

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

## **Sindrome Emolitico Uremica**

### **Codice di esenzione RD0010**

#### **Definizione**

La Sindrome Emolitico Uremica (SEU) è, assieme alla Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), una forma di microangiopatia trombotica (dall'inglese *Thrombotic Micro Angiopathy* - TMA). Il termine microangiopatia trombotica è stato inizialmente suggerito per descrivere un quadro istopatologico caratterizzato da lesioni ad arteriole e capillari arteriosi con trombosi micro vascolari. Successivamente però il termine è stato utilizzato in senso lato per descrivere una sindrome clinica caratterizzata da:

- Emolisi microangiopatica con o senza anemia (aumento della lattato deidrogenasi - LDH - ematica con aptoglobina indosabile, reticolocitosi, iperbilirubinemia indiretta, e riscontro di emazie frammentate - schistociti - nello striscio di sangue periferico)
- Piastrinopenia (oppure anche conta piastrinica nei range di norma ma con riduzione di almeno il 30% rispetto ad eventuali valutazioni precedenti)
- Insufficienza renale acuta con o senza oligoanuria.

Storicamente il termine SEU è stato introdotto per descrivere le forme di TMA con predominante interessamento renale, mentre il termine PTT veniva usato quando le manifestazioni cliniche erano prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale. Negli ultimi anni le due entità sono state distinte molto più nettamente sulla base di meccanismi eziopatogenetici diversi che differenziano in modo quasi sempre univoco la SEU dalla PTT (vedi Appendice I).

Questo PDTA ha come oggetto la SEU, mentre la PTT (codice di esenzione RGG010) è oggetto di un altro documento, reperibile nel sito della Rete Regionale per le malattie rare.

<http://malattierare.marionegri.it/content/view/123>

Esistono diverse forme di SEU, le quali sono comunque tutte accomunate dalla triade: emolisi microangiopatica, piastrinopenia ed insufficienza renale acuta. Esse rappresentano per il clinico una sfida interpretativa perché le diverse forme possono essere difficili da distinguere. Questo può essere un problema clinico rilevante in quanto le diverse forme possono richiedere diversi approcci terapeutici, che devono essere messi in atto rapidamente.

La forma più frequente di SEU è quella associata ad infezione gastro-intestinale causata da ceppi di *Escherichia Coli* che producono una tossina simile a quella prodotta dalla *Shigella Dysenteriae* e nota come Shiga Toxin (*Shiga Toxin producing Escherichia Coli* – STEC). Questa forma di SEU è denominata STEC-SEU. Un'altra denominazione molto usata in passato, e ancora oggi in uso per questa forma, è SEU tipica, in quanto è la forma largamente più frequente e si presenta tipicamente con una diarrea prodromica, spesso ematica, seguita entro pochi giorni dalla SEU conclamata. Nelle fasi precoci dell'enterocolite con diarrea profusa, vomito ed ipoalimentazione, la microangiopatia emolitica si può associare a disidratazione ed ipoalbuminemia che possono favorire una condizione di ipovolemia (che può essere presente anche in caso di edema periferico) con conseguente emocostrazione che può mascherare l'anemia secondaria all'emolisi. Livelli di ematocrito e concentrazioni di emoglobina normali (che si possono riscontrare all'esordio della SEU in circa il 25% delle forme tipiche) non escludono quindi la diagnosi di SEU. In genere poi anche in questi casi l'anemia si evidenzia clinicamente in parallelo con la correzione della disidratazione.

Un'altra forma molto simile alla SEU tipica da E. Coli, più frequente nel subcontinente Indiano ed in genere anche più grave e spesso associata a sepsi, è la forma da Shigella Dysenteriae. Ci sono inoltre forme molto più rare associate a diversi agenti eziologici come Streptococco pneumoniae, influenza e HIV. A queste si sono aggiunte di recente le forme secondarie ad infezione da SARS Cov 2.

Esistono poi forme di SEU che non si associano ad infezioni e che in passato erano identificate col termine di SEU atipica, in quanto in genere non si associano a diarrea prodromica. Studi estensivi condotti negli ultimi 20 anni hanno documentato che la maggior parte di queste forme di SEU sono associate a mutazioni che determinano anomalie di componenti del sistema del Complemento, per cui queste forme dovrebbero più propriamente essere definite come SEU-Complemento mediate (C-SEU). Anche in questo caso però la distinzione tra STEC-SEU e C-SEU non è netta. Ci sono infatti evidenze di alcuni casi di SEU tipica secondaria ad infezione da E. Coli (in genere forme più severe con oligoanuria e talvolta sintomi neurologici) che si associano ad anomalie del Complemento. Queste sono quindi forme di C-SEU che si manifestano clinicamente in conseguenza dell'esposizione ad un trigger come appunto l'Escherichia coli produttore di Shiga Toxin. Per contro in quasi la metà delle forme cosiddette atipiche che sembrerebbero essere dovute ad una predisposizione genetica, in quanto ad esempio tendono a presentarsi in più membri della stessa famiglia, non si riscontrano mutazioni del Complemento, molto probabilmente perché queste non sono ancora note e quindi non è possibile identificarle.

Ci sono infine forme di SEU cosiddette secondarie in quanto si presentano come complicanza di diverse condizioni cliniche come trapianto, tumori, malattie autoimmuni ed anche gravidanze complicate da gestosi. Ormai è chiaro però che anche in molti di questi casi possono essere presenti mutazioni di geni del Complemento e quindi casi di SEU secondaria possono di fatto essere espressione di una C-SEU. Per quanto riguarda le forme di TMA associate a gravidanza vedi paragrafo su "Profilo assistenziale in corso di gravidanza".

Una classificazione moderna distingue le seguenti forme di SEU, sulla base dell'eziologia:

1) SEU associata ad Infezioni da:

- E. Coli produttori di Shiga tossina (STEC-SEU o SEU Tipica)
- Shigella dysenteriae tipo1
- Streptococco pneumoniae
- Influenza A, H1N1, HIV, SARS Cov 2

2) SEU associata a:

- mutazioni dei geni che codificano le proteine del Complemento (C-SEU)
- anticorpi anti Fattore H (che in genere si manifestano in associazione a delezioni in omozigosi dei geni CFHR1 e CFHR3)
- errori congeniti del metabolismo della cobalamina C
- mutazioni del gene Diacilglicerol Kinasi Epsilon (DGKE)

3) SEU sovrapposta a condizioni cliniche preesistenti (SEU secondaria):

- trapianto di midollo
- trapianto di rene\*
- trapianto di altri organi solidi
- tumori
- malattie autoimmuni, glomerulonefriti, glomerulopatie croniche
- ipertensione maligna
- gravidanza
- farmaci (mitomicina, inibitori della calcineurina)

Sono inoltre osservabili forme di SEU idiopatica, senza evidenza di agenti eziopatogenetici (come nelle forme tipiche e secondarie), di alterazioni genetiche note o di anticorpi anti Fattore H, nelle quali si ritiene probabile una predisposizione genetica non ancora chiarita e che vengono considerate SEU atipiche per quanto riguarda le indicazioni al trattamento.

