28° Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Caserta, 15-18 settembre 2016

La Sindrome Emolitico Uremica: *Aggiornamento e Novità*

Carmine Pecoraro
S.C. Nefrologia e Dialisi

A.O. "Santobono-Pausilipon"
Napoli

La storia di Francesco …

… di 3 anni e ½ → in P.S. per diarrea → **ritorna a casa**

ma alcune ore dopo …

… di nuovo in P.S. perché :

continua diarrea, emerge pallore ed oliguria → **RICOVERO**

es. di laboratorio urgenti :

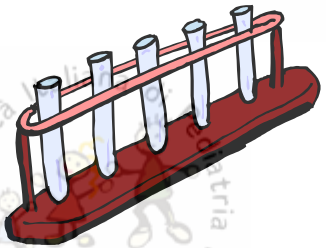
anemia acuta, piastrinopenia, segni di IRA con ↑ K-emia

DIALISI PERITONEALE

La storia di Francesco è stata riportata perché …

inizialmente :

segni comuni a patologie frequenti nell'infanzia (s.influenzale, gastroenterite)



es. di laboratorio

poi :

pallore, anemia, oligo-anuria

Sindrome Emolitico Uremica

SEU - storia

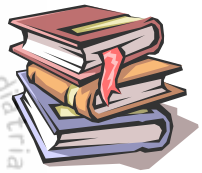
Schweiz Med Wochenschr, Vol. 85, p. 905, ***1955***

Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilateral Nierenrindennekrosen bei akuten erwirbenen Hämolytischen Anämien

Von C. Gasser, E. Gautier and Annemarie Steck (klinischer Teil) und R.E. Siebenmann un R. Oechslin (pathologisch-anatomischer Teil)

S.C. di Nefrologia Pediatrica – Osp. Santobono - Napoli

SEU - storia



1965 Barnard PJ, Kibel M.: *The Haemolytic-Uraemic Syndrome of infancy and childhood. A report of eleven cases.*

(Centr Afr J Med.1965 Jan;11:4-11.)

1983 Karmali et al.: *Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools.*

(Lancet. 1983 Mar19;1(8325):619-620.)

SEU - segni caratteristici

- ✓ anemia emolitica microangiopatica
- ✓ piastrinopenia
- ✓ coinvolgimento renale di varia entità (ematuria e/o proteinuria, IR)
- ✓ coinvolgimento di altri organi (SNC, intestino, fegato, cuore, pancreas, retina)

Nel caso di Francesco

Fe

- fase
  vom
- fase a
  IRA, anemia

SEU VTEC+
da E.Coli O 26

Hemolytic Uremic Syndrome Causes

Kaplan et al. IRDR Journal 2014

Acquired causes	***E. escherichia coli* 0157:H7; O104:H4 (6,7)**
	***Shigella dysenteriae* type 1 (8)**
	Invasive *S. pneumoniae* infection (9)
	HIV infection (10)
	Cyclosporine, quinine, ticlopidine, clopidogrel (10)
	Systemic lupus (10)
	Malignancies (1
Inherited causes	
Atypical HUS with demonstrated mutations	**Mutations in genes encoding complement regulators - CFH, CFI, and MCP (12,13)**
	Gain-of-function mutations in genes encoding complement activators C3 and complement factor B (14)
	Mutations in thrombomodulin (15)
	Antibodies to CHF - DEAP HUS (16)
Atypical HUS without demonstrated mutations -	

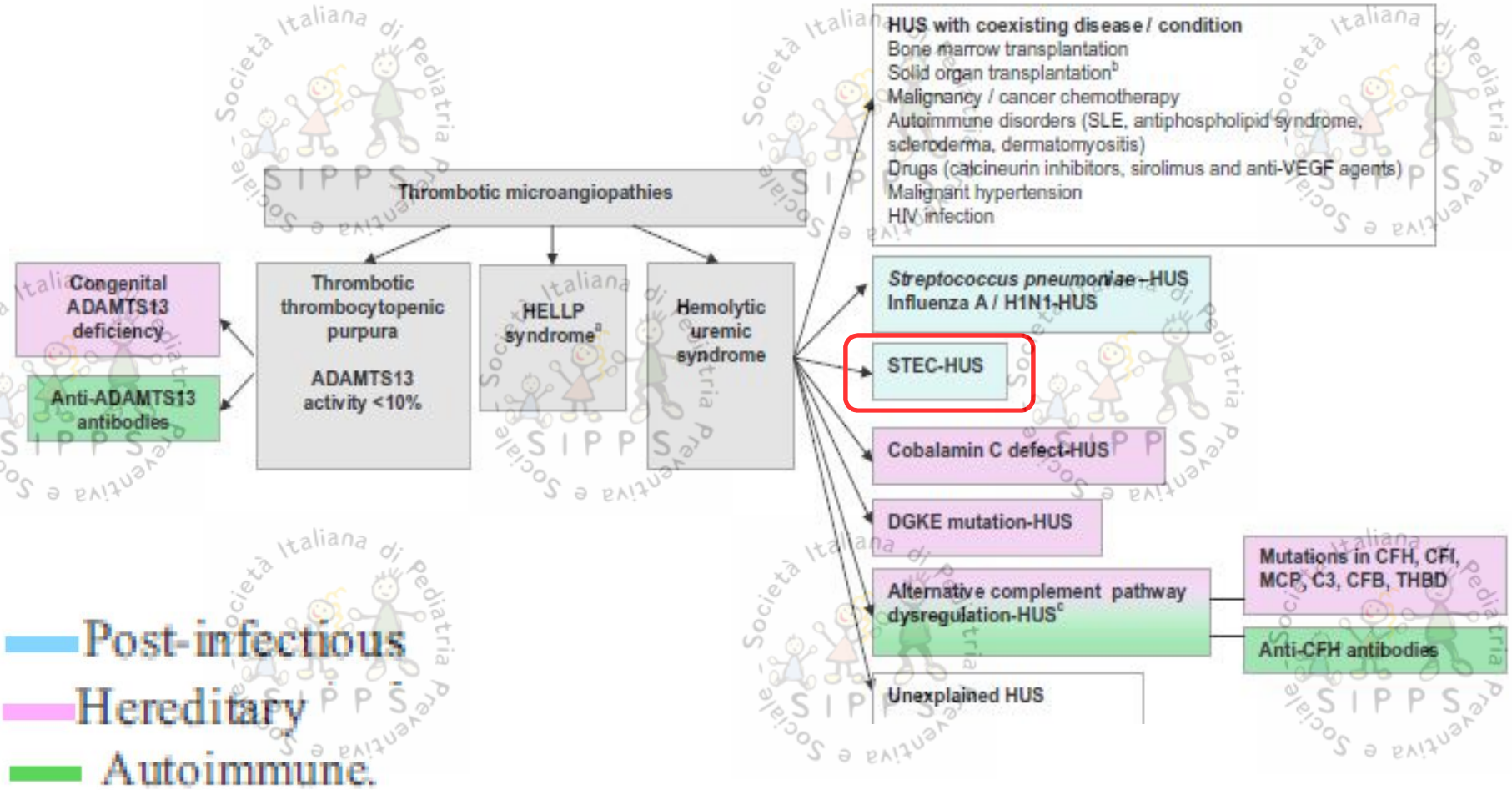
REVIEW

An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children

Chantal Loirat · Fadi Fakhouri · Gema Ariceta · Nesrin Besbas · Martin Bitzan · Anna Bjerre · Rosanna Coppo · Francesco Emma · Sally Johnson · Diana Karpman · Daniel Landau · Craig B Langman · Anne-Laure Lapeyraque · Christoph Licht · Carla Nester · Carmine Pecoraro · Magdalena Riedl · Nicole C. A. J. van de Kar · Johan Van de Walle · Marina Vivarelli · Véronique Frémeaux-Bacchi · for HUS International

Received: 12 July 2014 / Revised: 26 January 2015 / Accepted: 16 February 2015
© IPNA 2015

Classificazione Etiologica delle Microangiopatie



SEU - epidemiologia :

In America :

- Argentina → 30 casi / 100.000 bambini
- Canada e USA → 0.3 - 10 casi / 100.000 bambini

In Europa :

- Gran Bretagna → 3.3 casi / 100.000 bambini
- Germania → 2.7 casi / 100.000 bambini

In Italia → 0.40 / 100.000 (0-15 anni)

(Registro Italiano SEU)

SOCIETA
ITALIANA
NEFROLOGIA
PEDIATRICA

Registro Italiano della Sindrome Emolitico Uremica (SEU) Sintesi dell'attività: 2014 - 2015

Gaia Scavia

Istituto Superiore di Sanità

Dip. di Sanità Pubblica Veterinaria

e Sicurezza Alimentare

31° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica
Vieste, 1 ottobre 2015

The Italian Registry for HUS (www.iss.it/seu)

SOCIETA ITALIANA NEFROLOGIA PEDIATRICA

AO Salesi, Ancona I.Ratsch

AO S.Giovanni XXIII, Bari M. Giordano

IRCCS Meyer, Florence P. Romagnani

IRCCS Gaslini, Genoa A.Trivelli

IRCCS Ca' Granda, Milan G. Montini

AOU Padova, Padua E.Vidal

IRCCS Bambino Gesù, Rome F.Emma

AOU Regina Margherita, Turin L Peruzzi

AO Santobono- Pausilipon, Naples C.Pecoraro

AO G. Di Cristina, Palermo S.Maringhini

AO Sant'Orsola Malpighi, Bologna A. Pasini

AOU G.Marino, Messina R.Chimenz

HUS Registry Reference Laboratories

National Ref. Lab for E.coli - A.Caprioli

University of Bologna M.Brigotti

IRCCS Mario Negri – G. Remuzzi

Piattaforma on line per la raccolta dati

https://w3.iss.it/site/seu/Login

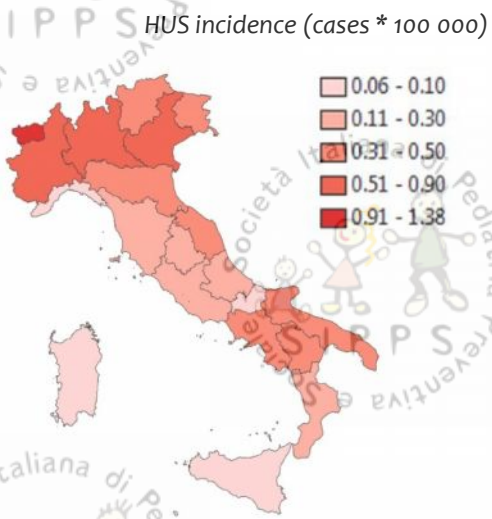
Ricerca dell' Escherichia Coli Verotossina (Shiga Like Toxin) Produttore

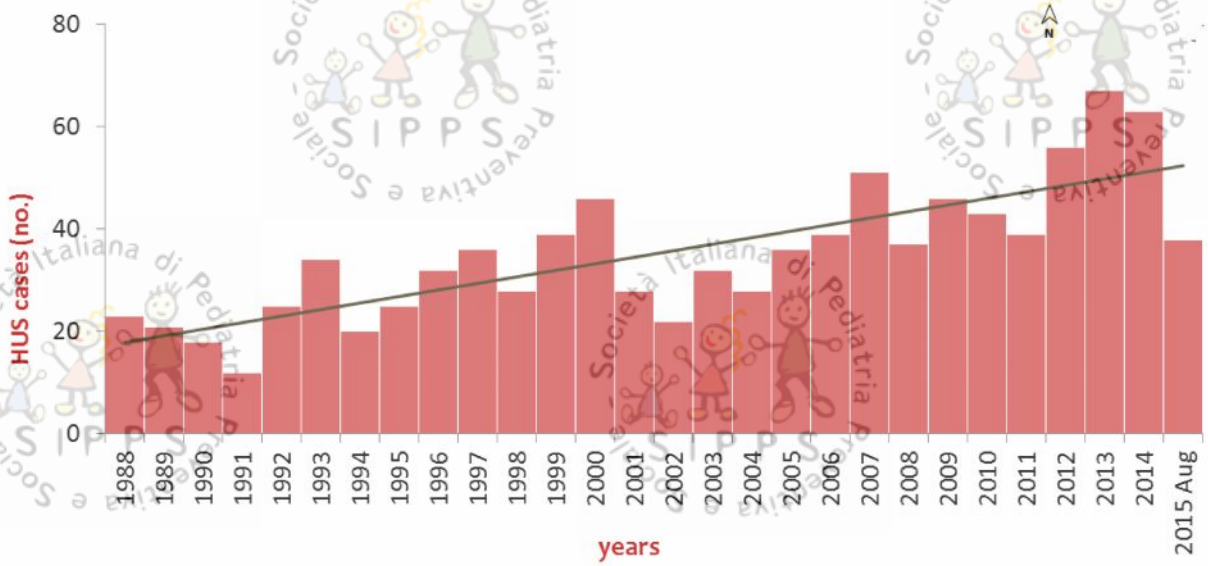
Tests diagnostici per infezione da STEC:

- Isolamento dalle feci di STEC,
- Stxs fecali
- Ab anti LPS
- Stxs legata ai PMN circolanti (Bologna)

Casi di SEU riportati al Registro Italiano, per anno, 1988-2015*

- Casi riportati: 984
- Casi con diarrea prodromica: 85% (752/886)
- Casi D-VTEC-: 57 (5,8%)
- Numero medio di casi/anno: 35,8 (range 12 – 67)
- Età (mediana): 26 mesi (range 0 - 15 anni)
- Incidenza media annua:
  - 0.40 casi per 100.000 (0-15 yrs)
  - 1.17 casi per 100.000 (<4 yrs.) - RR=2.9





*Dati aggiornati al 31 Agosto 2015

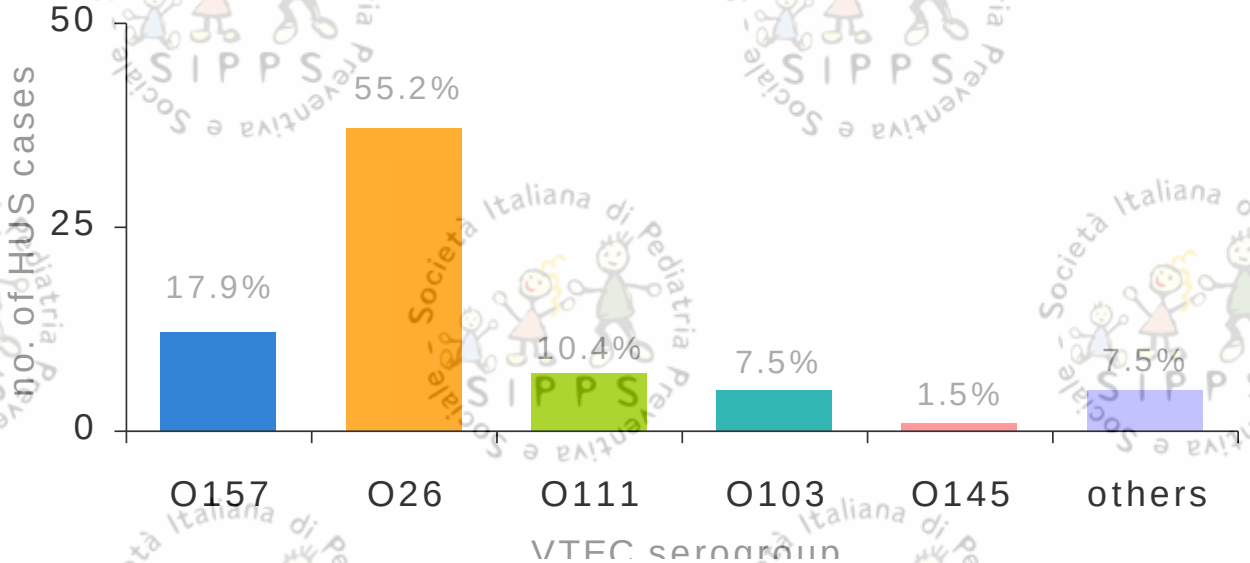
Source of demographic data : ISTAT (www.istat.it)

Sintesi dell'attività di segnalazione casi e diagnostica per E.coli produttore di verocitotossina (VTEC)

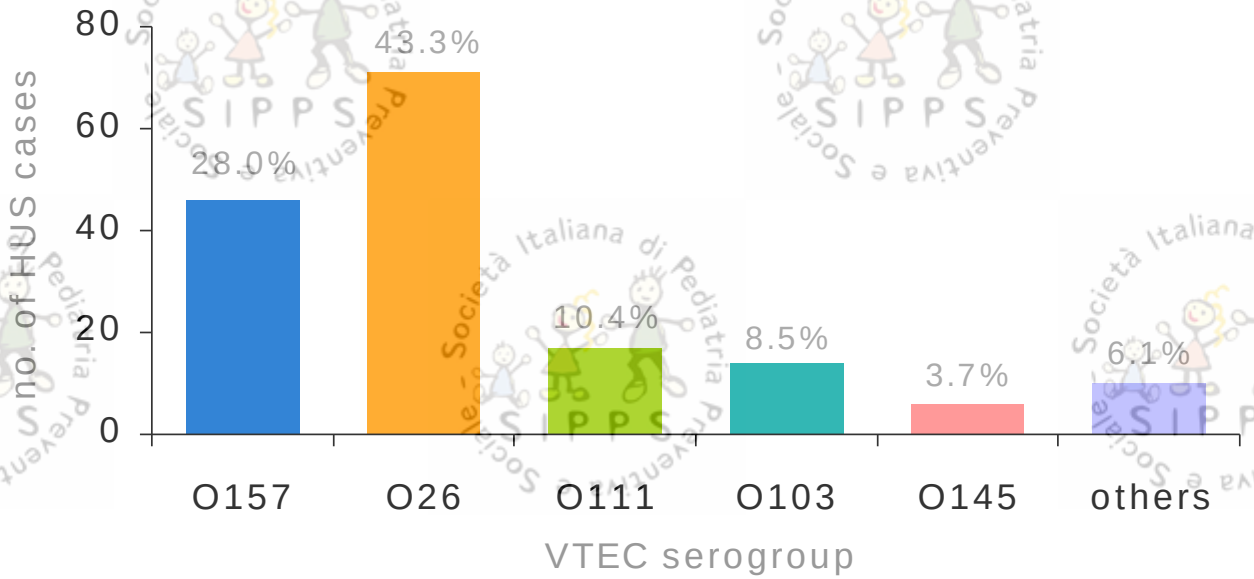
	2015 (primi 8 mesi)	2014	media 5 anni precedenti	media 10 anni precedenti
n. centri che hanno segnalato casi	14	12	11,8	10,7
n. casi SEU	38	63	50,2	44,2
% di casi SEU con campioni per VTEC esaminati	92,1%	90,5%	91,6%	88,2%
% casi VTEC+ su casi esaminati	91,4%	82,5%	76,5%	73,6%
casi D-VTEC-	2 (5,3%)	0	2,2 (4,8%)	2,1 (4,7%)

SEU tipica: sierogruppi VTEC associati ai casi

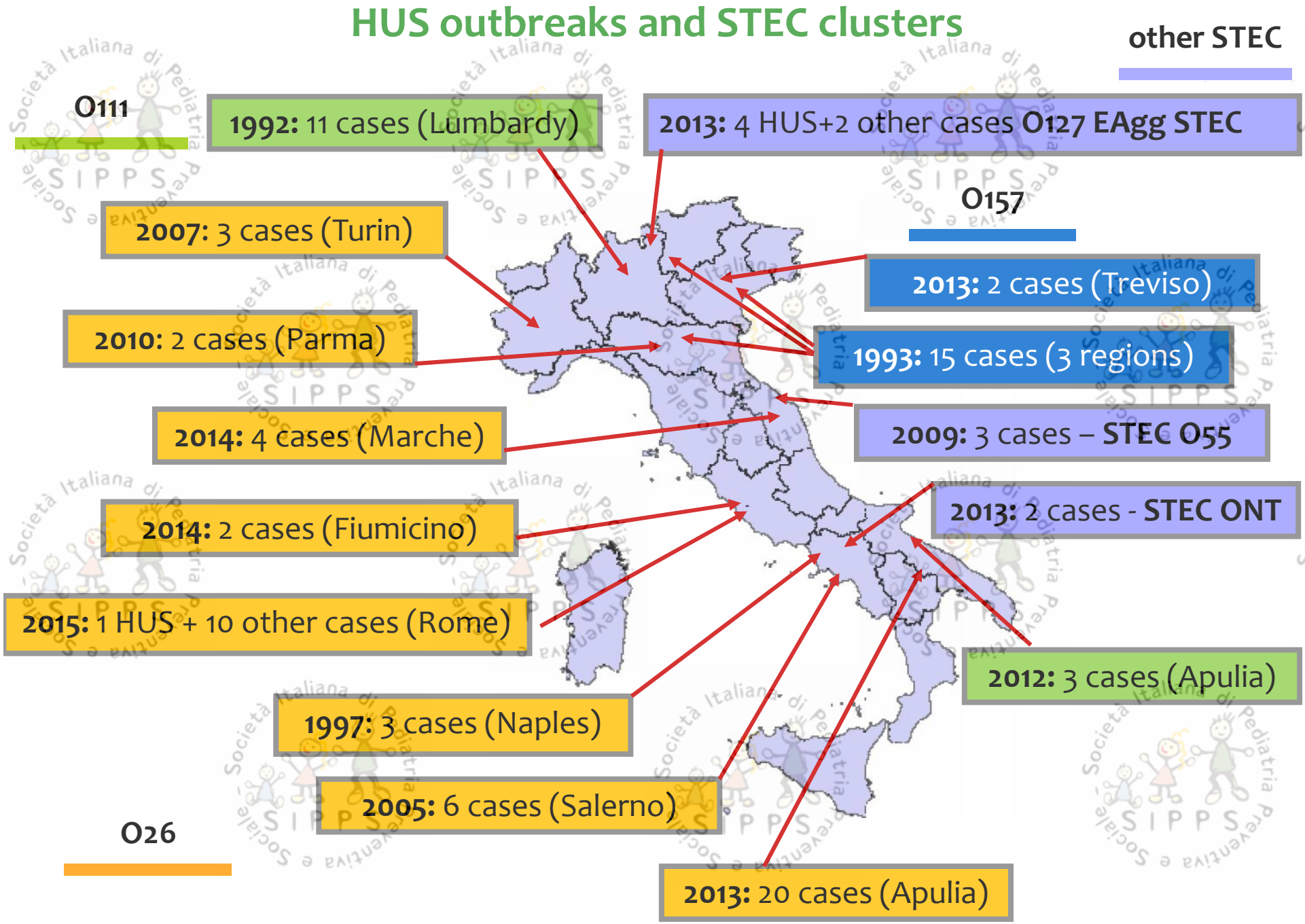
2014 - 2015



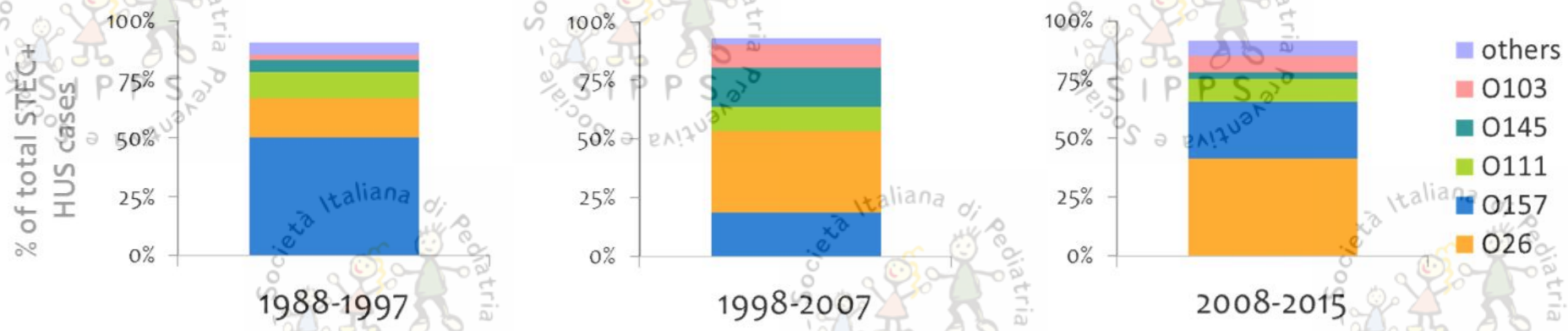
precedenti 5 anni



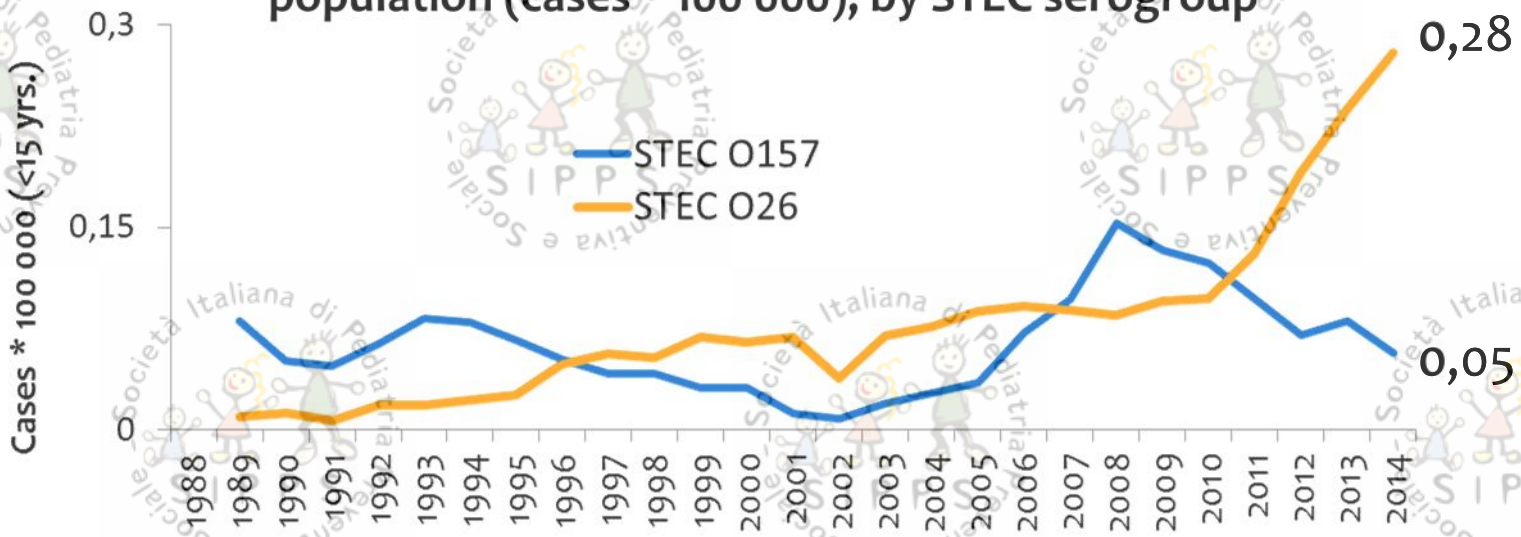
HUS outbreaks and STEC clusters



HUS in Italy: the transition from STEC O157 to O26



Three-years rolling average incidence of HUS in <15 years population (cases * 100 000), by STEC serogroup



Source of data : ISTAT (www.istat.it) demographic

STEC O157 vs STEC O26

	O157		O26		
HUS cases with STEC infection	n= 166		n= 198		
age	months		months		
mean	42,7		27,7		
median	31,7		20,8		*p<0,001*
range	0 - 176		2 - 120		
gender	n=166	%	n=198	%	
males	86	53%	89	45%	*p=0,152*
females	77	47%	108	55%	
prodromal symptoms reported	n=166	%	n=198	%	
any diarrhea	146	88%	174	88%	
bloody diarrhea	88	60%	90	52%	*p=0,15*
	n=162	%	n=162	%	
neurological symptoms	37/112	33%	40/127	31%	*p=0,79*
acute case fatality rate	n	%	n	%	
death	-		4	2%	*p=0,081*
concomitant infection with other STEC	n	%	n	%	
HUS cases	5	3%	12	6%	*p=0,67*

From O157 to O26: Surveillance of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) in Italy as a window on the evolving epidemiology of STEC infections

G Scavia[1], GL Ardissino, A Gianviti, M Giordano, G Montini, C Pecoraro, L Peruzzi, E Vidal, F Minelli, M Escher, A Maugliani, R Tozzoli, S Morabito, A Caprioli

Istituto Superiore di Sanità (ISS), National Reference Lab. for E.coli - Rome (Italy)

VTEC 2015 BOSTON

10th International SYMPOSIUM on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections

VTEC 2018 Florence

10th International SYMPOSIUM

on Shiga Toxin (Verocytotoxin)
Producing *Escherichia coli* Infections

Florence, 6-9 May 2018

May 6-9, 2018
Congress Centre
Florence, Italy

SEU – etiologia :

Ceppi di E. Coli più frequentemente isolati :

O 157:H7, O 111, O 26,

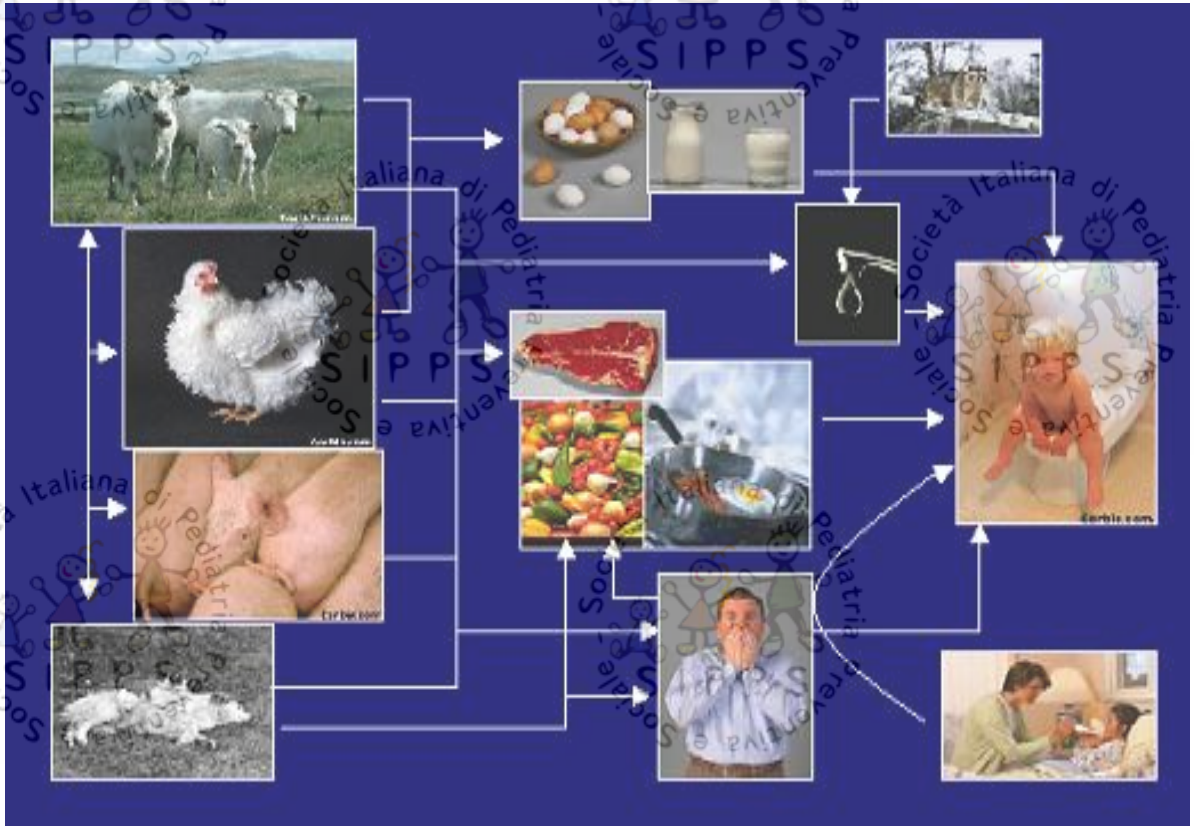
O 103, O 86, O 145

O 104:H4

L'infezione da VTEC è una zoonosi: i ruminanti (Bovini) serbatoio naturale di VTEC

Trasmissione per via alimentare:

carni contaminate poco cotte, latticini non pastorizzati, acque, ortaggi contaminati con deiezioni animali.



