

La patogenesi delle malattie associate a infezione da STEC per individuare precocemente, monitorare e gestire i pazienti con infezione da STEC e a rischio di sviluppare SEU

Alessandra Gianviti¹, Maurizio Brigotti², Gianluigi Ardissino³, Andrea Pasini⁴

¹*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

²*Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna*

³*Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

⁴*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Policlinico di Sant’Orsola, Bologna*

Sommario

Meccanismi molecolari della Sindrome Emolitico Uremica.....	2
Shiga tossine	3
Struttura.....	3
Meccanismo d’azione	3
Recettori glicolipidici delle cellule bersaglio	4
Ruolo nell’attivazione del sistema del complemento	4
Tossiemia precoce.....	5
Tossiemia tardiva	7
Formazione di aggregati leucociti-piastrine	7
Formazione di microvescicole.....	7
Targeting delle cellule endoteliali glomerulari	9
Targeting cerebrale.....	11
La Sindrome Emolitico Uremica tipica.....	12
Fisiopatologia.....	13
Fase prodromica	14
Fase della SEU conclamata	15
Cosa fare all’arrivo del paziente:.....	16
Diagnosi differenziale:	18
Terapia.....	18

Infusioni di cristalloidi	19
Dialisi	19
Trasfusioni.....	19
Diuretici	19
Inibitori del complemento	20
Eparina.....	20
Antipertensivi	20
Antibiotici	20
Evoluzione della fase acuta	21
Outcome della SEU nel breve e medio termine.....	21
Outcome della SEU	21
Indicatori prognostici nella fase acuta.....	22
Outcome nel lungo termine	23
Outcome renale	23
Outcome delle complicanze extrarenali.....	25
Coinvolgimento del SNC.....	25
Coinvolgimento gastro-intestinale (GI).....	25
Diabete mellito.....	26
Complicanze cardiovascolari.....	26
Rischio di recidiva dopo trapianto renale.....	26
Follow-up	27
Messaggi pratici al pediatra.....	27

Meccanismi molecolari della Sindrome Emolitico Uremica

La sindrome emolitico uremica (SEU) tipica è una patologia secondaria a infezione da *Escherichia coli* produttori di Shiga tossine (STEC) che si manifesta dopo una fase intestinale prodromica caratterizzata da diarrea acquosa ed ematica. Il segno distintivo della SEU è la presenza di lesioni trombotiche del microcircolo (microangiopatia trombotica, MAT) confinate a pochi organi, in particolare nel rene, nel tratto gastrointestinale e nel cervello. La lesione dell'endotelio del microcircolo di questi organi è considerata l'evento causale fondamentale e imprescindibile per lo sviluppo della SEU, infatti, le cellule bersaglio di questi organi esprimono recettori glicolipidici per le Shiga

tossine (STx). Il ruolo di queste potenti esotossine batteriche nello sviluppo della SEU è ben definito e dimostrato da osservazioni sui pazienti e da risultati ottenuti in vitro sia a livello cellulare che molecolare.

Gli STEC sono agenti patogeni complessi in grado di interagire intimamente con la mucosa intestinale alterandone le capacità di assorbimento causando perciò diarrea acquosa. La diarrea ematica è invece il risultato dell'azione delle STx sulle cellule endoteliali intestinali, mentre il passaggio delle tossine in circolo e il loro complesso viaggio fino agli organi bersaglio (rene e cervello) rappresenta il punto fondamentale della patogenesi della SEU. La SEU è caratterizzata da una triade: insufficienza renale acuta, riduzione del numero di piastrine (trombocitopenia) e anemia emolitica microangiopatica. Di questo si parlerà in modo più esteso nel modulo successivo.

Shiga tossine

Struttura

Le STx sono una famiglia di tossine batteriche dalla classica struttura AB₅ condivisa da altre esotossine pur con meccanismo d'azione differente. Si caratterizzano infatti per la presenza di una subunità A (32 kDa) dotata di attività enzimatica e legata non covalentemente ad un pentamero di subunità B (7,7 kDa per monomero). La famiglia si compone di due tipi principali denominati Shiga tossina 1 (Stx1) e Shiga tossina 2 (Stx2) e numerosi sottotipi. Solo alcuni di questi sono stati isolati da STEC implicati in condizioni patologiche di rilievo nell'uomo: Stx1a (diarrea emorragica e raramente SEU); Stx2a, Stx2d attivabile da muco e Stx2c (diarrea emorragica e SEU). Studi epidemiologici hanno dimostrato che gli STEC che producono il sottotipo Stx2a sono più frequentemente associati allo sviluppo di SEU.

Meccanismo d'azione

La subunità A delle Shiga tossine è un proenzima che viene scisso da proteasi in due frammenti (A1 e A2) legati tra di loro da un ponte disolfuro. La riduzione del ponte disolfuro all'interno della cellula permette al frammento A1 di esprimere l'attività enzimatica e di colpire i bersagli intracellulari: ribosomi e DNA. L'attività enzimatica è simile a quella di alcuni enzimi di riparazione del DNA che rimuovono basi azotate normali perché non correttamente appaiate

(mismatch repair). Le Shiga tossine invece agiscono su acidi nucleici normali rimuovendo la base azotata adenina (una sola) dall'RNA maggiore dei ribosomi e (diverse) dal DNA nucleare determinando rispettivamente l'inibizione irreversibile della sintesi proteica e la formazione di siti apurinici nella cromatina.

Recettori glicolipidici delle cellule bersaglio

Un concetto fondamentale in grado di spiegare perché queste potenti tossine causano danni in organi specifici è quello di tossicità recettore-dipendente. I pentameri di subunità B dei sottotipi Stx1a e Stx2a mostrano una capacità di legame specifica per il globotriaosilceramide (Gb3Cer), un glicosfingolipide neutro. Gli stessi sottotipi interagiscono anche con il globotetraosilceramide (Gb4Cer) anche se con affinità minore. Nell'uomo durante la SEU diversi organi possono essere coinvolti, ma è noto che oltre all'apparato gastrointestinale, rene e cervello sono quelli preferenzialmente colpiti. Questo è un punto importante perché ogni spiegazione sulla patogenesi della sindrome deve tener conto dell'azione mirata delle Stx su cellule bersaglio che esprimono il recettore Gb3Cer. L'espressione specifica di questo recettore sull'endotelio del microcircolo di intestino, rene (cellule del mesangio, podociti, epitelio glomerulare e dei tubuli renali) e cervello spiega il targeting dell'intestino nella colite emorragica e di rene e cervello nella SEU nelle infezioni umane da STEC.

Ruolo nell'attivazione del sistema del complemento

La Stx2 ha un ruolo ben definito nell'attivare una delle armi battericide più potenti dell'immunità innata: il sistema del complemento. Le tossine attivano la più primordiale via alternativa del complemento in fase fluida, infatti nel sangue dei pazienti si osserva la presenza di fattori del complemento attivati. L'attivazione indiscriminata e impropria del complemento potrebbe danneggiare direttamente le cellule eucariotiche piuttosto che i batteri, perciò sono presenti regolatori negativi del complemento, come il fattore H, che, legandosi alla membrana delle cellule dell'ospite, ne inducono la protezione. Oltre ad attivare il complemento, la Stx2 interagisce con il fattore H bloccando la regolazione negativa del complemento e impedendo di fatto l'effetto

protettivo.

