

Sindrome uremico-emolitica atipica: dalla patogenesi alla terapia

Selena Longhi, Giuseppe Pontoriero

S.C. Nefrologia e Dialisi ASST Lecco, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Atypical hemolytic-uremic syndrome: from pathogenesis to therapy

Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are part of a spectrum of thrombotic microangiopathies. In the last years enormous progress has been made in understanding the pathogenesis of these entities. The fact that complement dysregulation is considered central in the development of atypical hemolytic uremic syndrome has led to the introduction of Eculizumab, a monoclonal anti-C5 inhibitor, in its treatment. These new advances have improved the outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Many unsolved issues remains, the most pressing ones being identifying the optimal treatment schedules and the underlying cause of the disease in patients without detectable complement mutations.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome, Complement, Eculizumab



Selena Longhi

Introduzione

La sindrome uremico-emolitica (SEU) e la porpora trombotica trombocitopenica (TTP) rappresentano le due principali entità patologiche responsabili dello sviluppo delle più classiche forme di microangiopatia trombotica (TMA). L'identificazione del ruolo chiave giocato dall'ADAMTS 13 nella patogenesi della TTP e dalla disregolazione della via alternativa del complemento in quella della

SEU ha portato a una migliore definizione eziopatogenetica di queste forme di microangiopatie, consentendo lo sviluppo di terapie mirate in grado di migliorare l'*outcome* dei pazienti. Sotto il termine SEU sono raggruppate le forme tipiche (o post-diarrea) dovute all'infezione da *E. Coli*, produttore della tossina di *Shiga* e le forme secondarie ad alterazioni del complemento (sindrome uremico-emolitica atipica, aSEU). Nella nostra trattazione discuteremo di quest'ultima entità e, sulla

base dei più recenti dati di letteratura, ci concentreremo sulle ultime scoperte in campo eziopatogenetico e sull'impiego dell'Eculizumab nel suo trattamento.

Caratteristiche cliniche

La aSEU può esordire in qualsiasi età, con maggiore frequenza durante il periodo infantile. Durante l'infanzia è ugualmente frequente in entrambi i generi, mentre l'esordio tardivo è più frequente nelle femmine (1).

Clinicamente, si presenta con la triade composta da anemia emolitica meccanica, trombocitopenia e coinvolgimento renale. La presenza di aptoglobina consumata, aumento delle LDH, *test* di Coombs negativo e schistociti allo striscio periferico conferma la microangiopatia con emolisi intravascolare come genesi dell'anemia. Il coinvolgimento renale si può manifestare in forma di insufficienza renale con o senza oligoanuria e proteinuria anche in un *range* nefrosico. Nel 20% dei casi, si osservano, inoltre, manifestazioni extra-renali soprattutto a carico del sistema nervoso centrale (10%). Sono riportati: infarto miocardico (3%), lesioni ischemiche periferiche e, in una percentuale di casi che arriva fino al 5%, una disfunzione multiorgano dovuta a una TMA diffusa che si presenta con coinvolgimento neurologico, ischemia miocardica, emorragia polmonare con insufficienza respiratoria, pancreatite, coinvolgimento epatico e sanguinamento gastrointestinale (2, 3).

Spesso i sintomi d'esordio sono sfumati e la triade classica di presentazione può non essere completa. In uno studio retrospettivo, Sallée et al hanno identificato, in due differenti coorti, al momento della diagnosi, la presenza di livelli normali di piastrine nel 13% dei pazienti (4). Tutto ciò può porta-

Accepted: July 17, 2016

Published online: July 28, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. ssa Selena Longhi
S.C. Nefrologia e Dialisi ASST Lecco
Ospedale A. Manzoni
23900 Lecco
selena.longhi@gmail.com

re a una maggiore difficoltà nell'interpretazione del quadro e a un ritardo nel processo diagnostico.

