

Sindrome emolitico uremica atipica: esperienza di un centro pediatrico

**Rosa Cusumano, Maria Chiara Sapia, Ciro Corrado, Elisa La Barba,
Maria Michela D'Alessandro, Giovanni Pavone, Silvio Maringhini**

ARNAS Civico Palermo, UO Nefrologia Pediatrica



Rosa Cusumano

Corrispondenza a:
Dott.ssa Rosa Cusumano,
ARNAS Civico Palermo,
Via Benedettini 2, 90134 Palermo
tel 329.93.42.756, fax 091.66.66.078,
e-mail: rosa.cusumano@ospedalecivicopa.org

ABSTRACT

Negli ultimi due anni sono stati ricoverati nella nostra Unità Operativa un totale di 38 bambini per insufficienza renale acuta (IRA). Di questi, sei bambini erano affetti da sindrome emolitico uremica (SEU) atipica. La SEU atipica viene diagnosticata in presenza di microangiopatia trombotica (MAT), insufficienza renale ($GFR < 60 \text{ mlmin}/1,73\text{m}^2$), assenza di shiga tossina nelle feci, e attività ADAMTS 13 sierica $> 5\%$.

La presentazione clinica dei nostri bambini è stata variegata e così anche la sua evoluzione. I pazienti osservati erano tutti maschi, di età compresa tra 2 a 12 anni, e nessuno aveva una storia familiare di nefropatia. In quattro pazienti è stata documentata un'alterazione dei fattori del complemento (deficienza di MCP e fattore H e presenza di anticorpi anti fattore H). Sono state necessarie ripetute emotrasfusioni in 4 pazienti e in 3 pazienti la conta piastrinica era lievemente ridotta. In 5 pazienti è stata eseguita la plasmaferesi e in 3 pazienti la dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale). In tre pazienti in cui la diagnosi non era chiara per quadri sfumati di MAT, è stata eseguita la biopsia renale che ha confermato la diagnosi. L'Eculizumab è stato somministrato in 3 pazienti resistenti a plasmaferesi con rapida risposta sull'anemia emolitica e normalizzazione della conta piastrinica e variabile risposta sulla funzione renale (completa remissione in un paziente, parziale miglioramento in un altro, e mancata risposta nell'ultimo che aveva un quadro biotipico di severa compromissione e aveva sviluppato anticorpi anti eculizumab). La SEU è una malattia rara, ma probabilmente molto più frequente di quanto riportato. Nei bambini con IRA e anemia microangiopatica è necessario lo studio dei fattori del complemento poiché una diagnosi precoce permette di ottenere una migliore risposta clinica al trattamento farmacologico con Eculizumab.

Parole Chiave: sindrome emolitico uremica, pediatrica, insufficienza renale acuta, eculizumab.

ABSTRACT

In the last two years we admitted in our Hospital 38 children with acute renal failure (ARF). Six of them were affected by hemolytic uremic syndrome (HUS) atypical. The aHUS is diagnosed in the presence of thrombotic microangiopathy (MAT), renal insufficiency ($GFR < 60 \text{ mlmin} / 1.73\text{m}^2$), absence of shiga toxin in the stool, and ADAMTS 13 activity in serum $> 5\%$.

The clinical presentation of our children has been varied and so also its evolution. Patients observed were all male, aged 2 to 12 years, and no one had a family history of kidney disease. In four patients we documented alterations of complement factors (MCP deficiency and factor H and presence of anti factor H). Repeated blood transfusions were required in 4 patients and in 3 patients the platelet count was slightly reduced. In 5 patients we did plasmapheresis and in 3 patients dialysis (hemodialysis and peritoneal dialysis). In three patients in whom the diagnosis was not clear, renal biopsy was performed to confirm the diagnosis. Eculizumab was administered in 3 patients resistant to plasma exchange. We obtain a rapid response on MAT with normalization of platelet count. The effect on renal function was variable (complete remission in a patient, partial improvement in another, and unresponsiveness in the last). The last had on Kidney biopsy signs of severe impairment and we documented the presence of antibodies to eculizumab. HUS is a rare condition, but probably much more common than reported. In children with ARF and microangiopathic anemia is necessary evaluated complement factors as early to obtain an improved clinical response to treatment with eculizumab.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, pediatric, eculizumab.

Introduzione

La sindrome emolitico uremica atipica (aSEU) è una rara forma di microangiopatia trombotica dalle manifestazioni cliniche pleiotropiche. Essa è caratterizzata da insufficienza renale acuta (IRA), anemia emolitica (AE), piastrinopenia, assenza di Shiga-toxin nelle feci (a differenza della SEU tipica) e con livello di ADAMTS-13 superiore al 5%, contrariamente alla porpora trombotica trombocitopenica idiopatica con cui la aSEU presenta delle analogie (1).

In circa il 60% dei casi è possibile dimostrare la presenza di mutazioni genetiche a carico di fattori regolatori della via alternativa del complemento quali CFH, CFB, CFI, CFH3-CFHR1, MCP, THBD o di autoanticorpi diretti contro il fattore CFH (2). Fra i principali fattori prognostici: tipo di mutazione dei fattori del complemento, età, sesso, comorbidità, tempi e modalità di trattamento.

Recentemente è stato utilizzato l'Eculizumab, un nuovo anticorpo monoclonale umanizzato, diretto verso il fattore proteico C5, che, inibendo il clivaggio dello stesso in C5a e C5b, impedisce la formazione del complesso C5b-9 della porzione terminale della cascata del complemento prevenendo il processo di danno tissutale complemento-mediato e gli esiti microangiopatici secondari (3, 4).

