocytotoxin (shiga-like toxin)-producing bacteria; enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*

- (b) *Streptococcus pneumoniae*, neuraminidase, and T-antigen exposure

1.ii Disorders of complement regulation,

- (a) Genetic disorders of complement regulation
- (b) Acquired disorders of complement regulation, for example anti-FH antibody

1.iii von Willebrand proteinase, ADAMTS13 deficiency

- (a) Genetic disorders of ADAMTS13
- (b) Acquired von Willebrand proteinase deficiency; autoimmune, drug induced

1.iv Defective cobalamine metabolism

1.v Quinine induced

Part 2: Clinical associations: etiology unknown

2.i HIV

2.ii Malignancy, cancer chemotherapy and ionizing radiation

2.iii Calcineurin inhibitors and transplantation

2.iv Pregnancy, HELLP syndrome and oral contraceptive pill

2.v Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome

2.vi Glomerulopathy

2.vii Familial, not included in part 1

2.viii Unclassified

Meccanismi patogenetici responsabili dell'endoteliopatia con formazione di trombi e quadro clinico (anemia emolitica Coombs negativa, piastrinopenia, danno renale) di SEU

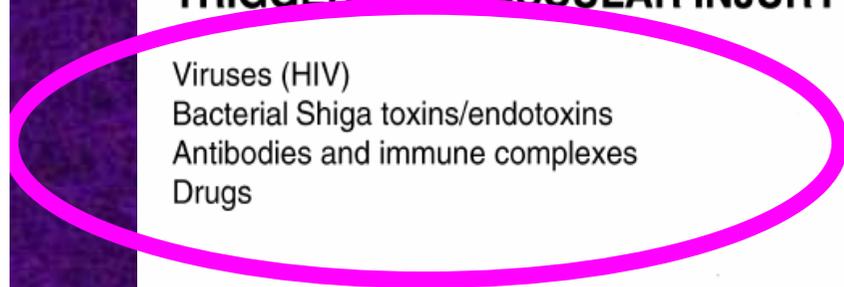
TRIGGERS OF VASCULAR INJURY

Viruses (HIV)
Bacterial Shiga toxins/endotoxins
Antibodies and immune complexes
Drugs

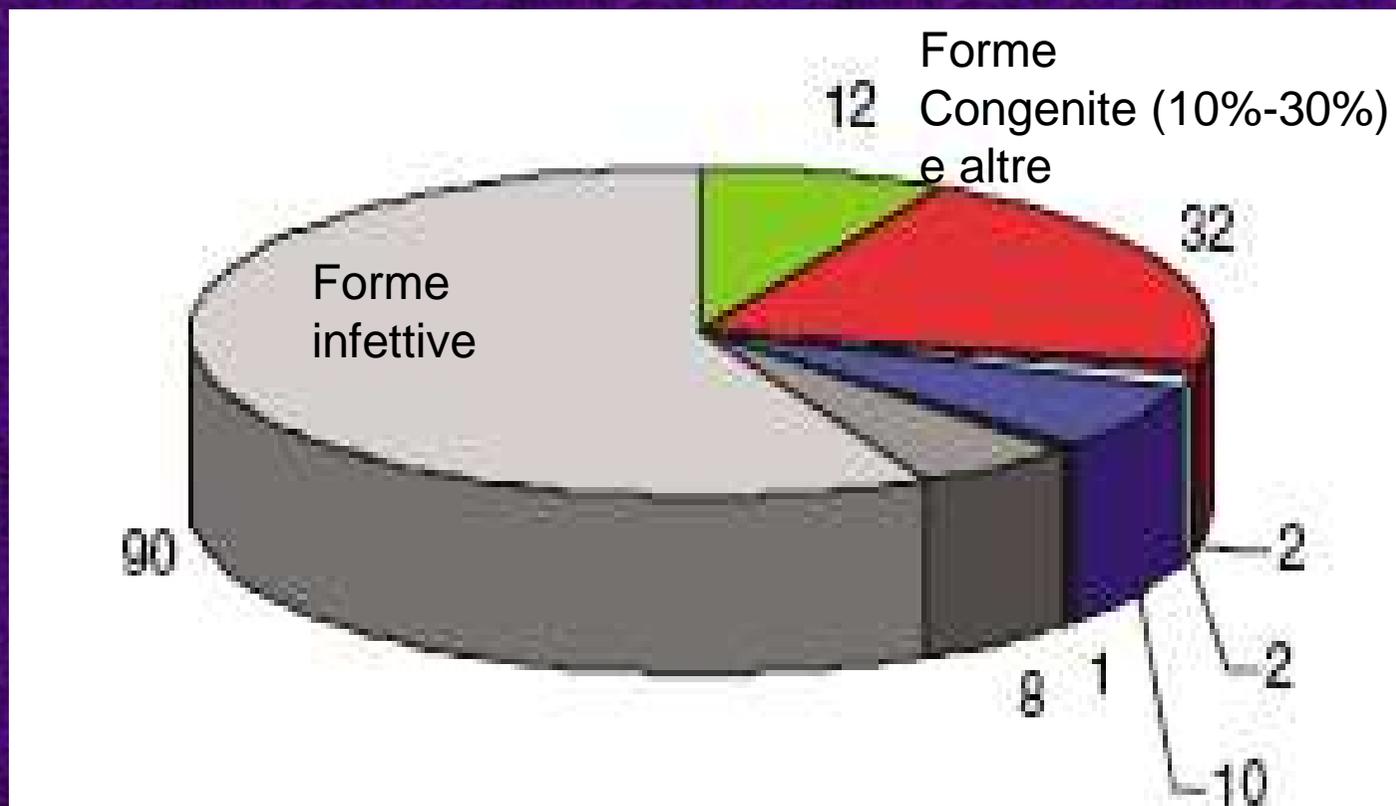
CONGENITAL PREDISPOSING CONDITIONS

Decreased C3 levels
Decreased factor H bioavailability/activity
Abnormal vWF cleaving protease activity
vWF gene mutations (?)

Loss of endothelial thromboresistance
Leukocyte adhesion to damaged endothelium
Complement consumption
Enhanced vascular shear stress
Abnormal vWF fragmentation



Frequenza di forme primitive e secondarie di SEU



Microangiopatia Trombotica

- **trombocitopenia**
- **frammentazione eritrocitaria con schistociti**
- **emolisi intravascolare Coombs negativa**
- **vario grado di insufficienza renale**

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) di Moschowitz
(sintomi neurologici, danno renale lieve)

Sindrome emolitico uremica (SEU) di Gasser
(danno renale, scarsi sintomi neurologici)

Microangiopatia trombotica:

Ispessimento della parete vascolare con rigonfiamento endoteliale e accumulo di proteine e detriti cellulari nello spazio sottoendoteliale, creando uno spazio fra endotelio e MBG dei vasi colpiti.

Le lesioni sono per lo più glomerulari.

In fase tardiva una parte di glomeruli diventa sclerotica

Variabile interessamento dei vasi cerebrali

SEU secondaria ad infezioni

Microangiopatia Trombotica con diarrea da tossina batterica

- **E. Coli O157-H7: tossina shiga-like Stx o verotossina VTEC)**
riscontrata nel 70% delle SEU sporadiche
nel 90% delle SEU epidemiche
- **50 sierotipi di E. Coli**
(O111: H8; o103: H2; O26: H11)
- **Shigella dysenteriae sierotipo 1 (Asia-Africa),
Salmonella, Streptococco, etc**

Shigella-like toxin (Stx)

o

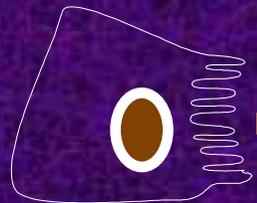
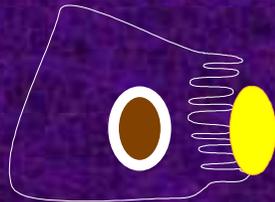
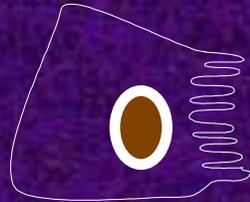
Verotossina (VTEC)

tossina simile a quella prodotta dalla *Shigella dysenteriae*,
tossica per le cellule Vero di rene di scimmia

- da cibo :carne macinata poco cotta, bue, latte...
- da acqua, frutta e verdura
- da bagno in acqua contaminata
- trasmissione interpersonale in asili e lungo-degenze infantili

**Epitelio
intestinale**

Enteropatia da Stx-E.Coli



distruzione orletto a spazzola: diarrea

vaso



**danno citotossico fino ai vasi:
enterorragia**

In circolo

Polimorfonucleati

Legame rapido

Stx-E.Coli

Stx-E.Coli

Eritrociti

Gb3:

