

III CONGRESSO NAZIONALE ANEU

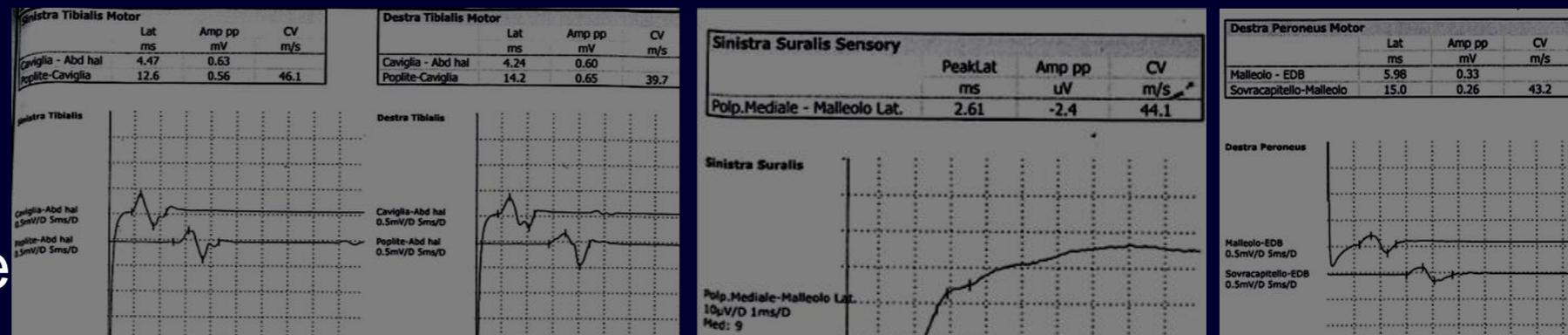
Quadri clinici di esordio inusuale
di una sindrome emolitico uremica

Dott. P. Cerrato - Dott. G. Bosco
Stroke Unit
Città della Salute e della Scienza

C.L. donna di 64 aa
 nulla di significativo in APR eccetto lombalgia cronica
 Maggio 2017 ricovero presso Neurologia per dolore urente AAll.
 EON: ndr eccetto ROT deboli AASS, deboli rotulei assenti achillei

STUDIO ENG

PNP sensori motoria a
 carattere misto
 prevalentemente assonale



RMN COLONNA IN TOTO CON MDC di norma

SCREENING IMMUNOREUMATOLOGICO

compresi Ab antigangliosidi, crioglobuline,
 di norma ad eccezione di lieve riduzione
 C3

ESAME LIQUOR

Di norma (2 cell/ul, proteinorrachia 43 mg/dl,
 glicorrachia 72 mg/dl)

Nelle settimane successive peggioramento del quadro neurologico con grave difficoltà nella deambulazione per ipostenia AASS e parestesie ai 4 arti.
nuovo ricovero

Ripetizione elettromiografia

Grave PNP sensori motoria ad impronta prevalentemente assonale con iniziali segni di denervazione con danno lunghezza dipendente.



Ripetizione liquor

Dissociazione albumino citologica (4 cell/ul, proteinorrachia 96)

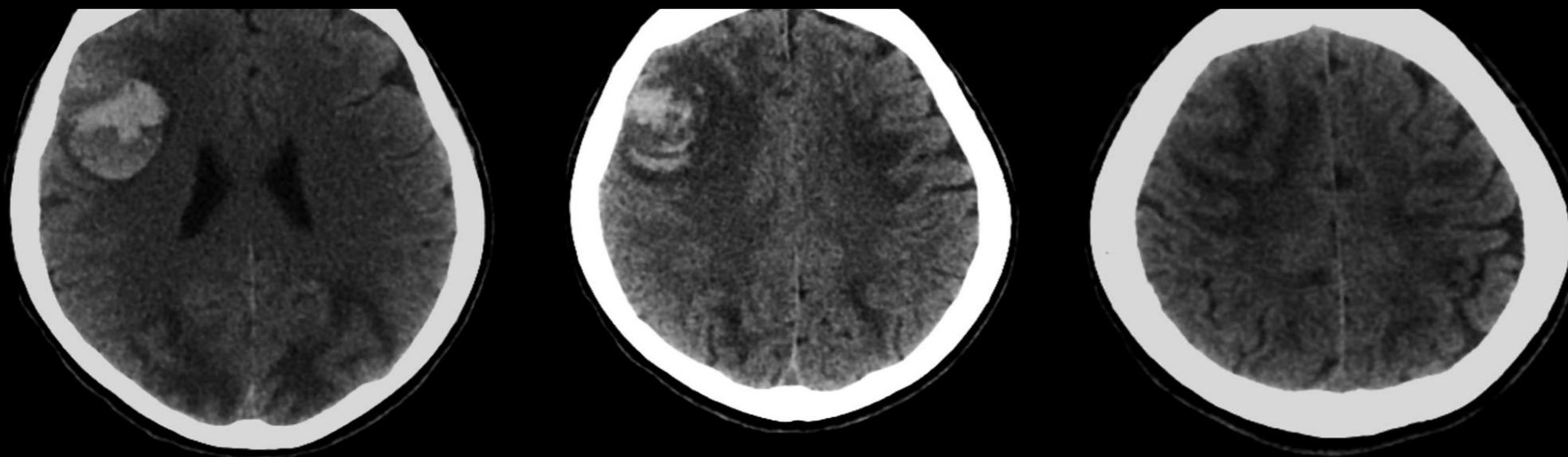
Verosimile neuropatia assonale motoria acuta
(AMAN)

