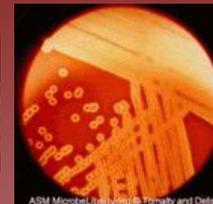
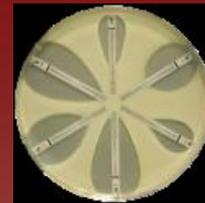
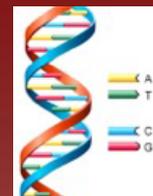




I percorsi diagnostici in microbiologia clinica



Sindrome uremico-emolitica nel
bambino: aspetti clinici, diagnostici e
terapeutici. Presentazione di casi clinici

***Dott.ssa Delia Renna
UOC di Pediatria Ragusa***

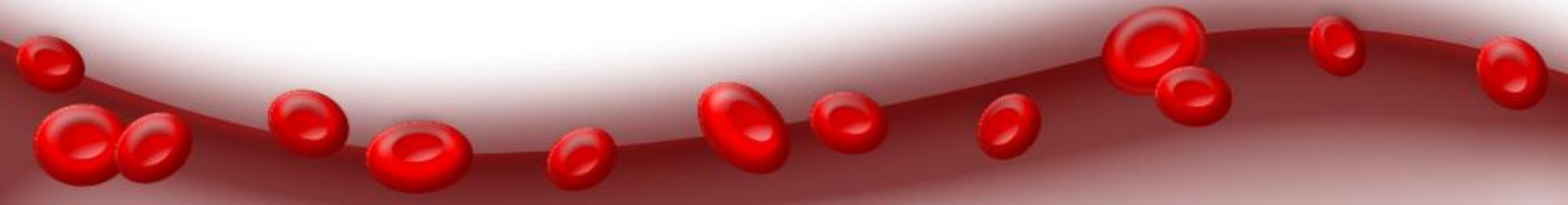


'Triade classica'

Anemia

Piastrinopenia

Insufficienza renale



Incidenza complessiva 2,1 casi/100.000 persone/anno; Incidenza in età pediatrica 6,1/100.000/anno
Picco di incidenza nei bambini al di sotto dei 5 anni.

FORMA TIPICA (90%)

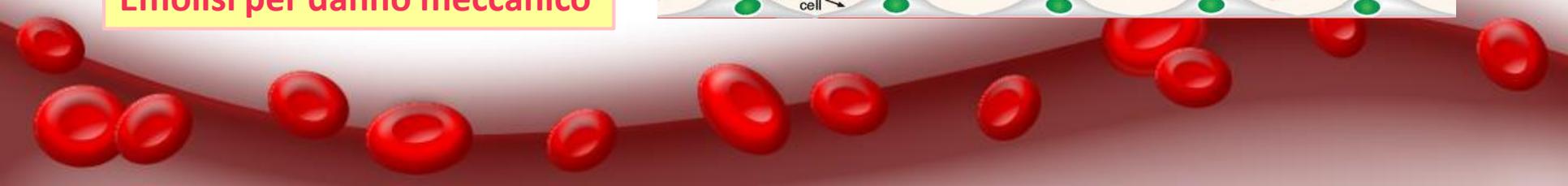
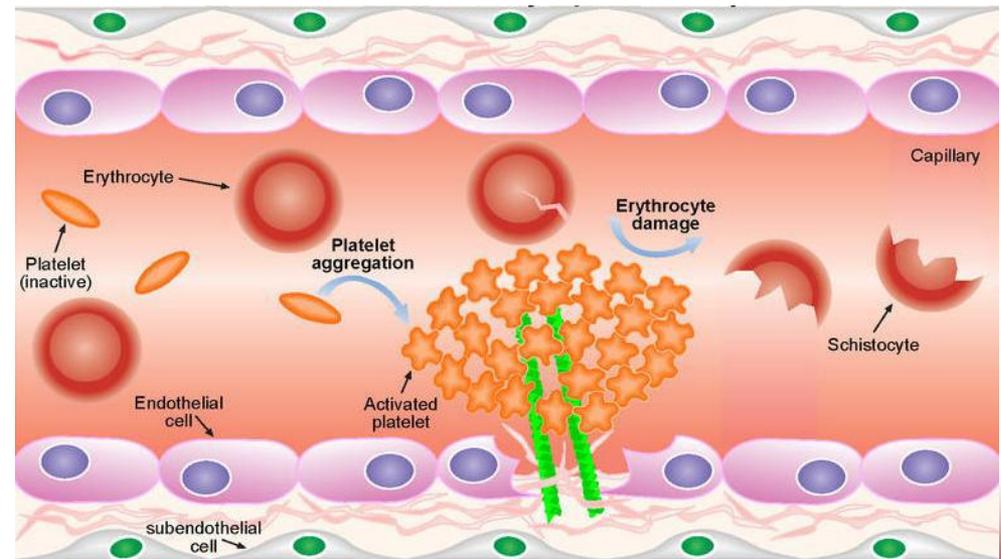
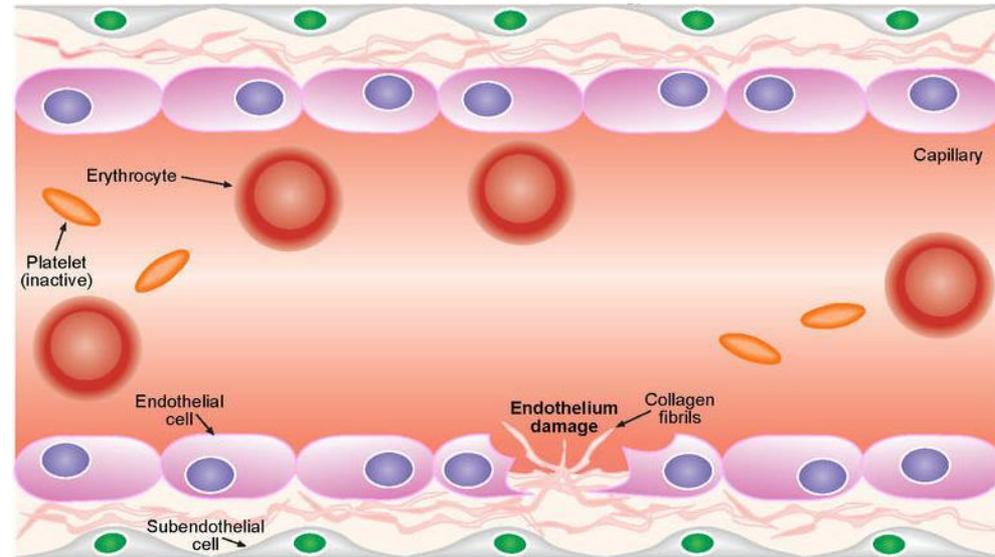
Esposizione alla Tossina di E. coli → 38 – 61% coliti emorragiche

↓
3 – 20% SEU

- E. Coli produttore di tossine Shiga-like toxin
- Sierotipo O157:H7 il più frequente
- Altri ceppi O111:H8, O103:H2, O121, O145, O26, O113 sono coinvolti nella patogenesi della patologia



FISIOPATOLOGIA DELLA SEU



Seu: una malattia sistemica

CNS

- Confusion
- Seizures
- Stroke
- Encephalopathy
- Diffuse cerebral dysfunction

Pulmonary

- Pulmonary haemorrhage
- Pulmonary oedema

Renal

- Proteinuria
- Malignant hypertension
- Renal failure

Blood

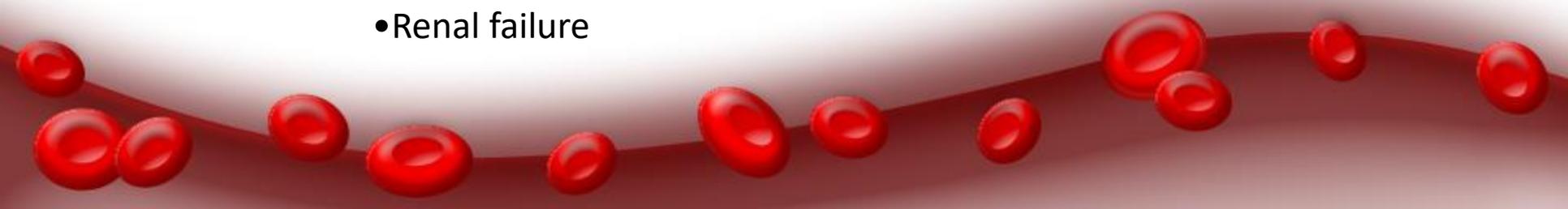
- Haemolysis
- Decreased platelets

Cardiovascular

- Myocardial infarction
- Thromboembolism
- Cardiomyopathy
- Diffuse vasculopathy

