

Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

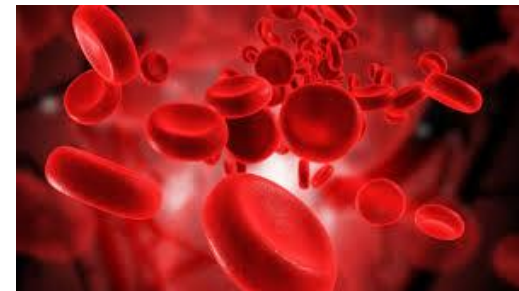
Casistica clinica di PTT e SEU: aspetti didattici e aspetti controversi

Luana Fianchi

Istituto di Ematologia

Università Cattolica S. Cuore

Roma



Uomo 35 anni-Maggio 2015

- Non precedenti anamnestici degni di nota
- Giunge in PS per afasia transitoria ed ecchimosi spontanei agli arti inferiori
- Febbre nei giorni precedenti

Esami emocoagulativi

Richiesta URGENTE: 24/05/2015 19:18

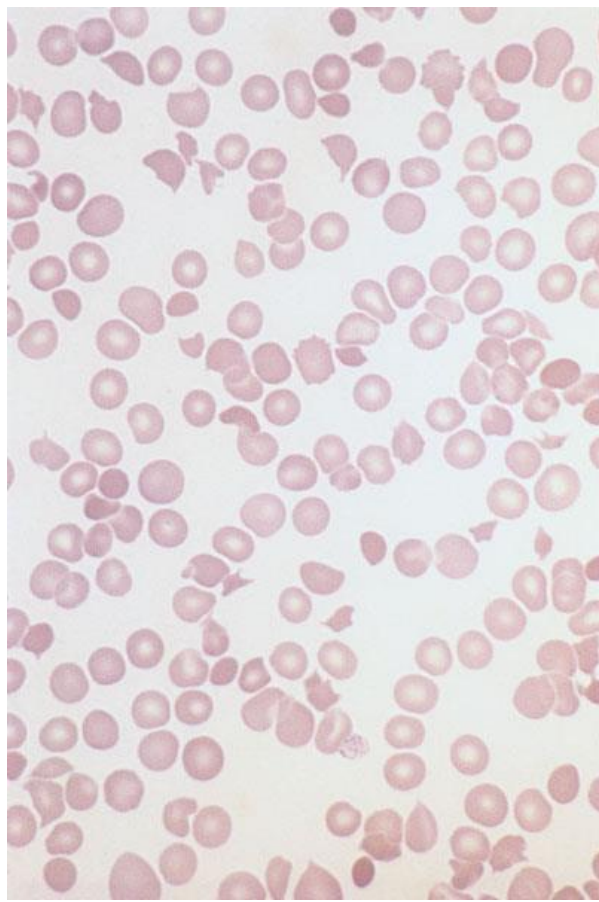
Codice SDO:

Descrizione	Risultato	Unita'	Intervallo di riferimento	
EMATOLOGIA				
ESAME EMOCROMOCITOMETRICO				
Emoglobina	9.3	g/dl	13.0	17.0
Ematocrito	26.5	%	42.0	52.0
Globuli Rossi	3.22	10 ¹² /l		
MCV	82.3	fl		
MCH	28.9	pg		
MCHC	35.1	g/dl		
Piastrine	11	10 ⁹ /l		
Globuli Bianchi	11.43	10 ⁹ /l		
CONTA DIFFERENZIALE DEI LEUCOCITI				
Granulociti neutrofili	9.43	x10 ⁹ /l		
Granulociti eosinofili	0.00	x10 ⁹ /l		
Granulociti basofili	0.01	x10 ⁹ /l		
Linfociti	1.33	x10 ⁹ /l		
Monociti	0.66	x10 ⁹ /l		
Granulociti neutrofili (%)	82.5	%		
Granulociti eosinofili (%)	0.0	%		
Granulociti basofili (%)	0.1	%	0.0	1.5
Linfociti (%)	11.6	%	19.0	48.0
Monociti (%)	5.8	%	3.5	9.0
CONTA DEI RETICOLOCITI				
Reticolociti	2.8	%	0.2	1.9
Reticolociti	90	10 ⁹ /l	30	90

