

La sindrome emolitico uremica atipica

La sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) è una malattia rara che colpisce principalmente i reni ma può colpire anche altri organi come il cervello, il fegato, il cuore, polmoni e il sistema gastrointestinale.

Si stima che la sua incidenza sia di 2 casi per milione di abitanti. La SEUa si manifesta quando una serie di proteine del sistema immunitario, chiamate **sistema del complemento**, si attivano in modo inappropriato o eccessivo, causando un danno ai tessuti dell'organismo.

La malattia può presentare una predisposizione genetica, ovvero persone della stessa famiglia hanno una maggiore probabilità di presentare la malattia. Spesso la SEUa non si presenta fino all'età adulta quando si manifesta attivata da un evento scatenante.

Ogni caso è diverso dall'altro, il che aggiunge difficoltà nella diagnosi e nel trattamento, che deve essere individualizzato.

SINDROME → patologia che coinvolge più organi

EMOLITICO → coinvolge il sangue e il sistema della coagulazione

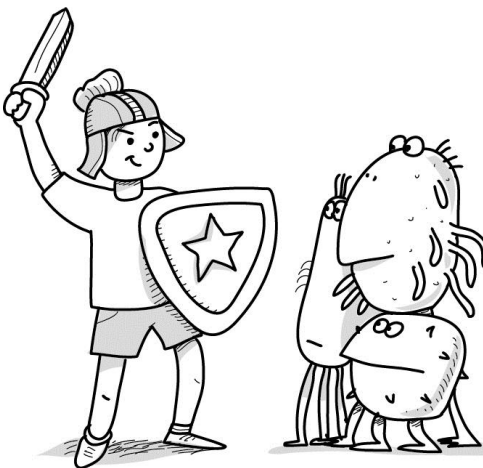
UREMICA → interessa i reni

ATIPICA → non comune (non post enteritica)

Che cosa causa la malattia?

La **forma atipica della SEU** è causata dall'attivazione inappropriata di alcune proteine che costituiscono il sistema del complemento. Il **sistema del complemento** è un insieme di proteine, che aiutano a combattere e ad uccidere i virus e i batteri. Talvolta però, in alcune persone, avviene un'attivazione disorganizzata di questo sistema.

L'attività disorganizzata danneggia la parete dei vasi sanguigni e produce e l'attivazione delle piastrine (componenti cellulari importanti per la coagulazione del sangue), con successiva formazione di trombi (piccoli tappi) che si "incastrano" a livello dei vasi renali danneggiando il sistema di filtraggio e impedendo la normale funziona renale. In questo modo, i reni non sono in grado di produrre l'urina al fine di eliminare le scorie e l'acqua in eccesso che si accumulano nel corpo.



L'organismo a sua volta attiva le piastrine per cercare di riparare i danni a livello dei vasi. Le piastrine così a mano a mano si esauriscono e non possono essere utilizzate dal nostro corpo dove sono utili. Questo può causare piccole macchie rosse sulla pelle e lividi (**porpora**).

Inoltre, i globuli rossi (le cellule che trasportano l'ossigeno ai tessuti e agli organi) si "rompono" in piccoli pezzi mentre passano attraverso i vasi sanguigni ristretti. Ciò causa l'**anemia** (carenza di globuli rossi nel sangue) che si manifesta con sintomi di stanchezza e debolezza.

I trombi che vengono a formarsi possono depositarsi nei vasi di altri organi come il cuore e il cervello causando problematiche a questo livello.

Le conseguenze della SEU atipica sono molto pericolose e possono essere mortali se non sono trattate in maniera specialistica.

Cos'è il sistema immunitario e come funziona?

Il Sistema immunitario protegge l'organismo dai virus e batteri, i quali a contatto con il corpo possono causare infezioni e malattie. Questi germi possono entrare in contatto in differenti modi, attraverso il naso, la gola o ancora il sistema urinario.

I batteri e i virus possiedono delle "speciali etichette" sulla loro superficie (**markers**) che sono differenti da quelli presenti normalmente sulle cellule dell'organismo umano. Grazie a queste etichette il sistema urinario è in grado di riconoscere i germi e ucciderli.

Quali cellule compongono il sistema immunitario?