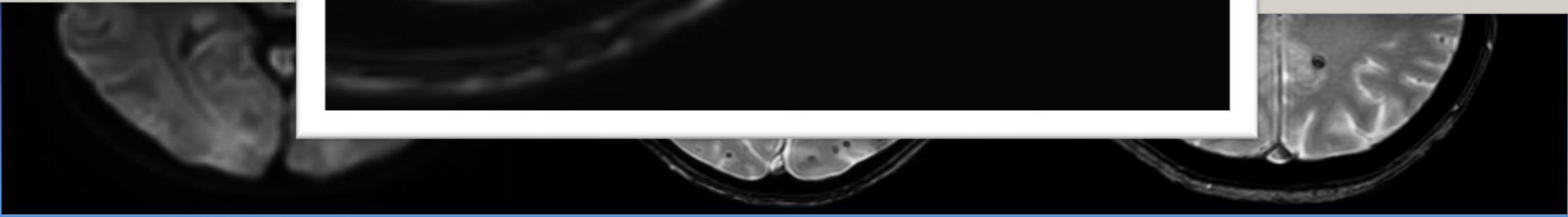
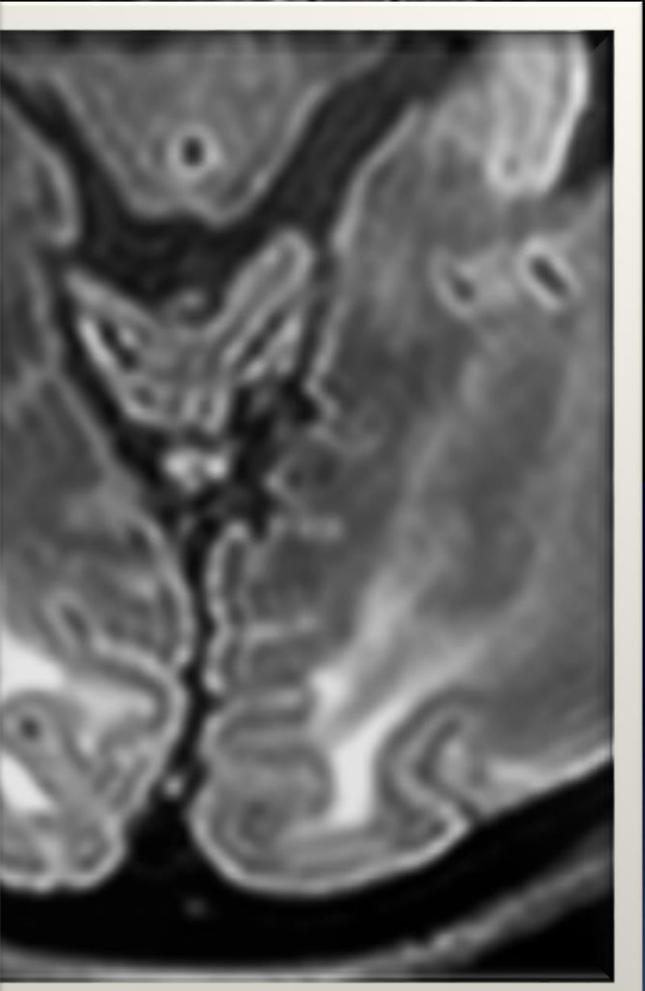
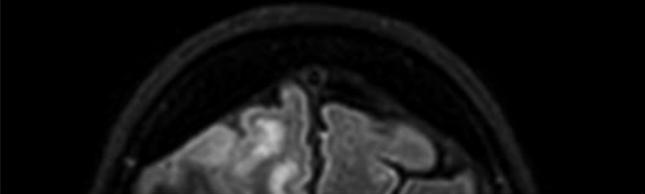
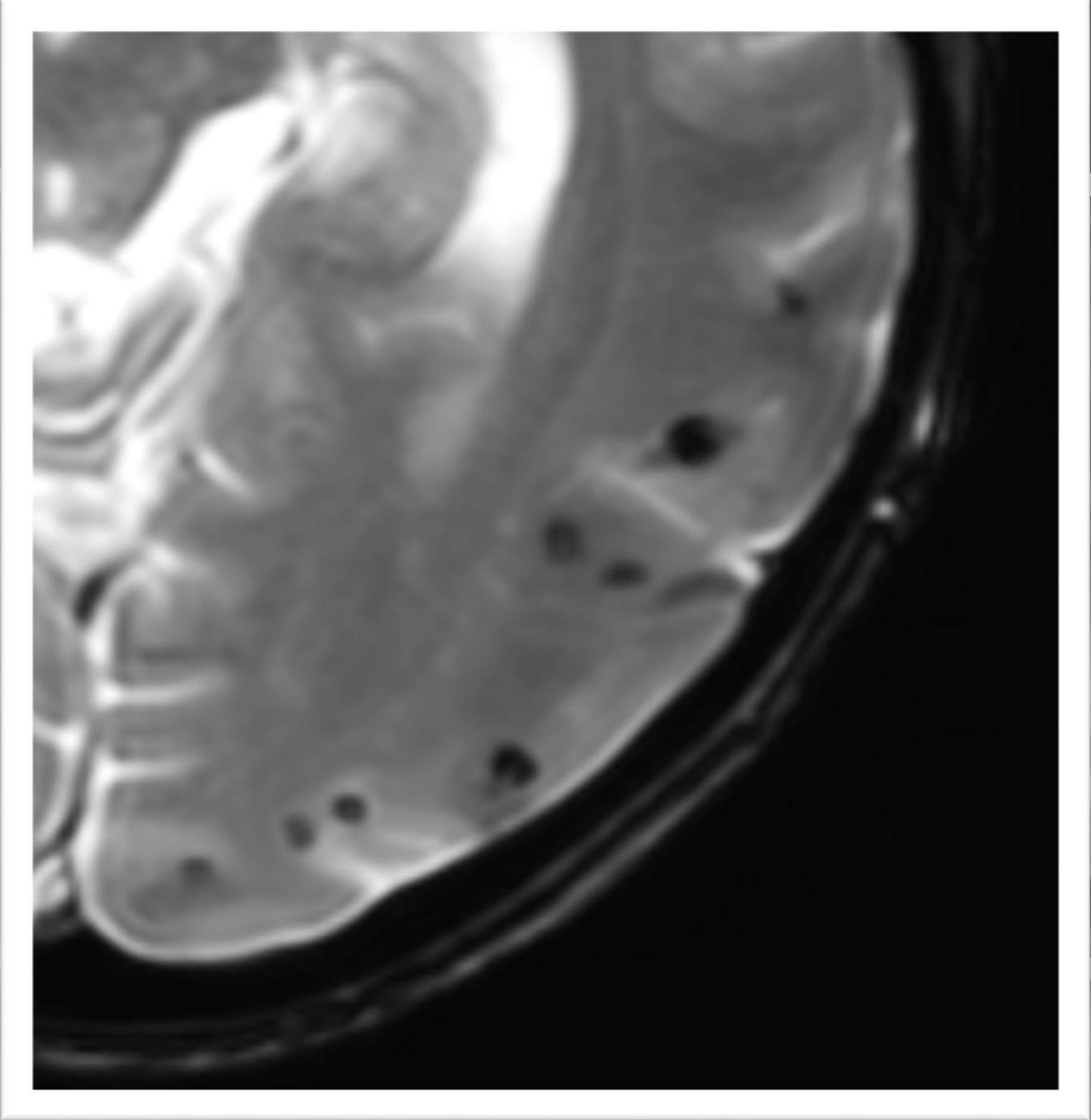
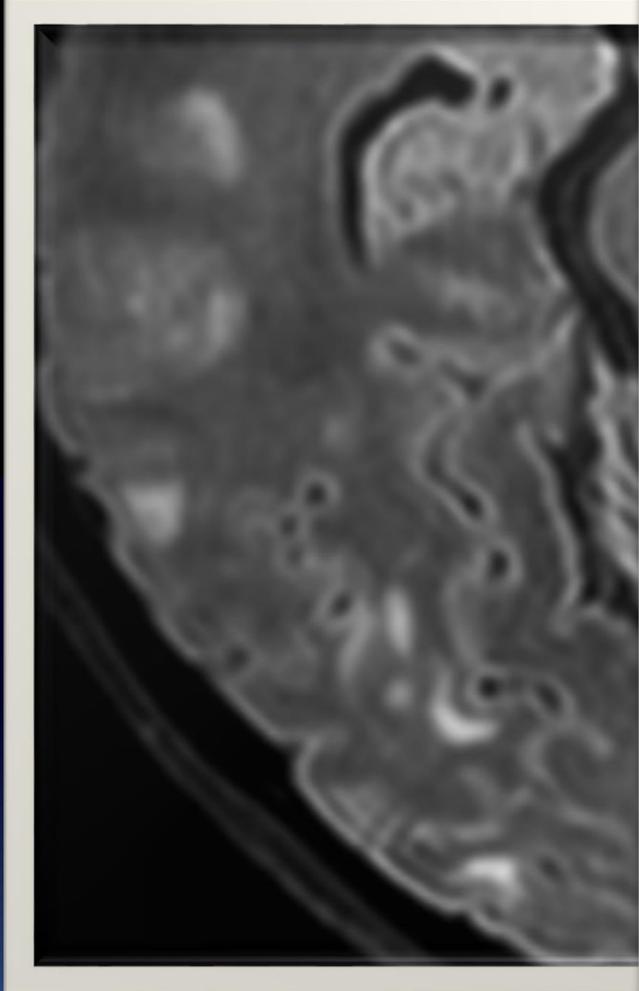
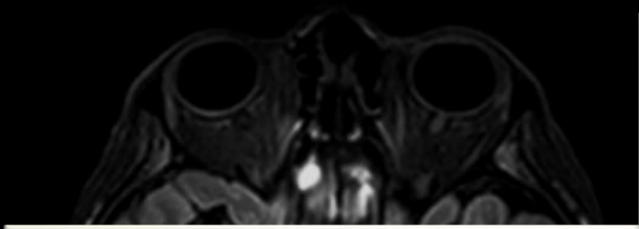
Inizio terapia con plasmaferesi