\* Le forme associate a trapianto di rene possono essere forme che si sono già manifestate sui reni nativi e che ricorrono sul rene trapiantato (in genere si tratta di forme ricorrenti di C-SEU) e forme che si possono manifestare ex novo sul rene trapiantato e che possono essere favorite da farmaci come la ciclosporina o il tacrolimus, o forme ricorrenti misconosciute in quanto la SEU sui reni nativi non era stata riconosciuta come causa di uremia terminale pre trapianto. In ogni caso è utile l'indagine genetica.

La STEC-SEU o SEU tipica è la causa più frequente di insufficienza renale acuta in età pediatrica, e interessa soprattutto bambini fino ai 5 anni d'età. Una recente analisi riferita alla popolazione Lombarda (comprendente 9.6 milioni di abitanti di cui 1.6 milioni con meno di 18 anni di età) ha evidenziato una incidenza annuale pari a 6.3 casi di SEU per milione di bambini (l'incidenza saliva a 15.7 casi per milione tra i bambini con meno di 5 anni di età). L'11.9% dei casi era ascrivibile a forme di SEU atipica o C-SEU (Ardissino GL et al, Eur J Pediatr 2016). Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura da un gruppo di ricercatori di Vancouver (Yan K, Clinical Epidemiology 2020). Gli autori hanno identificato 2960 articoli via Medline e Embase, dei quali 105 erano eleggibili per l'analisi e solo 8 pienamente valutabili per una definizione di incidenza e prevalenza delle forme di C-SEU. In questi 8 studi, la definizione di CSEU non era tuttavia uniforme: alcuni studi includevano i casi di SEU per i quali non vi era evidenza di infezione STEC (e quindi automaticamente definiti come SEU atipica) e altri erano più dettagliati nella definizione dei criteri diagnostici. Quattro studi riportavano dati di prevalenza in pazienti di età inferiore a 20 anni; la prevalenza variava tra 2.2 a 9.4 per milione di popolazione. Un solo studio riportava la prevalenza in tutte le fasce di età, fissandola a 4.9 per milione. Sei studi riportavano l'incidenza annuale per età fino a 20 anni, che variava tra 0.23 e 0.75 per milione, mentre negli studi che includevano tutte le fasce di età, la prevalenza variava tra 0.23 e 1.9 per milione. I limiti di questo studio, che tuttavia rimane ad oggi l'unico che ha tentato una revisione sistematica dei dati pubblicati, sono legati alla variabilità della definizione di C-SEU nei diversi lavori, e al fatto che gli studi esaminati erano limitati ad aree geografiche come Europa, Australia e Nuova Zelanda.

### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

La SEU è una malattia che in genere ha un esordio acuto, può essere grave ed evolvere rapidamente anche in senso fatale o verso l'uremia terminale irreversibile se non si interviene tempestivamente.

È una condizione che viene quasi sempre diagnosticata in un contesto di ospedalizzazione. Pertanto è improbabile che si debba ricorrere, per giungere ad una diagnosi, all'impiego del codice R99, riservato ai casi sospetti che possono essere indagati ambulatorialmente. Piuttosto il codice di esenzione R99 può essere impiegato per consentire l'esecuzione di indagini genetiche nei familiari di un paziente con diagnosi accertata di C-SEU, perché potrebbero essere portatori asintomatici di anomalie genetiche, come mutazioni dei geni che codificano le proteine del sistema del Complemento.

Gli elementi clinici e di laboratorio che inducono al sospetto di una SEU sono:

- prodromi diarroici
- emolisi microangiopatica (aumento LDH, aptoglobina indosabile con emazie frammentate - schistociti – nello striscio di sangue periferico, reticolocitosi, iperbilirubinemia indiretta, test di Coombs negativo\*) con o senza anemia
- piastrinopenia (o conta piastrinica nel range di norma ma con riduzione >30% rispetto a valori precedenti se disponibili)
- insufficienza renale acuta.

\* Con l'eccezione delle forme secondarie ad infezioni da Streptococco Pneumoniae che si associano a test di Coombs positivo

### **Criteri diagnostici**

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### **ELEMENTI CLINICI**

- Sia STEC-SEU che C-SEU possono presentarsi a qualunque età.
- Una indagine anamnestica accurata sugli alimenti consumati nei giorni precedenti la comparsa dei sintomi è importante (ad es. hamburger poco cotti, succhi di frutta non pastorizzati, latte crudo non pastorizzato e prodotti trasformati - formaggi, gelato - con latte non pastorizzato, verdura o frutta o germogli crudi potenzialmente contaminati da STEC).

- Prodromi gastroenterici come dolore addominale, vomito, diarrea (fino al 90% dei casi di STEC-SEU secondo alcune casistiche) che può essere di tipo emorragico nel 60% dei casi. Questi sintomi sono caratteristici ma non esclusivi della STEC-SEU, in quanto possono essere presenti anche in circa un terzo delle forme di C-SEU.
- Danno renale: oliguria, anuria, ipertensione arteriosa (particolarmente severa nei casi di C-SEU), raramente macroematuria.
- Altri segni di danno d'organo, a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, confusione, convulsioni fino al coma), pancreas (aumento delle amilasi, pancreatite acuta), fegato (aumento delle transaminasi che in corso di gravidanza può rientrare nel quadro della HELLP syndrome), cuore e polmone (con aritmie o dispnea).
- Sintomi riferibili ad anemizzazione (pallore cutaneo, astenia, tachicardia).

