

Sindrome Emolitica Uremica Atipica(SEUa)

Dr. Beniamino Susi

**Direttore DEA ed UOC
Pronto Soccorso
ASL RM 4**



Dichiarazione di conflitto di Interessi

Il sottoscritto Dr. Beniamino Susi ai sensi dell' art 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag 18-19 dell'Accordo Stato-Regione dichiara di aver avuto rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario ed in particolare con Alexion Pharma Italy s.r.l



XII congresso nazionale

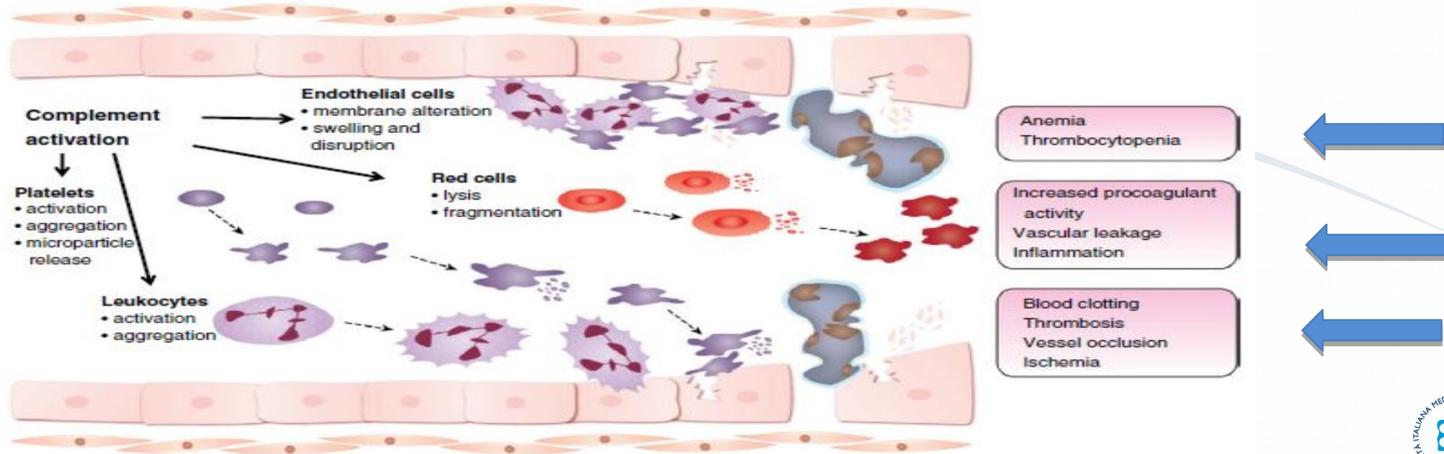
SIMEU

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

SEUa

**Microangiopatia trombotica sistemica mediata da una risposta
abnorme del Complemento con conseguente danno endoteliale,
attivazione di piastrine, endotelio e leucociti
che determina infiammazione e trombosi nei piccoli vasi**

b. Disturbed complement regulation



Definizione di Microangiopatia Trombotica

Condizione patologica caratterizzata da anemia emolitica, trombocitopenia e trombosi del microcircolo con conseguenti manifestazioni ischemiche multidistrettuali

George JN, Blood 2010

Microangiopatie trombotiche(MAT):

- ✓ Porpora Trombotica Trombocitopenica
- ✓ CID
- ✓ Sindrome HELLP
- ✓ STEC-SEU (Sindrome Emolitico Uremica causata da E.Coli produttore tossina Shiga)

- Sindrome sistemica trombotico-emorragica, con attivazione cascata coagulativa che forma *trombi diffusi nel microcircolo* con consumo piastrine, fibrina, fattori coagulazione e successiva attivazione fibrinolisi
- Secondaria a varie situazioni cliniche che provocano rilascio di sostanze ad azione tromboplastinica tissutale, *danno endoteliale*
- Fondamentale il **quadro coagulativo** (fibrinogeno, piastrine, antitrombina in riduzione)

HELLP

- Hemolysis
 - Elevate Liver enzyme
 - Low Platelet
-
- Complicanza gestosi gravidica
 - Weinstein 1982

