

Quando la cefalea non è solo ipertensione: un caso di sindrome emolitica uremica atipica in un giovane paziente

Nefrologo in corsia

Lorenzo D'Elia¹, Luciano Cencioni¹, Martina Ferraresi², Antonio Marciello³, Antonietta Rizzuto², Luisa Sandri², Paolo Maurizio Perosa²

1 UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella" USL Umbria 2 Orvieto (TR)
2 SS Nefrologia e dialisi ASLTO3, Ospedale "Edoardo Agnelli" di Pinerolo (TO)
3 Struttura Operativa Complessa (S.O.C.) di Nefrologia, Dialisi Ospedale "Michele e Pietro Ferrero" ASL CN 2 Verduno (CN)



Lorenzo D'Elia

Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia
UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella"
Località Ciconia 1 05018 Orvieto (TR)
Tel.: 0763-307301
E-mail: lorenzo.delia@uslumbria2.it

ABSTRACT

Le microangiopatie trombotiche rappresentano un gruppo di patologie particolarmente gravi che possono determinare un rapido peggioramento della funzione renale, specie in soggetti giovani. Attraverso il caso clinico descritto, focalizzeremo l'attenzione sulle manifestazioni cliniche e laboratoristiche della patologia, sulla diagnostica e sulle terapie da utilizzare. Verranno anche analizzate le recenti innovazioni terapeutiche per il trattamento di questa patologia.

PAROLE CHIAVE: Micronangiopatie trombotiche, Sindrome Emolitica Uremica

Introduzione

Le microangiopatie trombotiche (TMA) comprendono un gruppo di patologie che, pur presentando una differente eziopatogenesi, sono accumulate da alcune caratteristiche come: danno endoteliale, formazione di microtrombi, trombocitopenia da consumo, anemia emolitica microangiopatica e presenza di danni ischemici secondari polidistrettuali. Le principali entità patologiche incluse nelle TMA sono rappresentate dalla porpora trombotica trombocitopenica (TTP) e dalla sindrome emolitico uremica (HUS) [1]. La TTP è una patologia secondaria alla carenza di una metalloproteasi (ADAMTS13 A Disintegrin And Metalloproteinase with TromboSpondin type 1 motif number 13) normalmente deputata al clivaggio dei multimeri di grandi dimensioni del fattore di von Willebrand (VWF) presenti sull'endotelio vascolare o liberi in circolo [2]. Nella HUS, invece, non si osserva un deficit di ADAMTS13, ma per molteplici cause si innesca un danno endoteliale con successivo quadro di microangiopatia trombotica che, a differenza di quanto osservato nella TTP, presenta un prevalente coinvolgimento renale [3]. La TTP ha un'incidenza di circa 1.5-4 casi su un milione di adulti all'anno, sulla base dei dati del registro TTP-HUS dell'Oklahoma [4]. L'età media per la diagnosi di TTP immunitaria è di 40 anni, con un ampio intervallo (da 9 a 78 anni).

L'incidenza annuale della HUS tipica è di circa 2 su 100.000 negli adulti e 6,1 su 100.000 nei bambini di età inferiore ai 5 anni [5], mentre quella relativa alla forma atipica è di circa 2 casi per milione negli adulti [6] e 3,3 per milione nei soggetti con età inferiore ai 18 anni [7].

La HUS viene definita dalla contemporanea insorgenza di anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e danno renale acuto. L'anemia è grave e di natura microangiopatica, con globuli rossi frammentati (schistociti) osservabili allo striscio periferico, livelli elevati di lattato deidrogenasi sierica (LDH), emoglobina libera circolante e reticolociti. Nella maggior parte dei casi la conta piastrinica è $< 150.000 \text{ mm}^3$ (generalmente $60.000/\text{mm}^3$). Si osserva inoltre riduzione dell'aptoglobina.

Come noto, sono identificabili due suddivisioni principali per la HUS, la forma classica e le forme atipiche. La forma "classica" è quella più comune ed è secondaria ad infezioni gastrointestinali sostenute da batteri produttori di tossine Shiga-like (STEC-HUS) come E. Coli e più raramente Shigella Dysenteriae [8]. Generalmente i pazienti si presentano all'attenzione del clinico dopo episodi di diarrea muco-sanguinolenta spesso secondaria al consumo di carni e prodotti animali (principalmente bovini) contaminati. Gli animali portatori dei ceppi batterici patogeni restano immuni dalla malattia poiché a livello vascolare sono privi dei recettori bersaglio delle tossine [9].

I ceppi di E. coli maggiormente coinvolti nella genesi della patologia sono quelli appartenenti al sierotipo O157:H7, tuttavia, anche altri sierotipi come: O111:H8, O103:H2, O123, O26, O145 e O104:H4 possono presentare un ruolo nel determinarsi della malattia [10]. Gli EHEC possiedono fattori di virulenza unici che facilitano l'efficace colonizzazione del tratto gastrointestinale umano e il successivo rilascio della tossina Shiga [11]. La tossina di Shiga (STx) è una tossina del tipo AB₅, ovvero costituita da una subunità enzimatica A (Stx-A, 32 KDa) e cinque subunità B identiche (Stx-B 7,7 KDa) che costituiscono un pentamero. Queste tossine riconoscono la globotriaosilceramideglicosfingolipidica (GB3/CD77) come recettore tramite la subunità B e inibiscono la sintesi proteica cellulare tramite l'azione operata dalla subunità A sulla porzione 28S del ribosoma [12]. Nell'uomo è stata riportata l'espressione di Gb3 in diverse sedi come l'epitelio renale, cellule endoteliali microvascolari intestinali e nelle sottopopolazioni linfocitarie B nei centri germinali. L'apoptosi delle cellule endoteliali microvascolari induce edema mentre l'accumulo di fibrina può ostacolare ulteriormente il flusso ematico [13].

Anche lo Streptococcus pneumoniae può determinare una HUS (pneumococcus-HUS), specie nei bambini, in seguito allo sviluppo di polmonite o, più raramente, di meningite [14].

Alla base del processo patologico abbiamo l'attività della neuraminidasi batterica, un enzima la cui funzione è quella di scindere l'acido N acetil neuraminico delle glicoproteine di superficie cellulare come globuli rossi, piastrine, epatociti, endotelio glomerulare. L'azione dell'enzima determina l'esposizione dell'antigene di Thomsen-Friedenreich (fattore T), normalmente non accessibile, favorendone l'interazione con le immunoglobuline circolanti rivolte contro tale antigene [15]. In condizioni fisiologiche il complemento è in grado di eliminare lo *S. Pneumoniae* attraverso fenomeni di opsonofagocitosi e infiammatori [16, 17]. L'interazione tra anticorpi rivolti contro il fattore T e i globuli rossi, può determinare fenomeni di poli agglutinazione con positività al test di Coombs, fenomeno non presente nelle altre forme di HUS, con conseguente ostruzione vascolare polidistrettuale [18].

Si identificano come HUS atipica (aHUS) quei casi di patologia (meno del 10%), in cui è possibile escludere un'eziologia secondaria a batteri produttori di STx o a *S. Pneumoniae*. La HUS può anche essere ereditaria coinvolgendo quindi numerosi membri di una medesima famiglia oppure sporadica con mutazioni de novo.

Oltre alle forme infettive, esistono HUS secondarie a mutazione di geni regolatori come quelle che coinvolgono il gene DGKE (che codifica per la diacilglicerolo chinasi epsilon) e successivo sviluppo di ipertensione persistente, ematuria e proteinuria (a volte in range nefrosico) specie nella prima infanzia. Gli episodi di recidiva vengono segnalati prima dei cinque anni. La malattia renale cronica si manifesta entro la seconda decade di vita [19, 20]. Il DGKE è espresso in numerose sedi come: endotelio, piastrine e podociti ed è coinvolto nella via di segnalazione del diacilglicerolo. Sebbene non sia direttamente collegato alla via del complemento, una sua inattivazione determina uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio [19].

In una percentuale compresa tra il 40% e il 60 % dei pazienti affetti da aHUS sono state documentate alterazioni genetiche che coinvolgono principalmente le proteine regolatrici del complemento o i principali sistemi inibitori [21]. Le principali mutazioni riscontrate e le relative percentuali sono riportate nella tabella sottostante:

Mutazioni	
Perdita di funzione	Guadagno di funzione
<ul style="list-style-type: none"> • CFH (~13%) • MCP (~ 11%) • CFI (~10%) • THBD (~4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • C3 (~4%) • CFB (~3%)
Polimorfismi	
Aumentato rischio	
<ul style="list-style-type: none"> • CFH: c.-332C>T; c.2016A>G (p.Gln672Gln); c.2808G>T (p.Glu936Asp) • MCP: c.-652A>G; c.-366A>G; c.989-78G>A; *897T>C 	
Protettivi	
<ul style="list-style-type: none"> • CFH: c.184G>A (p.Val62Ile) 	

Tabella 1. Principali mutazioni coinvolte nella aHUS [22].