In presenza di un quadro di TMA, è necessario effettuare una diagnosi differenziale tra i due principali quadri clinici responsabili (TTP e SEU) mediante il dosaggio dell'attività dell'ADAMTS 13. L'ADAMTS 13 è una proteasi responsabile del clivaggio del fattore di von Willebrand, il cui *deficit* è alla base dello sviluppo della TTP. In presenza, quindi, di una sua attività normale possiamo escludere la presenza di TTP. Il passo diagnostico successivo per poter formulare una diagnosi di aSEU è l'esclusione di tutte le patologie sistemiche e/o dei farmaci che possano causare una microangiopatia trombotica con conseguente quadro secondario di SEU (Tab. I). Solo l'indagine genetica, tuttavia, confermerà l'ipotesi clinica. È bene ricordare che, benché le analisi genetiche siano consigliate in tutti i pazienti al primo episodio di aSEU, esse non sono necessarie per la diagnosi della malattia in fase acuta ma giocano un ruolo importante nella gestione a lungo termine del paziente.

TABELLA I - Forme secondarie di microangiopatia trombotica

Gravidanza	<i>HELLP</i> <i>Post-partum</i>
Malattie sistemiche	<i>Lupus</i> Eritematoso Sistemico Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi Sclerodermia
Infezioni	Influenza H1N1 Epatite A o C HIV <i>Citomegalovirus, Epstein-Barr virus</i> <i>Streptococcus Pneumoniae</i> <i>Human Parvovirus</i>
Neoplasie	Mammella, ovaio Stomaco, colon Polmone Pancreas Linfoma
Trapianto	Trapianto di midollo Trapianto d'organo
Iperensione maligna	
Deficit di cobalamina	
Farmaci	Inibitori della calcineurina Mitomicina Chinino Cisplatino Vincristina Contraccettivi orali Interferone Clopidogrel Eroina, cocaina

Patogenesi

Alla base dello sviluppo della aSEU vi è un'attivazione non controllata della via alternativa del complemento. Si assiste, infatti, a una sregolata produzione di C3 convertasi, che induce un eccessivo clivaggio di C5 che, a sua volta, porta a un' incontrollata produzione di complesso di attacco della membrana, normalmente deputato alla citolisi di agenti patogeni. Nel soggetto con aSEU, l'endotelio non è in grado di difendersi efficacemente dall'azione di questo complesso. Il danno endoteliale innesca l'attivazione e il reclutamento di piastrine con la formazione di trombi a livello del microcircolo renale e di altri organi (soprattutto sistema nervoso centrale) (5).

L'ipotesi patogenetica della aSEU è di tipo *multi-step*. Mutazioni o polimorfismi a carico dei geni che codificano per le proteine regolatrici del complemento sono stati identificati in circa il 60% dei pazienti e rendono il soggetto suscettibile allo sviluppo della malattia. Possono essere presenti più mutazioni in eterozigosi nello stesso soggetto. Per motivi non noti, inoltre, la penetranza del fenotipo è incompleta (circa il 50%). Sono state identificate mutazioni a carico dei geni che codificano per il fattore H del complemento (CFH), il fattore I del complemento (CFI), la proteina cofattore di membrana (MCP), il fattore B del complemento, la componente C3 del complemento e la trombomodulina (THBD). Sono, infine, state identificate forme di aSEU associate allo sviluppo di anticorpi diretti contro il CFH.

In presenza di questo substrato favorente agiscono eventi *trigger*, infezioni soprattutto a carico delle alte vie aeree o del tratto gastroenterico, in grado di innescare il processo patologico e di portare allo sviluppo della malattia.

Terapia

Fino al 2011, il trattamento di prima scelta per la aSEU era la terapia con plasma, in forma di infusione o plasmateresi. La dimostrazione della sua efficacia si basa soprattutto su un'*expert opinion*, non essendo mai stati effettuati *trial* prospettici. Come riportato nel registro italiano, la risposta alla terapia e, quindi, la prognosi della malattia sono influenzate dal tipo di mutazione genetica riscontrata nel paziente (1). Nella pratica clinica, la terapia con plasma deve essere iniziata empiricamente il prima possibile, entro 24 ore dall'esordio, e proseguita, con stretto monitoraggio degli indici di attività della malattia (livelli di emoglobina, LDH, aptoglobina, conta piastrinica e funzione renale), almeno fino a che non siano disponibili i risultati dell'attività di ADAMTS 13. Una volta esclusa la presenza di TTP, è possibile l'introduzione di una terapia aSEU-specifica.