- Creatinina 1,67 mg/dl
- LDH 1706 UI/l
- Bilirubina tot 7,4 mg/dl
- Bilirubina diretta 1,2 mg/dl

Tempo di Protrombina				
Secondi	12.60	secondi		
INR	1.17		0.80	
aPTT	30.40	secondi	20.00	36.00
Fibrinogeno (Derivato)	380	mg/dl	200	400
Anti Trombina III	102.0	%	70.0	120.0
Determinazione D-Dimero quantitativa	1726	ng/ml	Inferiore a	278

Tac cranio: negativa



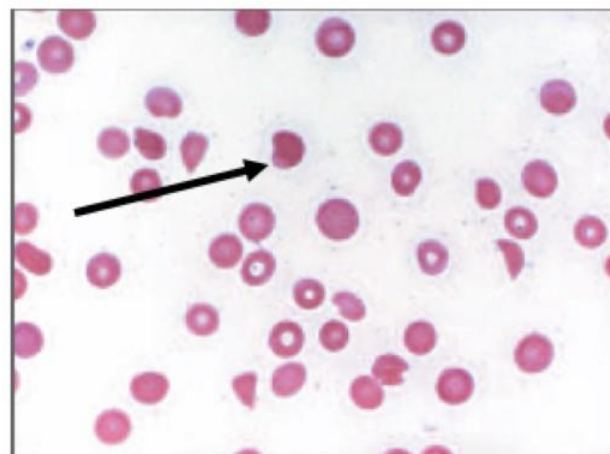
schistociti presenti 3-4%. Non cellule immature

**Diagnosi : Microangiopatia
trombotica (TMA)**

Esegue dosaggio ADAMTS-13

Diagnosing a TMA

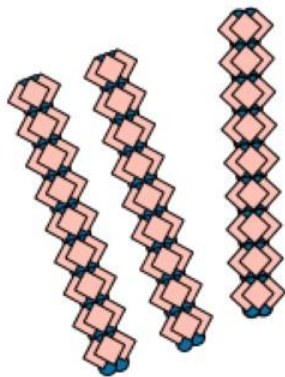
- Clinical signs/symptoms of the TMAs are identical
 1. Thrombocytopenia
 2. Microangiopathic hemolysis
 3. Fever
 4. Renal disease
 5. CNS disease
- They are ultrarare disorders (2 to 4/1 million)
- Increasing recognition of secondary cases (eg, greater than 10% of allogeneic stem cell transplants are associated with TMAs)



TMAs Share Clinical Presentations, but Differ Markedly in Underlying Pathophysiology

TTP

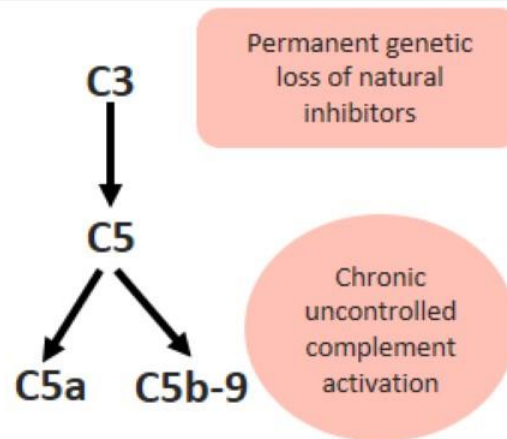
Usually acquired:
autoantibody-mediated severe
deficiency (<5%) of vWF
cleaving protease activity
(ADAMTS13)



Severely deficient (<5%)
ADAMTS13 activity leaves
vWF multimers with tethered
platelets uncleaved.

aHUS

Congenital susceptibility:
inability to control alternative
complement pathway



Genetic defects in complement
activators and/or inhibitors
lead to chronic uncontrolled
activation of the alternative
complement system.