Sono inoltre possibili forme di HUS secondarie alla presenza di anticorpi rivolti contro il CFH con conseguente iperattivazione del sistema [23, 25].

Eziologia definita	Condizioni associate	Farmaco indotte
Cause infettive <ul style="list-style-type: none"> • Shiga toxin 1 e 2 • E. coli, Shigella Dysenterie e altri batteri (STEC-SEU/SEU diarrea +) • Infezione sistemica da streptococco Pneumoniae (Sp-SEU), Clostridium Difficilis 	HIV e altre infezioni virali Neoplasie (stadio avanzato) Trapianto <ul style="list-style-type: none"> • Midollo (allogenico/autologo) • Organi solidi 	Farmaco indotte (tossicità diretta / immunomediata) Tienopiridine (clopidogrel – ticlopidina) Inibitori delle calcineurine Inibitori di mTOR
Disregolazione del complemento (SEU atipica) <ul style="list-style-type: none"> • Genetica • Acquisita (anti fattore H) 	Gravidanza <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome HELLP • Pre Eclampsia 	Chemioterapici Chinino Alemtuzumab Muromonab-CD3
Deficit di proteasi ADAMTS13 (PTT) <ul style="list-style-type: none"> • Genetica (Upshaw-shulman Syndrome) • Acquisita 	Malattie del tessuto connettivo <ul style="list-style-type: none"> • LES • Sindrome Ab Anti PL • Sclerodermia • Vasculiti 	Inibitori della tirosina chinasi <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Sorafenib • Cediranib
Alterazioni metabolismo cobalamina (B12)	Glomerulonefriti Pancreatiti Ipertensione Maligna	Interferoni <ul style="list-style-type: none"> • Interferone-α • Interferone-β

Tabella 2. Classificazione delle cause associate a TMA [26].

Alla base del quadro fisiopatologico sussistono delle alterazioni in punti regolatori del sistema del complemento. Il complemento, come noto, è costituito da tre vie differenti: classica, alternativa e della lectina, che pur partendo da differenti stimoli iniziali convergono a formare la C3 dando origine alla formazione dei prodotti di attivazione, C3a, C3b, C5a e del complesso di attacco alla membrana (C5b-9) cui consegue lisi cellulare. Inoltre, poiché C3b è uno dei componenti della C3-convertasi della via alternativa, la sua generazione amplifica esponenzialmente l'attivazione del complemento, promuovendo ulteriormente la via alternativa. Per evitare una eccessiva attivazione del complemento e conseguenti danni tissutali (C3b si lega indiscriminatamente sia agli agenti patogeni che alle proprie cellule), esistono numerose proteine regolatrici, come il fattore H (FH), la proteina cofattore di membrana (MCP) e il I fattore del complemento (FI), che dissociando la C3-convertasi promuovono la degradazione di C3b. Di conseguenza, in condizioni normali i livelli di C3b rimangono bassi e quando il complemento viene attivato la sua deposizione è limitata alle strutture responsabili di questa patologia. Gli aplotipi CFH-H3 e MCPggaac sono i polimorfismi più rilevanti associati al rischio di aHUS. Entrambi gli aplotipi includono polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nella regione del promotore del gene CFH e MCP, sottoregolando FH e MCP. La presenza di entrambi i polimorfismi nell'omozigosi può fornire un razionale per la predisposizione alla aHUS nei pazienti che non presentano mutazioni in nessuno dei geni associati alla aHUS. Un recente studio collaborativo del Gruppo di lavoro europeo sulla genetica del complemento nelle malattie renali che ha coinvolto 795 pazienti affetti da aHUS ha dimostrato che il 3% di questi pazienti erano portatori di mutazioni combinate in più di un gene. Inoltre, questo ampio studio ha dimostrato che gli aplotipi di rischio concomitanti CFH-H3 e MCPggaac determinano un aumento significativo della penetranza della malattia nei portatori di mutazioni combinate, sottolineando che la genotipizzazione di questi polimorfismi di rischio aiuta a prevedere il rischio di aHUS nei portatori di mutazioni [27]. Anche le mutazioni nel gene che codifica per la trombomodulina (THBD), una proteina anticoagulante che agisce come cofattore della trombina e regola anche l'inattivazione di C3b mediata da FI, sono state associate alla aHUS [28]. La penetranza della aHUS nei portatori di mutazioni in uno qualsiasi dei geni del complemento è di circa il 50%, ed è comune che nelle famiglie con mutazioni identificate,

solo alcuni portatori sviluppino la patologia la cui presentazione clinica può comunque risultare variabile tra i vari individui [22].

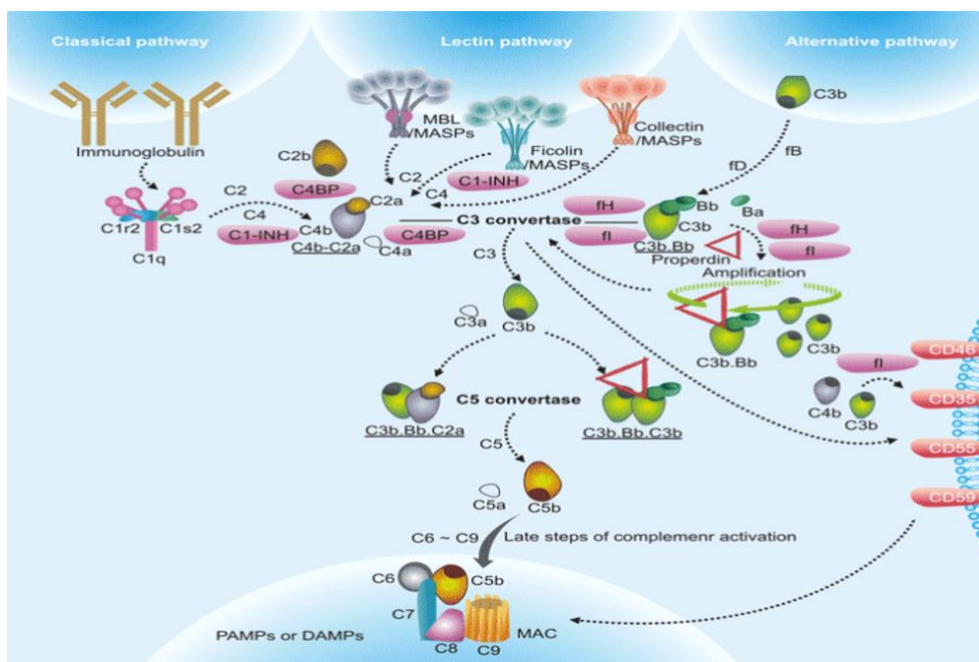


Figura 1. Sistema del complemento [29].

Accanto alle forme descritte, si osservano numerose condizioni predisponenti che favoriscono lo sviluppo della patologia confermando di fatto un approccio multi-step della stessa.

Tra i fattori favorenti possiamo ricordare:

- Farmaci come: agenti chemioterapici (mitomicina, cisplatino, daunorubicina, bleomicina, citosina arabinoside, gemcitabina), immunoterapici (ciclosporina, tacrolimus, muromonab-CD 3, interferone, chinidina), antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel), inibitori delle tirosin chinasi (Sunitinib, Sorafenib, Cediranib) e una vasta varietà di farmaci comuni (contraccettivi orali, agenti antinfiammatori)
- Neoplasie (K metastatici, K gastrico)
- post-trapianto (sia in individui che non hanno mai avuto una aHUS progressa che sviluppo di recidiva post-trapianto)
- gravidanza
- malattie autoimmuni (sclerodermia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, lupus eritematoso sistemico) [30]
- Vaccinazioni in pazienti predisposti [31]