Inevitabilmente quando il complemento è attivato si ha la scissione ordinata e gerarchica dei singoli componenti e si generano frammenti pro-infiammatori. Ad esempio, C3a e C5a possono indurre il rilascio di istamina dai mastociti, interagire con monociti e macrofagi stimolandoli a rilasciare citochine pro-infiammatorie o, insieme ad altri fattori attivati del complemento, determinare l'attivazione delle piastrine innescando perciò il processo microtrombotico.

Tossiemia precoce

Gli STEC non sono invasivi e rimangono confinati nell'intestino dove producono le Stx. Nonostante l'intestino umano sia privo o, per altri autori, abbia una quantità bassissima di recettori Gb3Cer, le tossine riescono ad oltrepassare la mucosa intestinale mediante diversi meccanismi: passaggio attraverso le giunzioni strette tra le cellule epiteliali intestinali che sono state allentate dall'intima adesione degli STEC o dalla migrazione infiammatoria dei granulociti neutrofili o per macropinocitosi actina-mediata ad opera degli stessi enterociti. Dopo il passaggio attraverso la mucosa intestinale, le tossine raggiungono la lamina propria del colon dove possono interagire con le cellule endoteliali del microcircolo. Le lesioni istopatologiche che ne derivano sono severe: edema della mucosa e della sottomucosa, aree emorragiche e necrotiche, MAT. Una volta saturati i recettori del microcircolo intestinale, le tossine guadagnano il letto vascolare e sono avviate verso gli organi bersaglio. Nella fase più precoce della tossiemia si osservano concentrazioni di tossina più basse, valutate mediante ELISA o tossicità del siero per cellule in coltura, rispetto a quelle osservabili con gli stessi metodi durante la tossiemia tardiva. La tossiemia precoce è infatti dominata dall'interazione delle Stx con diverse cellule circolanti: monociti, granulociti neutrofili, eritrociti e piastrine. Queste cellule, ad eccezione dei granulociti neutrofili, esprimono lo stesso recettore delle cellule bersaglio (Gb3Cer) anche se con lipoforme diverse. I granulociti neutrofili invece sono peculiari in quanto, pur legando specificamente le tossine, mancano del corredo enzimatico necessario per sintetizzare i glicosfingolipidi recettoriali (Gb3Cer e Gb4Cer). In realtà i granulociti neutrofili

non vengono colpiti dalle Stx, piuttosto sono essi stessi, appartenendo al sistema di difesa che fa capo all'immunità innata, a riconoscere molecole batteriche pericolose come la subunità A delle tossine. I granulociti neutrofili utilizzano il recettore proteico TLR4 (Toll-like receptor 4) per legare specificamente la subunità A delle Stx. Il pattern recettoriale delle cellule circolanti è ulteriormente complicato dal fatto che monociti e piastrine esprimono simultaneamente Gb3Cer e TLR4. I TLRs fanno parte di un sofisticato sistema di riconoscimento per molecole appartenenti ad agenti patogeni di origine diversa denominato PRR (pattern recognition receptors). Il legame delle Stx ad ognuna di queste cellule circolanti ha effetti diretti ed indiretti sulla patogenesi della SEU. Il legame alle piastrine stimola la loro aggregazione e aumenta la capacità di legare il fibrinogeno concorrendo alla formazione di microtrombi, d'altro canto lo stesso legame sembra avere un ruolo diretto nella rimozione delle piastrine da parte del sistema reticolo-endoteliale concorrendo alla trombocitopenia. I monociti sono attivati dalle Stx e rispondono rilasciando citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF- α) che, se da un lato concorrono allo stato infiammatorio del paziente, dall'altro hanno il ruolo non meno importante di agire sulle cellule endoteliali bersaglio stimolandole ad aumentare l'espressione del recettore Gb3Cer. Gli eritrociti possono essere direttamente danneggiati dalle Stx mediante un'azione mediata dal complemento e questo può concorrere all'emolisi intravasale che si osserva nel paziente.

È interessante notare che vi sono fattori solubili nel sangue umano in grado di modulare l'attività tossica delle Stx. Nel siero umano è presente una pentrassina nota come componente P dell'amiloide (HuSAP, serum amyloid P component) che lega specificamente e avidamente la Stx2, ma non la Stx1, impedendole di interagire con il recettore Gb3Cer, quindi bloccando di fatto la sua attività tossica. Questo appare paradossale alla luce del fatto che Stx2 è chiaramente associata al rischio di sviluppare SEU durante le infezioni da STEC, mentre il ruolo di Stx1 appare assai limitato. In realtà, HuSAP non blocca l'interazione di Stx2 con il TLR4, anzi la stimola, indicando come il legame alle cellule circolanti e il ruolo di questo recettore siano fondamentali nello sviluppo

della SEU.

Sono note da molto tempo le forme solubili di alcuni recettori dell'immunità innata. Ad esempio, la forma solubile del TLR4 viene liberata per prevenire l'attivazione eccessiva di monociti e macrofagi da parte del lipopolisaccaride batterico riconosciuto dal TLR4 di membrana. La Stx2 interagisce con la forma solubile del TLR4 permettendo alla tossina di sfuggire alla regolazione negativa indotta da HuSAP. Quindi la forma solubile del TLR4 funge da regolatore positivo dell'azione tossica della Stx2.

Tossiemia tardiva

Formazione di aggregati leucociti-piastrine

La prima conseguenza generale di queste interazioni multiple delle Stx con le cellule circolanti è l'attivazione delle cellule circolanti seguita dalla formazione in circolo di aggregati piastrine-monociti e piastrine-neutrofili, come osservato nei pazienti e in modelli sperimentali in vitro. In condizioni normali piastrine e leucociti non interagiscono in circolo, perciò, la formazione di questi aggregati nel sangue dei pazienti infettati da STEC può giocare un ruolo importante nella formazione di microtrombi.

Formazione di microvescicole

La seconda e più rilevante conseguenza è la formazione di vescicole extracellulari contenenti Stx da parte delle cellule circolanti. Questo rappresenta il punto cruciale della patogenesi della SEU. Le vescicole extracellulari coinvolte nello sviluppo della SEU sono state ampiamente caratterizzate: mostrano forma rotondeggiante con diametro di circa 1 μm e alloggiano le tossine al loro interno e sulla superficie. In condizioni fisiologiche le vescicole extracellulari giocano un ruolo importante nella comunicazione cellulare essendo implicate nel trasferimento di molecole solubili (proteine, RNA, lipidi) e recettori da una cellula all'altra. La classificazione delle vescicole extracellulari in microvescicole ed esosomi si basa sul meccanismo di formazione, sulla struttura e sulle dimensioni. Le microvescicole si formano dalla membrana plasmatica per gemmazione e sono di dimensioni maggiori (100 nm -1 μm) rispetto agli esosomi. Questi sono più piccoli (30-100 nm) e derivano per gemmazione all'interno di endosomi o di corpi multivescicolari

intracellulari. Successivamente la fusione dei corpi multivescicolari con la membrana plasmatica rilascia il loro contenuto esosomiale all'esterno della cellula. Sulla base di queste caratteristiche le vescicole extracellulari implicate nello sviluppo della SEU sono le microvescicole.