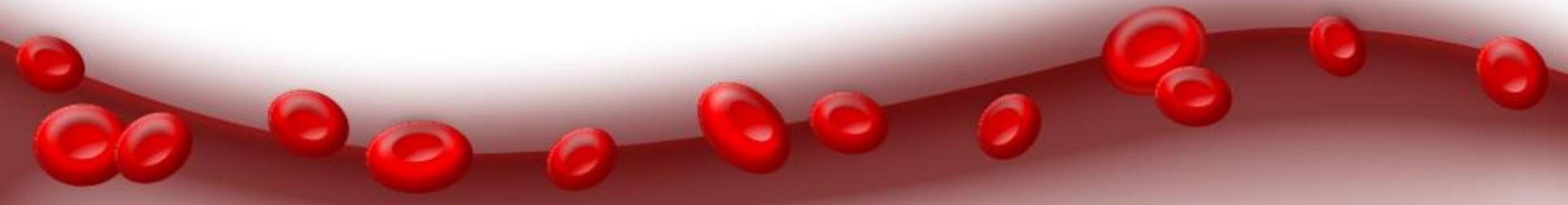
Gastrointestinal

- Liver necrosis
- Pancreatitis
- Diabetes mellitus
- Colitis

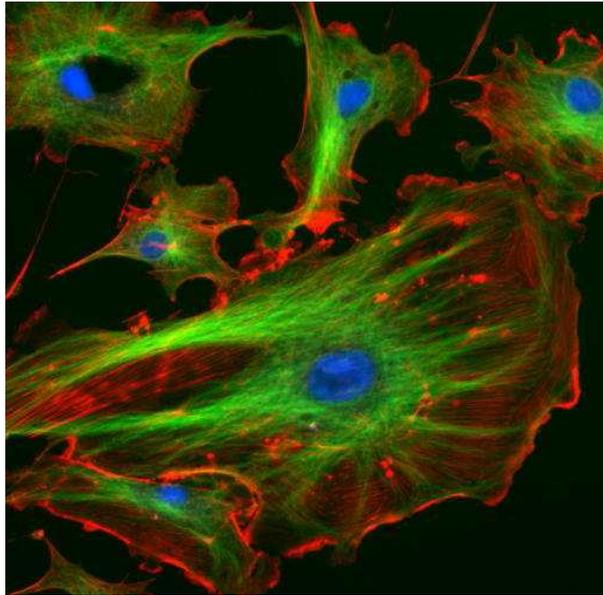


PROGNOSI

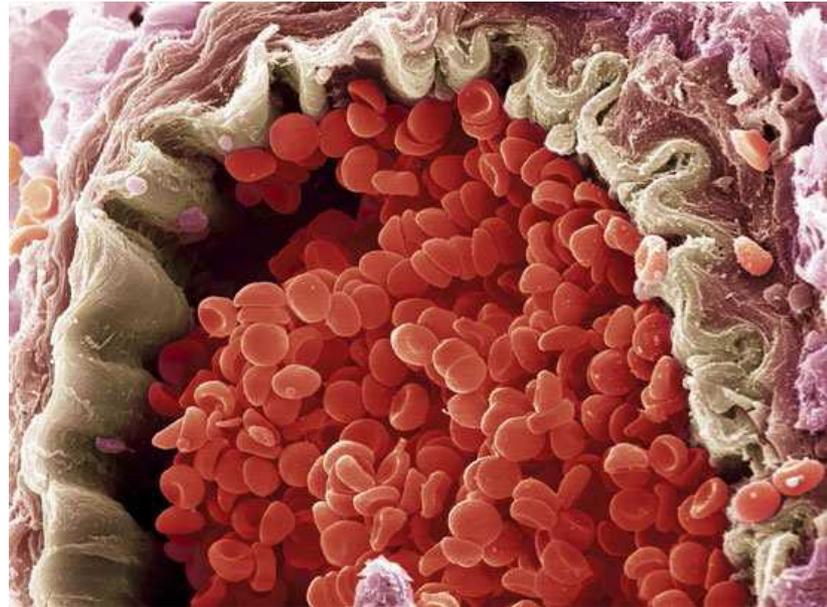
- 3% Morte
- 5% sequele significative



È un disordine occlusivo del microcircolo che interessa i capillari arteriolari e meno frequentemente le arterie



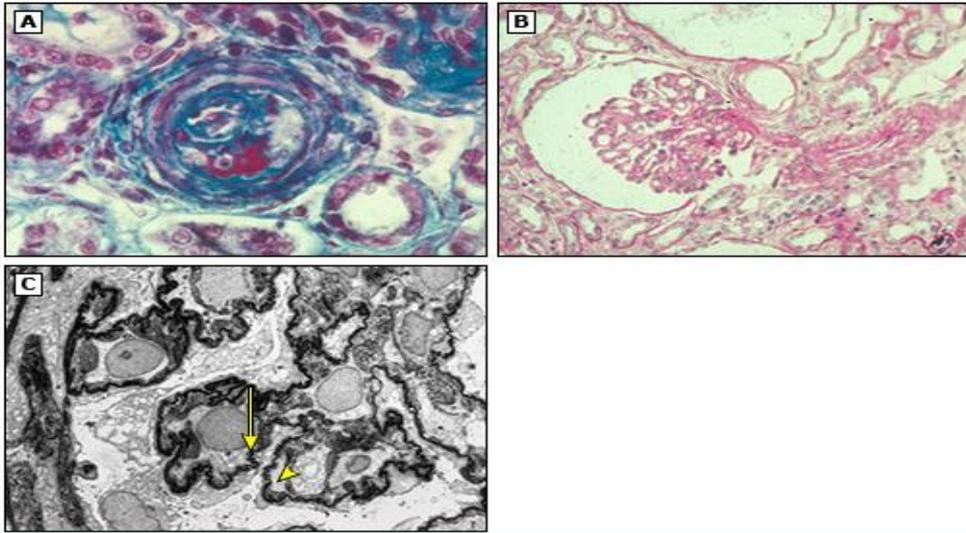
Cellula endoteliale



arteriola

La cellula endoteliale è il target nella patogenesi della SEU

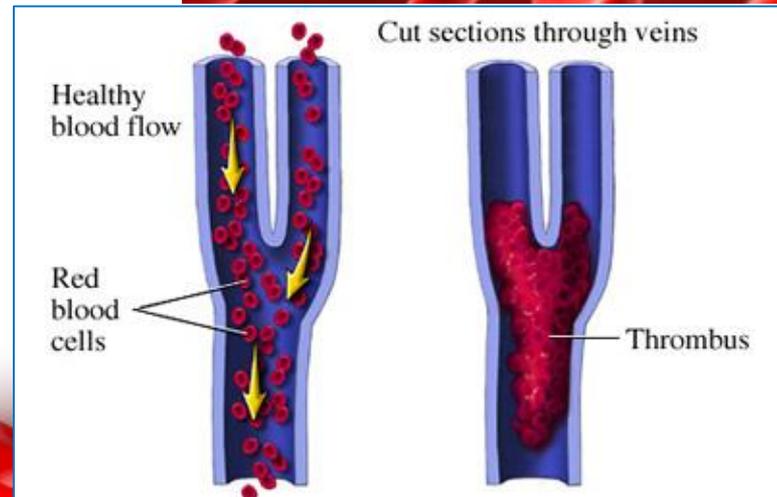
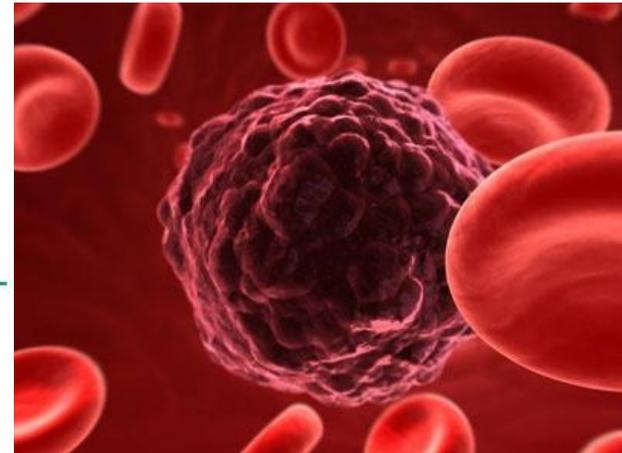
Arterial thrombotic microangiopathy in hemolytic uremic syndrome



Panel A shows endothelial swelling, narrowing of the lumen, and intraluminal thrombus of an afferent arteriole. Panel B demonstrates shrunken and ischemic glomeruli. Panel C is an electron micrograph showing splitting of the capillary wall (arrowhead) and wrinkling of the glomerular basement membrane (arrow).