Giappone estate 1996

Giappone: ancora una vittima del colibatterio «O-157»

L'epidemia ha già contagiato 5 mila persone e 3 bambini sono morti

Un batterio-killer uccide i giapponesi

In coma due bimbe colpite dal virus-killer "O-157"

Giappone si aggrava l'epidemia

TOKYO — Si allarga in Giappone l'epidemia da vi-

(Segue a pag. 15)

Il batterio piega il Giappone

8mila contagiati tra bimbi e anziani. 4 morti

LA PIÙ GRAVE EPIDEMIA REGISTRATA TRA I MINORI

Giappone, settemila bambini intossicati

Chiuse scuole e piscine, ma il contagio non si ferma

Scozia dicembre 1996

Il Messaggero

pag. 11

Allarme sanitario per un'epidemia

Scozia, 6 morti intossicati da colibatteri nelle carni

LONDRA - E' salito ancora e rischia di aumentare, secondo le autorità sanitarie, il numero delle persone morte nella contea del Lanarkshire in Scozia dopo aver ingerito cibi prodotti con carni infette per la presenza del batterio E Coli O-157. Sono sei i morti accertati e come nei precedenti casi si tratta di persone anziane. Un centinaio di persone sono rimaste intossicate, e una quarantina sono ancora ricoverate in ospedale, fra essi anche 17 bambini. «Speriamo di aver già toccato il culmine» ha affermato il responsabile della struttura sanitaria scozzese David Carter, affermando tuttavia che è ancora presto per dirlo con certezza e che comunque di fronte a sei decessi «bisogna già parlare di epidemia». Le carni avariate, secondo la polizia, provengono da una macelleria della cittadina di Wishaw che fornisce parecchi dettaglianti. Attraverso la radio e la tv le autorità, dopo aver istituito un numero verde d'emergenza, hanno invitato rivenditori e cittadini a non vendere o consumare altre carni provenienti dalla macelleria in questione. Simili intossicazioni attribuite al batterio O-157 si sono verificate negli ultimi mesi anche in Giappone, con numerosi decessi e migliaia di intossicazioni.

LA STAMPA

pag. 10

Le vittime sono tutte persone anziane: altri 100 in ospedale

Carni avariate, cinque morti

Scozia, strage causata da un batterio

LONDRA
DAL NOSTRO CORRISPONDENTE

Dopo «mucca pazza», un'altra carne che uccide: quella infetta da E-coli 0157, il bacillo che non perdona. In Scozia ha ucciso, nelle ultime ore, cinque persone anziane; una sesta, che per errore era stata data per morta ieri pomeriggio, è invece «in condizioni disperate». L'epidemia ha colpito un centinaio di persone e circa 40 - i casi più gravi - sono ancora ricoverate negli ospedali attorno a Glasgow. Il guaio è che E-coli 0157, a differenza dei suoi confratelli, non conosce cure: o riesce l'organismo a debellarlo - e questo accade in genere nel 90 per cento dei casi - o si muore. Colpisce e blocca i reni; e infatti due bambini di 4 e 5 anni - più facilmente colpiti degli adulti - sono gravissimi e sono sottoposti da due giorni a dialisi continua nel tentativo di

nere il «bug» in vita. Diarrea e vomito sono i primi sintomi, come per qualsiasi avvelenamento da cibo; ma poi arrivano le prime perdite di sangue dall'intestino, infine vengono colpiti i reni.

L'epidemia scozzese, si è scoperto, ha avuto origine da una partita di carne precotta - roastbeef, arrosti di maiale, prosciutti cotti - distribuita in numerosi negozi e supermercati attorno a Glasgow. Tutta carne fornita da una macelleria di Wishaw: la premiata ditta John Barr & Son, ora chiusa dalle autorità sanitarie che stanno cercando di scoprire il perchè. E' una macelleria, per ironia della sorte, insospettabile: detentrice del titolo di «Macelleria scozzese dell'anno». La migliore, insomma, nella Scozia delle carni sopraffine. Ma per la carne, a cominciare da «mucca pazza», il 1996 non sarà certamente ricordato come anno doc in queste isole.

La prima vittima - martedì sera - è stato Harry

USA estate 1997

The New York Times

SATURDAY, AUGUST 16, 1997

5 Million Hamburger Patties May Be Tainted, U.S. Warns

By DAVID STOUT

WASHINGTON, Aug. 15 — The Agriculture Department issued a far broader alert about tainted hamburger today, warning that about five million patties sold across the country may have been contaminated with potentially deadly E. coli bacteria.

The hamburgers were made on June 4, June 5 and June 9 at a plant in Columbus, Neb., owned by the Hudson Foods Company of Rogers, Ark., and were sold under the Hudson brand name, the department said.

"This has caused us great concern," Tom Amontree, the director of communications at the department, said today.

Mr. Amontree said the department's inspector general's office was investigating.

James Hudson, the chairman of the company, said tonight in an interview on the Cable News Network that he did not know how the contamination occurred, "and we're doing everything we can to find out."

Mr. Amontree said that on Tuesday the company said only 20,000 pounds of hamburger was involved, and on Wednesday that the total might be 40,000 pounds. But when the Agriculture Department inspectors reviewed the records of the company's Nebraska plant, it found that more than 1.2 million pounds of frozen quarter-pound patties might be tainted.

Mr. Amontree said that 16 people were sickened in Colorado from the contaminated hamburger, but that no one had died or become seriously ill. E. coli can cause abdominal cramps, bloody diarrhea and dehydration. Children, the elderly and people with damaged immune systems are most in danger of severe illness and complications.

E. coli bacteria come from animal fecal matter and generally find their way into meat at processing plants, often when an animal's intestines are punctured. Health experts have estimated that scattered instances of E. coli kill a few hundred Americans

Continued on Page 7

THE NEW YORK TIMES is available for home delivery in most major U.S. cities. Call toll-free 1-800-NYTIMES for a price quote. Transmedia Times Ltd. ABN 354613

Campania estate
2005

CORRIERE DEL MEZZOGIORNO
NAPOLI E CAMPANIA

L'ESPERTO

Batterio killer, per guarire è importante una diagnosi precoce

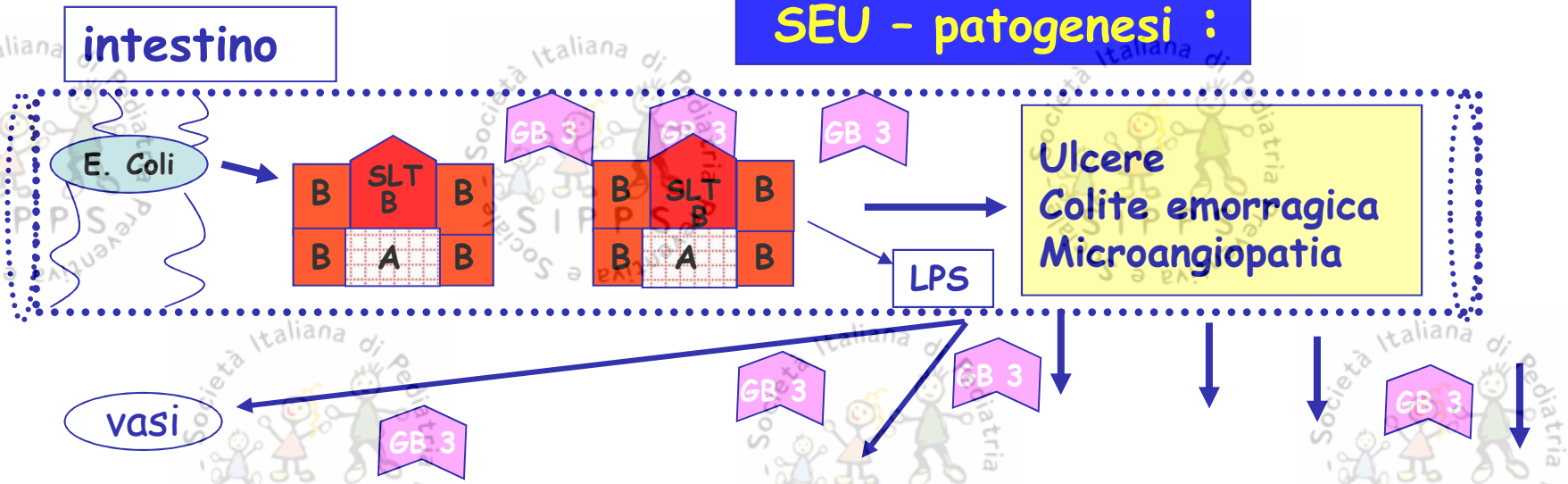
In riferimento ai casi di Sindrome emolitico-uremica (Seu) che si sono verificati nell'ultimo mese in bambini provenienti da una area ristretta del Cilento, mi corre l'obbligo, in qualità di presidente della Società italiana di nefrologia pediatrica e di direttore del dipartimento di nefrourologia e trapianto renale dell'ospedale Santobono di Napoli, che ha curato e ha in cura questi bambini, di fornire chiarimenti sulla natura della malattia.

La causa iniziale della malattia non è sempre identificabile con sicurezza, ma origina molto spesso (circa il 70 per cento secondo i dati dell'osservatorio epidemiologico nazionale della Seu) da una infezione intestinale. Alcuni ceppi particolari di un batterio (l'Escherichia coli), capaci di produrre una tossina che colpisce principalmente il rene e il cervello, sono frequentemente associati alla malattia. Il batterio è, perciò, definito Escherichia coli produttore di verocitotossina o Viec. La malattia si presenta più frequentemente con casi sporadici (isolati); raramente, e prevalentemente nella stagione estiva, si possono sviluppare dei piccoli clusters (focolai) epidemici, come quello attuale. I veicoli d'infezione più comuni sono rappresentati dagli alimenti contaminati con feci di animali portatori (carne poco cotta, latte e derivati non pastorizzati, acqua inquinata, verdure non lavate accuratamente). Pertanto l'osservanza delle elementari norme igieniche come l'utilizzo di acqua e alimenti di provenienza sicura scongiurano il rischio di infezione.

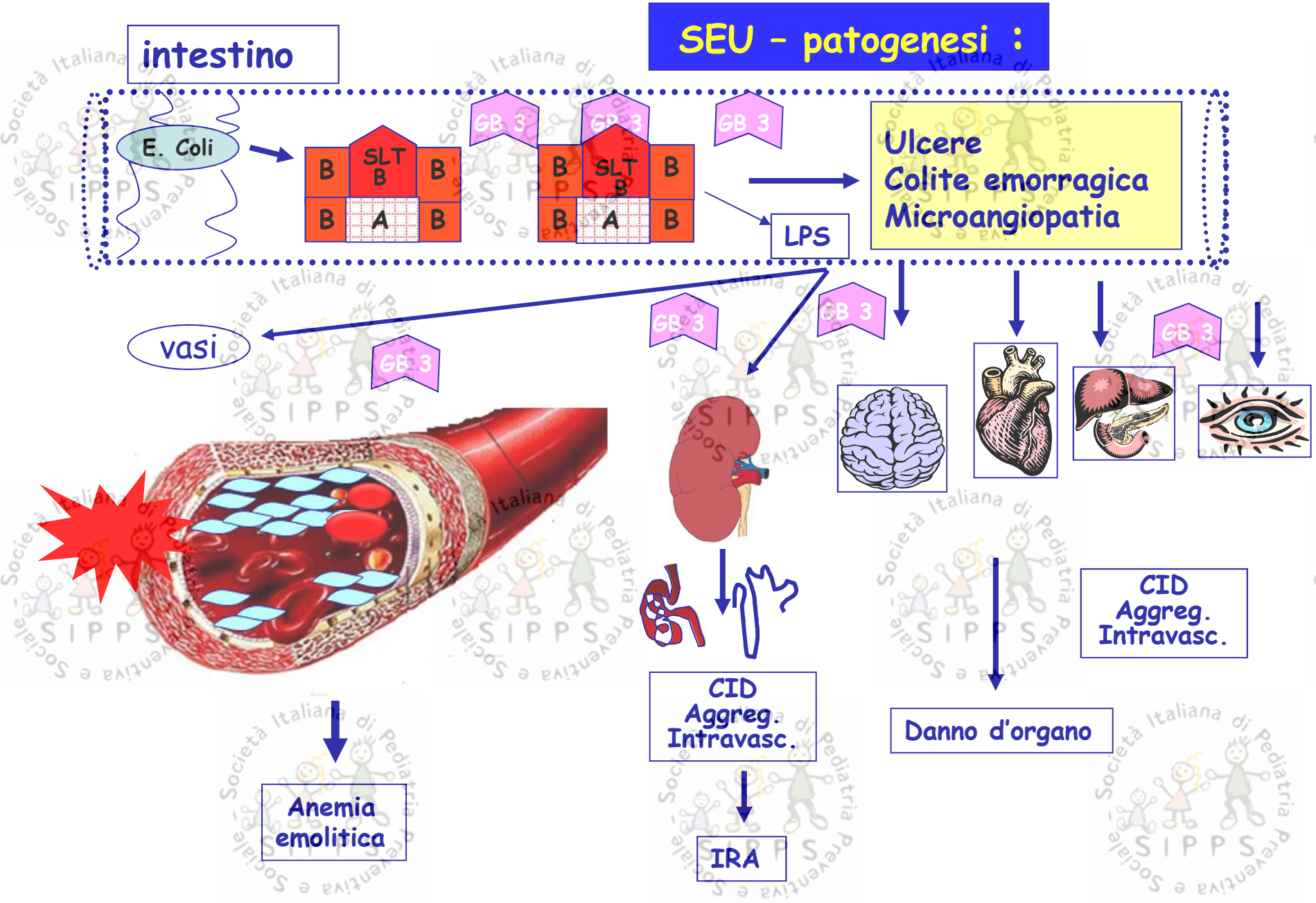
Non tutti i bambini infettati dal batterio sviluppano la malattia completa, ma solo quelli che presentano una predisposizione. In un numero ridotto di casi la malattia è determinata da cause diverse e non è associata a gastroenterite. Nella forma più tipica si osserva una fase iniziale caratterizzata da diarrea anche ematica, vomito e, talvolta, febbre. Segue, dopo alcuni giorni, una fase conclamata in cui il quadro clinico classico è caratterizzato da malessere, anemia di tipo emolitico, contrazione della diuresi con insufficienza renale e, spesso, sintomi neurologici come convulsioni, sonnolenza e anche coma. In questa fase la Seu non può essere considerata una malattia infettiva. È molto importante il riconoscimento precoce di questa fase e l'invio tempestivo a un centro di nefrologia e dialisi pediatrico come quello del Santobono per instaurare il più precocemente possibile, ove necessario, il trattamento dialitico (peritoneale o extracorporeo) fondamentale ai fini della riduzione della mortalità e delle sequele. La mortalità è oggi molto bassa (meno del 5 per cento), grazie soprattutto alla maggiore tempestività della diagnosi e del trattamento di supporto, soprattutto la dialisi. In Italia, la maggioranza dei casi si verifica al Nord. La struttura di nefrologia e dialisi Santobono partecipa dal 1995 all'Osservatorio epidemiologico nazionale della Seu in età pediatrica, coordinato dalla struttura complessa di nefrologia e dialisi dell'ospedale Bambino Gesù di Roma e dall'Istituto superiore di Sanità (Iss). Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta di dati clinici e di campioni biologici (feci e siero) di tutti i casi di Seu osservati, anche sporadici, che vengono inviati al laboratorio dell'Iss. Anche questi ultimi casi sono stati segnalati all'Iss e campionati come tutti i 63 casi osservati dal Santobono negli ultimi 10 anni. In circa il 50 per cento di essi è stato necessario fare la dialisi; il 96.7 per cento del totale è guarito.

Carmine Pecoraro
Presidente della Società italiana di nefrologia pediatrica

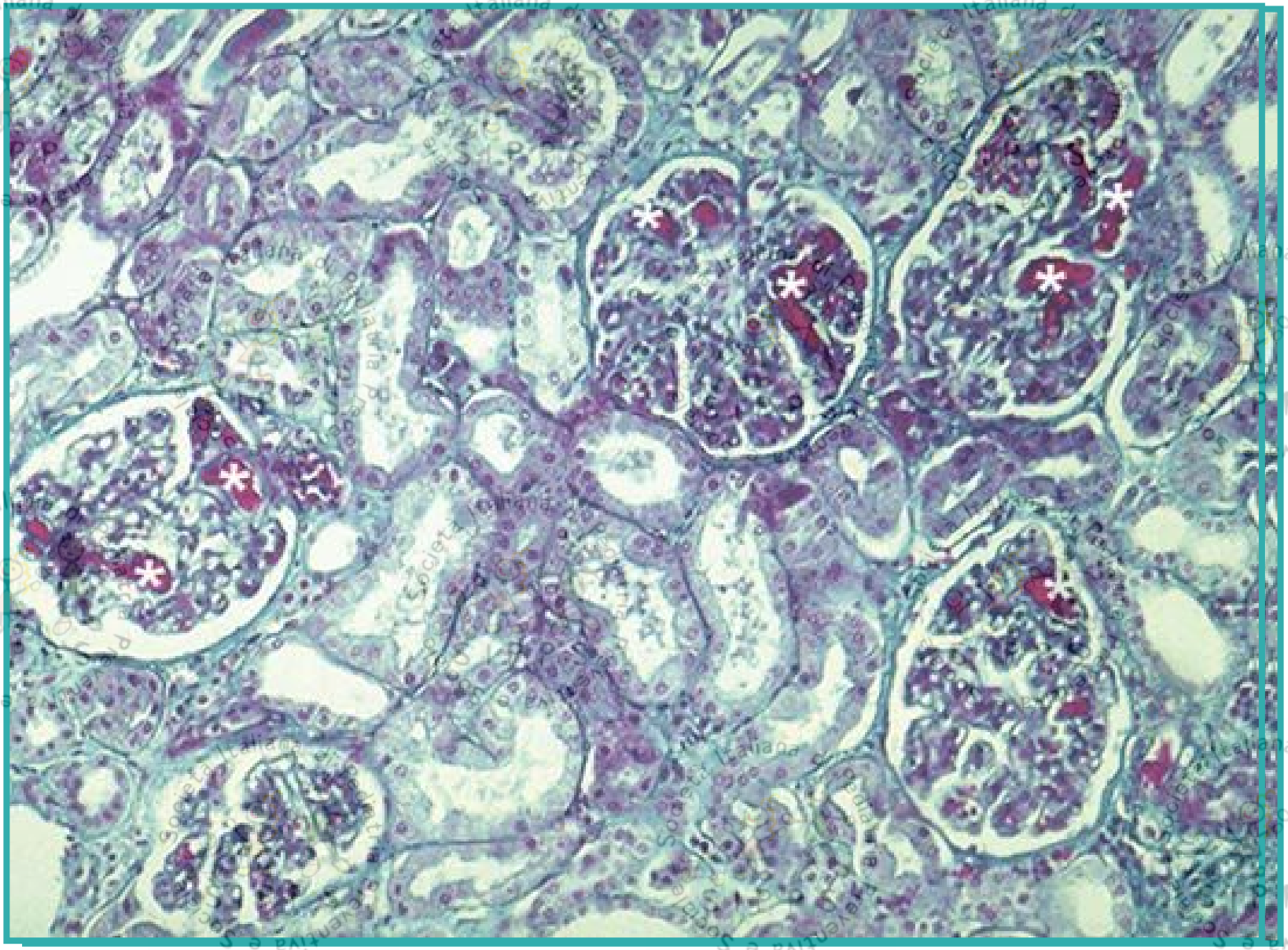
SEU - patogenesi :



SEU - patogenesi :



S.C. di Nefrologia Pediatrica – Osp. Santobono - Napoli



SEU tipica – manifestazioni cliniche :

Fase prodromica :

- diarrea (acquosa e/o muco emorragica), vomito, febbre
- dolori addominali (gangrena, necrosi, prolasso rettale)
- pallore cutaneo, letargia, irritabilità, "allucinazioni"
- oliguria e/o ematuria
- petecchie o porpora (occasionalmente)

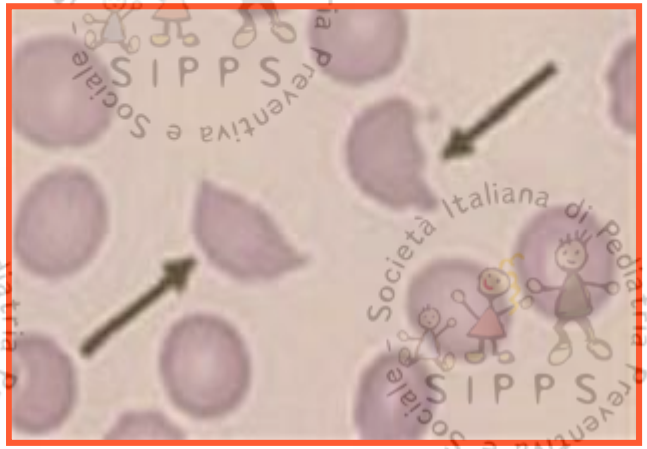
SEU tipica – manifestazioni cliniche :

Fase di stato :

- nefropatia acuta : lieve → microematuria/proteinuria
  grave → IRA
  gravissima → IR - irreversibile
- ipertensione arteriosa per espansione VEC, endotelina (?)
- SNC : convulsioni, letargia, coma, emiparesi
- pancreas : diabete insul. dip., insuff. pancreas esocrino
- fegato : danno epato-cellulare
- vasi retinici : pseudo retinopatia di Purtscher

SEU – dati di laboratorio :

- ↓↓ di Hb, Hct, Plt ; ↑↑ di G.B., Ret.;
- schistociti, G.R. elmetto
- ↑ di Urea, Cr.S, Uric., K; ↓ di Ca, Na;
- ↑ di LDH, FDP, Bilir. (raro); ↓ Aptoglob.; Coombs NEG.
- ↑ di AST, ALT, Amilasi, Lipasi (nel 20% dei casi); ↓ PAlb.
- ↑ di Trigliceridi, Glicemia (nel 4 – 15 % dei casi);
- coprocoltura (tipizzazione *E.Coli*) e ricerca *SLT* fecali
- ricerca delle *SLT* (SLT_1 e SLT_2) nel siero e adese ai PMN



SEU - prognosi

NAPOLI in serie C1
anno 2005

IERI

infausta nel 45 - 50 % dei casi

SEU - prognosi

Coppa Italia 2014
Napoli-Fiorentina 3-1

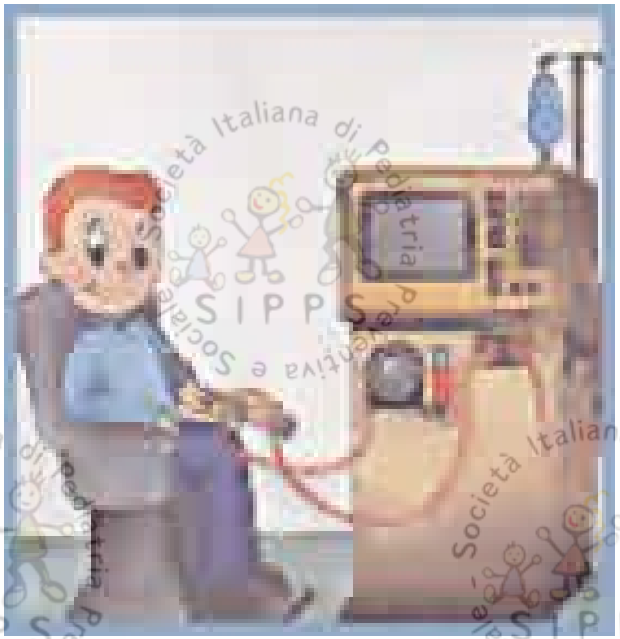
OGGI

SEU tipica : quoad vitam ~ 95 % dei casi

rene buona 70-80 %a

SEU - terapia :

DIALISI



Moorhead JF et al.: *Haemodialysis of three children and one infant with a haemolytic-uraemic syndrome.*

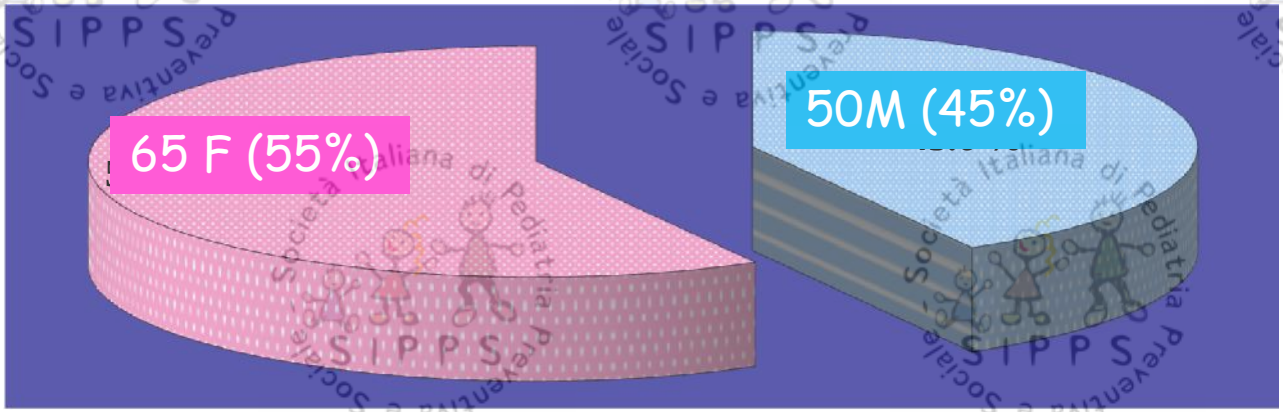
(Lancet. 1965 Mar 13;191:570-3.)

- ✓ DIALISI precoce, che sicuramente è stato il fattore terapeutico più importante nel determinare la drastica riduzione della mortalità !

Casistica Ospedale Santobono – Napoli

… vi abbiamo parlato di Francesco perché …

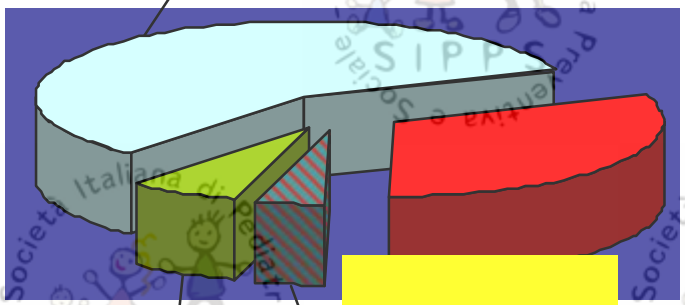
… è stato il *primo* di 115 *casi* osservati dal *1994 ad oggi !*

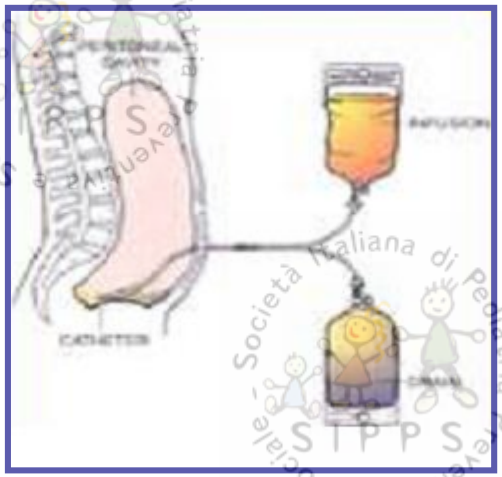


di età compresa tra *1 mese* e *13 anni* (età media 36 mesi)

SEU - 115 casi osservati - trattamento:

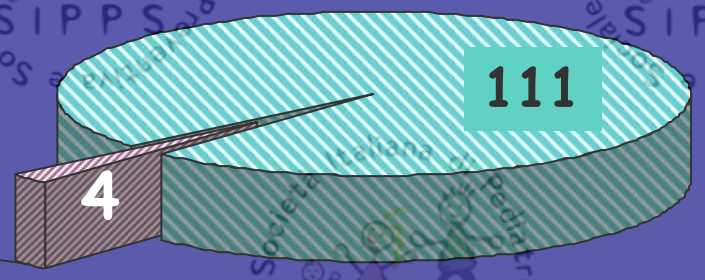
115 → IRA :





SEU - 115 casi osservati :

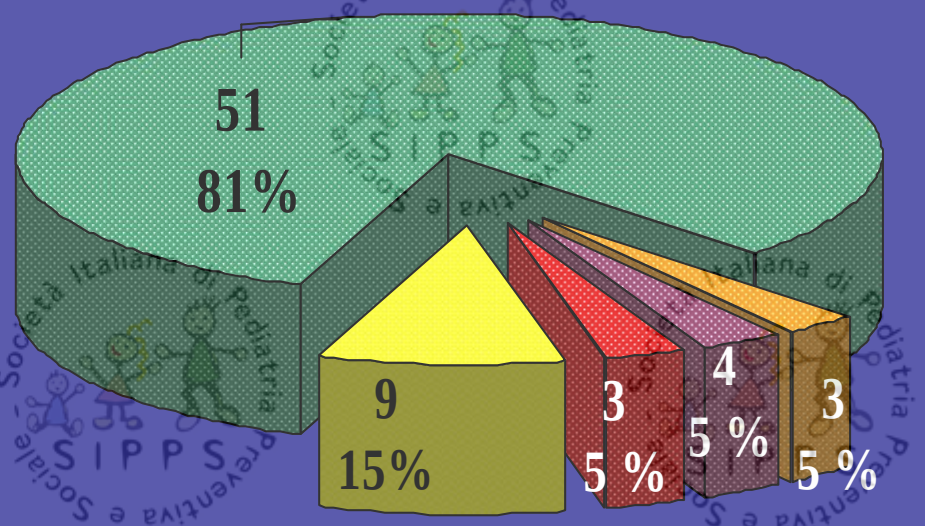
Fase acuta :



96% recupero funz ren.