SEU tipica

- Incidenza 2/100mila adulti e 6/100 mila bambini(sotto 5 aa)
- Sporadica o epidemica
- Mortalità *ora* 1-2%
- Produzione di Shiga tossina $\frac{1}{2}$ per ceppo di Es.Coli o shigella dysenteriae
- Cibi o acqua contaminata,colonizzazione mucosa intestinale e distruzione del brush border dei villi:diarrea ematica
- Le tossine da neutrofilo circolanti vanno alle cell endoteliali, scatenando reazione infiammatoria e procoagulativa mediata da P-selectina,attivazione via alterna C,microtrombi
- Febbre,diarrea ematica,vomito,coma,crisi epilettiche,IRA
- Reidratazione,cristalloidi,NO ANTIBIOTICI

Eziopatogenesi SEUa

L'attivazione del Complemento contro gli endoteli è provocata da:

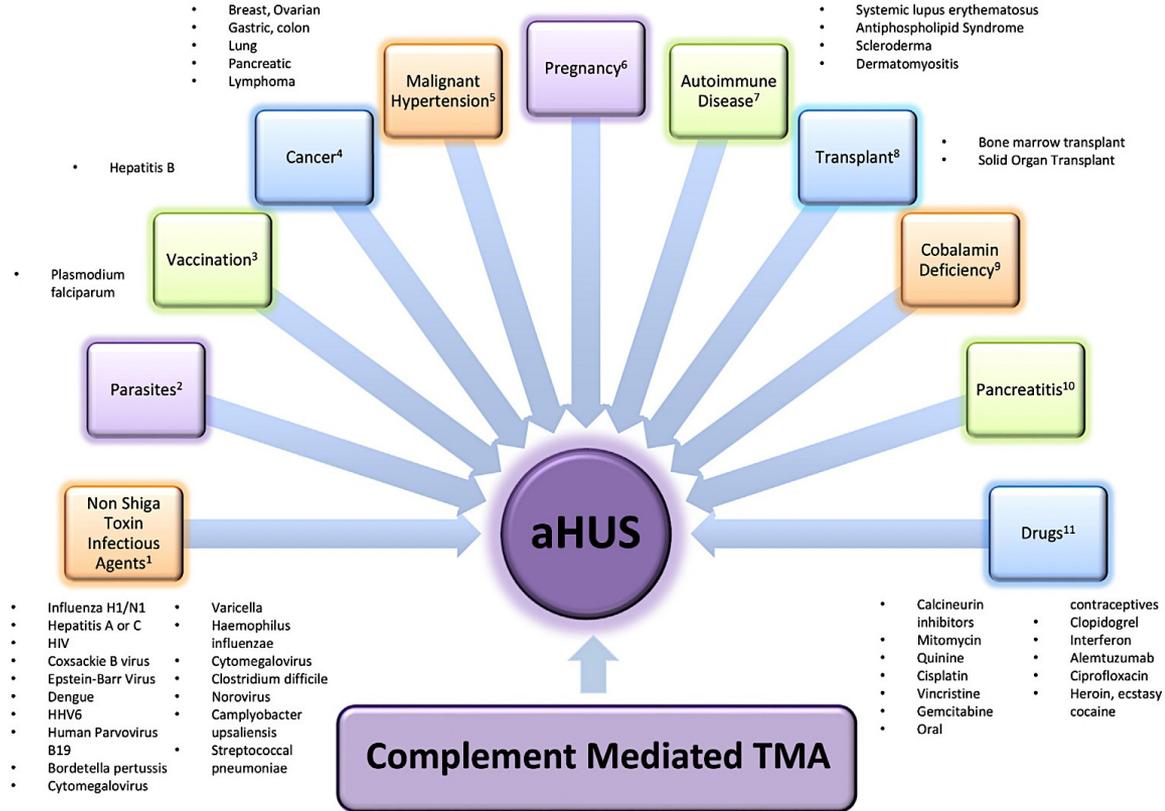
- ✓ **Deficit congenito di proteine di regolazione**
- ✓ **Produzione di anticorpi contro le proteine di regolazione**