HUS: hemolytic uremic syndrome.

Courtesy of MC Gubler, MD.

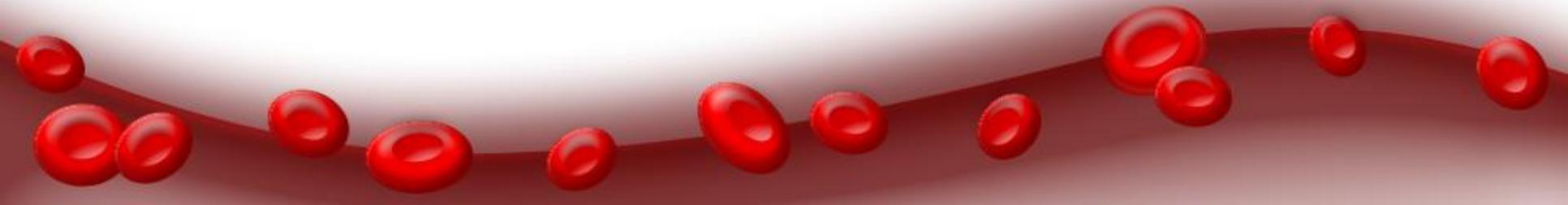


FORMA ATIPICA DELLA SEU (5 – 10%)

La forma atipica é una patologia cronica con una microangiopatia trombotica complemento mediata
Si hanno delle carenze genetiche dei fattori che regolano l'attività del complemento

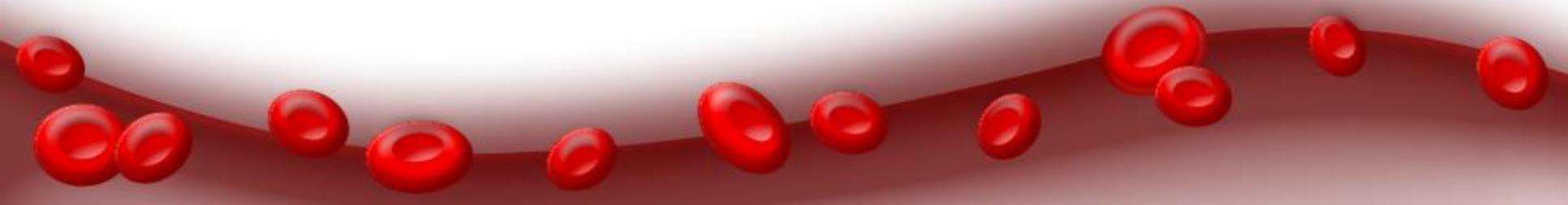
Si sono spesso riscontrate in corso di HUS anomalie del Complemento, soprattutto la diminuzione del C3 per attivazione della via alternativa del complemento

Si ha un'**attivazione indiscriminata del complemento** che é dannosa e devastante per il nostro organismo



VI SONO ANCHE FORME ATIPICHE DI SEU NON LEGATE ALL' ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO

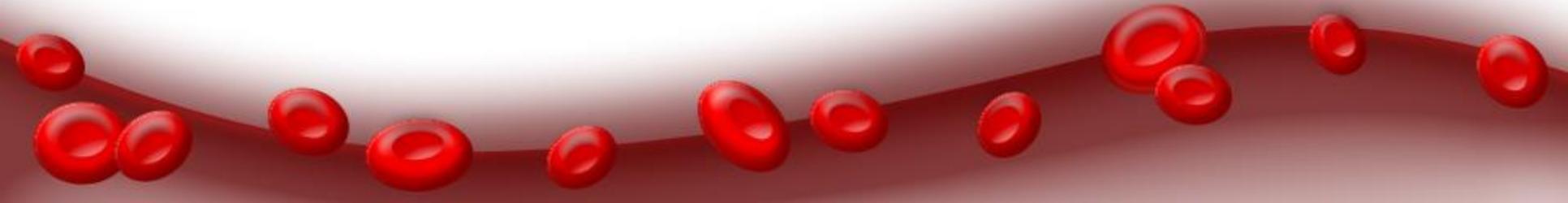
- Streptococcus Pneumoniae
- HIV
- FARMACI
- Malattie autoimmuni
- anemia megaloblastica
- omocisteinemia
- acidemia metilmalonica
- pazienti in trattamento con idrossicobalamina



STORIA CLINICA

Incidenza 5 – 7 casi/1.000.000 persone

- Spesso nella famiglia vi sono storie di anemizzazioni e morti neonatali non spiegate
- riduzione del numero delle piastrine
- evidenza di emolisi microangiopatica
- evidenza di alterata funzione di un organo o di un suo danno permanente
- l'età a cui si presenta la malattia varia dal periodo neonatale all'età adulta
- l'anemia microangiopatica é marcata negli stati precoci della malattia ma si risolve con la risoluzione dell'anuria
- l'aptoglobina spesso rimane bassa suggerendo un basso livello continuo di emolisi



Infezioni e SEU

SEU causate da infezioni (85%)

E. Coli Shigatossina Produttore

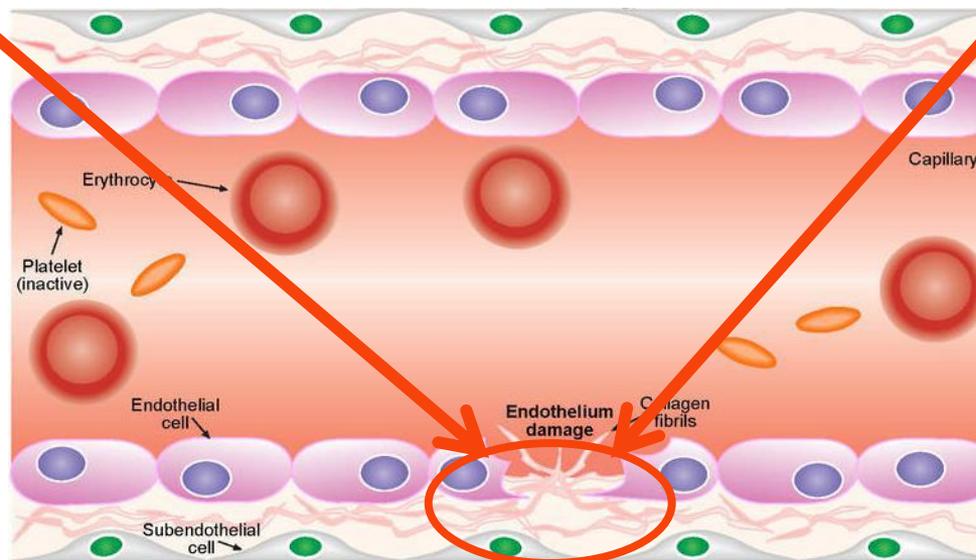
Pneumococcica

AIDS

SEU slatentizzate da infezioni (<15%)

Disregolazione del complemento (CFH,

CFI, CFB, MCP. C3)



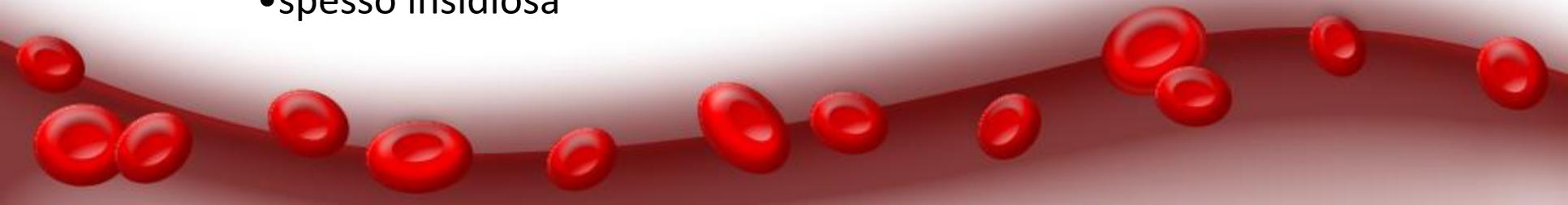
SEU

Tipica (90%)