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di un paziente maschio, caucasico, di 37 anni, che nel gennaio 2021 si recava presso il DEA dell'Ospedale Agnelli di Pinerolo (TO) lamentando cefalea, dispnea da sforzo e malessere generale che perduravano da circa una settimana. All'anamnesi, a eccezione di una severa obesità (130 kg) e all'abitudine tabagica, non si osservavano patologie particolarmente rilevanti. Si riscontrava tuttavia familiarità paterna per patologie cerebro-vascolari. In ambito nefrologico non si disponeva, all'atto del ricovero, di una documentazione recente poiché gli ultimi esami disponibili

risalivano al 2016 ed evidenziavano indici di funzionalità renale nella norma (Creatinina sierica 0,9 mg/dl). Il paziente riferiva comparsa, nei giorni antecedenti il ricovero, di stipsi ostinata associata a dolori addominali, progressiva riduzione del visus ed emospermia. Alle principali obiettività cliniche, si riscontrava la presenza di un elevato quadro ipertensivo (PA 205/115 mmHg) trattato inizialmente con captopril 25 mg 2 cpr sub linguali quindi con labetalolo 10 mg somministrato dapprima in bolo e successivamente in infusione continua a 1 ml/h con beneficio. Si eseguivano esami ematochimici che documentavano un quadro di severa compromissione della funzione renale (Cr_s 5,14 mg/dl Azotemia 95 mg/dl EGFR stimato 13 ml/min con CKD-EPI), pertanto si poneva indicazione al ricovero presso reparto di Nefrologia. All'ingresso in reparto, le condizioni cliniche generali restano sostanzialmente invariate rispetto al pronto soccorso, inoltre il paziente riferiva la comparsa di cefalee ricorrenti trattate al bisogno con farmaci sintomatici. Agli esami ematochimici si confermava il quadro di compromissione d'organo (Cr_s 5,5 mg/dl EGFR 12 ml/min con CKD-EPI) nonostante l'avvio di terapia idratante con SF 0,9%, mentre i principali elettroliti risultavano nella norma (Na⁺ 138 mmol/l; K⁺ 3,5 mmol) così come l'equilibrio acido-base valutato tramite emogasanalisi (pH 7,39 P_{CO2} 35mmHg HCO₃⁻ 21 mmEq EB -3). Per la presenza di un quadro di anemia secondaria (Hb 7,7 g/d; MCV 92 fl; Hb 21%) si rendeva necessaria l'esecuzione di una emotrasfusione tramite emazie concentrate. L'asse calcio fosforo PTH risultava compatibile con un quadro di iperparatiroidismo secondario (Ca⁺⁺ 8,4 mg/dl; P⁻ 6,6 mg/dl; PTH 181 pg/ml). L'insieme di questi reperti laboratoristici era compatibile con un quadro di CKD che veniva confermata ecograficamente tramite il riscontro di "lieve iperecogenicità corticale e assenza di dilatazione delle vie escrettrici". Si documentava inoltre presenza di piastrinopenia (85.000 mm³) persistente.

Durante il corso del ricovero ospedaliero si eseguivano diversi approfondimenti laboratoristici. Attraverso la valutazione dell'asse renina angiotensina aldosterone e il dosaggio di metanefrine e cortisolo libero urinario, si escludevano cause di ipertensione secondaria. All'elettroforesi delle proteine sieriche si evidenziava ipogammaglobulinemia e presenza di alterato rapporto κ/λ. Si evidenziava inoltre, riduzione delle IgG e delle IgM totali (rispettivamente 498 mg/dl e 32 mg/dl). Si eseguiva screening immunologico attraverso la ricerca di ANA, Ab anti DNA, ENA C-ANCA e P-ANCA e crioglobuline che risultava negativo. Negativa la tipizzazione linfocitaria.

In considerazione della presenza di piastrinopenia (110.000 mm³), dell'incremento della LDH (1007 mU/ml) e alla riduzione dell'aptoglobina (30 mg/dl) associati a un quadro clinico di danno d'organo, si procedeva alla ricerca di schistociti attraverso valutazione dello striscio ematico eseguito su sangue periferico che risultava positiva (>3%); ciò avvalorava l'ipotesi diagnostica di una TMA. Al fine di inquadrare la patologia responsabile, si procedeva al dosaggio di ADAMTS 13 che risultava pari al 79% mentre non si evidenziava la presenza di Ab anti ADAMTS13, si poteva pertanto escludere la presenza di TTP. Attraverso l'esecuzione di un test di Coombs diretto e indiretto, risultato negativo, si escludevano cause autoimmuni responsabili dell'emolisi. Negativa la PCR per batteri produttori di tossine di Shiga. A completamento diagnostico, in data 12/01/2021, su indicazione del consulente ematologo, si eseguiva una biopsia ossea e un aspirato midollare risultati entrambi negativi per malattia linfoproliferativa e per ricerca di amiloide. Si eseguiva inoltre un RX scheletro in toto che escludeva eventuali lesioni osteolitiche e un ecocardiogramma che documentava "ventricolo sinistro di normali dimensioni con funzione sistolica lievemente ridotta (FE 50%) e ipocinesia regionale diffusa con pattern di riempimento diastolico tipo restrittivo (tipo III); marcata ipertrofia concentrica non ostruttiva delle pareti.

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Città della Salute e della Scienza di Torino**

Sede legale : Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino P.I./Cod. Fisc. 10771180014 www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: Molinette - Corso Bramante, 88 - 10126 Torino Dermatologico S. Lazzaro - Via Cherasco, 23 - 10126 Torino San Giovanni Antica Sede - Via Cavour, 31 - 10123 Torino O.L.R.M. - Piazza Palatina 94 - Torino 10126 C.T.O. - Via Zuretti 29 - 10126 Torino Sant'Anna - Corso Spezia 60 - Torino 10126

Anatomia e Istologia Patologica 1U - Prof. M. Papotti S.G.Q. UNI EN ISO 9001 (n° IT266314/G)
Anatomia ed Istopatologia Diagnostica e di Screening 2U - Prof.ssa P. Cassoni S.G.Q. UNI EN ISO 9001 (n° IT266314/G)
Via Santena, 7 - 10126 Torino Tel. 011.633.55.88 - Fax 011.633.46.33

Esame ISTOLOGICO N. 2021/426/I Pervenuto il: 12/01/2021

Cognome Nome : _____
Data e luogo di Nascita : _____ CF: _____
Indirizzo : _____
Ospedale : OSP. CIV. E.AGNELLI-PINEROLO

Materiale inviato :
Biopsia osteomidollare inviata dal Reparto di Nefrologia dell'Ospedale di Pinerolo

Notizie Cliniche :

Globuli rossi/mm ³	2.900.000	Emoglobina gr %	9,3	Ematocrito %	26
Globuli bianchi/mm ³	6.500	Piastrine mm ³	182.000	MCV fl	92,5
Granulociti neutrofilii	4.590	Linfociti	1.410	Monociti	310
Granulociti eosinofili	160	Granulociti basofili	80	Altre cellule	-

Paziente ricoverato in Nefrologia per insufficienza renale acuta associata ad ipertensione severa ed anemia. Creatinina 5,06, LDH 420, troponina T 1,5, BNP 893, aptoglobina ridotta (30), reticolociti aumentati. Allo striscio di sangue periferico rilevante numero di schistociti (2% degli eritrociti). Alla biopsia renale, quadro di microangiopatia trombotica con lesioni glomerulari e vascolari attive e croniche, associata a necrosi tubulare acuta (cfr. Es. Ist. 2021/I/601). All'ecocardiogramma, sospetto di amiloidosi.

Descrizione Microscopica :

N° dei frammenti ossei: 1 Lunghezza cm: 2,4 (frammentato)

Cellularità %	60%
Serie eritroide	lieve iperplasia con segni di diseritropoiesi (negativa la ricerca di sideroblasti ad anello su preparato ottenuto da apposizione del frammento biotipico)
Serie mieloida	lieve iperplasia
Serie megacariocitaria	lieve iperplasia
Linfociti	alcuni piccoli linfociti, interstiziali
Plasmacellule	lieve eccesso di plasmacellule interstiziali e perivascolari, policlonali all'indagine immunohistochimica (popolazione plasmacellulare pari a circa il 10% delle cellule midollari totali)
Mastociti	rari
Altre cellule	blasti CD34 positivi 2% delle cellule midollari totali
Emosiderina	alcuni depositi di emosiderina
Stroma	trama reticolonica nella norma (sec. WHO 2017)
Istochimica	Dominici, Giemsa, Perls, R osso Congo, CD138, catene κ e λ, CD34, CD117, CD61, CD71
Osso	-
Varie	negativa la ricerca di depositi di sostanza amiloide con colorazione Rosso Congo

Diagnosi:
MIDOLLO EMOPOIETICO CON LIEVE TRILINEARE E SEGNI DI DISERITROPOIESI.

Torino, 21/01/2021

Dott.ssa Francesca Maletta Dott.ssa Laura Godio

Figura 2. Referto Biopsia midollare del Paziente.

In data 14/01/2021 in considerazione del ridotto miglioramento degli indici di funzione renale, si eseguiva una biopsia d'organo che documentava: su un campione di "otto corpuscoli del Malpighi, due con sclerosi globale del flocculo di tipo ischemico. I rimanenti sei glomeruli presentano spazi uriniferi liberi e membrane basali sottili ma in alcuni segmenti variamente ripiegate e collassate. I lumi capillari risultavano pervi, anche se scarsamente evidenti in rapporto al collasso delle membrane. Gli assi mesangiali risultano, ove valutabili, per lo più esili. Si poneva quindi diagnosi di "danno renale tipo microangiopatico trombotico con prevalenti lesioni croniche e associate lesioni glomerulari sclerotiche segmentarie tipo GSFS secondaria e discreto danno arteriosclerotico e esiti di NTA, non più rilevabili lesioni attive".