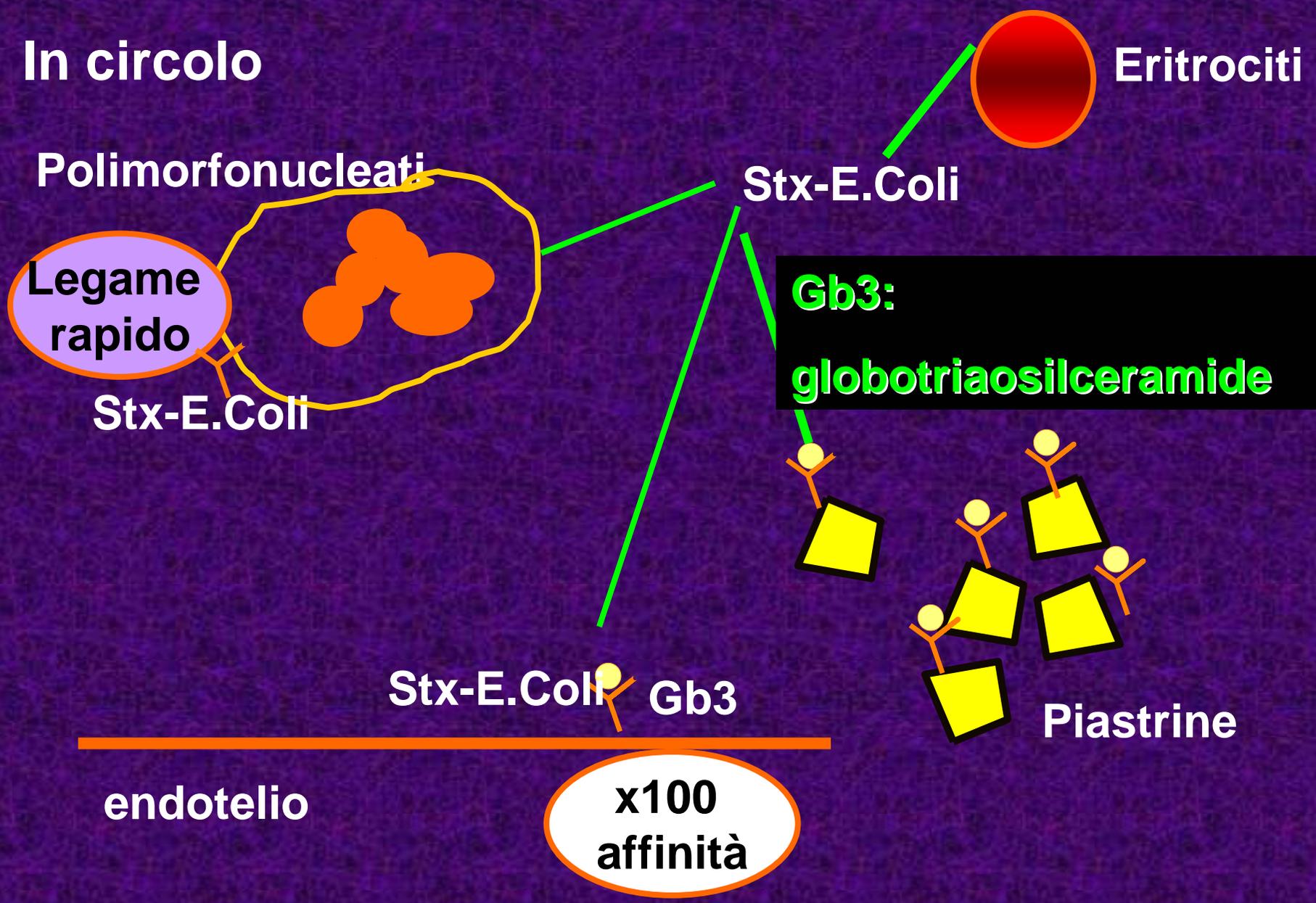
globotriaosilceramide

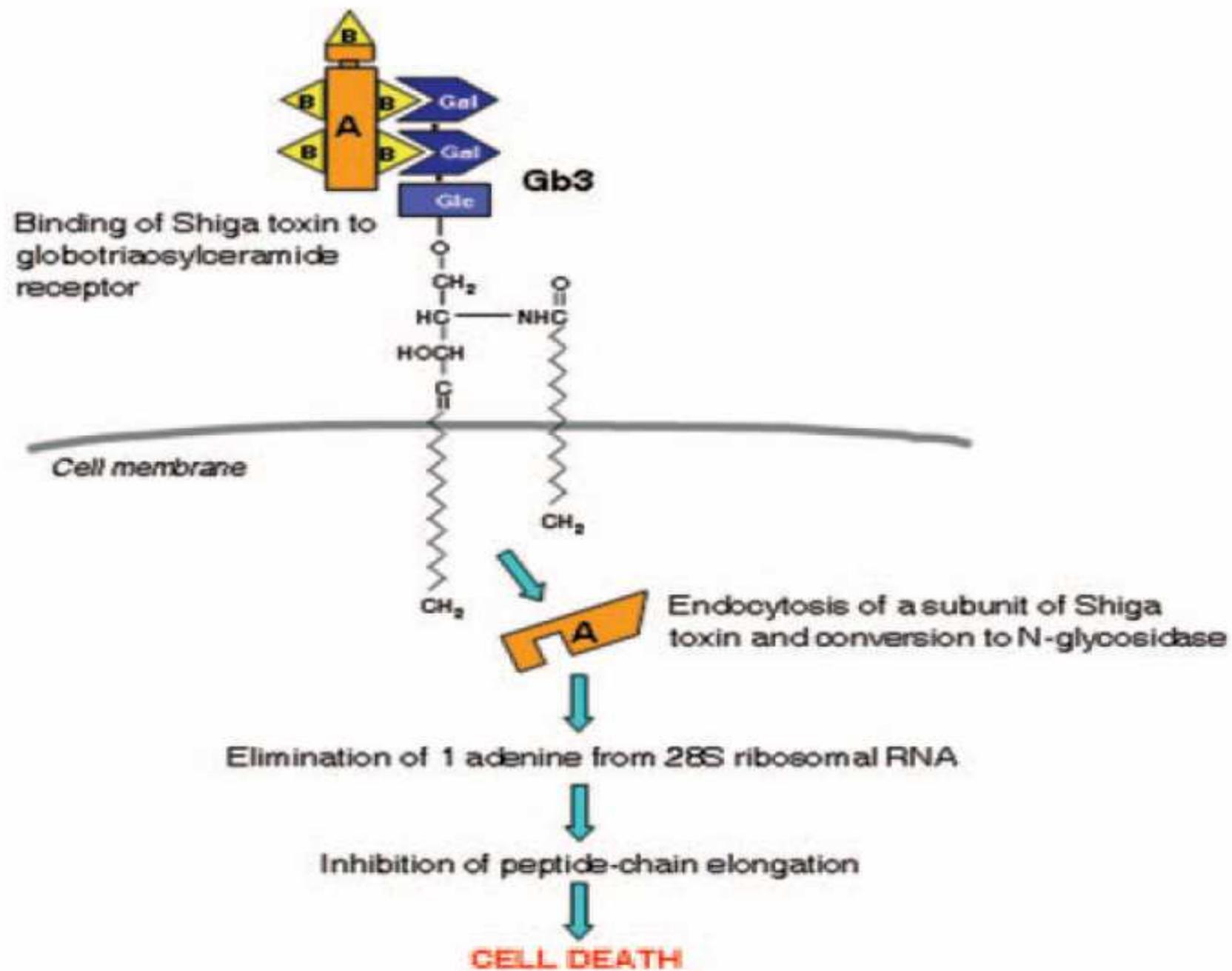
Stx-E.Coli Gb3

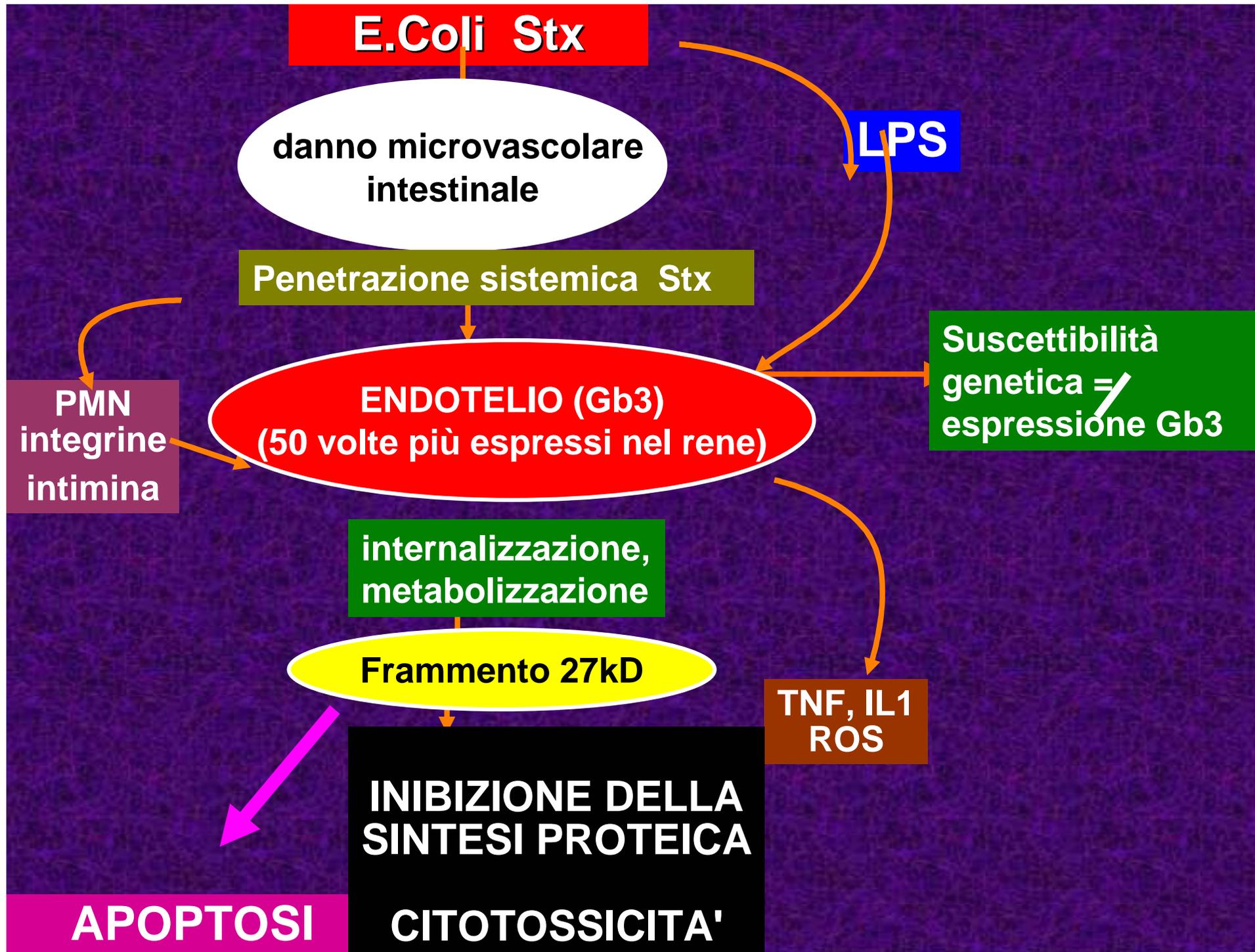
Piastrine

endotelio

x100
affinità







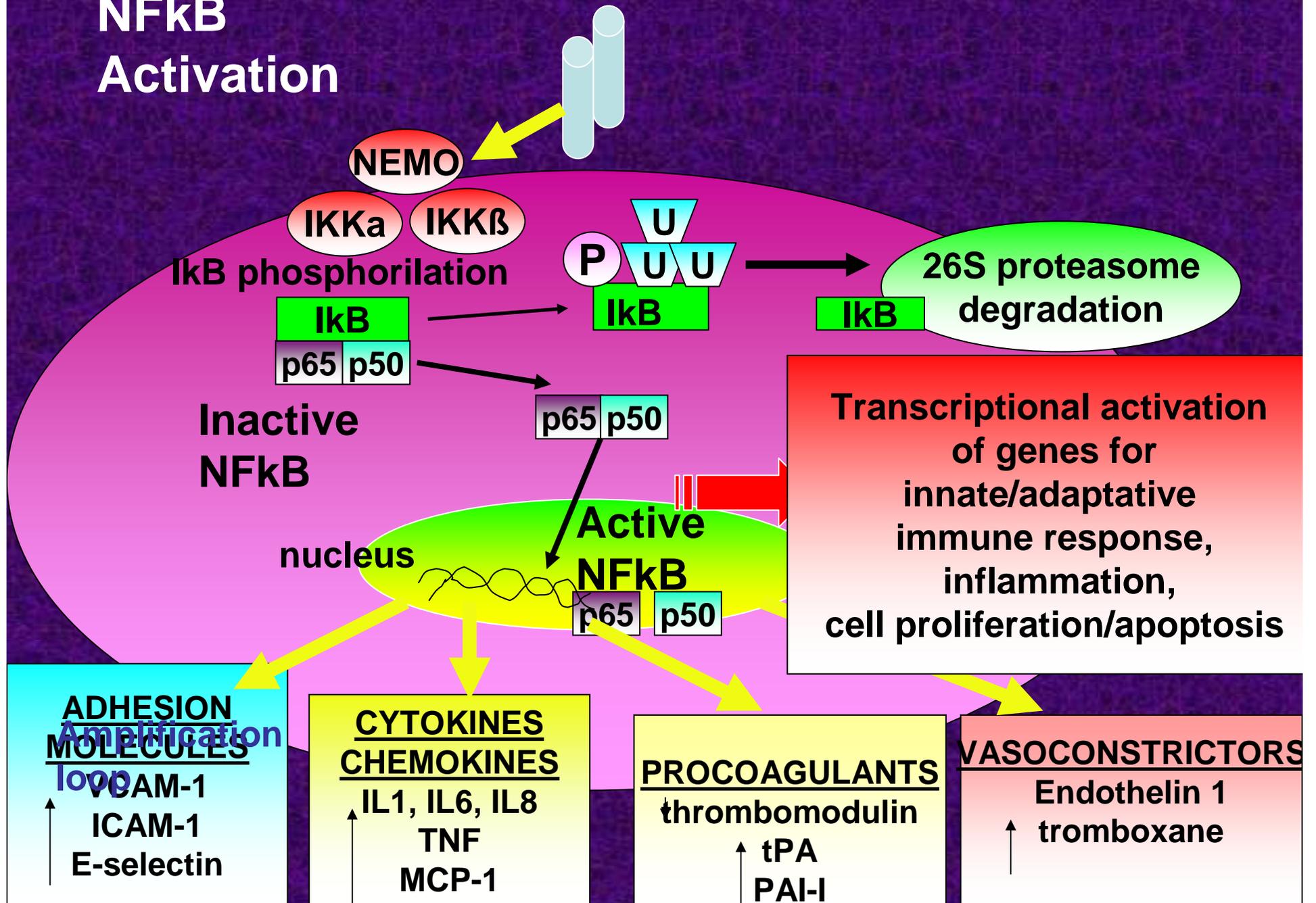
Patogenesi del danno endoteliale da Stx-E.Coli

Trattamento di cellule endoteliali con dosi subletali di Stx modifica poco la sintesi proteica, non induce apoptosi, ma stimola sintesi di

IL-8, MCP-1, integrine

Aumento di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) indicante una inibizione della fibrinolisi

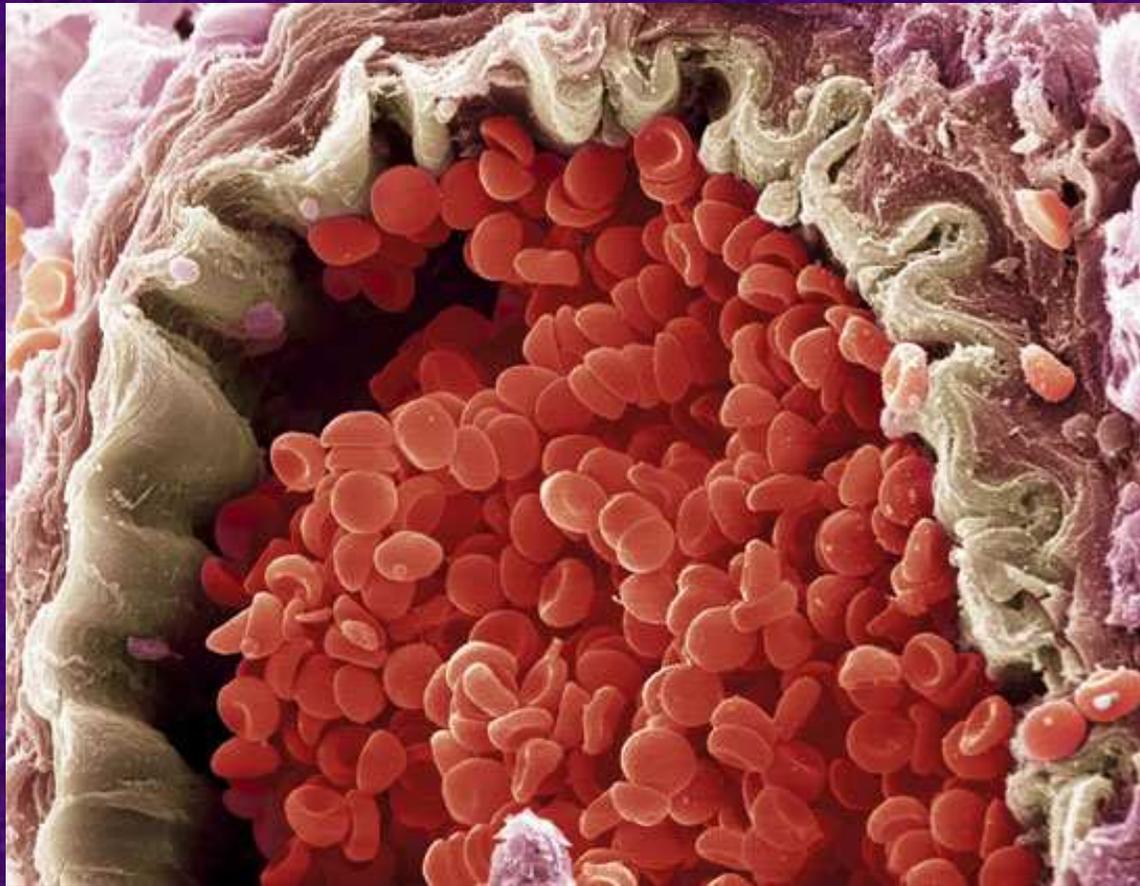
NFκB Activation



Manifestazioni cliniche

- ◆ gastroenterite (emorragica nel 70%) (1-8 giorni dopo esposizione a E.Coli)
- ◆ vomito (30-60%)
- ◆ febbre (30%)
- ◆ Anemia da necessitare trasfusioni 70%
- ◆ ematuria, proteinuria (100%) (4-8 g. dopo la diarrea)
- ◆ ipertensione arteriosa (50%)
- ◆ segni neurologici (25%)
- ◆ contrazione funzionale variabile fino alla IRA con necessità di dialisi (50%)

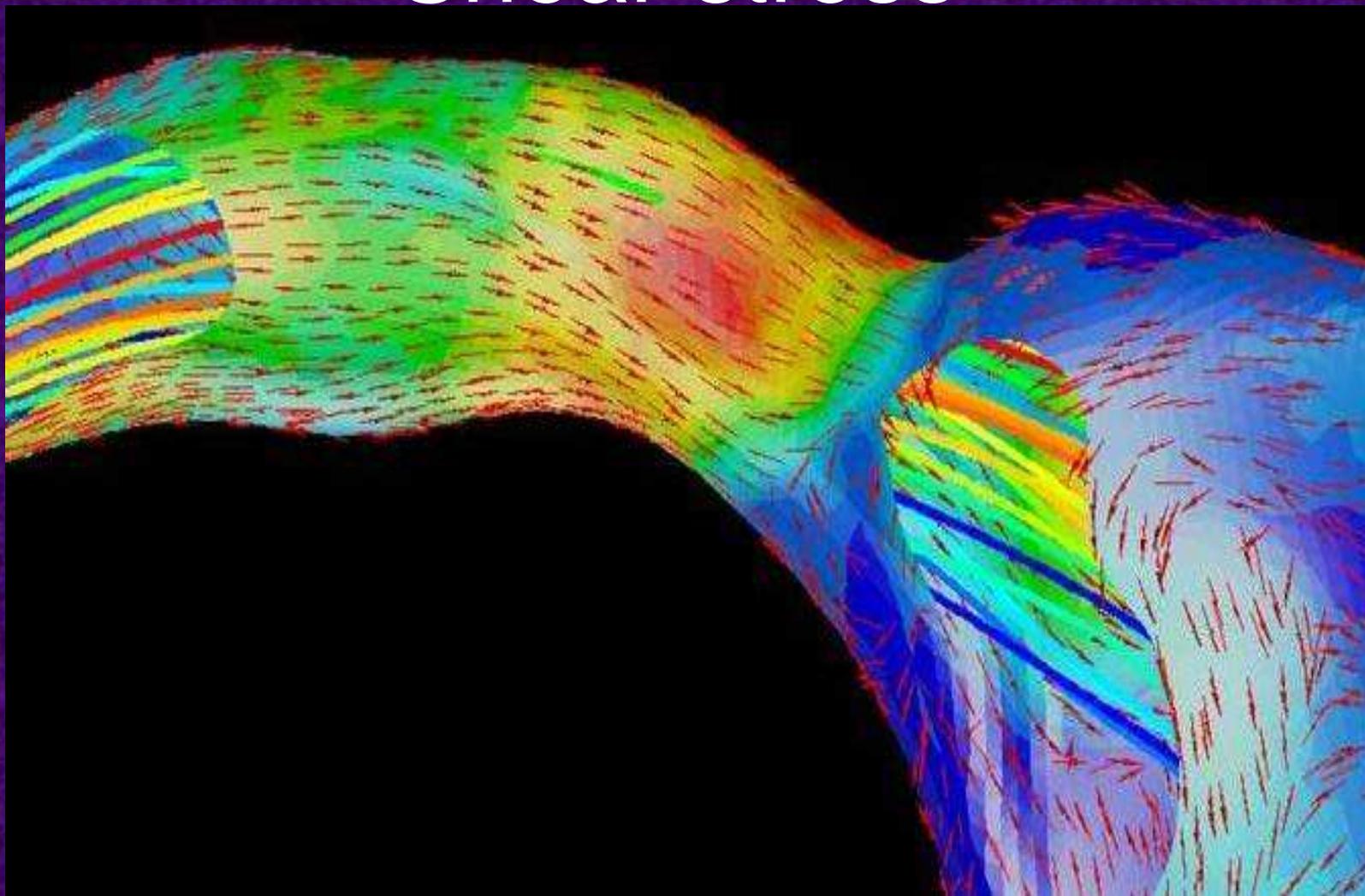
Formazione del trombo



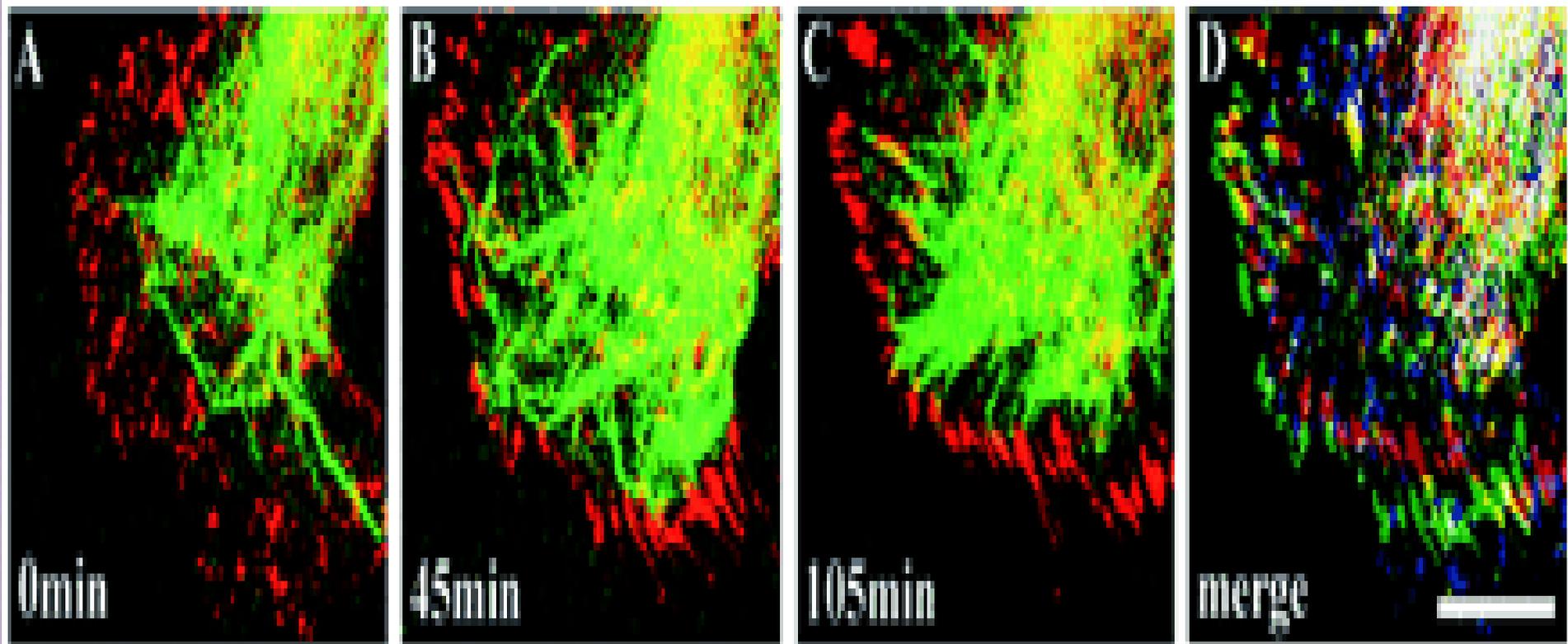
Arteriola

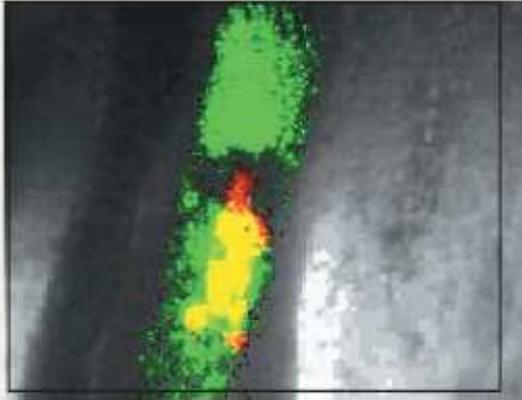
ALTERAZIONI DI FLUSSO

Shear stress



**Co-localizzazione di $\alpha v\beta 3$ integrina e proteine del
citoscheletro (vimentina) in condizioni di
disturbato flusso laminare:
riorganizzazione del citoscheletro e dei punti di
contatto**





Exposure of subendothelial matrix
on endothelial-cell disruption

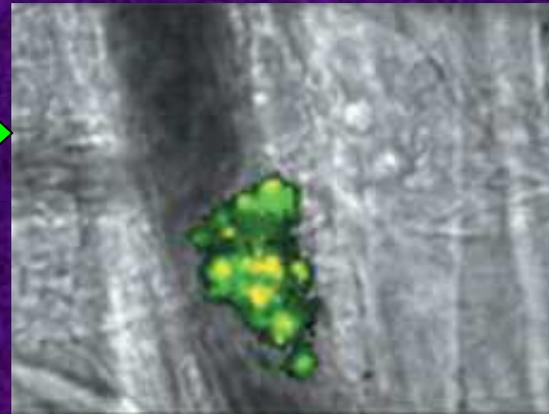
Collagen in contact with flowing blood

Platelet glycoprotein VI interacts with
collagen and glycoprotein Ib-V-IX with
von Willebrand factor, leading to platelet
capture

Platelet-platelet interaction mediated
by binding of $\alpha_{IIb}\beta_3$ to fibrinogen and
von Willebrand factor

Collagen-mediated activation of platelets

Piastrine attivate



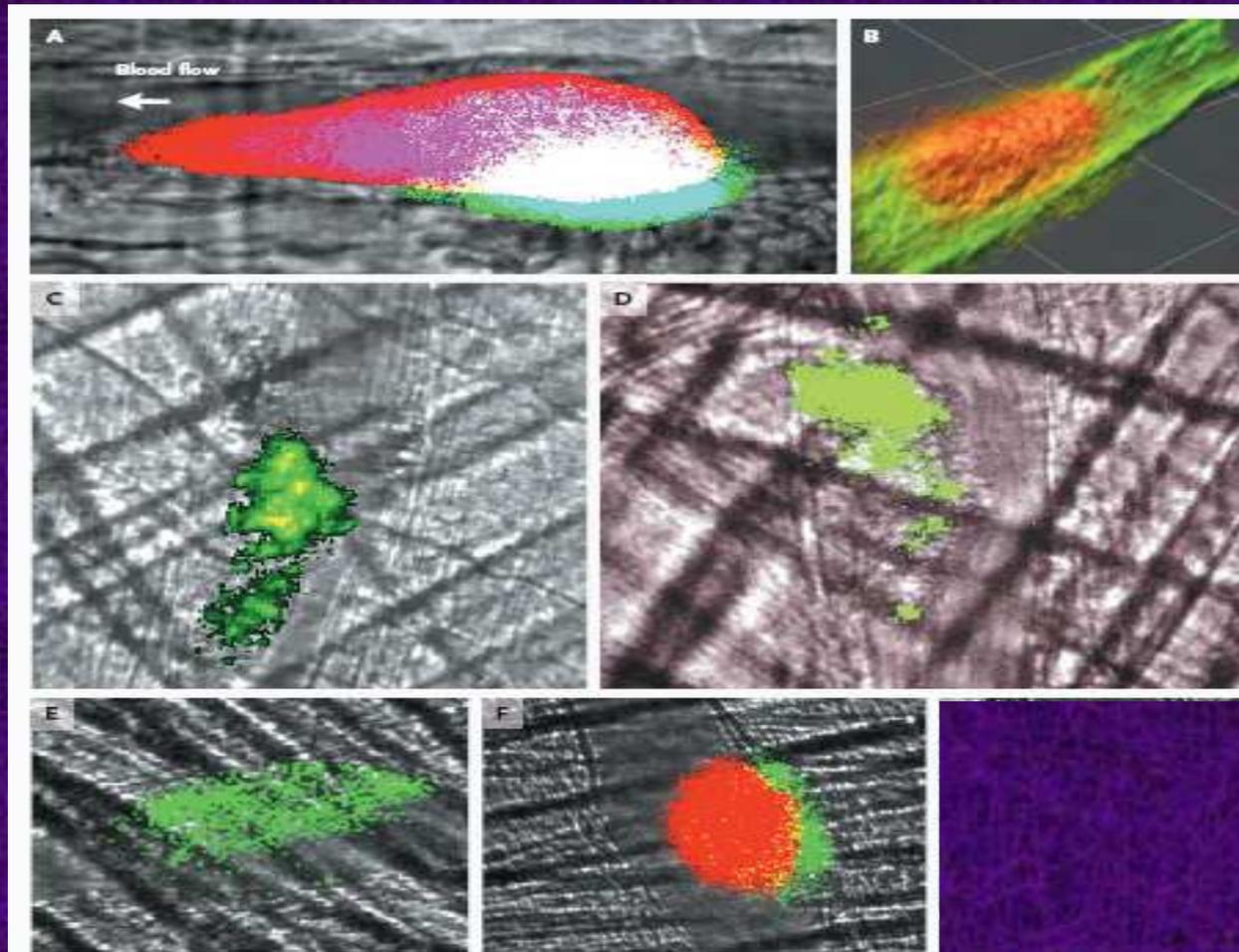
Rilascio di citochine,
Prostanoidi,
chemochine