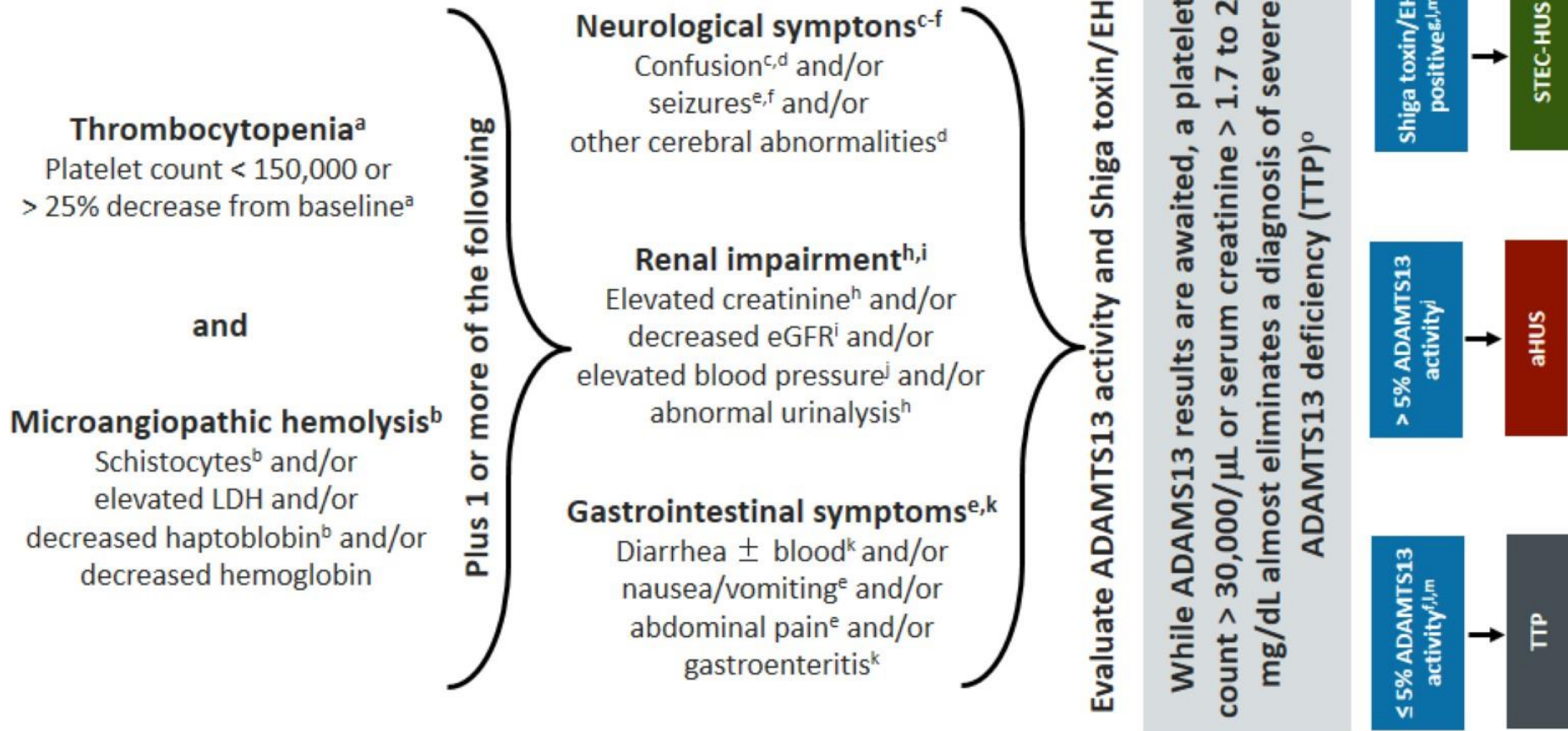
STEC-HUS

Shiga toxin Induced



Certain bacteria, notably
E coli, produce toxins that
cause uncontrolled
complement activation and
endothelial cell damage.

Differential Diagnosis for TMAs: aHUS, TTP, and STEC-HUS



a. Caprioli J, et al. *Blood*. 2006;108:1267-1279; b Sellier-Leclerc AL, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400; c. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687; d. Neuhaus TJ, et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521; e. Ohanian M, et al. *Clin Pharmacol*. 2011;3:45-50; f. Dragon-Durey MA, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187; g. Noris M, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1177-1183; h. Davin JC, et al. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:708-711; i. Sallée M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032; j. Al-Akash SI, et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619; k. Benz K, Amann K. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:242-247; l. Boyer O, et al. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:923-927; m. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859; n. Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35; o. Tsai HM. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19.