4% exitus

FOLLOW - UP da 18 anni a 3 mesi :



- funz. ren. OK
- ipert. art.
- convulsioni
- proteinuria
- IR / funz. border.

S.C. di Nefrologia Pediatrica - Osp. Santobono - Napoli

SEU – 115 casi osservati – etiologia:

55 positivi per VTEC: 22 O 26, 14 O 157, 5 O 111, 1 O 114
5 O 145, 1 O 186, 3 O 103;

18 negativi per VTEC
1 da Salmonella
1 da Meningococco

1 da mutazione del gene MCP (il pz. di 10 anni)

1 da mutazione del gene del Fattore I (SEU familire)

1 da mutazione del gene del Fattore H (un pz. di 1 anno)

1 da mutazione del gene di Adamts 13 (il pz. di 13 anni)

1 mutazione C3

7 con aumento di sC5B9

15 non determinati 2 dubbi

I colleghi della Pediatria di Scafati ci contattano per una sospetta **SEU**

Ciro, 12 mesi

- ricovero Scafati per vomito, calo ponderale.
- rilievo di grave anemia, piastrinopenia, indici di emolisi e di Insufficienza renale acuta
- trasferito presso il Reparto di Nefrologia e Dialisi dell’ Ospedale Santobono per approfondimento

Riferito soggiorno presso campeggio, durante il quale il piccolo ha assunto acqua non potabile.

Sindrome

E molitico

U remica

Ricerca dell' Escherichia Coli Verotossina (Shiga Like Toxin) Produttore

Tests diagnostici per infezione da STEC:

- Isolamento dalle feci di STEC,
- Stxs fecali
- Ab anti LPS
- Stxs legata ai PMN circolanti (Diagnosi precoce): Positiva

Inizialmente……..

- **funzione renale stabile, con valori di creatininemia stazionari (range 1.5 mg/dl- 1.8 mg/dl),**
- **diuresi mantenuta**
- **PA nella norma (90/50 mmHg)**
- **Valori Plt stazionari (circa 100.000)**

Ha praticato terapia sintomatica dell'anemia con infusione di emazie (3 cicli in 10 giorni)

Ma, dopo circa 10 giorni……..

…….progressivo peggioramento delle condizioni cliniche e della funzione renale:

- Aumento creatininemia, (2.8 mg/dl),
- Contrazione della diuresi
- PA in aumento (150/100 mmHg)

emodiafiltrazione

- Continua infusione di emazie
- inizia terapia antipertensiva

Dopo 1 mese di emodiafiltrazione, le condizioni cliniche del piccolo non migliorano……

SEU ATIPICA

Analisi Molecolare per i fattori H ed I del Complemento

Dopo 5 giorni giungono i risultati dell' indagine molecolare…….

Mutazione del Gene del fattore H del C'

Pertanto sospende plasmaferesi ed inizia Plasma-exchange con plasma fresco congelato, alla dose di 70 ml/kg.

Parziale Ripresa della funzione Renale con sospensione temporane adella Dialisi. Recidiva IRT definitiva.

N.B: il razionale del plasma-exchange è quello di supplementare di fattore H normale.

Intanto continua a fare dialisi.

Genetica e Mutazioni CFH

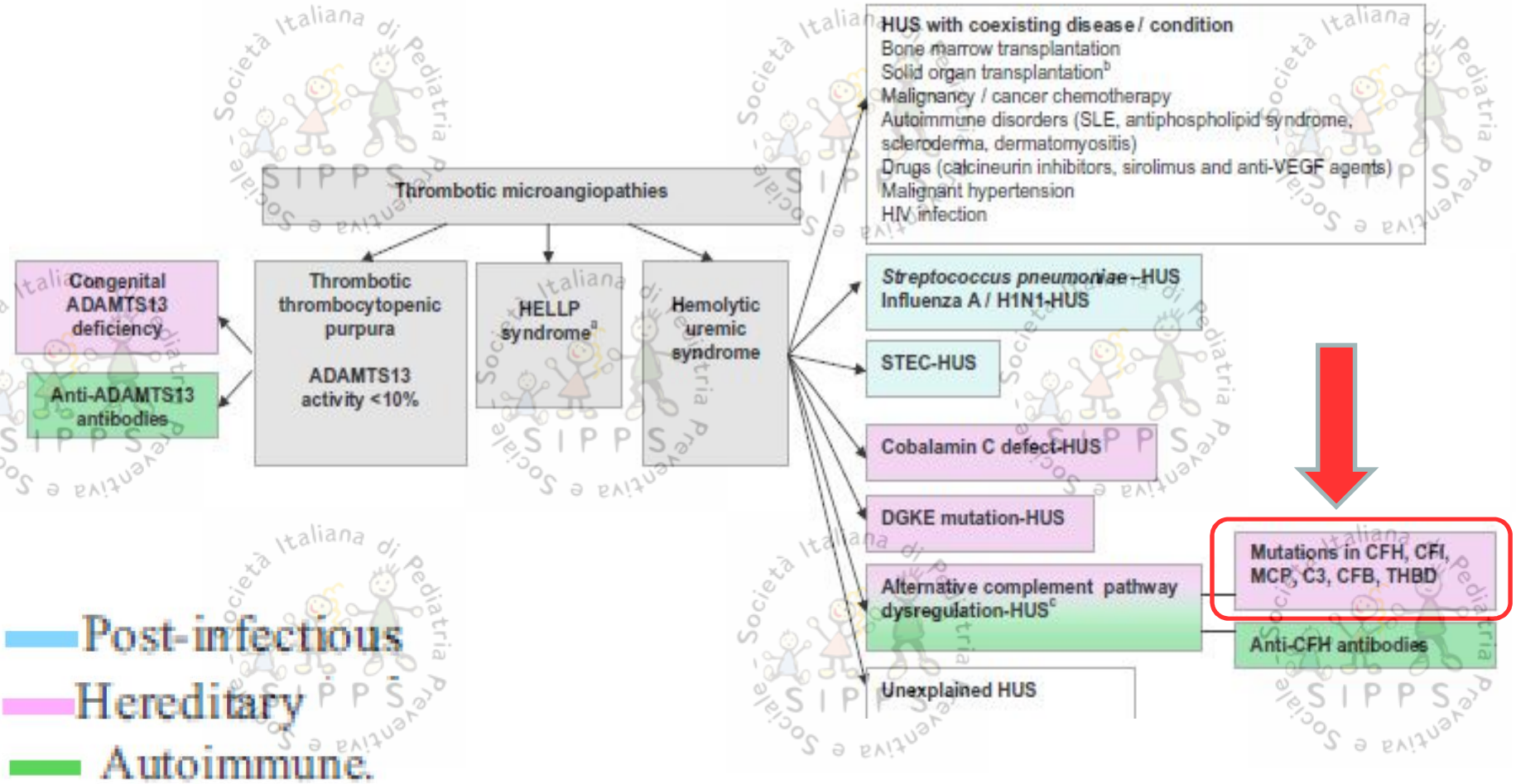
- Si ritrova in circa il 15-20% di aHUS
- Ab anti CFH in circa 10% di aHUS
- Nella maggior parte dei casi Mutazioni in Short Consensus Repeat 19-20 del CFH che non si lega più a C3b e cellule endoteliali
- Cromosoma 1, braccio lungo. 5 CFH related genes

Hemolytic Uremic Syndrome Causes

Kaplan et al. IRDR Journal 2014

Acquired causes	***E. escherichia coli* 0157:H7; O104:H4 (6,7)**
	***Shigella dysenteriae* type 1 (8)**
	Invasive *S. pneumoniae* infection (9)
	HIV infection (10)
	Cyclosporine, quinine, ticlopidine, clopidogrel (10)
	Systemic lupus (10)
	Malignancies (1
Inherited causes	
Atypical HUS with demonstrated mutations	**Mutations in genes encoding complement regulators - CFH, CFI, and MCP (12,13)**
	Gain-of-function mutations in genes encoding complement activators C3 and complement factor B (14)
	Mutations in thrombomodulin (15)
	Antibodies to CHF - DEAP HUS (16)
Atypical HUS without demonstrated mutations -	

Classificazione Etiologica delle Microangiopatie

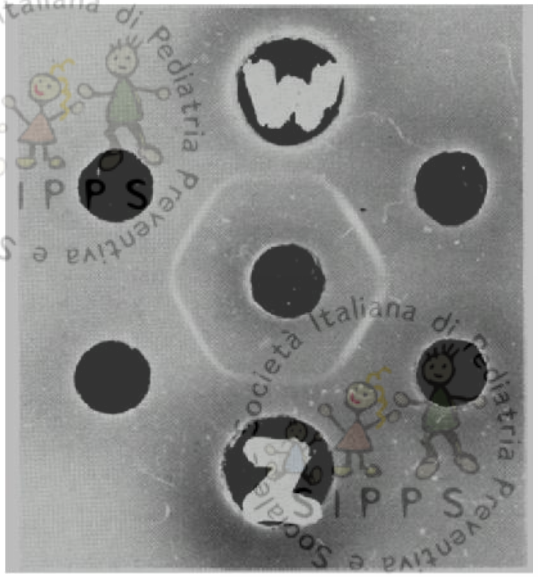


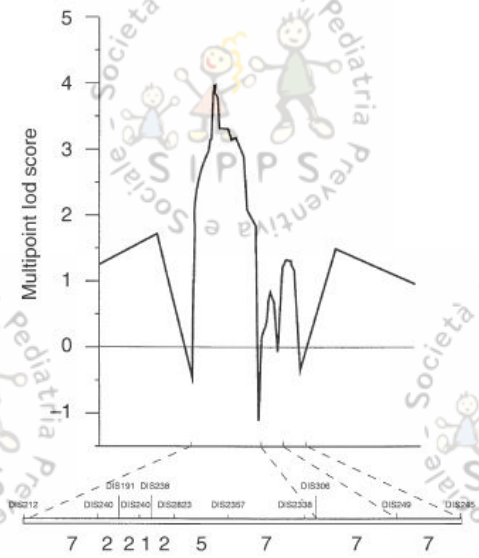
Complemento e SEU Atipica

Fin dagli anni ‘’70 è stata segnalata attivazione della via alterna del C’ (C3 basso) in alcuni casi

1981: 1º caso di SEU con deficit del fattore H

1998: Analisi di linkage in 3 famiglie con SEU dimostra chiara associazione con il fattore H



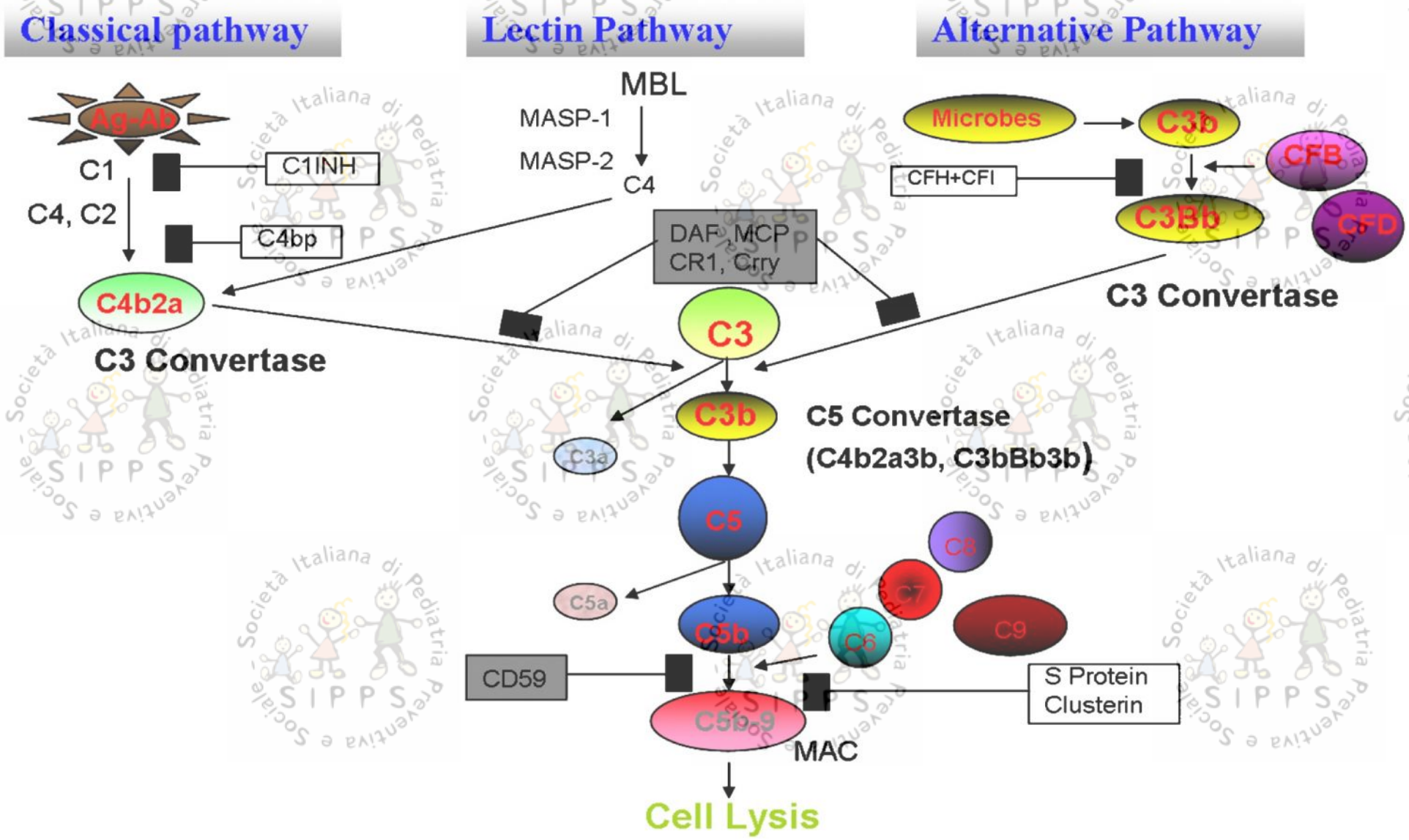


Clin. Exp. Immunol. (1981), Kidney International (1998)

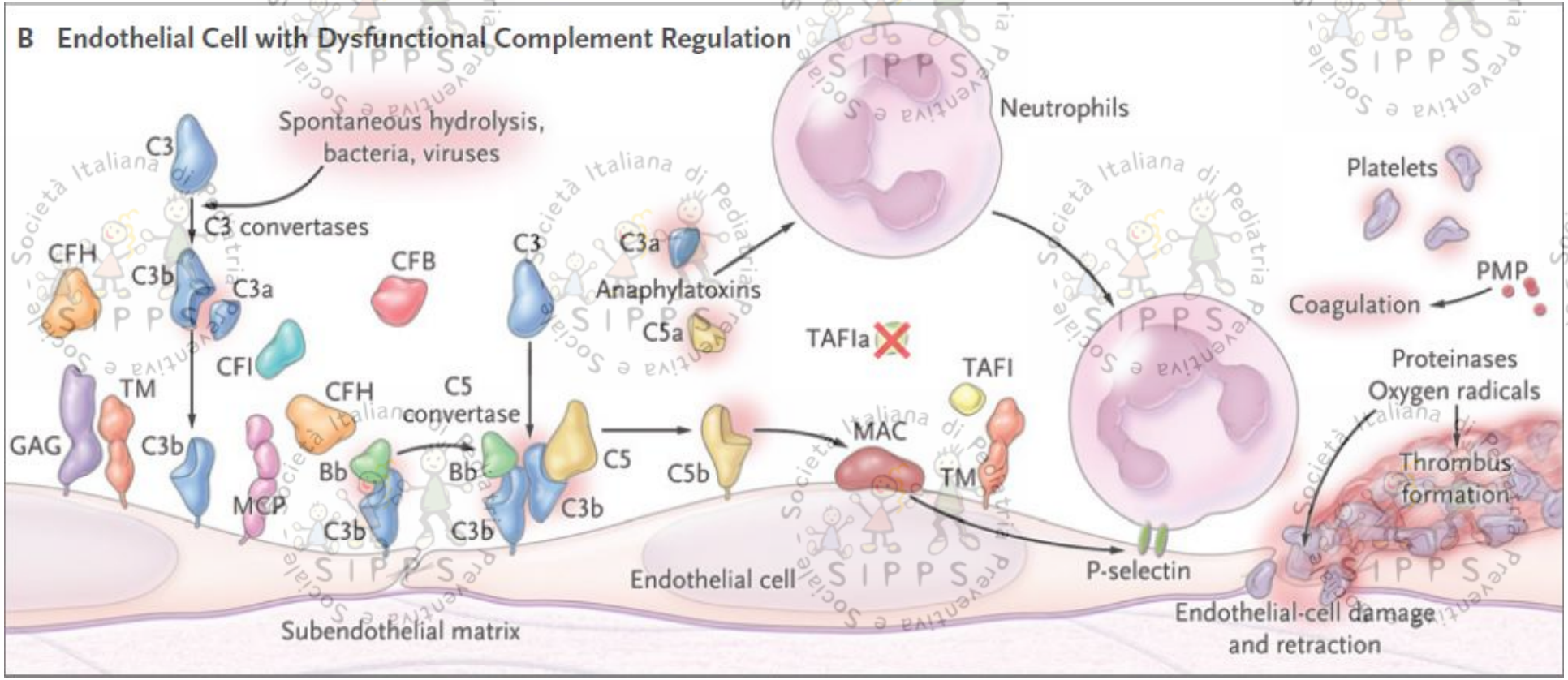
Complemento e SEU Atipica

		European Cohort[1]			US Cohort[2]
Gene	**Role of Mutation**	**Frequency**	**Risk of ESRD at 3 years**	**Risk of transplant loss within 1 year**	**Frequency**
CFH	Mutation results in a quantitative deficiency of protein or altered binding to C3b*	23%	**77%**	**71%**	27%
MCP	Mutant proteins have low C3b binding capacity and therefore decreased cofactor activity	7%	**6%**	**0%**	5%
CFI	Mutations induce a default of secretion of the protein or disrupt its cofactor activity altering degradation of C3b/C4b	4%	**60%**	**67%**	8%
C3	Mutations interfere with binding of C3 to MCP and regulation by MCP or increased binding to CFB resulting in increased C3 convertase formation.	8%	**67%**	**43%**	2%
CFB	Mutated proteins binds excessively to C3b and stabilizing the C3 convertase making it resistant to decay by CFH, enhancing formation of C5b-9 complexes and deposition of C3-fragments onto endothelial cell surfaces	1%	**-**	**-**	4%
THBD	Mutated proteins are less effective at moderating CFI-mediated inactivation of C3b	5%	**54%**	**0%**	3%
CFHR1/3	Associated with CFH Antibodies	6%	**-**		
CFHR5	Unknown	Not Reported			3%
Fusion Proteins	Results in non-functional CFH	Not Reported			Not Reported
CFH Antibody	Anti-CFH IgG bind to CFH and inhibit CFH binding to C3b and cell surfaces	3%	**63%**		Not Reported
Unknown		52%	**50%**		54%

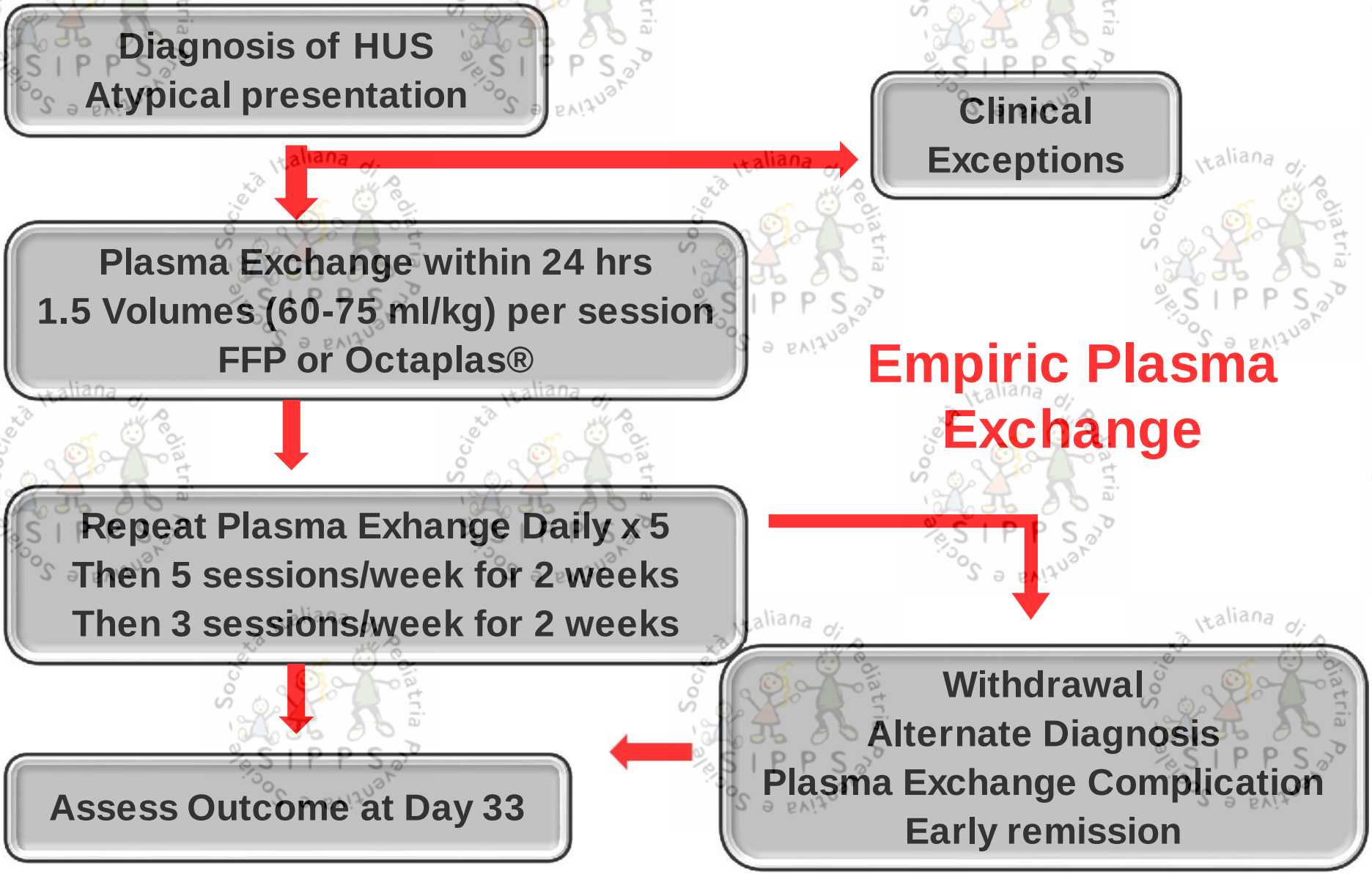
Regulation of the Alternative Pathway



Meccanismi che dalla alterata regolazione della via alterna del C' causano la Microangiopatia Trombotica



European Paediatric Research Group for HUS.
Guideline for diarrhea negative HUS (Pediatric Nephrology, 2009)



Plasmatherapy

CFH Mutation	63% Hematologic Response
CFI	25% Hematologic Response
C3	57% Hematologic Response
Thrombomodulin	88% Hematologic Response

CFH Mutation	37%	Death or ESRD
CFI	75%	Death or ESRD
C3	43%	Death or ESRD
Thrombomodulin	13%	Death or ESRD

CJASN, 2010;5:1844-59.

Eculizumab and aHUS

N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):542-4

N Engl J Med. 2009 May 14;360(20):2142-3

N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):544-6

Am J Kidney Dis. 2010 Apr;55(4):708-11.

Pediatr Nephrol. 2011 Apr;26(4):613-9.

Pediatr Nephrol. 2011 Apr;26(4):621-4.

N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1746-8

Pediatr Nephrol. 2011 Aug;26(8):1325-9.

Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jun;6(6):1488-94.

Pediatr Nephrol. 2011 Nov;26(11):2085-8.

Pediatr Transplant. 2012 Sep;16(6):E246-50.

Pediatr Nephrol. 2012 Jul;27(7):1193-5.

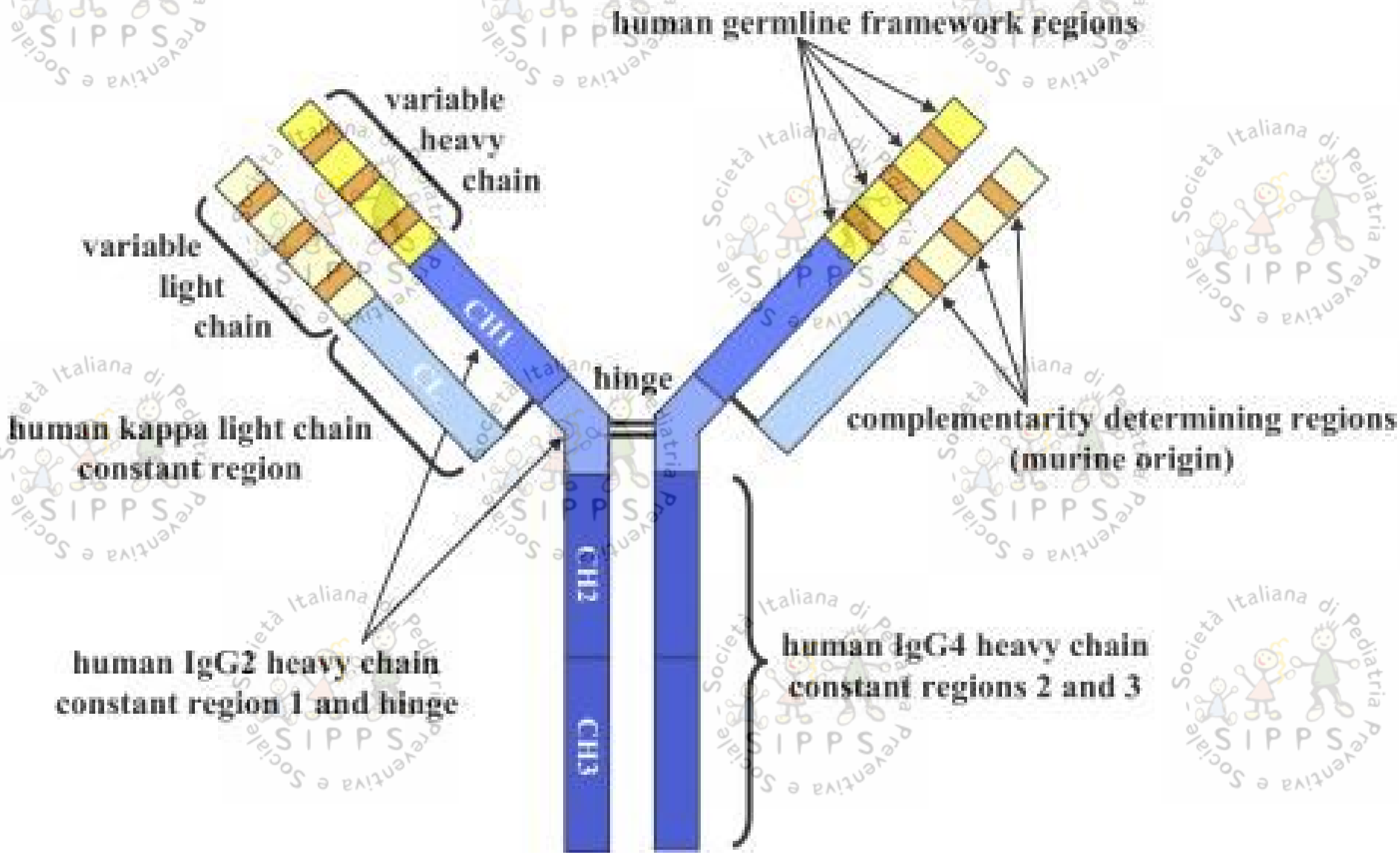
Am J Transplant. 2012 Jul;12(7):1938-44.

Pediatr Nephrol. 2012 Aug 19.

Pediatr Nephrol. 2012 Sep 6.

Am J Transplant. 2012 Sep 7.

Eculizumab


human germline framework regions
variable heavy chain
variable light chain
CH1
CL
hinge
human kappa light chain constant region
complementarity determining regions (murine origin)
CH2
CH3
human IgG2 heavy chain constant region 1 and hinge
human IgG4 heavy chain constant regions 2 and 3

Nuove Prospettive

- Pediatr Nephrol (2011)
  aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon
  Aoife M. Waters & Christoph Licht
- Eculizumab is a monoclonal that has been designed to attach to a protein of the complement system called C5.
- By blocking the C5 complement protein, eculizumab is expected to block the activation of the complement system in patients with aHUS, stopping it from attacking the cells lining the blood vessels.

EFFICACY AND SAFETY OF ECULIZUMAB TREATMENT FOR ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (aHUS) IN PEDIATRIC PATIENTS: SUBGROUP ANALYSIS OF A RETROSPECTIVE STUDY

ERA-EDTA, Praga June 2011

- outcomes for the 15 pediatric pts aged <12y
- Ages were <2y (n=5), 2 to <5y (n=3), or 5 to <12y (n=7).
- **CONCLUSIONS:**
  Inhibition of terminal complement activation through chronic eculizumab treatment controlled the TMA process, reduced the need for PE/PI, improved kidney function and was well tolerated in a pediatric pt population. These findings, consistent with previous reports from prospective trials in adolescent and adult pts, support the role of eculizumab as a new standard of care for aHUS pts of any age.

EculizumabTrials: Patient Characteristics

LOIRAT ET AL.