Il giorno successivo, al fine di escludere eventuali malattie linfoproliferative, si eseguiva un'ecografia addome completo in cui "non si osservavano lesioni focali con caratteristiche di attività a livello degli organi esplorati (fegato, milza, pancreas e reni)".

Sulla base del quadro clinico e laboratoristico, si poneva diagnosi di sindrome emolitico uremica atipica associata a danno d'organo e ipertensione arteriosa resistente.

Dal 18/01/21, previo posizionamento di CVC temporaneo a doppio lume tipo Niagara Bard® 13 F x

15 cm in vena giugulare interna destra, si avviavano presso l'Ospedale San Giovanni Bosco di Orbassano (TO) delle sedute di plasmateresi con ritmo trisettimanale, per un totale di tredici sedute, che risultavano ben tollerate, inoltre si poneva indicazione all'avvio di terapia con eculizumab da eseguirsi una volta terminato il ciclo vaccinale programmato (anti-meningococco, Haemophilus e pneumococco).

Il paziente veniva dimesso in data 25/01/2021, in condizioni cliniche discrete pur persistendo un quadro di CKD moderato-severa (3 mg/dl) associata a incremento dell'aptoglobina e riduzione della LDH (rispettivamente 100 mg/dl e 196 mg/dl). Si poneva comunque indicazione a proseguire le sedute di plasmateresi presso il centro di riferimento di Orbassano presso cui complessivamente venivano eseguite ulteriori 28 sedute (l'ultima in data 16/04/2021) associate a terapia steroidea orale (prednisone 50 mg/die a scalare terminato in data 28/04/2021). La decisione di proseguire con le sedute di plasmateresi veniva posta, dai colleghi dell'Ospedale di Orbassano, alla luce del miglioramento clinico e laboratoristico evidenziato dal costante miglioramento sia degli indici di funzione renale (Creatinina sierica 2 mg/dl in media) che dei restanti parametri laboratoristici (incremento dell'aptoglobina: 292 mg/dl, delle piastrine V.M: 240.000 mm³) e alla normalizzazione della LDH, pertanto si soprassedeva all'avvio di terapia con eculizumab. Attraverso l'uso di terapia antipertensiva combinata (doxazosina 4 mg, amlodipina 5 mg 1 cpr x 2 e furosemide 25 mg) si raggiungeva un buon target pressorio. Si decideva comunque di provvedere al completamento del ciclo vaccinale già avviato. Si riportano nelle tabelle successive l'andamento della creatinina sierica, dell'aptoglobina e dell'LDH durante il ricovero e all'atto della dimissione.

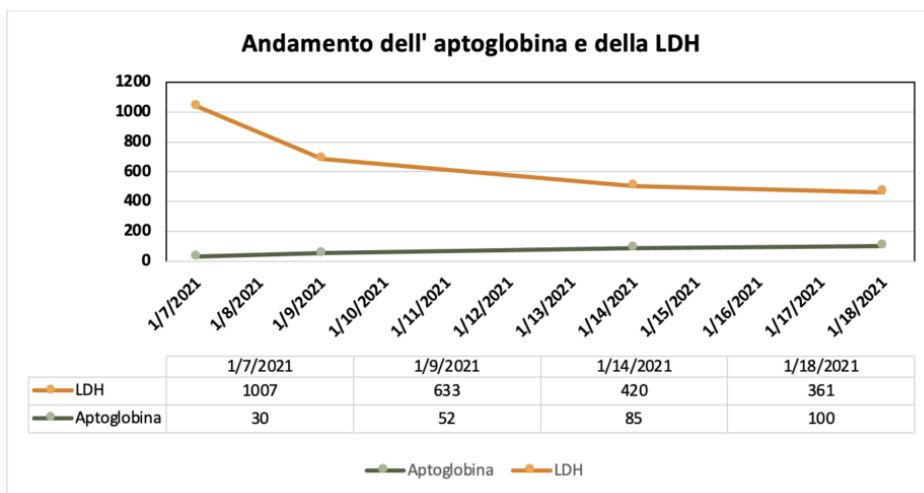
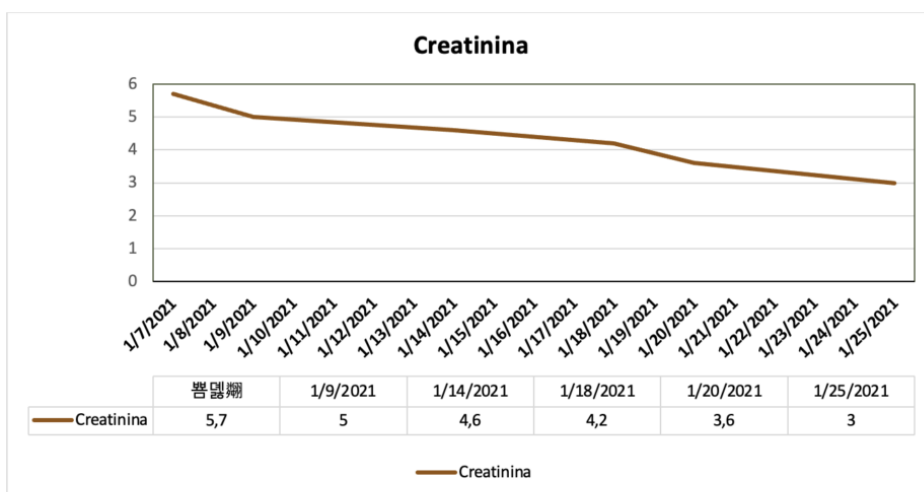


Tabella 3A e 3B. Andamento della creatinina sierica, dell'aptoglobina e dell'LDH in corso di ricovero.

Nel febbraio 2021 veniva eseguita indagine genetica per i principali geni coinvolti nella patogenesi della aHUS, risultata tuttavia negativa.

Campione: sangue	Tipo di test: sequenziamento NGS di esoma clinico.
Indicazione Clinica: SEU atipica	
ANALISI DI SEQUENZIAMENTO NGS DI UN PANNELLO DI GENI RENALI	
Geni analizzati in base all'indicazione clinica: L'analisi è stata eseguita nel seguente ordine gerarchico:	
<ul style="list-style-type: none"> • geni associati a SEU (30 geni) senza riscontro di varianti patogeniche, probabilmente patogeniche o di incerto significato. I geni sono completamente coperti dal test. • Geni associati a iperomocisteinemia (9 geni) senza riscontro di varianti patogeniche, probabilmente patogeniche o di incerto significato. I geni sono completamente coperti dal test. • Geni associati ad amiloidosi (10 geni) senza riscontro di varianti patogeniche, probabilmente patogeniche o di incerto significato. I geni sono completamente coperti dal test. • Analisi estesa a tutto il pannello di geni associati a malattie renali (437 geni, elenco completo al fondo del referto) senza riscontro di varianti patogeniche, probabilmente patogeniche o di incerto significato, queste ultime compatibili con il fenotipo. 	
L'elenco delle varianti è disponibile su richiesta. L'elenco delle regioni non coperte è a pagina 2.	
Metodi: NGS TruSight One Expanded	
Dati tecnici dell'analisi:	
<ul style="list-style-type: none"> • Profondità media di sequenziamento: 400X • Lunghezza dei frammenti: 240 bp • Copertura regioni target ad almeno 20x: 99.83 % 	
RISULTATI E COMMENTO CONCLUSIVO	
<p>Indagine genetica negativa. Il sequenziamento di un pannello di geni associati a malattie renali NON ha identificato varianti patogeniche, probabilmente patogeniche o di incerto significato. Si consiglia consulenza genetica e studio della segregazione familiare della variante, prenotabile anche presso il nostro centro allo 0116336515 o consulenzeNGS@trapiantipiemonte.it. Le informazioni tecniche, nella pagina successiva, costituiscono parte integrante del presente referto. L'interpretazione è basata sulle conoscenze attuali e il referto è redatto secondo le linee guida correnti.</p>	

Figura 3. Sequenziamento genetico del paziente.

Il paziente nel maggio 2021 tornava a controllo presso Nefrologia dell'Ospedale San Giovanni Bosco di Torino e pur evidenziandosi un sostanziale miglioramento della creatinina sierica, che si manteneva stabilmente sotto i 2 mg/dl, persisteva un quadro di proteinuria di discreta entità (1,3 g/24h). Alla luce della complessa storia clinica del paziente, nel mese di dicembre 2021 si procedeva a rivalutazione istologica che documentava danno renale di tipo microangiopatico trombotico con prevalenti lesioni croniche (tipo onion skin) con associate lesioni glomerulari sclerotiche segmentarie.

Si riporta nella figura sottostante il referto completo della rivalutazione bioptica.