Creatinine Level $\leq 200 \mu\text{mol/L}$ ($\leq 2.3 \text{ mg/dL}$) and Platelet Count $\leq 30,000/\mu\text{L}$ Had a Stronger Association With a Severe ADAMTS13 Deficiency

The French TMA Reference Center Experience

Patient Characteristics	TTP	aHUS	P Value
	(ie, ADAMTS13 <5%) n=160 (SD)	(ie, ADAMTS13 >5%) n=54 (SD)	
Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	17.4 (14.2)	66.6 (49.3)	<.0001
Creatinine level, mg/dL	1.29 (0.77)	5.13 (3.68)	<.0001



Patient Characteristics	Adjusted Odds Ratio	95% CI	P Value
Platelet count $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$	9.1	3.4 to 24.2	<.001
Creatinine level $\leq 200 \mu\text{mol/L}$ (2.26 mg/dL)	23.4	8.8 to 62.5	<.001

a. Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:643-657.

b. Table adapted from Coppo P, et al. *PLoS ONE.* 2014;5:e10208.

Nostro Paziente	Valori	Verosimile diagnosi aspettando dosaggio ADAMTS-13...
PLT	11x10 ⁹ /l	PTT
Creatinina	1,67 mg/dl	



PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI

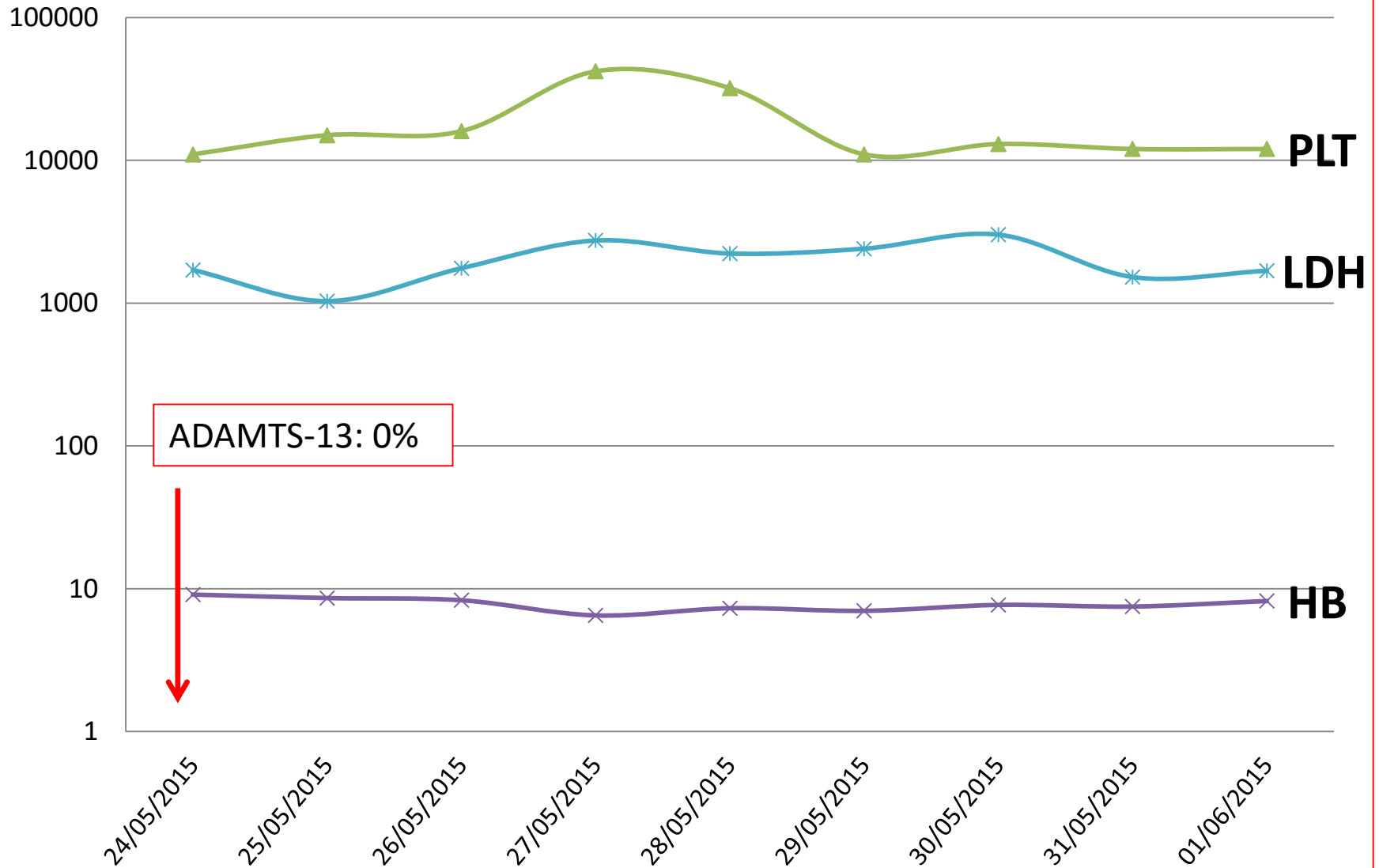
- 1) Inizia PEX (40 ml/kg) in urgenza e viene impostata terapia steroidea e.v. con PDN 1 mg/kg x 2
- 2) Paziente afasico ricoverato in Rianimazione
- 3) Alla luce della gravità del quadro clinico si decideva di effettuare plasmaexchange 2 volte al giorno (ogni 12 ore).