- Richiamo di piastrine
- Aumento dimensioni trombo
- Amplificazione danno

Occlusione progressiva
vaso

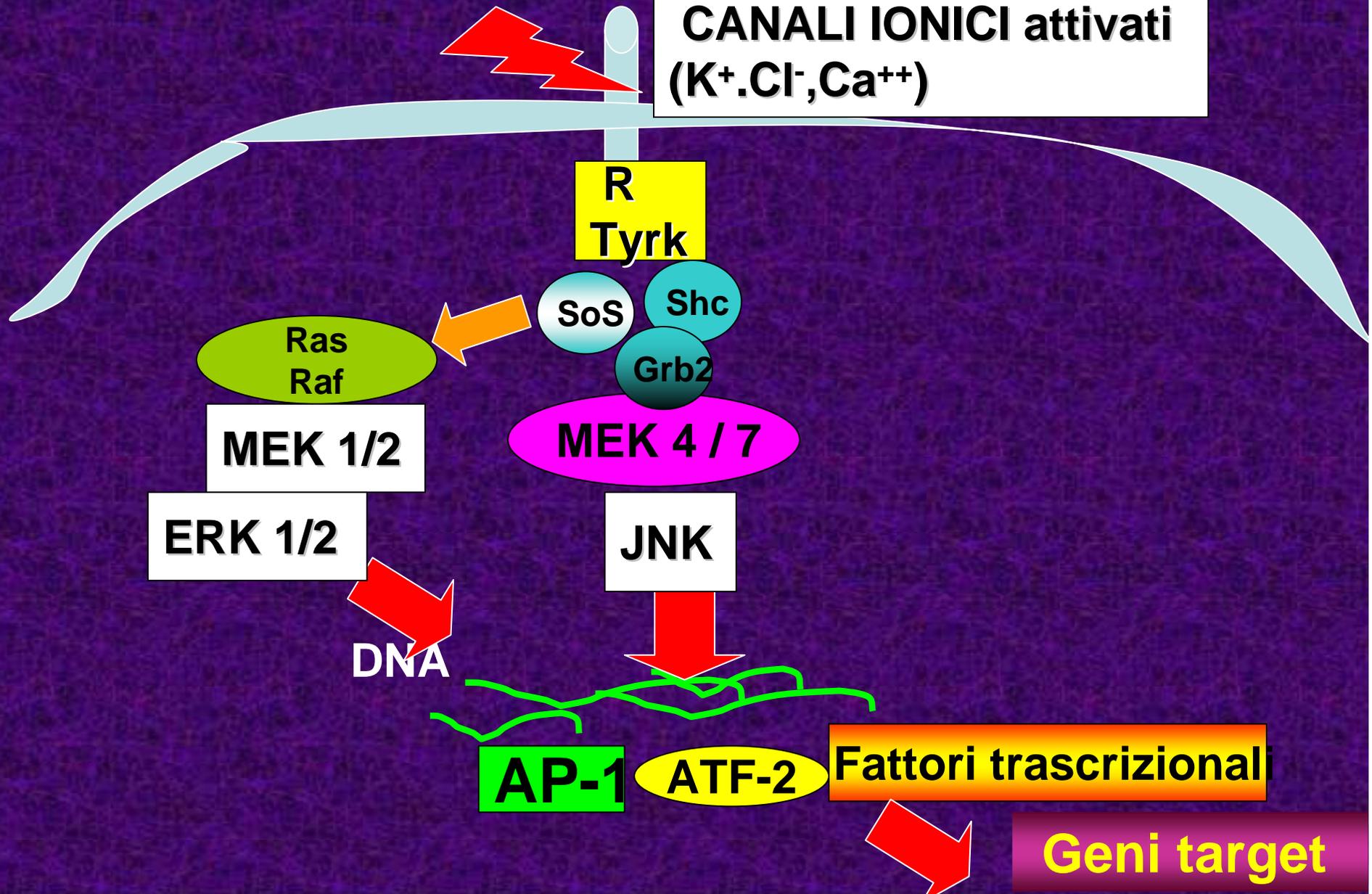
Shear
stress

Aumento progressivo dimensioni del Trombo con occlusione vaso



TRASDUZIONE DELLO STIMOLO MECCANICO IN MESSAGGIO BIOCHIMICO

CANALI IONICI attivati
(K^+ , Cl^- , Ca^{++})



alterazioni di flusso

CANALI IONICI attivati
(K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺)

MEK
MAPK
JNK
ERK

shear stress
responsive
promoter elements
SSREs

Fattori
Trascrizionali

Composti vasoattivi

(NO, PG, NP, ET)

Fattori di crescita

(PDGF, EGF, bFGF, GM-CSF)

Coagulazione, fibrinolisi,

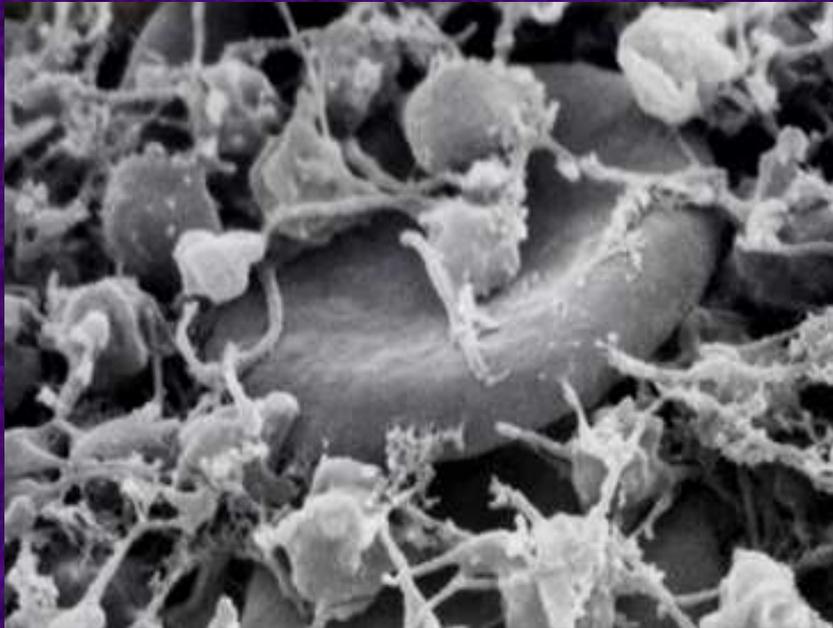
Infiammazione

(MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, E-S, BMP-4)

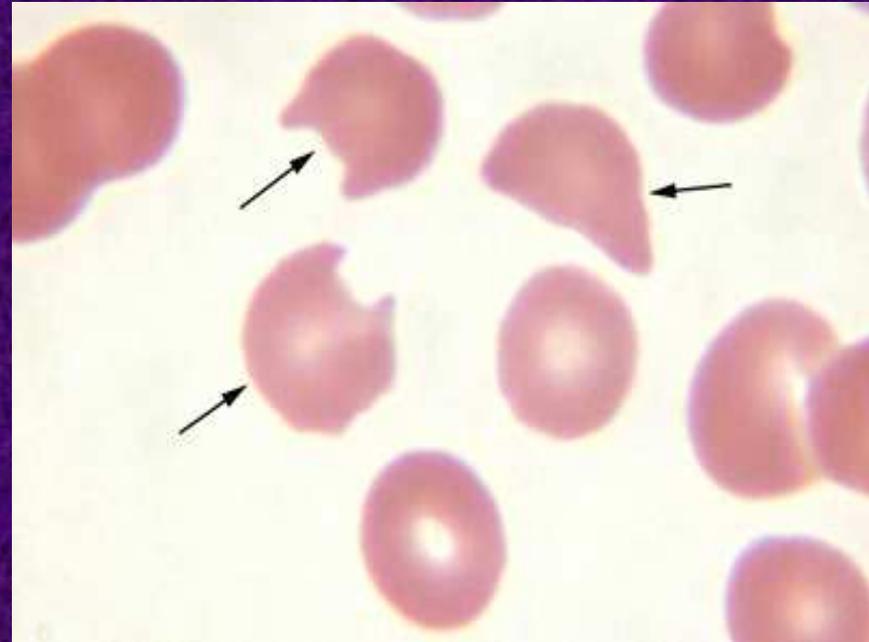
Enzimi

(famiglia delle ossidasi: SOD, NA(P)DH)

Lo shear stress con occlusione del vaso induce emolisi intravascolare meccanica (formazione di schistociti)



Formazione trombo e rottura Globuli rossi



Formazione di schistociti

Piastrinopenia, anemia emolitica intravascolare Coombs negativa, IR



SEU congenite

Cause primitive e secondarie di SEU/HTP

A classification

of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders

N Besbas¹, D Karpman², D Landau³, C Loirat⁴, W Proesmans⁵, G Remuzzi^{6,11}, G Rizzoni⁷, CM Taylor⁸, N Van de Kar⁹ and LB Zimmerhackl¹⁰ from the European Paediatric Research Group for HUS

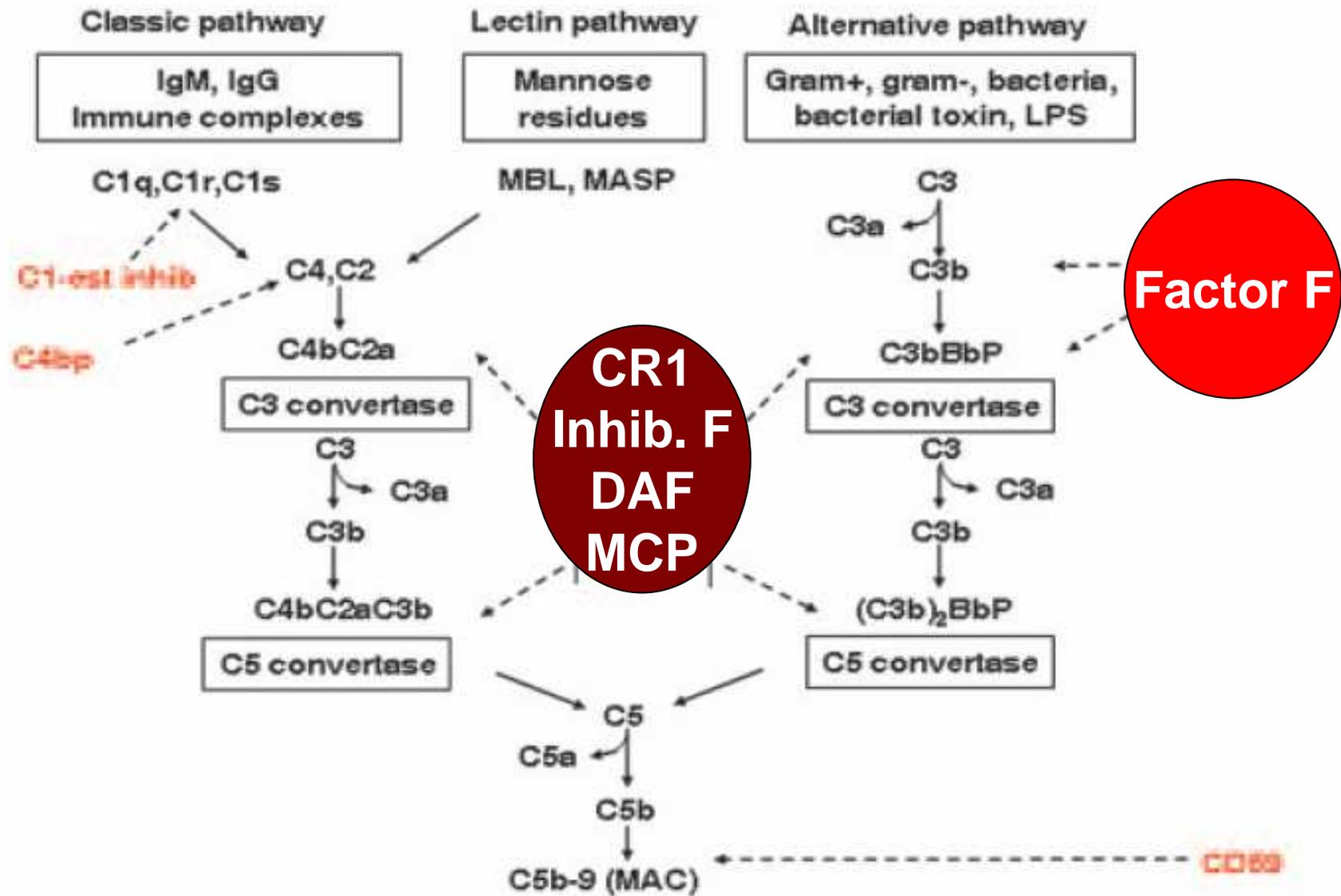
Kidney International (2006) **70**, 423–431

Part 1: etiology advanced

- 1.i *Infection induced*
 - (a) Shiga and verocytotoxin (shiga-like toxin)-producing bacteria; enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*
 - (b) *Streptococcus pneumoniae*, neuraminidase, and T-antigen exposure
- 1.ii *Disorders of complement regulation,*
 - (a) Genetic disorders of complement regulation
 - (b) Acquired disorders of complement regulation, for example anti-FH antibody
- 1.iii *von Willebrand proteinase, ADAMTS13 deficiency*
 - (a) Genetic disorders of ADAMTS13
 - (b) Acquired von Willebrand proteinase deficiency; autoimmune, drug induced
- 1.iv *Defective cobalamine metabolism*
- 1.v *Quinine induced*

Part 2: Clinical associations: etiology unknown

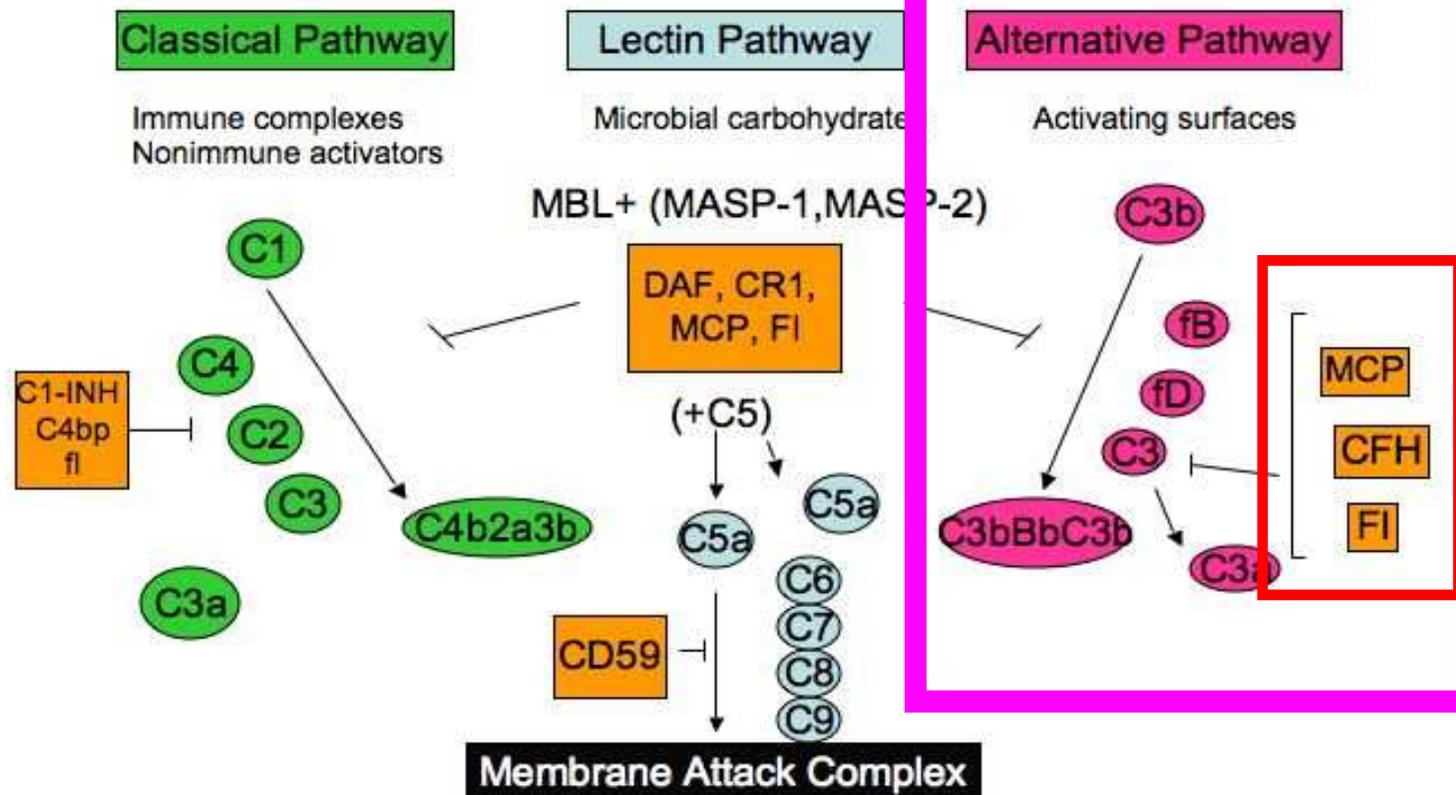
- 2.i HIV
- 2.ii Malignancy, cancer chemotherapy and ionizing radiation
- 2.iii Calcineurin inhibitors and transplantation
- 2.iv Pregnancy, HELLP syndrome and oral contraceptive pill
- 2.v Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome
- 2.vi Glomerulopathy
- 2.vii Familial, not included in part 1
- 2.viii Unclassified



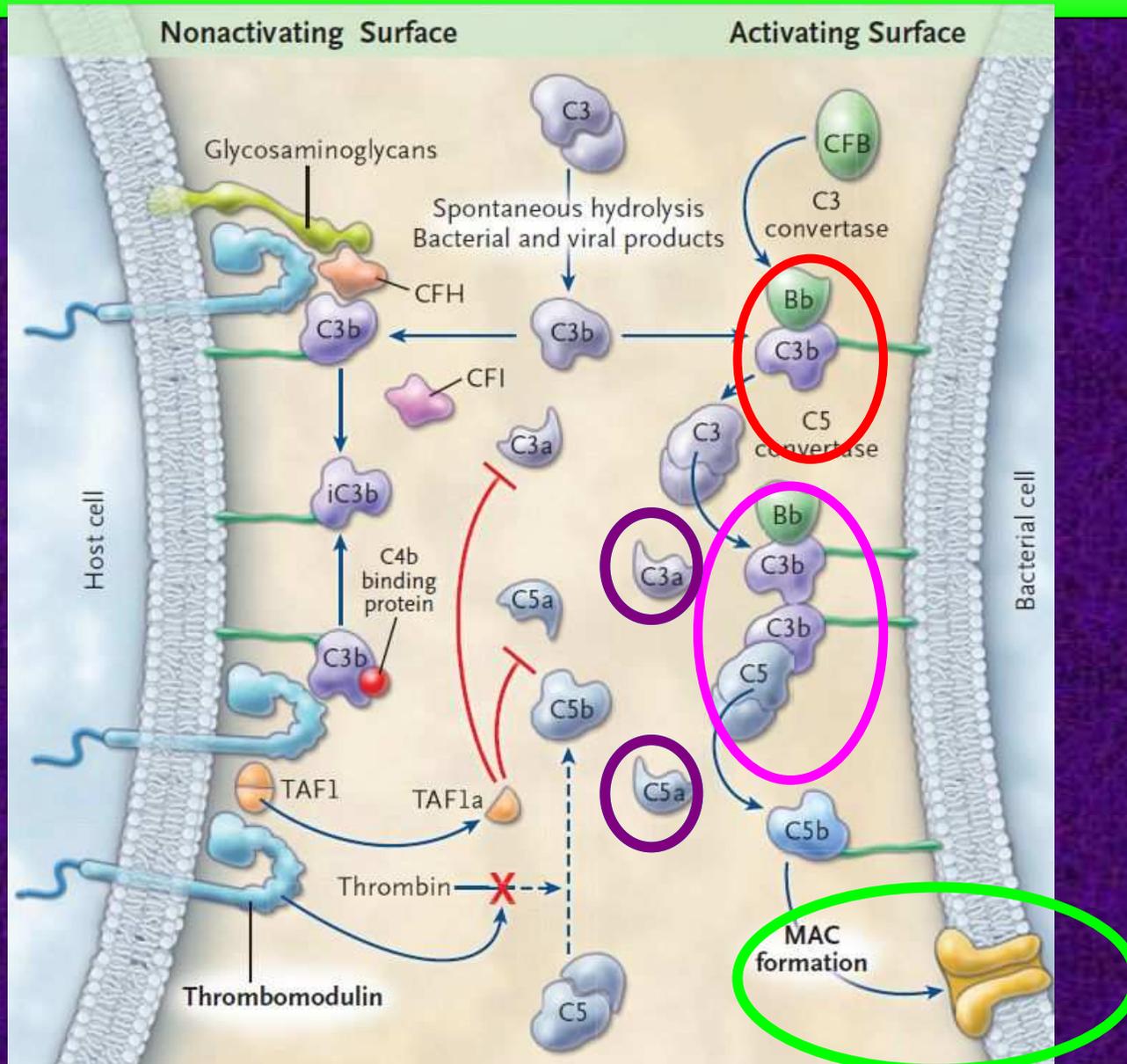
!. Activation pathways of the complement system and their regulators (in red).