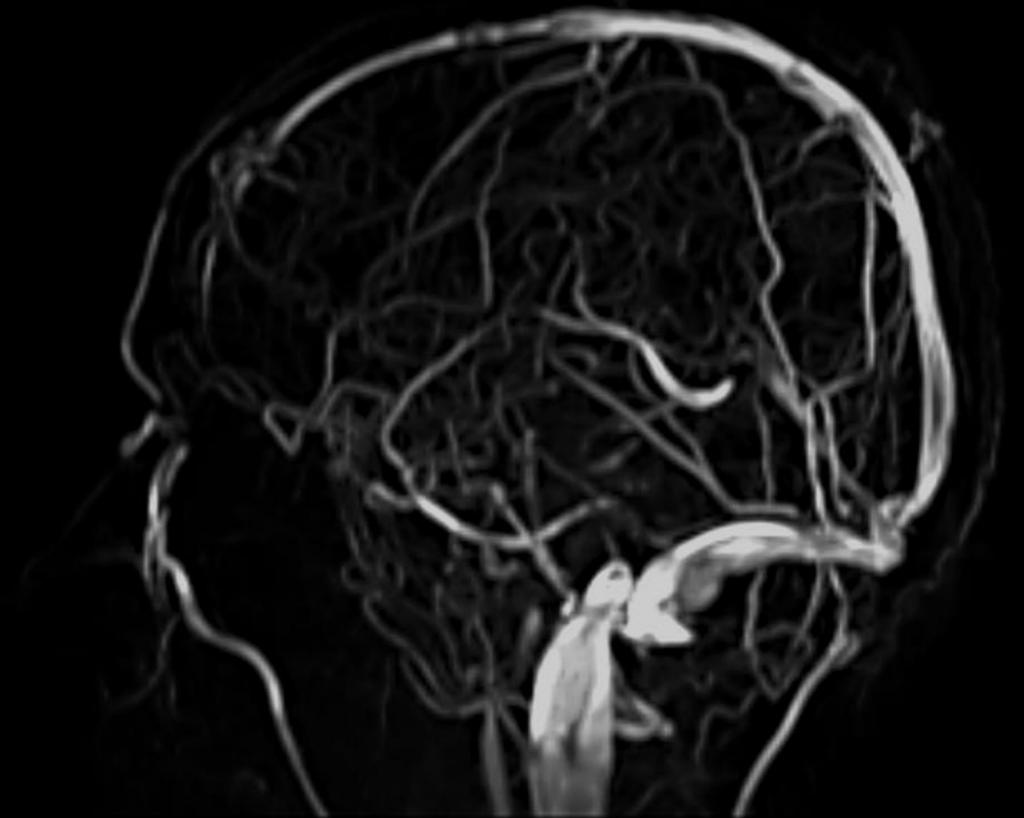
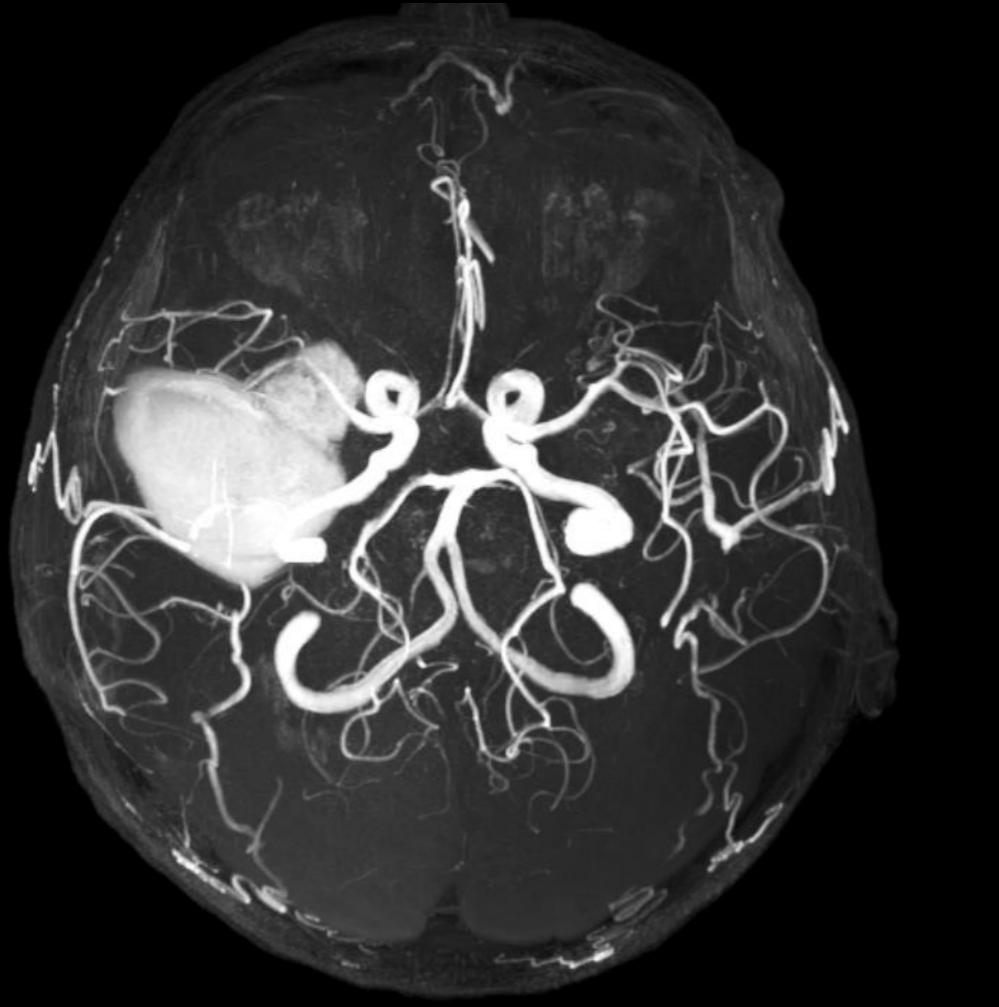
III giornata PEX comparsa di cefalea deficit stenico emisoma sinistro
Agli ematochimici aumento lieve incremento della creatinina (1,5
mg/dl; Hb 10.3, PLTS 120000).



Angio TC negativa per malformazioni vascolari
TC post mdc no impregnazioni patologiche







Nei giorni successivi progressivo peggioramento del quadro clinico

- **IRA** (crea 4,6 mg/dl proteinuria e microematuria) quadro anasarcativo
- **Anemia emolitica** (Hb 7.8 LDH 942 U/I/L, riduzione aptoglobina)
- **Piastrinopenia** (PLTS 80000)
- **Striscio angue:** 4% schistociti
- **Ulteriore riduzione C3**
- BOM: di norma (riduzione serie rossa)
- Test COOMBS diretto e indiretto: negativi
- Markers oncologici: neg (lieve incremento NSE), QPE nn
- Markers infettivi: neg (compresi malaria, HCV, HIV quantiferon)

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Sindrome paraneoplastica

TC total body e markers: neg

Porpora trombotica
trombocitopenica

ADAMTS 13: di norma

Crioglobulinemia essenziale

Dosaggio crioglobuline: neg.

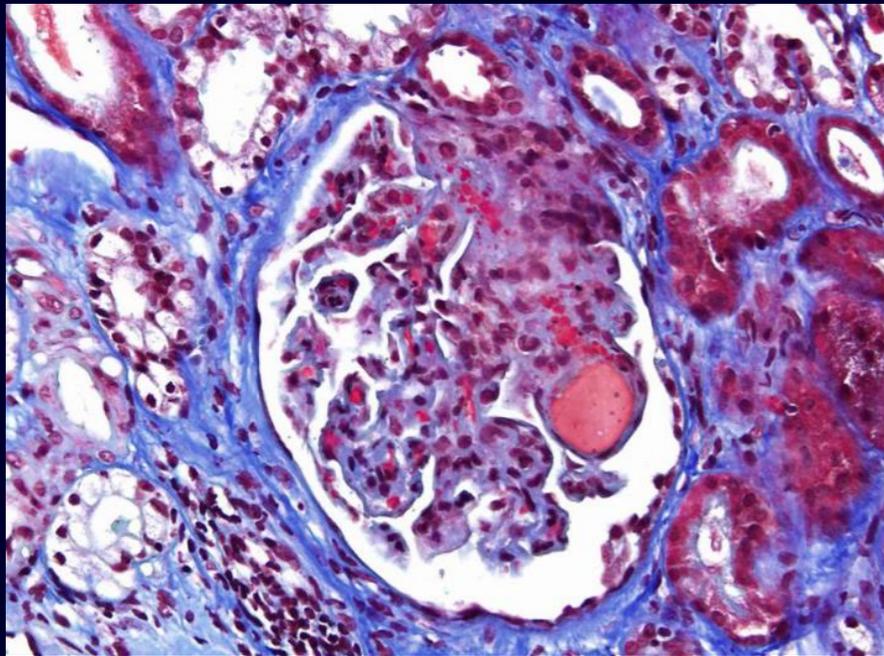
POEMS

QPE e BOM di norma

SEU tipica

Stx: neg.