2011 EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION 16TH CONGRESS

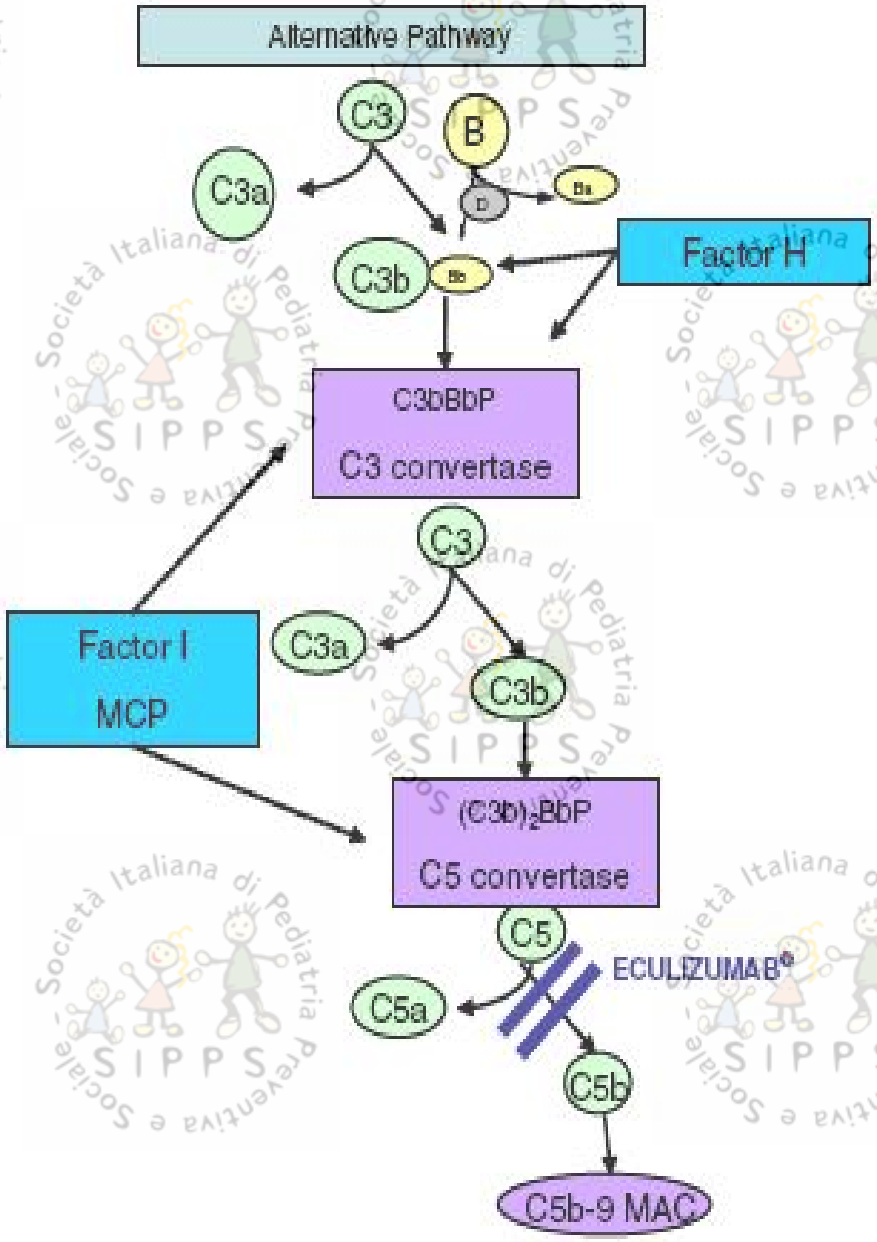
17 patients with Resistant Atypical HUS	
Median Age 28 years	Range (17-68 years)
Females	71%
Complement Regulatory Factor Mutation	76%
Renal Function	
Renal	41%
Transplant	29%
Dialysis	

20 patients with PE/PI Dependent Atypical HUS	
Median Age 28 years	Range (13-63 years)
Complement Regulatory Factor Mutation	70%
Renal Function	
Renal Transplant	40%
Dialysis	10%
eGFR < 30ml/min	55%
Median Follow Up	≥12 weeks
Requiring > 2 PE/PI per week	45%

About ECULIZUMAB …

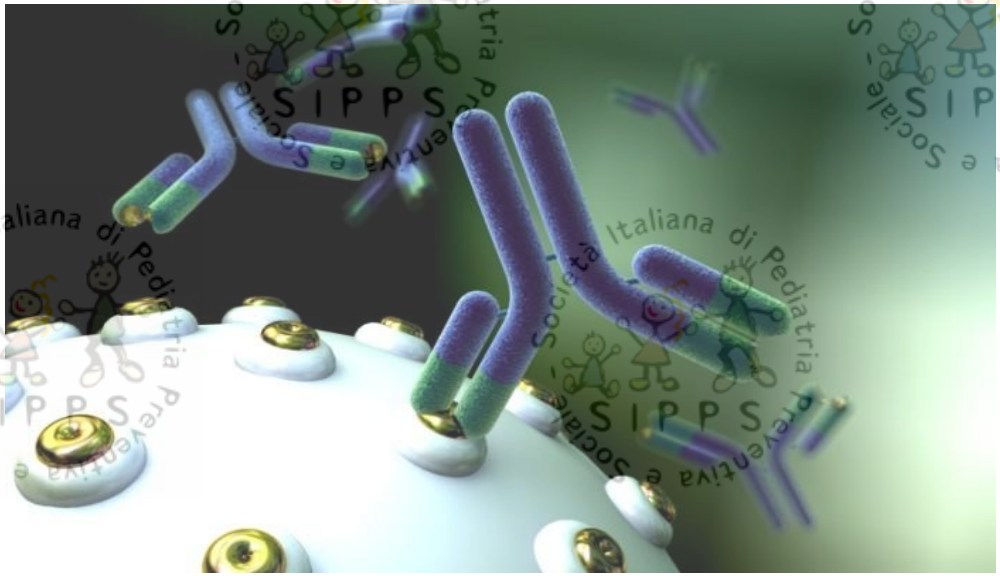
- **<u>Farmaco Orfano</u>–usoEV**

- **AB monoclonale umanizzato previene il clivaggio del C 5 nei suoi componenti pro-infiammatori**



About ECULIZUMAB …

- Long term efficiency
- **Metabolism**: blocks complement activity for 1 to 2 weeks after a single dose
- So far, limited animal and human studies have shown that eculizumab inhibits complement in a **dose-dependent manner,** is **well tolerated** and has **no significant side effects**.
- **Serious AE**: Anemia, Meningococcal infection, Viral infection



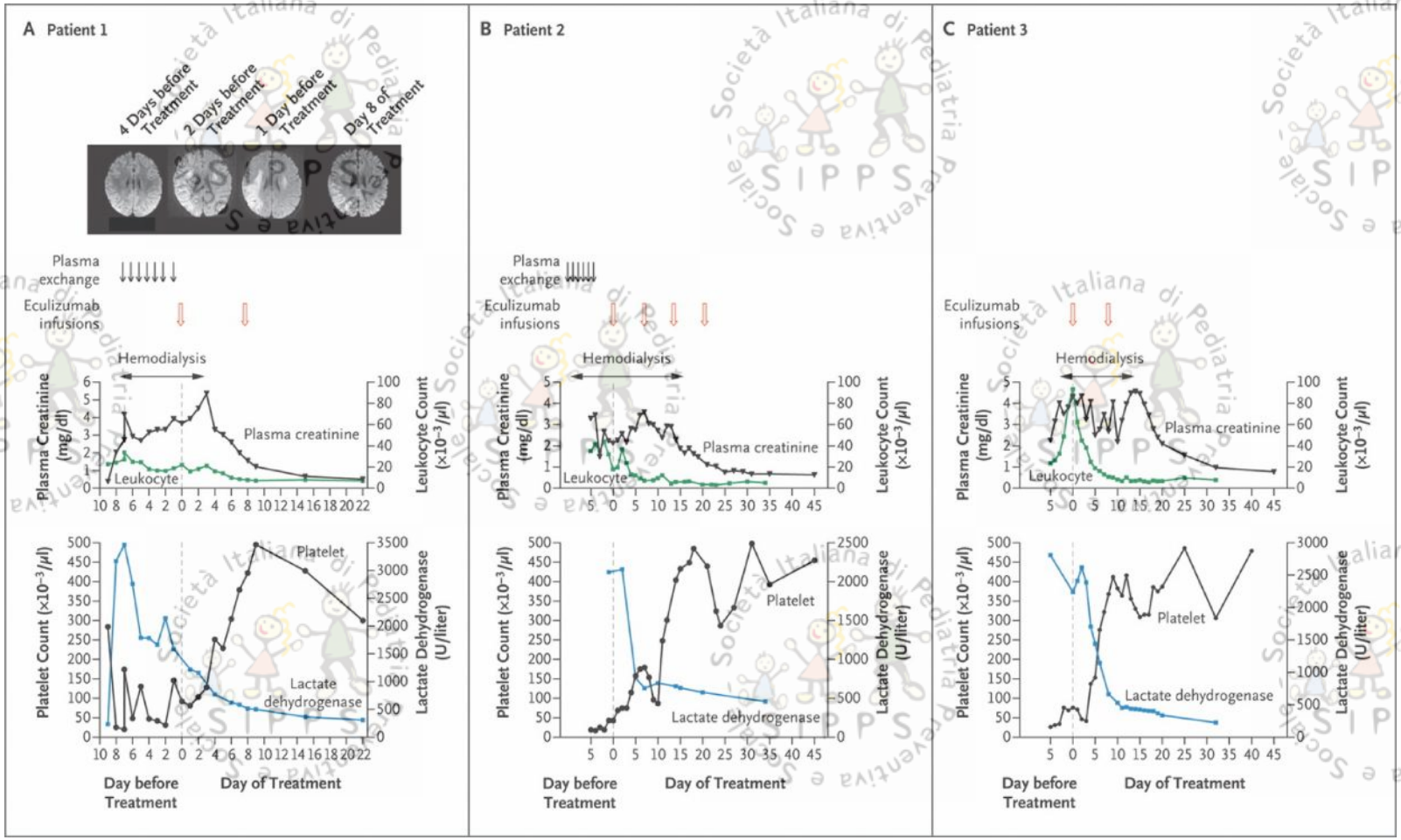
Eculizumab

- Orphan Medicinal Product May 2009

- **FDA Approved for Atypical HUS! 9/23/2011**
  - Safety and effectiveness established:
    - Two single-arm Prospective trials with 37 adults and adolescents
    - One retrospective study in 19 pediatric and 11 adult patients

Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS

N Engl J Med 2011; 364:2561-2563June 30, 2011



STEC-HUS, Atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation

M.Noris. *Nature Reviews, nov 2012*

- HUS, aHUS and TTP: microvascular thrombosis and endothelial damage: Thrombocytopenia, haemolytic anemia and organ disfunction
- Clinical overlap, but 3 distinct causes: STEC-HUS, C' defects in aHUS and ADAMTS 13 deficit in TTP
- Complement System : key system in clearance of pathogens and cell debris and amplification of inflammation and hemostasis
- Healty cells have C' regulators preventing it's activation. If not working, C' hyperactivation culminates in endothelial damage and microvascular thrombosis
- This regulation is overdue by Stxs in STEC-HUS, by genetic defects of C' factors in aHUS and ADAMTS 13 deficit in TTP
- Eculizumab: promising results not only in aHUS, but also in STEC-HUS and TTP

Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Microangiopathies: A focus on Eculizimab

Jan Schimdtko *Am J Kidney Dis. 2013*

- Several ongoing studies on Eculizimab use in other than HUS: C' is central to them
- Transplantation: many aspects, not only rejects
- GNMP: C3 Nephropathy, DDD
- ANCA vasculitis
- Etc,Etc

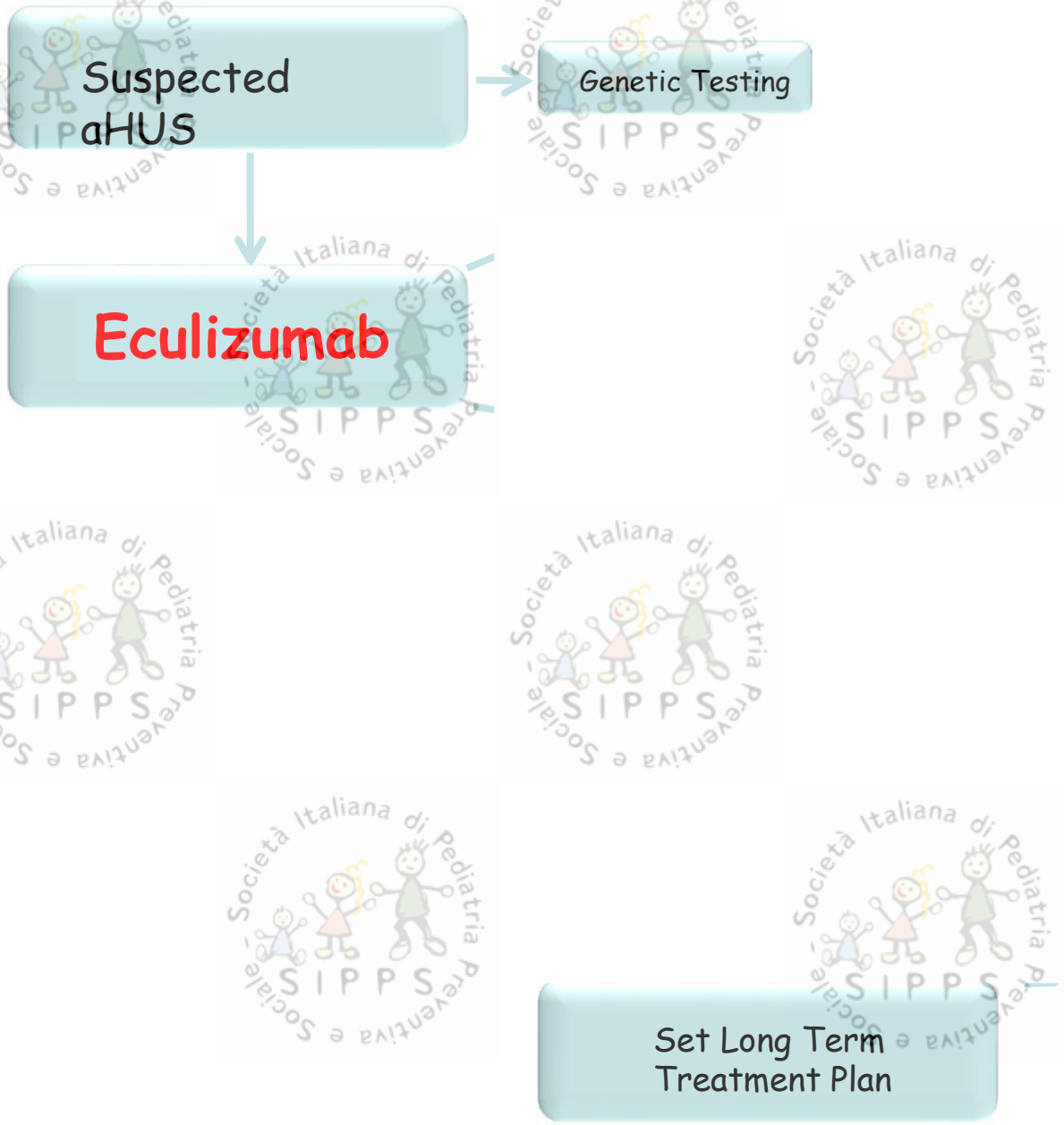
Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Microangiopathies: A focus on Eculizimab

Jan Schimdtko *Am J Kidney Dis. 2013*

- In summary, with the introduction of eculizumab to treat aHUS, a new era in the management of TMAs has begun.

- For the first time, a complement-targeting treatment that has been shown to be safe and effective in appropriately designed studies is available in an area of high unmet needs

- The next few years may hold promising news for the ever growing need of targeted treatment in rare, but often fatal, complement-driven


Suspected aHUS
Genetic Testing
Eculizumab
Set Long Term Treatment Plan

REVIEW

An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children

Chantal Loirat · Fadi Fakhouri · Gema Ariceta · Nesrin Besbas · Martin Bitzan · Anna Bjerre · Rosanna Coppo · Francesco Emma · Sally Johnson · Diana Karpman · Daniel Landau · Craig B Langman · Anne-Laure Lapeyraque · Christoph Licht · Carla Nester · Carmine Pecoraro · Magdalena Riedl · Nicole C. A. J. van de Kar · Johan Van de Walle · Marina Vivarelli · Véronique Frémeaux-Bacchi · for HUS International

Received: 12 July 2014 / Revised: 26 January 2015 / Accepted: 16 February 2015
© IPNA 2015

Table 1 Clinical characteristics at onset and first-line treatment of children with various forms of HUS and TTP

	S pneumoniae-HUS [20]	Congenital TTP [21–23]	Acquired TTP [21, 22, 24, 25]	STEC-HUS [26–28]	CblC defect-HUS [29–34]	aHUS [3]
Age, years	<2	Birth (neonatal jaundice) 50–75 %	<2: ~ 15 % 2– ≤ 9: ~20 % 9–16: ~ 60 %	<0.5: ~ 5 % 0.5–3: ~ 65 % >3: ~ 30 %	<0.1: ~ 50 % 1.5–14: ~40 % ≥20: ~ 10 %	Birth to 0.5: 28 % 0.5 to 2: 28 % 2–15: 44 %
Diarrhea, %	No	Possible	Possible	95 % Bloody diarrhea ≥60 %	Possible in neonatal forms +vomiting, poor sucking, failure to thrive	39 %
Progressive onset,%	Sudden severe infection: pneumonia ~70 % meningitis ~30 % bacteremia ~ 80 %	Possible (isolated thrombocytopenia)	Possible	No	Common	Possible
Hematological characteristics, %	Positive DAT (direct Coombs) ~90 % Elevated WBC count	Platelets generally < 30G/L	Platelets generally < 30G/L	Platelets often > 30G/L Elevated WBC count frequent	Megaloblastosis Leukocytopenia Pancytopenia	Platelets generally> 30G/L, >150G/L in 15 %; Hemoglobin>10 g/dl in 6 %
Acute renal failure, %	100 %, dialysis required in 40 to 80 %	Uncommon and mild, no dialysis required[a]	Uncommon and mild, dialysis rarely required[a]	95 %, dialysis required in ~ 50 %	Proteinuria/hematuria/HT/ Progressing mild to moderate CKD ± acute episodes in ~50 %	85 %, dialysis required in 60 %
Neurological symptoms[b], %	Meningitis in ~30 %	~35 %	~70%[b]	~20 %	100 % in neonatal forms (lethargy, hypotonia, seizures) + retinopathy Psychiatric symptoms, cognitive impairment frequent in late forms	16 %
Cardiac involvement[c], %	Possible	Possible	Possible	2–5 %	55 % in neonatal forms PAH in 60 % of late forms	2 %
Familial history of the disease	No	Autosomal recessive inheritance (siblings with TTP)	No	Simultaneous occurrence or a few days–weeks apart (person-to-person)	Autosomal recessive inheritance (siblings with the disease)	27 % (years apart) Autosomal dominant (with variable penetrance) or recessive inheritance
First-line treatment	Vancomycin + extended spectrum cephalosporin FP and unwashed PRBC /platelets traditionally avoided[d]	FP infusion	PE + corticosteroids ± rituximab	Supportive treatment[e]	Parenteral hydroxocobalamin with oral folinic acid and betaine	Eculizumab (PE if eculizumab is not available)

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS

ALGORITMO PER DIAGNOSI di aHUS

Rule out HUS with coexisting disease / condition

- Mostly bone marrow transplantation in children
- Anti-CFH antibodies and /or benefit from therapeutic complement blockade (eculizumab) reported in few cases of bone marrow transplantation – HUS (35-37).

Rule out *S pneumoniae* - HUS

- Bacterial culture (blood, pleural fluid or CSF) ± *S pneumoniae* soluble polysaccharide antigen (urine/CSF) ±16s ribosomal RNA (PCR) (pleural fluid /CSF)
- Direct agglutination test (direct Coombs) ± Thomsen-Friedenreich antigen detection (peanut lectin agglutination method) confirm neuraminidase activity
- *S pneumoniae* infection may be a complication of influenza A infection
- There is a transient activation of the alternative complement pathway at the acute phase of *S pneumoniae* – HUS (38,39)

Rule out Influenza A / H1N1 – HUS

- Influenza A culture, antigen detection, PCR (nasopharyngeal swab) or serology
- Influenza A, particularly the H1N1 strain, may be an independent cause of HUS or the trigger of HUS episode in patients with complement dysregulation (mostly *MCP* mutation in children) (3)

Rule out TTP

- Plasma[a] ADAMTS13 activity (Frets VW 73 (40); commercial kits (41,42) only partially reliable)
- Anti-ADAMTS13 antibodies
- No association of congenital TTP with complement mutation (single case associated with a CFH rare variant (43 [b])

Rule out STEC-HUS

- Stool or rectal swab at admission: culture for STEC (sorbitol MacConkey agar for 0157:H7; selective media for non-0157 STEC) ; real time PCR for Stx genes; immunologic tests for free Stx, Stx genes or O157 LPS antigen (commercial kits): confirmation by culture or PCR desirable
- Serum: anti-lipopolysaccharides antibodies against common STEC serogroups
- STEC can trigger HUS episode in approximately 1% of patients with complement mutation (mostly MCP mutation in children) (3)
- The alternative complement pathway can be transiently activated during the acute phase of STEC-HUS (44,45)

Rule out Cobalamin C defect-HUS

- High homocysteine (immunologic or chromatographic assay) and low methionine (amino-acid chromatography) plasma levels, and increased methyl-malonic acid in plasma and/or urine (organic acid chromatography). Diagnosis confirmed by *MMACHC* direct sequencing analysis
- Two patients have been reported with Cbl-C deficiency and *CFH* (46) or *MCP* mutation (47), the former with unknown functional consequences and the later reclassified as rare variant [c]

aHUS likely

- C3, C4, CFH, CFI ± CFB[a]
- Anti-CFH antibodies[a]
- MCP surface expression on polynuclear or mononuclear leucocytes (FACS)
- Screening for mutation in *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *DGKE* by direct sequencing analysis or Next Generation Sequencing
- Screening for CFH hybrid gene and copy number variation in *CFH* and *CFHRs* by MLPA

Conclusions

Our understanding of the role of the complement AP in the pathogenesis of a large fraction of patients with aHUS and the availability of eculizumab, an inhibitor of the terminal complement pathway, has dramatically changed our approach to aHUS. In this review, we have addressed the questions faced by clinicians world-wide, and tried to give evidence-based answers where available, and use the published anecdotal literature where such data were missing. Our discussion will raise as many questions as it answers, and ongoing clinical experience and trials will help answer some, while new trials will need to be designed to answer others.

Ongoing Issues

- Who gets treated with eculizumab and when
- How long do you treat
- Must autoantibody patients have cellular immune suppression
- Cost considerations
  - Long term role of liver transplant
- Diagnostic Markers
- Role of genetic testing

Impediments to Care

- Making the diagnosis
  - Availability of diagnostic studies
  - What are the biomarkers of aHUS
- Decision to PEX or Ecu acutely may be based on logistics
  - Local Expertise
  - Formulary concerns
  - Hospital financial concerns

Grazie per l'attenzione

Table 6 Efficacy of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (HUS). Results of four prospective, open-label, single-arm, non-randomized, multinational trials at week 26 and after continued treatment in the extension phase[a]. Primary efficacy end points for each trial are indicated in *bold*

	Trial 1 [13, 77]		Trial 2 [13, 77]		Trial 3 [79]	Trial 4 [80]	
Median treatment duration[b]	26 weeks	2 years	26 weeks	2 years	26 weeks	26 weeks	1 year
Mean change in platelet count from baseline (G/L)	73	75	/	/	164	135	116.9
Normalization of platelet count[c] (% patients)	**82**	**88**	**90**	**90**	**95**	**98**	**100**
Hematologic normalization[c] (% patients)	**76**	**88**	**90**	**90**	**82**	**88**	**97**
TMA event-free status[c] (% patients)	88	88	85	95	/	90	90
Complete TMA response with preserved renal function[c] (% patients)	/	/	/	/	/	73	80.5
Complete TMA response with improved renal function[c] (% patients)	65	76	25	55	64	56	56
Mean increase in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from baseline, ml/min/1.73 m^2 (95 % CI)	32 (14–49)	35 (17–53)	6 (3–9)	7 (0.8–14)	64 (50–79)	29 (SD24)	30 (SD27)
Patients on dialysis at data cut-off (%)		12		10	9	15	12
Death	0	0	0	1[d]	0	0	0

Table 7 Outcome according to complement anomaly after eculizumab withdrawal in 20 patients with atypical hemolytic uremic syndrome (HUS) involving their native kidneys

Author (Reference)	Age (years)	Complement anomaly	Eculizumab treatment duration until withdrawal (months)	Relapse of HUS after eculizumab withdrawal	Delay between eculizumab withdrawal and relapse (months)	Change in S-Creatinine at relapse (μmol/l)	S-Creatinine at last follow-up (μmol/l)	Follow-up after eculizumab withdrawal or re-initiation[c] (months)
Carr et al. [139]	20 (PP)	CFH mutation	9 months	Yes	6	Normal → 451 (3 weeks dialysis)	ND (free of dialysis)	ND
Delmas et al. [140][a] and Fakhouri et al. (Patient 1) [93]	26 (PP)	CFH + CFI mutation	18 months	No	NA	NA	70	18
Ardissino et al. [142] Patient 1	4.3	CFH mutation	5.5 months	Yes	1.5	71 → 248	71	25
Ardissino et al. [142] Patient 2	37.7	CFH mutation	14 months	Yes	0.9	124 → 203	115	10
Cayci et al. [84][b]	11	CFI mutation	2 weeks	No	NA	NA	48	11
Ardissino et al. [142] Patient 3	52.7	CFI mutation	1.5 month	No	NA	NA	88.5	22
Ardissino et al. [142] Patient 4	34.8	CFI mutation	11.5 months	No	NA	NA	221	10
Ardissino et al. [142] Patient 5	2.6	CFI mutation	5.5 months	No	NA	NA	35	15.5
Gulleroglu et al. [87] Patient 2	6	MCP mutation	5 weeks	No	NA	NA	Normal	9
Fakhouri et al. [93] Patient 2	22	MCP mutation	8 weeks	No	NA	NA	84	11
Ardissino et al. [142] Patient 8	5.4	MCP mutation	0.5 month	No	NA	NA	44	13.5
Fakhouri et al. [93] Patient 4	49	Anti-CFH Ab[d]	8 weeks	No	NA	NA	88.5	10
Ardissino et al. [142] Patient 7	19.1	Anti-CFH Ab[e]	5.5 months	No	NA	NA	106	14.5
Ardissino et al. [142] Patient 9	13.3	Anti-CFH Ab[f]	2.5 months	No	NA	NA	53	8.5
Ardissino et al. [142] Patient 10	10.9	Anti-CFH Ab[g]	0.4 months	Yes	1	62→301	53	5
Pu et al. [126]	85	None identified	3 months	No	NA	NA	Normal	12
Beye et al. [125]	64	ND	13 weeks	No	NA	NA	60	6
Canigral et al. [141]	32 (PP)	None identified	6 months	No	NA	NA	88.5	12
Chaudhary et al. [127]	20	None identified	9 months	No[h]	NA	NA	70.8	9
Ardissino et al. [142] Patient 6	1.3	None identified	13.5 months	No	NA	NA	26	6.5

clinical practice: Which complement investigations should be done and when? What is the importance of anti-factor H antibody detection? Who should be treated with eculizumab? Is plasma exchange therapy still needed? When should eculizumab therapy be initiated? How and when should complement blockade be monitored? Can the approved treatment schedule be modified? What approach should be taken to kidney and/or combined liver–kidney transplantation? How should we limit the risk of meningococcal infection under complement blockade therapy? A pressing question today regards the treatment duration. We discuss the need for prospective studies to establish evidence-based criteria for the continuation or cessation of anticomplement therapy in patients with and without identified complement mutations.

Classificazione Etiologica delle Microangiopatie

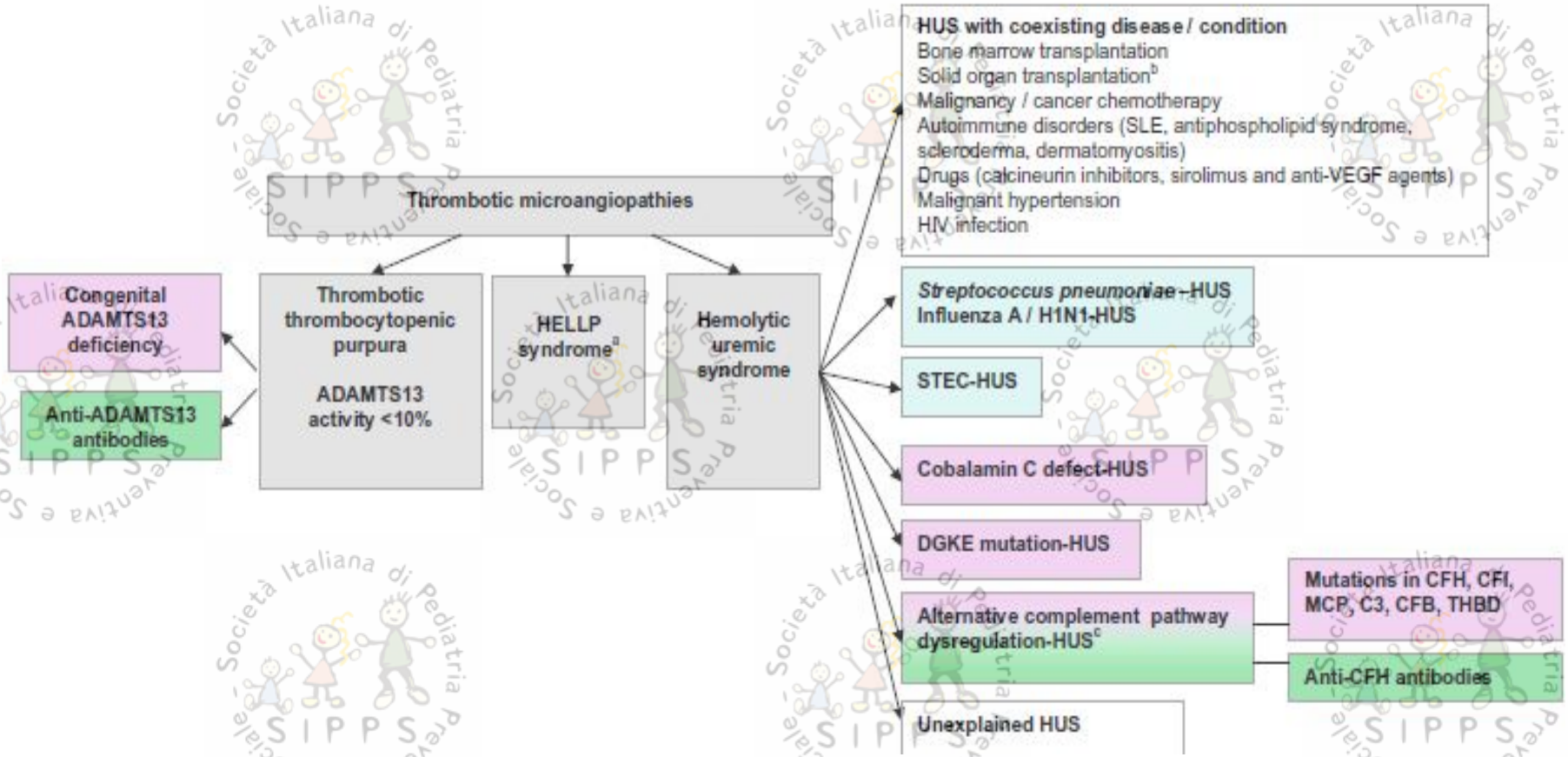


Table 1 Clinical characteristics at onset and first-line treatment of children with various forms of HUS and TTP

	S pneumoniae-HUS [20]	Congenital TTP [21–23]	Acquired TTP [21, 22, 24, 25]	STEC-HUS [26–28]	CblC defect-HUS [29–34]	aHUS [3]
Age, years	<2	Birth (neonatal jaundice) 50–75 %	<2: ~ 15 % 2– ≤ 9: ~20 % 9–16: ~ 60 %	<0.5: ~ 5 % 0.5–3: ~ 65 % >3: ~ 30 %	<0.1: ~ 50 % 1.5–14: ~40 % ≥20: ~ 10 %	Birth to 0.5: 28 % 0.5 to 2: 28 % 2–15: 44 %
Diarrhea, %	No	Possible	Possible	95 % Bloody diarrhea ≥60 %	Possible in neonatal forms +vomiting, poor sucking, failure to thrive	39 %
Progressive onset,%	Sudden severe infection: pneumonia ~70 % meningitis ~30 % bacteremia ~ 80 %	Possible (isolated thrombocytopenia)	Possible	No	Common	Possible
Hematological characteristics, %	Positive DAT (direct Coombs) ~90 % Elevated WBC count	Platelets generally < 30G/L	Platelets generally < 30G/L	Platelets often > 30G/L Elevated WBC count frequent	Megaloblastosis Leukocytopenia Pancytopenia	Platelets generally> 30G/L, >150G/L in 15 %; Hemoglobin>10 g/dl in 6 %
Acute renal failure, %	100 %, dialysis required in 40 to 80 %	Uncommon and mild, no dialysis required[a]	Uncommon and mild, dialysis rarely required[a]	95 %, dialysis required in ~ 50 %	Proteinuria/hematuria/HT/ Progressing mild to moderate CKD ± acute episodes in ~50 %	85 %, dialysis required in 60 %
Neurological symptoms[b], %	Meningitis in ~30 %	~35 %	~70%[b]	~20 %	100 % in neonatal forms (lethargy, hypotonia, seizures) + retinopathy Psychiatric symptoms, cognitive impairment frequent in late forms	16 %
Cardiac involvement[c], %	Possible	Possible	Possible	2–5 %	55 % in neonatal forms PAH in 60 % of late forms	2 %
Familial history of the disease	No	Autosomal recessive inheritance (siblings with TTP)	No	Simultaneous occurrence or a few days–weeks apart (person-to-person)	Autosomal recessive inheritance (siblings with the disease)	27 % (years apart) Autosomal dominant (with variable penetrance) or recessive inheritance
First-line treatment	Vancomycin + extended spectrum cephalosporin FP and unwashed PRBC /platelets traditionally avoided[d]	FP infusion	PE + corticosteroids ± rituximab	Supportive treatment[e]	Parenteral hydroxocobalamin with oral folinic acid and betaine	Eculizumab (PE if eculizumab is not available)

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS

ALGORITMO PER DIAGNOSI di aHUS

Rule out HUS with coexisting disease / condition

- Mostly bone marrow transplantation in children
- Anti-CFH antibodies and /or benefit from therapeutic complement blockade (eculizumab) reported in few cases of bone marrow transplantation – HUS (35-37).