#### DATI LABORATORISTICI

- Emolisi microangiopatica (emazie frammentate o schistociti nello striscio di sangue periferico, reticolocitosi, iperbilirubinemia indiretta, test di Coombs\* diretto e indiretto negativi, LDH elevato, aptoglobina ridotta o indosabile).  
In circa il 75% dei casi non complicati da emoconcentrazione dovuta a diarrea e vomito, l'emolisi si associa ad anemia (concentrazione di emoglobina <10 g/dl).
- \* Con l'eccezione delle forme secondarie ad infezioni da Streptococco Pneumoniae che si associano a test di Coombs positivo
- Piastrinopenia (conta piastrinica <150,000/microL): in alcuni casi la piastrinopenia può non essere presente, ma può essere sufficiente per la diagnosi il riscontro di una riduzione del 30% del numero di piastrine, sempre se è disponibile un esame precedente.
- Insufficienza renale acuta con o senza oligoanuria (diuresi <di 0,5 mL/kg per più di sei ore).
- Consumo del Complemento con riduzione in fase acuta del C3. Nelle forme di C SEU la riduzione del C3 può essere particolarmente spiccata in fase acuta e persistere anche in fase di remissione. Il C4 può essere normale sia in fase acuta che in remissione.
- Presenza nelle feci di geni codificanti la Shiga Toxin identificati mediante biologia molecolare (per le forme di STEC-SEU o di C-SEU innescate da infezione da STEC). Questi test che sono particolarmente precisi e sensibili possono essere eseguiti entro 24 ore dalla ricezione del campione presso il Laboratorio di Microbiologia della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Il test è gratuito.  
La ricerca diretta della ShigaToxin nelle feci è indaginosa e non è necessaria se si eseguono le indagini molecolari.

Non ci sono alterazioni urinarie che siano specifiche ed utili per la diagnosi differenziale di insufficienza renale acuta da SEU. In fase acuta è comunque sempre presente emoglobinuria.

#### Indagini colturali

In genere le indagini colturali sui campioni di feci raccolti con un tampone rettale non sono esaustive in quanto consentono di identificare solo il sierotipo di Escherichia coli O157:H7. Inoltre esami colturali negativi non escludono la diagnosi di STEC-SEU, specie nei casi in cui siano stati somministrati degli antibiotici o siano intercorsi diversi giorni tra l'insorgenza della diarrea e l'esecuzione del test (falsi negativi).

#### Determinazione dell'attività di ADAMTS-13

La valutazione dell'attività di ADAMTS 13 e di autoanticorpi anti ADAMTS 13 è cruciale in tutti i casi in cui si ponga un problema di diagnosi differenziale tra SEU e PTT. Il test è comunemente disponibile a livello ospedaliero. Studi clinici hanno documentato che un deficit severo di ADAMTS-13 (attività <10%) è fortemente suggestivo di PTT (vedi Appendice I). Riconoscere e trattare prontamente la PTT (che può trarre giovamento da immediate terapie specifiche) è estremamente importante per ridurre il rischio in particolare di eventi neurologici potenzialmente fatali (edema cerebrale, emorragia cerebrale, lesioni ischemiche).

Il test deve essere eseguito prima della somministrazione di plasma o della plasmaferesi, in quanto il plasma di donatore contiene ADAMTS-13 che potrebbe alterare il risultato delle analisi. Il test comunque non è specifico al 100%. Infatti l'attività di ADAMTS 13 può essere ridotta anche nella fase acuta di alcuni casi di SEU. Pertanto, in presenza di sintomi molto suggestivi di SEU, un valore molto basso di ADAMTS-13 non deve far escludere con certezza la diagnosi di SEU.

#### Dosaggio di omocisteina e/o di acido metilmalonico

Il dosaggio plasmatico e urinario di omocisteina e/o di acido metilmalonico è utile per la diagnosi differenziale della SEU con l'acidemia metilmalonica con omocistinuria, tipo cblC (malattia autosomica recessiva associata ai geni MMACHC e PRDX1).

#### ELEMENTI STRUMENTALI

Non ci sono esami strumentali specifici per la SEU che siano essenziali per la diagnosi. Tuttavia dato che l'insufficienza renale acuta è un elemento importante del quadro clinico, gli esami strumentali indicati di norma nella diagnosi differenziale di questa condizione, come ad esempio l'ecografia renale, fanno parte dell'iter diagnostico.

La biopsia renale consente di confermare la diagnosi mettendo in luce le lesioni caratteristiche di questa malattia e inoltre di documentare la severità e la reversibilità del danno renale. A causa però dell'aumentato rischio emorragico associato all'uremia, alla piastrinopenia ed all'anemia, la biopsia viene eseguita solo in casi eccezionali nei bambini affetti da SEU, e raramente negli adulti. In genere si esegue nella fase di risalita delle piastrine (in casi in cui la ripresa della funzione renale sia particolarmente lenta, parziale o del tutto assente) al fine di confermare la diagnosi e valutare la severità delle lesioni croniche e/o potenzialmente irreversibili. Nelle forme secondarie, la biopsia renale può essere indicata per la diagnosi differenziale della patologia di base (glomerulonefrite lupica o altre glomerulopatie primitive o secondarie a malattia sistemica) che può richiedere terapia specifica.

#### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Varianti patogenetiche a carico dei geni che codificano per alcuni fattori della via alternativa del sistema del Complemento o per componenti che ne regolano la attivazione, sono presenti nel 60% circa dei pazienti che presentano C-SEU. I geni maggiormente implicati sono CFH, MCP/CD46, CFI, C3, CFB, THBD, analizzati mediante tecnica di Next Generation Sequencing (NGS); attualmente, nello stesso pannello NGS, vengono analizzati anche i geni C5, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5.

Questi geni sono associati ad una predisposizione a sviluppare C-SEU, secondo una ereditarietà autosomica dominante a penetranza incompleta.

Le varianti patogenetiche possono anche essere combinate tra loro ed in alcuni casi si possono riscontrare più mutazioni nello stesso paziente.

Ci sono poi rari casi, soprattutto nei primi anni di vita, che sono associati ad anticorpi anti-Fattore H. Anche in questi casi, però, si riscontrano spesso alterazioni congenite del Complemento, in genere delezioni in omozigosi dei geni CFHR1 e CFHR3, identificabili mediante tecnica MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification).

Discorso a parte meritano invece i geni DGKE, MMACHC, in quanto non codificano per proteine della via alternativa del Sistema del Complemento e, a differenza degli altri geni coinvolti, sono implicati nella SEU atipica attraverso un'ereditarietà autosomica recessiva.

Anomalie genetiche del Complemento possono essere presenti anche in forme apparentemente tipiche (STEC-SEU), specie nei casi più severi associati ad anuria ed esitanti in uremia terminale irreversibile, ed in molti casi di SEU secondaria.

I livelli sierici di C3 e C4 devono essere misurati in tutti i pazienti che presentano caratteristiche cliniche di SEU. Nella C-SEU i livelli di C3 possono essere molto ridotti in fase acuta, e spesso anche in fase di remissione. Il C4 in genere è normale, ma talvolta può essere ridotto in fase acuta.