Etiopatogenesi

- **60% alterazione geni** che codificano le proteine regolatrici della via alterna del Complemento, responsabili di una iperattivazione diretta della via alterna del C, sia di una carenza di inibitori
- Nella **forma acquisite anticorpi specifici contro gli inibitori (fatt H)**
- *Sistema complemento*, in circolo e su cellule endoteliali, *fondamentale nel sistema immunitario, con rimozione cellule estranee, tramite lisi, flogosi ed infiammazione*

- **Via alterna** ha elemento effettore su cui convergono tutte le vie di attivazione complementare tramite idrolisi C3, attiva ma con meccanismo tick-over (basso regime attivazione)
- **Meccanismo «quiescente»** stimolato da cause endogene o esogene che porta a lisi cellulari e flogosi (generazione di C5a fortemente proinfiammatorio e C5b)
- Attivazione, degradazione, adesione superficie cellulare del C3a è normalmente controllata da inibitori (Fatt H e I) e proteine membrana; **alterazioni genetiche o indotte** alterano il basso regime di attivazione. Si crea **incontrollata attivazione del C: danno endoteliale con adesione piastrinica e microtrombi**

Fattori Scatenanti



Epidemiologia

- ✓ **Malattia rara**
- ✓ **Unico episodio o recidive**
- ✓ **Incidenza 1-2/milione nella popolazione adulta**
- ✓ **Incidenza 3.3 casi/milione nella popolazione pediatrica**
- ✓ **Età pediatrica M=F**
- ✓ **Età adulta F>M**
- ✓ **Ogni età interessata**
- ✓ **Prognosi infausta nel 65% dei casi se non trattata (IRA,ICTUS,IMA)**
- ✓ **IN MEDIA OGNI ANNO 9 PZ ADULTI NON RICEVONO LA DIAGNOSI**

Table 1 Patient Demographics in the Global aHUS Registry

Characteristic	Pediatric patients ^a (n = 201)	Adult patients ^a (n = 315)	Total (N = 516)
Age at enrollment, years			
Mean (SD)	8.2 (4.9)	39.7 (15.4)	27.4 (19.7)
Median (range)	8.3 (0.0–17.9)	38.3 (18.0–81.8)	24.3 (0.0–81.8)
Age category at time of enrollment, n (%)			
<2	22 (10.9)	—	22 (4.3)
2 to <5	41 (20.4)	—	41 (7.9)
5 to <12	82 (40.8)	—	82 (15.9)
12 to <18	56 (27.9)	—	56 (10.9)
18 to <30	—	102 (32.4)	102 (19.8)
30 to <40	—	73 (23.2)	73 (14.1)
40 to <50	—	61 (19.4)	61 (11.8)
≥50	—	79 (25.1)	79 (15.3)
Female, n (%)	81 (40.3)	194 (61.6)	275 (53.3)
Race, n (%)			
Caucasian	162 (80.6)	285 (90.5)	447 (86.6)
Other	27 (13.4)	10 (3.2)	37 (7.2)
Black	5 (2.5)	17 (5.4)	22 (4.3)
Asian	7 (3.5)	3 (1.0)	10 (1.9)
Country at time of enrollment, n (%)			
United States	31 (15.4)	77 (24.4)	108 (20.9)
Germany	32 (15.9)	50 (15.9)	82 (15.9)
United Kingdom	33 (16.4)	33 (10.5)	66 (12.8)
Italy	20 (10.0)	45 (14.3)	65 (12.6)
Spain	24 (11.9)	13 (4.1)	37 (7.2)
France	3 (1.5)	25 (7.9)	28 (5.4)
Russia	17 (8.5)	10 (3.2)	27 (5.2)
Belgium	5 (2.5)	22 (7.0)	27 (5.2)
Australia	2 (1.0)	24 (7.6)	26 (5.0)
Israel	18 (9.0)	2 (0.6)	20 (3.9)
Austria	1 (0.5)	9 (2.9)	10 (1.9)
Canada	6 (3.0)	1 (0.3)	7 (1.4)
United Arab Emirates	6 (3.0)	0 (0.0)	6 (1.2)
Sweden	3 (1.5)	1 (0.3)	4 (0.8)
Switzerland	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)
Finland	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Year of enrollment			
2012	1 (0.5)	20 (6.3)	21 (4.1)
2013	140 (69.7)	189 (60.0)	329 (63.8)
2014 ^b	60 (29.9)	106 (33.7)	166 (32.2)
Deceased, n (%) ^c	1 (0.5)	14 (4.4)	15 (2.9)