Il sistema immunitario protegge il corpo umano contro le malattie con l'aiuto di diverse cellule:

- **Globuli bianchi (leucociti):** si dividono in due tipi, i **neutrofil**i ed i **linfociti**
- **Anticorpi (Immunoglobuline):** hanno la funzione di riconoscere i germi che sono venuti a contatto con il corpo ed "attaccarsi" su questi in modo che i globuli bianchi li riconoscano.

Si dividono in 5 tipi: Immunoglobuline A (IgA), immunoglobuline D (IgD), immunoglobuline E (IgE), Immunoglobuline G (IgG), Immunoglobuline M (IgM),

- **Il sistema del complemento:** è formato da alcune proteine che viaggiano nel sangue.

Sono delle proteine che "complementano" il sistema immunitario, per aiutare quest'ultimo ad uccidere i germi o le cellule infettate dai virus o dai batteri. Normalmente l'organismo controlla l'attivazione del sistema del complemento, per evitare che questo non attacchi le cellule dell'organismo.

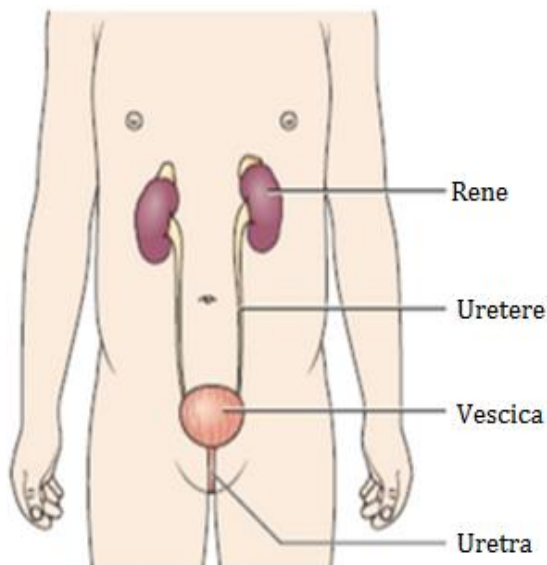
Per quale motivo avviene un'anormale attivazione del Sistema del Complemento?

Le cause che possono fare scatenare l'attivazione disorganizzata del sistema del complemento sono molteplici e non sono ancora state completamente comprese. Nel 50-70% dei casi, l'attivazione è associata ad un sottostante **mutazione genetica** o acquisita del sistema del complemento. La malattia si manifesta quando si ha un'attivazione per qualche ragione del sistema immunitario, a causa di infezioni batteriche, infezioni virali, tumori, gravidanza, farmaci, malattie metaboliche e autoimmuni. Il Sistema del complemento quindi, si attiva in modo inappropriato o eccessivo, causando un danno ai tessuti dell'organismo.

Che cosa succede a livello renale?

Per capire cosa succede a livello renale bisogna conoscere che cos'è il sistema urinario e come funzionano i reni.

Che cos'è l'apparato urinario?



www.infokid.org.uk

L'**apparato urinario** si occupa dell'eliminazione delle sostanze che non servono più all'organismo umano mediante la produzione ed eliminazione dell'urina.

È formato dai **reni**, dagli **ureteri**, dalla **vescica** e dall'**uretra**.

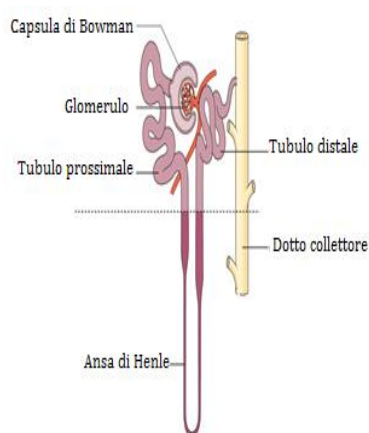
I **reni** sono organi a forma di "fagioli" e provvedono principalmente alla produzione dell'urina. Nel corpo umano i reni sono due e sono posizionati ai lati della colonna vertebrale. Questi organi filtrano il sangue per rimuovere l'acqua, il sale in eccesso e i prodotti di scarto dell'organismo tramite la produzione di urina.

Gli **ureteri** sono 2 lunghi tubi che consentono all'urina di passare dai reni alla vescica urinaria.