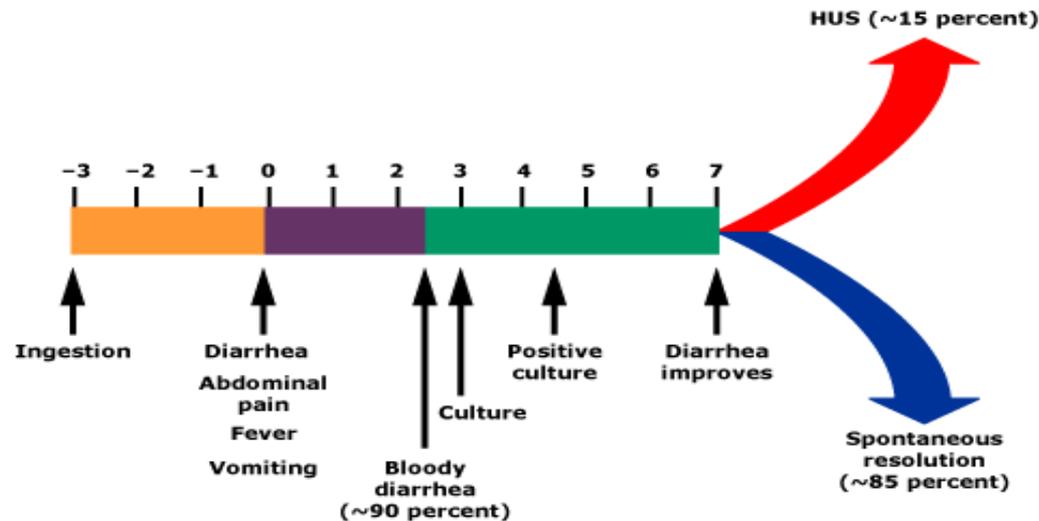
- principalmente D+
- Con diarrea ematica all'esordio
- da coli e shigella
- generalmente con un inizio esplosivo
- può essere epidemia, endemica o sporadica

Atipica (≈ 10%)

- principalmente D-
- può avere diarrea
- genetica (ipereattivazione della via alternativa del complemento)
- può essere sporadica (Streptococcus Pneumoniae, HIV, farmaci, malattie autoimmuni)
- cronica e ricorrente
- progressiva
- spesso insidiosa



Progression of E coli O157:H7 infections in children



About three days after ingestion of the organism, the patient develops diarrhea, abdominal pain, fever, and vomiting. The diarrhea becomes bloody one to three days later, rarely on the first day. In 80 to 90 percent of infected children with positive cultures, visible blood is present in the stools. When bloody diarrhea first develops, the patient has a normal platelet count, creatinine concentration, and packed-cell volume, with no red-cell fragmentation. However, if studies of the coagulation and fibrinolytic systems are done early in the illness, there is evidence that thrombin generation is increased, fibrin deposition is occurring, and plasminogen activation is suppressed.

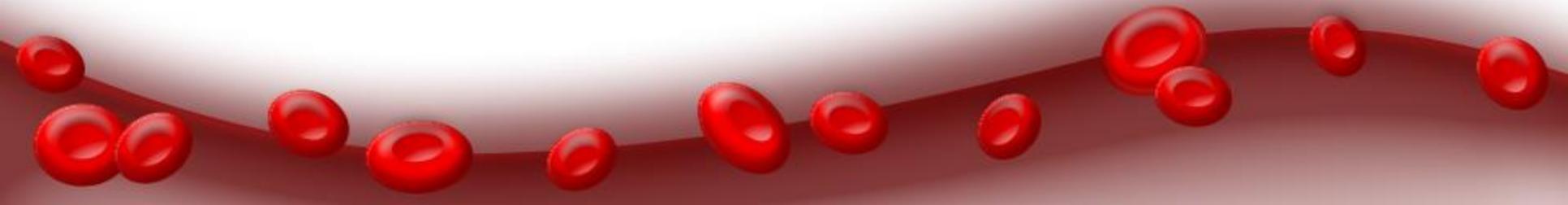
HUS: hemolytic uremic syndrome.

Reproduced with permission from: Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uremic syndrome. Lancet 2005; 365:1073. Copyright ©2005 Elsevier.

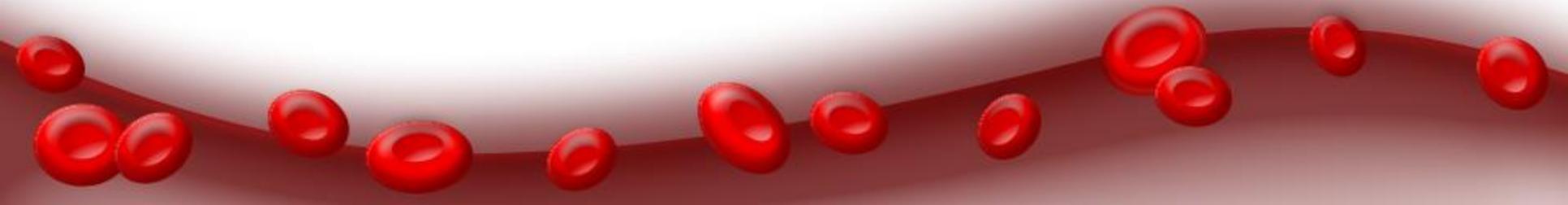
UpToDate®

Segni clinici

- Diarrea e vomito, talora febbre
- il bambino ha dolori crampiformi e diarrea ematica nel 70% dei casi
- da 1 a 14 gg dall'inizio della diarrea può apparire oligoanuria (generalmente al 4°-7° giorno).
- l'anemia compare nel 90% dei casi 1 gg dopo l'oliguria e nel 95% dei casi si accompagna a piastrinopenia



- il 30 % sviluppa ittero
- un altro 30 % sviluppa ipertensione
- il 75% dei bambini necessita di dialisi
- nelle prime 48 h dalla diagnosi nel 20% dei bambini si possono avere convulsioni anche con uno stato di male
- si può associare ad invaginazione, dilatazione tossica del colon e perforazione



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Dolore addominale, diarrea ematica, febbre, leucocitosi

→ **Infezioni enteriche** (Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Clostridium difficile)