aHUS atypical hemolytic uremic syndrome, SD standard deviation

^aCategorized by age at enrollment in the Registry^bThrough September 30, 2014^cEach of these causes of death were reported in 1 patient: acute myeloid leukemia; *Aspergillus* infection; cardiomyopathy; continuous gastrointestinal bleeding; gastrointestinal perforation; liver metastases; malignant cardiac arrhythmias; protracted cardiogenic shock and ventricular tachycardia; renal failure in addition to aHUS and pancreatic cancer; respiratory arrest probably due to cytomegalovirus infection; respiratory failure due to pneumonia; respiratory failure secondary to bleomycin lung injury; serious infection leading to multiple organ failure; unknown; withdrawal from dialysis and prostate cancer

The Global aHUS Registry



XII congresso nazionale
simeu

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



Caratteristiche cliniche

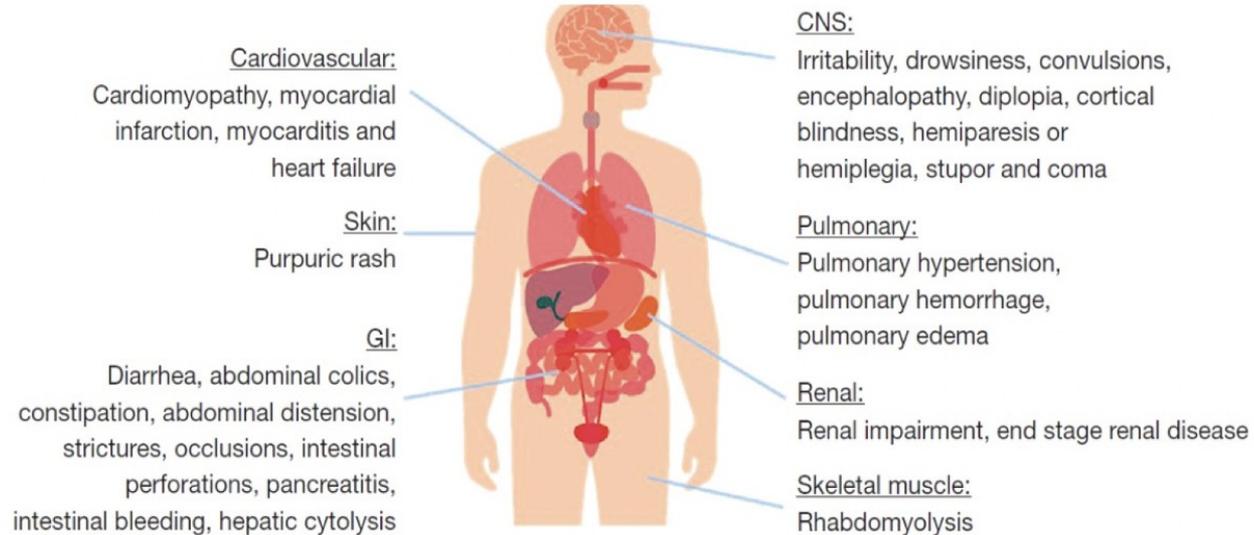
- ✓ **Anemia** (Emolitica non immunomediata con T.di Coombs negativo)
- ✓ **Piastrinopenia** ($PLT \leq 150000$ o riduzione del numero assoluto di $PLT < 25\%$ rispetto ai valori ritenuti normali per età del paziente)
- ✓ **Emolisi Microangiopatica** ($Hg < V.N.$, e/o diminuzione dell'aptoglobina e/o della $LDH > V.N.$ e/o aumento della bilirubina indiretta e/o presenza di schistociti)
- ✓ **Danno d'organo** (**IRA** con Creatinina +1.5 volte valore di riferimento per età e sesso)
(**cuore,intestino,polmone,pancreas,cervello**)