La **vescica**, dalla forma simile a una sfera, è un organo che raccoglie l'urina prodotta dai reni e la espelle attraverso l'**uretra**

Il nefrone, l'operaio del rene.

All'interno di ogni rene vi sono approssimativamente un milione di **nefroni** che sono costituiti da piccoli filtri che prendono il nome di **glomeruli** e dai tubuli **renali**. La funzione dei glomeruli è di eliminare l'acqua, il sale in eccesso, assieme ai prodotti di scarto dell'organismo, tramite la produzione di urina. Inoltre, i glomeruli provvedono a trattenere nell'organismo ciò di cui il corpo necessita.



www.infokid.org.uk

Come funziona un **nefrone**:

- Il sangue entra nel **glomerulo**, dove viene filtrato.
- Il liquido filtrato passa nel **tubulo renale**, dove la maggior parte del liquido viene riassorbito e ritorna nel circolo sanguigno, il restante viene trasformato in urina
- Le urine vengono trasportate attraverso il **dotto collettore** ai calici renali e quindi tramite gli ureteri arriva nella vescica.

I reni sono severamente danneggiati dalla SEU atipica, smettendo di funzionare come dovrebbero. I glomeruli renali, infatti, non sono più grado di filtrare il sangue per la produzione di urina e quindi l'eliminazione di scorie e dell'acqua in eccesso. Quando i reni smettono improvvisamente di funzionare si parla di **insufficienza renale acuta (IRA)**.

Quali sono i sintomi della forma atipica di SEU?

La forma atipica di SEU i pazienti presentano:

- Ridotta frequenza dell'escrezione delle urine (**oliguria**)
- Stanchezza e pallore - causati da una diminuzione della quantità di globuli rossi o di emoglobina, una sostanza presente nei globuli rossi, che normalmente trasporta l'ossigeno alle cellule del corpo (**anemia**)
- Occasionalmente, piccole macchie rosa o violacee sulla pelle - causate da una diminuzione della quantità di piastrine (**trombocitopenia**).

Quali possono essere le complicanze derivate dalla SEU atipica?

La SEU atipica in alcuni pazienti può determinare una serie di sintomi più seri, dovuti al malfunzionamento di organi differenti e potenzialmente gravi per la salute del paziente.

Complicanze renali

Molti pazienti con la SEU atipica subiscono una lesione renale acuta (**IRA**) – questo accade quando i reni improvvisamente smettono di funzionare correttamente. Alcuni bambini recuperano la funzionalità renale dopo alcune settimane, altri necessitano di trattamenti supplementari come la **dialisi**, che utilizza attrezzature speciali per rimuovere i rifiuti, l'acqua e i sali in eccesso dal corpo.

I bambini con insufficienza renale acuta (IRA) possono presentare le seguenti complicanze:

- Pressione sanguigna troppo alta (**ipertensione**) - questo può causare mal di testa, vomito o visione offuscata (sfuocata).
- Gonfiore (**edema**) specialmente intorno agli occhi o alle gambe e ai piedi - questo accade quando i loro reni non riescono a rimuovere abbastanza acqua e sale dal loro corpo nelle urine.

Le complicanze a carico degli altri organi si osservano nel 20% dei pazienti affetti da SEUa:

Complicanze a carico del Sistema nervoso centrale e al cervello

La SEU atipica colpisce il sistema nervoso centrale, compresi la colonna vertebrale e il cervello. I pazienti possono presentare:

- **Convulsioni** – contrazione muscolare involontaria, temporanea con perdita di coscienza e successivo rilassamento
- **Emiparesi o emiplegia** - problematica che compromette la mobilità del corpo
- Confusione
- Diplopia - sdoppiamento della vista

Complicanze vascolari

Alcuni pazienti presentano una **cardiomiopatia** ovvero una sofferenza cardiaca che può essere associata ad una vasculopatia generalizzata a causa del danno vascolare provocato dalla SEUa.

Complicanze polmonari

I pazienti possono presentare difficoltà respiratoria (**dispnea**) o **emoftoe** (eliminazione di sangue con il muco durante la tosse).

Complicanze intestinali

Alcuni bambini sviluppano la colite (infiammazione e irritazione dell'intestino), lamentando dolore alla pancia o crampi. Questi bambini, potrebbero necessitare per un breve periodo, di una nutrizione parenterale, ovvero tramite flebo, al fine di fare riposare l'intestino irritato. Occasionalmente è necessario un intervento chirurgico.