Sospetta sindrome emolitico uremica atipica



BIOPSIA RENALE

membrane basali diffusamente ispessite e collassate con estesi tratti di duplicazione. Alcuni vasi con lume occluso per edema e materiale collagene.

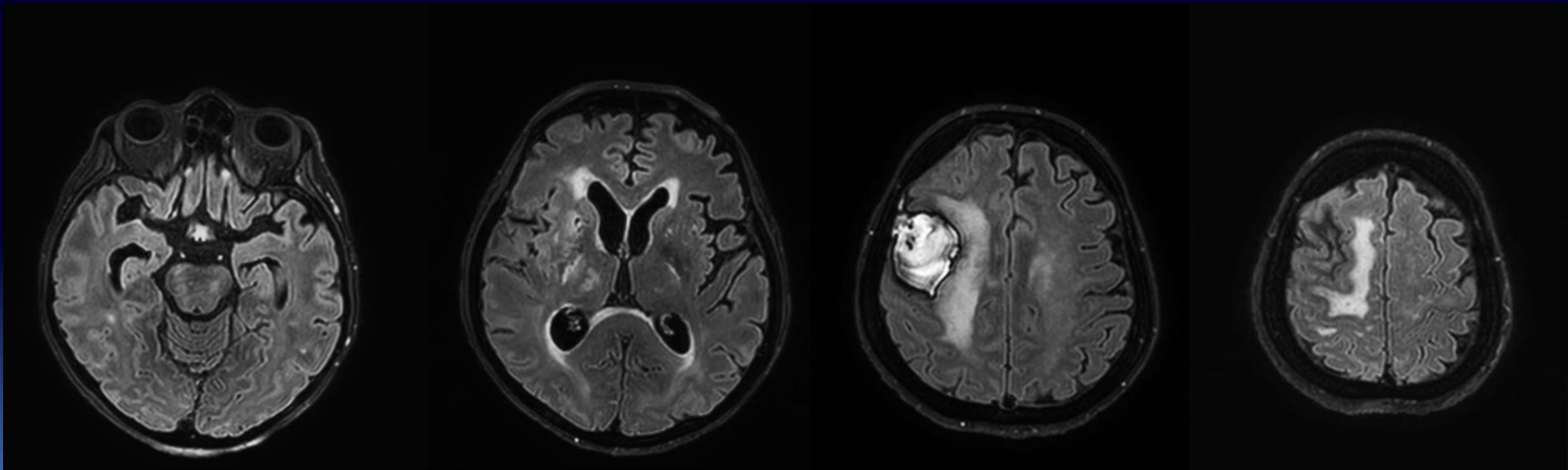
AVVIO TERAPIA CON ECULIZUMAB
(Ab monoclonale con alta affinità C5)

Lenta graduale ripresa della della funzionalita' renale (libera da dialisi dalla IV infusione)

Graduale aumento conta piastrinica e spegnimento dell'emolisi

Progressivo alleggerimento della terapia antipertensiva

Graduale aumento del C3.

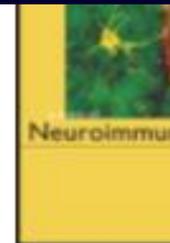


AMAN all'esordio trigger della SEUa o manifestazione neurologica di complementopatia latente?



Journal of Neuroimmunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneuroim



Complement regulatory proteins (CD46, 55 and 59) expressed on Schwann cells: Immune targets in demyelinating neuropathies?

Kazuki Miyaji ^a, Friedemann Paul ^{b,c}, Nortina Shahrizaila ^d, Thirugnanam Umapathi ^e, Nobuhiro Yuki ^{a,f,*}

CASO n. 2

A.G bambino di 3 anni
APR: nulla di significativo

Ricovero in pediatria per diarrea muco-emorragica (5 evacuazioni/die)

ID: invaginazione intestinale
(US addome negativa)

Ematochimici all'ingresso:

Hb 13.8 g/dL

Plt 421 *10³/uL

Crea 0.38 mg/dL

Seconda giornata di ricovero

Hb 11.5 g/dL

Plt 199*10³/uL

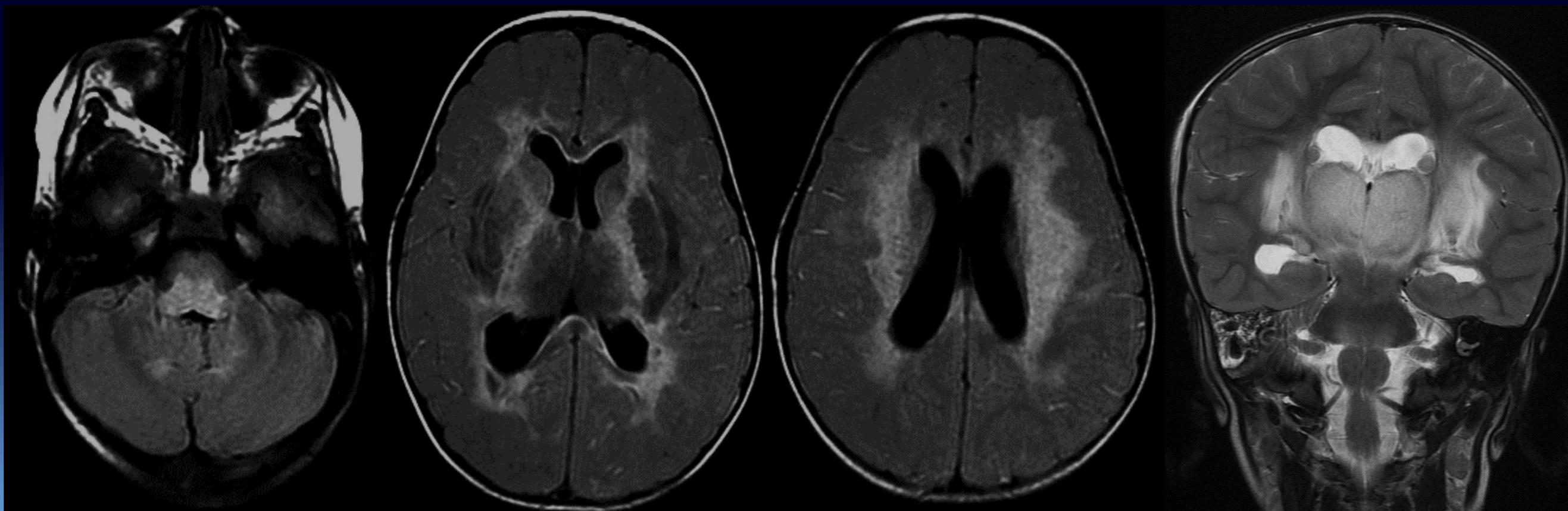
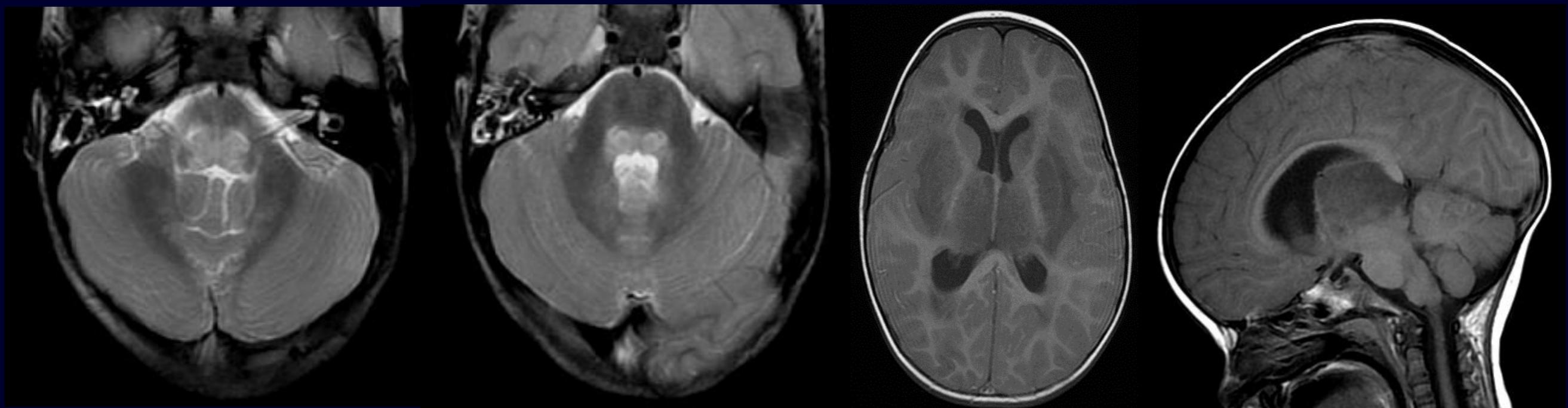
Crea 0.55 mg/dL (1 mg/dl nel pomeriggio)