→ **Sindrome di Schonlein Henoch**

- Dolore addominale, anemia emolitica, danno renale

→ **Vasculiti sistemiche**

→ **CID** → Bassi livelli di fibrinogeno e fattore V e VIII, PT e PTT allungati

→ SEU associata a **infezione Pneumococcica**

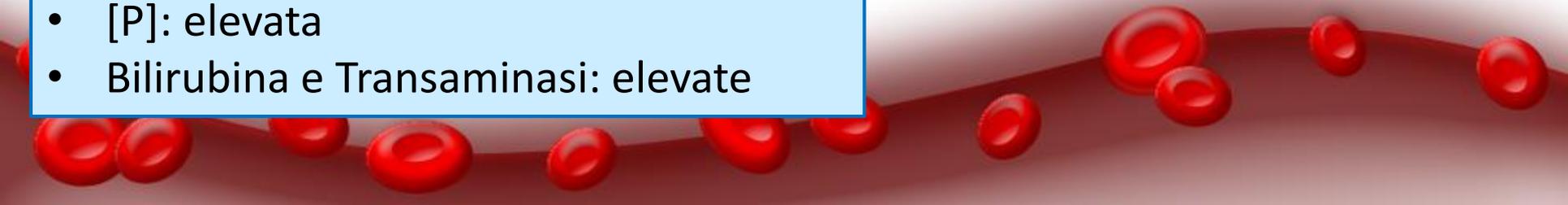
→ SEU **complemento mediata**



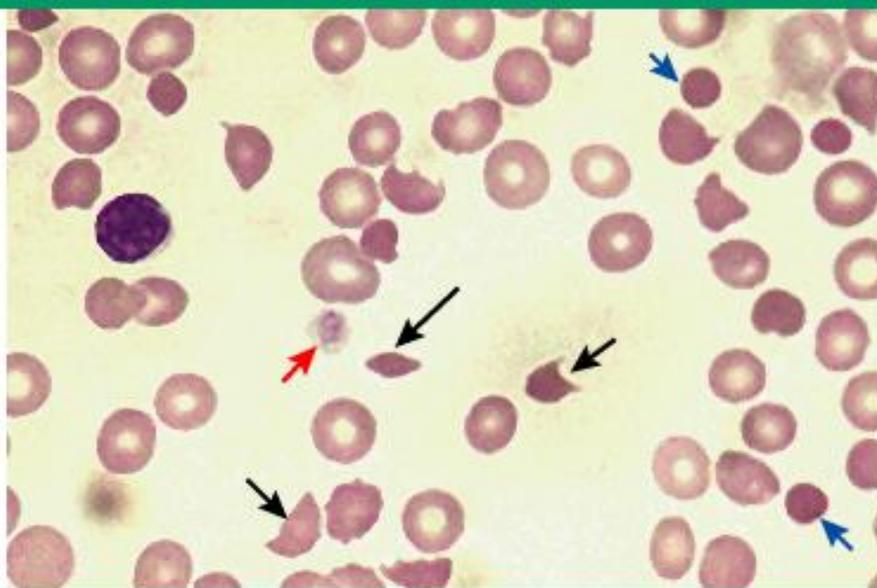
Approccio diagnostico

- Emocromo: anemia e piastrinopenia
- Striscio periferico: elementi ad elmetto e schistociti
- Test di Coombs: negativo
- Conta reticolocitaria: elevata
- PT e PTT: normali
- Prodotti di degradazione del fibrinogeno: elevati

- Azotemia e Creatinina: elevati
- LDH: elevato per l'emolisi
- [Na]: diminuita per la ritenzione idrica
- [K]: elevata per emolisi ed IRA
- [P]: elevata
- Bilirubina e Transaminasi: elevate



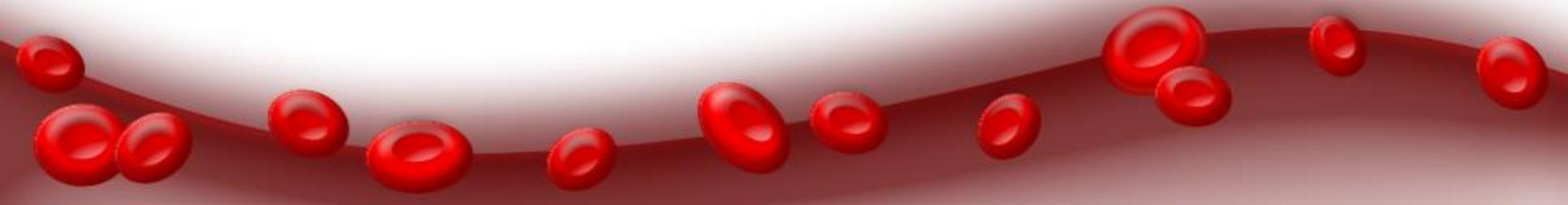
Peripheral smear in microangiopathic hemolytic anemia showing presence of schistocytes



Peripheral blood smear from a patient with a microangiopathic hemolytic anemia with marked red cell fragmentation. The smear shows multiple helmet cells (small black arrows), other fragmented red cells (large black arrow); microspherocytes are also seen (blue arrows). The platelet number is reduced; the large platelet in the center (red arrow) suggests that the thrombocytopenia is due to enhanced destruction.

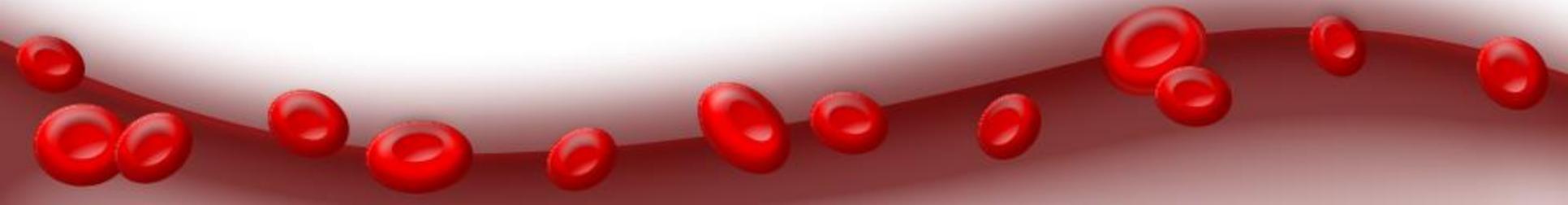
Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).

UpToDate®



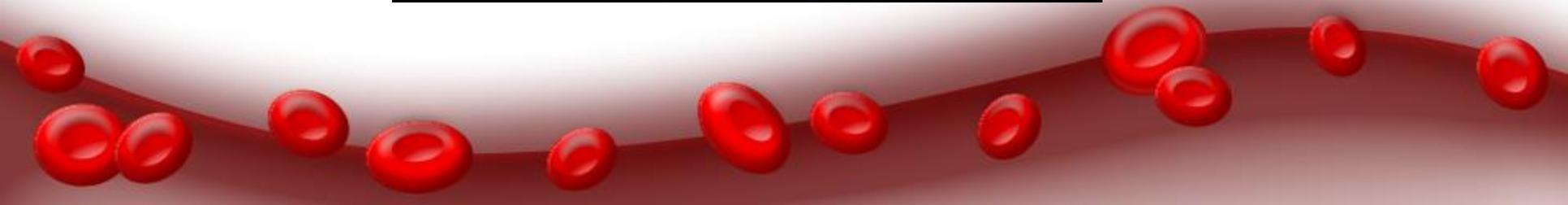
Lo stick urine positivo per microematuria, in corso di diarrea con componente emorragica, consente di escludere o sospettare (fortemente) la presenza di SEU in atto.

Non c'è SEU che non abbia almeno microematuria!!!!



CARATTERISTICHE ANATOMO PATOLOGICHE DEL DANNO RENALE

- Microangiopatia trombotica glomerulare
- Microangiopatia trombotica delle arterie
- Necrosi corticale



Terapia di supporto

Trasfusione di emazie

se Hb < 6 g/dl o HCT < 18%

Terapia di piastrine

in caso di sanguinamento importante

Somministrazione di fluidi

se vomito e diarrea

Restrizione di fluidi

In caso di oligo/anuria

Trattamento dialitico

- Segni e sintomi di uremia
- Iperazotemia (>80 mg/dl)
- Severo sovraccarico idrico
- Severe anomalie elettrolitiche
- Necessità di supporto nutrizionale in bambino con oliguria o anuria

Trattamento antipertensivo

- Diuresi forzata con furosemide
- Ca- inibitori, ACE-inibitori

Terapia specifica

Infusione di plasma o
plasma exchange



Migliori risultati nelle SEU
atipiche ed in tutte le forme con
Interessamento neurologico

Ecolizumab



La terapia antibiotica aumenta il rischio di SEU!!!

Maggiore rilascio di Tossina → maggiore penetrazione intestinale
per danno mucosa → peggioramento SEU



O. D., 19 mesi

Anamnesi familiare e perinatale negativa

Da due giorni il piccolo presenterebbe alvo diarroico (circa 6 scariche/die) con emissione di feci liquide talvolta miste a sangue e muco. Dalla sera precedente anche febbricola (T 37.8°C). Appetito discreto. Assume liquidi.

Esame obiettivo: condizioni generali buone.

Aspetto normale. Cute rosea lievemente asciutta.

Mucose di colorito roseo, ben idratate. Toni cardiaci ritmici.

MV aspro. Addome trattabile. OI nei limiti. Alvo diarroico.

Esame obiettivo neurologico nella norma.