In condizioni fisiologiche l'efficienza delle cellule circolanti nel generare microvescicole dipende dalle loro dimensioni, dal loro numero e dalla loro emivita in circolo. Benché nel sangue dei pazienti prevalgano le microvescicole di derivazione piastrinica, la Stx2 sembra stimolare il rilascio basale di microvescicole di tutte le cellule circolanti senza modificare selettivamente la capacità di rilascio di una singola cellula.

Le microvescicole coinvolte nello sviluppo della SEU, oltre a racchiudere ed esporre Stx2, contengono anche altri fattori patogenetici: componenti attivati del sistema del complemento (C3 e C9) e fattore tissutale. Il ruolo di questi fattori di patogenicità aggiuntivi sembra decisivo nell'indurre lesioni alle cellule bersaglio mediate dal complemento e per l'attivazione della via estrinseca della coagulazione. Non è ancora noto il patotipo delle microvescicole patogene in grado di scatenare la transizione tra diarrea emorragica e sindrome emolitico uremica nei pazienti infettati da STEC. Per patotipo si intende quella combinazione perfetta per espressione, quantità e localizzazione nella microvescicola dei fattori di patogenicità necessari per determinare l'evento patologico. In molti casi una malattia si manifesta solo grazie alla complessa interazione di molti fattori, ne deriva che la condizione patologica non si determina se uno dei fattori viene meno o se la loro interazione viene impedita. Perciò la combinazione nella microvescicola dei fattori indispensabili allo sviluppo della SEU (patotipo) e la loro interazione con le cellule bersaglio giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della SEU.

È interessante notare che nella fase tossiemica tardiva si assiste ad una progressiva riduzione della quantità di tossine sulle cellule circolanti che costituisce un vero e proprio reservoir di tossine pronte ad essere rilasciate. Ad esempio, nel sangue del 60% dei pazienti infettati da STEC, ma non affetti dalla SEU, la Stx2 associata ai granulociti neutrofili è pari a circa a 10^{-9} M (misurato in citofluorimetria), mentre la massima concentrazione di Stx2

rilasciata a livello ematico è circa 10^{-10} - 10^{-11} M (misurata con ELISA).

Teoricamente, il rilascio può avvenire per (i) interazione diretta delle cellule circolanti con le cellule bersaglio, come dimostrato in vitro per il granulocita neutrofilo durante la migrazione infiammatoria; (ii) rilascio di tossina libera che però può essere catturata da HuSAP presente nel plasma a concentrazioni elevate (10^{-7} M); (iii) liberazione di tossina associata a TLR4 solubile, quest'ultimo presente però a basse concentrazioni; (iv) liberazione di tossina associata a microvescicole.

Studi clinici su pazienti con infezione da STEC durante la fase prodromica intestinale hanno dimostrato che in coloro che sviluppano SEU (15%) si osserva in circolo la forma particolata della Stx2, cioè la formazione di microvescicole contenenti la tossina. La tempistica è assai stringente poiché le microvescicole contenenti tossina emergono nel sangue di questi pazienti il giorno prima dello sviluppo della SEU. Benché la concentrazione di Stx2 associata a microvescicole (10^{-11} - 10^{-12} M, misurata con ELISA) sia solo un decimo della tossina totale liberata dalle cellule circolanti, si osserva una perfetta correlazione tra la concentrazione ematica di questa forma di Stx2 e la tossicità del siero dei pazienti per cellule in coltura. In altre parole la forma più pericolosa della Stx2 è quella associata a microvescicole nella fase di tossiemia tardiva.

Targeting delle cellule endoteliali glomerulari

Tipicamente il paziente che sviluppa SEU ha un'elevata quantità di Stx2 e di STEC nelle feci, ha tossina legata alle cellule circolanti e rilascio ematico di microvescicole patogene.

Le vescicole extracellulari interagiscono con le cellule bersaglio in molti modi diversi: possono legarsi alla membrana e dissociarsi da essa velocemente, possono legarsi in modo stabile, fondersi riversando il loro contenuto all'interno della cellula, essere sottoposte ad endocitosi con meccanismi dipendenti o indipendenti dalla presenza di recettori.

L'endocitosi mediata da recettori, favorita da interazioni molecolari reciproche tra molecole di membrana della vescicola e della cellula spiega il targeting

specifico. In altre parole, questo meccanismo spiega perché le lesioni istopatologiche osservate nei pazienti con SEU si localizzano nei pochi organi e tessuti le cui cellule esprimono il recettore Gb3Cer: rene e cervello. Invece fusione o endocitosi indipendente da recettori sono meccanismi assai aspecifici che possono spiegare perché altri organi oltre al rene e al cervello sono colpiti, in corso di SEU come fegato, pancreas, sistema muscoloscheletrico e cuore. Quali sono le molecole di superficie delle microvescicole patogene che possono indirizzarle specificamente verso il Gb3Cer delle cellule bersaglio? Le Stx associate alle microvescicole sono in gran parte localizzate al loro interno, ma parte di esse è localizzata sulla loro superficie. Occorre ricordare che l'interazione delle Stx con le cellule circolanti, e quindi anche con le microvescicole che da esse derivano, dipende dal legame con due diversi recettori (Gb3Cer e TLR4) che impegnano due parti differenti di queste tossine a struttura AB5. Le molecole di STx che si legano alla superficie delle microvescicole tramite il Gb3Cer sono impegnate nell'interazione mediante le catene B e presumibilmente espongono la catena A. Al contrario, le tossine che sono legate alle microvescicole mediante il TLR4 sono impegnate attraverso la catena A ed espongono il pentamero di catene B disponibile ad indirizzare la microvescicola verso le cellule bersaglio. Infatti, le microvescicole riscontrate nel sangue dei pazienti il giorno prima dello sviluppo della SEU sono state catturate mediante anticorpi verso le catene B (ELISA). Inoltre, il legame al TLR4 delle microvescicole è in grado di impedire l'azione di HuSAP, lo specifico inibitore sierico della Stx2.

Occorre mettere in rilievo che in questo modello le Stx rappresentano non solo una molecola tossica veicolata dalle microvescicole, ma anche un fattore di membrana indispensabile per indirizzare le vescicole verso le cellule bersaglio consentendo il rilascio del carico tossico: tossine intravesicolari, fattori attivati del complemento, fattore tissutale.

Una volta raggiunte le cellule bersaglio i fattori di patogenicità trasportati dalla microvescicola possono determinare diversi effetti. Nelle cellule endoteliali del microcircolo le Stx inducono lesioni intracellulari ai ribosomi e al DNA che determinano l'innescò dell'apoptosi, uno stato pro-trombotico (disfunzione

endoteliale) e pro-infiammatorio. Infatti le tossine inducono la sintesi e il rilascio di mediatori chimici pro-infiammatori e la sovraregolazione di molecole di adesione endoteliali. Tra queste ultime è degna di nota la P selectina in grado di reclutare il C3 del complemento.

Questi effetti sono dovuti a due tipi di stress di cui soffrono le cellule endoteliali: stress ribotossico e stress del reticolo endoplasmatico. Infatti, la lesione ribosomiale stimola vie di trasduzione del segnale centrate sulle MAPK (mitogen-activated kinases) che portano all'attivazione dei fattori di trascrizione AP1 e NFκB aumentando l'espressione di mediatori pro-infiammatori, chemochine e fattori di adesione. D'altra parte la produzione di proteine mal ripiegate nella cellula alterata porta a stress del reticolo endoplasmatico. Il prolungato stress endoplasmatico e ribotossico, insieme alle lesioni al DNA indotte dalle tossine possono determinare l'innescò dell'apoptosi.