Presentazione clinica

- ✓ **Esordio subdolo**
- ✓ **Astenia, malessere, vomito, inappetenza**
- ✓ **Oliguria, ematuria, edemi declivi, IRA**
- ✓ **Ipertensione non controllabile, insufficienza cardiaca, IMA**
- ✓ **Irritabilità, stupor, diplopia, coma (10% dei casi)**
- ✓ **81% dei pz necessita di trattamento emodialitico all'esordio**
- ✓ **NON ESISTE UN TEST LABORATORISTICO SPECIFICO**

Presentazione clinica

Organ involvements in aHUS



Renal impairment is the most common complication in aHUS, but renal function may be preserved in up to 20% of cases.

Sintomi respiratori

- ✓ **Emoftoe**
- ✓ **Dispnea (microembolia polmonare)**
- ✓ **EPA**

Sintomi neurologici

- ✓ **Cefalea**
- ✓ **Confusione Mentale-Stupor**
- ✓ **Crisi comiziali**
- ✓ **Stroke**
- ✓ **Coma**

Sintomi cardiologici

- ✓ **Picchi ipertensivi**
- ✓ **Edemi declivi (proteinuria, scompenso cardiaco)**
- ✓ **IMA**

Sintomi nefrologici

- ✓ **Oligo-anuria**
- ✓ **Micro-macro ematuria**
- ✓ **Proteinuria**
- ✓ **Insufficienza renale acuta**

Sintomi gastroenterici

- ✓ **Nausea-Vomito**
- ✓ **Dolore addominale**
- ✓ **Diarrea**
- ✓ **Rettorragia**