Esami ematochimici eseguiti all'ingresso

Emocromo: GR 5.100.000/mmc Hb **12,9** g/dl HCT 38,4% MCV 75 fl
GB 29.200/mmc (N 74,9% L 15,5% M 8,9% E 0,4%) PLT **218.000**/mmc

Azotemia **33** mg/dl

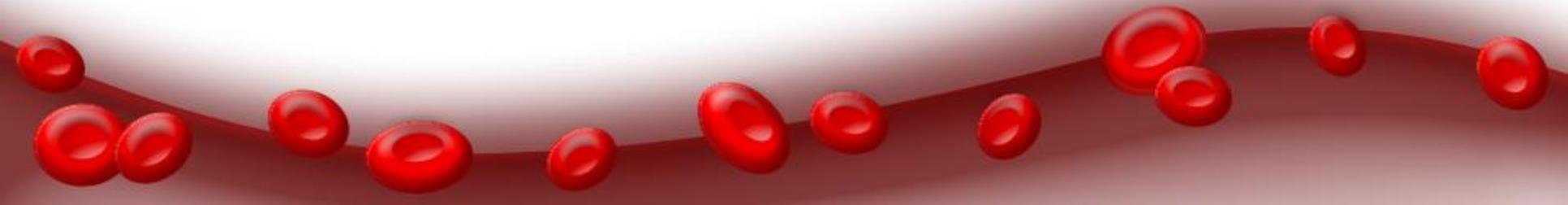
creatinina **0,30** mg/dl

PCR 62 mg/l (vn 0 - 10)

Elettroliti nella norma

Esame urine con sedimento: ph 5,5 ps 1.022 **proteine 30** mg/dl

Al sedimento: leucociti 166 **eritrociti 116**



Il giorno successivo...

Condizioni generali stabili...
persiste diarrea con sangue rosso vivo
e febbricola

Emocromo: GR 4.400.000/mmc Hb **10,4** g/dl HCT 32% MCV 73 fl
GB 23.600/mmc (N 67,5% L 16,8% M 15% E 0,1%) **PLT 57.000**/mmc

Azotemia 66 mg/dl

Creatinina 0,62 mg/dl

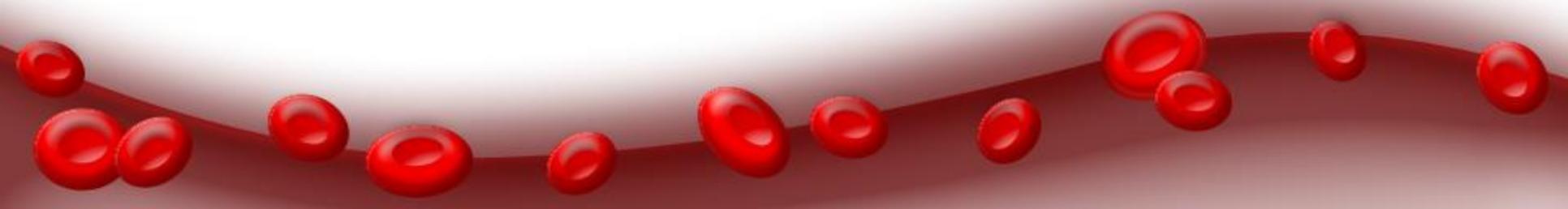
Sodio 131 mEq/l

Potassio 4,9 mEq/l

Cloro 95 mEq/l

Esame urine con sedimento: ph 5,5 ps 1.020
proteine 250 mg/dl.

Al sedimento: leucociti 22 **eritrociti 28**

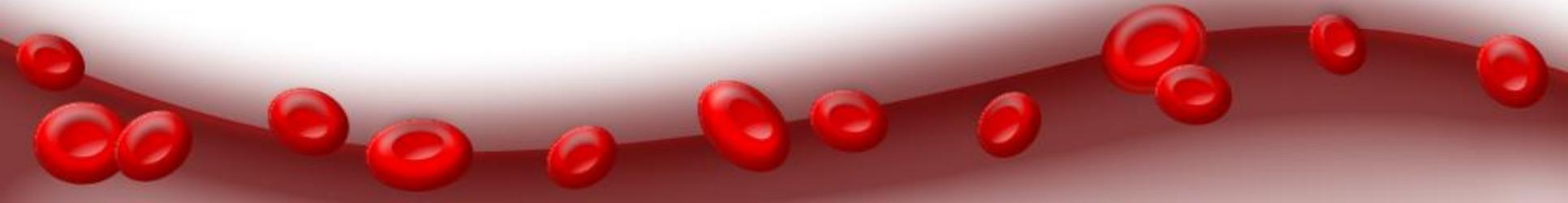


- **Anemia**
- **Piastrinopenia**
- **Alterazione funzionalità renale**



Ricerca di E.Coli nelle feci in corso...

**Si reperisce accesso venoso e si inizia infusione gluco-elettrolitica
STRETTO MONITORAGGIO CLINICO E DELLA DIURESIS**



Vengono ripetuti gli esami a poche ore di distanza

Emocromo: GR 3.700.000/mmc Hb **9,1** g/dl HCT 26,9% MCV 73 fl
GB 17.500/mmc (N 59,5% L 24,7% M 14,7% E 0,6%) PLT **21.000**/mmc

Azotemia **78** mg/dl
Creatinina **1,1** mg/dl
Bilirubina totale **1,29** mg/dl
Sodio **134** mEq/l
Potassio 3,7 mEq/l
Cloro **94** mEq/l
LDH **3.516**

Si esegue infusione di plasma

Ricerca E. Coli enteroemorragico

↓
Positivo per EHEC

Coprocoltura
Ricerca
F
EHEC O111

↓
NEGATIVI



A distanza di poche ore ripete prelievo ed EGA che mostra **Hb 8,9 g/dl Na 132 mmol/l Cl 95 mmol/l** restanti parametri nella norma.

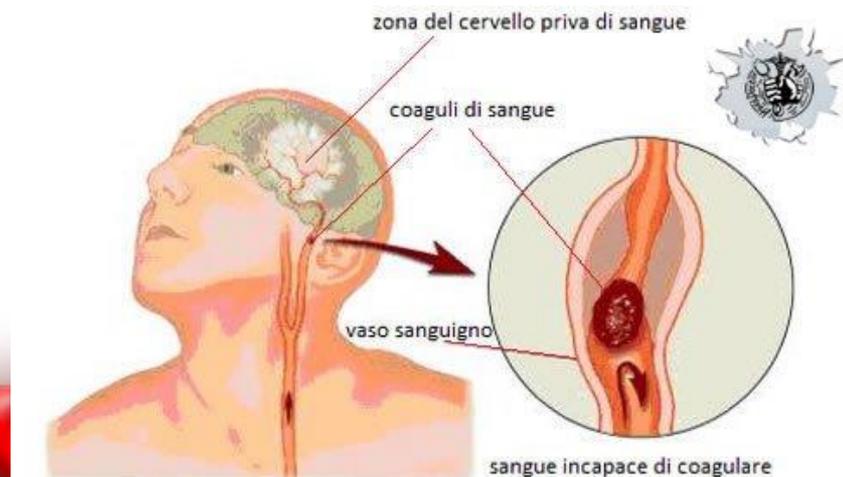
Esame urine: **proteine 300**, al sedimento leucociti 43 **eritrociti 198**

Mentre si attende l'esito degli esami i genitori riferiscono un episodio caratterizzato da deviazione dei globi oculari verso l'alto senza apparente perdita di coscienza della durata di pochi secondi a risoluzione spontanea seguito da torpore marcato.

SI ORGANIZZA TRASFERIMENTO A MESSINA PER ESEGUIRE MONITORAGGIO RENALE ED EVENTUALE DIALISI...

GIUNTO A MESSINA IL PICCOLO PRESENTA NUOVO EPISODIO CRITICO...