L'analisi genetica completa è raccomandata per tutti i pazienti con SEU che non mostrano una causa riconosciuta, come una infezione da STEC o deficit grave di ADAMTS 13 o iperomocisteinemia/aciduria metil-malonica. Inoltre, lo screening genetico deve essere eseguito senza indugio se i pazienti hanno una ricaduta di SEU, una storia familiare di SEU non sincrona, SEU in gravidanza/post-partum o SEU post-trapianto (ricorrente o de novo). L'analisi genetica può essere indicata nelle forme di SEU secondaria, specie quando si evidenzia un ritardo o una mancanza di recupero della funzione renale, ed è particolarmente importante prima del trapianto renale.

Ci sono diversi motivi per eseguire un'analisi genetica quando si verifica il primo episodio di SEU atipica. In primo luogo, attraverso l'analisi genetica è possibile confermare se la SEU atipica è dipendente dal Complemento. In una certa misura, a seconda del difettosi può predire la prognosi, in particolare il rischio di

uremia terminale irreversibile e il rischio di recidive. In secondo luogo, è possibile fornire una consulenza genetica al paziente e alla famiglia. Terzo, in caso di trapianto di rene è possibile prendere decisioni in merito alla scelta del donatore, e alla impostazione di strategie per la prevenzione o il trattamento delle recidive post-trapianto.

#### NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ["L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"](#)

#### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Nelle diverse forme di SEU possono essere presenti segni e sintomi di coinvolgimento di più organi e apparati, come manifestazioni neurologiche (convulsioni, coma, cecità corticale, emiparesi), cardiache, pancreatiche ed epatiche.

### **Criteri terapeutici**

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: ["Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici"](#).

#### TERAPIE MEDICHE

#### **Terapia della STEC-SEU**

##### Prevenzione

Non sono note terapie efficaci nel prevenire la comparsa di colite entero-emorragica da E.Coli, a parte norme igieniche per prevenire la trasmissione del Coli come il lavaggio delle mani e la cottura/pastorizzazione dei cibi potenzialmente contaminati da STEC (hamburger poco cotti, succhi di frutta non pastorizzati, latte crudo non pastorizzato e prodotti trasformati - formaggi, gelato - con latte non pastorizzato, verdura o frutta o germogli crudi potenzialmente contaminati da STEC). Con una pronta idratazione/prudente iper-idratazione in corso di enterocolite (emorragica) si può invece prevenire o limitare l'insorgenza di insufficienza renale acuta pre-renale causata dalla disidratazione secondaria a diarrea e vomito.

In corso di colite (emorragica) in genere si consiglia di non somministrare inibitori della motilità intestinale che potrebbero favorire l'evoluzione verso la SEU o una sua manifestazione in forma più grave. Se questo si applichi anche alla terapia antibiotica non è dimostrato con certezza. (*Freedman SB et al, Clin Infect Dis 2016*). Fanno eccezione forme di SEU secondarie ad un ceppo particolare di E. Coli (il sierotipo O104:H4) che nel 2011 si è reso responsabile di una gravissima epidemia in Germania che ha colpito centinaia di soggetti, per lo più adulti, con un'alta incidenza di insufficienza renale acuta e di gravi sintomi neurologici (che in molti casi hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva e l'intubazione). Alcuni dati suggeriscono che in questi casi il trattamento precoce con carbapenemici potrebbe prevenire la comparsa delle manifestazioni cliniche più gravi. Una terapia antibiotica inizialmente empirica e quindi mirata sulla base di esami colturali può essere necessaria anche in casi in cui l'infezione da Coli produttore di Shiga Toxin parta dalle vie urinarie e nei casi più critici con infezione sistemica o a rischio di sovrapposizione batterica.

Per la SEU da *Shigella dysenteriae* il trattamento antibiotico è in genere indispensabile in quanto la Shigella, a differenza del Coli, può passare la parete intestinale causando gravi sepsi che appunto si possono complicare con SEU. In questi casi una terapia antibiotica precoce ed efficace può essere salvavita.

##### Terapia della fase acuta

La terapia della fase acuta della STEC-SEU consiste sostanzialmente in una terapia di supporto, che include:

- Pronta e rapida correzione della disidratazione secondaria a diarrea e/o vomito anche con lieve e prudente espansione del volume circolante con infusione di soluzione fisiologica al fine di migliorare la perfusione e prevenire/limitare il rischio di insufficienza renale acuta pre-renale (*Hickey CA et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2011, Ardissino et al, Pediatrics 2016*). Per contro, può essere necessaria una restrizione dei fluidi in caso di insufficienza renale acuta oligo-anurica;

- Correzione dell'anemia con trasfusione di globuli rossi concentrati;
- Trasfusione di concentrati piastrinici solo in caso di piastrinopenia severa (<10000 piastrine/microlitro) e/o sanguinamento;
- Correzione delle alterazioni elettrolitiche, come in ogni altro caso di insufficienza renale acuta;
- Trattamento dell'ipertensione arteriosa.  
Per la scelta del farmaco si dovrebbe considerare in primo luogo un calcio antagonista (per la sua efficacia e maneggevolezza in presenza di insufficienza renale). Nelle forme di ipertensione severa e/o maligna possono essere particolarmente efficaci gli ACE inibitori;
- Trattamento dialitico, che viene istituito come in ogni forma di insufficienza renale acuta, quando ricorrono segni e sintomi di uremia, gravi alterazioni elettrolitiche (acidosi e iperpotassiemia che non si correggono con la terapia medica), sovraccarico di volume. La scelta della modalità del trattamento dialitico è lasciata alla decisione del clinico, in base a condizioni del paziente ed esperienza del Presidio di Rete. In caso di piastrinopenia severa si potrà valutare se eseguire emodialisi senza eparina o utilizzandone dosi ridotte.

Trattamenti sperimentati utilizzati in passato, ma non raccomandati sulla base della letteratura includono l'impiego di farmaci antitrombotici, chelanti orali della Shiga Toxin o di attivatore tissutale del plasminogeno. In casi particolarmente gravi con anuria e/o manifestazioni neurologiche severe (come convulsioni, alterazioni gravi dello stato di coscienza, ischemia cerebrale), specie nei casi in cui si sospettava una forma di C-SEU innescata da STEC, alcuni autori hanno trattato i loro pazienti con l'eculizumab. Al momento, tuttavia, non ci sono ancora studi che dimostrino l'efficacia dell'eculizumab in questo contesto.