Complemento e SEU primitive

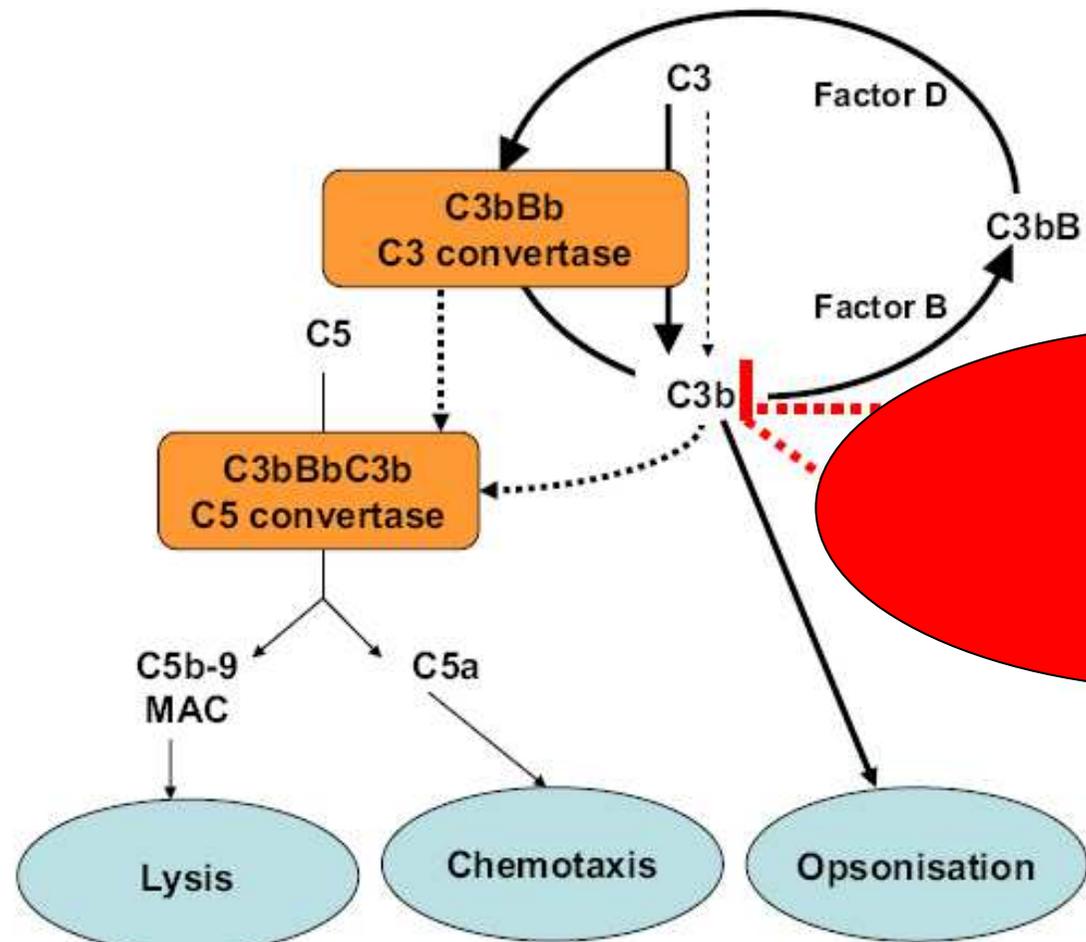
The complement cascade



Ruolo chiave del Complemento nell'immunità innata (con i Toll-like receptor)

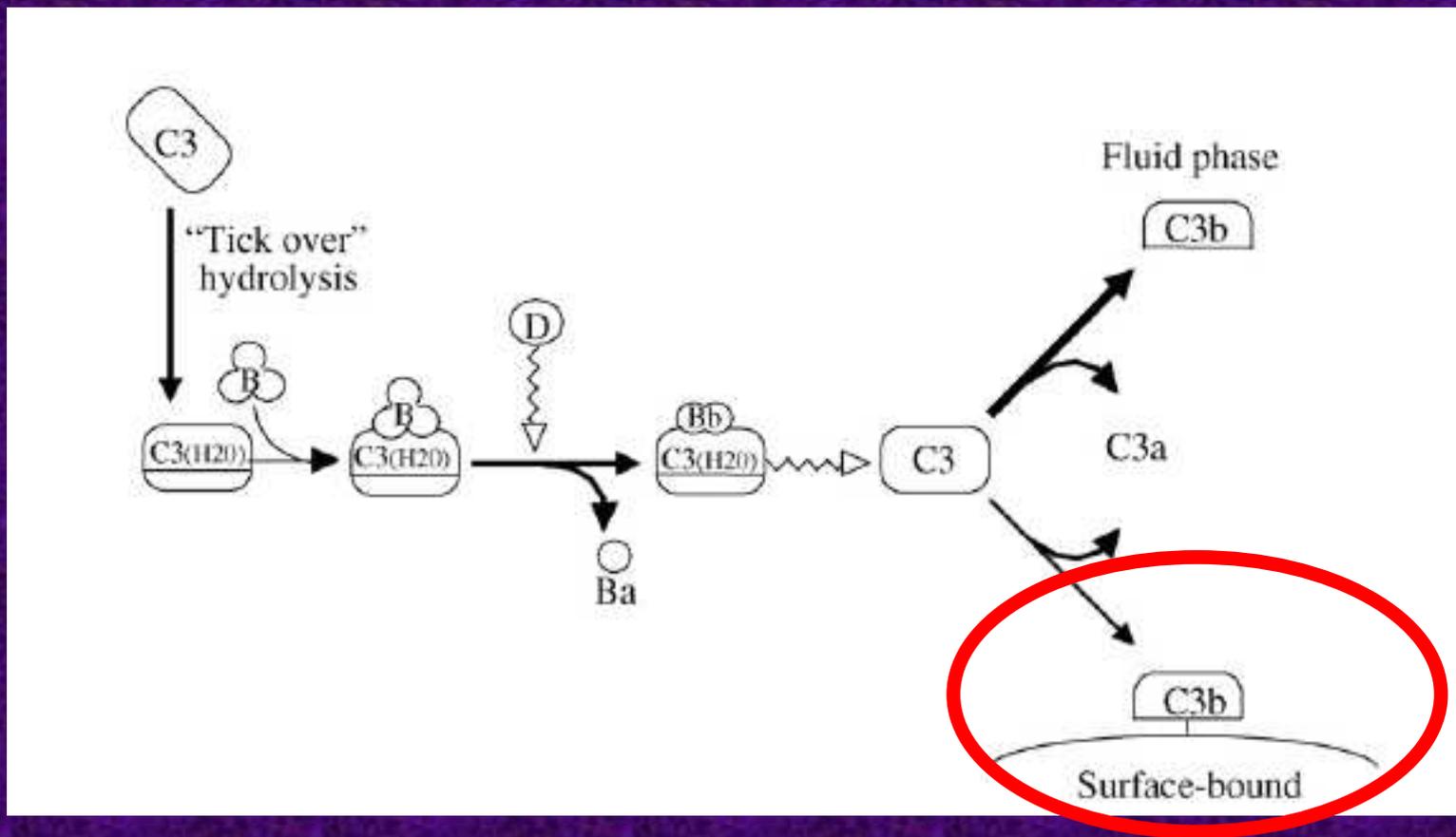


Ruolo della via alternativa del complemento nella difesa immunitaria innata contro patogeni



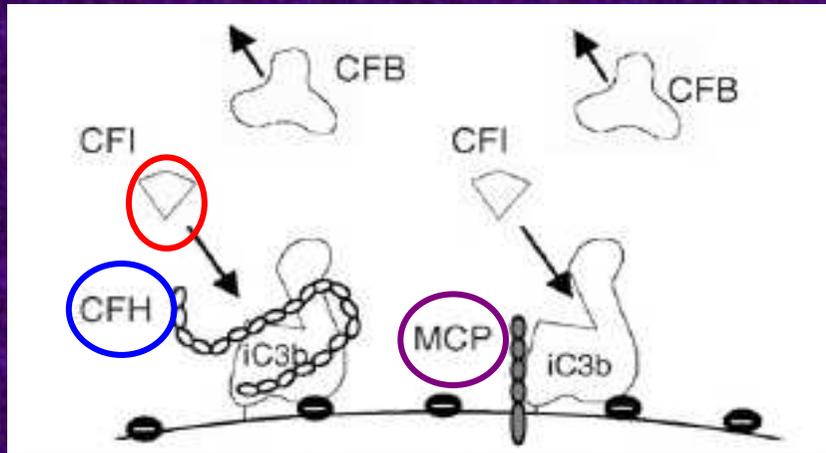
**La via alternativa del complemento è in continua,
anche se modesta attivazione.**

**Il C3b circola liberamente ma è anche legato alle superfici delle cellule
dell'ospite**

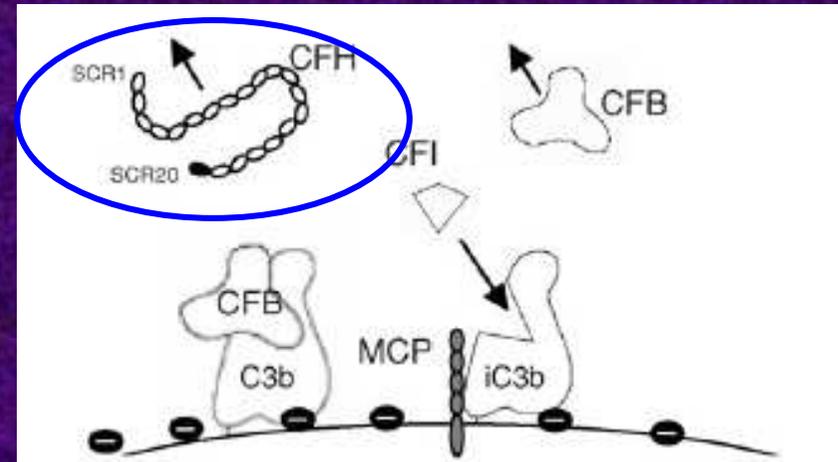


**Disordini del complemento geneticamente determinati, possono causare
danno cellulare**

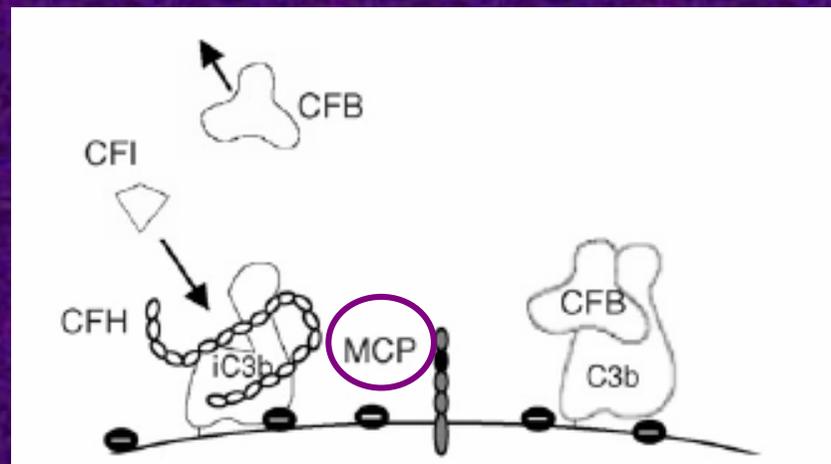
Complemento e danno cellulare



Superficie cellulare



Superficie cellulare



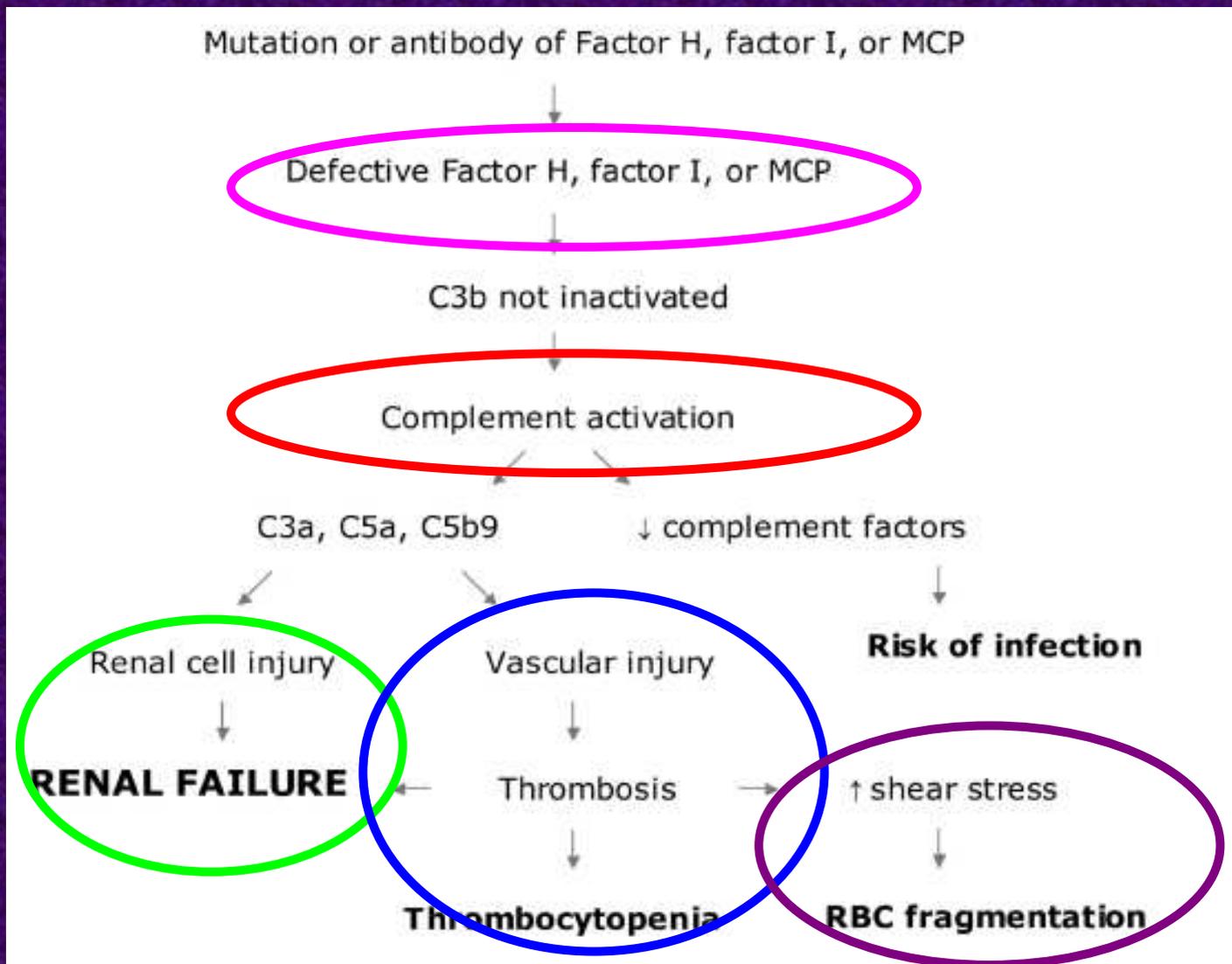
Superficie cellulare

**CFH
E FI
liberi in circolo**

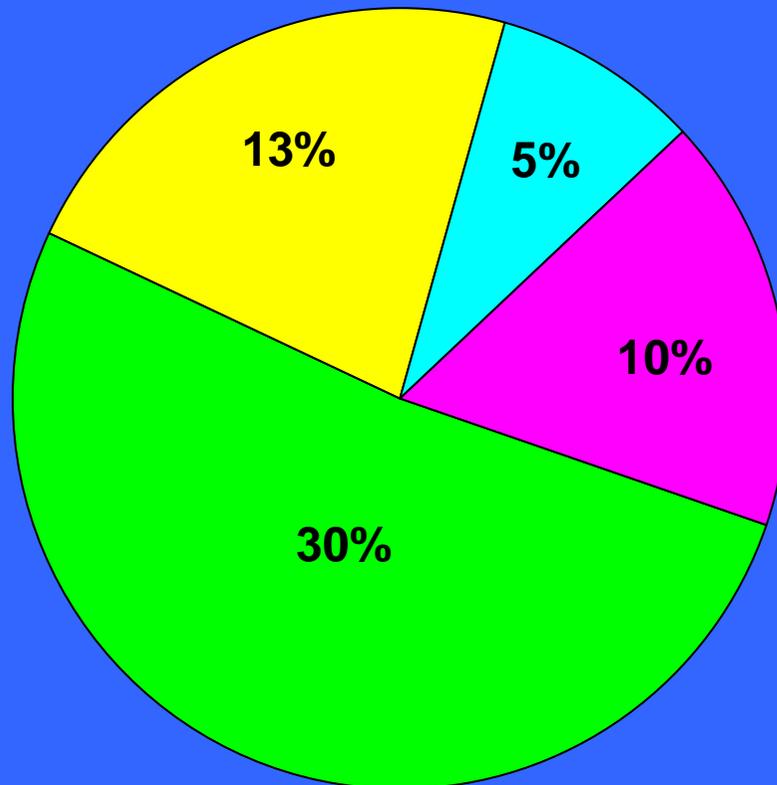
**MCP
legato
MC**

(ruolo PE)

Disordini del complemento e SEU atipiche o primitive



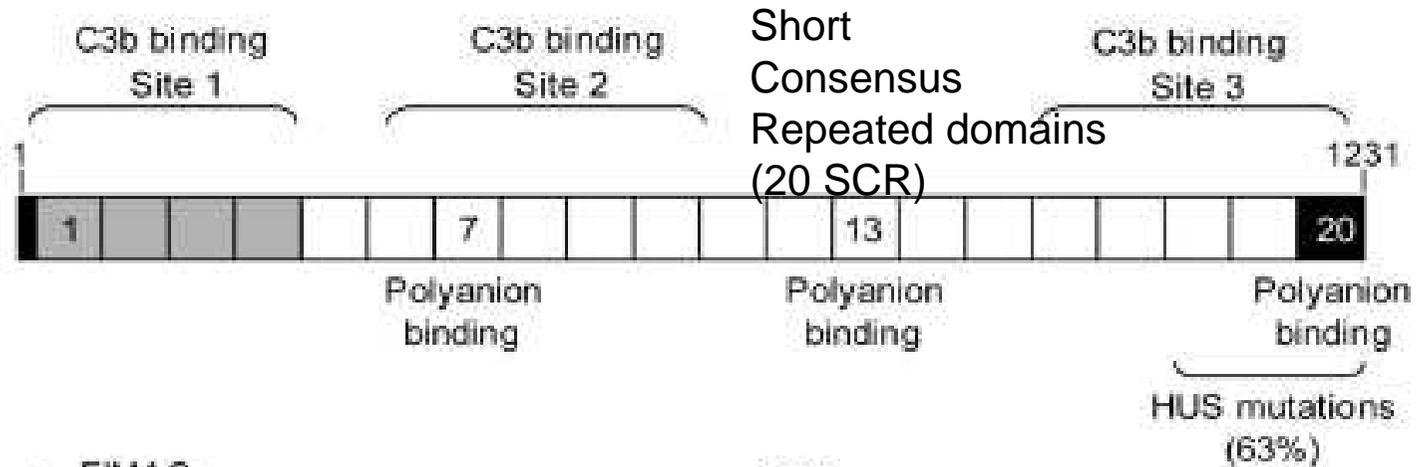
**Le forme di SEU Diarrea negativa rappresenta il 10-30% dei casi
(Mutazioni genetiche del complemento il 10-15%)**



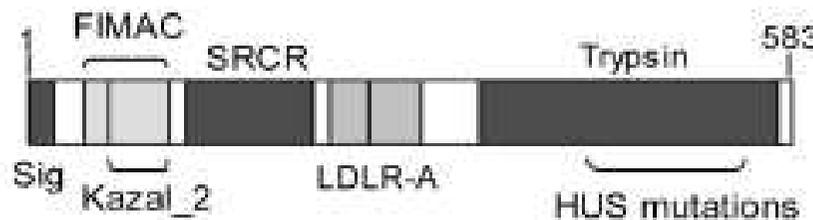
- Mutazione FH**
- Mutazione MCP**
- Mutazione FI**
- Ab anti FH + deficienza CFHR1/CFHR3**