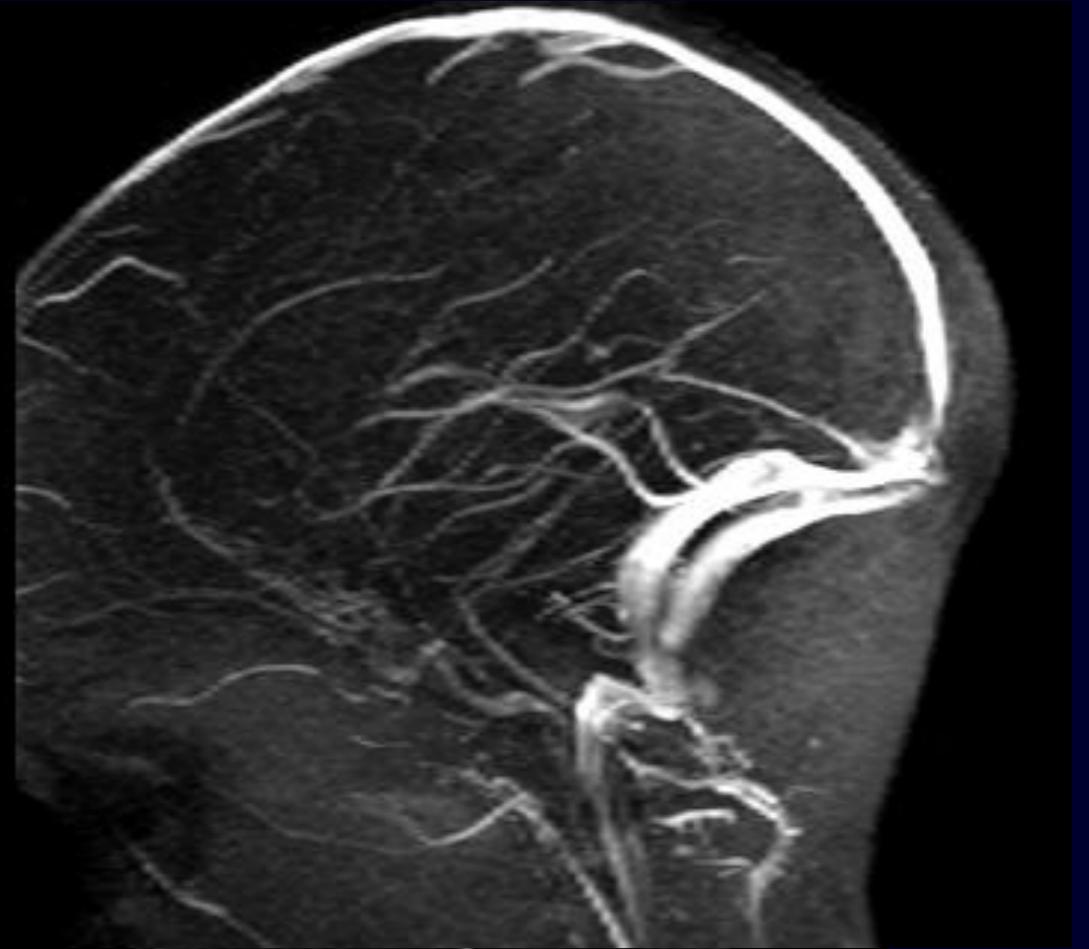
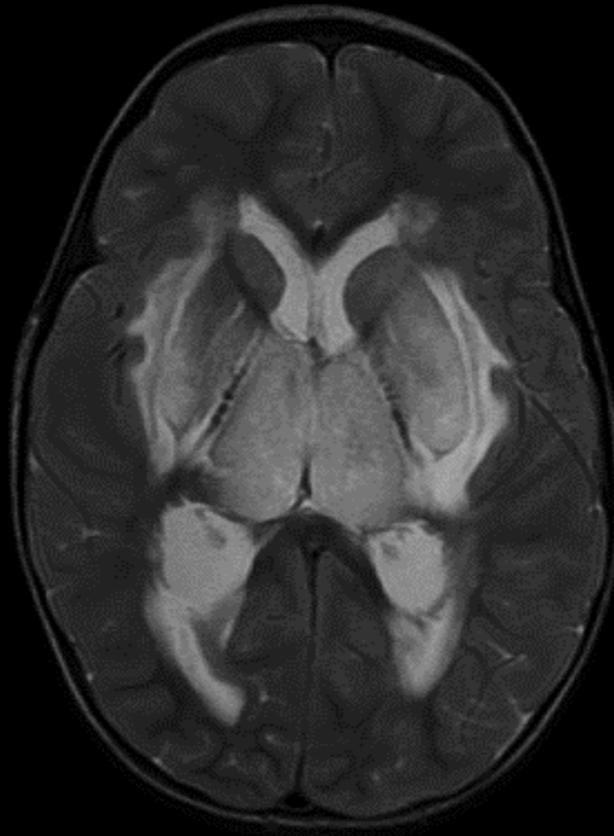
LDH 3241 U/L

IV giornata di ricovero comparsa di progressivo rallentamento ideomotorio con riduzione dello stato di vigilanza e successiva crisi generalizzata tonico-clonica.

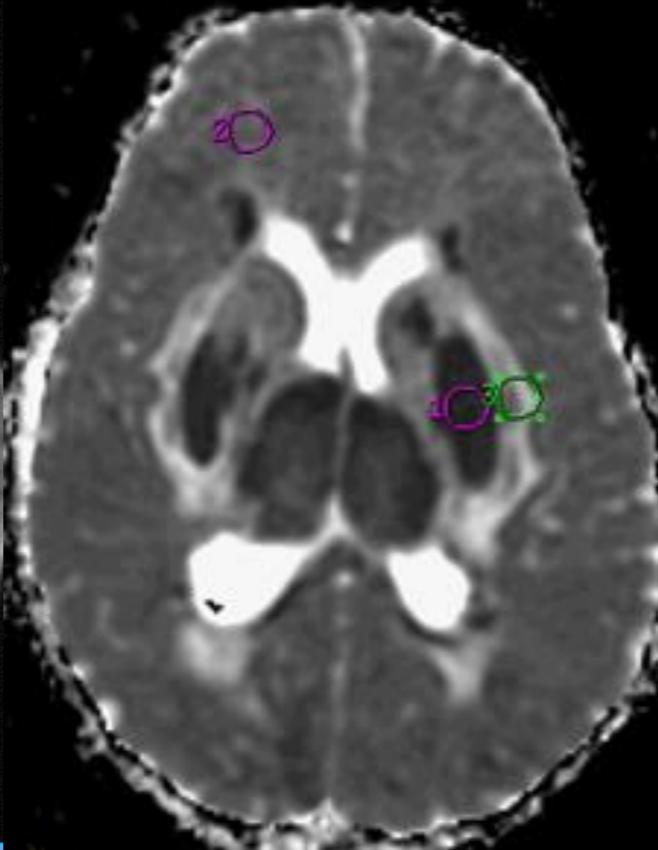
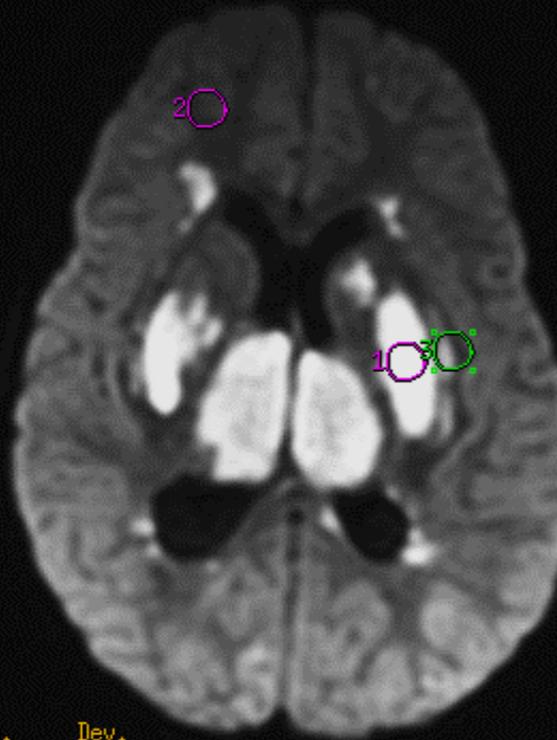