Test e diagnosi?

Il suo bambino verrà sottoposto ad alcuni esami al fine di eseguire la diagnosi corretta.

- **Visita medica:** Il medico esaminerà suo figlio e inoltre controllerà la pressione arteriosa;
- **Test delle urine:** Tramite uno Stick (una striscia di carta con tamponi chimici che cambiano colore a seconda delle sostanze presenti nell'urina) il medico sarà in grado di identificare la presenza di cellule del sangue o proteine. Il campione potrà in seguito essere inviato al laboratorio per eseguire test più approfonditi;
- **Esami del sangue:** Una piccola quantità di sangue verrà prelevata da una vena, con un ago e una siringa, per eseguire un esame del sangue. Il campione verrà inviato a un laboratorio per avere maggiore informazioni sulle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), sulla funzionalità renale, sulle proteine del complemento (C3 e C4), ricerca di ADAMTS13 (questo test viene utilizzato per escludere una malattia simile che una diversa causa, la porpora trombotica trombocitopenica o PTT);
- **Test genetici:** Tutti i pazienti con una sospetta diagnosi di SEU atipica eseguiranno un test genetico. Un difetto genetico è riscontrato in circa il 50-70% dei pazienti con SEU atipica. Quando viene identificato una mutazione genetica responsabile della malattia, lo screening genetico può essere offerto ai familiari come fratelli, genitori o figli;
- **Esami radiologici:**
 - **Ecografia renale:** si tratta di un esame che non provoca dolore, dotato di un piccola sonda che viene messa a contatto con l'addome. L'esame è mirato a vedere la forma, la grandezza e la struttura dei reni;
- **Biopsia Renale:** consiste nel prelevare un piccolo pezzetto di tessuto di un rene tramite una siringa, per poi esaminarlo al microscopio. Durante la procedura sono utilizzate delle speciali medicine che non faranno sentire alcun dolore al suo bambino. La biopsia renale può fornire maggiori informazioni sul danno renale.

La SEU atipica colpirà altri membri della famiglia?

Nei pazienti con SEU atipica sono state identificate delle mutazioni genetiche che possono essere state ereditate dai genitori o possono essere di nuova acquisizione (non ereditate dai genitori) che portano all'anomala attivazione del sistema del complemento. Tutti i pazienti con una sospetta diagnosi di SEU atipica eseguiranno un test genetico.

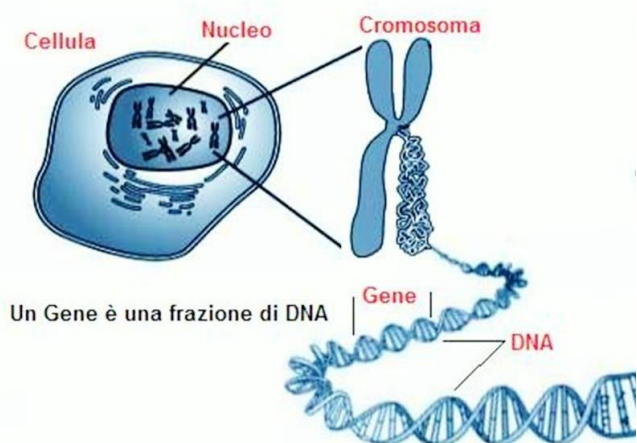
Un difetto genetico è riscontrato in circa il 50-70% dei pazienti con SEU atipica.

Quando viene identificato una mutazione genetica responsabile della malattia, lo screening genetico può essere offerto ai familiari come fratelli, genitori o figli. Tuttavia, avere la mutazione genetica **predispone** soltanto allo sviluppo della malattia, e non significa che chi ha la mutazione genetica manifesterà sicuramente la SEU atipica nel corso della sua vita.

Cos'è un gene?

Il nostro corpo è fatto di milioni di **cellule**. La maggior parte delle cellule contengono un corredo completo di **geni**. Ogni individuo possiede migliaia di geni. I geni agiscono come un insieme di istruzioni, controllando la nostra crescita e come funziona il nostro corpo. Essi sono responsabili di molte delle nostre caratteristiche, come il nostro colore degli occhi, gruppo sanguigno o l'altezza.