Rule out *S pneumoniae* - HUS

- Bacterial culture (blood, pleural fluid or CSF) ± *S pneumoniae* soluble polysaccharide antigen (urine/CSF) ±16s ribosomal RNA (PCR) (pleural fluid /CSF)
- Direct agglutination test (direct Coombs) ± Thomsen-Friedenreich antigen detection (peanut lectin agglutination method) confirm neuraminidase activity
- *S pneumoniae* infection may be a complication of influenza A infection
- There is a transient activation of the alternative complement pathway at the acute phase of *S pneumoniae* – HUS (38,39)

Rule out Influenza A / H1N1 – HUS

- Influenza A culture, antigen detection, PCR (nasopharyngeal swab) or serology
- Influenza A, particularly the H1N1 strain, may be an independent cause of HUS or the trigger of HUS episode in patients with complement dysregulation (mostly *MCP* mutation in children) (3)

Rule out TTP

- Plasma[a] ADAMTS13 activity (Frets VW 73 (40); commercial kits (41,42) only partially reliable)
- Anti-ADAMTS13 antibodies
- No association of congenital TTP with complement mutation (single case associated with a CFH rare variant (43 [b])

Rule out STEC-HUS

- Stool or rectal swab at admission: culture for STEC (sorbitol MacConkey agar for 0157:H7; selective media for non-0157 STEC) ; real time PCR for Stx genes; immunologic tests for free Stx, Stx genes or O157 LPS antigen (commercial kits): confirmation by culture or PCR desirable
- Serum: anti-lipopolysaccharides antibodies against common STEC serogroups
- STEC can trigger HUS episode in approximately 1% of patients with complement mutation (mostly MCP mutation in children) (3)
- The alternative complement pathway can be transiently activated during the acute phase of STEC-HUS (44,45)

Rule out Cobalamin C defect-HUS

- High homocysteine (immunologic or chromatographic assay) and low methionine (amino-acid chromatography) plasma levels, and increased methyl-malonic acid in plasma and/or urine (organic acid chromatography). Diagnosis confirmed by *MMACHC* direct sequencing analysis
- Two patients have been reported with Cbl-C deficiency and *CFH* (46) or *MCP* mutation (47), the former with unknown functional consequences and the later reclassified as rare variant [c]

aHUS likely

- C3, C4, CFH, CFI ± CFB[a]
- Anti-CFH antibodies[a]
- MCP surface expression on polynuclear or mononuclear leucocytes (FACS)
- Screening for mutation in *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *DGKE* by direct sequencing analysis or Next Generation Sequencing
- Screening for CFH hybrid gene and copy number variation in *CFH* and *CFHRs* by MLPA

Table 6 Efficacy of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (HUS). Results of four prospective, open-label, single-arm, non-randomized, multinational trials at week 26 and after continued treatment in the extension phase[a]. Primary efficacy end points for each trial are indicated in *bold*

	Trial 1 [13, 77]		Trial 2 [13, 77]		Trial 3 [79]	Trial 4 [80]	
Median treatment duration[b]	26 weeks	2 years	26 weeks	2 years	26 weeks	26 weeks	1 year
Mean change in platelet count from baseline (G/L)	73	75	/	/	164	135	116.9
Normalization of platelet count[c] (% patients)	**82**	**88**	**90**	**90**	**95**	**98**	**100**
Hematologic normalization[c] (% patients)	**76**	**88**	**90**	**90**	**82**	**88**	**97**
TMA event-free status[c] (% patients)	88	88	85	95	/	90	90
Complete TMA response with preserved renal function[c] (% patients)	/	/	/	/	/	73	80.5
Complete TMA response with improved renal function[c] (% patients)	65	76	25	55	64	56	56
Mean increase in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from baseline, ml/min/1.73 m^2 (95 % CI)	32 (14–49)	35 (17–53)	6 (3–9)	7 (0.8–14)	64 (50–79)	29 (SD24)	30 (SD27)
Patients on dialysis at data cut-off (%)		12		10	9	15	12
Death	0	0	0	1[d]	0	0	0

Table 7 Outcome according to complement anomaly after eculizumab withdrawal in 20 patients with atypical hemolytic uremic syndrome (HUS) involving their native kidneys

Author (Reference)	Age (years)	Complement anomaly	Eculizumab treatment duration until withdrawal (months)	Relapse of HUS after eculizumab withdrawal	Delay between eculizumab withdrawal and relapse (months)	Change in S-Creatinine at relapse (μmol/l)	S-Creatinine at last follow-up (μmol/l)	Follow-up after eculizumab withdrawal or re-initiation[c] (months)
Carr et al. [139]	20 (PP)	CFH mutation	9 months	Yes	6	Normal → 451 (3 weeks dialysis)	ND (free of dialysis)	ND
Delmas et al. [140][a] and Fakhouri et al. (Patient 1) [93]	26 (PP)	CFH + CFI mutation	18 months	No	NA	NA	70	18
Ardissino et al. [142] Patient 1	4.3	CFH mutation	5.5 months	Yes	1.5	71 → 248	71	25
Ardissino et al. [142] Patient 2	37.7	CFH mutation	14 months	Yes	0.9	124 → 203	115	10
Cayci et al. [84][b]	11	CFI mutation	2 weeks	No	NA	NA	48	11
Ardissino et al. [142] Patient 3	52.7	CFI mutation	1.5 month	No	NA	NA	88.5	22
Ardissino et al. [142] Patient 4	34.8	CFI mutation	11.5 months	No	NA	NA	221	10
Ardissino et al. [142] Patient 5	2.6	CFI mutation	5.5 months	No	NA	NA	35	15.5
Gulleroglu et al. [87] Patient 2	6	MCP mutation	5 weeks	No	NA	NA	Normal	9
Fakhouri et al. [93] Patient 2	22	MCP mutation	8 weeks	No	NA	NA	84	11
Ardissino et al. [142] Patient 8	5.4	MCP mutation	0.5 month	No	NA	NA	44	13.5
Fakhouri et al. [93] Patient 4	49	Anti-CFH Ab[d]	8 weeks	No	NA	NA	88.5	10
Ardissino et al. [142] Patient 7	19.1	Anti-CFH Ab[e]	5.5 months	No	NA	NA	106	14.5
Ardissino et al. [142] Patient 9	13.3	Anti-CFH Ab[f]	2.5 months	No	NA	NA	53	8.5
Ardissino et al. [142] Patient 10	10.9	Anti-CFH Ab[g]	0.4 months	Yes	1	62→301	53	5
Pu et al. [126]	85	None identified	3 months	No	NA	NA	Normal	12
Beye et al. [125]	64	ND	13 weeks	No	NA	NA	60	6
Canigral et al. [141]	32 (PP)	None identified	6 months	No	NA	NA	88.5	12
Chaudhary et al. [127]	20	None identified	9 months	No[h]	NA	NA	70.8	9
Ardissino et al. [142] Patient 6	1.3	None identified	13.5 months	No	NA	NA	26	6.5

Conclusions

Our understanding of the role of the complement AP in the pathogenesis of a large fraction of patients with aHUS and the availability of eculizumab, an inhibitor of the terminal complement pathway, has dramatically changed our approach to aHUS. In this review, we have addressed the questions faced by clinicians world-wide, and tried to give evidence-based answers where available, and use the published anecdotal literature where such data were missing. Our discussion will raise as many questions as it answers, and ongoing clinical experience and trials will help answer some, while new trials will need to be designed to answer others.

Current Treatment of a HUS

Kaplan et al. *IRDR Journal 2014*

Fresh Frozen Plasma and Apheresis

While awaiting confirmatory tests

If TTP is a plausible diagnosis

Eculizumab

Treatment of choice if available

Liver -Kidney Transplant

If eculizumab is unavailable

May not be successful

Liver-Kidney Tx plus short term Eculizumab

Precise criteria need to be established

If cost of long-term eculizumab is prohibitive

What is the optimum long-term treatment of aHUS?

Kaplan et al. *IRDR Journal 2014*

Long-term Eculizumab alone	Isolated kidney with chronic Eculizumab	Combined liver - kidney Transplant
Lower short-term risk	Lower short-term risk	Higher short-term mortality
Long-term side effects unknown	Long-term outcomes unknown	Long-term outcomes stable over 10–20 years
Long-term dependence on eculizumab to prevent recurrences of aHUS	Long-term dependence on eculizumab to prevent recurrences of aHUS	aHUS recurrence unlikely
No need for immunosuppressive agents	Complications of immunosuppressive agents	? Fewer complications of immunosuppressive agents
	Chronic rejection	? Reduced risk of chronic rejection
IV infusion every 2 weeks	IV infusion every 2 weeks	Better lifestyle with no infusions
Limited worldwide availability	Limited worldwide availability	More widely available
		But scarce liver plus kidney availability
Extremely expensive	Extremely expensive	Less expensive

Summary of the value of eculizumab in aHUS

Kaplan et al. *IRDR Journal 2014*

Positive Effects
No deaths in any trial
Few serious side effects
Stabilizes hematological abnormalities
Can improve neurological abnormalities
Stabilizes renal abnormalities
Can reverse acute renal injury
Can improve eGFR
Patients may become dialysis-independent
Effective regardless of the type of detected mutation
Effective in aHUS without detected mutation
Effective in cases with DEAP
Prevents recurrent episodes pre-transplant
Prevents post-transplant recurrence
Rescues critically ill patients before and after renal transplant
Success in plasmapheresis-resistant AMR
Can be used safely in pregnancy
Negative Effects
Rare cases of meningitis
Expensive
Not universally available

A tentative approach to investigation and treatment

Neonates and infants		
Causes	Investigations	Management
Alternate pathway of complement mutations	Serum C3	Start plasma infusions immediately
	Serum CH50	Start eculizumab as soon as possible
	(CHF, CHI, *etc.* if available)	If C3 is low and CH50 is high continue eculizumab and stop plasma
DGKe mutation	DGKe mutation if available	Stop plasma and eculizumab if no response (?)
		No specific treatment
Congenital TTP	ADAMTS13	Stop eculizumab if ADAMTS 13 < 5%
		Continue plasma infusions
CblC	Plasma amino acids	Stop plasma infusions and eculizumab if positive for CblC
	Plasma homocystein	Low protein diet, betaine, methionine, and subcutaneous vitamin B12
	Blood methylmalonic acid or plasma acylcarnitine	

Children, Adolescents and adults		
Causes	Investigations	Management
STEC HUS	Positive *E. coli* or shiga toxin - no further investigations	Dialysis if indicated
		No proven indications for plasma or plasmapheresis
TTP		
(Management is clearer if there is severe central nervous system disease and less severe renal disease)	ADAMTS13	Start plasma infusions and plasmapheresis immediately
	ADAMTS 13 antibodies	Continue plasma alone if ADAMTS 13 < 5% and negative for antibodies
Alternate pathway of complement mutations		
(Management is clearer if there is minimal diarrhea, previously affected family member or a recurrence)	Serum C3	Start plasma infusions immediately
	Serum CH50	Start eculizumab as soon as possible
	(CHF, CHI, *etc.* if available)	If C3 is low and CH50 is high continue eculizumab and stop plasma
		Stop plasma once eculizumab is started
		Pre-emptive ue of eculizumab if a renal transplant is done
DEAP HUS	Serum C3	Start plasma infusions immediately
	Serum CH50	Start eculizumab as soon as possible
	(CHF, CHI, *etc.* if available)	If antibodies are detected, continue eculizumab and stop plasmapheresis
	Antibodies to CFH	

Grazie per l'attenzione

© webel photography

BEATRICE….

- Età cronologica: 1 anno e 3 mesi

<u>Anamnesi remota</u>:

- Nata a termine
- PS
- PCN 2750 gr
- Allattamento materno fino all'età di 6 mesi
- Vaccinazioni secondo legge

...in vacanza

- Iperpiressia
- Sonnolenza
- Scariche diarroiche senza sangue
- Contrazione della diuresi

- IRA
- Piastrinopenia

…all'ingresso

- Peso 9,100 kg
- TC 38°C
- PA 70/50 mmHg
- Sensorio obnubilato
- Pannolino intriso di urine ematiche
- Scosse tonico-cloniche all'emilato dx
- Saturazione ridotta

RIANIMAZIONE

Es. ematochimici:

- Az 120 mg/dl; Crea 1,4 mg/dl
- Plt 30 x 10^3/µl; GB 3,7 x 10^3/µl; GR 3,7 x 10^6/µl; Hb 7,8 g/dl; Ht 22,9%
- Na 121mEq/L; K 3,9 mEq/l; Cl 91 mEq/l; P 5 mg/dl; Ca 5 mg/dl; LDH 1853
- pH 7,338; HCO3 19,2; BeB -5,3.
- Aptoglobina nella norma

Es. urine:

- colore ematico; diverse emazie; alcuni leucociti

TC cranio:

- scarsa evidenza dei solchi subaracnoidei delle convessità emisferiche

Prelievo:

- Campioni ematici e fecali inviati all'O.E.N. delle SEU pediatriche dell'ISS

…in rianimazione

- Luminale ev: 20 mg x 2/die
- Glazidim ev: 200 mg x 2/die
- Continuous Veno Venous Hemo Dia Filtration
- Trasfusione EC

Dopo due giorni…

- Colorito roseo, sensorio torpido, respiro spontaneo, lieve polipnea,
  TC subfebbrile, diuresi presente
- Az 99 mg/dl; Crea 1.0 mg/dl;
  Hb 9.1 g/l; GR 3.45 x 10^6/µl, Ht 26.9%
  Plt 11 x 10^3/µl

Marcata positività della verotossina circolante

Negatività degli anticorpi sierici anti-LPS di E. Coli

…il giorno seguente

- Iperpiressia >38°C
- Sonnolenza
- Opistotono
- Polipnea
- Riduzione del MV

…a questo punto

- Rachicentesi
- Urinocoltura
- Emocoltura
- Coltura del catetere femorale
- Coprocoltura
- Widal-Wright
- Titoli antivirali
- Rx torace

…terapia ad ampio spettro

- BBK8 fl ev: 70 mg x 2/die
- Targosid ev: 90 mg x 1/die
- Diflucan os: 100 mg x 1/die
- Bactrim os: 2,5 ml x 2/die

...i risultati

- Rachicentesi
- Urinocoltura
- Coltura del catetere femorale
- Coprocoltura
- Widal-Wright

} negative

Titoli antivirali:

- marcata positività delle IgM e debole positività delle IgG anti-Parvovirus

Rx torace:

- accentuazione del disegno broncovasale in ilo-perilare in ambo i lati ed in retro-cardiaca basale sn

…altra terapia

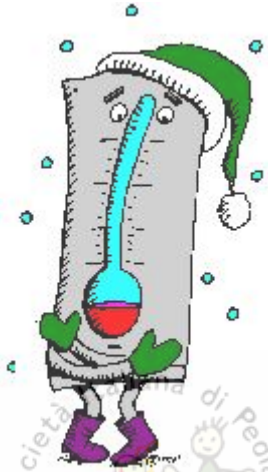
- Merrem fl ev: 300 mg x 3/die
- Vancocina ev: 83 mg x 4/die
- Diflucan os: 100 mg x 1/die
- Bactrim os: 2,5 ml x 2/die
- Ig ev: 500 mg/kg/die

Emocoltura

- crescita di E. Coli sensibile a tutti gli antibiotici tranne alla amoxi e ac.clav.

(VEROTOSSINA O NO ??)

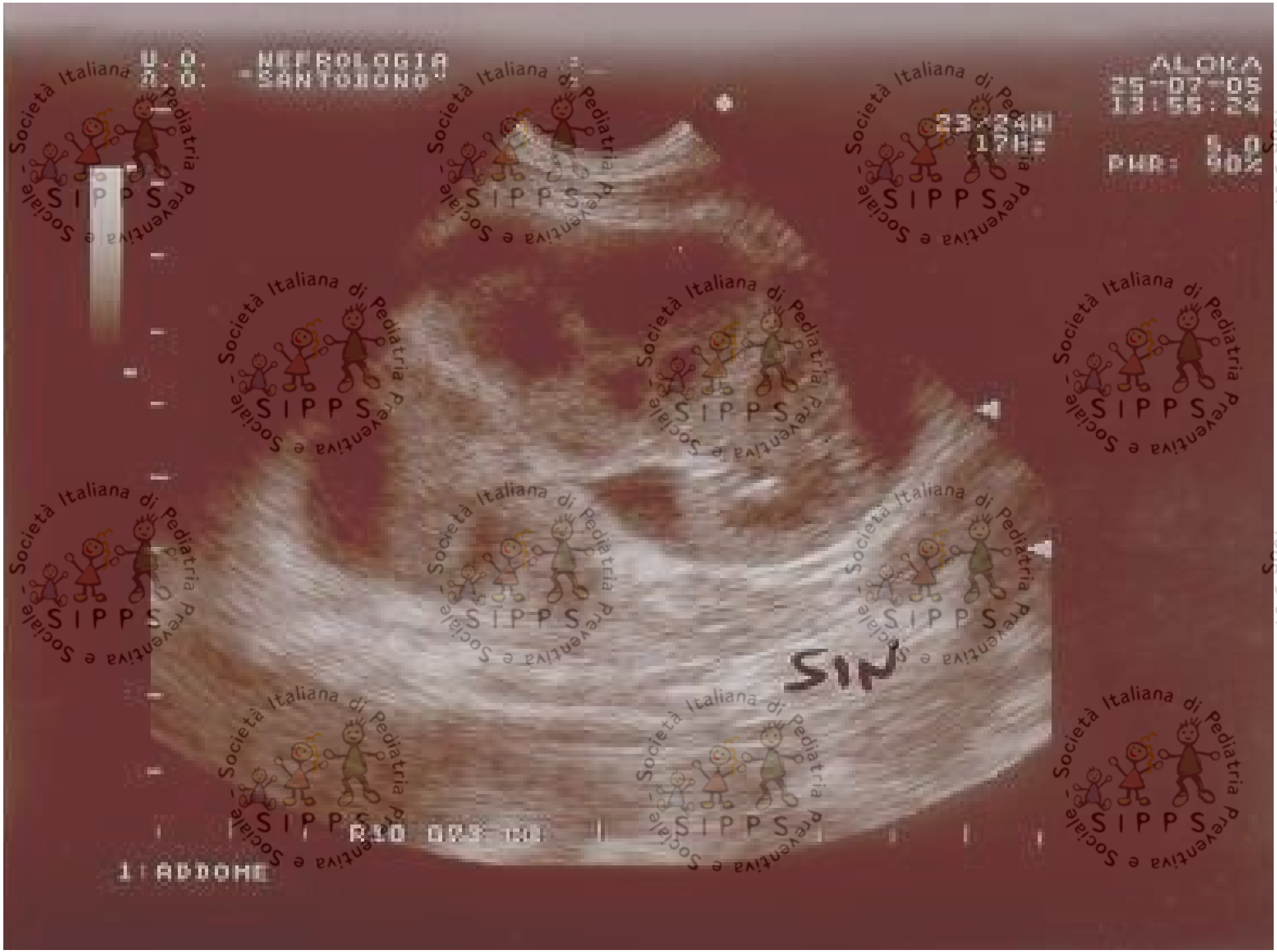
…tuttavia



- Persistenza dell'iperpiressia
- Diuresi presente
- Es. funzionalità renale in via di normalizzazione
- Indici infiammatori marcatamente elevati (PCR 290)
- Nuova trasfusione con EC

Eco reni e VU

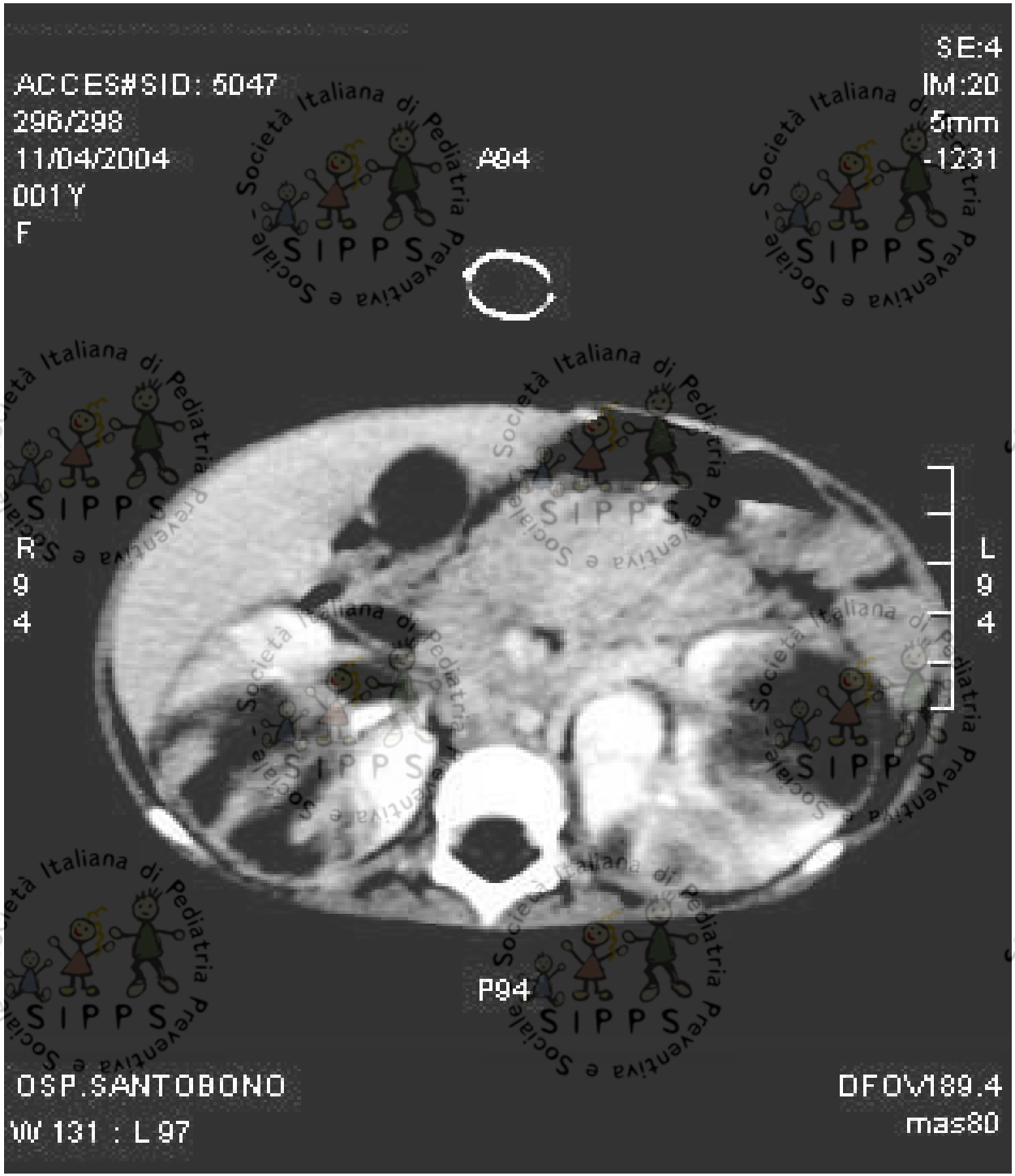
Reni molto aumentati di volume con architettura scompaginata, senza differenziazione e con presenza di falda liquida perirenale bilaterale, apparentemente sottocapsulare, senza evidenza di aree ipoecogene intraparenchimali

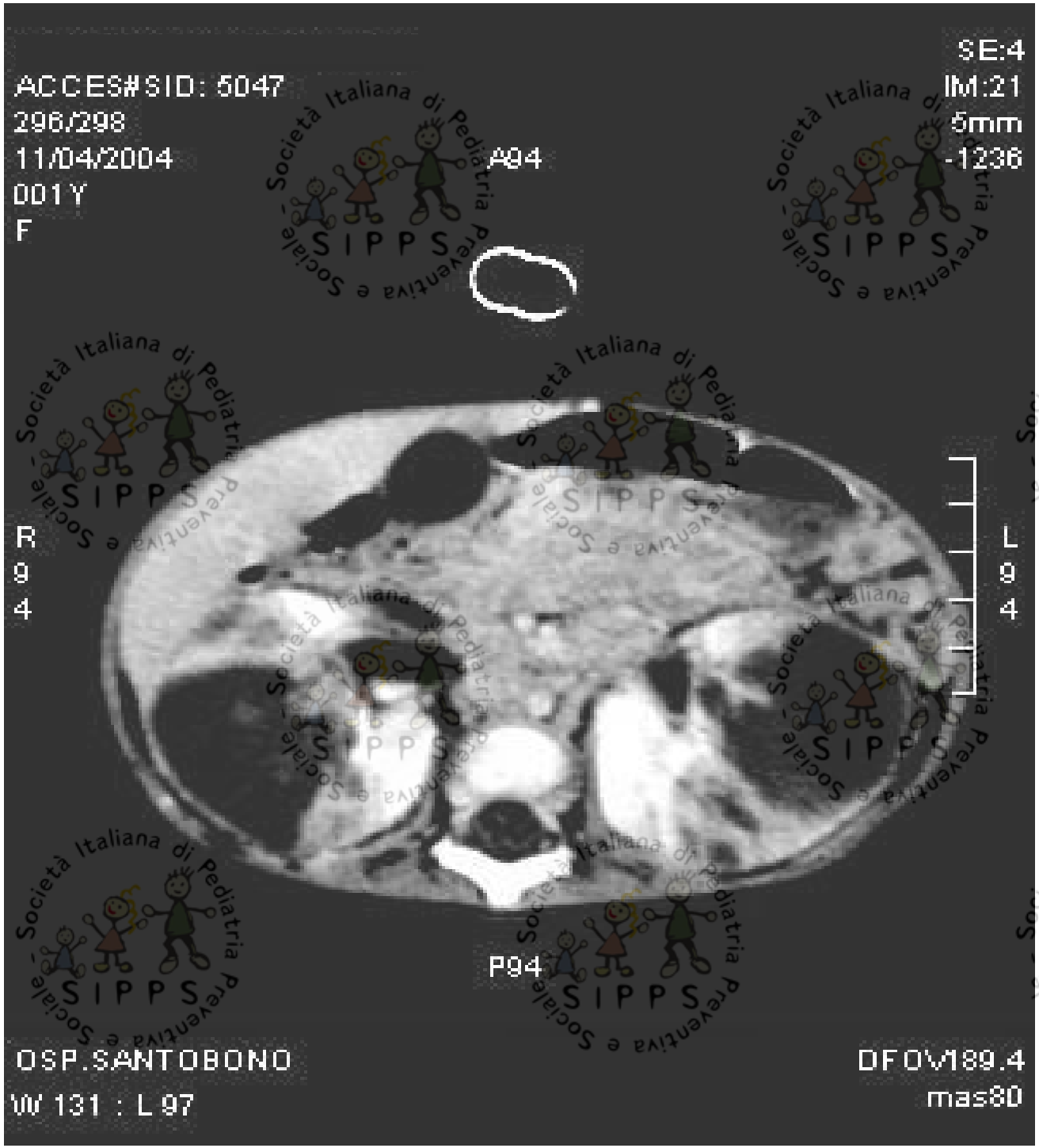

U.O. NEFROLOGIA
A.O. "SANTORSO"
ALOKA
25-07-05
13:55:24
23x24M
17Hz
PWR: 90%
SIN
1:ABDOME

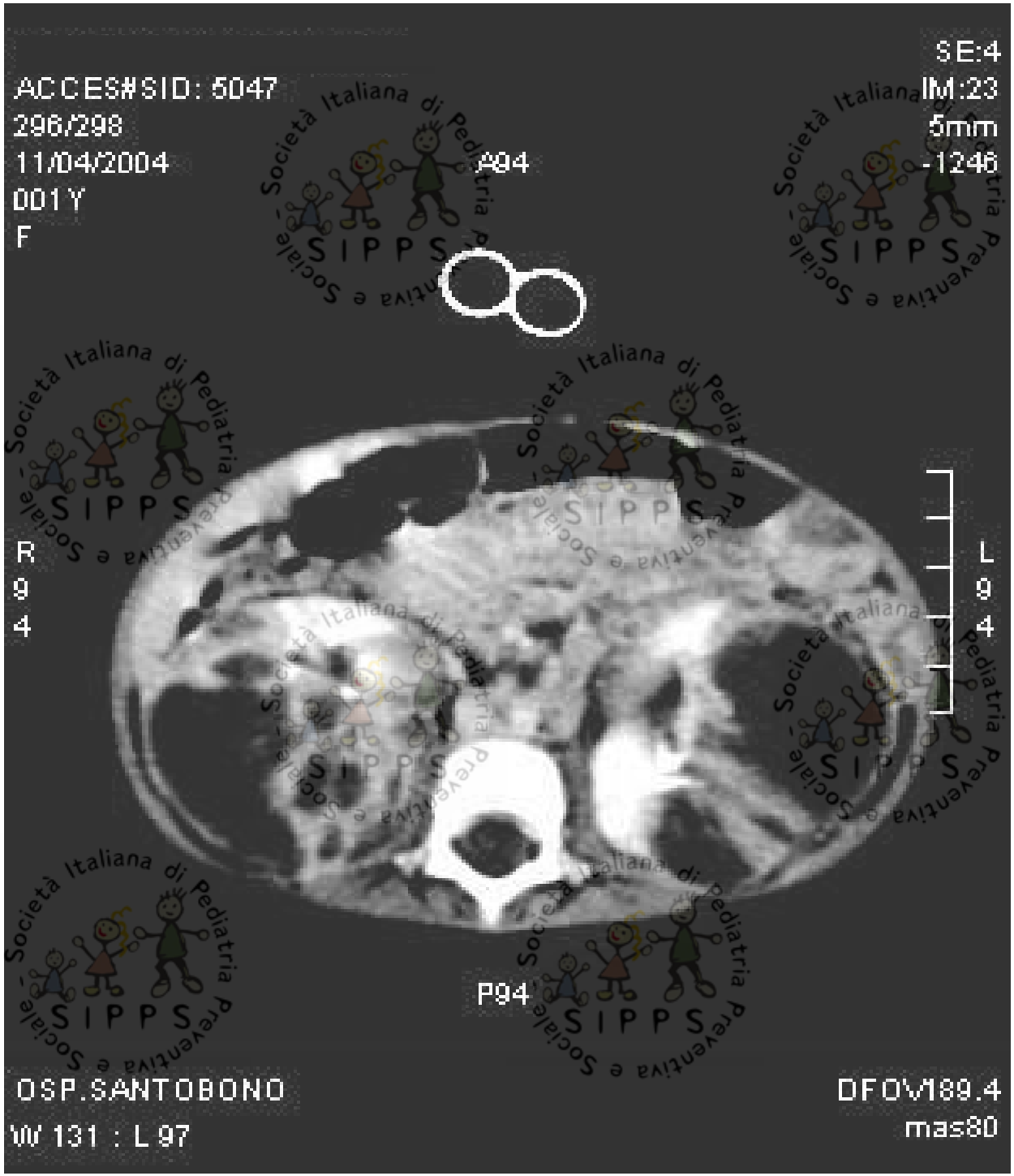
U.O. NEFROLOGIA
A.O. "SANTOBONO"
ALOKA
25-07-05
13:55:58
N 7/24W
17Hz
PWR: 5.0
40%
Dx
1:ADDOME