Mutazioni dei Fattori I, H, MCP del complemento responsabili della SEU primitiva

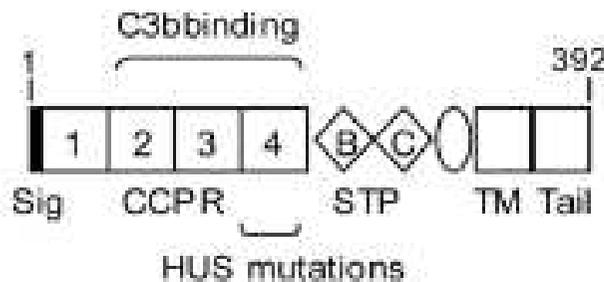
B. Factor H



C: Factor I



D: MCP



C-terminale
mediato da
acido sialico

Factor H e MCP: gene cromosoma 1: 1 q32

Recentemente descritte mutazioni Fattore B e C3

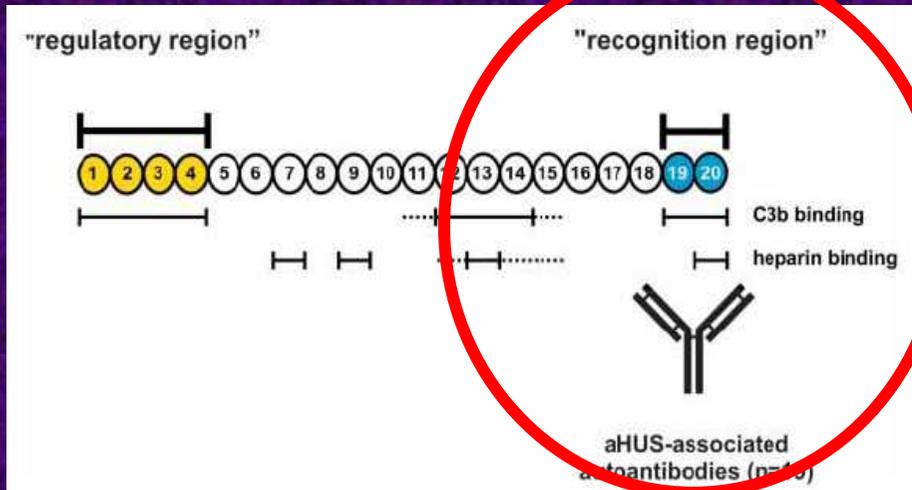
**Spesso le mutazioni in eterozigosi,
suggerendo la necessità
di un fattore scatenante (infettivo?)**

Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS)

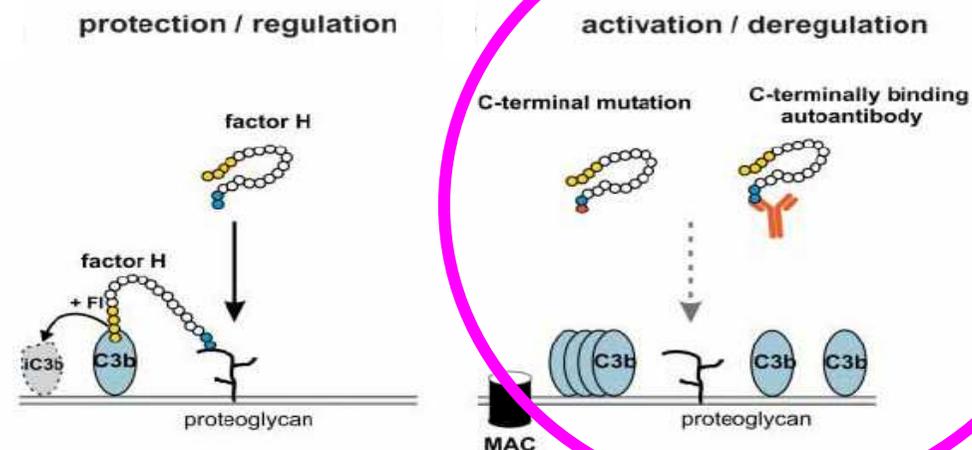
Christine Skerka¹; Mihály Józsi²; Peter F. Zipfel^{1,3}; Marie-Agnes Dragon-Durey⁴; Veronique Fremeaux-Bacchi⁴

¹Department of Infection Biology, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Jena, Germany; ²Junior Research Group Cellular Immunobiology, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Jena, Germany; ³Friedrich Schiller University, Jena, Germany; ⁴Department of Nephrology, Université Paris Descartes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker, Paris, France

Thromb Haemost 2009; 101: 227-232



Si associa a delezione dei geni codificanti per CFHR1/CFHR3



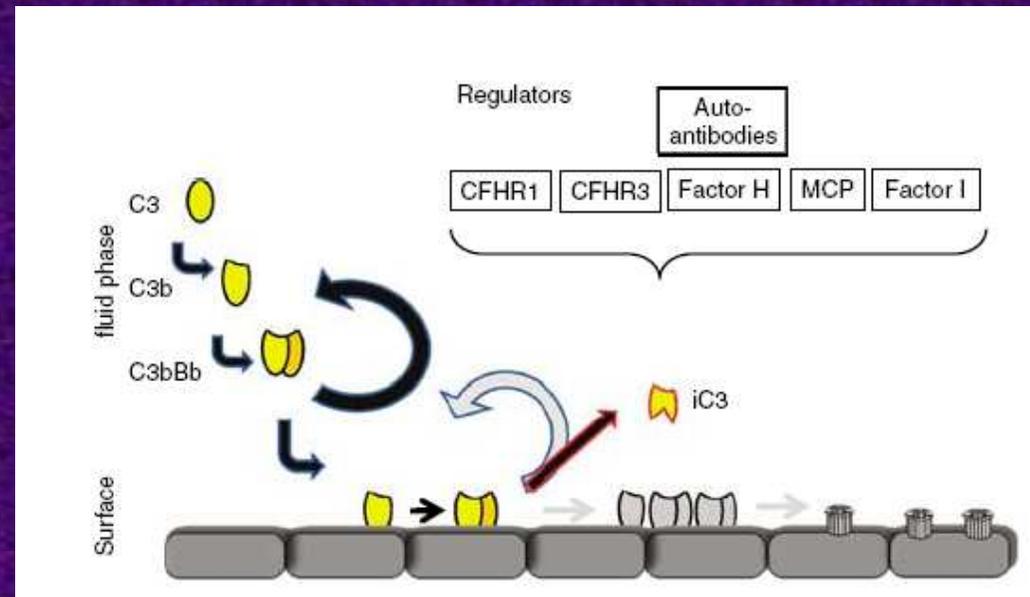
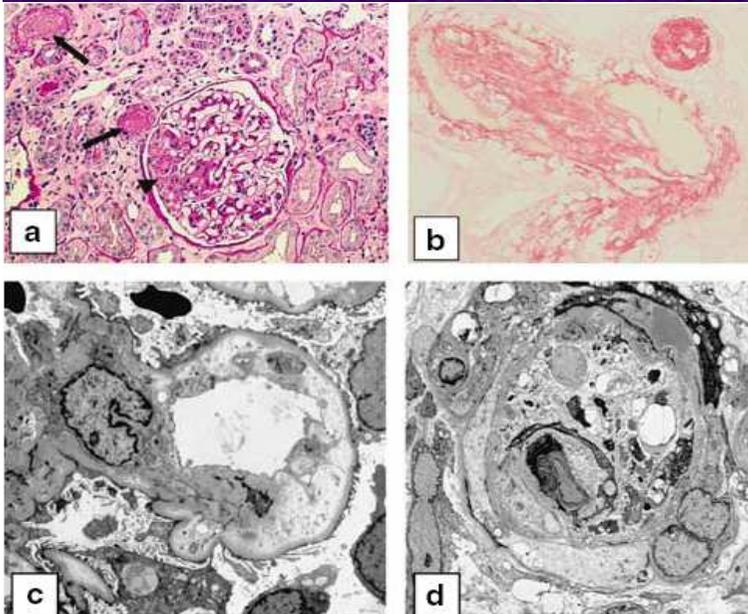
DEAP HUS

Ruolo di PE
Immunosoppressori
AntiCD20

Chronic course of a hemolytic uremic syndrome caused by a deficiency of factor H-related proteins (CFHR1 and CFHR3)

Michael J. Koziol^{1,4}, Peter F. Zipfel^{2,4}, Christine Skerka², Radovan Vasko¹, Elisabeth F. Gröne³, Gerhard A. Müller¹ and Frank Strutz¹

¹Department of Nephrology and Rheumatology, Georg-August-University Goettingen, Goettingen, Germany; ²Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans Knoell Institute, Department of Infection Biology and Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany and ³Department of Cellular and Molecular Pathology, German Cancer Research Institute, Heidelberg, Germany



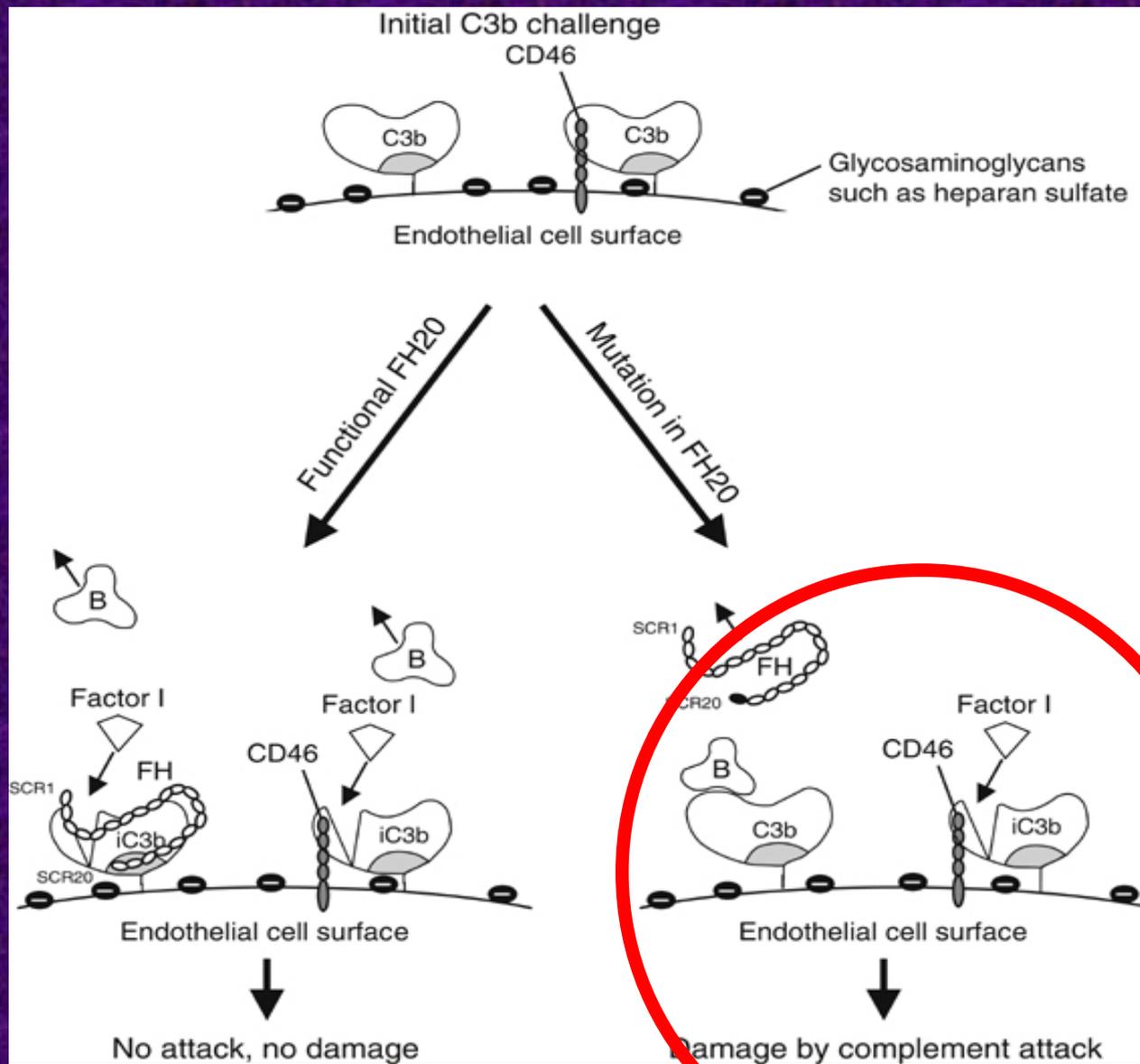
Delezione gene cromosoma 1, 1q32 (omozigosi)

CFHR1/CHFR3 cofattori per CF

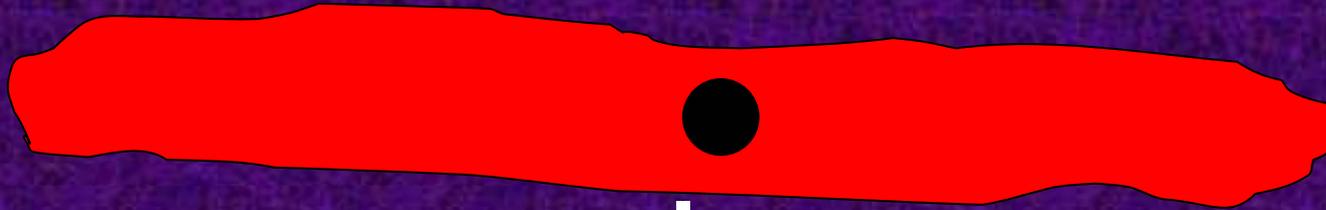
CHFR3 lega C3b

Delezione di CFHR1/CHFR3 sono in linkage disequilibrium con altri alleli in CFH e possono modificarne la trascrizione

Danno cellulare endoteliale da disordini genetici del Complemento



Danno da attivazione complemento



Liberazione di citochine,
Chemochine.
Integrine
↓ eNOS (antiaggregante)

Richiamo chemiotattico
di PMN e Monociti

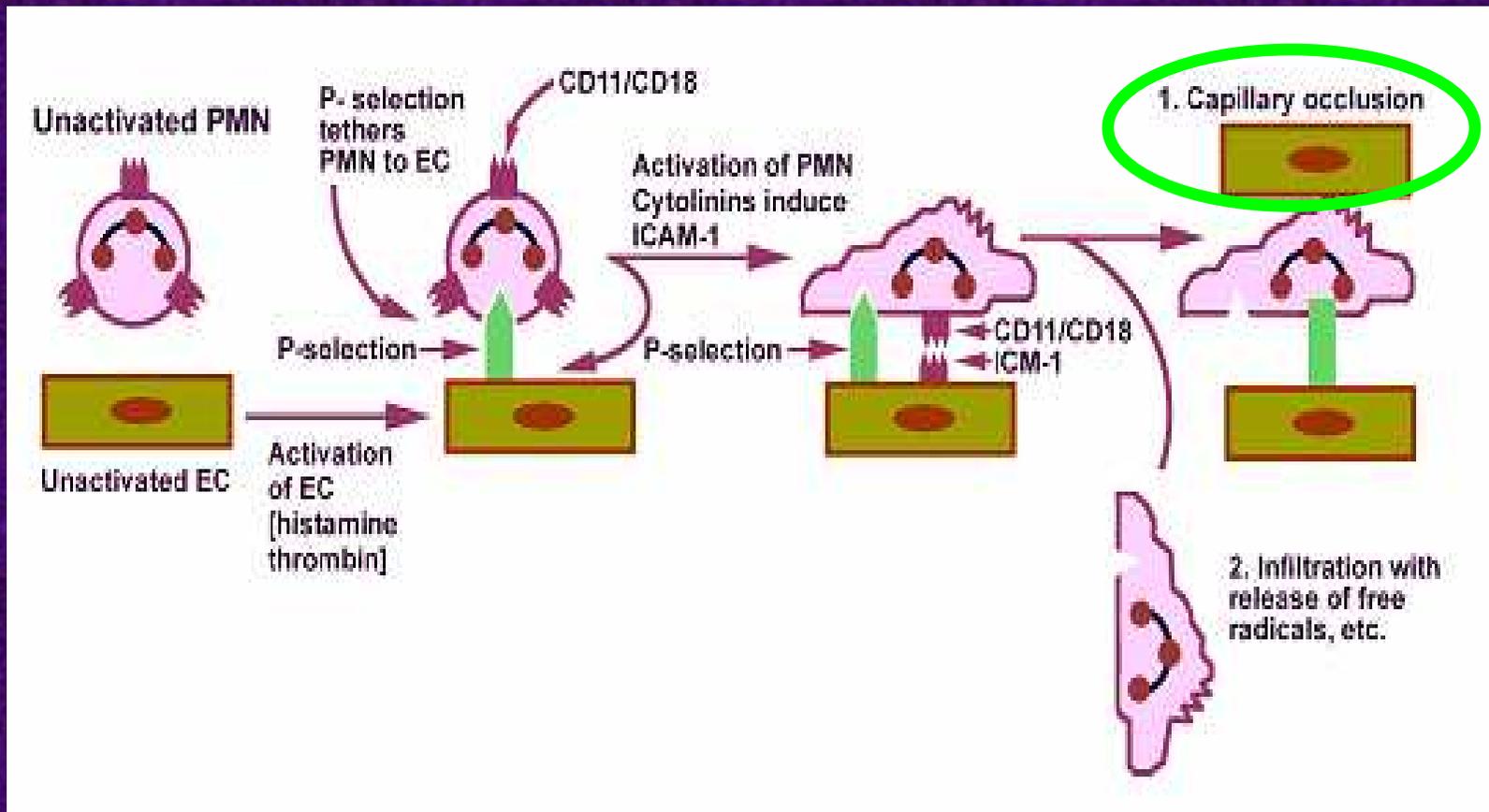
Flogosi,
Rigonfiamento cellulare
Attivazione MAC C5-C9

Apoptosi

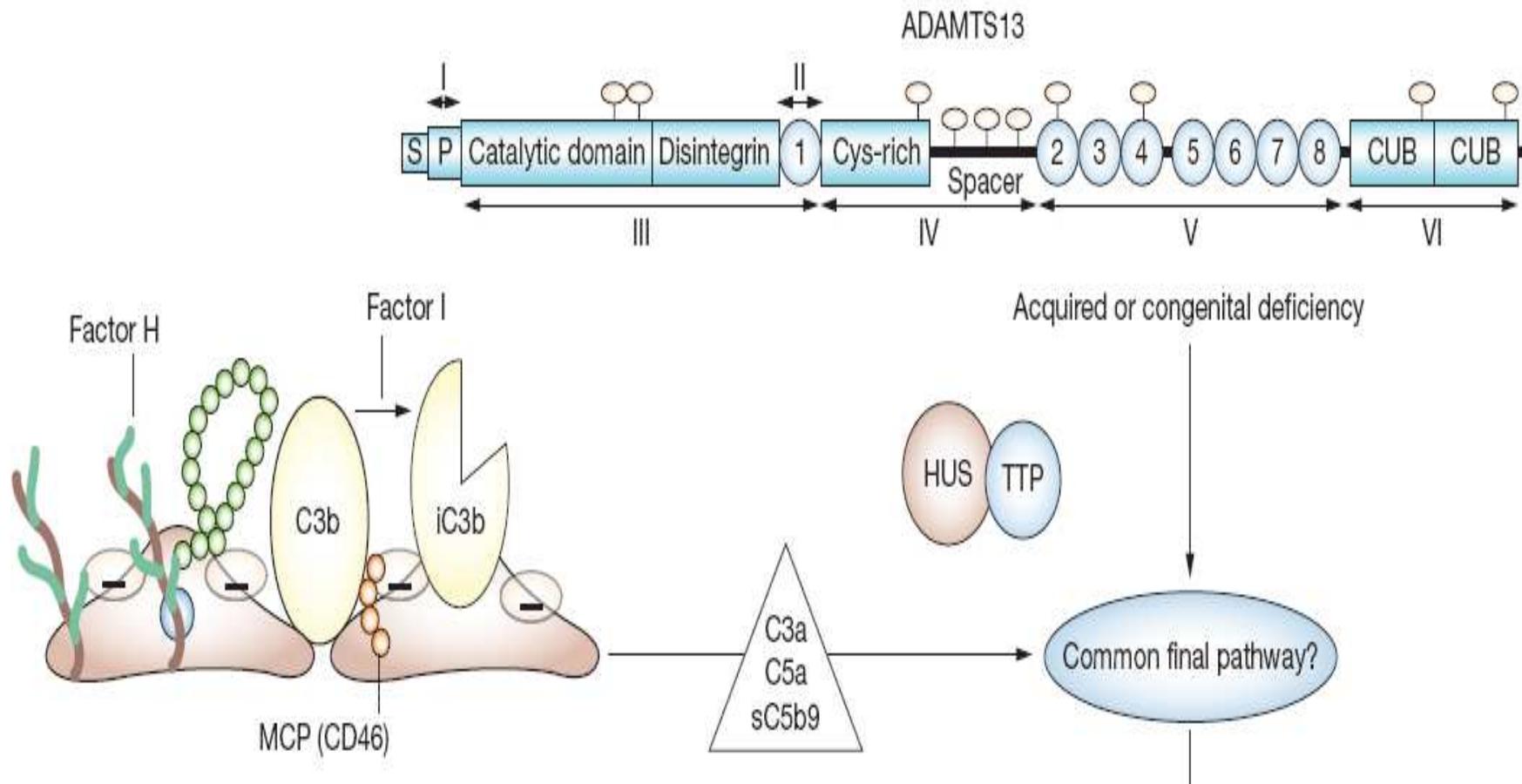
Necrosi

Denudamento membrana basale

Amplificazione del danno da infiltrazione di PMN con Burst ossidativo



Ruolo dell'ADAMTS 13 nella patogenesi della SEU



Cambiamenti delle forze di tensione parietale (Shear stress) determinano l'attacco di VWF (Ruolo della ADAMTS 13)

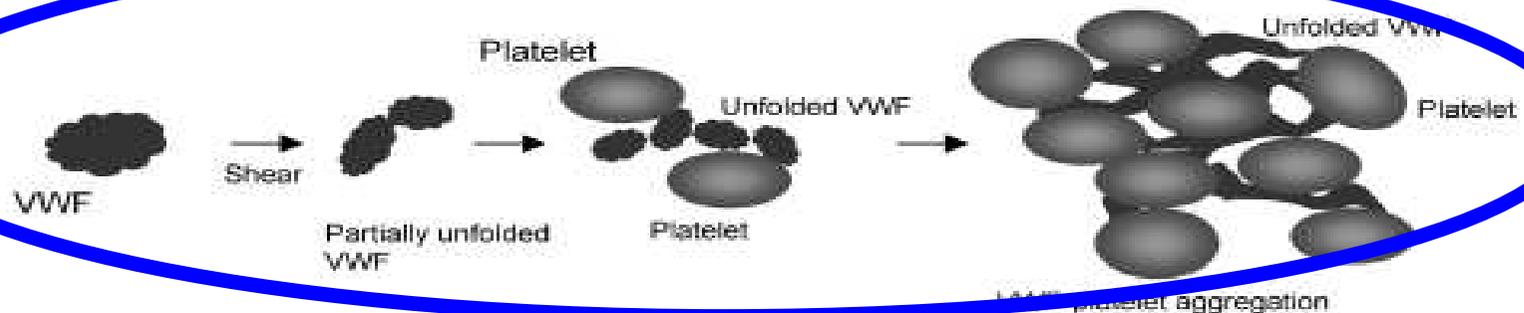
A. Injury to arterioles or capillaries: VWF attached to the vessel wall quickly unfolds under high shear to provide the substrate for platelet adhesion and aggregation.