In questo scenario i fattori attivati del complemento ceduti dalle microvescicole possono reclutare altri componenti del complemento fino a ledere le membrane delle cellule endoteliali, in assenza della regolazione negativa del fattore H. Inoltre, il TF conferito dalle microvescicole può attivare la via estrinseca della coagulazione.

Quindi la presenza di danni diretti da tossine e complemento, l'innescò dell'infiammazione, lo stato pro-trombotico endoteliale e l'attivazione della coagulazione determinano la formazione di microtrombi. Nel caso in cui le microvescicole patogene oltrepassino le cellule endoteliali l'azione lesiva determinata dal carico tossico si estenderà alle altre cellule renali non endoteliali citate precedentemente.

Targeting cerebrale

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale nelle infezioni da STEC e il ruolo delle Stx in questo processo sono intriganti. Le complicazioni neurologiche sembrano più strettamente legate al ruolo delle tossine a livello cerebrale piuttosto che la conseguenza dell'insufficienza renale (encefalopatia uremica) come dimostrato dalla loro comparsa nel 15% dei pazienti prima dello sviluppo della SEU conclamata. I meccanismi alla base del coinvolgimento del sistema

nervoso centrale sono diversi: (i) MAT del cervello, anche se le prove a supporto non sono decisive; (ii) azione diretta delle tossine sulle cellule nervose, una volta che la barriera emato-encefalica sia stata alterata; o (iii) danno infiammatorio dell'encefalo.

I pazienti con un carico di tossina elevato sulle cellule circolanti (valutato in citofluorimetria sui granulociti neutrofili) vanno incontro più facilmente a complicazioni neurologiche, mentre il versante renale della SEU si manifesta durante la riduzione del carico tossico portato dalle cellule circolanti, come dimostrato dall'associazione tra bassa quantità di tossine legate ai granulociti neutrofili e gravità della SEU. Si può ipotizzare che i meccanismi di danno endoteliale differiscano nei due organi considerando quanto sia differente l'endotelio fenestrato dei glomeruli renali dall'endotelio che compone la selettiva barriera emato-encefalica.

La Sindrome Emolitico Uremica tipica

La Sindrome emolitico uremica (SEU) è una malattia che, pur essendo rara in Italia, tuttavia rappresenta una delle cause più frequenti di insufficienza renale acuta (IRA) nel bambino di età inferiore a 5 anni.

La SEU è una microangiopatia trombotica (MAT) caratterizzata dalla comparsa di una anemia emolitica meccanica e quindi non immunomediata, da piastrinopenia e da un coinvolgimento renale che varia da un quadro di ematuria e proteinuria con funzione renale conservata o poco ridotta, fino ad un quadro di IRA oligoanurica che rappresenta il quadro clinico di esordio di più frequente osservazione (circa 80% dei casi).

Le forme più frequenti e più facili a riconoscersi sono quelle che soddisfano in modo completo i criteri classici di diagnosi, mentre invece i casi, in cui la malattia si presenta in modo più attenuato, sono quelli che con più probabilità possono passare del tutto inosservati.

Da un punto di vista clinico la SEU del bambino si divide in due gruppi principali:

- 1) La forma tipica, associata a diarrea prodromica e di norma secondaria a infezione da E coli produttore shigatossina (STEC)

- 2) una forma atipica (5-10% dei casi), sporadica, talvolta familiare non associata a diarrea né ad infezione da STEC e spesso secondaria ad alterazioni/mutazioni della via alternativa del complemento

Altre forme di SEU sono:

- 1) Secondarie a trapianto di midollo e organi solidi, tumori, malattie autoimmuni, farmaci, ipertensione arteriosa
- 2) Infezioni da Streptococco pneumoniae (5%), altre infezioni virali (influenza, H1N1, HIV)
- 3) difetto di cobalamina C
- 4) mutazione di diacylglycerolkinasi (DGKE)

Abbiamo già detto che questo corso è dedicato alla SEU tipica cioè quella secondaria a infezione da Escherichia coli produttore shigatossina (STEC). Questa forma può dare casi sporadici, ma anche epidemie. Nella prima parte di questa dispensa sono stati trattati i meccanismi molecolari alla base della infezione da STEC e quindi della patologia.

Fisiopatologia

Abbiamo visto che il meccanismo patogenetico che porta alle manifestazioni cliniche della SEU inizia con il danno endoteliale intestinale, dovuto al contatto con lo STEC, che porta alla diarrea spesso ematica. Dal danno endoteliale deriva una aggregazione piastrinica intravasale con formazione di microtrombi nei vasi.

Ne conseguono:

- 1) trombocitopenia da aumentato consumo di piastrine. Questo è un segno caratteristico della SEU. Tuttavia, si può talvolta osservare che la piastrinopenia non è molto marcata; questo forse perché si ha un aumento di piastrine reattivo al processo infettivo.
- 2) anemia emolitica, di tipo meccanico, dovuta alla distruzione dei globuli rossi che attraversano i glomeruli ostruiti.
- 3) compromissione renale da ostruzione glomerulare da microtrombi secondari a vari fattori: danno endoteliale da STEC, iperaggregazione

piastrinica, emoconcentrazione da disidratazione, rallentamento del circolo, aumento della viscosità ematica.

Gli organi più colpiti sono il rene ed il cervello, ma il coinvolgimento è in realtà multiorgano e può interessare il tratto gastrointestinale, fegato, cuore, polmoni, pancreas. La gravità dei sintomi e del quadro clinico dipende dalla estensione del danno vascolare a livello di organi e tessuti.

Fase prodromica

La SEU tipica, pur presentando una variabilità stagionale, è più frequente nel periodo estivo ed è preceduta da una fase prodromica della durata di 4-10 giorni che precede la comparsa della SEU conclamata. La fase prodromica è caratterizzata da diarrea che può essere ematica almeno nel 70% dei casi. Va sottolineato che la diarrea ematica (DE) non è frequente in pediatria in quanto viene riportata una incidenza di circa 3,3 casi /1000 bambini /anno; pertanto, quando presente, è importante considerarla un fattore di rischio per la SEU; pertanto è opportuno ricercare lo STEC ed è necessario monitorare il paziente per identificare precocemente i segni della SEU qualora si manifestassero. La DE è più comune nel bambino piccolo e nel periodo primaverile- estivo-autunnale. Soprattutto in agosto e settembre la positività per STEC nella DE aumenta e talvolta supera il 15% dei casi.

La DE può evolvere in un quadro di grave colite emorragica che colpisce prevalentemente il colon ascendente, trasverso e discendente, meno frequentemente ileo distale, sigma e retto.

È importante sottolineare quanto emerso da diverse casistiche, cioè che circa 1/4 dei pazienti che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia addominale per un quadro di colite emorragica nel sospetto di invaginazione, appendicite, volvolo, non erano ancora stati diagnosticati come SEU. Il mancato riconoscimento della SEU può portare, quindi, più facilmente all'esplorazione chirurgica incongrua, anche se è altrettanto vero che le complicanze chirurgiche in queste forme possono presentarsi, in particolare nel periodo iniziale della malattia. È infatti possibile osservare occlusione o perforazione intestinale, con la necessità di resezione intestinale in poco meno della metà dei casi. Altre

possibili complicanze chirurgiche nella fase acuta sono il prolasso rettale, l'invaginazione, la pancreatite o la colelitiasi.