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato i ricoveri per insufficienza renale acuta (IRA) degli anni 2012-2014 afferenti alla nostra Unità Operativa. Abbiamo osservato un totale di 38 bambini con IRA secondaria a svariate patologie. La diagnosi di sindrome emolitico uremica (SEU) atipica è stata effettuata in sei casi (17,8%). La diagnosi di sindrome emolitica uremica si basava su criteri clinici come segni di microangiopatia trombotica (MAT), insufficienza renale acuta (GFR < 60 ml/min/1,73m²), anemia emolitica, piastrinopenia. L'assenza di shiga tossina nelle feci e attività ADAMTS 13 sierica > 5% hanno permesso di escludere la forma tipica e la porpora trombotica trombocitopenica idiopatica. In tutti i pazienti è stata effettuata l'analisi genetica a carico di fattori regolatori della via alternativa del complemento quali CFH, CFB, CFI, CFH3-CFHR1, MCP, THBD o di autoanticorpi diretti contro il fattore CFH. In tre pazienti con segni clinici sfumati (conta piastrinica borderline, presenza di epatocolangite concomitante) è stata effettuata la biopsia renale che ha confermato il quadro istologico di microangiopatia trombotica.

Risultati

Dei sei bambini con sindrome emolitico uremica atipica 5 erano maschi e 1 femmina. L'età variava da 10 mesi a 13 anni (età media 4,5 anni). La familiarità per nefropatie era presente nel 50% dei casi (ematuria, proteinuria ed insufficienza renale cronica). All'anamnesi patologica prossima solo un bambino aveva avuto diarrea ematica. Tutti i bambini presentavano anemia emolitica, che necessitava di emotrasfusione in tutti i bambini tranne uno. Il paziente che aveva manifestato diarrea ematica aveva un quadro associato di epatocolangite. La conta piastrinica nel 50% dei casi era inizialmente normale e solo transitoriamente lievemente ridotta.

L'interessamento renale si manifestava come: ematuria e proteinuria non nefrosica con GFR > 90 ml/min (un paziente), GFR 75 ml/min (un paziente), GFR 15 ml/min (un paziente), GFR < 10 ml/min ed anuria (3 pazienti). Di questi infatti il 50% ha eseguito il trattamento dialitico sostitutivo (2 pazienti di età < 5 anni dialisi peritoneale e un paziente di 13 anni emodialisi).

In 3 pazienti, in cui la sintomatologia era più sfumata ed associata ad altre alterazioni, è stata effettuata la biopsia renale che ha confermato il quadro di microangiopatia trombotica.

In tutti i pazienti è stato eseguito il prelievo per shiga-tossina, che è risultato negativo in 5 pazienti e positivo in un paziente che non aveva avuto diarrea ematica.

È stato inoltre eseguita l'analisi genetica dei fattori del complemento su 5 pazienti ed è stata evidenziata la presenza di alterazione di MCP (un paziente), fattore H (un paziente), anticorpi antiH (un paziente), negativa (due pazienti). In una paziente che inizialmente mimava un quadro di SEU atipica non è stata fatta l'analisi genetica poiché positiva la shiga-tossina nelle feci pervenuta successivamente.

Cinque pazienti sono stati sottoposti a plasmferesi (5 in giorni consecutivi e 5 a giorni alterni). Tre pazienti che non hanno avuto miglioramento con la plasmferesi sono stati sottoposti a terapia con Eculizumab secondo protocollo.

Dopo terapia con eculizumab un paziente non ha ripreso la funzione renale ed ha continuato il trattamento dialitico (da segnalare che aveva sviluppato anticorpi anti-eculizumab), ma ha avuto normalizzazione della conta piastrinica, e risoluzione dell'anemia emolitica. In questo paziente la biopsia renale mostrava un quadro di danno renale avanzato. Un paziente ha ripreso la funzione renale completamente nell'arco di sei mesi (GFR > 90 ml/min, assenza di proteinuria, ma presenza di ipertensione) ed ha avuto una recidiva dopo due mesi dalla sospensione del farmaco pertanto ha ripreso la terapia con eculizumab e continua in atto mantenendo nuovamente una buona funzione renale. L'altro paziente ha avuto un graduale lento e progressivo miglioramento della funzione renale e dopo un anno ha un'insufficienza renale cronica GFR 50 ml/min (ha sospeso l'emodialisi) ed ipertensione arteriosa.

Gli altri pazienti che non hanno effettuato eculizumab hanno tutti dopo un follow up di 6 mesi-2 anni una funzione renale normale (GFR > 90 ml/min), proteinuria nella norma, pressione arteriosa nella norma e non hanno avuto recidive.

Discussione

La aSEU è una patologia rara che spesso si manifesta con segni clinici e laboratoristici sfumati e pertanto la diagnosi a volte può essere difficile. Nei nostri casi gli esami di laboratorio e i dati clinico-anamnestici non erano sufficienti a porre diagnosi di aSEU, ma il quadro biotico è stato dirimente, suggerendo la presenza di MAT. La presenza di diarrea ematica non è strettamente correlata con SEU tipica così come la sua assenza non può escluderla. Pertanto è necessario in tutti i casi di SEU la ricerca di shiga-tossina.

Conclusioni

L'Eculizumab si è dimostrato efficace nel ridurre il danno renale nella aSEU nei nostri casi. Sono in corso studi osservazionali per monitorare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: new developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol.* 2011;2011:908407.
2. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Genetic Basis, and Clinical Manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:15-20.
3. Ohanian M, Cable C, Halka K. Reduced dose maintenance eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): an update on a previous case report. *Clin Pharmacol.* 2011;3:45-50.
4. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010 Jan;148(1):37-47.