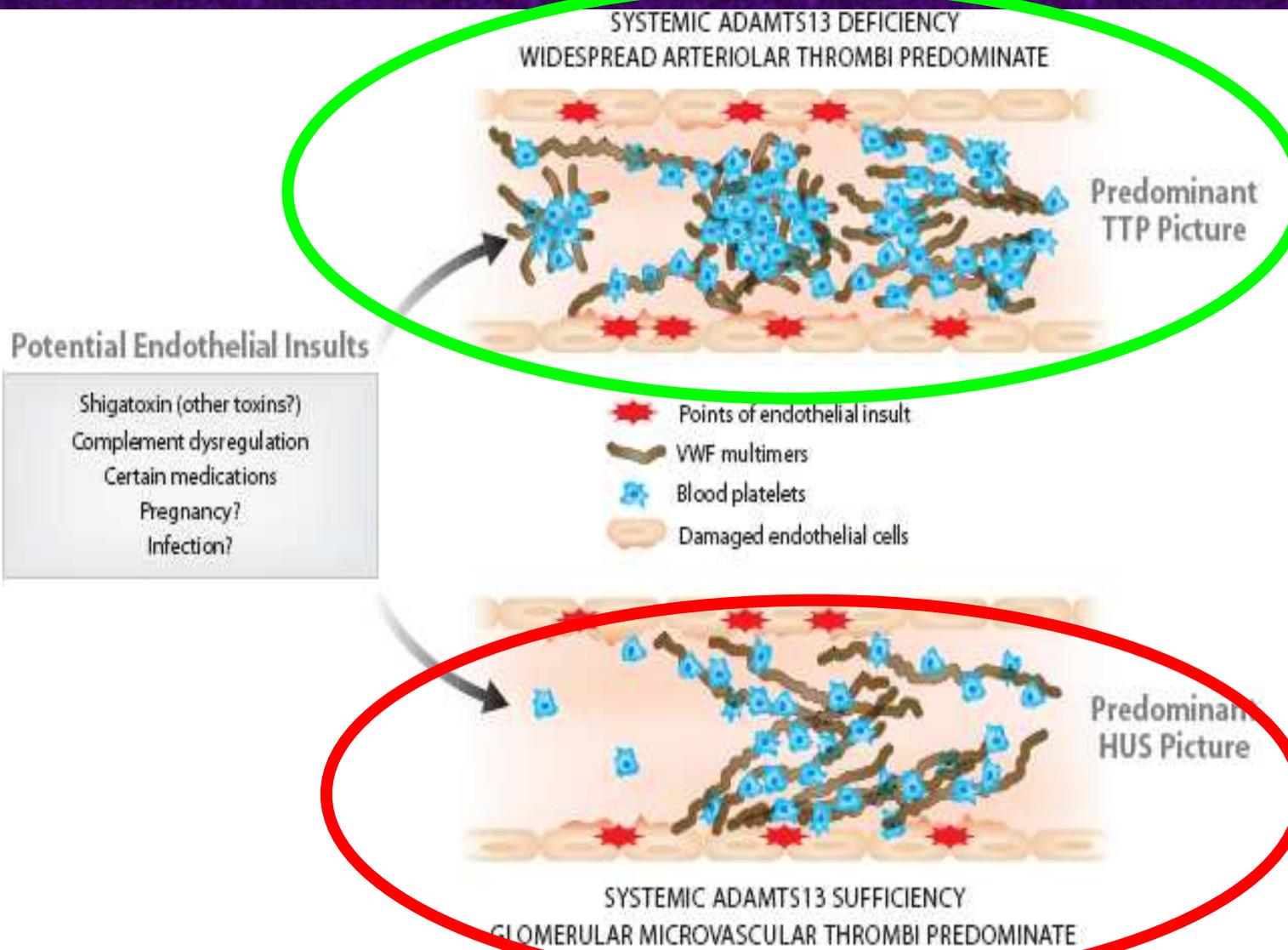
B. Normal circulation: Multimers become progressively smaller due to cleavage by ADAMTS13



C. TTP with ADAMTS13 deficiency: Large multimers are unfolded by shear stress, causing intravascular platelet aggregation and thrombosis

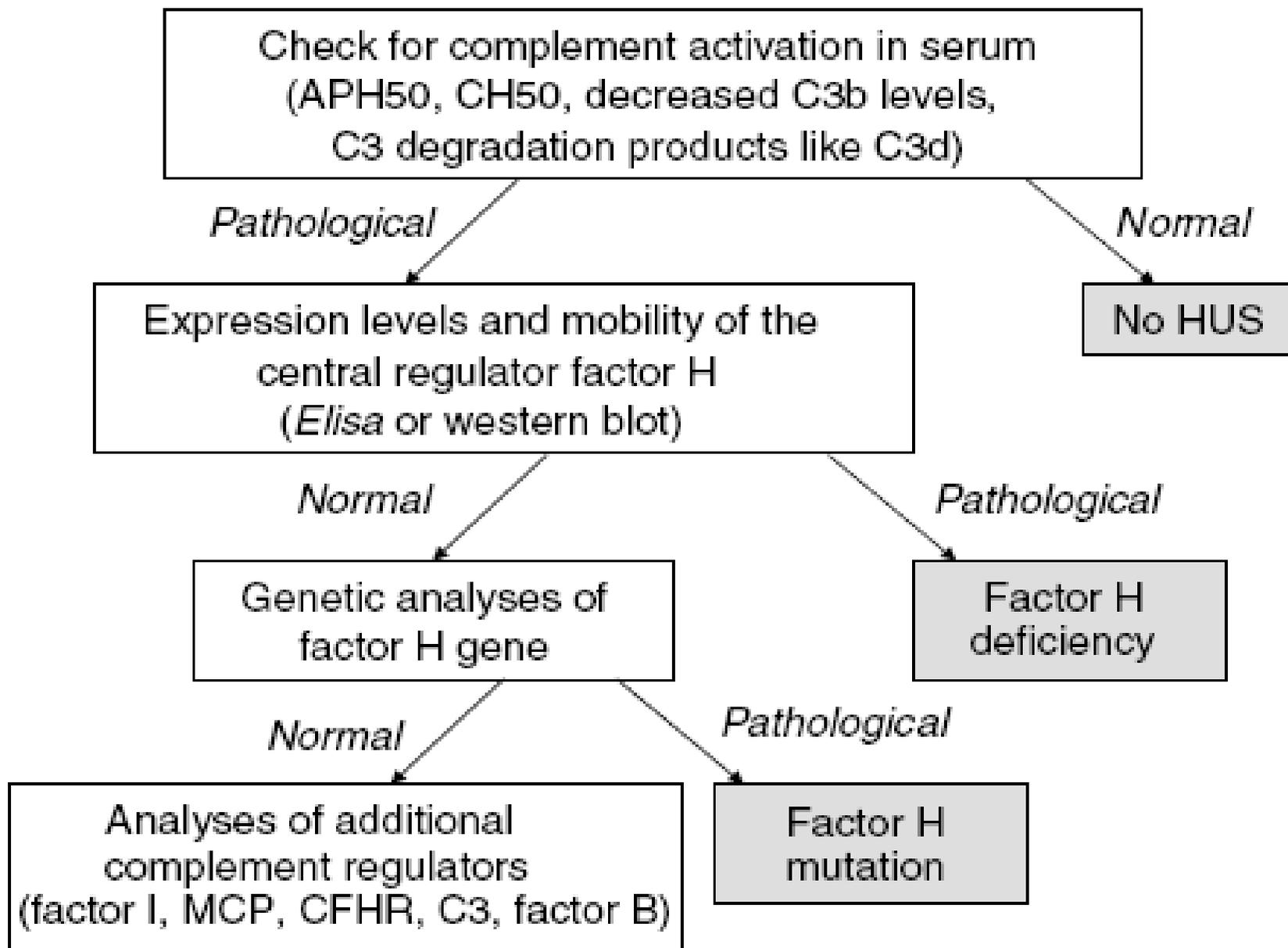


Differenze tra SEU e TTP



**In presenza di SEU, Diarrea negativa, o forme recidivanti
bisogna pensare a disordini congeniti del complemento o alla presenza di
Ab anti CFH**

Analyses of protein expression levels from plasma	CFH CFI CFB C3 CFHR1 CFHR3
Analyses of protein expression level from PBMC	MCP (CD46)
Analysis of autoantibodies	Anti-CFH
Genetic analyses of susceptibility genes	CFH CFI MCP (CFB) (C3) (CFHR1) (CFHR3)

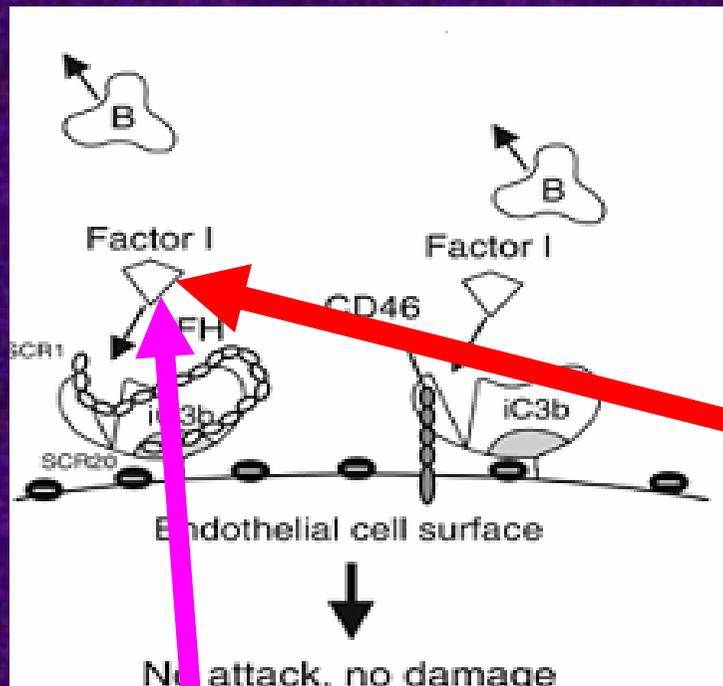


Similitudine tra SEU da pneumococco e SEU da difetto di Fattore H

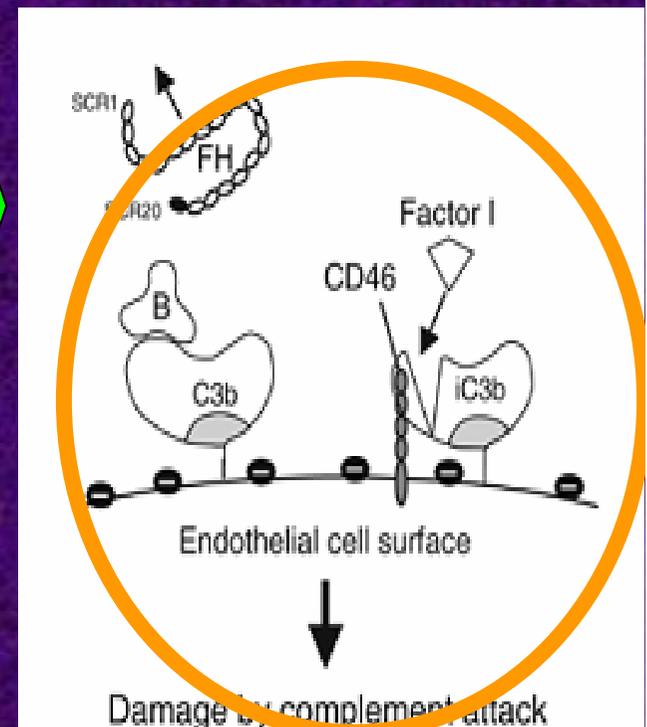
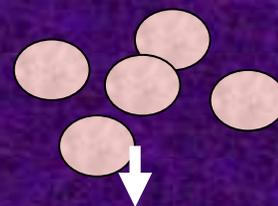
SA Johnson, CO Savage . ESPN 2009, OC004

Infezione da
Pneumococco

Produzione di
Neuraminidasi

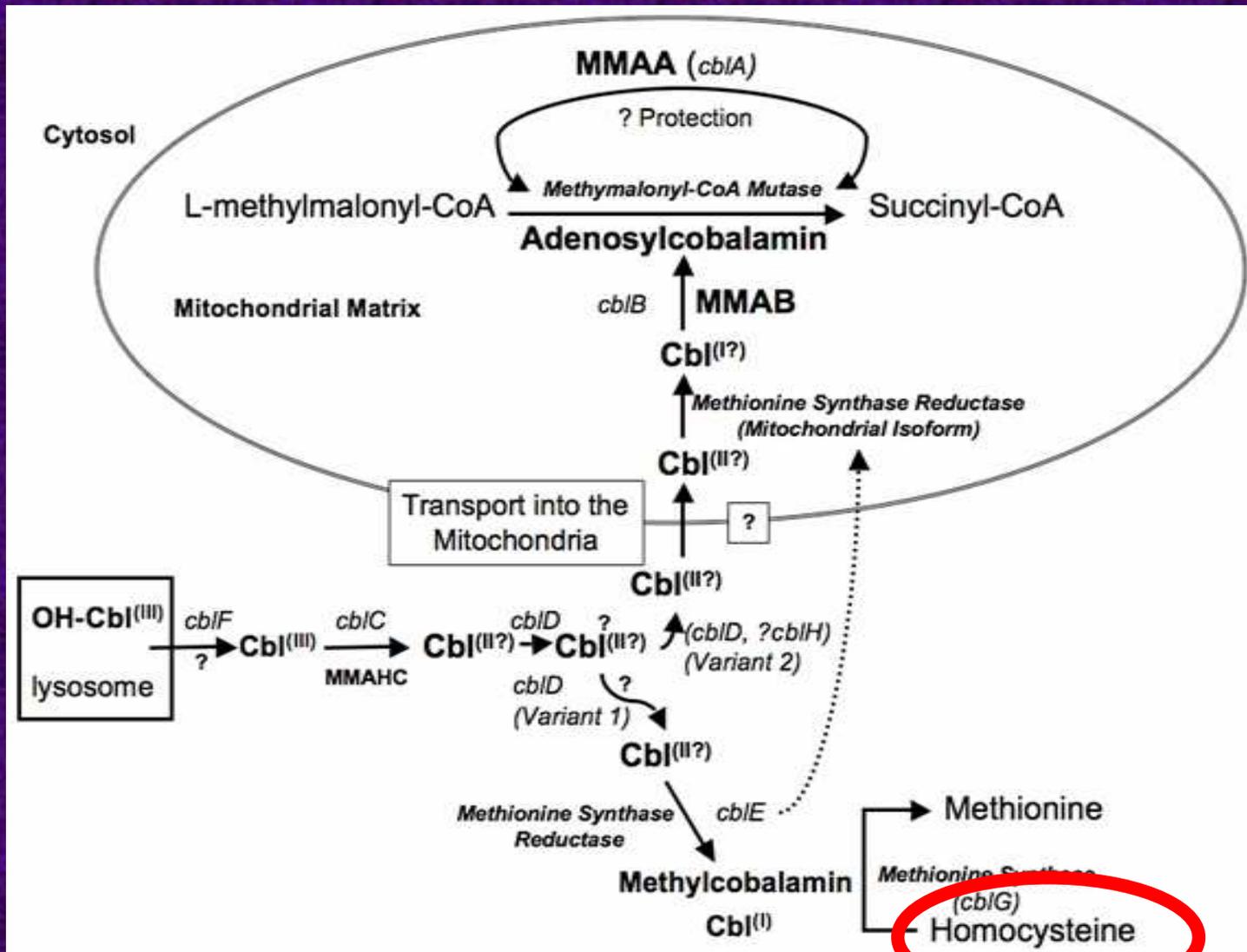


Il legame del CFH del C al FI è mediato dall'acido sialico



Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (*cb1C*) disorder

Ajay P. Sharma · Cheryl R. Greenberg ·
Asuri N. Prasad · Chitra Prasad



Cause primitive e secondarie di SEU/HTP

A classification

of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders

N Besbas¹, D Karpman², D Landau³, C Loirat⁴, W Proesmans⁵, G Remuzzi^{6,11}, G Rizzoni⁷, CM Taylor⁸, N Van de Kar⁹ and LB Zimmerhackl¹⁰ from the European Paediatric Research Group for HUS

Kidney International (2006) **70**, 423–431

Part 1: etiology advanced

- 1.i *Infection induced*
 - (a) Shiga and verocytotoxin (shiga-like toxin)-producing bacteria; enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*
 - (b) *Streptococcus pneumoniae*, neuraminidase, and T-antigen exposure
- 1.ii *Disorders of complement regulation,*
 - (a) Genetic disorders of complement regulation
 - (b) Acquired disorders of complement regulation, for example anti-FH antibody
- 1.iii *von Willebrand proteinase, ADAMTS13 deficiency*
 - (a) Genetic disorders of ADAMTS13
 - (b) Acquired von Willebrand proteinase deficiency; autoimmune, drug induced
- 1.iv *Defective cobalamine metabolism*
- 1.v *Quinine induced*

Part 2: Clinical associations: etiology unknown

- 2.i HIV
- 2.ii Malignancy, cancer chemotherapy and ionizing radiation
- 2.iii Calcineurin inhibitors and transplantation
- 2.iv Pregnancy, HELLP syndrome and oral contraceptive pill
- 2.v Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome
- 2.vi Glomerulopathy
- 2.vii Familial, not included in part 1
- 2.viii Unclassified

FH, factor H; HELLP, HEmolytic anemia, elevated Liver enzymes, and Low Platelets; HIV, human immunodeficiency virus; HUS, hemolytic uremic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

SEU in corso di malattie autoimmuni

LES e sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (APA) o Ab anti-endotelio, citotossici per cellule endoteliali.