ESEGUITA RMN ENCEFALO SI RISCONTRA STROKE A CUI E' SEGUITA EMIPLEGIA RESIDUA

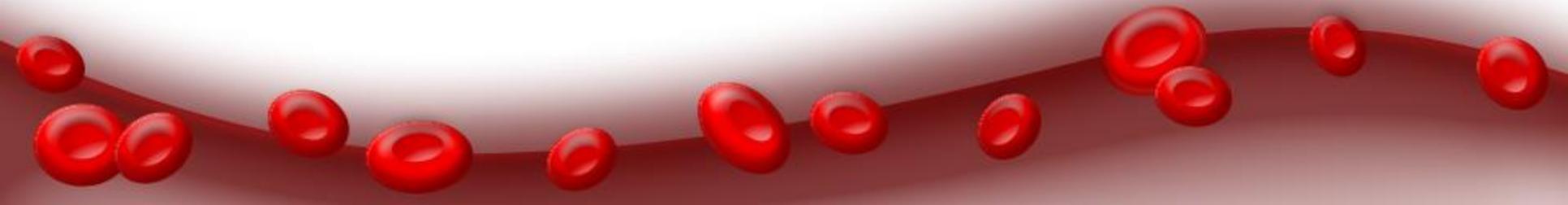


Z. A., 5 mesi

Anamnesi familiare e perinatale negativa

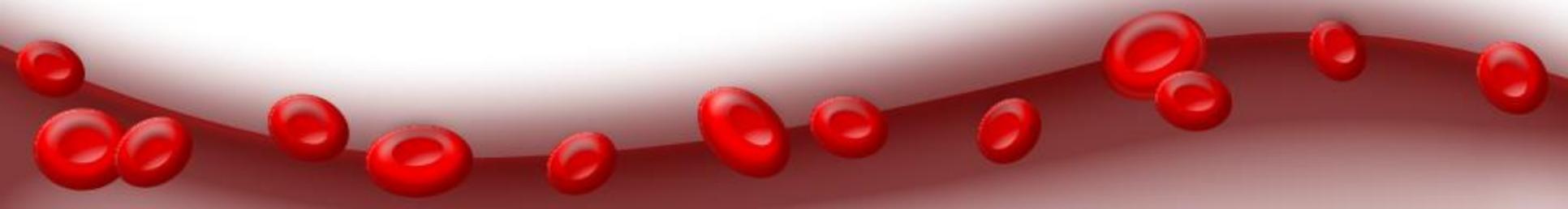
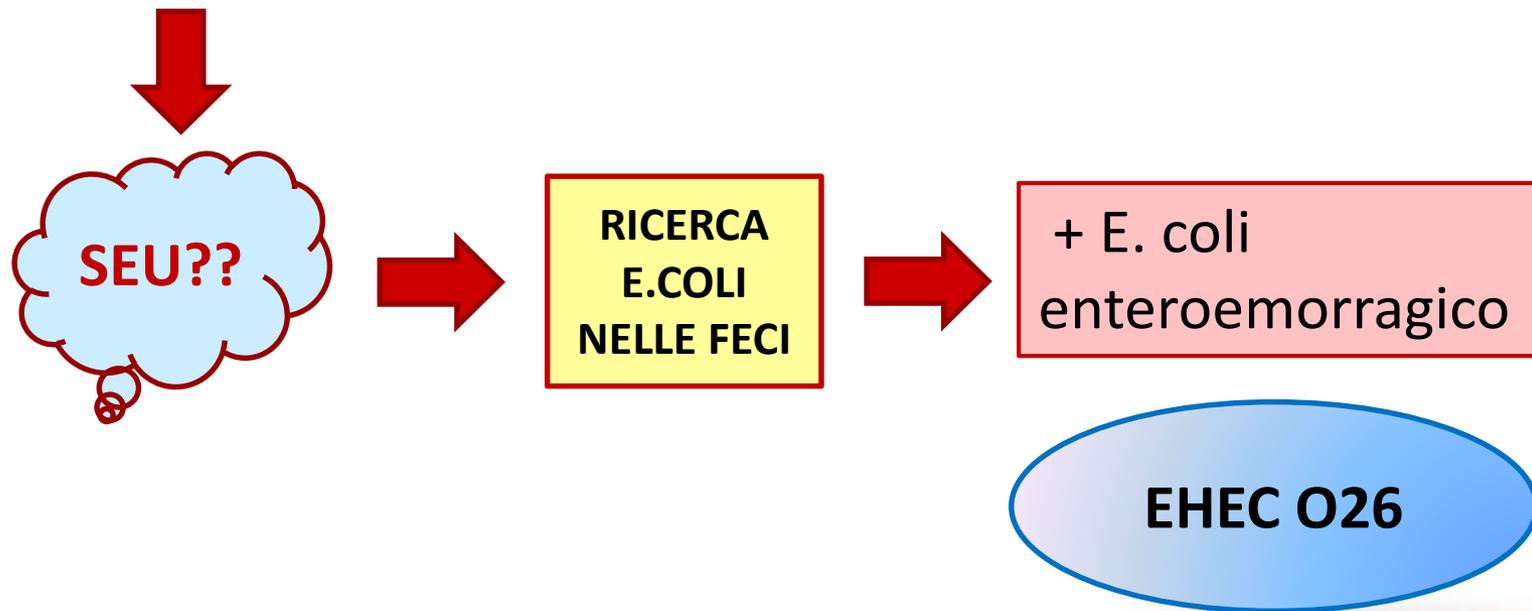
Giunge alla nostra osservazione per diarrea con tracce ematiche da tre giorni e rifiuto dell'alimentazione.

Esame obiettivo: condizioni generali discrete.
Aspetto sofferente. Cute e mucose asciutte di colorito pallido.
Toni cardiaci ritmici. MV normotrasnesso.
Addome trattabile. OI nei limiti. Alvo diarroico.
Esame obiettivo neurologico nella norma.



Si eseguono prelievi ematici, si pone in infusione e si inizia monitoraggio della diuresi e controlli pressori.

Gli esami ematochimici mostrano anemia lieve, piastrinopenia ed iperazotemia.



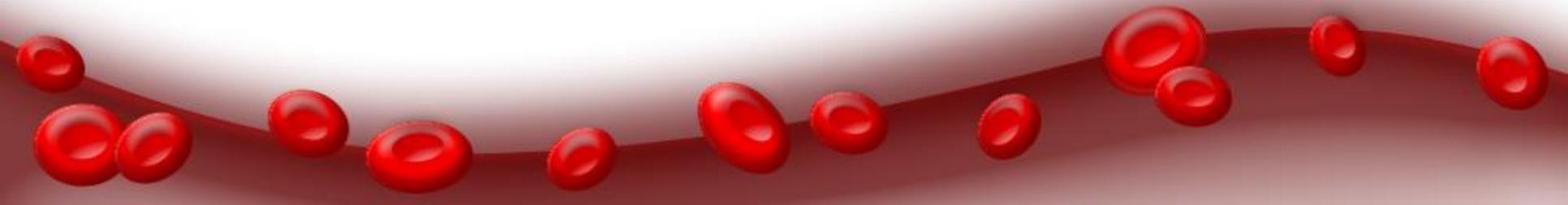
Nei giorni successivi si assiste a persistenza della diarrea con comparsa di lievi edemi al volto, agli arti ed in regione scrotale.

In 3° giornata riscontro di Hb 4,7



Trasfusione di emazie

Progressivo miglioramento delle condizioni cliniche, dell'assetto ematologico e della funzionalità renale con scomparsa di edemi.

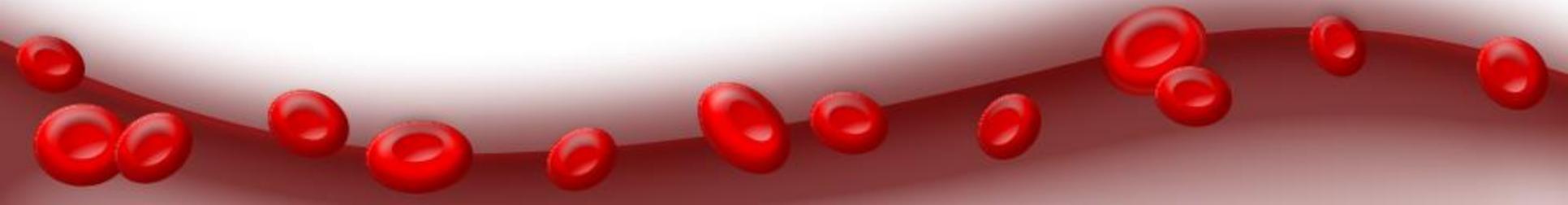


F. Z., 21 mesi

Anamnesi familiare e perinatale negativa

Da due giorni diarrea e vomito.
La sera precedente comparsa di sangue nelle feci.

Esame obiettivo: condizioni generali buone.
Cute e mucose asciutte di colorito roseo.
Toni cardiaci ritmici. MV normotrasnesso.
Addome trattabile. Fegato all'arco costale, milza nei limiti.
Alvo diarroico. Piccole fissurazioni in sede perianale.
Esame obiettivo neurologico nella norma.