Fase della SEU conclamata

Abbiamo detto che terminata la fase prodromica si manifestano i segni della SEU conclamata con anemia, piastrinopenia, coinvolgimento renale e di altri organi di variabile entità. Pertanto, è opportuno rivalutare clinicamente il bambino con diarrea e ripetere, terminata la fase diarroica, emocromo, funzione renale, LDH, esame urine soprattutto qualora il paziente apparisse improvvisamente pallido, astenico e inappetente.

Talvolta in fase acuta di malattia l'anemia non sempre si evidenzia a causa dello stato di emoconcentrazione secondaria a diarrea, vomito, inappetenza. Sembra che i casi a prognosi più sfavorevole siano proprio quelli con emoglobina all'esordio più alta. Questa osservazione ha portato all'identificazione di un indicatore di gravità (sul breve e sul lungo termine) chiamato HUS Severity Score che calcolato all'esordio è predittivo della gravità di malattia. L'HUS Severity Score è definito come $Hb \text{ (in gr/dL)} + 2 \times sCr \text{ (in mg/dL)}$. Valori inferiori a 13 di questo indicatore sono associati a decorso lieve (talvolta banale) di malattia con guarigione pressochè scontata. Valori >13 sono associati ad un bisogno dialitico decisamente più elevato, maggiori complicanze neurologiche e maggiori danni permanenti incluso un rischio quod vitam prossimo al 10%.

Il quadro più frequente è l'insufficienza renale acuta (80% dei casi) frequentemente con necessità di dialisi (30-60 % dei casi). Spesso si associa ipertensione arteriosa sia da sovraccarico idrico che da MAT renale.

I pazienti che non hanno necessità di dialisi presentano ematuria e proteinuria con funzione renale variamente compromessa. Molto più raramente la funzione renale è quasi del tutto normale, ma ematuria e proteinuria devono essere presenti per confermare la diagnosi di SEU.

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) è frequente (15-30 % dei casi secondo le casistiche) e si manifesta con obnubilamento del sensorio, irritabilità, convulsioni, coma, ictus. Può essere precoce o manifestarsi più tardivamente dalla terza giornata di malattia in poi.

La patogenesi del coinvolgimento neurologico è dibattuta. Alcuni Autori suggeriscono che l'encefalopatia sia secondaria ad alterazioni metaboliche (iponatremia, iperazotemia, microangiopatia locale, ipertensione), mentre altri ritengono che il danno neurologico sia indotto direttamente dalla Stx, che danneggia l'endotelio dei piccoli vasi cerebrali, causando necrosi e sanguinamento. Studi recenti hanno però evidenziato come la Stx non danneggi direttamente le cellule nervose, la cui apoptosi sembra invece legata al rilascio massivo di citochine, come la interleukina-6 ed il TNF- α .

Per documentare la severità e la natura delle lesioni nei pazienti con segni neurologici importanti, inizialmente era utilizzata la TAC nella maggior parte dei casi, per la maggiore facilità di esecuzione rispetto alla RMN. La TAC è in grado di documentare con efficacia le aree di infarto, sanguinamento e edema generalizzato, mentre le lesioni più lievi sono evidenziabili meglio con la RMN, che attualmente viene considerata l'indagine d'elezione.

Le lesioni sono presenti prevalentemente ai gangli della base, talamo, verme, corpo calloso, sostanza bianca periventricolare, tronco encefalico.

La retina può essere coinvolta con conseguenti difetti di campimetria non sempre reversibili.

Una miocardiopatia è presente nel 2-5 % dei casi. Può essere rivelata già in forma subclinica dal dosaggio della troponina. Può evidenziarsi clinicamente con aritmie, infarto del miocardio, fino allo shock cardiogeno.

Le complicanze cardio-vascolari sono sostanzialmente presenti nella fase acuta e secondarie al sovraccarico idrico, ai disturbi elettrolitici, all'ipertensione, così come alla miocardite ed alla microangiopatia cardiaca.

All'esordio si possono avere pancreatiti acute, mentre raramente è presente un diabete mellito, che invece può rappresentare una complicanza tardiva.

Cosa fare all'arrivo del paziente:

All'arrivo del paziente bisogna subito eseguire i seguenti esami:

- funzione renale, emocromo, elettroliti, equilibrio acido base, esame urine, se il paziente non è anurico, per valutare la presenza di ematuria e proteinuria

- prove emogeniche che nella SEU sono generalmente normali non trattandosi di una patologia secondaria ad alterazioni della coagulazione
- dosaggio di LDH, bilirubina, aptoglobina, uno striscio periferico per la ricerca di emazie frammentate o schistociti; tutto questo per cercare i segni di emolisi
- transaminasi, Gamma GT, amilasi, lipasi per meglio inquadrare il coinvolgimento epatico e pancreatico
- complemento C3 e C4
- test di Coombs che deve essere negativo non trattandosi di anemia emolitica immunomediata
- omocisteina, cianocobalamina, acidi organici urinari
- emocolture, aspirati orofaringei per inquadramento infettivo e per accertare una infezione da streptococco pneumoniae
- l'ADAMTS 13 per escludere una MAT secondaria a deficit di questo enzima plasmatico e cioè una porpora trombotica trombocitopenica (PTT).

L'ADAMTS 13 è una proteasi plasmatica che scinde il fattore von Willebrand in parti più piccole; quindi, elimina i multimeri grandi del fattore von Willebrand che, altrimenti, si accumulano nelle cellule endoteliali dove possono causare trombi piastrinici.

Sempre all'arrivo del paziente si consiglia di eseguire una eco addome con doppler renale, un EEG anche quando non ci sono evidenti segni neurologici, una valutazione cardiologica di base con ECG ed ecocardiogramma soprattutto nei pazienti più critici.

Esami strumentali più complessi come la TAC o RMN troveranno la loro indicazione qualora la clinica lo dovesse richiedere.

È fondamentale raccogliere subito il materiale necessario per le indagini microbiologiche per lo STEC:

- conservare un campione di feci o effettuare un tampone rettale (può capitare che terminata la fase diarroica non si riesca a raccogliere le feci con facilità e rapidamente) per la ricerca della Stx e per l'isolamento del sierotipo.

Si deve cercare di raccogliere questi campioni prima di iniziare una terapia antibiotica che può impedire di avere un risultato positivo.

- raccogliere un campione di siero per la ricerca degli anticorpi antilipopolisaccaride.

Diagnosi differenziale:

I problemi di diagnosi differenziale si pongono tra:

- 1) tra SEU tipica e atipica sulla base della presenza o meno della fase prodromica, valutando il valore del complemento che comunque, talvolta, può essere ridotto anche nelle forme tipiche.
- 2) piastrinopenia e anemia emolitica su base immunitaria o legate a processi infettivi; pertanto, bisogna valutare il test di Coombs e i risultati degli esami microbiologici
- 3) SEU da Pneumococco e in questo aiutano gli esami colturali e la clinica (quadro clinico con polmonite, empiema, meningite)
- 4) MAT secondaria a deficit di ADAMTS 13 e cioè la PTT
- 5) SEU da acidemia metilmalonica, per cui, soprattutto nel bambino molto piccolo è necessario lo screening metabolico con dosaggio degli acidi organici urinari, livelli di omocisteina, ricerca di mutazioni per l'acido metilmalonico.
- 6) SEU da deficit di DGKE; generalmente si tratta di una forma ad esordio precoce (nel primo anno di vita), con ipertensione, proteinuria spesso nefrosica.
- 7) SEU nell'ambito di patologie sistemiche come il LES, per cui è necessario eseguire la ricerca di autoanticorpi ed eventualmente eseguire una biopsia renale.