Dosaggio basale ADAMTS-13 ATTIVITA': 0%

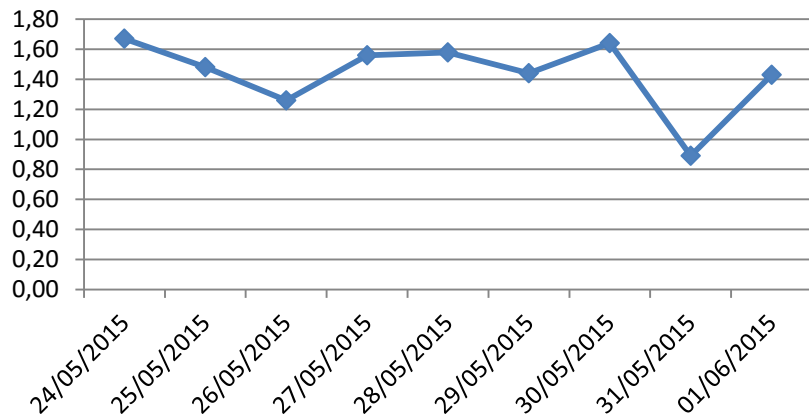
Anticorpi anti-ADAMTS-13 : 145

- Dopo 3 sedute di plasmaexchange si assisteva ad un iniziale miglioramento clinico
- Si assiste però ad importante aumento degli indici di necrosi cardiaca (troponina I 54.702 ng/ml) e delle transaminasi (GPT 699 U/l, GOT 652 U/l) e a peggioramento della funzionalità renale (creatinina 1.7 mg/dl), con persistenza di attività enzimatica dell' ADAMTS13 non determinabile.