<p>Motivo dell'accesso biopsia renale.</p> <p>Descrizione macroscopica Quattro frustoli cilindrici biancastri.</p> <p>Descrizione microscopica Frammenti costituiti da midollare, limitato campo di pelvi e corticale renale, quest'ultima comprendente complessivamente 22 corpuscoli del Malpighi, di cui 4 (18% circa) con sclerosi o scleroalinosi globale del flocculo e altri 2 con membrane basali diffusamente ripiegate e collasate, lumicapillari scarsamente evidenti e fibrosi pericapsulari. Dei rimanenti 16 glomeruli 4 mostrano aree segmentarie di sclerosi o scleroalinosi interessanti circa dal 20% al 60% delle anse capillari in cui i lumicapillari sono scarsamente evidenti. In rapporto a tali aree sono in chief flocculo capsulari, gocce lipidiche e podociti ipertrofici, occasionalmente con evidenti lisosomi, disposti a corona sui segmenti sclerotici. I rimanenti segmenti e glomeruli hanno spazi uriniferi liberi e membrane basali per lo più sottili solo in limitati segmenti lievemente ripiegate. I lumicapillari sono pervasi. Gli assimes angliari risultano per lo più esili solo in limitati segmenti lievemente ampliati per aumento della sostanza fondamentale della componente cellulare. L'interstizio, di connettivo finemente fibroso, è in alcune aree lievemente discretamente ampliato (prevalentemente per fibrosi in minor misura per edema), focalmente lievemente infiltrato da piccoli linfociti e comprende alcuni tubuli atrofici. Occasionalmente i tubuli mostrano epitelio appiattito ed intensamente tingibile con material amorfone.</p> <p>La restante componente tubulare ha aspetto usuale. I vasi arteriosi di piccolo calibro hanno pareti discretamente ispessite per la presenza di placche ialine localmente circolari o per iperplasia intima concentrica con aspetto c.d. "a bulbo di cipolla" ("onion-skin"). I vasi arteriosi di calibro maggiore, anche se scarsamente rappresentati sulle sezioni esaminata, presentano lievi fibrosi intimali. L'immunofluorescenza eseguita su materiale congelato con anticorpi anti catene pesanti delle immunoglobuline, frazioni precoci e tardive del complemento e fibrinogeno è risultata negativa.</p>
--

Figura 4. Rivalutazione istologica dicembre 2021.

Alla luce del quadro biottico, si propendeva verso un orientamento terapeutico di tipo conservativo intensificando il controllo dietetico (0,6 g/kg/die di proteine) e incrementando il controllo pressorio. Nei mesi successivi il paziente, pur edotto sulla necessità di uno stretto follow-up clinico e laboratoristico, si rendeva irreperibile non presentandosi alle visite programmate né forniva informazioni attraverso i comuni mezzi di comunicazione informatici e telefonici.

Nel marzo 2023, ovvero circa due anni dopo il ricovero iniziale, il paziente si recava nuovamente in visita in seguito al peggioramento degli indici di funzione renale (Cr_s 3,7 mg/dl) e alla comparsa di sintomi associati a un quadro di cronicità (astenia, malessere generale) pur in presenza di un controllo pressorio nei limiti della norma.

Per ulteriore peggioramento degli indici di funzione renale (Cr_s 4,2 mg/dl) si propendeva a nuovo ricovero in data 14/07/2023 e al confezionamento di FAV distale sinistra che avveniva senza complicanze. Nella medesima occasione per la presenza di disartria saltuaria, si provvedeva all'esecuzione di consulenza neurologica per valutazione. Il consulente neurologo forniva indicazione all'esecuzione di RMN encefalica e visita otorinolaringoiatrica.

La RMN encefalica mostrava la presenza di "multiple aree di alterato segnale caratterizzate da isointensità nella sequenza T1 pesata e iperintensità in T2 da riferirsi in prima ipotesi a gliosi parenchimale da esiti di danno anossico. Le lesioni interessano le aree sottocorticali periventricolari frontali da entrambi i lati ma coinvolgono in minor misura anche il ponte e i gangli della base. Si riconoscono anche esiti ischemici lacunari a livello dei centri semiovali frontali, in sede capsulo-talamica sinistra e pontina mediana-paramediana. I reperti descritti sono in accordo con manifestazioni di encefalopatia vascolare cronica di II grado secondo Fazekas.

Alla visita otorinolaringoiatrica si evidenziava: macroglossia, ipertrofia tonsillare di II°-III° e alla fibrolaringoscopia: cavo rinofaringeo libero, importanti segni di RGE, laringe di norma per morfologia e motilità. Spazio respiratorio conservato. Alla manovra di Muller: collassamento delle pareti laterali della faringe con restringimento del lume aereo. Veniva posta indicazione all'esecuzione di polisonnografia che confermava la presenza di un quadro compatibile con OSAS severa ed elevato indice di desaturazione (AHI 72%).

Attualmente il paziente prosegue uno stretto follow-up nefrologico presso i nostri ambulatori in previsione dell'avvio di trattamento emodialitico sostitutivo.

Discussione

Le manifestazioni cliniche delle TMA sono particolarmente variabili da situazioni di emergenza, che necessitano di approcci intensivi di cura, ad andamenti subdoli ed indolenti che richiedono l'ausilio di numerose indagini laboratoristiche prima di essere diagnosticate. Il primo passo necessario per confermare la presenza di una TMA è rappresentato dal riscontro di alterazioni tipiche degli esami laboratoristici come anemia, trombocitopenia grave, incremento della LDH e riduzione dell'aptoglobina. Tipicamente l'anemia non presenta un'origine autoimmune riscontrandosi negatività al test di Coombs e mediante esame dello striscio di sangue periferico del paziente sono evidenziabili frammenti ematici (schistociti) in percentuali superiori al 2% del totale. Gli schistociti, sebbene possano essere riscontrati nella maggior parte dei pazienti affetti da TMA, possono evidenziarsi anche in altre condizioni del tutto differenti come pre-eclampsia o in presenza di valvole meccaniche, pertanto la loro presenza, sebbene suggestiva, non consente una diagnosi di certezza della patologia mentre la loro assenza non esclude una diagnosi di TMA [22, 32].

DIAGNOSI DI MICRONAGIOPATIA TROMBOTICA	
Alterazioni laboratoristiche	<ul style="list-style-type: none"> • Piastrine < 150.000 mm³ o < 25% rispetto al valore basale • Emoglobina < 10 g/dl • Incremento LDH (generalmente > 460 U/l) • Riduzione dell'Aptoglobina • Percentuale di schistociti > 2%
Sintomatologia	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi neurologici (confusione, cefalea, afasia, epilessia, disartria, alterazioni del visus, encefalopatia, coma) • Sintomi Gastrointestinali (diarrea, diarrea ematica) • Sintomi cardiologici (IMA, aritmie, scompenso cardiaco) • Sintomi polmonari • Ipertensione severa di recente insorgenza

Tabella 4. Principali manifestazioni cliniche e laboratoristiche delle MAT.

Una volta che viene posta la diagnosi di TMA, si dovrà provvedere a una diagnosi differenziale tra le varie forme di TMA attraverso un approccio multi-step basato sulla valutazione di alcune specifiche indagini di laboratorio, andranno inoltre escluse eventuali cause secondarie ed autoimmuni.

La principale diagnosi differenziale deve essere posta tra la TTP e la HUS attraverso il dosaggio di ADAMTS13 e degli anticorpi anti-ADAMTS13; le indagini laboratoristiche consentono questa prima distinzione poiché la sola presentazione clinica non risulta dirimente potendosi manifestare in forma frusta o assente.

Trombocitopenia Anemia Danno D'organo	ADAMTS 13	Tossina Shiga	Diagnosi
PRESENTE	>5%	NEGATIVA	aHUS
PRESENTE	<5%	NEGATIVA	PTT
PRESENTE	NORMALE	POSITIVA	HUS

Tabella 5. Diagnosi differenziale tra le TMA principali.

La coltura fecale dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con TMA, indipendentemente dalla presenza di una storia di colite. La diarrea può essersi risolta al momento della presentazione, ma i batteri possono ancora essere isolati; pertanto, è necessario inviare comunque un tampone fecale o rettale. Su questi campioni è possibile eseguire la PCR per rilevare la presenza dei geni della tossina Shiga. La sierologia positiva per gli anticorpi contro i sierotipi di E. coli produttori di tossine supporta la diagnosi di STEC HUS [33]. Vanno comunque escluse le principali cause di diarrea, specie se ci troviamo di fronte un paziente pediatrico, escludendo cause virali (rotavirus, norovirus) batteriche (clostridium difficile, campylobacter) o protozoarie.