- Obliterazione delle cisterne della base
- Erniazione uncus e tonsille cerebellari
- Appiattamento dei solchi





NUM: 61119899



ROI	mm ²	Avg.	Dev.
1	65	1562.4	76.221
2	59	443.46	52.590
3	62	738.79	215.00

Ricerca STEC positiva nelle feci
Isolamento da coprocoltura E.Coli O157



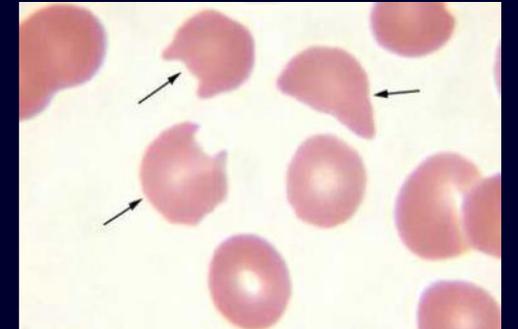
Sindrome emolitico uremica tipica

Terapia di supporto
Emodialisi
Terapia antiedemigena
Terapia antiepilettica

SINDROME EMOLITICO UREMICA (SEU)

Microangiopatia trombotica caratterizzata da:

- ANEMIA**
- Hb < 8
 - test di Coombs neg.
 - schistocitosi
 - emolisi intravascolare con ↑ LDH ↓ aptoglobina



INSUFFICIENZA RENALE

- rigonfiamento cellule endoteliali con distacco membrana basale
- trombi di fibrina e PLTS
- microangiopatia trombotica glomerulare

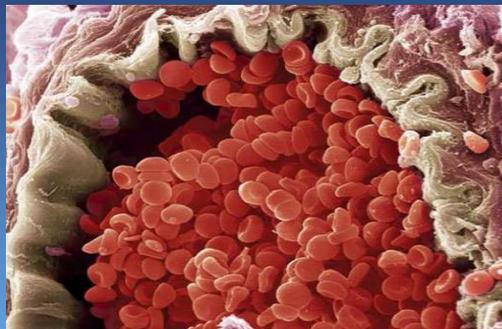
PIASTRINOPENIA DA CONSUMO



CLASSIFICAZIONE SEU

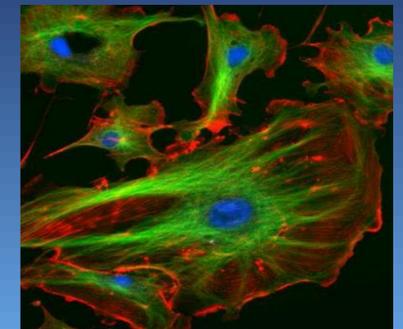
SEU TIPICA

Più comune
indotta dalla tossina Shiga (Stx)
secretata da ceppi E. Coli
Anamnesi positiva per diarrea emorragica
Morte o ESDR nel 12%
Non recidiva



SEU ATIPICA

Più rara
Indotta da eccessiva attivazione
via alternativa del complemento
Scatenata da farmaci, stress
infezioni, patologie disimmuni
ESRD nel 50% dei casi
Elevata mortalità
Recidive frequenti



La cellula endoteliale è il target
nella patogenesi di tutti i tipi di
SEU

SEU TIPICA FISIOPATOLOGIA

E. Coli Stx

Distruzione orletto
danno citotossico

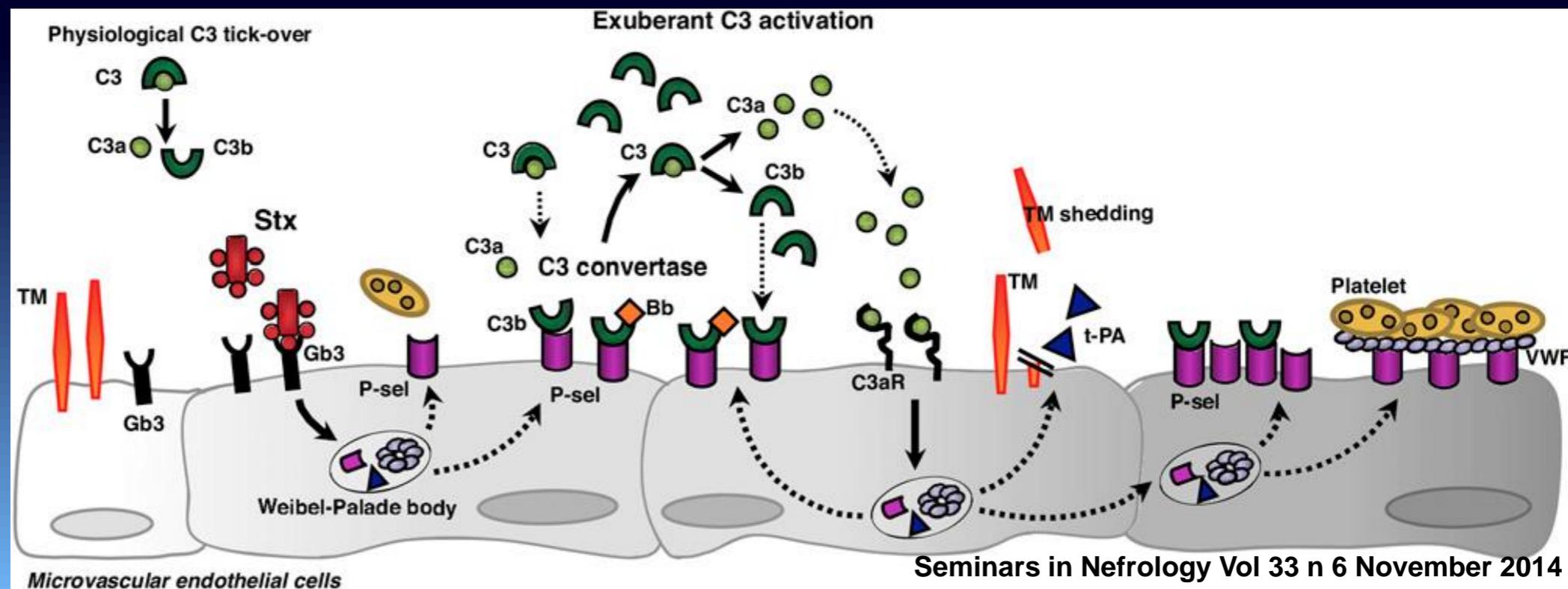
Penetrazione
sistemica della
Stx

Legame ai R
cellule endoteliali
Gb3

Inibizione
sintesi proteica
morte cellulare

rilascio sostanze
vasoattive
aggregazione PLTS

Manifestazioni neurologiche nel 20%
(convulsioni coma deficit focali)
Mortalità del 5%
Ricerca di STEC
Terapia di supporto, discusso l'utilizzo di
terapia antibiotica
Casi con coinvolgimento SNC indicata
PEX



QUADRI NEURORADIOLOGICI SEU TIPICA

iperintensità T2/FLAIR gangli della base
talami e del ponte.

ristrette in DWI e ADC

Frequenti microanguinamenti

Azione diretta Stx su cellule
SNC disfunzione endoteliale

Marc Steinborn
Steffen Leiz
Klaus Rüdiger
Martin Griebel
Thomas Harder
Helmut Hahn