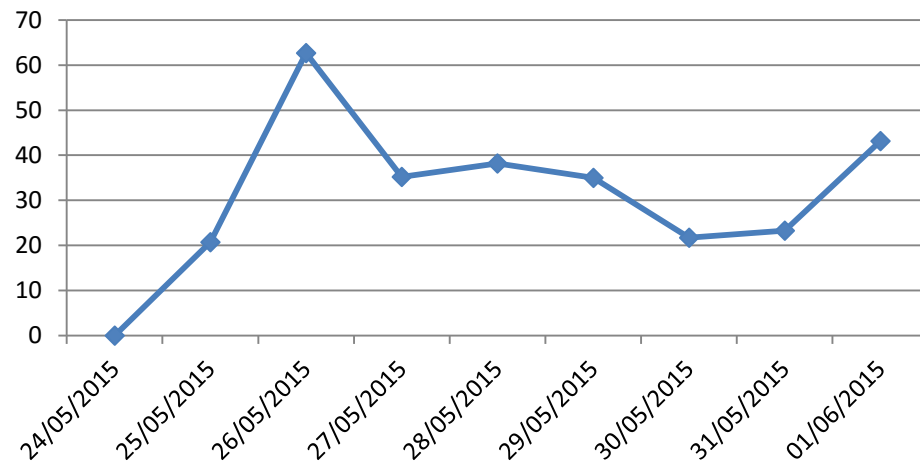
Andamento parametri



CREATININA

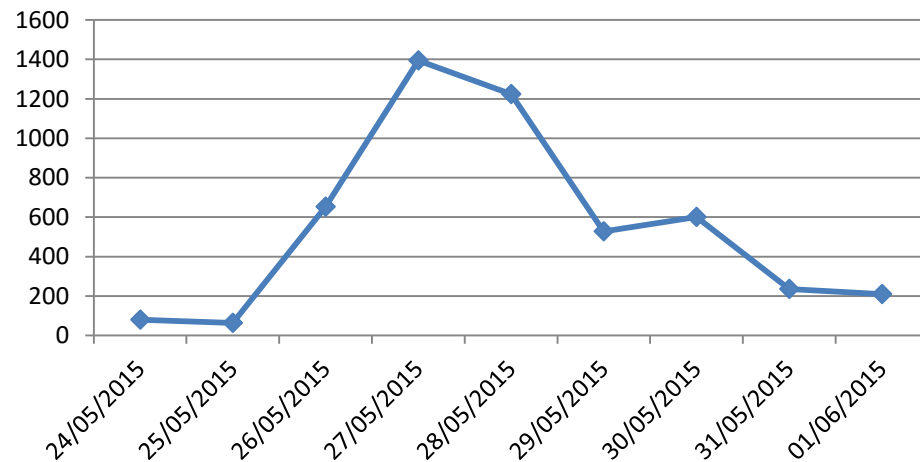


TROPONINA I



ADAMTS-13 ATTIVITA': 0% ancora dopo 3 giorni di PEX

GPT

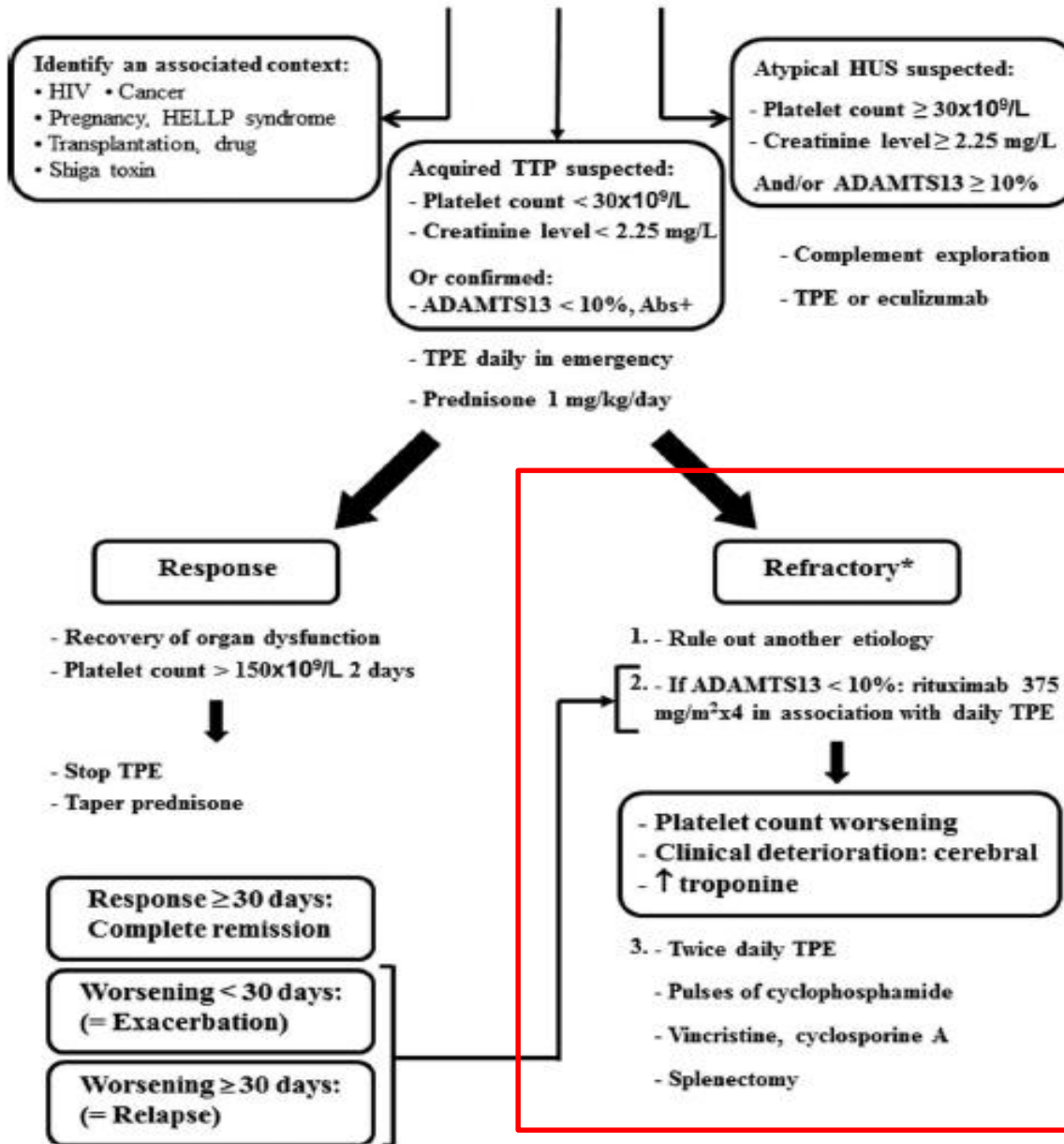


- In data 26/5/2015 (dopo 5°PEX) il paziente presentava peggioramento del quadro clinico neurologico da richiedere sedazione e intubazione orotracheale del paziente.
- La conta piastrinica risultava essere 24000/mmc, con Hb 6 g/dl e persistenza di reticolocitosi e schistociti positivi (3%)
- TAC cranio: negativa

Diagnosis of TMA

(MAHA + thrombocytopenia ± organ failure)

Standard biological evaluation + ADAMTS13 assessment



➤ 27/05/2015 si decideva pertanto di effettuare terapia con Immunoglobuline umane (1 g/kg per 2 giorni) e Rituximab 375 mg/mq infusione di plasma fresco congelato.