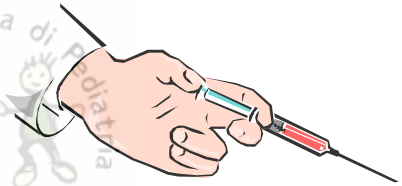
TAC toraco-addomino-pelvica

Reni molto aumentati di volume con completo scompaginamento della struttura caratterizzata da focolai multipli di varie dimensioni disseminati in entrambi i reni come da pielonefrite ascessuale multifocale


ACCES#SID: 5047
296/298
11/04/2004
001Y
F
SE:4
IM:20
5mm
-1231
A94
R
9
4
L
9
4
P94
OSP.SANTOBONO
W 131 : L 97
DFOV189.4
mas80


ACCES#SID: 5047
296/298
11/04/2004
001Y
F
SE:4
IM:21
5mm
-1236
A94
R
9
4
L
9
4
P94
OSP.SANTOBONO
WW 131 : L 97
DFOV189.4
mas80


ACCES#SID: 5047
296/298
11/04/2004
001Y
F
SE:4
IM:23
5mm
-1246
A94
R
9
4
L
9
4
P94
OSP.SANTOBONO
WW 131 : L 97
DFOV189.4
mas80



Puntura

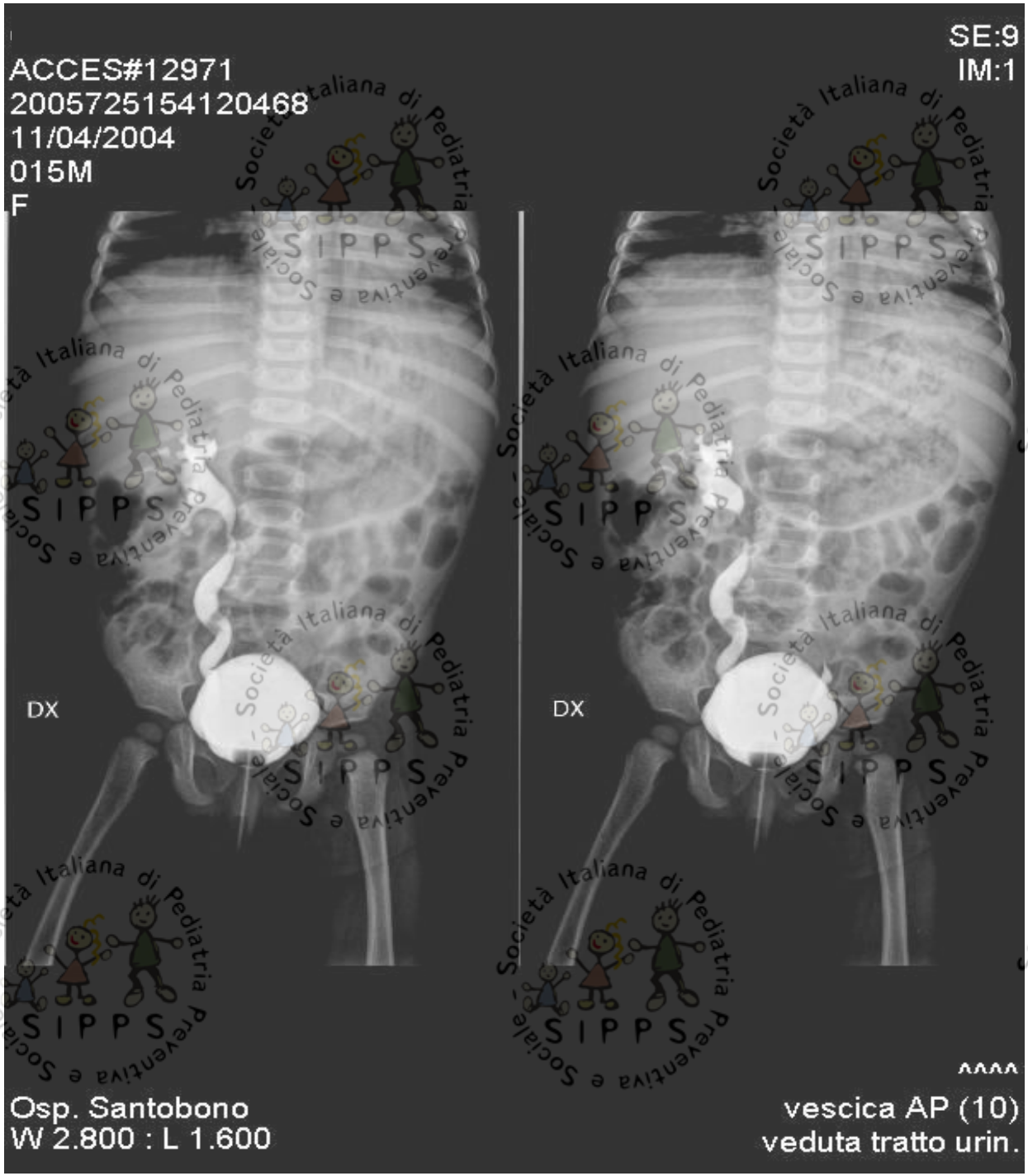
- Puntura di una delle raccolte ascessuali del rene sin: fuoriuscita di pus franco che al microscopio mostra batteri mobili di cui alcuni a bastoncello, GRAM-Negativi, assenza di ife e tappeto di leucociti

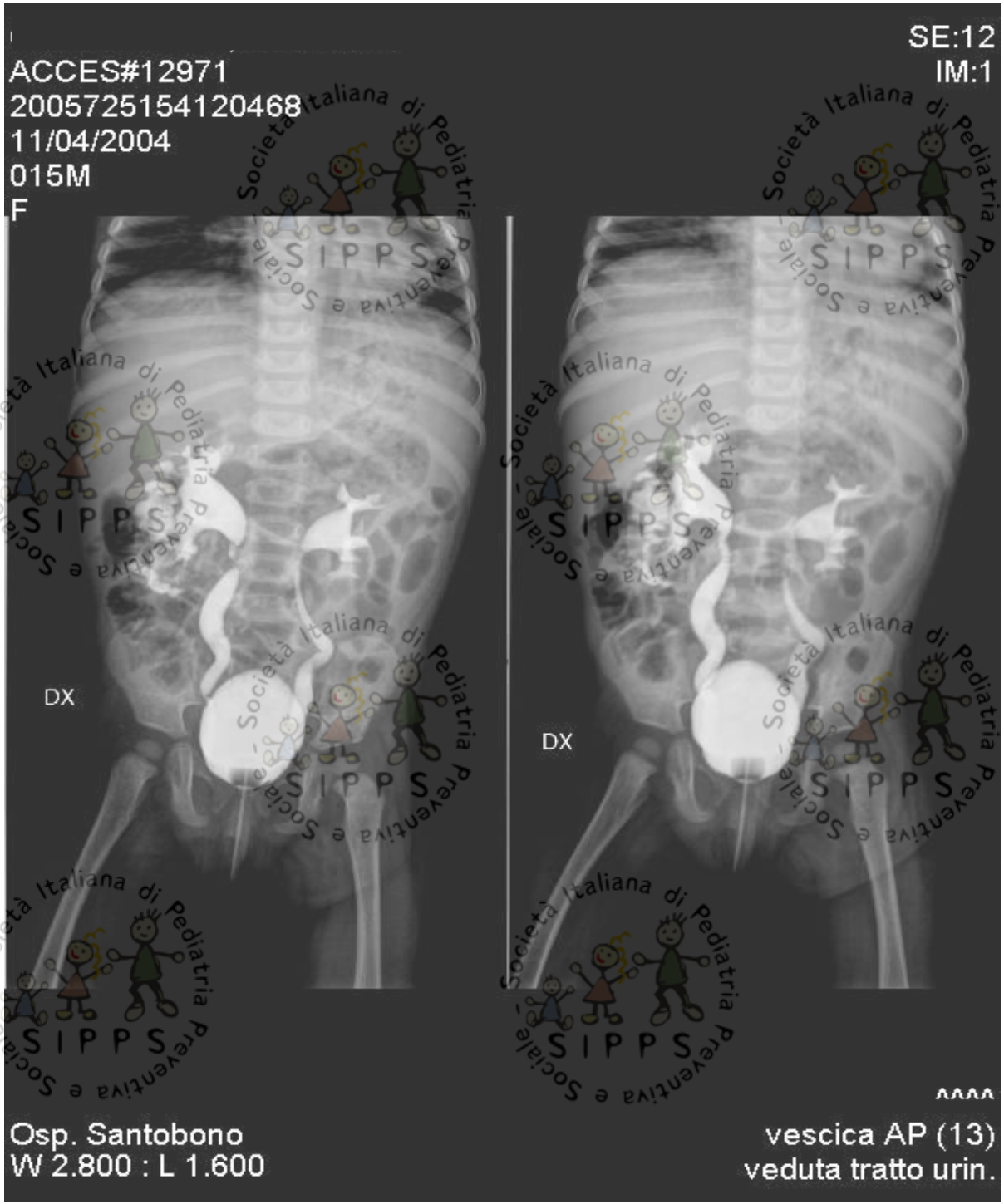
Coltura

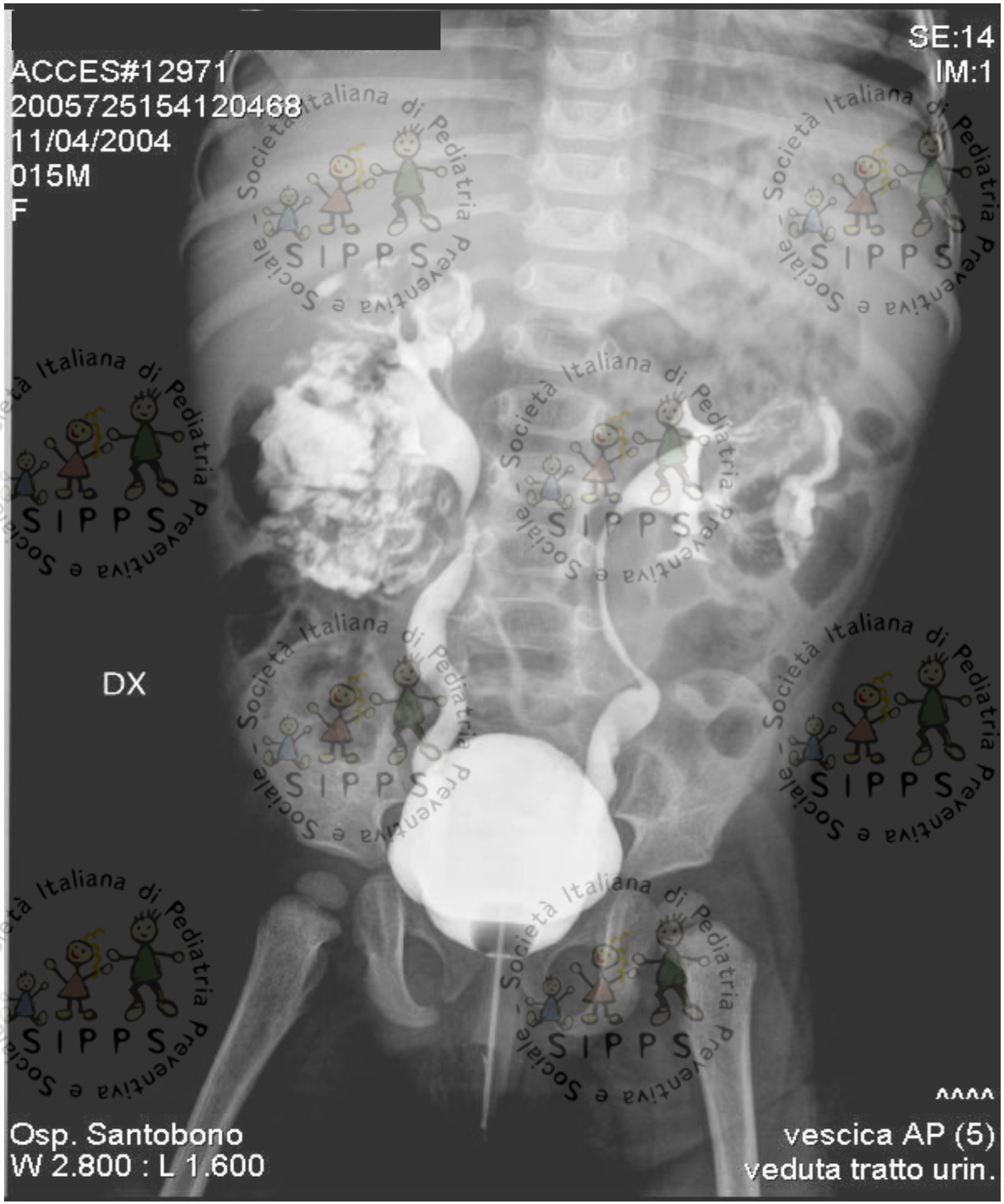
- La coltura dell'aspirato ascessuale conferma la presenza di E.Coli, che presenta lo stesso profilo di quello isolato all'emocoltura. Vengono inviate le colonie all'ISS, che esclude trattarsi di un ceppo verotossinoproduttore

Cistouretrografia minzionale retrograda

- RVU bilaterale di 4° grado a dx e 3° grado a sin; le vie urinarie sono in comunicazione con le cavità ascessuali


ACCES#12971
2005725154120468
11/04/2004
015M
F
SE:9
IM:1
DX
DX
Osp. Santobono
W 2.800 : L 1.600
vescica AP (10)
veduta tratto urin.


ACCES#12971
2005725154120468
11/04/2004
015M
F
SE:12
IM:1
DX
DX
Osp. Santobono
W 2.800 : L 1.600
vescica AP (13)
veduta tratto urin.


[redacted]
ACCES#12971
2005725154120468
11/04/2004
015M
F
SE:14
IM:1
DX
Osp. Santobono
W 2.800 : L 1.600
vescica AP (5)
veduta tratto urin.

La terapia…

- Ciproxin ev: 10 mg/kg/die x 3/die
- Merrem ev: 30 mg/kg x 3/die
- BBK8 ev: 7,5 mg/kg x 2/die
- Diflucan os: 100 mg x 1/die
- Ranidil ev: 75 mg x 2/die
- IG ev: 5 g x 1/die (5 giorni in totale)

Lavaggio vescicale

- Ciproxin (preparazione ev): 140 mg ogni 8 ore con chiusura del catetere per circa ½ ora

...finalmente

- Apiressia
- Miglioramento condizioni cliniche generali
- Miglioramento indici di flogosi
- Normalizzazione dei parametri di funzionalità renale

TRASFERIMENTO IN CHIRURGIA PER EVENTUALE APPROCCIO CHIRURGICO

Dedicata a Bruno Rotoli

Caso clinico: Giulia

- **Primogenita nata a termine da PS**
- **Eventi perinatale nella norma**
- **Alla nascita:**
- **Peso 3000 gr (50° pc)**
- **Lunghezza 49 cm (50° pc)**
- **CC 34 cm (50°-75° pc)**
- **Apgar: 8 a 1’ e 9 a 5’**

Dimessa a 72 ore di vita in buone condizioni cliniche generali

Età cronologica: 4 mesi

- **Comparsa di febbre alta ed inappetenza senza altri sintomi.**
- **Dopo 2 giorni comparsa di strabismo, tremori e torpore.**
- **Condotta al P.S. del Santobono:**

stato comatoso, ipotonica, tachipnoica, pianto assente,

polsi femorali lievemente iposfigmici,

Ospedale Cotugno di Napoli

- **Esame del liquor positivo per Streptococco Pneumoniae**

MENINGITE PNEUMOCOCCICA

esami di laboratorio

- **Emocromo: GB 7.800, GR 2.710.000, HB 7.9, PLT 16.000,**
- **Biochimica: Glicemia 76 mg/dl, Urea 153 mg/dl, Creatininemia 2,4 mg/dl, Na 132 mmol/l, K 3,8 mmol/L, Ca 8,6 mmolo/L, Mg 2,8 mg/dl**
- **Test di Coombs: positivo**
- **Anuria**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

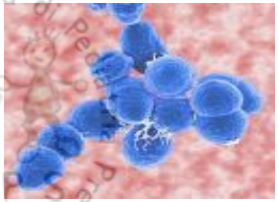
Trattamento: Emodialisi +Terapia specifica

MENINGITE PNEUMOCOCCICA +

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA +

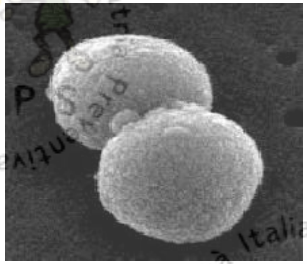
ANEMIA +

PIASTRINOPENIA =



SINDROME EMOLITICO UREMICA (Confermata da Biopsia Renale) COME COMPLICANZA DELL ‘ INFEZIONE DA PNEUMOCOCCO

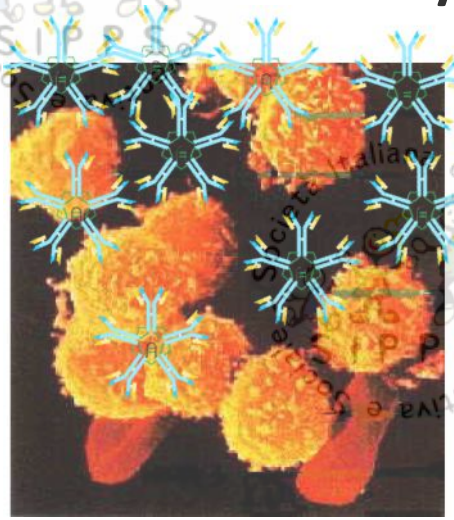
Patogenesi

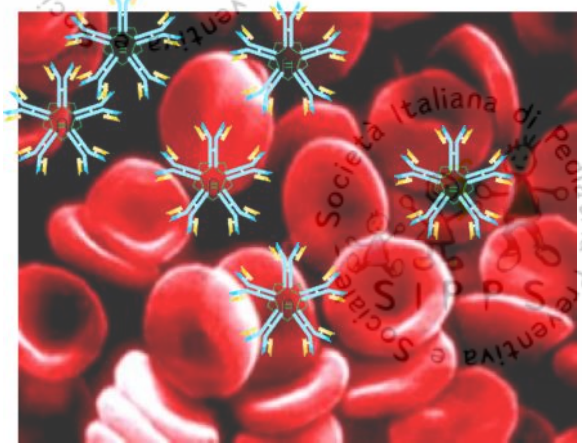


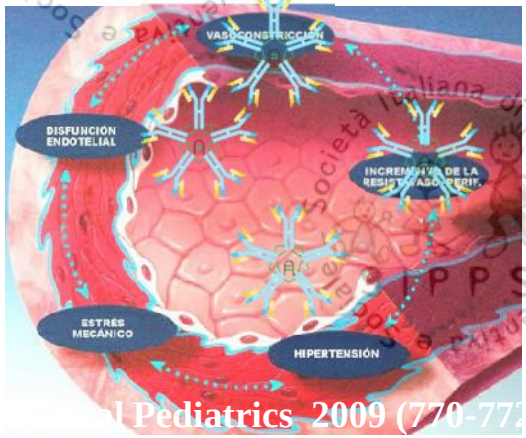
Neuraminidasi

N-acetil neuraminico

Antigene Thomsen-Friedenreich







l Pediatrics 2009 (770-772

TEST DI COOMBS DIRETTO

- è il mezzo di screening sensibile ma non specifico per la diagnosi SEU
- Una positività del test nel quadro di infezione da Pneumo è una forte evidenza per l'attivazione SEU-Pneumo per l'antigene T
- Il test risulta positivo nel 90%dei casi di SEU-Pneumo
- Non ci sono risultati positivi del test in pz con Pneumo senza SEU
- Resta l'unico metodo per lo screening

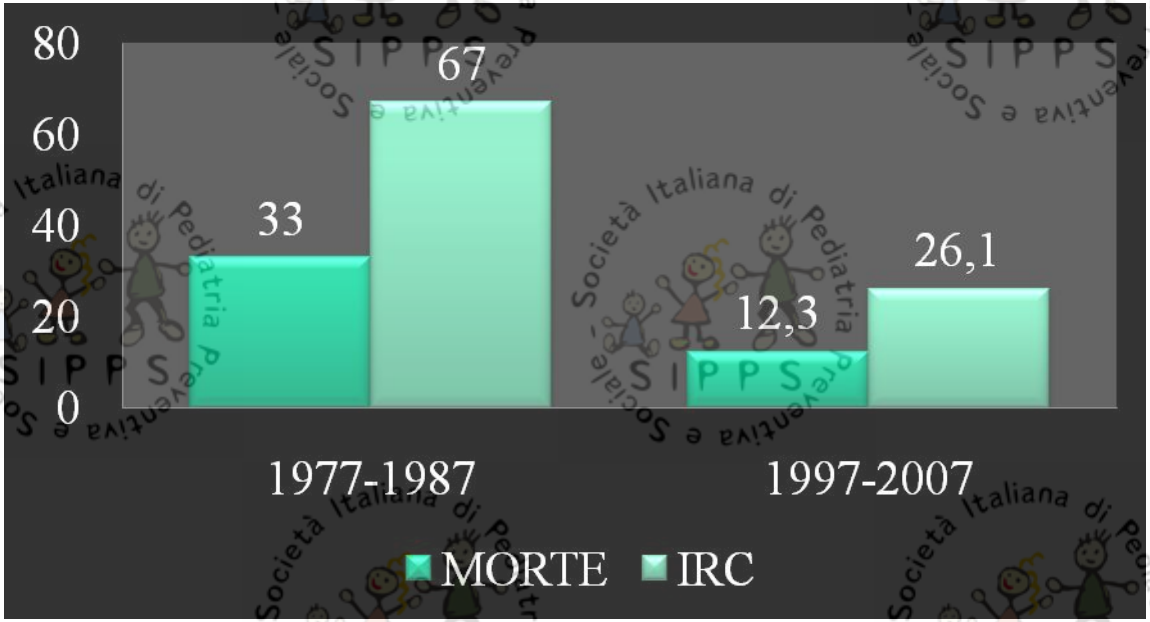
*Pediatr Nephrol.*2005;20(6):786 –790

INCIDENZA

- **SEU-Pneumo è bassa con valore tra 0,4% e 0,6%**
- **Polmonite: 72%, Meningite 29%, 5% PN + MN**
- **Le ragioni che contribuiscono a sottovalutare la diagnosi di questa condizione includono:**
  - **Assenza di test di laboratorio specifici**
  - **La mancanza di definizioni consistenti del caso**
  - **La non informazione**
  - **Mancata diagnosi di CID e casi anemia emolitica microangiopatica con solo lieve affezione renale**

Pediatr nephrol.2008;23 (11):1951-1956

DATI EPIDEMIOLOGICI



Negli anni recenti il tasso di mortalità è calato drammaticamente grazie all'avanzamento della gestione delle cure in fase critica e non ai cambiamenti della virulenza della malattia

Pediatrics 2010;125 (n°1):174-182

FATTORE PROTETTIVO

PER LO SVILUPPO DI IRC

DIALISI ACUTA

PER 20 GIORNI

DECORSO CLINICO DI GIULIA

- **Idrocefalo multiconcamerato post-infettivo:**

21 interventi chirurgici di derivazione ventricolo-peritoniale e ventricolo-atriale.

- **Insufficienza renale cronica**:

Dialisi peritionale

VACCINI

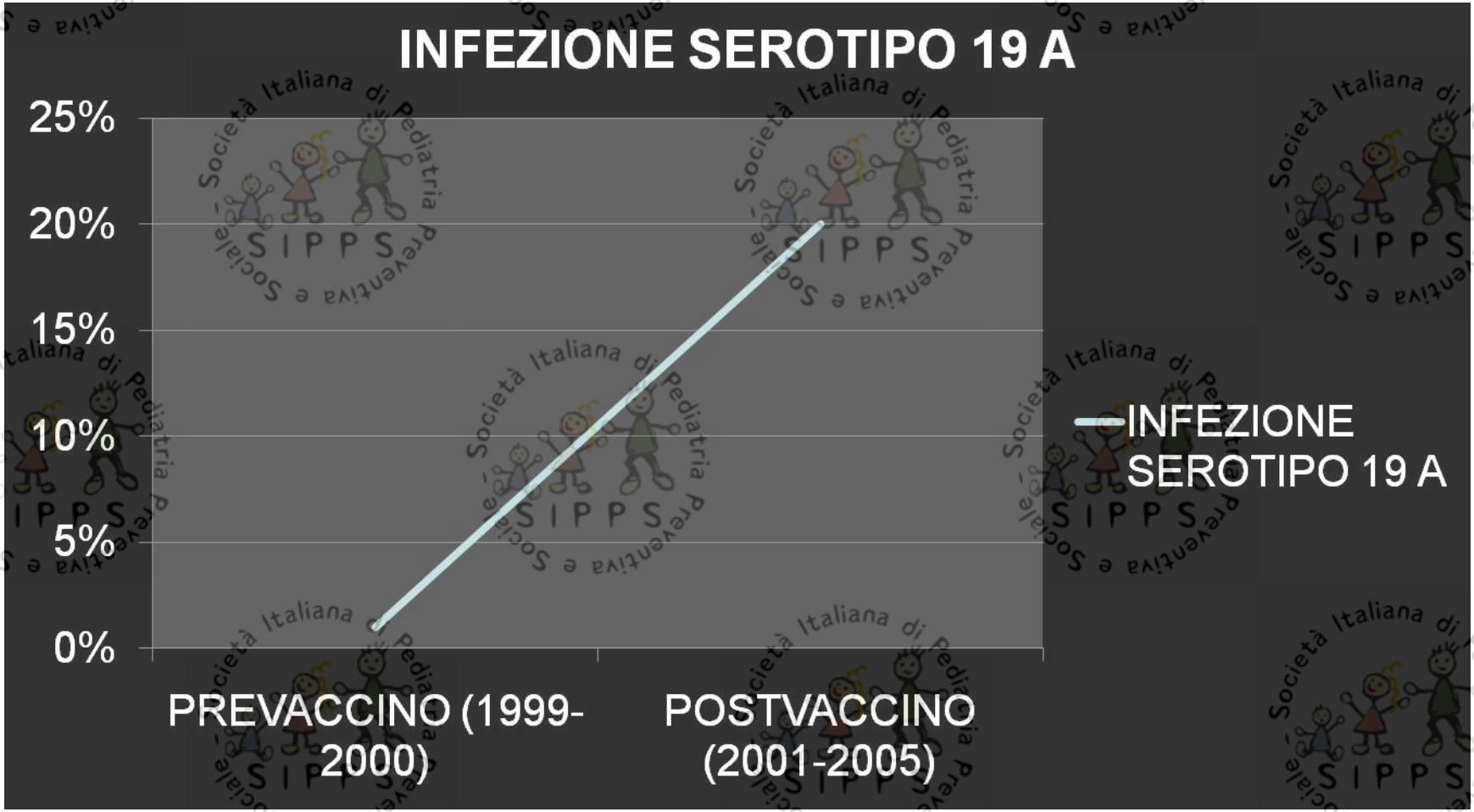
- **Più di 90 serotipi diversi di Pneumococco sono state distinte attraverso la loro capsula polisaccaridica**
- **Dal 50% al 70% di tutti i casi di infezione pneumo invasiva furono causate da 7 sierotipi.**
- **Nel 2000 negli USA vaccino pneumococcico 7 valente:**

  bb<2 anni e bb tra 2 e 4 anni con malattie croniche
- **4 anni dopo l'introduzione del vaccino (Prevenar):**

  bb<5 anni il tasso di infezione invasiva da pneumococco è diminuito del 75%

J Infect Dis.2005;192 (11):1988-1995

EMERGENCE OF SEROTYPE 19A



Clin Infect Dis.2006; 42 (7):907-914.