### Terapia della C-SEU

La terapia delle forme di C-SEU, oltre che sulle misure di supporto, si basa sulla riduzione/inibizione dell'attivazione incontrollata del Complemento.

Dal 2011 è disponibile un anticorpo monoclonale umanizzato, l'eculizumab, che previene la formazione del complesso di attacco alle membrane cellulari (C5b-9) e che, negli studi clinici registrativi, si è dimostrato efficace nel trattamento delle forme di C-SEU determinate da diversi difetti genetici delle componenti del Complemento. E' efficace anche nelle forme di C-SEU determinate da anticorpi anti-fattore H (che possono associarsi anche ad alterazioni genetiche), per le quali è stato anche segnalato l'impiego di rituximab con risultati incoraggianti. In questi casi, va peraltro ricordato che la somministrazione concomitante di eculizumab può limitare l'efficacia del rituximab che è in buona parte mediata dal complemento.

Eculizumab è pertanto il trattamento di prima scelta nelle forme di C-SEU, e dovrebbe essere iniziato il più precocemente possibile (senza attendere l'esito delle indagini genetiche) al fine di prevenire l'insorgenza di lesioni croniche irreversibili. Il trattamento infatti riduce il rischio di progressione del danno d'organo e può ripristinare la diuresi anche nei casi più severi con oligoanuria da giorni.

Il regime posologico per la terapia della C-SEU nei pazienti adulti consiste in una fase di attacco di 4 settimane seguita da una fase di mantenimento.

Seguono le indicazioni posologiche autorizzate (<https://www.codifa.it>):

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
eculizumab	<p><u>Pazienti adulti</u> (&gt; o =18 anni)</p> <p>Fase iniziale: 900 mg in infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane;</p> <p>Fase di mantenimento: 1200 mg in infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti nella 5a settimana, seguita da una somministrazione di 1200 mg ogni 14 giorni (+/- 2).</p>	La terapia deve essere iniziata il più precocemente possibile, una volta stabilita la diagnosi, ed escluso con determinazione dei livelli di ADAMTS13 che si tratti di una PTT.	

eculizumab	<u>Pazienti pediatrici</u>  Bambini/ragazzi di peso >40 kg: stesso schema posologico degli adulti;  Bambini/ragazzi da 30 a 40 kg: 600 mg alla settimana x 2; 900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane;  da 20 a < 30 kg: 600 mg alla settimana x 2; 600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane;  da 10 a < 20 kg: 600 mg alla settimana x 1; 300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane;  da 5 a < 10 kg: 300 mg alla settimana x 1; 300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane.	La terapia deve essere iniziata il più precocemente possibile, una volta stabilita la diagnosi, ed escluso con determinazione dei livelli di ADAMTS13 che si tratti di una PTT.	
------------	---	---	--

Ecuzumab è inoltre inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per uso "nella prevenzione delle recidive nei pazienti affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)". (Elenco aggiornato al 17/01/2022; G.U. 05/02/2015 n. 29).

#### Profilassi anti meningococcica

Inibendo la sintesi del C5b-9, l'effettore finale della via alterna del Complemento, l'eculizumab determina un aumento del rischio di contrarre una infezione da cocchi capsulati, in particolare *Neisseria meningitidis* e *Pneumococco*. Per ridurre il rischio di infezione i pazienti devono associare al trattamento con ecuzumab una profilassi con antibiotici attivi sui batteri gram positivi (penicilline, cefalosporine, macrolidi) ed una immediata vaccinazione antimeningococcica (alcuni consigliano anche la vaccinazione antipneumococcica). E' raccomandato l'uso di vaccini contro i sierogruppi A,C,Y,w135, e B, secondo le linee guida vigenti.

La terapia antibiotica dovrà essere proseguita per almeno due settimane dalla vaccinazione per dare al sistema immune del paziente il tempo necessario a montare una adeguata risposta immunitaria. Poiché la possibilità di infezione meningococcica non può mai essere esclusa con certezza è importante che la sorveglianza dei pazienti resti attiva. In particolare i pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al medico la comparsa di sintomi quali febbre, mal di testa, rigidità del collo, sensibilità alla luce, che possono essere segni di infezione meningococcica. I pazienti (o i loro parenti in caso di bambini) devono essere informati dei benefici e dei rischi del trattamento con ecuzumab e devono ricevere l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza relativa al farmaco.

E' molto importante osservare come il fatto che l'eculizumab aumenti il rischio di infezione meningococcica, non implica che il trattamento vada interrotto in corso di infezioni intercorrenti da altri patogeni (ad esempio tonsilliti, infezioni delle vie urinarie o una banale forma influenzale). Anzi l'eculizumab va continuato per evitare che queste infezioni inneschino una attivazione del Complemento e quindi una eventuale recidiva.

#### **Monitoraggio della terapia con ecuzumab**

##### *Monitoraggio dell'attività della malattia:*

Il monitoraggio si basa sulla valutazione seriale della conta piastrinica, dei livelli serici di LDH, bilirubina indiretta ed aptoglobina. Il monitoraggio dell'emoglobinuria è inoltre uno strumento molto sensibile per cogliere precocemente la riattivazione della malattia (*Brambilla M. et al, J Nephrol 2022*).

### *Monitoraggio dell'attività del Complemento:*

L'efficacia dell'eculizumab può essere valutata anche monitorando l'attività del Complemento. Il CH50 è un marker dell'attività complessiva del Complemento. Una riduzione di questo parametro riflette una riduzione di attività e livelli di attività <10% sono espressione di una inibizione completa del Complemento.

Sono stati anche proposti e sono in fase sperimentale un test funzionale del Complemento globale (Wieslab) e un test ex vivo di attivazione del Complemento su cellule endoteliali in coltura. Questo test è molto affidabile e sensibile in quanto replica ex vivo il processo che porta alla deposizione del C5b-9 sulle cellule endoteliali in vivo (*Noris et al, Blood 2014*). Il dosaggio dei livelli ematici di eculizumab potrebbe essere il modo ottimale per monitorare il trattamento. Tale test non è tuttavia comunemente disponibile nella pratica clinica.

In generale, quindi, il monitoraggio dei marker di emolisi microangiopatica resta il modo più semplice e clinicamente affidabile per monitorare l'attività della malattia e l'efficacia del trattamento con eculizumab.