Il coinvolgimento renale nella aHUS dipende dall'estensione del danno microvascolare e dal danno ischemico derivante. Generalmente sono osservabili caratteristiche laboratoristiche aspecifiche come anemia (Hb <10g/dl), trombocitopenia (PLT <150.000 mm³), che si accompagnano a un rapido peggioramento degli indici di funzione renale spesso associato al riscontro di proteinuria ed ematuria, il volume urinario può essere ridotto. Nonostante l'importante ruolo delle proteine del complemento nell'eziopatogenesi della malattia, alterazioni di quest'ultime non sono considerate come un marker diagnostico specifico. Clinicamente il paziente si presenta all'attenzione del clinico lamentando sintomi aspecifici come astenia, e sonnolenza, obiettivamente si può riscontrare pallore cutaneo secondario all'anemia. Circa il 50% dei pazienti affetti da aHUS che presentano un coinvolgimento renale, vanno incontro allo sviluppo di una nefropatia cronica moderato-grave e il 25% necessita di trattamento sostitutivo [34]. L'utilizzo della biopsia renale è particolarmente indicato nella diagnosi delle MAT. I reperti patologici possono essere distinti sulla base della sede in glomerulari e vascolari. Le lesioni osservate nelle microangiopatie trombotiche possono mostrare

un'ampia gamma di cambiamenti in base alla gravità e alla durata della malattia. I cambiamenti morfologici di base sono simili nella maggior parte dei casi indipendentemente dalla causa e riguardano la presenza di lesioni endoteliali. Nelle fasi precoci della malattia si osserva ispessimento della parete dei capillari glomerulari secondario all'accumulo di materiale tra le cellule endoteliali e la membrana basale.

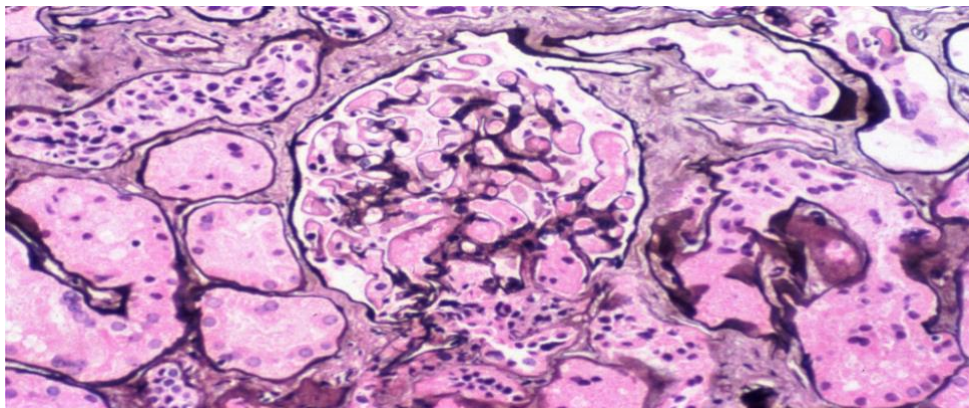


Figura 5. Aspetto istologico glomerulare in corso di MAT [35].

Generalmente alla microscopia ottica le pareti dei capillari mostrano un doppio contorno alla colorazione argintica e alla microscopia elettronica si dimostra che corrisponde al materiale fibrillare acellulare nella regione subendoteliale.

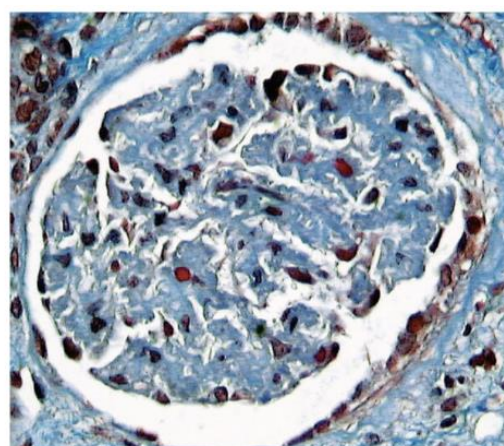
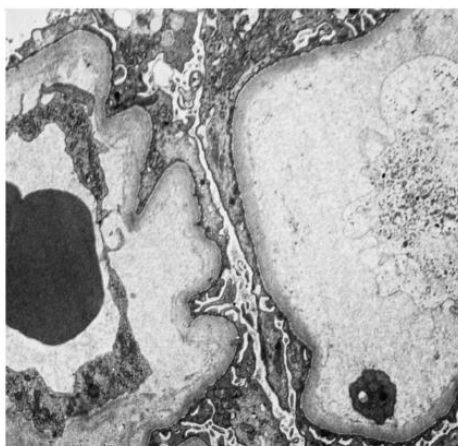


Figure 6A e 6B. Aspetti istologici [36].

La aHUs presenta numerose manifestazioni extra renali che devono essere valutate attentamente all'atto della diagnosi e monitorate nel tempo. I principali apparati e distretti corporei coinvolti includono il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso centrale, l'apparato tegumentario organi addominali e riproduttivi i polmoni e gli occhi.

L'interessamento cardiaco si osserva in una percentuale compresa tra il 3% e il 14% dei pazienti affetti da aHUS ed è secondario all'interessamento microangiopatico del circolo coronarico con possibile sviluppo di infarto miocardico acuto [37]. Esiste una notevole varietà di presentazioni in base alle mutazioni coinvolte. Le complicanze potenzialmente letali includono la cardiomiopatia dilatativa, l'insufficienza cardiaca congestizia e l'infarto del miocardio. L'esordio dei sintomi può essere variabile e talvolta improvviso specie in presenza di mutazioni di CFH [38]. A differenza di molte altre condizioni cliniche associate, l'interessamento cardiaco non giova dell'utilizzo dell'eculizumab [39]. Il sistema nervoso centrale (SNC) è comunemente coinvolto nella aHUS, con sintomi riportati in circa la metà dei casi [40]. Lesioni vaso-occlusive secondarie ad una inappropriata

attivazione del complemento possono osservarsi nelle arterie cerebrali, carotidi e vertebrali, con conseguenti danni ischemici cerebrali [41]. I sintomi neurologici comprendono encefalopatia, coma, stupore, convulsioni, emiparesi e cecità corticale. Alla RM sono spesso evidenti delle lesioni iperintense e simmetriche nei gangli della base e nel tronco encefalico. La presenza di un quadro ipertensivo spesso associato può determinare l'interessamento dei gangli della base, nei peduncoli cerebrali, nei nuclei caudati, nel putamen, nel talamo e nell'ippocampo. Queste alterazioni possono determinare sia alterazioni nella marcia che talvolta nello stato mentale. Nei bambini è stato descritto il miglioramento del quadro radiologico dopo trattamento con plasmateresi precoce [42].

Raro ma possibile l'interessamento cutaneo con danno microvascolare e sviluppo di gangrena delle estremità. Sono riportati casi in letteratura di sviluppo di gangrena trattati con successo tramite eculizumab [43, 44].

Il coinvolgimento gastrointestinale si associa spesso a mutazioni di FHR1 o FH3 con conseguente sviluppo di anticorpi rivolti contro tali fattori. Il riscontro di anticorpi anti FH può essere utilizzato come markers di rischio e di gravità circa un coinvolgimento gastroenterico [45]. Le complicanze gastrointestinali della HUS sono piuttosto esclusive nelle forme associate ad infezioni da *E. coli* produttore della tossina Shiga, mentre la aHUS presenta solitamente un coinvolgimento intestinale lieve o assente associato talvolta a sintomi mal definibili che possono ricalcare il quadro di una sindrome del colon irritabile [46]. L'interessamento oculare è sporadico, ma può determinare severe complicanze. Nei pazienti che presentano aHUS secondaria a mutazioni del fattore H e di C3, sono stati documentati diversi sintomi oculari come riduzione dell'acuità visiva, scotomi, dolore oculare e diplopia ed occlusione dell'arteria retinica [47]. La mutazione R1210C del fattore del complemento H (FH) risulta particolarmente importante poiché determinerebbe una associazione tra sindrome emolitico-uremica atipica, degenerazione maculare legata all'età (AMD) e in alcuni casi glomerulopatia C3 (C3G) [48]. Alla base delle alterazioni descritte, vi sarebbero dei cambiamenti nei glicosamminoglicani solfati oculari tessuto-specifici con successiva alterazione dell'affinità di legame dell'FH e innesco di fenomeni trombotici, occlusivi e infiammatori [49].

Sono stati infine descritti coinvolgimenti dell'apparato respiratorio e riproduttivo [50].

Trattamento della HUS

La terapia di supporto, come la reidratazione dei liquidi e le trasfusioni di globuli rossi, viene spesso utilizzata per trattare la HUS, insieme alla dialisi quando necessario [51]. Il razionale delle trasfusioni risiede nella volontà di ridurre l'impatto di una grave anemizzazione ma va comunque associato a fluidoterapia per evitare danno d'organo secondario al deposito in sede renale di prodotti ematici.