Spesso sono co-fattori ad anomalie genetiche subliminari dei fattori di inattivazione del complemento: quando viene richiesto un maggiore controllo del complemento, in malattie da IC, si sviluppa SEU

Possibili autoAb contro HF1 o contro

Proteine di controllo del f. von Willebrand

SEU da farmaci
Ciclosporina, estrogeni, alfametildopa etc.....
Danno endoteliale diretto

La patogenesi è legata a disordini geneticamente determinati di inibitori dell'attivazione del complemento o Ab

Plasma

**Plasma
Feresi**

**Molecole
ricombinanti**

**Immuno
Depressori
Rituximab**

**Ab
Anti C5**

**Tx
Fegato/rene**

Terapie utilizzate in corso di SEU

Agenti

antitrombotici

- **Eparina**

Antiaggreganti

Piastrinici

- **aspirina**
- **dipiridamolo**
- **prostaciclina**

Dosaggio

- **10.000-20.000 U/die**

- **325-1500 mg/die**
- **400-600 mg/die**
- **4-20 ng/kg/die**

Risultato

- **rischi di sanguinamento**
- **non utile**
- **benefici non dimostrati**
- **benefici non dimostrati**

- **benefici sporadici, peggiorano diarrea e inducono ipotensione severa**

Terapie utilizzate in corso di SEU

Altri trattamenti

- **Gamma globuline**
- **Vitamina E**

Dosaggio

- **400 mg/kg/die**
- **1 g/m²/die**

Risultato

- **Migliora segni neurologici. Benefici a lungo termine non dimostrati.**
- **Segnalazioni di migliore prognosi renale nei bambini; benefici non provati in studi controllati**

Terapie utilizzate in corso di SEU

Plasma

- **infusione**

plasmaferesi

Dosaggio

- **30-40 ml/kg/die all'attacco quindi 10-20 ml/kg/die fino a 2 giorni dopo la remissione**

- **1-2 volumi plasma/die**

Risultato

- **Trial multicentrico nel bambino: non beneficio rilevabile in Stx SEU**

- **SEU atipiche e tutte le forme con interessamento neurologico: utile**

Mortalità da 50 a 25%

- **Non benefici rispetto all'infusione, utile in casi anurici**

Razionale di plasma o PE in forme genetiche: somministrare fattori di inibizione dell'attivazione del Complemento

Casi estremi: nefrectomia bilaterale per limitare l'anemia ed il consumo piastrinico microangiopatico (Remuzzi)

Uso di antibiotici intestinali in SEU

In paesi sviluppati:

non antibiotici contro E.Coli O157:H7: aumentano il rischio di SEU x 17 per danno mucosa intestinale che facilita l'assorbimento della Stx, liberata in massiva quantità dall'antibiotico.

(recente meta-analisi JAMA 2002: antibiotici non aumentano il rischio)

In paesi sottosviluppati:

sì antibiotici perché l'agente patogeno più frequente è Shigella Dissenteriae (scopo: ridurre durata di diarrea e batteriemia spesso mortale)

Nuova possibilità terapeutiche in corso di SEU da Stx-Coli

- ◆ **adsorbimento ed inattivazione delle Stx nell'intestino con SYNORB-pk (oligosaccaridi sintetici simili al recettore per Stx - Gb3):
NO beneficio**

Trachtman et al JAMA 2003;290:1337-1344

Moderne e future possibilità terapeutiche in corso di SEU

- ◆ **Infusione EV di oligosaccaridi sintetici simili a Gb3: STARFISH**
- ◆ **In maiali: Ab anti-tossina Stx**
- ◆ **Blocco della trombina con lepirudin in cani**
- ◆ **Vaccinazione contro VTEC**

Al momento: La pastorizzazione dei cibi è efficace come misura preventiva

Moderne e future possibilità terapeutiche in corso di SEU

Futuro:

Pexelizumab ed Eculizumab : MoAb umanizzati contro il C5
(utili nell'emoglobinuria parossistica notturna e come
prevenzione nella coronaroplastica)

Forme solubili di CR1 recettore del
complemento che agisce come inibitore di
C3/C5 convertasi (CR1 TP10)

(utili nella cardiochirurgia per inibire il
complemento)

Futuro:in forme associate a difetto di HF1:
isolamento del fattore e somministrazione o terapia genica

Trapianto di rene

(Transplantation 2003)

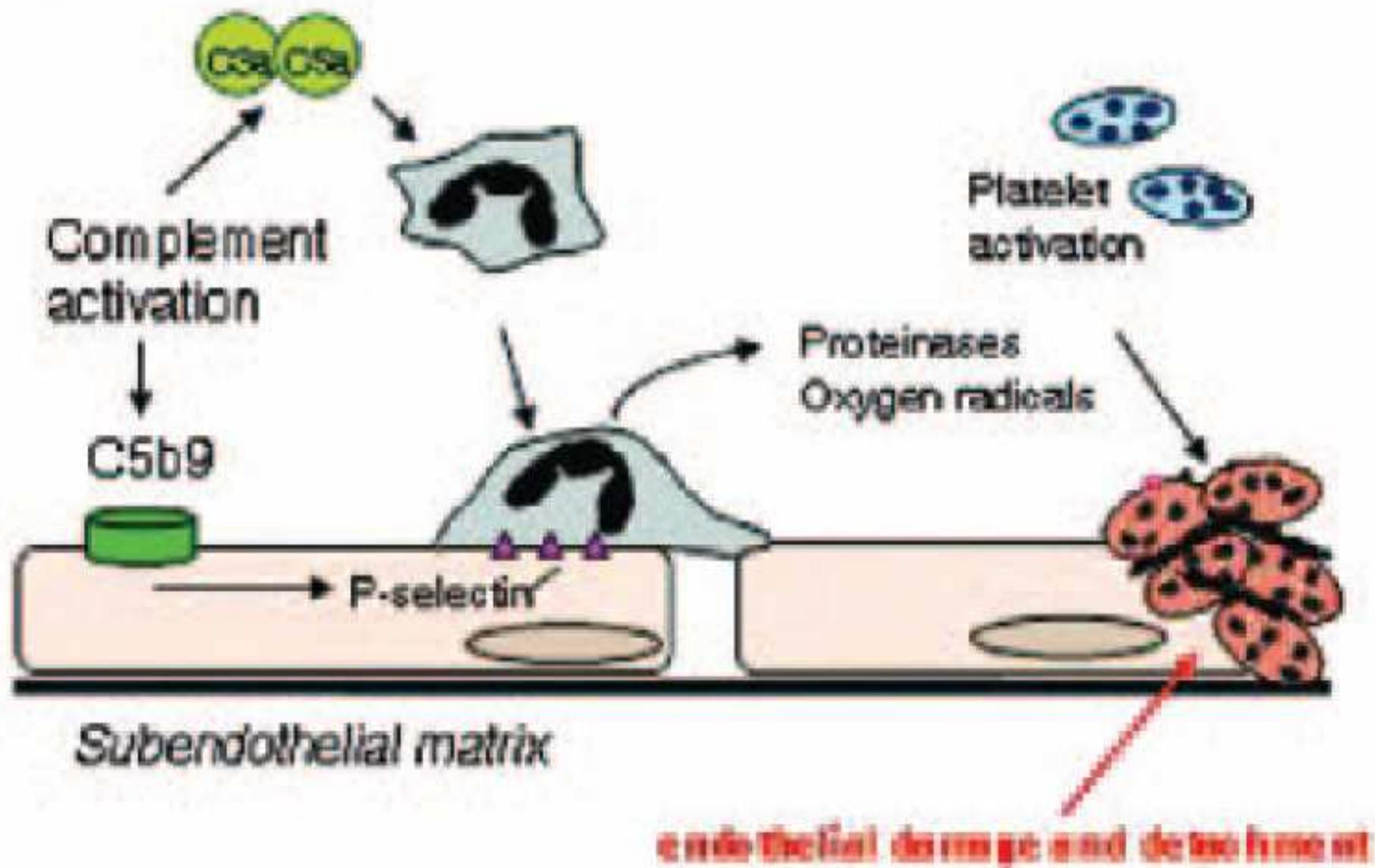
- ▣ 35 pazienti con HUS in dialisi con 50 Tx
- ▣ 18 bambini : 6% recidive
- ▣ 17 adulti 59% recidive
- ▣ Uso precoce di CyA aumenta il rischio
- ▣ Incidenza di rigetto acuto aumentata rispetto ai controlli
RR 1.88 bambini ed 1.52 adulti
- Sopravvivenza ad un anno del solo 29% negli adulti ,
mentre i bambini erano simili ai controlli.
- Non tx da vivente
- Problematico il ritrapianto

Trapianto combinato

di rene e fegato ([Remuzzi, Lancet 2002](#))

- Nei pazienti con mutazione di HF 1, di origine epatica, è stato tentato il trapianto doppio, però il fegato risulta più esposto al danno immunologico correlato ad una attivazione incontrollata del complemento
- Caso 1: rigetto umorale acuto del fegato manifestato al 26° giorno , necessitante un secondo trapianto di fegato, OK.
- Caso 2: primary non-function del graft con ipoperfusione da ipotensione improvvisa dopo declampaggio e severo danno da ischemia/riperfusione : depositi di C nel fegato da difetto di HF1. MOF e decesso.

D



shear stress

lume vasale

VTEC

ULvWF

Fattore genetico:
deficit di proteasi
ADAMTS 13

ADAMTS

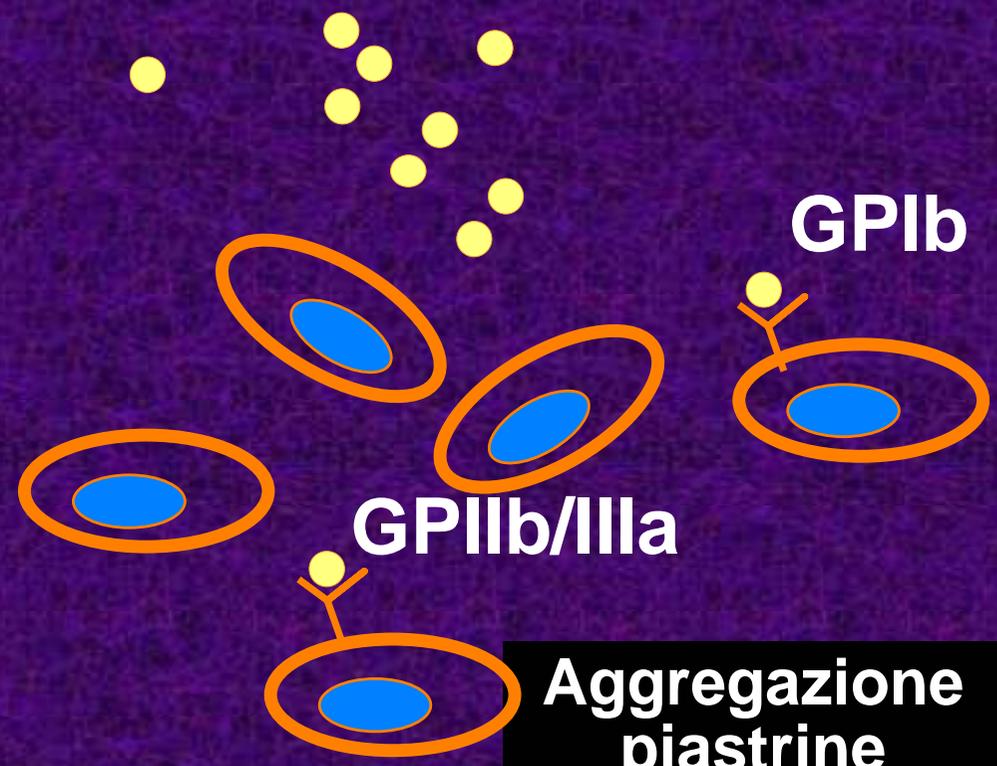
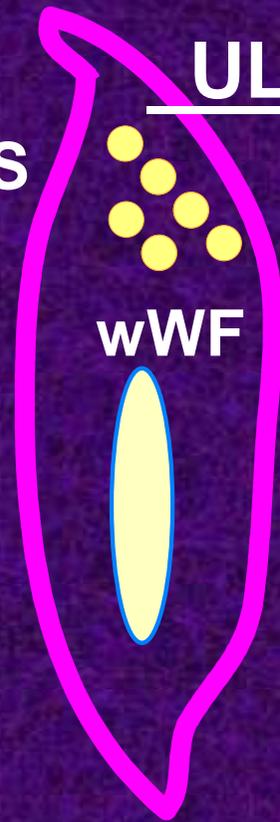
wWF

endotelio

GPIb

GPIIb/IIIa

Aggregazione
piastrine



Patogenesi del danno endoteliale da Stx-E.Coli

Effetti mediati da attivazione di NF- κ B

Adesione di PMN ad endotelio,
transmigrazione PMN, infiammazione,
trombosi microvascolare.

SEU Shiga-toxic associated

- ◆ più frequente nei bambini (6/100mila bambini;
0.5/100mila adulti)
- ◆ 1-2 anni massima incidenza
- ◆ stagionale (aprile - ottobre)
- ◆ Stx-VTEC 62% nelle feci
- ◆ decesso 3-5 %

Esito a lungo termine (meta-analisi di 49 studi):

12% in dialisi o deceduti

25% con GFR <80 ml/min

SEU associate a S.dissenteriae: batteriemia, shock, CID, necrosi corticale acuta e 30% IRC)

Microangiopatia trombotica

da difetto di clivaggio del vWF

- Difetto di metabolismo ed attivazione del fattore di von Willebrand (vWF) (Metalloproteasi di clivaggio del FFW: ADAMTS 13).
- Persistenza di multimeri eccessivamente larghi del wWF che si legano a piastrine.
- SEU familiari, acquisite idiopatiche, associate a gravidanza, a SLE
- Genetica: mutazioni gene ADAMTS 13
- Acquisita: autoanticorpi anti ADAMTS 13
- PE può essere utile

SEU da cause metaboliche

- **Errori del metabolismo intracellulare della cobalamina**
- **aciduria di acido metilmalonico**
- **iperomocisteinemia**

Caratteristica l'anemia megaloglastica e la risposta al trattamento con vit B12 e folati

Elementi laboratoristi di diagnosi

- ◆ Isolamento di E.Coli produttore Stx nelle feci e Ab anti Stx nel siero.
- ◆ **anemia emolitica da microtrauma (test di Coombs negativo) schistocitosi, aptoglobina ridotta, LDH aumentata, bilirubina indiretta aumentata, emoglobinuria**
- ◆ **trombocitopenia**
- ◆ **leucocitosi neutrofila (aumento elastasi)**
- ◆ **FDP aumentati, t. di reptilase allungato (fibrinolisi) non CID (CID in SEU da setticemia o nelle forme gravidiche)**

SEU ereditaria e ricorrente

- ◆ **trasmissione autosomica dominante o recessiva**
- ◆ **prognosi spesso negativa**
- ◆ **consumo minimo di C3 spesso non rilevabile (deficit di fattore H)**
- ◆ **squilibri di produzione di vWF con prevalenza di ULvWF macromolecolari pro aggreganti**

Aspetti clinici e laboratoristici di bambini con o senza diarrea (D+, D-) e adulti affetti da SEU(da Milford e Schieppati)

	Bambini D+	Bambini D-	Adulti
<u>Follow-up breve</u>			
- casi studiati	282	16	50
- stagionalità nessuno	prim/estate	nessuno	
- rapporto M/F	1:1.2	2.2:1	1:1
- forme secondarie	0	0	23
- dialisi breve periodo (60%)	175 (62%)	3 (19%)	30
- deceduti	15 (6.2%)	3 (19%)	7 (14%)
<u>Follow-up 1 anno</u>			
- casi studiati	182	11	43
- ipertensione/ insufficienza renale (32%)	19 (10%)	2 (20%)	14

Trapianto di rene da difetto di MCP

- ▣ **Esito favorevole: poiché la maggior espressione di MCP è nell'endotelio renale, trapiantando un rene sano si risolve gran parte del problema.**
- ▣ **Ottimi risultati nei pochi casi trapiantati**

SEU in età pediatrica nella Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

▣ n° casi	45
▣ età (3 mesi - 10 anni)	60% < 18 mesi
▣ sesso M/F	0.7
▣ D+	82%
▣ Leucocitosi (> 10.000)	73%
▣ Piastrinopenia (<50.000)	87%
▣ necessità di dialisi all'esordio	70%
▣ GFR normale all'esordio	4%
▣ ipertensione	48%
▣ infusioni di plasma	95%
▣ plasmaferesi	13%

Prognosi nella casistica della Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

▫ esito con regressione completa	74%
▫ esito con proteinuria >0.5 gr/die	4%
▫ esito in IRC	13%
▫ SEU ricorrente	8%

Microangiopatia trombotica da agenti infettivi
Streptococcus pneumoniae
produttore di neuraminidasi

- ❖ la neuraminidasi batterica scopre
l'Ag di Thomsen-Friedenreich
espresso in globuli rossi, piastrine ed endotelio
- ❖ Produzione di IgM anti-Thomsen-Friedenreich
- ❖ SEU gravissima, sindrome respiratoria acuta,
interessamento neurologico, coma
- ❖ Mortalità nel 50% dei casi

SEU atipica

Microangiopatia Trombotica senza diarrea non da Verotossina /Shiga-like toxin

- 5-10% di tutte le forme di SEU
- A tutte le età, ma soprattutto in adulti
- 2 casi /milione abitanti/anno
- non stagionale
- sporadica o familiare
- fattori scatenanti vari.

SEU Atipica:

- **associata ad agenti infettivi vari:
virus (HIV), batteri e sepsi**
- **da immunocomplessi**
- **da farmaci**
- **da anomalie metaboliche**

Microangiopatia trombotica associata a gravidanza

- Si può sviluppare come complicanza di pre-eclampsia, talora con interessamento epatico (HELLP sindrome): in genere scompare dopo il parto
- Può comparire nel post-parto (entro 3 mesi) : esito severo con mortalità nel 50% , IRC ed ipertensione

Microangiopatia trombotica da farmaci

danno endoteliale diretto, ↑ TxA2

- mitomicina, cisplatino, daunorubicina, ARA-C
- ciclosporina (5-15%), tacrolimus (1%)
- ticlopidina ed antiaggreganti piastrinici
- chinidina

Microangiopatia trombotica familiare

- Rappresentano il 3% dei casi
- Forme autosomiche dominanti e recessive
- Recessive:

Esordio in età pediatrica.

Prognosi severa: mortalità nel 60%.

Recidiva frequente.