Esami ematochimici eseguiti all'ingresso

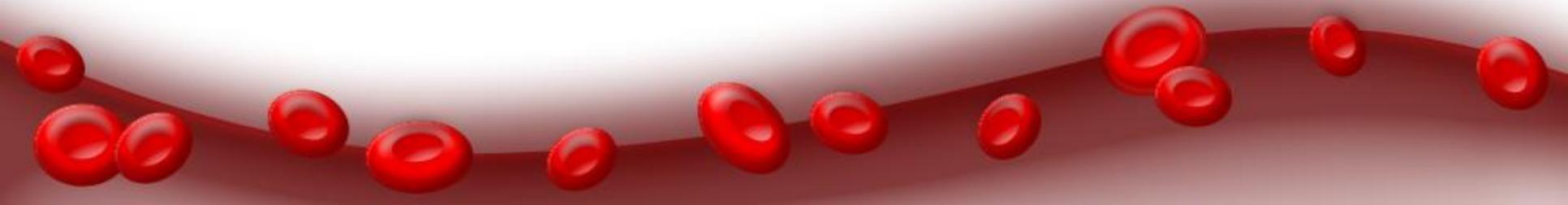
Emocromo: GR 4.920.000/mmc Hb **13** g/dl HCT 38,3% MCV 78 fl
GB 14.600/mmc (N 59,5% L 30,7% M 9% E 0,6%) PLT **337.000**/mmc

creatinina 0,1 mg/dl

Sodiemia **133** mEq/l

PCR 3,5 mg/l (vn 0 - 10)

Coprocoltura e ricerca virus nelle feci negativa



Il giorno successivo le condizioni generali appaiono invariate, persiste diarrea con tracce ematiche ed inappetenza. Continua idratazione ev

Due giorni dopo il ricovero riscontro di subittero sclerale. Si eseguono esami ematochimici in urgenza

Azotemia 38 mg/dl

Creatinina 0,3 mg/dl

Albumina **3,3** g/dl

Bilirubina totale **7,6** mg/dl **indiretta** **7,1**

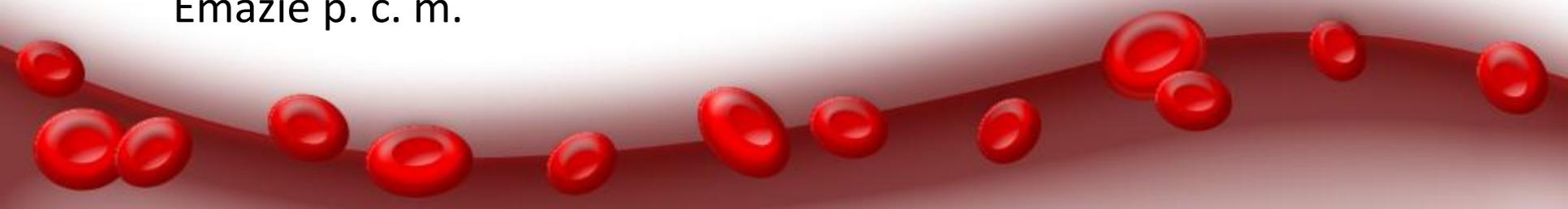
Sodio **132** mEq/l

Potassio 3,6 mEq/l

Cloro 99 mEq/l

Esame urine con sedimento: proteine 100 al sedimento 5 – 10

Emazie p. c. m.



Riscontrata l'iperbilirubinemia prevalentemente indiretta...

Emocromo: GR 4.270.000/mmc Hb **11,2** g/dl HCT 32,2% MCV 75 fl
GB 13.900/mmc (N 53,4% L 28,8% M 17,4% E 0,1%) PLT **37.000**/mmc
Striscio di sangue periferico: presenza di alcuni **schistociti**

LDH: **3.806** U/L

PCR 47,3 mg/l (vn 0 - 10)

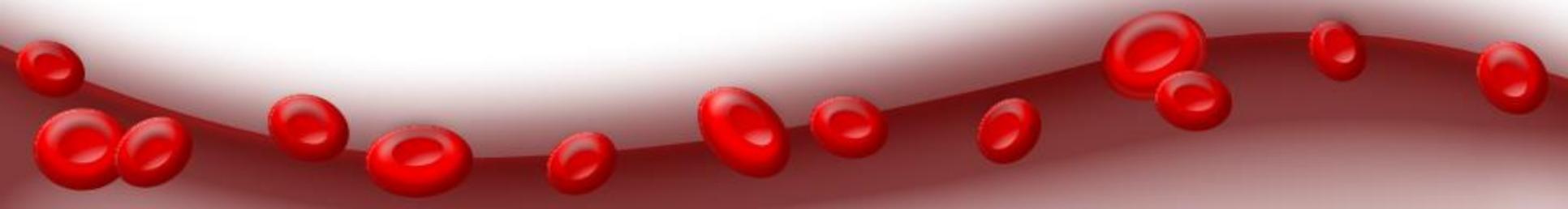
G6PD: normale

EHEC O111

Ricerca E. Coli enteroemorragico



Positivo per EHEC

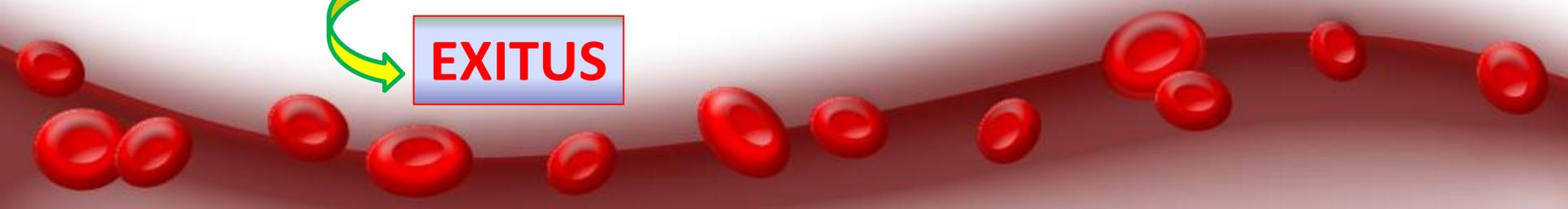


La piccola viene trasferita c/o l'U.O. di Nefrologia Pediatrica dell'AOU Policlinico di Messina...progressivo peggioramento della funzionalità renale



Dopo un iniziale miglioramento clinico nuova crisi emolitica cui fa seguito arresto cardiaco con decadimento delle condizioni generali e trasferimento in UTIP
Trombosi multiple periferiche e centrali, scompenso cardiaco

Infusione di plasma, trasfusione di emazie, gamma-globuline, Ecolizumab



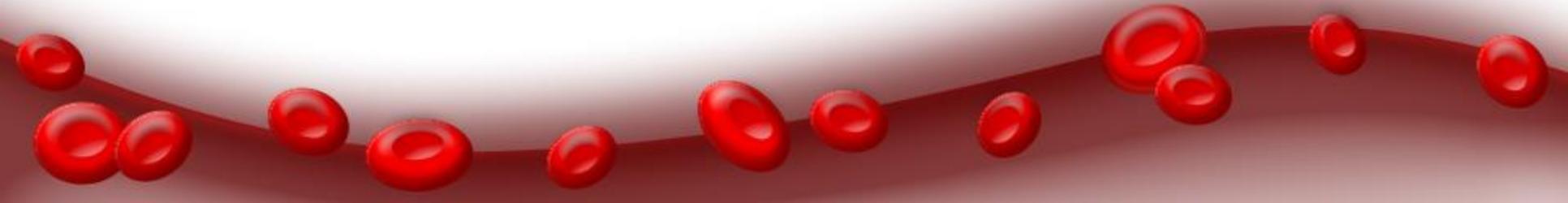
Conclusioni

La SEU è una patologia rara ma presente con esito non sempre benigno...

in presenza di diarrea muco-ematica utile eseguire un **prelievo ematico** ed un **esame urine** per poter intervenire in maniera tempestiva in un centro specializzato.

Nella nostra casistica l'andamento clinico più grave appare correlato all'infezione da sierogrupo EHEC O-111 generalmente riportato come uno dei meno frequenti.

Tale osservazione andrebbe confermata su più ampie casistiche.



Grazie per l'attenzione!