Terapia

La terapia della SEU tipica è di supporto. Presidi terapeutici di comune impiego sono infusione di cristalloidi, bicarbonato di sodio, diuretici, trasfusione di emazie concentrate, dialisi, anticonvulsivanti, antipertensivi. L'uso degli antibiotici è controverso.

Infusioni di cristalloidi

L'infusione di cristalloidi trova la sua indicazione in pazienti ipovolemici, molto disidratati dopo una fase prodromica di intensa diarrea anche se oligoanurici; questo perché l'emoconcentrazione da disidratazione può aggravare la MAT. Tuttavia, è fondamentale in questa fase effettuare un accurato bilancio idrico del paziente per evitare che la reidratazione porti al sovraccarico se la diuresi non riprende in modo efficace.

Dialisi

Le indicazioni alla dialisi sono le stesse date in altre patologie che provocano IRA: anuria persistente e non responsiva ai diuretici, iperpotassiemia, iponatremia e acidosi metabolica che non si correggono con la sola terapia medica. Inizialmente si riteneva che l'emodialisi (dialisi extracorporea) avesse maggior efficacia nel recupero della funzione renale; nel tempo questo concetto è stato superato. L'emodialisi è sicuramente più rapida nell'assicurare una efficacia depurativa e di ultrafiltrazione, ma anche la dialisi peritoneale si può considerare ugualmente efficace dove fosse più facile effettuarla rispetto alla emodialisi. Entrambe le procedure devono essere eseguite in reparti specializzati (Terapia intensiva, reparti di Nefrologia e Dialisi). L'emodialisi richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale in vena femorale o giugulare; la dialisi peritoneale richiede il posizionamento di un catetere peritoneale in addome.

Trasfusioni

Trasfusioni di emazie concentrate sono inevitabili nella fase acuta di SEU quando l'emoglobina è scesa almeno a 6-7 g/dl. È necessario monitorare con regolarità il paziente per valutare la necessità di ulteriori trasfusioni. In generale non si ritiene necessario iniziare una terapia con eritropoietina poiché la fase emolitica si esaurisce in pochi giorni. Le trasfusioni di piastrine in genere non vengono effettuate perché in fase emolitica si consumano con molta rapidità e possono alimentare la formazione di microtrombi, ma trovano una indicazione solo in caso di piastrinopenia sintomatica con sanguinamenti.

Diuretici

Nel paziente oligoanurico in sovraccarico si tenta una terapia diuretica che però in fase di MAT acuta non funziona, in quanto in questa situazione è molto più probabile che si debba dializzare il paziente. Una terapia diuretica, invece, potrà essere utile in fase di ripresa della funzione renale, se ancora presenti ipervolemia e ipertensione arteriosa, fino a che il rene non avrà ripreso in modo completo la sua autonomia funzionale.

Inibitori del complemento

È ormai nota l'efficacia di farmaci inibitori del complemento nelle SEU atipiche. Nella SEU tipica il complemento è attivato, ma non vi è ancora evidenza certa che questi farmaci debbano essere usati in questo tipo di SEU. Il loro uso potrebbe essere considerato nelle forme più gravi, con severo coinvolgimento neurologico e lenta ripresa, ma la reale indicazione deve ancora avere conferma.

Eparina

Molti studi del passato non hanno mai dimostrato efficacia della terapia anticoagulante nella SEU nonostante si tratti di una patologia basata sulla MAT. Considerando inoltre il rischio emorragico da piastrinopenia non si tratta di una terapia raccomandata. L'uso dell'eparina è limitato alla procedura di emodialisi, quando necessario, anche a basso dosaggio, seguendo i tempi di coagulazione.

Antipertensivi

All'esordio della SEU in fase di ipovolemia la pressione arteriosa può essere bassa o normale. Successivamente con il ripristino della volemia e la persistenza della MAT può comparire un quadro di ipertensione arteriosa che richiede una terapia. Consigliamo l'uso di calcio antagonisti (amlodipina) o beta bloccanti (carvedilolo) ben tollerati anche in età pediatrica. Sconsigliamo l'uso di ACE inibitori e sartani che possono interferire con il recupero della funzione renale in fase acuta e che invece trovano la loro indicazione in caso di persistenza di ipertensione e/o proteinuria quando la fase acuta è del tutto risolta.

Antibiotici

L'uso degli antibiotici nella DE e nella SEU è controverso. Ovviamente devono essere adoperati se la fase acuta di malattia è associata anche ad una sepsi, ma

in caso contrario sono state espressi più volte pareri contraddittori nel dubbio che l'antibiotico, dato durante una DE, possa aumentare il rilascio di Stx e quindi facilitare il meccanismo patogenetico che porta alla SEU conclamata. La letteratura dà risultati contrastanti. Tuttavia bisogna considerare che una prolungata positività per STEC nelle feci può facilitarne la trasmissione nell'ambiente o nella comunità familiare, scolastica, ecc.

Evoluzione della fase acuta

La durata della fase acuta varia da 10 a 15 giorni circa durante i quali la piastrinopenia e la fase emolitica gradualmente risolvono; esaurendosi la fase emolitica l'LDH si normalizza; l'aptoglobina può anch'essa normalizzarsi o restare consumata per un periodo molto più lungo di tempo. L'andamento della funzione renale dipende dal quadro di esordio. In caso di IRA oligoanurica la ripresa sarà più lenta e bisognerà valutare, nell'arco di settimane o qualche mese, se sarà completa o se la funzione renale resterà in qualche modo compromessa. Nella fase di ricomparsa di una diuresi efficace si potrà osservare una proteinuria talvolta anche nel range nefrosico da monitorare nel tempo ed eventualmente da trattare con ACE inibitori o sartani.

Outcome della SEU nel breve e medio termine

Outcome della SEU

Il decorso clinico della SEU è migliorato drasticamente con l'avvento della dialisi e lo sviluppo delle terapie intensive pediatriche. La percentuale di mortalità, che negli anni '50 si attestava al 40%, è scesa nei paesi sviluppati al 1-5%. Al giorno d'oggi i pazienti muoiono raramente a causa della IRA associata alla SEU. La mortalità, infatti, è quasi sempre legata all'incapacità di prevenire, riconoscere e trattare in maniera efficace le complicanze potenzialmente mortali extra-renali. Sebbene il coinvolgimento neurologico (edema cerebrale, ictus, o morte cerebrale) rappresenti la causa di mortalità più frequente in corso di SEU, altre condizioni cliniche possono causare questo evento, come iperpotassiemia, coagulopatia disseminata, sepsi, scompenso cardiaco, emorragia polmonare o perforazione intestinale. Nei casi ad esito infausto, peraltro, diverse cause

possono coesistere, per cui è di frequente riscontro all'autopsia post-mortem un severo danno multiorgano (necrosi corticale acuta, necrosi intestinale, ictus, etc.).

Indicatori prognostici nella fase acuta

Diventa quindi fondamentale, nella gestione di questa malattia, capire quali possano essere i fattori di rischio da valutare all'esordio, per prevenirne o ridurne le complicanze.