Terapia della STEC-HUS

Il ruolo degli antibiotici è controverso per il rischio di peggioramento della malattia secondario al rilascio di tossine. L'effetto degli antibiotici sembra essere dipendente sia dal ceppo antibiotico che da quello di *E. coli*. È stato segnalato che i β -lattamici e il trimetoprim/sulfametossazolo aumentano il rischio di sviluppare la HUS [52]. I fluorochinoloni pur mostrando un incremento della produzione di tossine in vitro, non sembrano determinare un peggioramento della malattia. I macrolidi e la fosfomicina, riducono la sintesi delle tossine e possono ridurre il rischio di HUS [53]. Sulla base di queste indicazioni è possibile affermare che, quando sono necessari, gli antibiotici possono essere utilizzati, ma la scelta dovrebbe essere guidata valutando il loro potenziale effetto sul rilascio di tossine [52].

Numerosi studi condotti su animali, concordano sul ruolo dell'attivazione del complemento anche nelle forme di HUS secondarie a fenomeni infettivi ed evidenziano un possibile ruolo dell'eculizumab anche per il trattamento di questa forma di HUS [54, 56]. Poiché la STEC- HUS è generalmente una malattia autolimitante, al momento, non vi sono prove sufficienti che supportano l'uso dell'eculizumab nei pazienti affetti [57] anche se è in corso un trial clinico francese dell'Università di Tolosa per valutarne gli effetti [58].

Terapia di supporto	Trasfusioni ematiche (anemie acute) fluidoterapia
	Trimetoprim/sulfametossazolo e lattami (controindicati)
Antibiotici	Fluorochinoloni (valutare potenziale rischio) La fosfomicina e i macrolidi (indicati)
Ecuzumab	Ruolo possibile in corso di valutazione

Tabella 6. Raccomandazioni terapeutiche nelle STEC HUS.

Terapia della aHUS

La plasmaferesi (plasma exchange da 1 a 2 volumi di plasma/die) ha rappresentato il gold standard terapeutico dagli anni Ottanta fino al 2011 quando sono diventate disponibili nuove terapie mirate. Il trattamento plasmaterico può essere somministrato come infusione di plasma (PI) o scambio plasmatico (PE). Nel PI, ai pazienti viene somministrato plasma fresco congelato (FFP) non nativo, con l'aggiunta di regolatori funzionali del complemento [59].

L'eculizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante, rappresenta attualmente la pietra miliare per la gestione della aHUS. L'azione dell'Ecuzumab ha come target la componente C5 dell'attivazione del complemento. Il legame a C5 blocca la scissione di C5 nei suoi componenti effettori C5a e C5b, prevenendo la successiva formazione di MAC e impedendo la lisi cellulare [60].

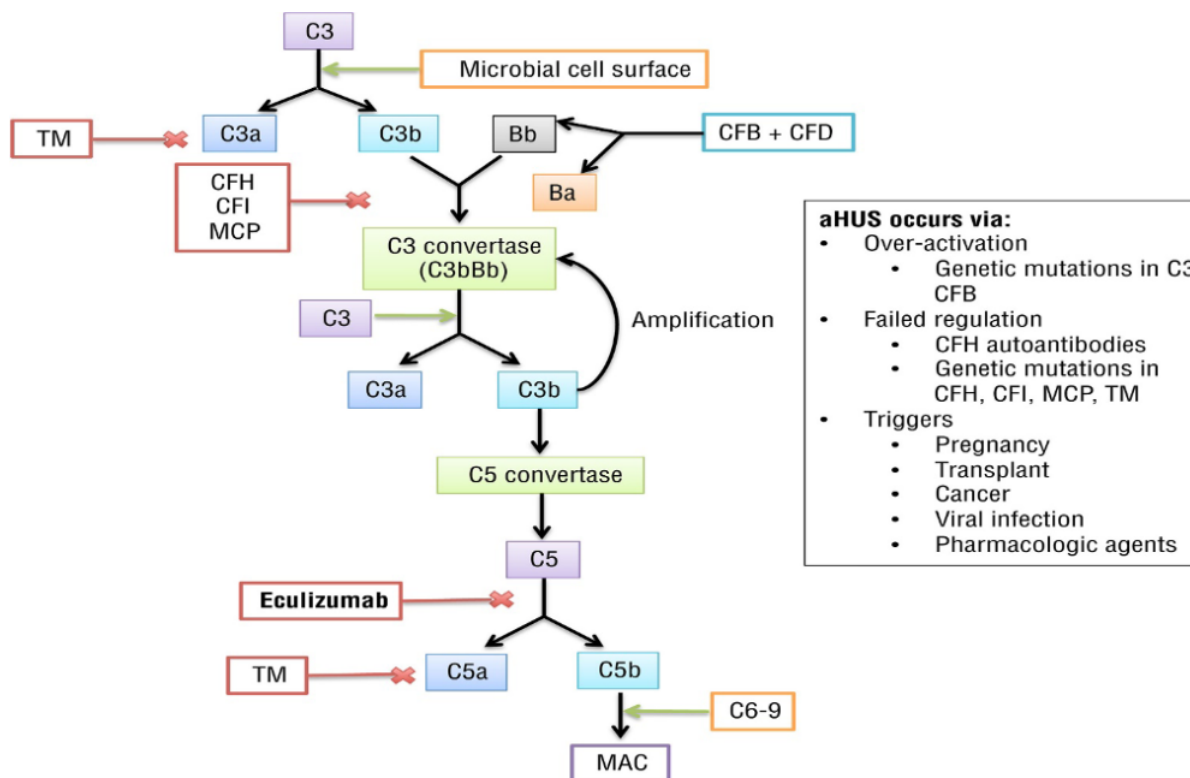


Figura 7. Meccanismo di azione dell'eculizumab [61].

Nei pazienti con mutazioni CFH, CFI, C3 o CFB, eculizumab è l'intervento preferito sia per la terapia della malattia che per la prevenzione delle recidive [62]. L'efficacia del farmaco è stata ampiamente dimostrata, Legendre et al. hanno condotto due studi prospettici di fase 2 in cui 37 pazienti affetti da aHUS hanno ricevuto eculizumab per 26 settimane. 17 pazienti nello studio 1 e 20 pazienti nello studio 2 hanno ricevuto eculizumab per una mediana rispettivamente di 64 e 62 settimane, e si è osservato come l'utilizzo di eculizumab abbia determinato un aumento della conta piastrinica in entrambi gli studi, mentre l'80% dei pazienti risultava libero da sintomi correlabili a TMA. L'uso di eculizumab è stato inoltre associato a un miglioramento significativo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), all'interruzione della dialisi e a un miglioramento della qualità della vita [63].

Recentemente è stato autorizzato l'uso di ravulizumab, un derivato dell'eculizumab ottenuto attraverso la sostituzione di quattro aminoacidi e conseguente aumento dell'emivita. Le sostituzioni aminoacidiche favoriscono la dissociazione endosomiale del complesso ravulizumab-C5 e determinando la degradazione lisosomiale di C5, consentendo al tempo stesso il riciclo di ravulizumab nello spazio vascolare grazie alla maggiore affinità del farmaco per il recettore Fc neonatale (FcRn) [64]. A differenza dell'eculizumab, il ravalizumab può quindi essere somministrato con un maggiore intervallo tra le dosi, generalmente ogni otto settimane [65].

Effetti simili al ravalizumab sono stati osservati attraverso l'uso di nomacopan, cemdisiran e avacopan, tre nuovi farmaci attualmente in fase di studio nei pazienti affetti da aHUS. Avacopan è un antagonista di C5aR1 ed inibisce le funzioni delle proteine C3a, C4a e C5a [66]. Ha dimostrato risultati positivi nei topi affetti da glomerulonefrite. Nomacopan è una proteina ricombinante derivata da un inibitore C5 che si lega e inibisce C5 e leucotriene B4. È stato studiato in pazienti affetti da aHUS, ma a causa della sua emivita di 10 ore, sarebbero necessarie iniezioni sottocutanee giornaliere [67]. Cemdisiran è un farmaco costituito da brevi sequenze di RNA, che corrispondono all'mRNA della proteina C5 coniugato con N-acetilgalattosamina. Dopo una somministrazione su modelli animali con frequenza settimanale o bisettimanale, ha dimostrato la riduzione della produzione di C5 con riduzione dell'attività emolitica pari all'80%. Questo farmaco è ora in fase di studio nei pazienti affetti da aHUS [68].