### **Modifiche dello schema terapeutico ed eventuale sospensione dell'eculizumab**

La durata ottimale del trattamento con eculizumab nei pazienti con C-SEU è ancora molto dibattuta in quanto non esistono protocolli di riduzione/sospensione della terapia testati in uno studio controllato. Il trattamento prolungato anche in fase di piena remissione comporta un maggiore rischio di complicanze infettive e sottopone il paziente ad una routine di somministrazioni endovenose ripetute che devono necessariamente essere eseguite in ambiente ospedaliero. Questo può essere particolarmente disturbante in particolare per i pazienti più piccoli. La sospensione espone ovviamente il paziente a rischio di recidiva. Questo appare essere particolarmente aumentato nei pazienti che abbiano già recidivato in passato e che abbiano una mutazione genica nota (rispetto a coloro nei quali non sono state individuate mutazioni). Tra i pazienti con mutazioni, quelli con mutazioni del fattore H sembrano avere un rischio di recidiva particolarmente elevato a fronte dei pazienti con mutazioni in MCP in cui il rischio sarebbe molto più ridotto. I pazienti per i quali il problema della sospensione dell'eculizumab si pone più spesso sono coloro che dopo l'episodio acuto sono rimasti in dialisi. Una volta verificato che l'insufficienza renale è irreversibile (in genere dopo due o tre mesi di dialisi si può ragionevolmente concludere che non ci siano più margini di recupero), è ragionevole provare a sospendere il farmaco continuando a monitorare i markers di attività della malattia. Nei pazienti in dialisi è descritta una sindrome da stanchezza cronica che potrebbe essere legata all'inibizione del Complemento e che potrebbe rappresentare una ulteriore indicazione all'interruzione dell'eculizumab. Per contro bisogna ricordare che la dialisi è di per sé causa di attivazione del Complemento per cui in caso di sospensione dell'eculizumab è fondamentale monitorare i markers di attività della malattia (conta piastrinica, livelli ematici di LDH, bilirubina indiretta, reticolociti, aptoglobina ed emoglobinuria) per cogliere precocemente eventuali segni di riaccensione del processo microangiopatico. In generale è raro che il paziente in dialisi recidivi acutamente dopo sospensione della terapia con eculizumab. Alcuni autori comunque considerano con attenzione la sospensione dell'eculizumab nei pazienti con funzione renale residua in quanto la riacutizzazione del processo microangiopatico potrebbe portare alla perdita definitiva della diuresi.

La sospensione dell'eculizumab può essere presa in considerazione anche in pazienti con completo o parziale recupero della funzione renale. Studi osservazionali e report di casi clinici mostrano che l'eculizumab può essere sospeso con successo, in particolare in assenza di mutazioni note del Complemento e quando non ci sia storia di recidive precedenti. Per contro il rischio appare aumentato in presenza di mutazioni del fattore H (*Fakhouri F et al, Clin J Am Soc Nephrol 2017*). Il rischio di recidiva è però sempre presente ed è evidente che quanto più è compromessa la funzione renale, quanto più è probabile che una recidiva possa risultare in una insufficienza renale terminale e irreversibile. L'attività del processo microangiopatico va pertanto valutata con estrema attenzione e cautela in ogni caso in cui si programmi di sospendere l'eculizumab. In quest'ottica, oltre al monitoraggio dei markers ematici di emolisi, può essere estremamente semplice ed efficace il monitoraggio dell'esame delle urine per valutare la presenza di emoglobinuria, una spia estremamente precoce e sensibile di riattivazione della malattia. Questo è fondamentale per cogliere i primi segni di recidiva il più precocemente possibile in modo che la terapia con eculizumab possa essere ripresa nei tempi più rapidi possibili per prevenire lesioni irreversibili. In generale, se l'intervento è immediato, i pazienti con recidiva possono rispondere prontamente alla ripresa della terapia. Indipendentemente da questo, la decisione di sospendere la terapia con eculizumab deve essere presa in collaborazione con un medico esperto nella gestione di pazienti con C-SEU e dopo adeguata discussione col paziente dei possibili rischi e benefici della sospensione. La decisione dovrà essere presa dopo la firma di un consenso informato da parte del paziente (o dei genitori in caso minorenni). Sono necessari ulteriori studi per definire ulteriormente la tempistica ottimale di sospensione della terapia con eculizumab. Su questo punto infatti non c'è consenso. Alcuni autori raccomandano una interruzione brusca della terapia, altri consigliano un prolungamento graduale degli intervalli tra le somministrazioni fino alla sospensione. A prescindere dalla modalità prescelta, è sempre indispensabile un attento monitoraggio dei markers di attività della malattia per riprendere il trattamento non appena vi sia qualche segno di

riacutizzazione del processo microangiopatico. Alcuni pazienti potrebbero anche continuare con la terapia di mantenimento ma con somministrazioni più dilazionate. Questo potrebbe consentire di mantenere la remissione, ma con ridotte dosi cumulative di farmaco. La prevenzione delle recidive può essere ottenuta modulando l'intervallo tra le somministrazioni di eculizumab sulla base del valore di CH50 determinato immediatamente prima della somministrazione (valle). Se il CH50 è totalmente soppresso l'intervallo può essere aumentato di una settimana ed il CH50 a valle viene rideterminato per confermare l'adeguatezza dell'intervallo con l'obiettivo di mantenere un CH50 <30%. Nel caso il CH50 fosse >30% l'intervallo tra somministrazioni andrà ridotto proporzionalmente (*Cugno M, J Nephrol 2022*). In caso di infezioni acute, malattie intercorrenti, traumi, interventi chirurgici o vaccinazioni è bene ridurre l'intervallo tra le somministrazioni di alcuni giorni per l'incremento di sintesi di C5 (che è una proteina della fase acuta) ed il conseguente maggior fabbisogno di farmaco.

#### TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Non applicabile.

#### INTERVENTI CHIRURGICI

Nel trattamento della SEU – sia tipica che atipica – non sono inclusi specifici trattamenti chirurgici, se non eventualmente l'istituzione di accessi vascolari per la dialisi nel caso in cui l'esito della malattia acuta comporti una insufficienza renale terminale, e nella stessa evenienza, il trapianto renale.