Fattori da tempo riconosciuti, associati al rischio di un coinvolgimento clinico severo e di dialisi prolungata, sono una leucocitosi elevata ($>20.000/\text{mm}^3$), valori elevati di ematocrito e paradossalmente di emoglobina (espressione di severa emoconcentrazione dovuta a diarrea, vomito, inappetenza). A conferma di questo una recente metanalisi (eseguita selezionando 8 studi per un totale di 1511 pazienti pediatrici affetti da SEU) ha esplorato l'associazione tra stato di idratazione, somministrazione endovenosa di fluidi ed il rischio di sviluppare oligo-anuria, necessità di terapia dialitica, coinvolgimento neurologico e morte. Dall'analisi dei dati sono emersi due fattori predittivi di prognosi sfavorevole: la mancata infusione endovenosa di liquidi prima della diagnosi di SEU ed elevati valori di ematocrito, confermando in sostanza la forte associazione in questi pazienti tra disidratazione e prognosi sfavorevole.

La valutazione retrospettiva dei parametri clinici e laboratoristici dei pazienti affetti da SEU ha permesso di utilizzare semplici formule prognostiche, come il già citato HUS Severity Score (che calcolato all'esordio sulla base dei valori di emoglobina e creatinina è predittivo della gravità di malattia), oppure di considerare fattori di rischio come l'età (un recente studio ha evidenziato l'associazione tra gravità del quadro clinico ed età all'esordio >6 anni), l'eventuale precedente utilizzo di FANS o il mancato calo delle piastrine ($<60,000/\text{mm}^3$) durante tutto il decorso della malattia. Possibili spiegazioni di questo ultimo indicatore prognostico, apparentemente incongruente rispetto al meccanismo fisiopatologico della SEU, potrebbero essere l'elevato aumento reattivo delle piastrine in corso di quadri infiammatori estremamente severi; oppure un loro ridotto consumo, secondario ad un quadro microangiopatico severo, che riduce il flusso sanguigno a valle e quindi il loro consumo più esteso.

Infine, è stato ormai confermato dai risultati di diversi studi retrospettivi come bassi livelli di C3 all'esordio possano predire una maggiore severità clinica con coinvolgimento neurologico.

Al contrario, invece, criteri che nella fase acuta non sono significativamente correlati con una scarsa prognosi a distanza sono la severità dell'anemia e della microcitemia, l'ipertensione, e le complicanze gastrointestinali.

In relazione invece al riconoscimento di rischi associati al trattamento, è assodato che vivere a meno di 100km da un Centro di terzo livello, avere una diagnosi precoce e quindi potere iniziare precocemente un trattamento, incluso quello dialitico, sono associati ad una prognosi migliore.

Outcome nel lungo termine

Pur essendo di solito il quadro clinico della SEU all'esordio estremamente severo, in particolare se non riconosciuto precocemente, al giorno d'oggi circa il 60 - 70% dei pazienti, comunque, si ristabilisce completamente dalla fase acuta. Nei rimanenti pazienti sono presenti sequele di gravità variabile, principalmente di tipo nefrologico (microalbuminuria, proteinuria, ipertensione, insufficienza renale cronica e terminale), ma anche extra-renali, come stenosi del colon o ileali, colecistiti, diabete mellito, sequele neurologiche e cognitive.

Queste percentuali sembrano, per fortuna, ridursi negli studi più recenti, in relazione ai miglioramenti nelle tecniche di terapia intensiva, di dialisi, di conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della SEU e, forse, anche di un più attento follow-up.

Outcome renale

Sebbene sia migliorata negli anni la sopravvivenza alle complicanze dell'episodio acuto, i dati della letteratura indicano che approssimativamente il 30-40% dei soggetti affetti da SEU avrà una evoluzione verso un quadro di malattia Renale Cronica (MRC) in un tempo variabile. Di questi, solamente il 4-7% presenteranno a distanza un quadro di severa compromissione renale (MRC >II stadio), con eventuale necessità di dialisi e trapianto,

Abbiamo visto come durante la fase acuta della malattia l'interessamento renale possa variare dal riscontro di minime anomalie urinarie (microematuria, lieve

proteinuria) ad un danno renale severo, fino alla necessità del trattamento dialitico in una percentuale variabile dal 30 al 60%. La prognosi a distanza è stata quindi da sempre associata alla severità iniziale del danno renale, valutato in termini di giornate di anuria e/o di dialisi. In accordo con questo assunto, è ormai codificato che i soggetti con anuria >10 giorni e/o durata della dialisi >7gg hanno un elevato rischio di sviluppare nel tempo una MRC. Infine, raramente i pazienti nei quali la durata della dialisi supera le 4 settimane recuperano una normale funzione renale.

Al contrario, i pazienti non dializzati presentano in genere un'ottima prognosi nel lungo termine. Questo fatto ha indotto molti nefrologi pediatri a non continuare il follow-up nei pazienti con un quadro iniziale lieve. In realtà sappiamo che la progressione del danno renale è conseguenza della riduzione della massa nefronica, dovuta alla perdita di nefroni durante la fase acuta della malattia. L'iperfiltrazione che ne consegue potrebbe quindi portare ad una significativa e persistente proteinuria solamente diversi anni dopo.

Per questo motivo numerosi autori hanno suggerito di estendere il follow-up anche ai soggetti che non presentavano, ad un anno dall'esordio della SEU, un quadro di proteinuria patologica, ipertensione e/o alterata funzione renale. Il risultato dell'osservazione prolungata oltre l'anno anche nei soggetti non sottoposti inizialmente a dialisi ed in quelli con un quadro clinico laboratoristico normale fino a quel momento, ha permesso di scoprire che circa 1/3 di questi soggetti ha presentato nel lungo termine un quadro di proteinuria, ipertensione e MRC (stadio I-II), e precisamente un 20% di soggetti entro i primi 5 anni, un altro 10% a 10 anni ed un ulteriore 5% a 20 anni di follow-up. Il messaggio che ricaviamo da questi dati è quello di mantenere un'osservazione prolungata anche nei soggetti con un interessamento renale apparentemente lieve all'esordio, che non ha necessitato di dialisi.

Outcome delle complicanze extrarenali

Coinvolgimento del SNC

Il coinvolgimento del SNC (alterazioni della coscienza, convulsioni, sindromi piramidali ed extra piramidali, disturbi visivi e coma) non è evenienza rara (15-30% a seconda delle casistiche). Il 5% dei casi ha interessamento severo con rischio di morte e sequele a distanza. Il 50% dei pazienti sopravvissuti ha però un recupero neurologico completo. La prognosi delle complicanze neurologiche non è sistematicamente associata alla specifica localizzazione del danno, quanto alla severità della malattia. Infatti, praticamente tutti i pazienti con coinvolgimento neurologico avevano un grave danno renale con necessità di terapia dialitica.

Il valore prognostico della RMN in relazione all'evoluzione clinica è tuttora controverso. L'interessamento dei nuclei della base, per esempio, è associato frequentemente ad un buon outcome clinico. E' però vero che persino nei pazienti con anomalie di segnale estese e multifocali, la maggior parte dei quadri patologici riscontrati inizialmente regrediva spontaneamente al follow-up, di pari passo al miglioramento del quadro clinico.