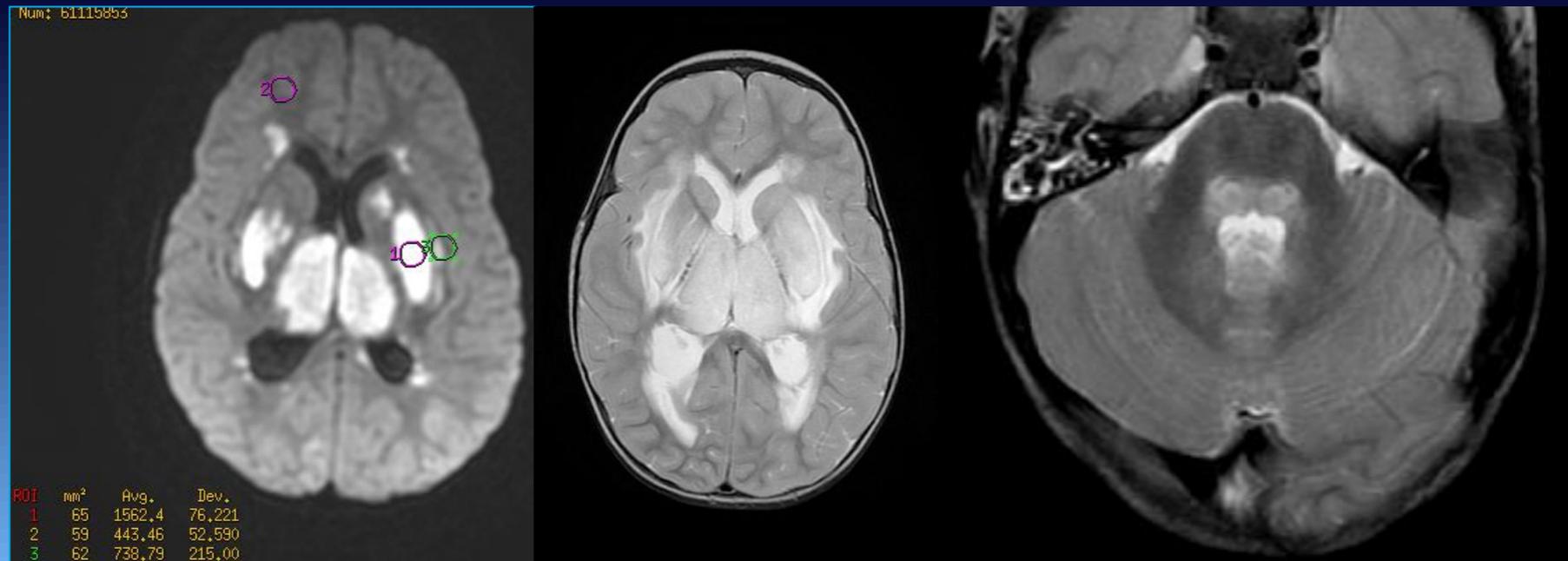
**CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome
with central nervous system involvement:
distribution of lesions and prognostic
value of imaging findings**

**Cerebral Magnetic Resonance Imaging Findings in Adults with
Haemolytic Uraemic Syndrome Following an Infection with
Escherichia coli, Subtype O104:H4**

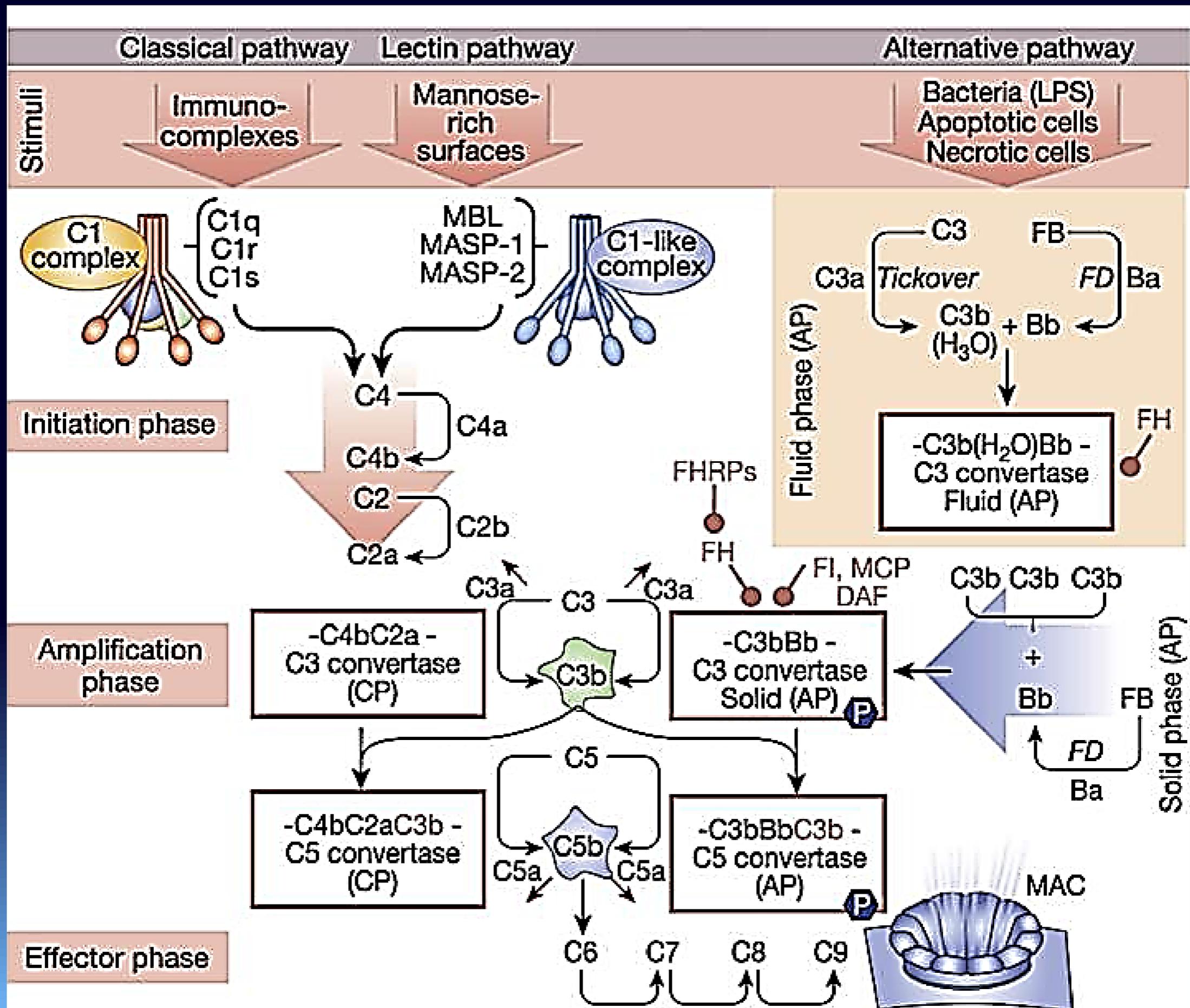
U. Löbel · B. Eckert · O. Simova · M. Meier-Cillien ·
S. Kluge · C. Gerloff · J. Röther · T. Magnus · J. Fiehler