I geni si trovano dentro strutture filamentose che formano bastoncini chiamati **cromosomi**. Noi abbiamo 46 cromosomi nella maggior parte delle cellule. Ereditiamo i nostri cromosomi dai nostri genitori, 23 da nostra madre e 23 da nostro padre, così abbiamo 2 serie complete di 23 cromosomi o 23 "paia". Siccome i cromosomi sono fatti di geni, ogni individuo eredita 2 copie della maggior parte dei geni, una copia da ogni genitore. Questa è la ragione per cui noi spesso abbiamo caratteri simili dei due genitori. I cromosomi, e quindi i geni, sono costituiti di una sostanza chimica chiamata DNA.



Qualche volta c'è una **mutazione** in una copia di un gene che lo blocca o non gli permette di lavorare correttamente. Questa mutazione può causare una malattia genetica perché il gene non comunica le corrette istruzioni al corpo. Alcune mutazioni genetiche, come ad esempio quelle che si trovano in alcuni pazienti con SEU atipica, non sono sufficienti da sole a determinare la malattia. La presenza della mutazione in questo caso predispone alla malattia, che si sviluppa solo in alcuni fra gli individui che presentano la stessa mutazione, per motivi che solo in parte comprendiamo.

Trattamento

I bambini con diagnosi di SEU atipica sono generalmente ricoverati in ospedale, dove vengono attentamente monitorati durante la loro malattia per assicurarsi che abbiano le giuste quantità di acqua, sali e sostanze nutritive. Alcuni bambini hanno bisogno di medicinali per curare le complicazioni della malattia, come l'ipertensione (aumentata pressione sanguigna), iperglicemia e anemia.

I reni vengono seriamente danneggiati da questa malattia. Alcuni bambini hanno bisogno di eseguire la dialisi, che utilizza attrezzature speciali per rimuovere i rifiuti e l'acqua e i sali extra dal corpo.

→ Nutrizione

Il bambino con SEU atipica ha bisogno di un'alimentazione strettamente controllata, specialmente, se i suoi reni non funzionano correttamente. È importante che il bambino abbia abbastanza calorie (energia) e le giuste quantità di elettroliti, che sono minerali come sodio (sale), potassio, fosfato e calcio. Talvolta il medico può richiedere di introdurre meno liquidi aiutare a non sovraccaricare i reni.

Alcuni bambini con SEU atipica possono presentare nausea o vomito e per questo motivo non aver voglia di mangiare. Il personale sanitario potrebbe posizionare un sondino naso-gastrico o una via endovenosa per alimentare il suo bambino fornendo le calorie, acqua e le medicine.

L'alimentazione enterale si esegue tramite un sondino nasogastrico, ovvero un tubo lungo e sottile, che viene posizionato attraverso la narice e arriva e nello stomaco.

L'alimentazione parenterale fornisce i nutrienti e l'acqua direttamente attraverso una via venosa.

In alcuni casi oltre alla dieta, si possono utilizzare dei farmaci, chiamati diuretici, che aiutano ad eliminare con le urine acqua e sali, determinando una riduzione del gonfiore alle gambe.

→ Farmaci per controllare la pressione arteriosa

Oltre la dieta si possono utilizzare alcuni farmaci che agiscono a livello dei vasi, al fine di controllare la pressione arteriosa e rallentare il danno renale.

→ Trattamenti per controllare l'anemia

La SEU atipica può causare l'anemia ovvero una diminuzione della quantità di globuli rossi e di emoglobina in circolo. I globuli rossi hanno la funzione di trasportare l'ossigeno alle cellule del corpo. I bambini con anemia lamentano stanchezza e sono pallidi.

In alcuni bambini l'anemia può essere trattata con l'acido folico, un integratore che aiuta l'organismo a produrre nuovi globuli rossi. In alcuni casi è indispensabile eseguire una **trasfusione di sangue**.

→ Dialisi

La maggior parte dei bambini con SEU atipica sviluppa un'insufficienza renale acuta (IRA). Ciò si manifesta quando i reni smettono di funzionare improvvisamente. La dialisi utilizza una macchina per "pulire" il sangue, eliminando i prodotti di scarto e l'acqua e i sali in eccesso. Alcuni bambini recuperano la funzionalità renale dopo alcune settimane, altri necessitano di questo trattamento per periodi più lunghi.