Il trapianto renale può essere eseguito con successo in pazienti che sono in terapia cronica con eculizumab. In questi casi il trattamento va proseguito anche dopo il trapianto. Quale sia invece l'approccio migliore al paziente che non è in trattamento con eculizumab non è definito in modo conclusivo. Secondo alcuni autori è preferibile iniziare il trattamento con eculizumab subito prima del trapianto e proseguirlo poi successivamente per prevenire il rischio di recidiva della malattia in particolare nell'immediato post-operatorio e nei primi mesi dal trapianto. Altri autori hanno riportato che il trapianto può essere eseguito con successo e senza aumentato rischio di recidive anche senza utilizzare l'eculizumab. Altri infine hanno riportato la possibilità di trapianto senza recidive in pazienti che prima dell'intervento avevano eseguito una plasmferesi per ridurre il rischio di attivazione del Complemento durante l'intervento chirurgico. Comunque sia, in tutti i casi è indispensabile un attento monitoraggio dei markers di attività della malattia nel periodo peri-operatorio e nel follow-up successivo.

In passato si è riportato che il trapianto combinato fegato-rene può fornire una cura definitiva per la C-SEU associata a mutazioni del fattore H. Questo perché il fattore H circolante è prodotto dal fegato ed il fegato trapiantato può ripristinarne una normale biodisponibilità prevenendo il rischio di recidiva sul rene trapiantato. Tuttavia, da quando è disponibile l'eculizumab per uso clinico, questa procedura non è più necessaria per mantenere una remissione stabile della malattia e può trovare indicazione solo in quei rarissimi casi in cui si osserva una progressiva resistenza al farmaco.

Può capitare che un paziente con una C-SEU necessiti di un intervento chirurgico programmato o in urgenza per qualsivoglia motivo. Qualora fosse in trattamento con eculizumab è indispensabile che il trattamento venga proseguito in tutto il periodo peri-operatorio e post-operatorio monitorando attentamente tutti i parametri di attività della malattia (valutazione seriale della conta piastrinica, dei livelli serici di LDH, bilirubina indiretta ed aptoglobina) in quanto lo stress chirurgico può comportare una attivazione del complemento che a sua volta potrebbe precipitare una recidiva. Qualora il paziente non fosse in trattamento con eculizumab si potrà valutare se impostare o meno il trattamento preventivo. Qualora si decidesse di non iniziare alcuna profilassi il monitoraggio della attività della malattia dovrà essere particolarmente attento per cogliere immediatamente qualsiasi segno di riacutizzazione ed iniziare prontamente il trattamento con eculizumab.

#### PIANO RIABILITATIVO

<b>Tipo Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Valutazione neuropsichiatrica infantile	In relazione all'età, alla durata ed ai traumi psicologici subiti durante il ricovero nei vari reparti.
Supporto logopedico	In relazione alle problematiche neurologiche determinate dalla patologia.
Supporto fisioterapico	In relazione alla durata del ricovero e quindi al periodo di immobilità.
Supporto psicologico	Stress psichico dell'evento acuto o adattamento alla nuova condizione per i pazienti che sviluppano Insufficienza Renale Cronica (IRC).

## GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Ci sono casi fortunatamente molto rari caratterizzati da un grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale con stato confusionale/coma, convulsioni ed eventuali eventi cerebrovascolari. In questi casi può essere necessario l'intervento di un anestesista/rianimatore. Trasfusioni urgenti possono rendersi necessarie in caso di gravi sanguinamenti.

### **Aspetti assistenziali**

#### NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta i documenti:

["Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"](#)

["Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari"](#)

### **Monitoraggio**

#### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

Sebbene nella maggioranza dei casi i pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta recuperino la funzione renale, è stato stimato che nel 15-20% permanga un certo grado di insufficienza renale cronica ed ipertensione che richiedono un trattamento e un monitoraggio specifici. Queste due condizioni sono riconosciute da codici di esenzione specifici per malattia cronica (Insufficienza renale 585 e Ipertensione arteriosa 031) che includono esami, accertamenti, e visite per il loro monitoraggio.

I pazienti che hanno manifestato un episodio di C-SEU hanno una più alta probabilità di sviluppare insufficienza renale cronica e ipertensione, e di progredire verso la (o rimanere in) terapia sostitutiva della funzione renale (dialisi e trapianto).

Pertanto il monitoraggio della funzione renale secondo i tempi e i modi indicati dal grado di insufficienza renale costituisce il maggiore impegno per questi pazienti. Il codice di esenzione specifico RD0010, insieme a quello per malattia renale cronica 585, garantiscono l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria per accertamenti, visite e trattamenti appropriati per la condizione.

#### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Pediatra/Nefrologo pediatra	
Nefrologo dell'adulto	
Ematologo	
Immunoematologo	
Infettivologo	
Internista	

Neurologo	
Genetista	
Fisiatra	
Psicologo	
Ginecologo	

### **Profilo assistenziale in corso di gravidanza**

Nelle pazienti con difetti noti del Complemento e/o storia di pregressi episodi di TMA (vedi poi) in corso di gravidanza si raccomanda un attentissimo monitoraggio dei markers di attività della microangiopatia trombotica per cogliere immediatamente qualsiasi iniziale segno di attivazione di malattia. Le pazienti che sono già in trattamento con eculizumab potrebbero proseguire il trattamento anche in corso di gravidanza. In coloro che non fossero già in trattamento cronico con eculizumab si può considerare l'opzione di una profilassi in prossimità del parto. L'eculizumab non è secreto nel latte materno e raggiunge concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale che non sono in grado di bloccare il complemento nel feto (*Sarno L, J Nephrol 2019*).

Diverse forme di microangiopatia trombotica (TMA) si possono verificare in qualunque fase della gravidanza o nel periodo post partum (*Scully M, Hematology 2021*). La diagnosi differenziale tra queste forme può non essere semplice, ma è fondamentale da un punto di vista prognostico e terapeutico. La TTP associata a deficit acquisito o congenito di ADAMTS 13 si può manifestare in qualsiasi fase della gravidanza. Il coinvolgimento renale può essere lieve mentre prevalgono i sintomi neurologici. Le forme associate a difetto congenito di ADAMTS 13 possono beneficiare del trattamento con plasma fresco (infusione e/o plasmaferesi). Le forme associate ad anticorpi acquisiti anti ADAMTS 13 possono anch'esse beneficiare della plasmaferesi per rimuovere gli autoanticorpi e/o del trattamento immunosoppressivo con o senza rituximab per inibirne la sintesi. Queste terapie possono consentire di portare la gravidanza a termine senza gravi conseguenze sul feto. In casi con difetto congenito di ADAMTS 13, la profilassi con supplementazione di ADAMTS 13 (10 ml/kg ogni circa due settimane) può essere presa in considerazione anche in caso di gravidanze successive.