TAKE HOME MESSAGE

- **SEU- Pneumo è sottostimata . La mancanza di test di laboratorio specifico continua a contribuire alla difficoltà di fare diagnosi.**
- **Il più grande fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale cronica è legato al grado di danno renale iniziale con necessita' di una dialisi acuta per più di 20 gg . La mortalità nella fase acuta è rara eccetto che la meningite sia l'infezione primaria.**
- **L'introduzione di un vaccino pneumococcico 7 valente e le proprietà intrinseche di questo sierotipo 19 A hanno contribuito a renderlo la maggiore causa di SEU-Pneumo.**
- **E' in programma per il futuro l'inclusione di serotipo 19 A in vaccini con valenze estese per prevenire queste complicanze di rara ma potenzialmente devastante malattia invasiva da Pneumococco.**

Attualmente in fase diagnostica c/o Dipartimento Nefrologia Pediatrica dell'AORN Santobono

un caso di SEU associata a sospetta metilmalonico-aciduria

© webel photography

LAST, BUT NOT LEAST

SEU - non associata a Shiga-like toxin (Stx)

"La SEU". Remuzzi-Ruggenenti. G Ital Nefrol 2005; 22 (suppl 33):S57-64

- ✓ è responsabile del 5 - 10 % di tutti i casi di SEU
- ✓ si può presentare a qualsiasi età, me è più frequente negli adulti
- ✓ si possono presentare:
  - o come forme sporadiche
  - o come forme familiari

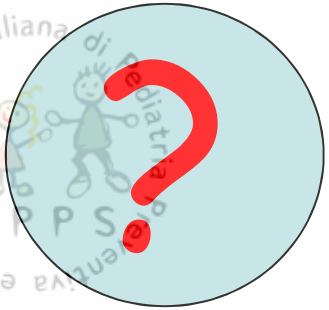
SEU no SLT - Forme sporadiche

- ✓ SEU associata a neuraminidasi (Str. Pneumoniae)
- ✓ SEU post partum
- ✓ SEU associata ad HIV
- ✓ SEU associata a neoplasie (Ca gastrico: 50%)
- ✓ SEU associata a farmaci (mitomicina C, ticlopidina-vWf, clopidogrel, chinino, interferone, inibitori delle calcineurine, contraccettivi orali)
- ✓ SEU associata a trapianti :
  - ◊ de novo post Tx (inib.calcineurine, OKT3, PVB19)
  - ◊ recidivante post-Tx

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS

SEU no SLT- Forme familiari

- ✓ sono rare < del 5 % di tutti i casi di SEU
- ✓ si presentano in diversi membri della stessa famiglia
- ✓ hanno un alto tasso di recidiva
- ✓ prognosi sfavorevole (exitus nel 65% dei casi)
- ✓ secondarie ad anomalie genetiche delle proteine coinvolte nella regolazione del complemento:
  - *Anomalie del fattore H (alto tasso di recidiva)
  - *Anomalie di MCP e del fattore I



Le forme atipiche di SEU di solito non sono associate a ?

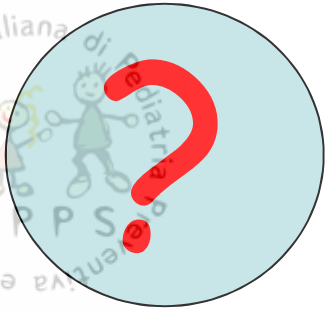
1) Anemia

2) Diarrea

3) Coinvolgimento renale

4) Coinvolgimento neurologico

5) Piastrinopenia



Una forma atipica di SEU è associata a uno dei seguenti fattori, tranne:

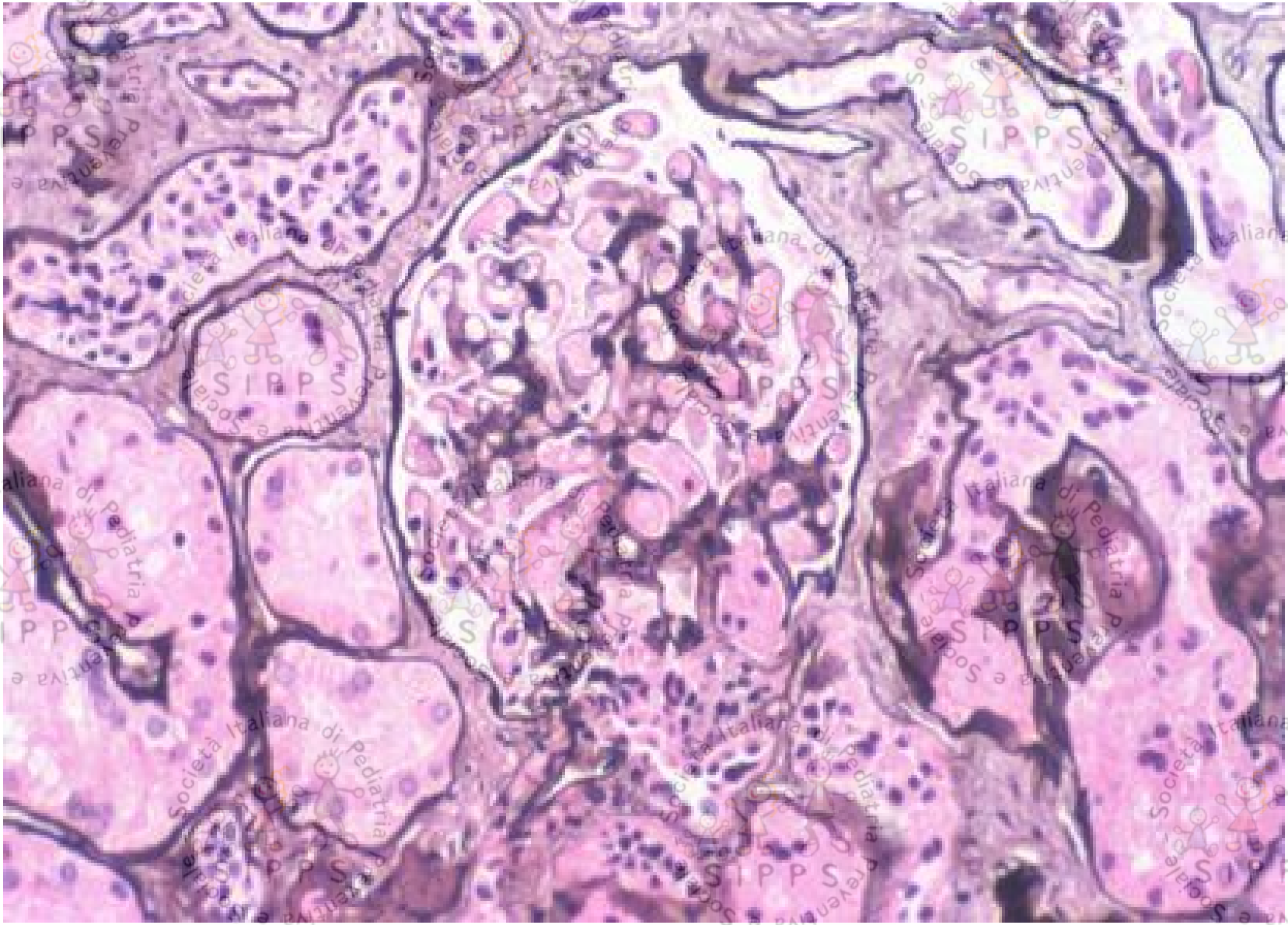
1) Deficit del fattore H del complemento

2) Deficit del C1q Inib.

3) LES

4) Ciclosporina A

5) Deficit del fattore I del complemento

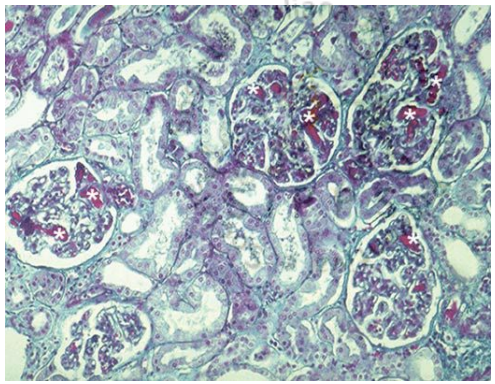


S.E.U.

È una rara malattia caratterizzata dalla presenza di anemia emolitica di origine non immune, piastrinopenia, interessamento renale di vario grado:

- Eziologia:
  - -SEU tipica associata a VTEC
  - -SEU atipica (a)forma sporadica b) forma familiare)

- Patogenesi: microangiopatia con danno endoteliale
  - -Anemia emolitica: lisi meccanica delle emazie nel microcircolo
  - -Piastrinopenia: aggregazione intravasale attivata dall'endotelio
  - -Coinvolgimento renale per danno vascolare: diverso grado di gravità (ematuria,proteinuria,IRA)



Università degli Studi di Napoli Federico II
Scuola di Specializzazione in Pediatria

Due casi di S.E.U. atipiche

Casi Clinici

03 Marzo 2010

AIF: Dr. E. D'Antonio
Dr. S. Boemio

Tutor:Prof. C. Pecoraro

Grazie per l’attenzione

SEU : se la ha avuta anche il papà .....

....Cosa c'è sotto

Daniela

Età cronologica: 3 aa 5/12

Anamnesi familiare:

- Padre affetto da:
  - -anemia mediterranea;
  - -glomerulonefrite membranoproliferativa diagnosticata all'età di 3 anni;
  - -nel '96 SEU trattata con plasmaferesi, regredita;
  - -diagnosi di ipocomplementemia familiare (deficit di Fattore H?);
  - -attualmente presenta proteinuria ma non pratica terapia;
- Madre in abs.

Daniela
Età cronologica: 3 aa 5/12

Anamnesi personale:

- Nata a termine da T.C.
- Alla nascita: peso kg 3.450
- Fenomeni perinatali normoevoluti
- Allattamento materno per 6 mesi circa
- Svezzamento con glutine a 5 mesi
- Buon accrescimento staturo-ponderale
- Sviluppo psicomotorio nella norma

Anamnesi patologica:

- 20 giorni prima comparsa di iperpiressia durata 24 ore associata ad alvo diarroico

...Per la ricomparsa della febbre: ricovero c/o Ospedale di San Giovanni d'Aragona

anuria, iperazotemia e piastrinopenia

Trasferimento c/o Dipartimento di Nefrologia e Dialisi AORN Santobono

E.O. all'ingresso:

- Età cronologica 3aa e 5/12 mesi
- Peso= 17 Kg 75°ct
- Altezza: cm 50-75° ct
- Colorito pallido
- Apiressia
- P.A.: 115/65 mmHg
- Lieve iperemia faringea
- Attività cardiaca valida e ritmica F.C.
- Al torace MV normotrasmesso
- Assenza di edemi periferici
- Addome trattabile non dolente alla palpazione.
- Epatoslenomegalia.
- Anuria da circa 8 ore

Esami di laboratorio all'ingresso

- Glicemia mg/dl 114 ↑
- Azotemia mg/dl 103 ↑
- Creatininemia mg/dl 1.0 ↑
- Uricemia mg/dl 6.2
- Na mEq/l 130 ↓
- K mEq/l 4.6 ↑
- Ca mg/dl 8.6 ↓
- Cl mEq/l 98
- P mg/dl 4.1
- Mg mg/dl 2.4
- Colesterolo mg/dl 243 ↑
- Trigliceridi mg/dl 224 ↑
- AST UI/l 131 ↑
- ALT UI/l 30
- CHE UI/l 8687
- Bilirubina tot mg/dl 2.19 ↑
- LDH UI/l 6526 ↑
- CPK UI/l 228
- G.R. 3.800.000 / micrL
- Hb g/dl 10.2 ↓
- Ht % 27.6
- G.B. 16.400 (Neut. % 67.5,Linf.% 26.7)
- PLT 40.000 ↓
- Proteine totali g/dl 6.6
- Albuminemia g/dl 3.8
- Quick % 91
- PTT sec. 26
- Fibrinogeno 506
- Aptoglobina g/l <0.07 ↓
- PCR 52.2 mg/dl ↑

Inoltre…

- Es. Urine:
  - -pH 5
  - -p.s. 1013
  - -Emazie 250
  - -Leucociti 0
  - -Proteinuria mg/24 h 46
- Screening connettiviti:
  - -C3 e C4 nella norma.
  - -ANA, Anti ds DNA, AMA, ASMA, LAC ed ANCA negativi.
- Test di Coombs: negativo
- Urinocoltura e tampone faringeo: negativi
- Rx torace: nella norma
- Eco addome: fegato di volume aumentato. Milza di volume ai limiti alti della norma. Reni in sede, di volume ai limiti alti della norma (dx d.l. 85 mm; sx d.l. 87 mm). Da ambo i lati si rileva moderata e diffusa iperecogenicità della corticale parenchimale
- Consulenza cardiologica con ECG: nella norma

Diagnosi:
Sindrome Emolitico-Uremica

Ricerca FVT: negativa

Indagini genetiche per la ricerca delle forme familiari di SEU…

Terapia:

trattamento emodialitico (HD), plasma exchange (TPE) ed emotrasfusione di emazie concentrate (EC), terapia reidratante infusiva con l'aggiunta di Lasix e Glazidim 1gr e.v./die

Decorso clinico

- Graduale miglioramento della funzionalità renale: sospensione di HD a distanza di circa una settimana.
- Il trattamento emotrasfusionale interrotto dopo stabilizzazione del valore di Hb e normalizzazione degli indici di emolisi
- TPE sospeso dopo stabilizzazione del valore delle PLT
- Dimessa in equilibrio clinico e seguita con Follow-up nefrologico

<u>Tuttavia a distanza di 2 anni prima recidiva di SEU...</u>

INDAGINI GENETICHE:

Confermano mediante analisi molecolare l'esistenza di una forma familiare di SEU:

- mutazione puntiforme in eterozigosi nell'Esone IX del Fattore I

  La mutazione documentata è responsabile di alterazioni strutturali e funzionali del Fattore I, pur non modificandone i livelli plasmatici ed ha un ruolo predisponente nello sviluppo della SEU

- La modalità di trasmissione AD

- Tale indagine è stata estesa anche al padre Federico, nel quale è stata riscontrata la stessa alterazione.

Caprioli J. Blood 2006

INDAGINI GENETICHE:

- Inoltre in entrambi i pazienti sono stati dosati nel siero, mediante test di immunodiffusione radiale, i livelli di Fattore H che sono risultati normali: 490mg/L in Federico e 701 mg/L in Daniela (r.n. 350-750 mg/L)
- In Daniela sono stati inoltre dosati nel plasma, mediante test di ELISA, i livelli di Fattore I, che sono risultati normali:98% (r.n.70-130%)
- Nel padre Federico è stato inoltre condotto lo screening completo di mutazioni del Fattore H e del gene MCP oltre a quello del Fattore I. L'analisi molecolare per tali geni non ha invece messo in evidenza alcuna mutazione.
- Infine, in entrambi i pazienti, è stata analizzata l'attività dell'enzima ADAMTS-13 (proteasi che taglia il fattore di von Willebrand), che è risultata normale: 124% di attività enzimatica in Federico e 94% in Daniela (r.n. 50-150%).

Classificazione delle diverse forme cliniche di SEU

FORMA	CARATTERISTICHE CLINICHE
SEU tipica, associata a VTEC	• Fase prodromica • Fase di stato
SEU atipica non associata a VTEC a) Forma sporadica	• Associata a infezione da Strept. Pneumoniae • Associata a gravidanza • Associata ad infezione da HIV • Associata a IVU da E.Coli VT-produttori • Associata a nepolasie • Secondaria a malattie sistemiche • Associata a trapianto renale • Associata a farmaci • Raggi
a) Forma familiare	• Anomalie del fattore H, del fattore I e della glicoproteina MPC

Pecoraro C. , " Il bambino nefropatico" Ed. 2007

Forme familiari di SEU

- Meno del 5% dei casi di SEU
- 5-10% forme atipiche
- Si manifestano in diversi membri della stessa famiglia
- Prognosi sfavorevole (indice di mortalità = 65%)
- Secondarie ad anomalie genetiche nei geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione del complemento (Fattore H, Fattore I, MCP)

Incidence of mutations in proteins of alternative complement pathway in patients with aHUS

Gene	Location	Frequency % in aHUS
CFH	Chr 1	10–30
MCP	Chr 1	10–15
CFI	Chr 4	5–10
CFB	Chr 6	0–3
C3	Chr 19	N/A

Chr = Chromosome; N/A = not available.

Hirt-Minkowski et al. Nephron Clin Pract 2010

Complement Factor I

- Il fattore I è una serina proteasi sintetizzata dal fegato coinvolta nella down regulation della via alternativa di attivazione della coagulazione

- Meccanismo d'azione: degrada C3b inibendo l'attivazione della via alternativa ma è efficiente solo in presenza dei cofattori FH e MCP

- Mutazioni del gene CFI sono state descritte per la prima volta nel 2004 da Frémeaux-Bacchi et al.

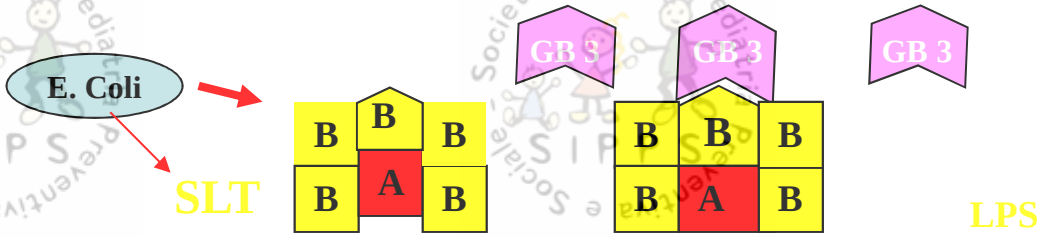
Complement Factor I

- Il gene è localizzato sul cromosoma 4q25
- Attualmente il database contiene un totale di 16 diverse mutazioni associate a ridotta sintesi o perdita di funzione della proteina
- le mutazioni del CFI rappresentano la causa meno frequente di SEU atipica familiare (5-10%) rispetto alle mutazioni dei geni di CFH and MCP

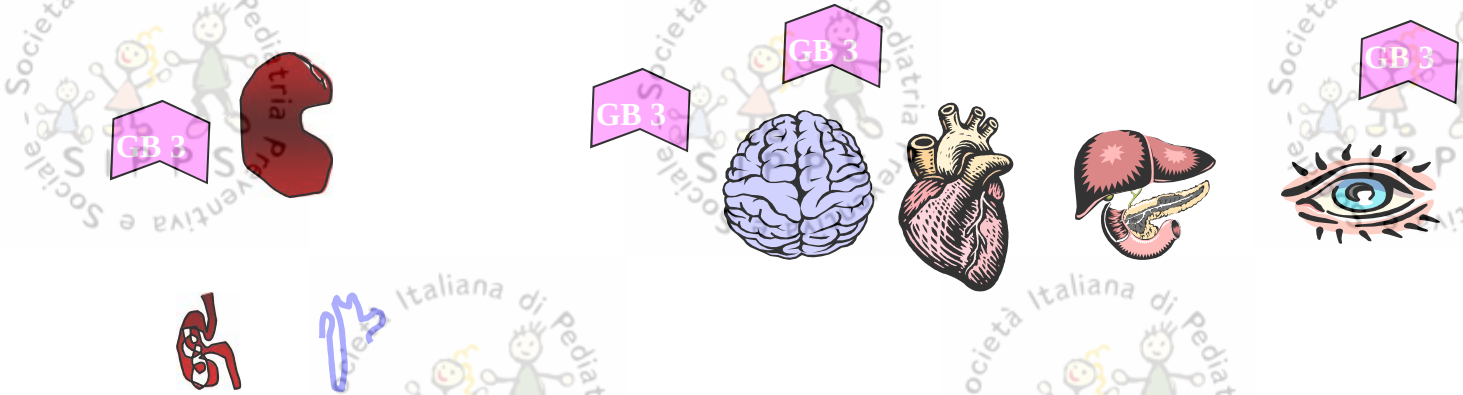
Hirt-Minkowski et al. Nephron Clin Pract 2010
Frémeaux-Bacchi et al J Am Soc Nephrol 2007

Dedicata a Gigi Falco

SEU – patogenesi :



Ulcere
Colite emorragica
Microangiopatia



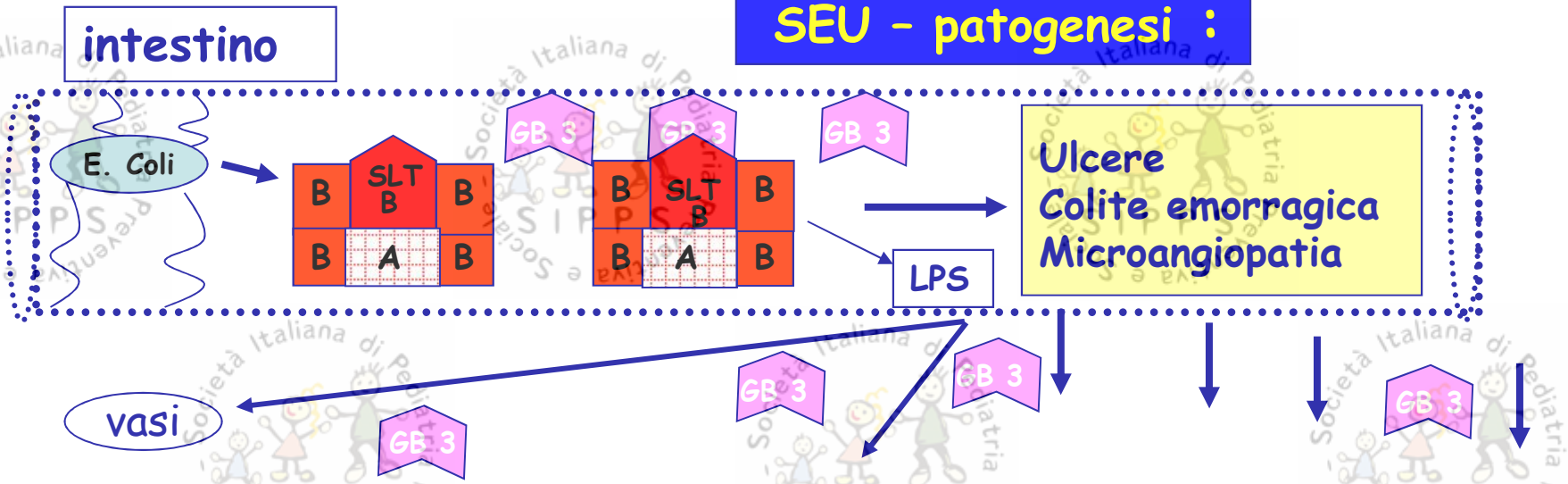
Danno d'organo

IRA

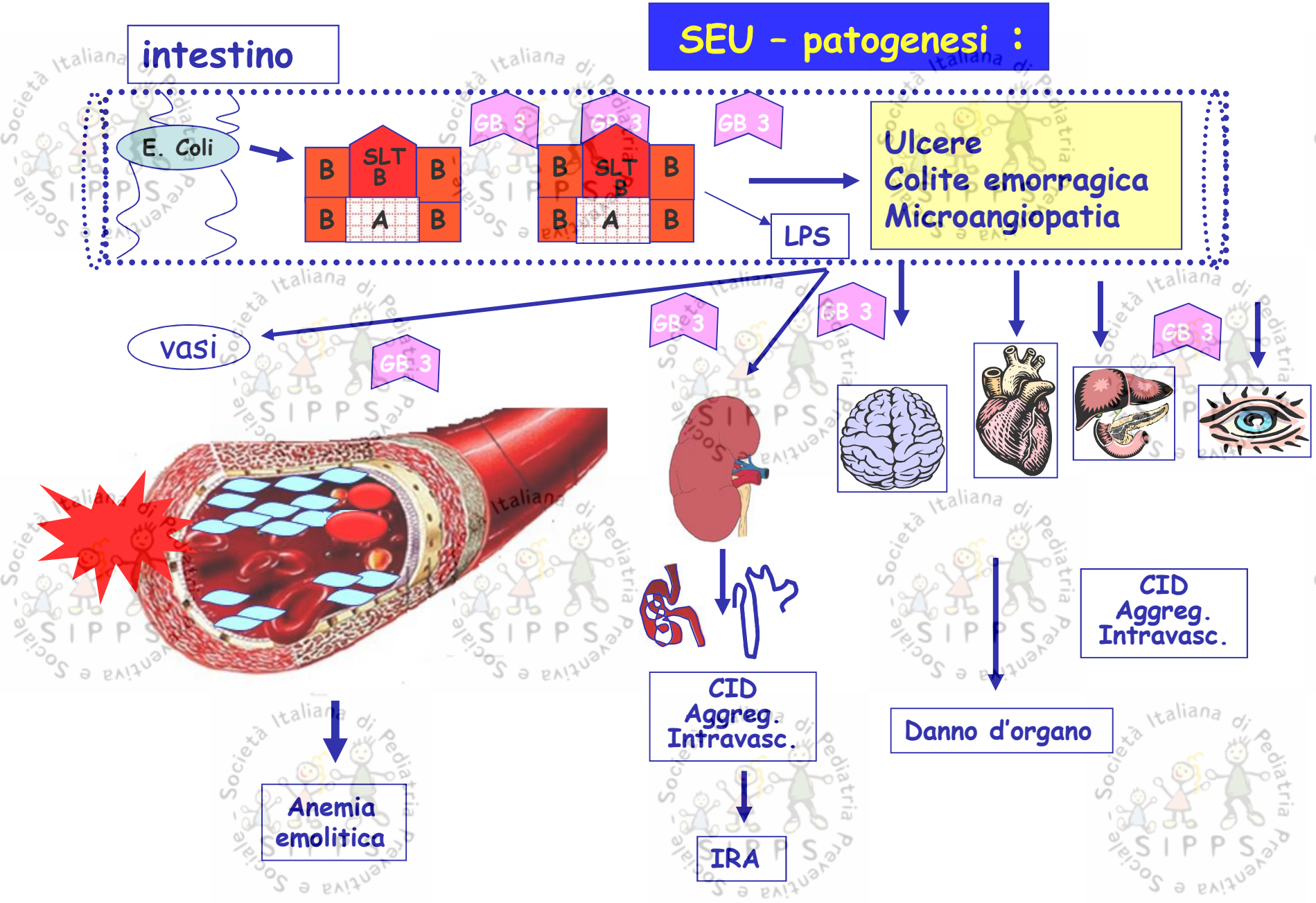
Anemia emolitica

Dopo esposizione a VTEC il 40-60% sviluppa diarrea emorragica. Il 5-20% sviluppa SEU

SEU - patogenesi :



SEU - patogenesi :



S.C. di Nefrologia Pediatrica – Osp. Santobono - Napoli

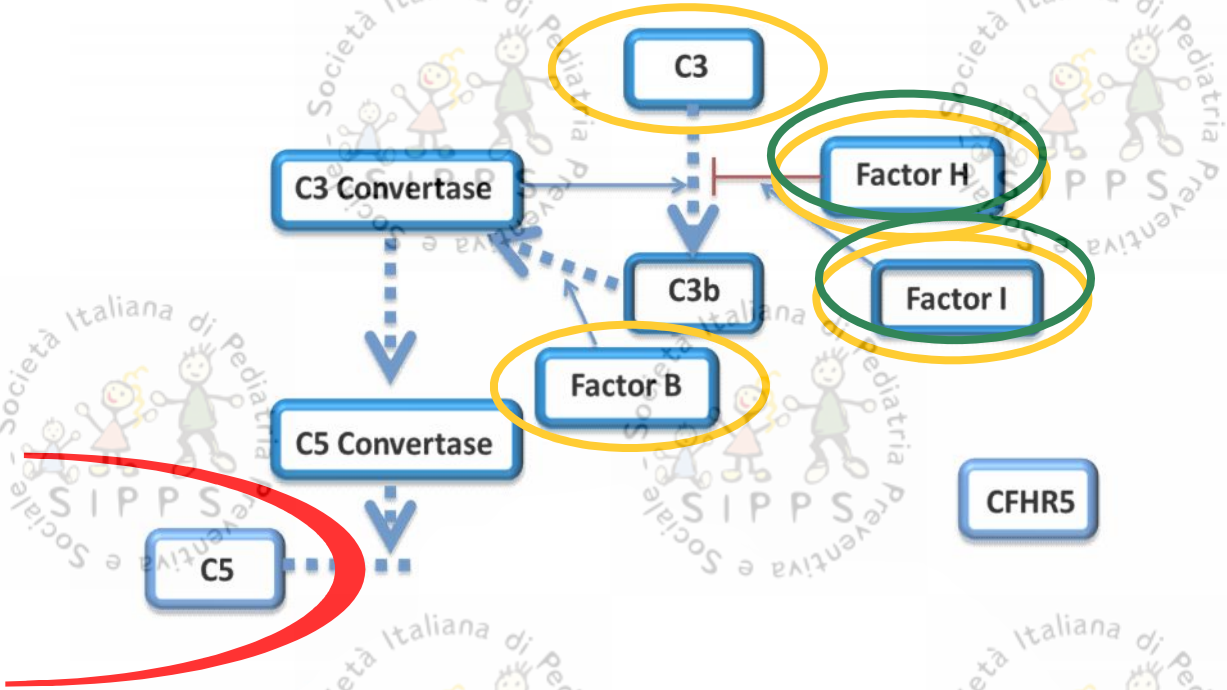
Complemento e SEU Atipica

Protein	Gene	Source	Location	% of aHUS
Factor H	*CFH*	Liver	circulates	~ 15-30%
Factor I	*CFI*	Liver	circulates	~ 5-10%
Membrane Cofactor Protein	*MCP*	Widespread	Membrane bound	~ 10-15%
Factor B	*CFB*	Liver, ?	circulates	<5%
C3	*C3*	Liver, ?	circulates	~ 5-10%
Anti-FH-Ab	*CFHR1/ CFHR3*	Lymphocyte	circulates	~ 10%
Unknown				~ 40-50%

Laboratory evaluation of suspected aHUS

R/O STEC HUS	Stool or rectal swab: culture for STEC; PCR for Stx Serum: Antibody testing
R/O Streptococcus pneumoniae infection	Blood cultures, pulmonary cultures
R/O Thrombotic thrombocytopenia purpura	Plasma ADAMTS13 activity ± inhibitor
R/O Other secondary causes of TMA	Blood pressure, pancreatitis, malignancy, medication
R/O Cobalamin metabolism abnormality (i.e. methyl-malonic aciduria))	Homocysteine, Methionine, urine organic acid testing Consider genetic testing for mutation in MMACHC gene
R/O Rheumatologic Disease	Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, anti-phospholipid antibodies
R/O HIV	HIV Serology
R/O Pregnancy Associated HELLP Syndrome	Pregnancy test, liver enzymes.
Rule in Complement Pathway Abnormality	C3, Factor H, Factor I, Factor B serology Anti-factor H autoantibodies MCP - surface expression on leucocytes by FACS Gene mutation analysis for CFH, CFI, CFB, C3, CFHR5, MCP and CFHR1/3 Deletion

Good Clinical History



1. Remove abnormal proteins
2. Replace deficient proteins
3. Block terminal complement effects.

aHUS?