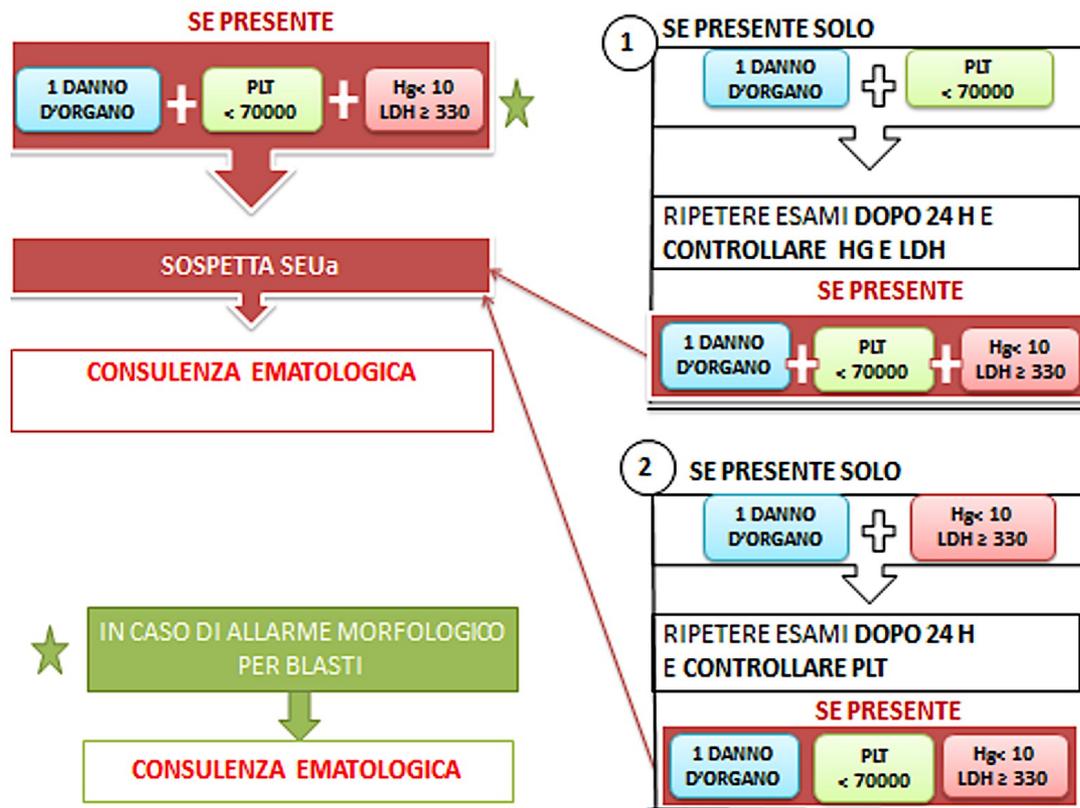
Triade Clinica della SEUa

- ✓ Piastrinopenia: $plt < 150.000$ o riduzione $> 25\%$ rispetto ai valori abituali
- ✓ Anemia emolitica: $Hb < 10 \text{ g/dl}$, \downarrow LDH, \uparrow bilirubina, \downarrow aptoglobina, schistocitosi nello SP, T. di Coombs negativo
- ✓ Nefropatia

ALGORITMO DIAGNOSTICO



ALGORITMO DIAGNOSTICO



ALGORITMO DIAGNOSTICO

COMPETENZA EMATOLOGICA

ESAMI DI SECONDO
LIVELLO
PACCHETTO SEU_a

BILIRUBINA INDIRETTA
RETICOLOCITI AUMENTATI
APTOGLOBINA < V.N
TEST DI COOMBS (SE – CONFERMA SOSPETTO SEU_a, SE +
NON ESCLUDE LA SEU_a PER COESISTENTE PATOLOGIA
AUTOIMMUNE o/e ALLOIMUNITA' –A SEGUITO DI
EMOTRASFUSIONI- o SEU_a INDOTTA DA STREPTOCOCCO
PNEUMONIAE)
SCHISTOCITI (RIPETERE IL TEST QUOTIDIANAMENTE FINO
ALLA DIAGNOSI. CONFERMA TMA SE $\geq 1\%$ SCHISTOCITI
/CAMPO)
TEST DI COAGULAZIONE (PT, INR, aPTT) NORMALI
ESAME URINE (PROTEINURIA/ MICRO-MACRO EMATURIA/
AUMENTO CREATININA)

SE IL LABORATORIO CONFERMA LA DIAGNOSI DI TMA, PROSEGUIRE LA DIAGNOSI
DIFFERENZIALE TRA SEU_a, PTT, SEU ATTRAVERSO IL **TEST ADAMTS 13** (ATTIVITA' e ANTICORPI)

Diagnostica Ps

- Schistociti
- Dosaggio aptoglobina(sotto valori normali)
- Test Coombs negativo
- Coagulazione (Inr,PT, aPTT,fibrinogeno,D-Dimero) normale
- Conservare campione feci

Diagnosi differenziale con TTP



ADAMTS 13

Proteasi plasmatica che scinde il fattore di Von Willebrand in parti più piccole e quindi ne elimina i multimeri più grandi che altrimenti si accumulerebbero sulle cellule endoteliali causando la formazione di trombi piastrinici

LA SUA ATTIVITA' E' RIDOTTA NELLA TTP MA NON NELLA SEUa

ADAMTS 13

- A Disintergrin and Metalloproteinase with Thrombo Spondin repeats n.13
- Enzima plasma che appartiene alla famiglia delle proteasi Zn-Ca dipendenti
- Degrada i multimeri ad alto PM del fatt. Von Willebrand in subunità monomeriche scindendo i legami peptidici nella posizione 842-843, tra tirosina e metionina
- Bassa o nulla attività provoca tendenza a trombi microcircolo
- Vn 50-180%, fluttuazioni, ma solo sotto 5-10% manifestazioni cliniche

Terapia di supporto

- ✓ **Trasfusione di emazie concentrate**
- ✓ **Trasfusione di pool piastrinico**
- ✓ **Fluidoterapia**
- ✓ **Correzione dello squilibrio elettrolitico**

Trattamento

PLASMA EXCHANGE

- ✓ **Terapia di prima linea che deve essere iniziata entro 24 dall'esordio**
- ✓ **Consente la rimozione delle forme patologiche del Complemento responsabili della disfunzione endoteliale e dell'iperaggregabilità piastrinica**
- ✓ **Sostituzione con Plasma Fresco Congelato (apporto di fattori del complemento «sani»)**

- > 50% of patients with aHUS proceed to end-stage renal disease or death despite plasma therapy

Azoulay et al, 2017 Aug, 152(2): 424-434

- Use of plasma exchange when eculizumab is available may be associated with some improvement, but there is a risk that delaying the onset of eculizumab may lead to a **suboptimal therapeutic outcome**.