NEURO

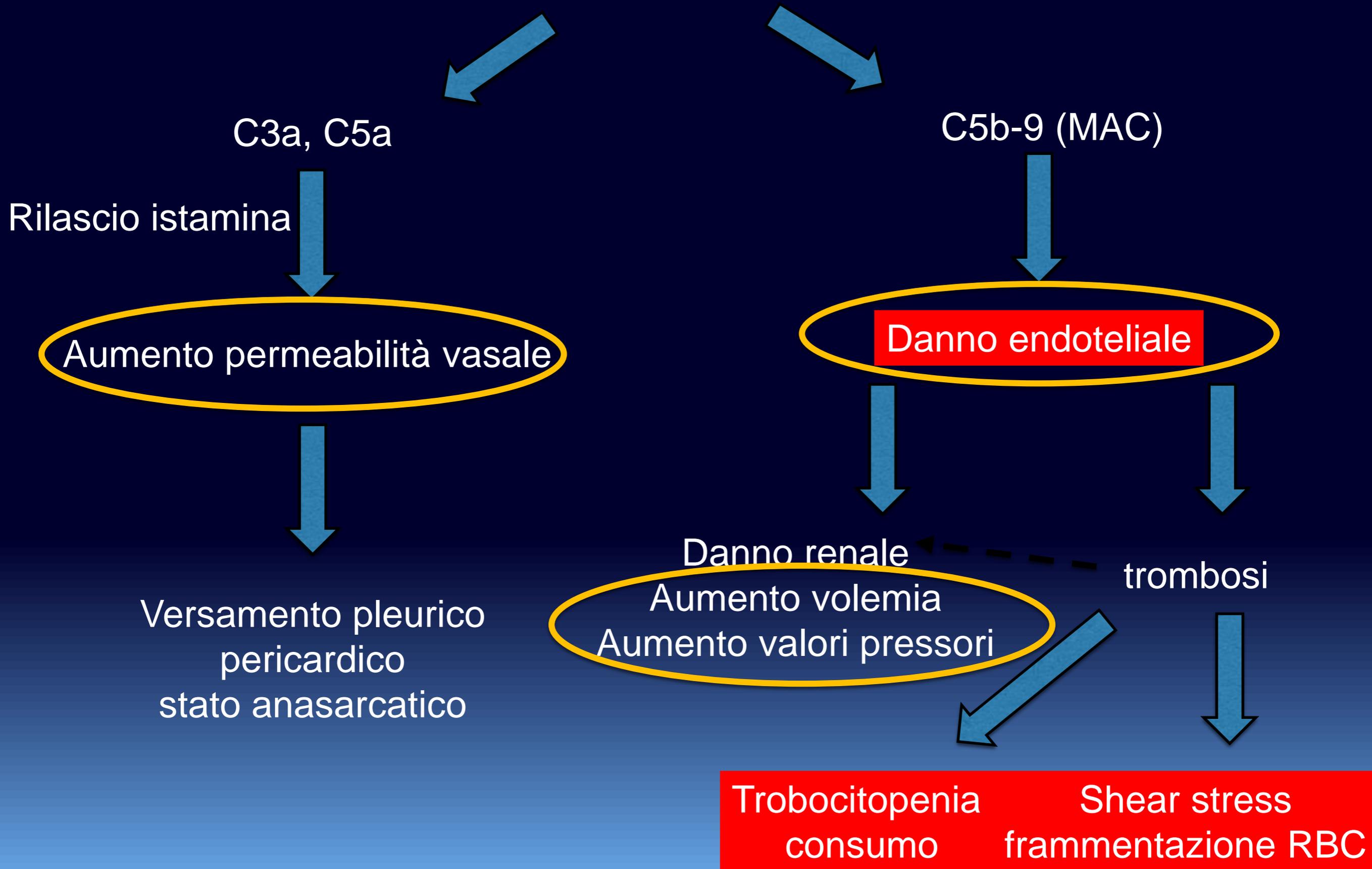
**Patterns in early diffusion-weighted MRI in children
with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement**



FISIOPATOLOGIA SEU ATIPICA



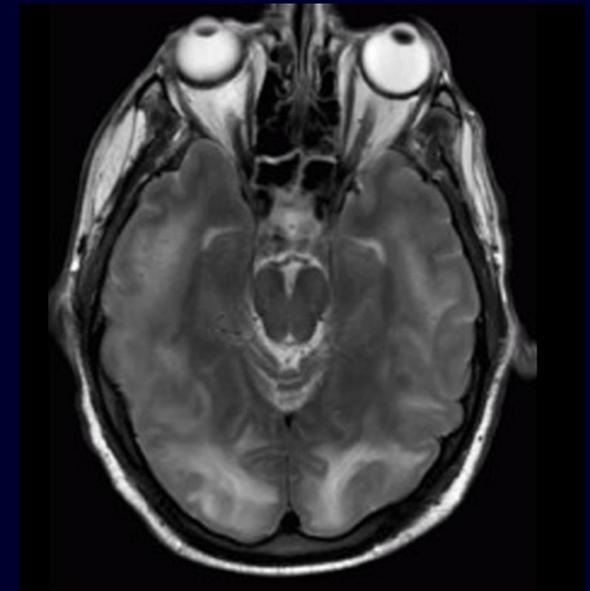
Alterata regolazione della via alternativa del complemento



QUADRI NEURORADIOLOGICI SEU ATIPICA

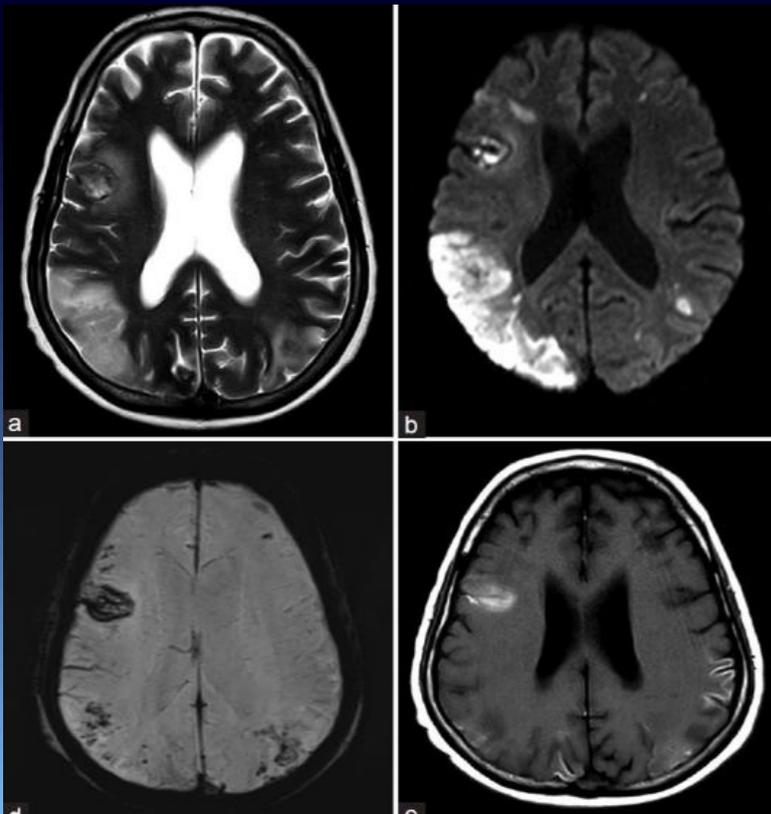
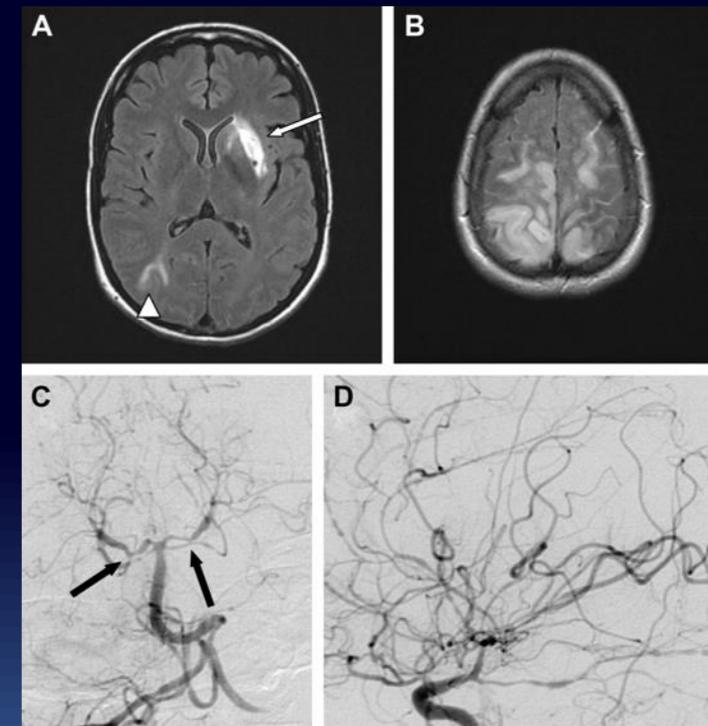
PRES

(posterior reversible encephalopathy)



RCVS

(Reversible cerebral vasoconstriction syndrome)



MICROANGIOPATIA CEREBRALE

TAKE HOME MESSAGE

- SEU forma di microangiopatia trombotica rara
- Due forme distinte (tipica ed atipica)
- Possibile coinvolgimento neurologico (20 % tipica, 10% atipica)
- Quadri neuroradiologici più stereotipati nella forma tipica, più vari nella forma atipica (PRES, RCVS microangiopatia trombotica)
- La forma atipica è curabile con eculizumab



...GRAZIE PER L'ATTENZIONE