La C-SEU si può manifestare in qualsiasi momento della gravidanza e nel periodo post partum (per definizione entro sei mesi dal parto). L'insufficienza renale è severa e può associarsi ad ipertensione severa. La terapia si basa sull'impiego di inibitori del Complemento come l'eculizumab (vedi poi). Nelle donne con difetto congenito noto di un fattore del Complemento si può considerare l'impiego in profilassi dell'eculizumab in occasione del parto. In ogni caso è raccomandato un attento monitoraggio dei markers di emolisi microangiopatica durante tutto il corso della gravidanza fino al periodo post partum. In queste donne l'impiego della pillola anticoncezionale (in particolare delle pillole ad alto contenuto di estrogeni) andrebbe considerato con cautela.

Ci sono poi forme di TMA specificamente associate alla gravidanza che si manifestano nel terzo trimestre o nell'immediato periodo post partum che vanno dalla preeclampsia (ipertensione severa ed edemi), alla eclampsia (convulsioni) fino alla Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet (HELLP) syndrome. Queste forme in genere si risolvono con l'espletamento del parto.

### **Caratteristiche della Rete regionale**

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

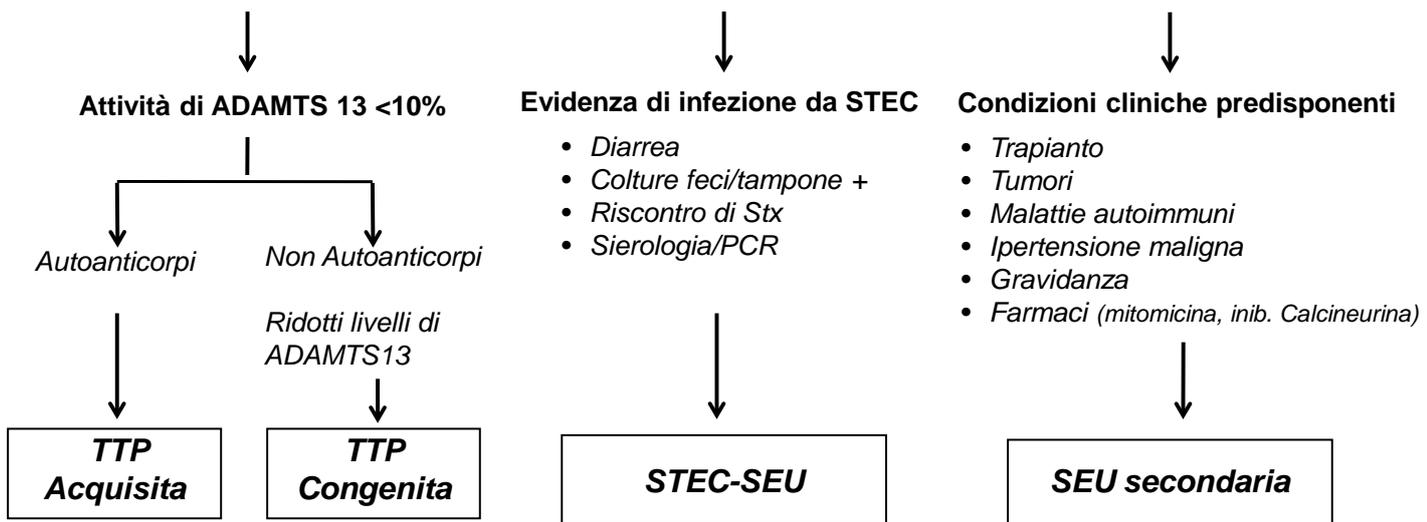
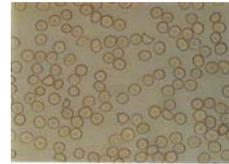
L'individuazione dei Centri clinici specialistici di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

E' importante ricordare come la definizione della Rete malattie rare avvenga mediante un processo dinamico, basato sul possesso e la verifica di una serie di requisiti: nel tempo i Presidi possono presentare la candidatura per nuove malattie, così come è facoltà della DG Welfare rivedere le attribuzioni, anche revocandole.

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)

### Diagnosi differenziale SEU/TTP:

- Piastrinopenia
- Aumento LDH
- Emazie frammentate nello striscio di sangue periferico



**In assenza di evidenze di TTP, STEC-SEU o SEU secondaria eseguire screening per SEU complemento-mediata**

- Brambilla M, Ardissino G, Paglialonga F, Testa S, Capone V, Montini G.  
Haemoglobinuria for the early identification of aHUS relapse: data from the ItalKid-HUS Network.  
J Nephrol. 2022;35:279-284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459950/>
- Cugno M, Capone V, Griffini S, Grovetti E, Pintarelli G, Porcaro L, et al.  
Eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: correlation between functional complement tests and drug levels.  
J Nephrol. 2022 Jan 11. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-021-01187-8>
- Scully M How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021 Dec 10;2021:545-551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889427/>
- Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C.  
Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review  
Clin Epidemiol. 2020;12:295-305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210633/>
- Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, Martinelli P, Balletta MM, Russo D.  
Eculizumab in pregnancy: a narrative overview  
J Nephrol 2019, 32: 17:25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159857/>
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al.  
Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference.  
Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539-551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989322/>
- Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al.  
Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation.  
Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:50-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799617/>
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al.  
An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children.  
Pediatr Nephrol. 2016 Jan;31(1):15-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859752/>
- Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, Consonni D, Paglialonga F, et al.  
Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome.  
Pediatrics. 2016;137(1). Epub 2015 Dec 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644486/>
- Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F et al.  
Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network.  
Eur J Pediatr. 2016;175:465-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498648/>
- Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hardling L, Tarr PI.  
Shiga Toxin-producing Escherichia coli infection, Antibiotics, and risk of developing Hemolytic Uremic Syndrome: A meta-analysis.  
Clin Infect Dis 2016, 62: 1251-1268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917812/>
- Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, et al.  
Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy.  
Blood. 2014;124:1715-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037630/>
- Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, et al.  
Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome.  
Arch Pediatr Adolesc Med 2011, 165: 884-889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784993/>

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare – Lombardia**  
**Data prima edizione dicembre 2010**  
**Ulteriori revisioni:**  
**marzo 2022**

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

[Composizione del gruppo di lavoro](#)

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)

Telefono: 035-4535304

#### *Riferimenti bibliografici*

**I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:**  
**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: SINDROME EMOLITICO**  
**UREMICA - Codice esenzione RD0010**  
**A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia**  
**Data prima edizione dicembre 2010**  
**Ulteriori revisioni:**  
**marzo 2022**  
**<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>**

Stampato il: 15/03/2022



**Regione  
Lombardia**

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*