Trattamento

ECULIZUMAB (Soliris®)

Anticorpo monoclonale prodotto con tecnologia da DNA ricombinante che si lega alla proteina C5 del Complemento inibendo la cascata terminale del Complemento stesso.

Ciò determina il blocco dell'attivazione incontrollata della cascata del Complemento e la conseguente microangiopatia trombotica da esso mediata



Eculizumab (Soliris®)

- ✓ **Fase iniziale: 900 mg ev somministrati in 25-45 min una volta a settimana per le prime 4 settimane**
- ✓ **Fase di mantenimento: 1200 mg ev somministrati in 25-45 min nella quinta settimana, seguita da un'infusione di 1200 mg ogni 14-16 gg per un totale di 26 settimane di terapia**



Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use

Kioa L. Wijnsma¹ · Caroline Duineveld^{1,2} · Jack F. M. Wetzels² · Nicole C. A. J. van de Kar¹

Table 1 Eculizumab dosage regimen, standard therapy according to EMA/FDA

Weight category	Induction phase	Maintenance phase
Above 40 kg	900 mg, every week, for 4 weeks	1200 mg, in fifth week, every 14 days thereafter
30 to < 40 kg	600 mg, every week, for 2 weeks	900 mg, in third week, every 14 days thereafter
20 to < 30 kg	600 mg every week, for 2 weeks	600 mg, in third week, every 14 days thereafter
10 to < 20 kg	300 mg once	300 mg, in second week, every 14 days thereafter
5 to < 10 kg	300 mg once	300 mg, in second week, every 31 days thereafter

Eculizumab has to be administrated intravenously

EMA European Medicines Agency, FDA Food and Drug Administration



I dati scientifici raccolti evidenziano che l'intervallo di somministrazione della terapia è difficilmente aumentabile **oltre i 35 giorni**.

Sulla base dell'esperienza del **Centro per la Cura e lo Studio della SEU** della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, meno del 5% dei pazienti rimane a 14 gg, il 30% rimane a 21 gg, il 60% rimane a 28 gg e il 5% va a 35 gg.

Bibliografia: "Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, Cresseri D, Giussani A, Griffini S, Groveto E, Possenti I, Perrone M, Testa S, Paglialonga F, Messa P, Cugno M (2017) Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. Pediatr Nephrol. 10.1007/s00467-017-3813-2"

REMISSIONE

- Normalità conta piastrinica
- Assenza emolisi
- Funzione renale stabile

- Possibili **recidive**, molto spesso bloccate con la ripresa della terapia
- Monitoraggio pazienti con stick urine(cercare microematuria)

INFEZIONE COVID 19 E SEUA

- **Nella patologia COVID relata è noto il ruolo dell'attivazione del Sistema del Complemento nello sviluppo della microangiopatia**
- **Molti casi di TMA in corso di infezione da SARS-COV2**
- **Recidive di SEUa in pz precedentemente trattati con Soliris®**