Esistono due tipi di dialisi. Il suo medico le fornirà tutte le informazioni in modo da comprendere i benefici e i rischi di questo trattamento.

- **Emodialisi:** il bambino è collegato a una macchina, di solito per 2-3 h a seduta, che filtra e pulisce il suo sangue. L'emodialisi per un breve periodo, può essere eseguita tramite un catetere inserito in una vena grossa che si trova a livello del collo o a livello inguinale. Il catetere viene inserito solitamente in sedazione. Nell'emodialisi il sangue passa attraverso un "rene artificiale" chiamato un dializzatore, che ha la funzione di trattenere le scorie e di eliminare l'acqua in eccesso.
- **Dialisi peritoneale:** il peritoneo è un "sacco" che riveste e protegge gli organi all'interno dell'addome. Nella dialisi peritoneale si sfrutta la funzione del peritoneo come "filtro". Attraverso un catetere posizionato a livello addominale, si inserisce un liquido speciale (chiamato dialitico). Il liquido dialitico rimane per alcune ore o più nella pancia del bambino, mentre il peritoneo filtra il sangue. I prodotti di scarto e l'acqua in eccesso vengono rilasciati grazie al peritoneo nel liquido, che viene inseguito scaricato, tramite il catetere addominale, fuori dal corpo.

→Eculizumab

Eculizumab è un farmaco che funziona bloccando l'azione del complemento, impedendo che danneggi le cellule del corpo. Questo farmaco viene somministrato per via endovenosa.

Dopo che sono state somministrate le prime dosi, solitamente si esegue un'infusione ogni 2 settimane per un tempo di tempo variabile ma che può essere piuttosto prolungato e in alcuni casi, per tutta la vita.

→Plasmaferesi

L'obiettivo della plasmaferesi è di rimuovere dal sangue ciò che danneggia i reni e gli altri organi coinvolti nella malattia. Tramite una macchina speciale si rimuove parte del sangue dal corpo. Il sangue viene separato nelle due parti che lo compongono: ovvero quella liquida (il plasma) e la parte corpuscolata che contiene le cellule del sangue (globuli rossi, bianchi e piastrine). Le cellule del sangue vengono restituite al corpo, mentre la componente liquida viene sostituita.

Che cosa accadrà al mio bambino nel futuro?

Il suo bambino eseguirà dei controlli clinici periodici ed esami di laboratorio per accertarsi che il farmaco funzioni e che non vi siano segni di ricaduta della malattia.

Quando la malattia ha danneggiato severamente i reni e questi non sono più in grado di svolgere il loro compito di filtrare il sangue dalle scorie e dall'acqua in eccesso, il bambino sarà sottoposto alle terapie sostitutive come la dialisi e/o il trapianto di rene.

→Trapianto

I pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio finale, derivante da una SEU atipica saranno generalmente valutati per la loro idoneità al trapianto di rene. Il trapianto di rene è il trattamento ottimale dell'insufficienza renale cronica nel bambino e nell'adulto, non solo per la cura dell'uremia (stadio finale dell'insufficienza renale cronica) ma anche per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Sfortunatamente la SEU atipica può manifestarsi nel rene trapiantato poiché le proteine del complemento difettose sono ancora in circolo e prodotte dal fegato.

→In caso di domande o richiesta di supporto, non esiti a parlarne con il suo pediatra di famiglia o con il suo nefrologo pediatra.

WWW.ERKNet.org

A cura della Dott.ssa Giulia Bassanese con la supervisione della Dott.ssa Marina Vivarelli

Versione 31, Agosto 2018. ©2018 ERKNet

Per dettagli su qualsiasi informazione utilizzata in questo foglio informativo, vi preghiamo di contattarci attraverso il nostro sito web www.ERKNet.org.

Prestiamo particolare attenzione affinché le informazioni contenute in questo documento siano corrette e aggiornate. Tuttavia, è importante chiedere consiglio al pediatra di famiglia o al suo nefrologo pediatra.

L'ERKNet, i collaboratori e gli editori non possono essere ritenuti responsabili dell'accuratezza delle informazioni, delle omissioni di informazioni o di eventuali azioni che potrebbero essere prese come conseguenza della lettura di queste informazioni.