Conclusioni

Attraverso il caso clinico vogliamo porre l'attenzione su queste patologie particolarmente insidiose e spesso diagnosticate tardivamente. La classica presentazione clinico-laboratoristica deve guidare il nefrologo nella ricerca e nella diagnosi della malattia al fine di instaurare un trattamento precoce evitando le molteplici e gravi complicanze ad essa correlate. Sottolineiamo inoltre l'importanza delle nuove terapie volte a inibire i fattori del complemento e il loro ruolo nella gestione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggenti P; Noris M, Remuzzi G. "Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura". *Kidney int*: 60:831-846
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.x>.
2. Chiasakul T, Cuker A. "Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach" *Hematology Am Soc hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1) 530-538.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.530>.
3. Besbas N, Karpèman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G et al "A classification of Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic purpura and related disorders". *Kidney Int* 70 423-431
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>.
4. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1676-82.
<https://doi.org/10.1002/xbc.24612>.
5. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1676-87.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>.
6. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A Trachtman H (2004) "Non Enteropathic hemolytic uremic syndrome causes and short term course" *Am J Kidney Dis*.43:976-982.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.02.010>.
7. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12.
<https://doi.org/10.2147/CPAA.S17904>.
8. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014 Jul;36(4):399-420.
<https://doi.org/10.1007/s00281-014-0416-x>.
9. Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. 1998 Oct 10;352(9135):1207-12.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01267-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01267-7).
10. Frank, Christina, et al. "Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany." *New England Journal of Medicine* 365.19 (2011): 1771-1780.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106483>.
11. Page AV, Liles WC. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Infections and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2013 Jul;97(4):681-95, xi.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.04.001>.
12. Liu Y, Tian S, Thaker H, Dong M. *Shiga Toxins: An Update on Host Factors and Biomedical Applications*. *Toxins (Basel)*. 2021 Mar 18;13(3):222.
<https://doi.org/10.3390/toxins13030222>.
13. Harkins, V.J., McAllister, D.A. & Reynolds, B.C. Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Curr Pediatr Rep* 8, 16–25 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40124-020-00208-7>.
14. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov;23(11):1951-6.
<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0518-y>.
15. Coats MT, Murphy T, Paton JC, Gray B, Briles DE. Exposure of Thomsen-Friedenreich antigen in Streptococcus pneumoniae infection is dependent on pneumococcal neuraminidase A. *Microb Pathog*. 2011 Jun;50(6):343-9.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.02.010>.
16. Andre GO, Converso TR, Politano WR, Ferraz LFC, Riberio ML, Leite LCC, et al "Role of streptococcus pneumoniae proteins in evasion of complement – mediated immunity". *Front Microbiol* (2017) 8:224.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00224>
17. Lopez-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, Lopez-Trascasa M "Complement as a diagnostic tool in immunopathology." *Semin cell Dev Biol* (2019) 85:86-97.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.017>.
18. Ágnes Szilágyi, Nóra Kiss, Csaba Bereczki, et al. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 28, Issue 9, September 2013, Pages 2237–2245, <https://doi.org/10.1093/ndt/gft198>.
19. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45:531–6.
20. Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, et al. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ . *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3066-3075.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017010031>.
21. Spasiano A, Palazzetti D, Dimartino L, Bruno F, Baccaro R, Pesce F, Grandaliano G. Underlying Genetics of aHUS: Which Connection with Outcome and Treatment Discontinuation? *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 24;24(19):14496.
<https://doi.org/10.3390/ijms241914496>.
22. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S.

- An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>.
23. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, et al. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1267-79. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252>.
 24. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012 Oct;10(10 Suppl 17):1-12. PMID: 23187605.
 25. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, et al French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2392-400. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080811>.
 26. Noris M; Caprioli J Bresin E, Mossali C, Pianetti G et al "Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical Phenotype" *Clin.J Am Soc. Nephrol* 5:1844-1855 2010. <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>.
 27. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):475-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012090884>.
 28. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jul 23;361(4):345-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810739>.
 29. Ying Jie Ma and Peter Garred. Pentraxins in Complement Activation and Regulation [[J]]. *Immunol*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03046>.
 30. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [[updated 2021 Sep 23]]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024*. PMID: 20301541.
 31. Ferrer F, Roldão M, Figueiredo C, Lopes K. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Patient with Homozygous CFHR3/CFHR1 Gene Deletion. 2022;146(2):185-189. <https://doi.org/10.1159/000519461>.
 32. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2004 Jan;75(1):18-21. <https://doi.org/10.1002/ajh.10450>.
 33. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19957.1>.
 34. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015 Sep;67(1):31-42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.246>.
 35. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Thrombotic Microangiopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec;68(6):e33-e34. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.006>.
 36. Agnes B Fogo; Micheal Kashgarian "Diagnostic Atlas of Renal Pathology 2 edition", Cap 2 pag 319. Elsevier saunders 978-1-4377-0427-3 Copyright © 2012, 2005 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
 37. Chau E, Li S, Xu PZ, Li GX, Ghasem W, Weitz IC, DeClerck BK, DePasquale EC, Yaghmour B. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction as Initial Presentation of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *JACC Case Rep*. 2021 Mar 3;3(4):561-565. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.12.033>.
 38. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, Burtey S. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2028–2032. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq160>.
 39. Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Muñoz M, Casquero A, Nieto J. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Dec;27(12):2323-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2276-8>.
 40. Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, Seguin A, Presne C, et al. French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS One*. 2017 May 18;12(5):e0177894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177894>.
 41. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, Kwon T, Deschênes G, et al Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3421-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq319>.
 42. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, Niaudet P. Neurological involvement in a child

- with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Dec;25(12):2539-42. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1606-y>.
43. Malina M, Gulati A, Bagga A, Majid MA, Simkova E, Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. 2013 Jan;131(1):e331-5. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0903>.
 44. Ažukaitis K, Loirat C, Malina M, Adomaitienė I, Jankauskienė A. Macrovascular involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jul;29(7):1273-7. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2713-3>.
 45. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019 Aug;34(8):1337-1348. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4039-7>.
 46. Bianchi L, Gaiani F, Vincenzi F, et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed.* 2018; 89:153–157. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7911>.
 47. Sampedro López A, Domínguez Moro B, Baltar Martín JM, García Monteavaro C, Barbón García JJ. Ocular involvement in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017 Dec;92(12):594-597. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2017.02.007>.
 48. Recalde S, Tortajada A, Subias M, Anter J, Blasco M, et al. Molecular Basis of Factor H R1210C Association with Ocular and Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May;27(5):1305-11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050580>.
 49. Loeven MA, Rops AL, Lehtinen MJ, van Kuppevelt TH, Daha MR, Smith RJ, Bakker M, Berden JH, Rabelink TJ, Jokiranta TS, van der Vlag J. Mutations in Complement Factor H Impair Alternative Pathway Regulation on Mouse Glomerular Endothelial Cells in Vitro. *J Biol Chem.* 2016 Mar 4;291(10):4974-81. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.702506>.
 50. Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, Boyer O, Burke LLG, Sethi SK, Licht C, Raina R. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *J Multidiscip Healthc.* 2023 Aug 4;16:2233-2249. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S245620>.
 51. Bilkis MD, Bonany P. Hydration in hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):62-66. English, Spanish. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.62>.
 52. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1930–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422601>.
 53. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. *J Infect.* 2019 Aug;79(2):75-94. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.018>.
 54. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol.* 2011;187(1):172–80. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100491>.
 55. Arvidsson I, Rebetz J, Loos S, et al. Early Terminal Complement Blockade and C6 Deficiency Are Protective in Enterohemorrhagic *Escherichia coli*-Infected Mice. *J Immunol.* 2016;197(4):1276–86. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502377>.
 56. Ozaki M, Kang Y, Tan YS, et al. Human mannose-binding lectin inhibitor prevents Shiga toxin-induced renal injury. *Kidney Int.* 2016;90(4):774–82. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.011>.
 57. Keenswijk W, Raes A, Vande Walle J. Is eculizumab efficacious in Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. *Eur J Pediatr.* 2018 Mar;177(3):311-318. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3077-7>.
 58. Eculizumab in Shiga-toxin Related Hemolytic and Uremic Syndrome Pediatric Patients – ECULISHU (ECULISHU). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02205541>.
 59. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Sep;36(6):673-81. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262890>.
 60. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020 Jan;35(1):25-40. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.388>.
 61. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, Bagga A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019 Feb;23(1):4-21. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>.
 62. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM.* 2016 Jan;109(1):27-33. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv082>.
 63. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>.
 64. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, Bouchard K, Andrien B, Marozsan A, Wang Y, Tamburini P. Design and preclinical

- characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0195909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195909>.
65. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003121_048059_RCP.pdf&sys=m0b113
66. Turkmen K, Baloglu I, Ozer H. C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: an updated review of the literature on alternative complement pathway disorders. *Int Urol Nephrol*. 2021 Oct;53(10):2067-2080. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02729-y>.
67. Anliker-Ort M, Dingemans J, van den Anker J, Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. *Front Immunol*. 2020 Dec 10;11:599417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599417>.
68. Kusner LL, Yucius K, Sengupta M, Sprague AG, Desai D, et al. Investigational RNAi Therapeutic Targeting C5 Is Efficacious in Pre-clinical Models of Myasthenia Gravis. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019 May 10;13:484-492. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.04.009>.