Dal 2011, è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (USA) e dalla *European Medicine Agency* (EMA) l'utilizzo terapeutico nella aSEU di un agente anti-complemento chiamato Eculizumab. L'Eculizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro la frazione C5 del complemento. La sua azione inibisce il clivaggio di C5 impedendo la formazione del complesso di attacco del-

la membrana, elemento chiave nello sviluppo del processo microangiopatico alla base della aSEU. Come tutti i farmaci inibitori della cascata complementare, l'Eculizumab espone il paziente a un aumentato rischio di infezioni meningococciche. Pertanto, tutti i pazienti che richiedono una terapia con Eculizumab devono essere sottoposti a una vaccinazione anti-meningococcica due settimane prima del suo inizio. Se le condizioni cliniche impongono un inizio tempestivo della terapia, è necessario associare un'adeguata profilassi antibiotica (6).

L'efficacia del farmaco è stata dimostrata in due *trial* di fase 2. Il primo includeva 17 pazienti con malattia in fase acuta e TMA in progressione nonostante terapia con plasma. Il secondo includeva 20 pazienti con storia di malattia più lunga, in remissione dipendente dalla terapia con plasma e portatori di insufficienza renale. L'Eculizumab si è dimostrato efficace nell'indurre una normalizzazione dei parametri ematologici della malattia (88% nel *trial* 1 e 90% nel *trial* 2), nel consentire una sospensione della terapia con plasma (88% nel *trial* 1 e 100% nel *trial* 2) e nel miglioramento della funzione renale. La terapia dialitica è stata sospesa in 4 dei 5 pazienti che ne avevano necessità prima dell'inizio del trattamento con Eculizumab. In entrambi i *trial*, infine, l'inizio precoce della terapia con Eculizumab si associava a un *outcome* renale migliore (7).

Nonostante l'introduzione della terapia con Eculizumab abbia notevolmente migliorato la prognosi dei pazienti con aSEU, il suo utilizzo, in virtù anche degli elevati costi, non è sceso da interrogativi ancora aperti, il più importante dei quali è la durata della terapia con Eculizumab, vista anche l'assenza di informazioni sui rischi a lungo termine legati alla sua somministrazione. Non esistono, inoltre, *test* specifici utilizzabili nella pratica clinica in grado di monitorare tale terapia e che consentano di sviluppare uno schema terapeutico *ad personam*. Ardissino et al hanno effettuato un tentativo di sospensione della terapia con Eculizumab in 10 pazienti in remissione, monitorati al domicilio attraverso *stick* urinari per identificare precocemente l'eventuale comparsa di microematuria. Solo 3 di questi pazienti hanno sviluppato una recidiva di aSEU, suggerendo che sia possibile, in presenza di una remissione stabile di malattia, provare a sospendere la terapia con Eculizumab mantenendo una stretta sorveglianza (8).

Sarebbe, infine, auspicabile lo sviluppo di biomarcatori in grado di monitorare il danno endoteliale che consentano di valutare l'andamento della malattia e la previsione dell'eventuale comparsa di recidiva.

Conclusioni

Le conoscenze acquisite negli ultimi anni sul coinvolgimento del sistema del complemento nello sviluppo della aSEU hanno reso possibile una migliore comprensione dell'eziopatogenesi della malattia e hanno gettato le basi per l'utilizzo dell'Eculizumab per il suo trattamento. Nonostante sia una patologia rara e di non facile identificazione, è necessario tenerla sempre presente nell'*iter* diagnostico delle microangiopatie trombotiche e cercare di identificarla rapidamente, vista la disponibilità di una terapia efficace che deve essere iniziata il più precocemente possibile. Permangono, tuttavia, questioni non risolte come le possibili cause dello sviluppo della malattia nei pazienti nei quali non è stato possibile identificare mutazioni e lo sviluppo di schemi terapeutici ottimali.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Noris M, Caprioli J, Bressin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1844-59.
2. Sellier-Leclerc AL, Fremeux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-400.
3. Nester CM, Barbour T, Rodriguez de Cordoba S, et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol*. 2015;67:31-42.
4. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F, et al. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol*. 2013;14:3.
5. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
6. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeux-Bacchi V. Use of Eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-57.
7. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-81.
8. Ardissino G, Testa S, Possenti I. Discontinuation of Eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):633-7.