TTP

HIT

AMR

aHUS

STEC HUS

AKI

DIC

TMA

ITP

HELLP

MAHA

SIRS

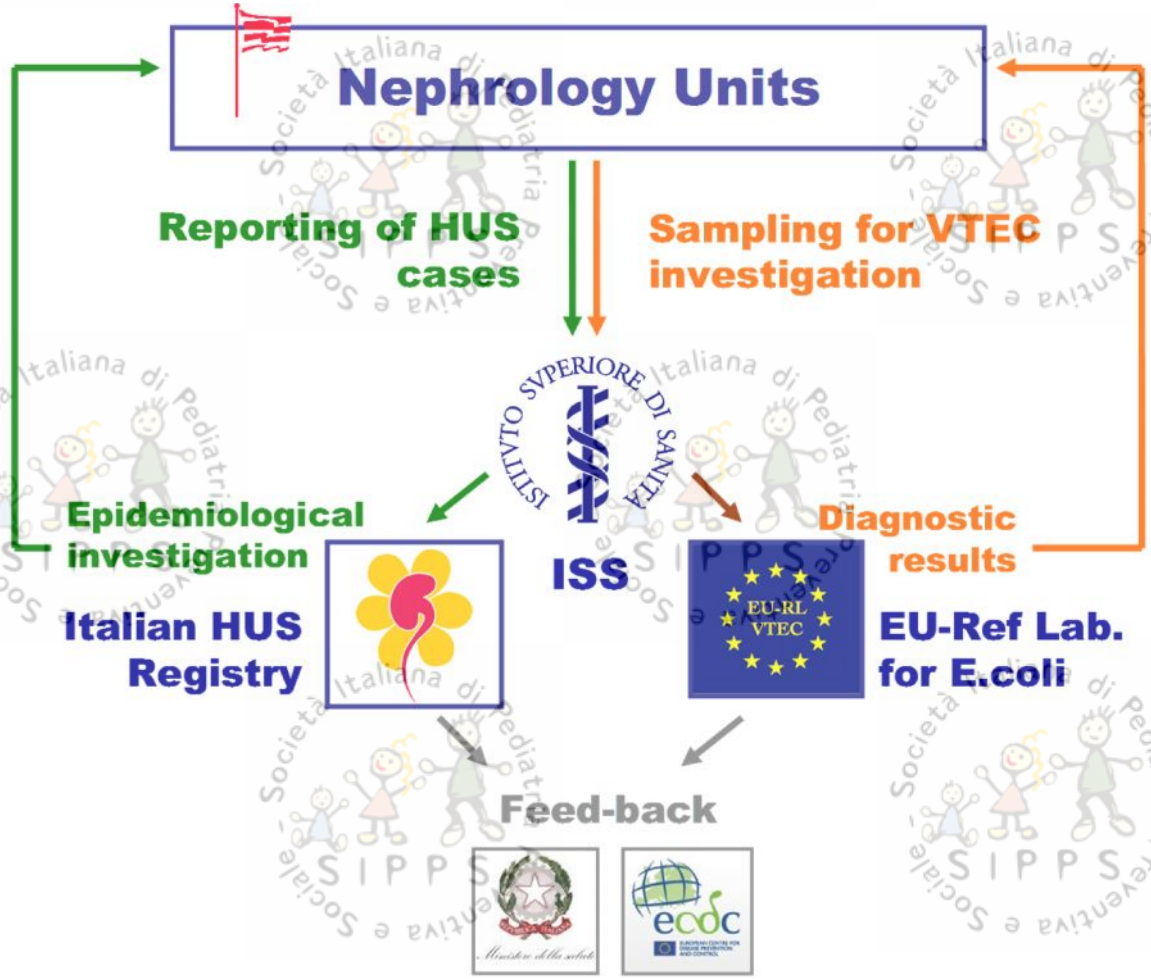
AI

SOCIETA
ITALIANA
NEFROLOGIA
PEDIATRICA

Registro Italiano della Sindrome Emolitico Uremica (SEU) Organizzazione e attività 1988 - 2011

Milano, 15 maggio 2012

1988 – 2005: rete di sorveglianza
2005 ì Registro SEU

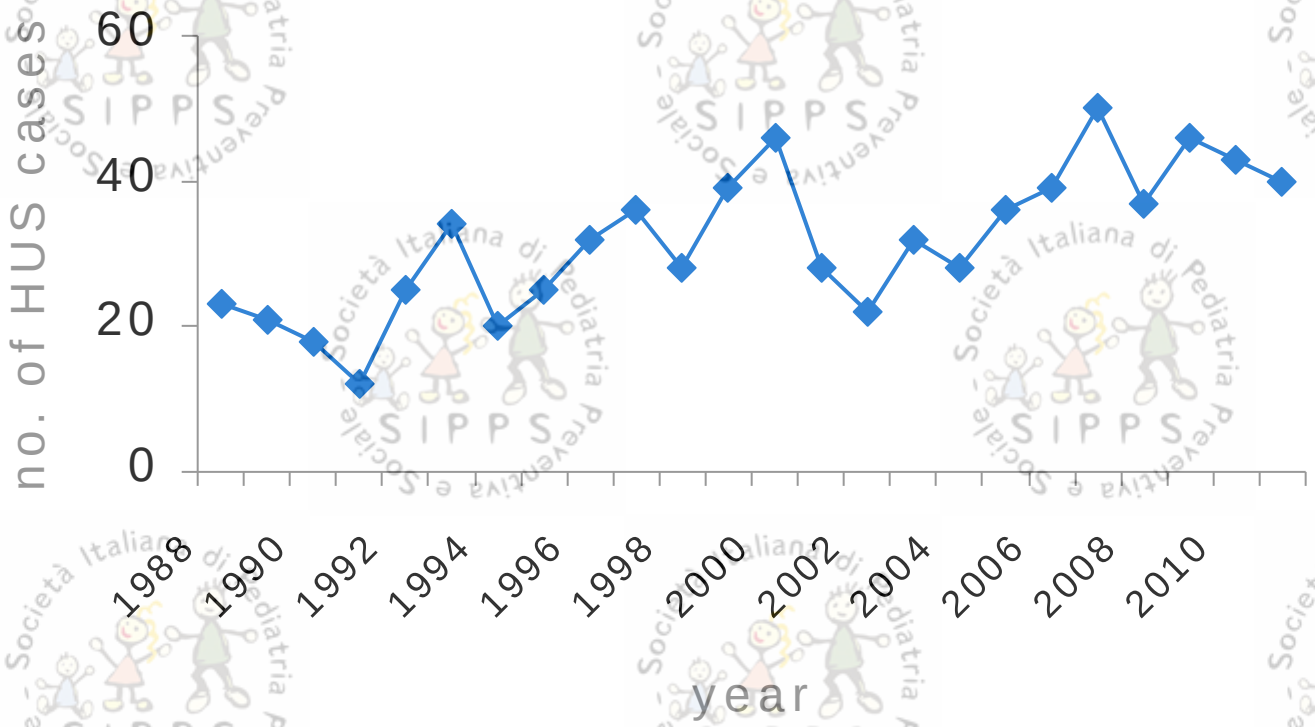


Ricerca dell' Escherichia Coli Verotossina (Shiga Like Toxin) Produttore

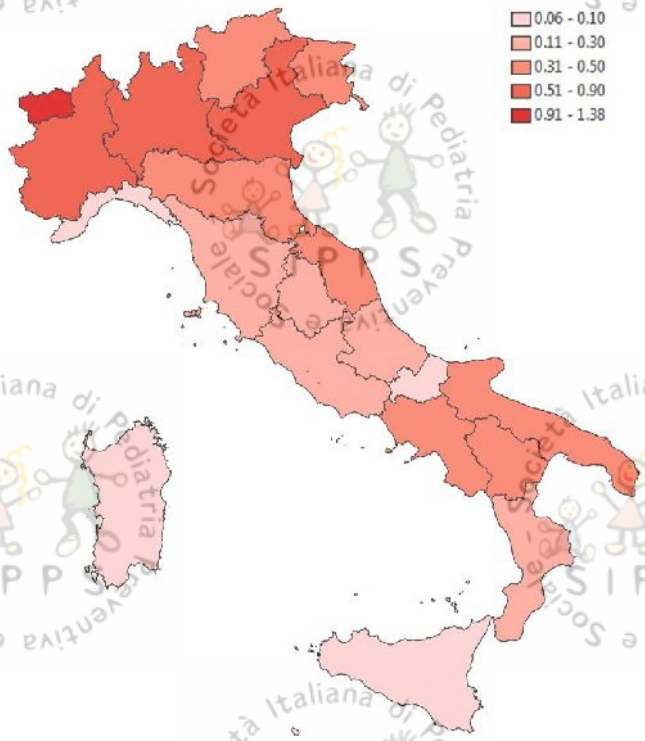
Tests diagnostici per infezione da STEC:

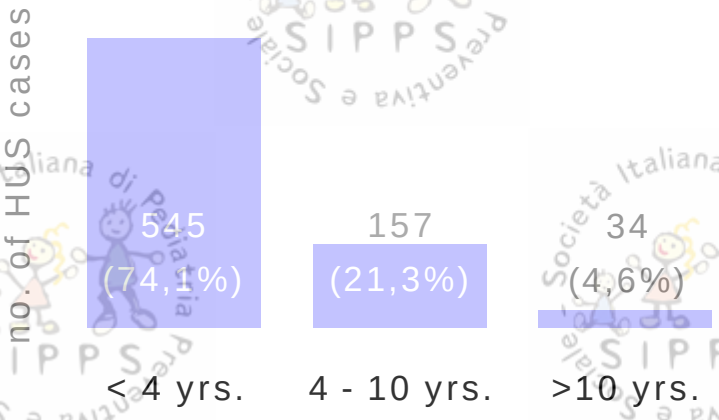
- Isolamento dalle feci di STEC,
- Stxs fecali
- Ab anti LPS
- Stxs legata ai PMN circolanti (Bologna)

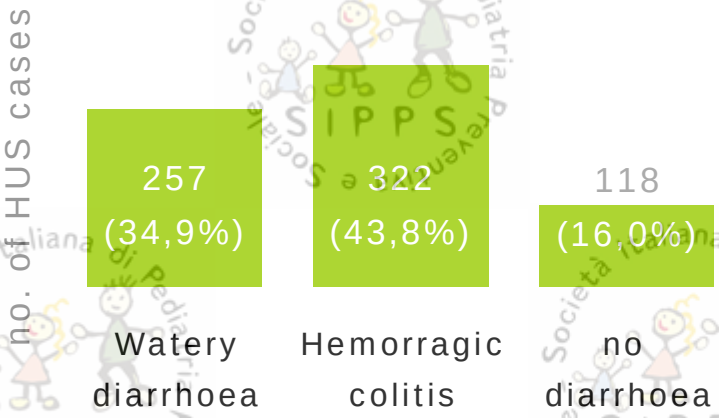
Situazione epidemiologica: casi segnalati al Registro SEU, per anno (1988 – 2011)



Risultati sorveglianza 1988 - 2012



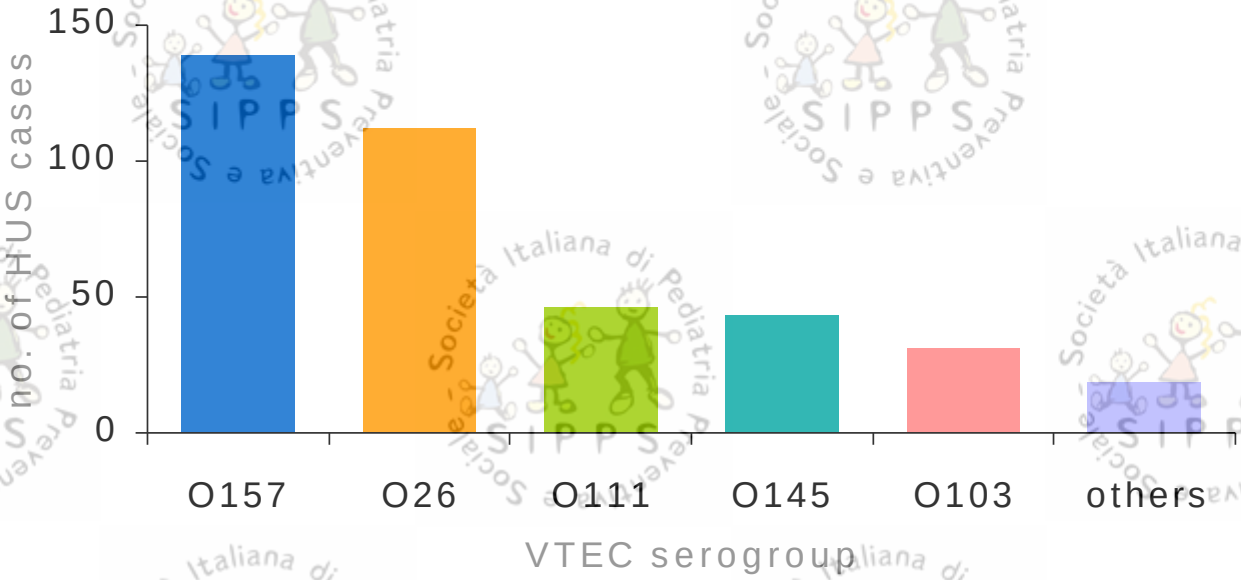




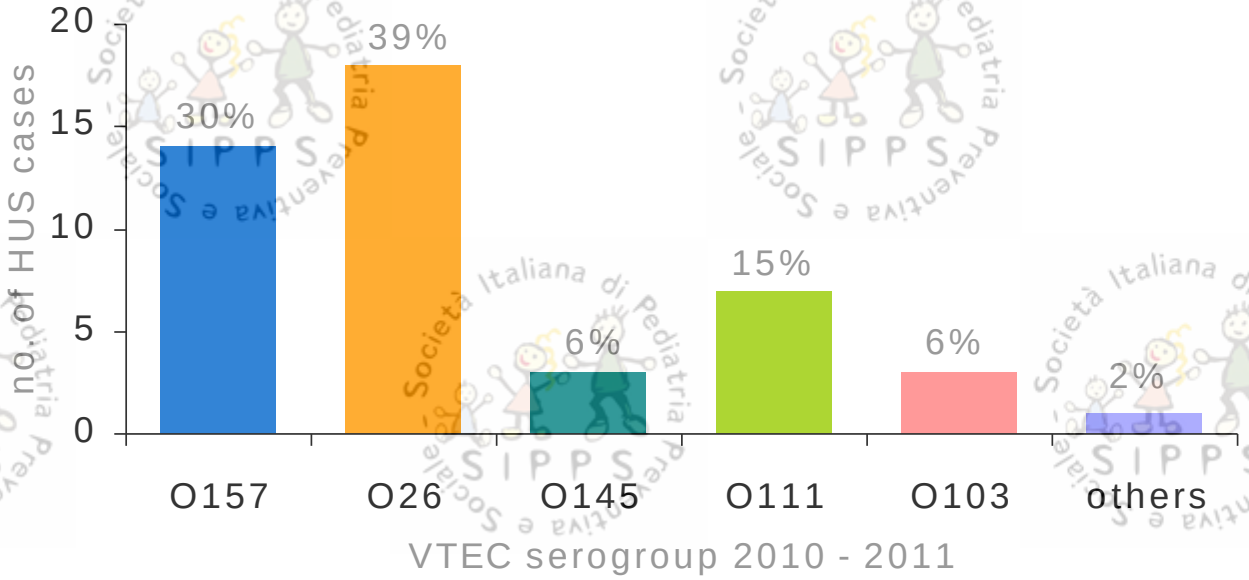
Totale: 736

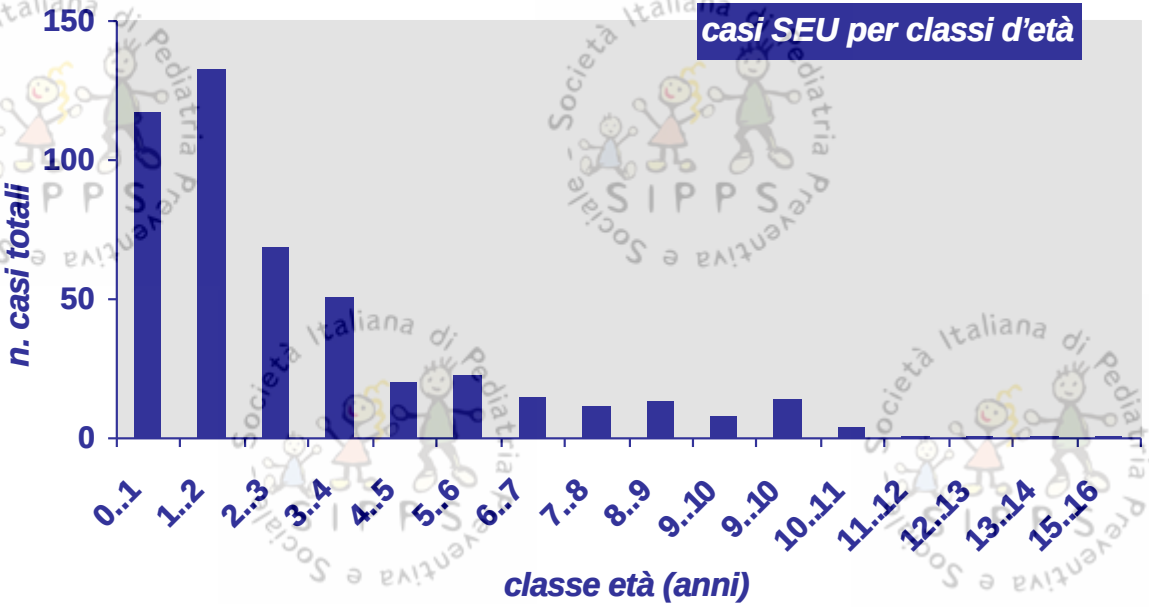
Sierogruppi VTEC associati ai casi di SEU

1988 - 2011



2010 - 2011





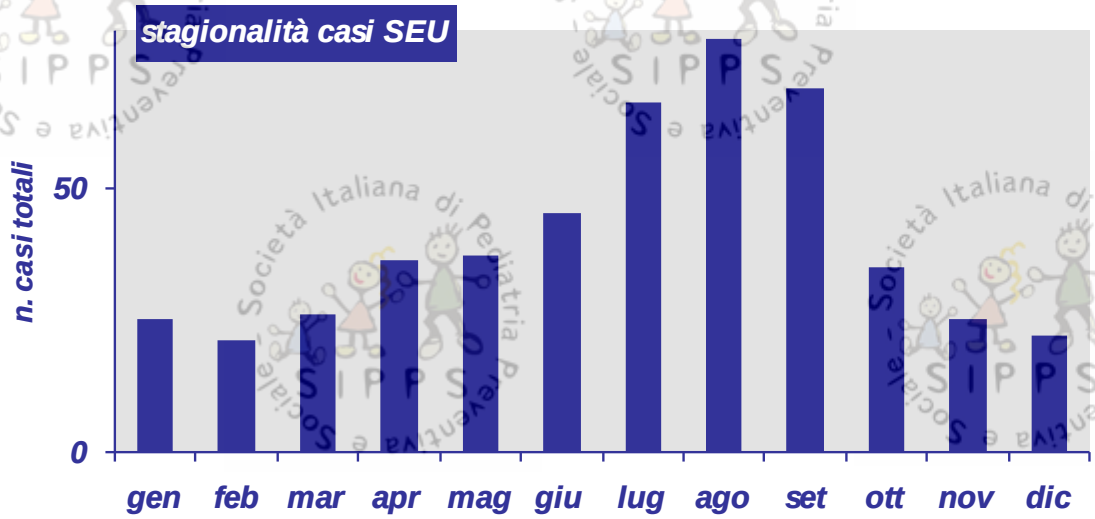
Età mediana pazienti/Sesso:

23 mesi / M:53%

< 5 anni = 80% casi

< 2 anni = 41% casi

giugno-settembre: 53% casi



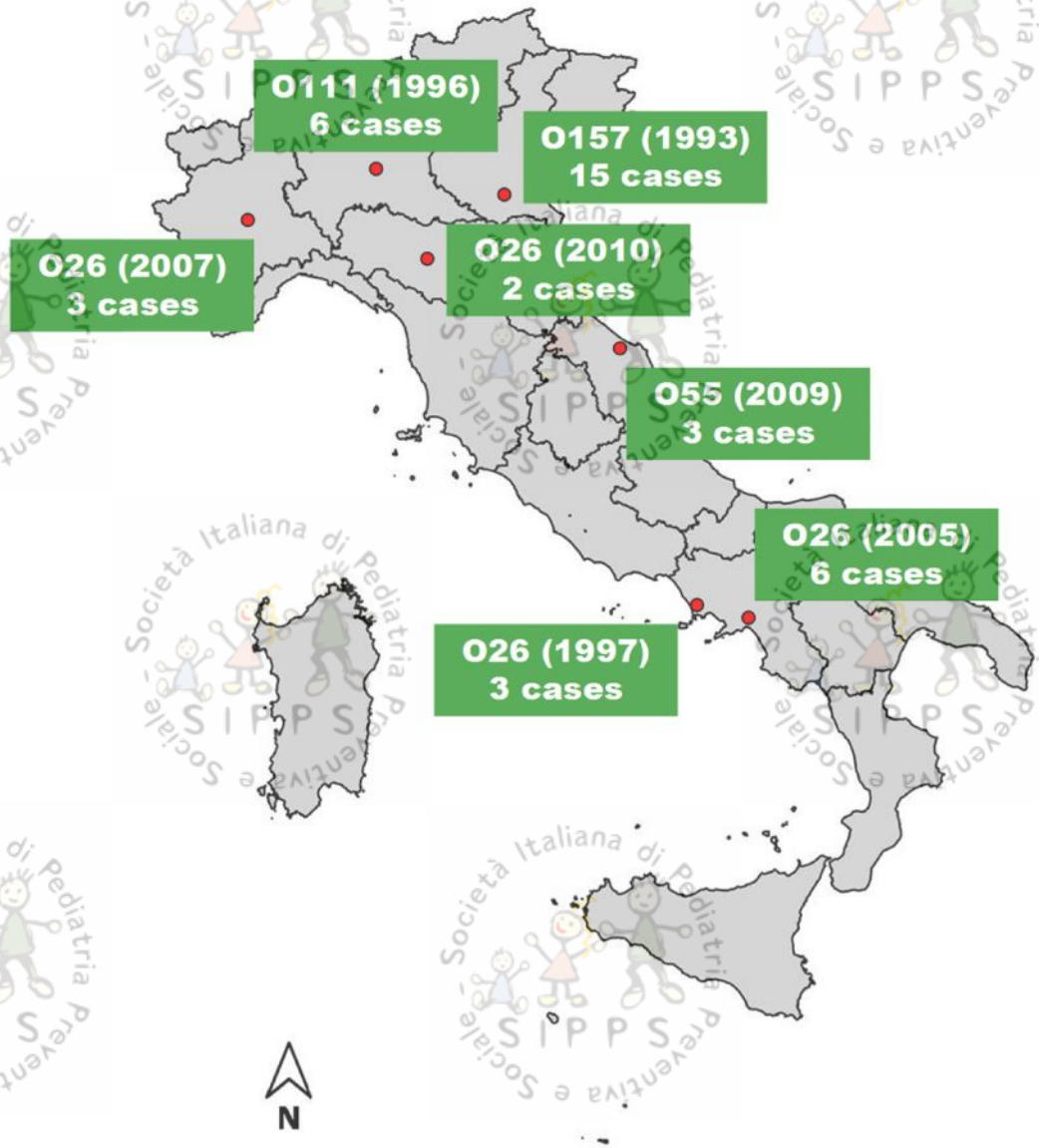
Diarrea prodromica : 79%

-Ematica: 28%

-Non Ematica: 51%

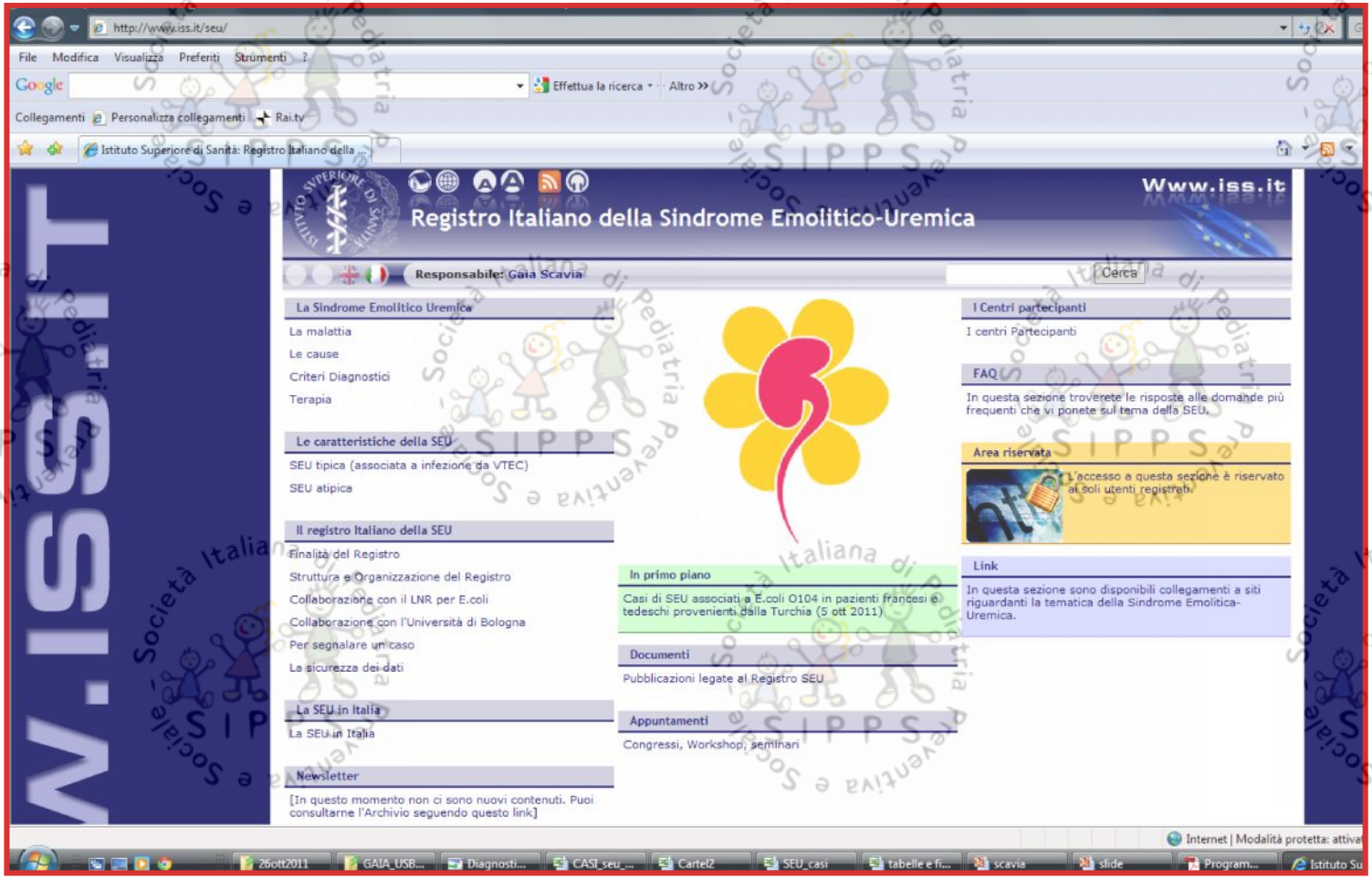
Exitus: 5 pz. (0.85%)

Cluster di casi di SEU



Revisione attività e operatività Registro

- Revisione della guida operativa (2001)
- Sito web Registro SEU: www.iss.it/seu



…grazie a

Registro Italiano SEU

Ospedale Salesi, Ancona – I.Ratsch

Ospedale S.Giovanni XXIII, Bari – T.De Palo

Ospedale Meyer, Firenze – P.Romagnani

Ospedale Gaslini, Genova - A.Trivelli

Clinica pediatrica De Marchi, Milano – A. Edefonti

Ospedale di Padova - E.Vidal

Ospedale Bambino Gesù, Roma – F.Emma

Ospedale Regina Margherita, Torino – A.Amore

Ospedale Burlo Garofalo, Trieste – M.Pennesi

Ospedale Santobono, Napoli – C.Pecoraro

Ospedale G. Di Cristina, Palermo – S.Maringhini

Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna – G.Montini

IL PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO

Tra Complessità ed Organizzazione"

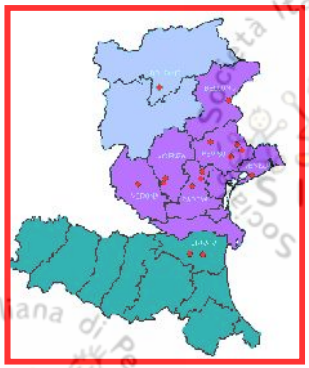
Napoli, 14 marzo 2015

Management della SEU Tipica e Atipica

Carmine Pecoraro
Dipartimento di Emergenza e Accettazione
A.O. "Santobono-Pausilipon" Napoli

In Italia
5 focolai epidemici di SEU

1992: 9 casi



1993: 15 casi

1997: 5 casi

2005: 7 casi

2013: 16 casi

Cluster e focolai epidemici di SEU: 2014/2015

Bolzano 2015
E. Coli O26

Roma 2015
E. Coli O26

Marche 2014
E.Coli O26

Poster

Hemolytic Uremic Syndrome Causes

Acquired causes	***E. escherichia coli* 0157:H7; O104:H4 (6,7)**
	***Shigella dysenteriae* type 1 (8)**
	Invasive *S. pneumoniae* infection (9)
	HIV infection (10)
	Cyclosporine, quinine, ticlopidine, clopidogrel (10)
	Systemic lupus (10)
	Malignancies (1
Inherited causes	
Atypical HUS with demonstrated mutations	**Mutations in genes encoding complement regulators - CFH, CFI, and MCP (12,13)**
	Gain-of-function mutations in genes encoding complement activators C3 and complement factor B (14)
	Mutations in thrombomodulin (15)
	Antibodies to CHF - DEAP HUS (16)
Atypical HUS without demonstrated mutations -	