Per questo motivo, l'efficacia del trattamento con Eculizumab nei soggetti con severo quadro neurologico, riportata da diversi studi, con ottimo miglioramento clinico e reversibilità delle alterazioni inizialmente presenti alla RMN, deve essere valutata con prudenza. In attesa quindi dei risultati del primo studio randomizzato sull'efficacia dell'Eculizumab nelle forme tipiche (ECU-STEC, EudraCT Number 2016-000997-39 - Clinical trial), non c'è al momento indicazione reale al suo utilizzo.

Coinvolgimento gastro-intestinale (GI)

Mentre nella fase acuta il rischio di complicanze GI è ben conosciuto, il rischio di occlusione intestinale a distanza viene spesso sottostimato, pur essendo presente nel 1-3% dei casi. I dati della letteratura mostrano la presenza di due picchi, il primo occorre in genere nei primi 1-2 mesi, il secondo a distanza di oltre un anno dall'insorgenza della SEU. Se il rischio di occlusione nei primi mesi

può essere spiegato facilmente dalla retrazione cicatriziale della mucosa dopo il processo di ischemia vascolare, è meno chiaro invece come tutto questo possa avvenire a distanza di molto tempo dall'evento acuto. In ogni caso, i medici curanti di fronte ad un paziente con dolore addominale e stipsi, con dato anamnestico di pregressa SEU, dovrebbero sempre considerare il rischio di una possibile occlusione intestinale alla base di questi sintomi.

Diabete mellito

Nelle forme più severe, microtrombi pancreatici possono causare danno esocrino e/o delle cellule insulari, infiammazione pancreatica e fibrosi durante la fase acuta della malattia circa nel 3-5% delle SEU. Oltre al quadro di pancreatite acuta, alcuni soggetti possono presentare un quadro di diabete insulino-dipendente persistente o transitorio. I soggetti con una forma transitoria devono essere controllati nel tempo, perché a rischio di ricomparsa tardiva del diabete. È interessante notare come questi bambini non abbiano anticorpi anti-insula pancreatica; la patogenesi del loro diabete non è quindi correlata ad un danno immunologico, quanto ad una ridotta funzione delle cellule beta pancreatiche

Complicanze cardiovascolari

Abbiamo visto come le complicanze cardiovascolari siano sostanzialmente presenti nella fase acuta e secondarie al sovraccarico idrico, ai disturbi elettrolitici, all'ipertensione, così come alla miocardite ed alla microangiopatia cardiaca. Ulteriori più rare complicazioni includono la cardiomiopatia dilatativa, il tamponamento cardiaco o l'ischemia miocardica. Alla luce del rischio miocardico, il monitoraggio delle troponine può avere una utilità nei pazienti con SEU. Non ci sono studi al momento sul follow-up e l'outcome a distanza di queste complicazioni cardiologiche

Rischio di recidiva dopo trapianto renale

Nei pazienti con SEU tipica con evoluzione in insufficienza renale terminale, sottoposti a trapianto renale, la recidiva di SEU sul rene trapiantato è estremamente rara. In una revisione dei dati della letteratura, su 118 bambini trapiantati post SEU, è stato riscontrato un solo caso di recidiva, con perdita del

rene trapiantato (0.8 %). Poiché non c'è un razionale per cui la SEU tipica recidivi in un paziente sottoposto a trapianto, in caso di recidiva andrebbe eseguita una ricerca di possibili mutazioni del complemento responsabili di una SEU atipica, non diagnosticata. In generale quindi, la sopravvivenza del rene trapiantato nei pazienti con SEU tipica è la stessa di quelli con altre cause di MRC, senza una malattia attiva sottostante. Comunque, la diagnosi di recidiva di SEU dopo un trapianto renale potrebbe essere difficile. Sebbene la ciclosporina o altri inibitori delle calcineurine non abbiano un effetto negativo sulla recidiva, questi immunosoppressori possono avere una nefrotossicità con molti punti in comune con una SEU. Inoltre, può essere difficile distinguere alla biopsia una recidiva di SEU da un severo rigetto acuto o cronico.

Follow-up

Alla luce di quanto appena detto, essendo difficile predire il rischio di MRC a lunga distanza, in particolare in quei soggetti con un quadro iniziale apparentemente risolto, il loro follow-up dovrà essere attento e prolungato: più volte nel primo anno post SEU, poi ad intervalli regolari durante tutta la vita. Può essere indicato eseguire controlli annuali nei 10 anni successivi, e poi biennali, valutando con attenzione pressione arteriosa, funzione renale proteinuria e microalbuminuria. Ogni controllo deve includere la misurazione della pressione arteriosa e la valutazione della funzionalità renale con creatinina sierica ed esami urinari. Un'attenzione particolare deve essere posta alle donne in età fertile, per il rischio più elevato di pre-eclampsia ed eclampsia durante la gravidanza.

Messaggi pratici al pediatra

-pensare alla SEU nel caso di un bambino con diarrea soprattutto se emorragica per individuare precocemente la malattia e per evitare eventuali interventi chirurgici non necessari

- sorvegliare un paziente con diarrea soprattutto se emorragica, perché al termine della fase diarroica possono comparire i segni clinici e di laboratorio di SEU
- ricoverare subito il paziente se è disidratato o in sovraccarico, soprattutto se oligoanurico, per iniziare tempestivamente terapie del caso e la dialisi se necessaria
- diagnosticata la SEU raccogliere subito i campioni di feci e siero per la identificazione della shigatossina e/o dello STEC
- valutare l'uso di antibiotici finita la fase diarroica se persiste la positività per STEC nelle feci
- proseguire il follow up del paziente nel tempo perché ipertensione e proteinuria possono persistere negli anni o possono manifestarsi anche a distanza di una fase acuta apparentemente risolta.

Bibliografia

1. Varrone E., Carnicelli D. and Brigotti M. (2021) "Extracellular vesicles and renal endothelial cells: a fatal attraction in hemolytic uremic syndrome" Am. J. Pathol. 191:795-804
2. Mele C., Remuzzi G. Noris M. Hemolytic uremic Syndrome. Semin Immunopathol 36:399-420, 2014
3. McFarlane P.A. Bitzan M. Licht C. et al. Making the correct diagnosis in thrombotic microangiopathy: a narrative review. Canadian Journal of kidney health and disease; vol 8: 1-12, 2021
4. Ardissino G, Vignati C, Masia C, et al. Bloody diarrhea and Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Hemolytic Uremic Syndrome in children: data from the Italkid-HUS network. J Pediatr. Oct; 237:34-40, 2021.

5. Ardissino G, Tel F, Possenti I, et al. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* Jan; 137(1), 2016.
6. Silviu Grisar, Jianling Xie, Susan Samuel, Lisa Hartling, Phillip Tarr, David Schnadower, Stephen B. Freedman. Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):68-76. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2952
7. Amit X. Garg, Rita S. Suri, Nick Barrowman, Faisal Rehman, Doug Matsell, M. Patricia Rosas-Arellano, Marina Salvadori, R. Brian Haynes, William F. Clark. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA*, September 10, 2003—Vol 290, No. 10
8. Laura F. Alconcher, Lucas I. Lucarelli and Sabrina Bronfen. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05851-4>. Published online 03 January 2023
9. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218-28.
10. Marc Steinborn, Steffen Leiz, Klaus Rüdiger, Martin Griebel, Thomas Harder, Helmut Hahn. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* (2004) 34: 805–810 DOI 10.1007/s00247-004-1289-2