Autosomiche:

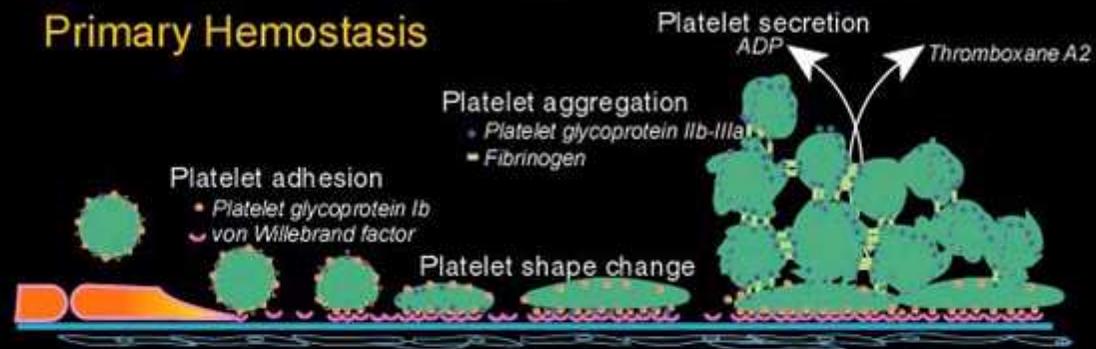
Esordio in età adulta

Prognosi severa : mortalità fino al 90%

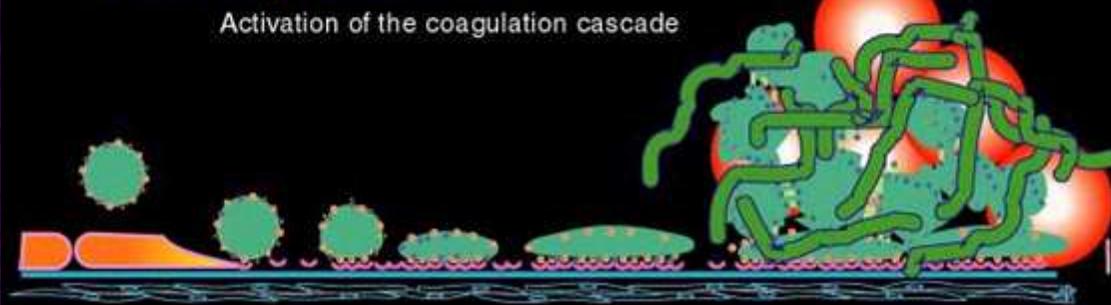
Condizionamento genetico vario

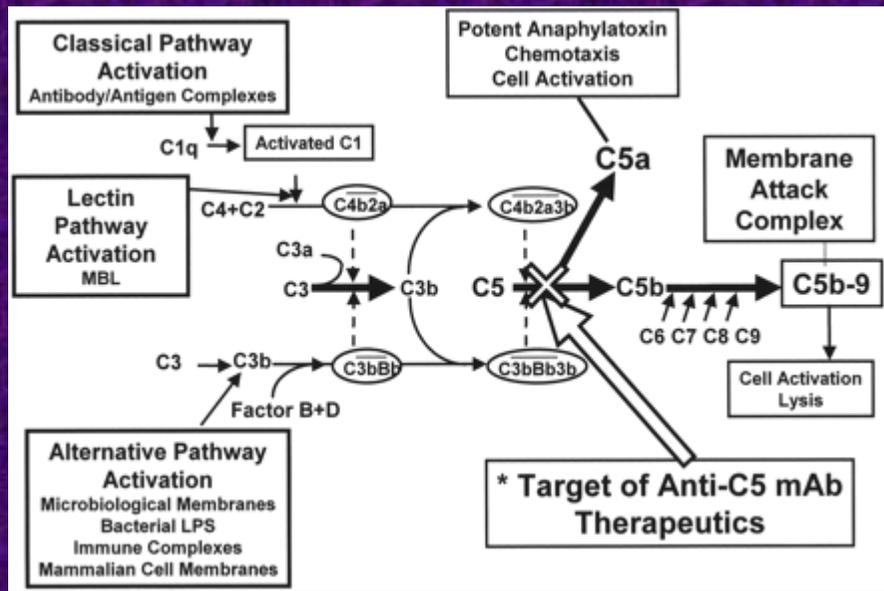
Formation of a Hemostatic Plug

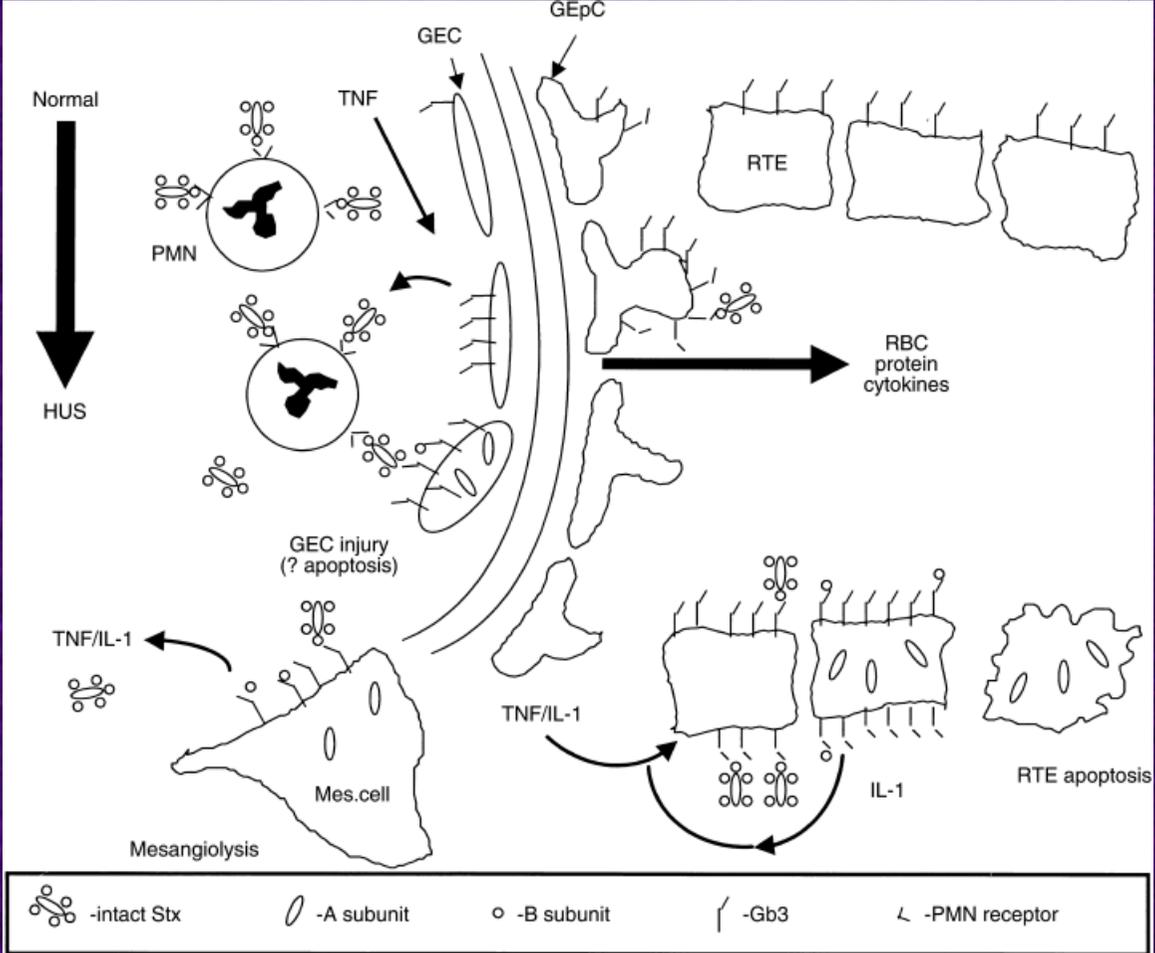
Primary Hemostasis

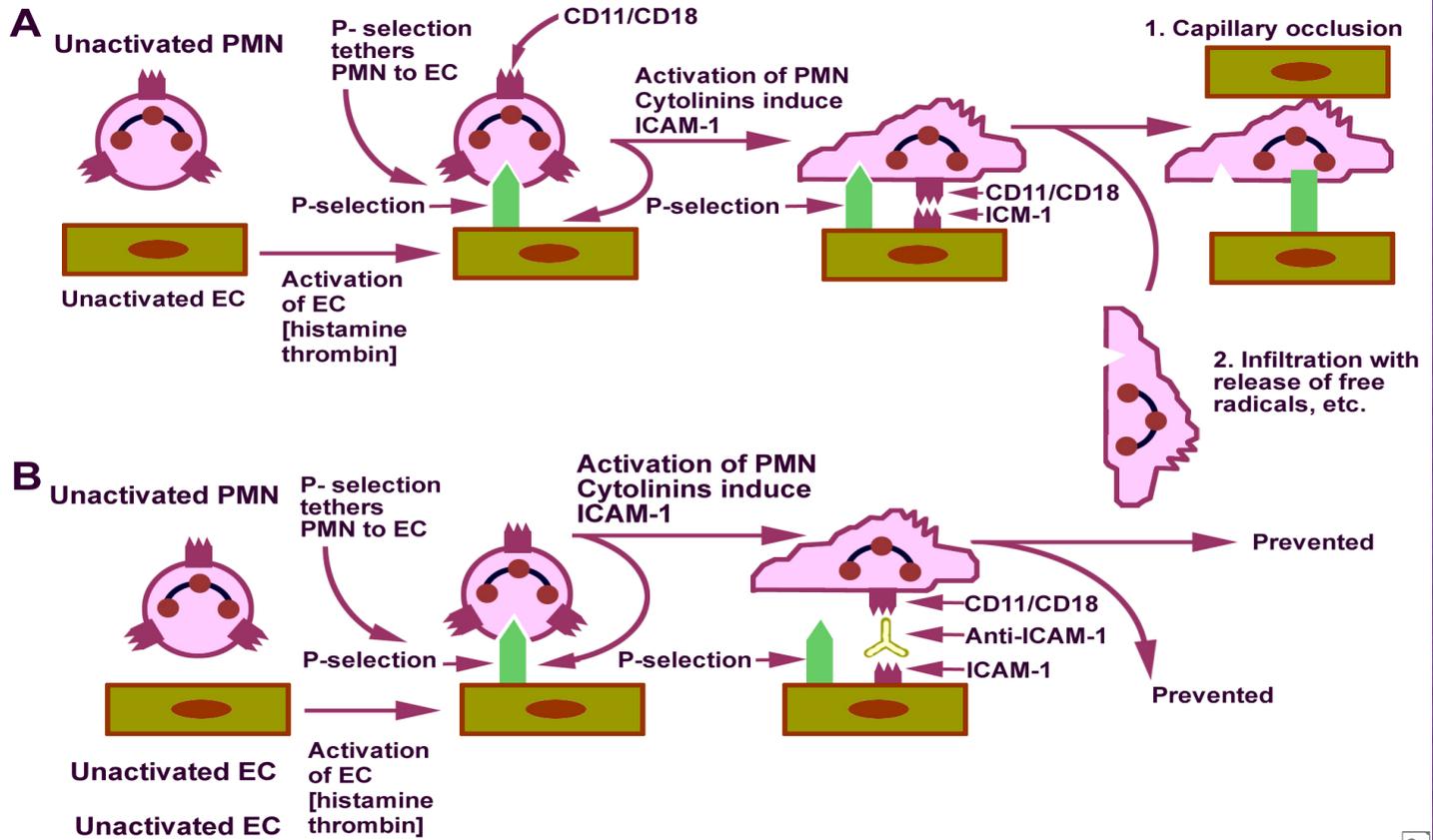


Secondary Hemostasis

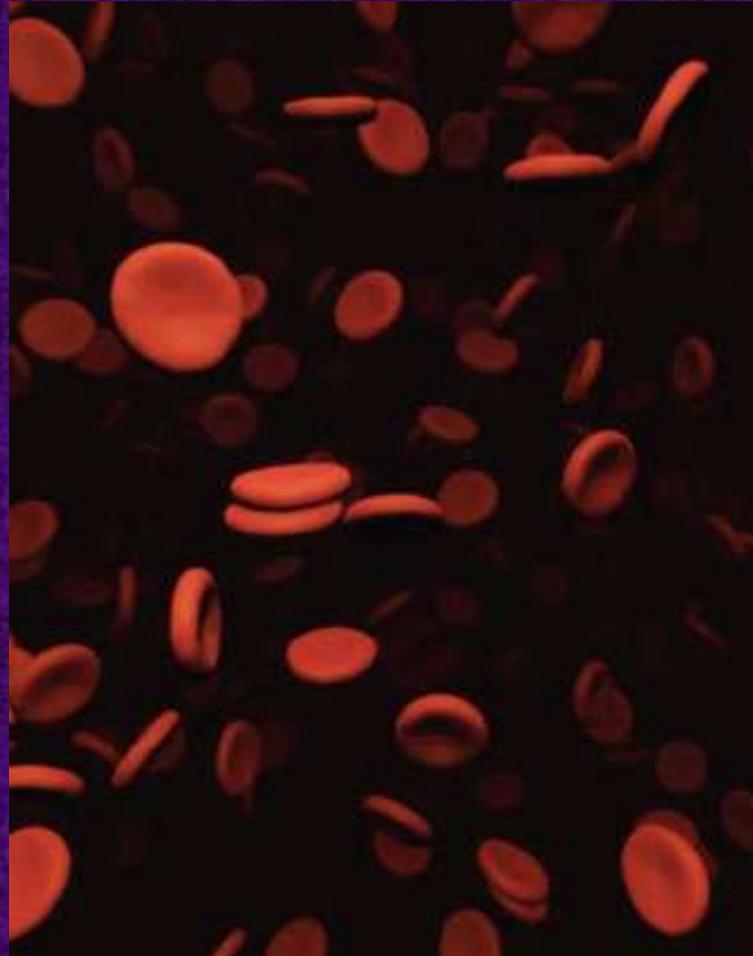


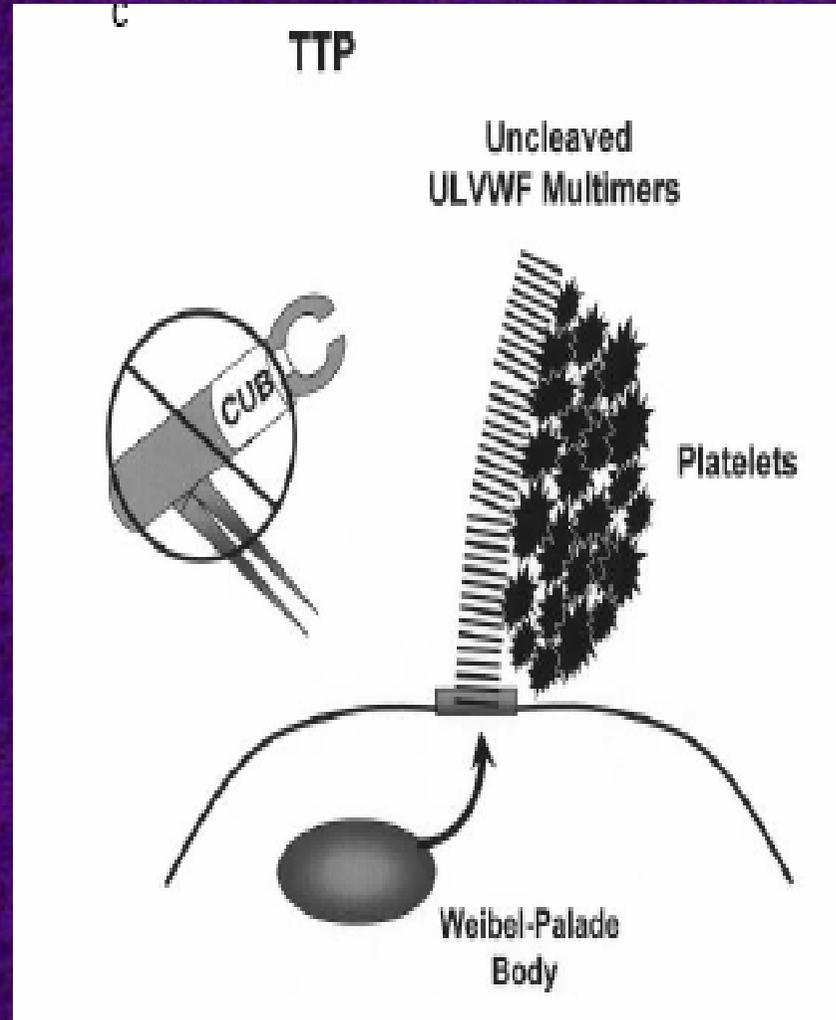
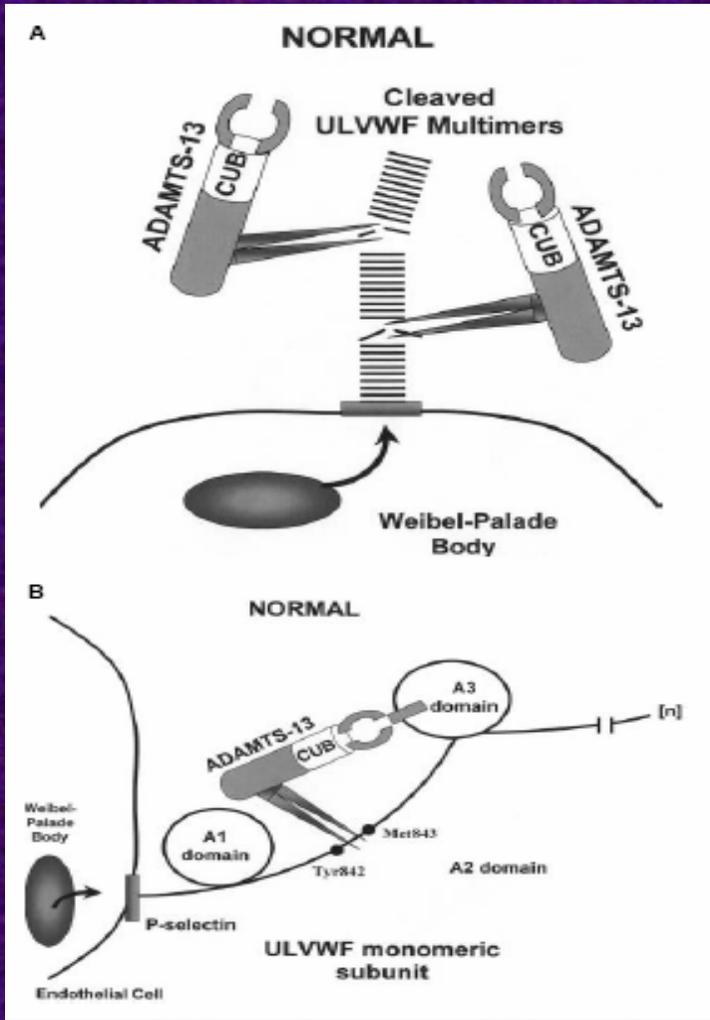


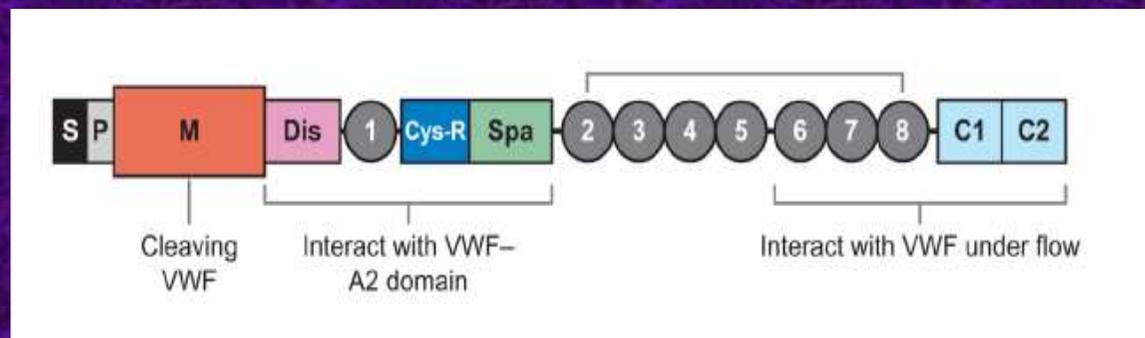
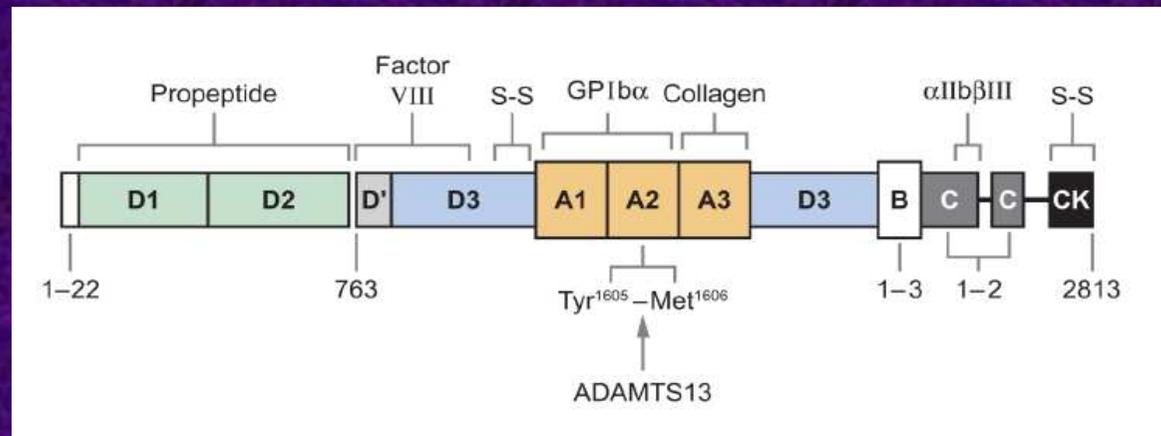




Da ácido s







SEU atipica

Microangiopatia Trombotica senza diarrea non da Verotossina /Shiga-like toxin

- 5-10% di tutte le forme di SEU
- A tutte le età, ma soprattutto in adulti
- 2 casi /milione abitanti/anno
- non stagionale
- sporadica o familiare
- fattori scatenanti vari.

SEU Atipica:

- **associata ad agenti infettivi vari:
virus (HIV), batteri e sepsi**
- **da immunocomplessi**
- **da farmaci**
- **da anomalie metaboliche**

Microangiopatia trombotica associata a gravidanza

- Si può sviluppare come complicanza di pre-eclampsia, talora con interessamento epatico (HELLP sindrome): in genere scompare dopo il parto
- Può comparire nel post-parto (entro 3 mesi) : esito severo con mortalità nel 50% , IRC ed ipertensione

Microangiopatia trombotica da farmaci

danno endoteliale diretto, ↑ TxA2

- mitomicina, cisplatino, daunorubicina, ARA-C
- ciclosporina (5-15%), tacrolimus (1%)
- ticlopidina ed antiaggreganti piastrinici
- chinidina

Microangiopatia trombotica familiare

- Rappresentano il 3% dei casi
- Forme autosomiche dominanti e recessive
- Recessive:

Esordio in età pediatrica.

Prognosi severa: mortalità nel 60%.

Recidiva frequente.

Autosomiche:

Esordio in età adulta

Prognosi severa : mortalità fino al 90%

Condizionamento genetico vario

Nefrologia Dialisi e Trapianto Ospedale Regina Margherita Torino