INFEZIONE COVID 19 E SEUA

Complement activation by COVID19

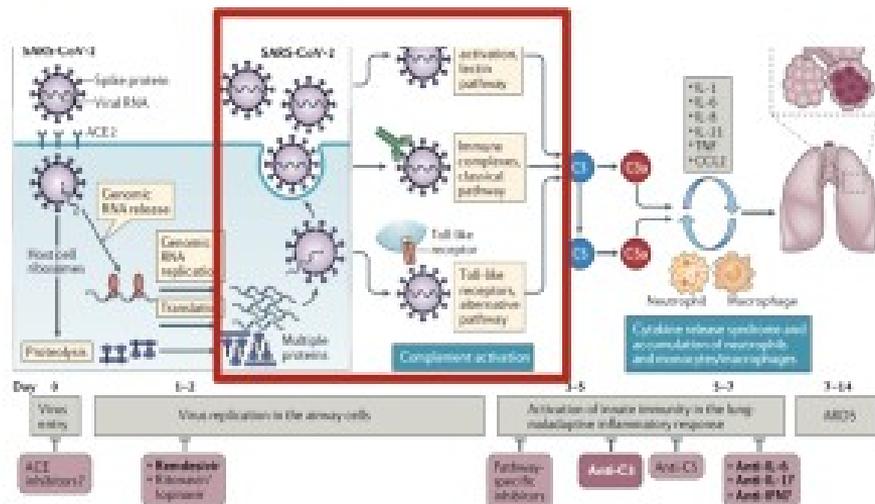


Fig. 1 | Targeting complement in SARS-CoV-2-associated lung injury. Complement activation may contribute to the maladapted inflammatory response seen in some patients with severe COVID-19. Inhibition of C1 or C3 may have therapeutic potential. ARDS, acute respiratory distress syndrome.

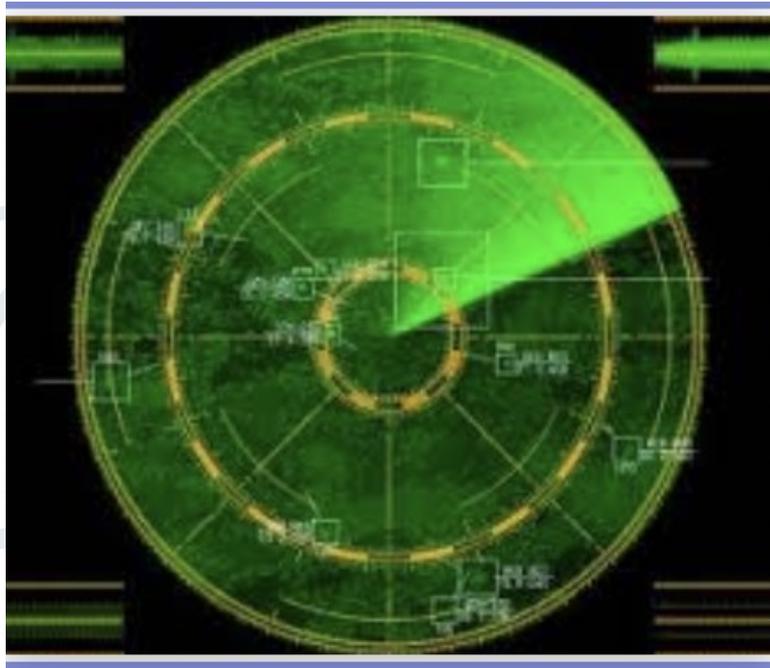
Additional questions remain concerning the therapeutic potential of all complement-directed pharmaceutical companies.

- The diagnosis of HUS can be difficult due to the potential multiple etiologies, the implementation of a multidisciplinary team (MDT) could decrease the time to diagnosis and treatment
- Were compared a pre-MDT implementation period (from January/2008 to May/2016) versus post-MDT period (from May/2016 to December/2016)
- The screening TMA diagnosis was made according the following criteria: hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal damage and without ADAMTS13 deficiency

	Pre-MDT	P Value	Post-MDT
	18 patients diagnosed in 8 years	NR	10 patients diagnosed in 8 months
	Response time = 11 days	0,03	Response time = 0 days
	ICU Length of stay = 16 days	0,05	ICU Length of stay = 11 days
	Hospitalization = 33 days	0,01	Hospitalization = 16 days
	39% required chronic renal replace therapy	0,03	0% required chronic renal replace therapy

Conclusioni

- ✓ **Malattia rara**
- ✓ **Potenzialmente fatale se non riconosciuta e trattata adeguatamente**
- ✓ **RUOLO FONDAMENTALE DEL MEDICO DI PS NEL RICONOSCERE I SINTOMI E PORRE DIAGNOSI DIFFERENZIALE**
- ✓ **APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE (MEU, NEFROLOGO, EMATOLOGO, LABORATORISTA, PEDIATRA)**
- ✓ **Alti costi (terapia con eculizimab circa 420 mila euro/anno)**



ACCENDIAMO I RADAR!

Grazie per
l'attenzione!



XII congresso nazionale

simeu

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