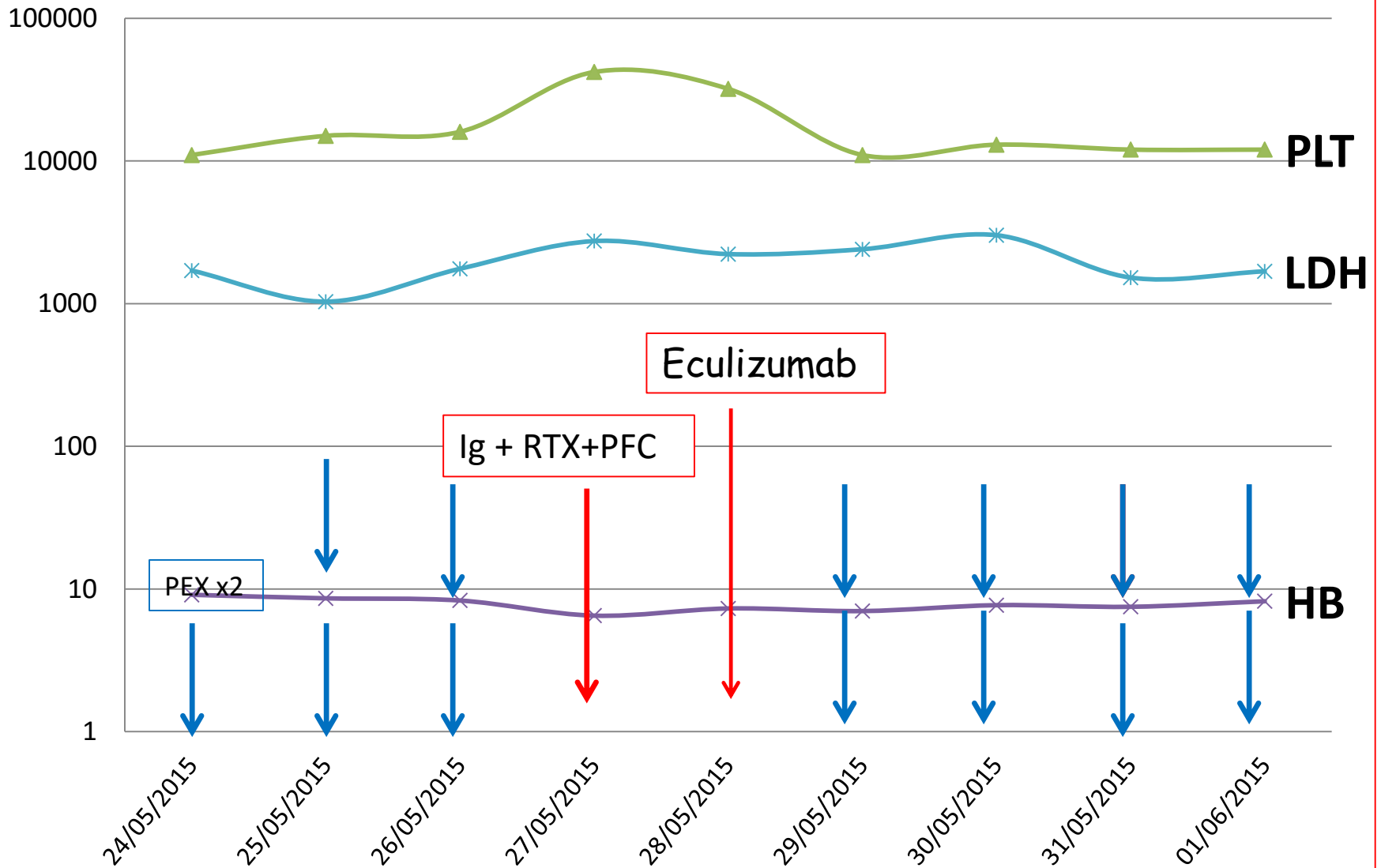
bjh

British Journal of Haematology

Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

Il 28/05/2015 riceveva Eculizumab 900 mg

Andamento parametri



01/06/2015 Le condizioni neurologiche peggioravano ulteriormente, midriasi fissa

•TAC cranio urgente: "Si documenta **rigonfiamento cerebrale massivo** con completo appiattamento dei solchi della convessità e scomparsa delle cisterne della base; in particolare non sono riconoscibili le cisterne perisencefaliche, per incunamento degli uncus. Si evidenziano multiple ipodensità cortico-sottocorticali, in entrambi gli emisferi cerebrali, in maggior misura a sinistra, di significato infartuale. Il rigonfiamento maggiore dell'emisfero sinistro determina minima erniazione del III ventricolo verso destra (di circa 4 mm). Non idrocefalo. Si segnala minima quota gassosa in bolle nella loggia cavernosa destra."

Decesso del paziente (dopo 8 giorni dal ricovero)

Commenti preordinati



Donna 33 anni- Dicembre 2006

In anamnesi:

→ Piastrinopenia severa nel 2001, attribuito all'assunzione di terapia antibiotica non meglio precisata

→ Una sorella deceduta in gravidanza dopo l'insorgenza di anemia e piastrinopenia.

•Giunge in PS alla 23^a settimana della sua prima gravidanza per:

✓Cefalea

✓Ittero

In PS

Emocromo :

- Hb 8 g/dl , MCV 99 fl
- GB 15140/mmc,
- PLT 19000/mmc

Schistociti : 2%

Reticolociti: 6.8%, 156 x 10⁹/l

Coagulazione :

- INR 1.01,
- aPTT 28.50 sec,
- Fibrinogeno 307 mg/dl.
- ATIII
- D-DIMERO

Chimica:

- Creatinina 1,1 mg/dl
- LDH 2642 UI/l
- Bilirubina tot 2,7 mg/dl
- Bilirubina diretta 0,6 mg/dl
- GOT 92 UI/l, GPT 113 UI/l,

PA nella norma

Eseguito dosaggio ADAMTS-13

Ipotesi diagnostiche



- Eclampsia/Preeclampsia ?
- HELLP?
- PTT?
- SEU?

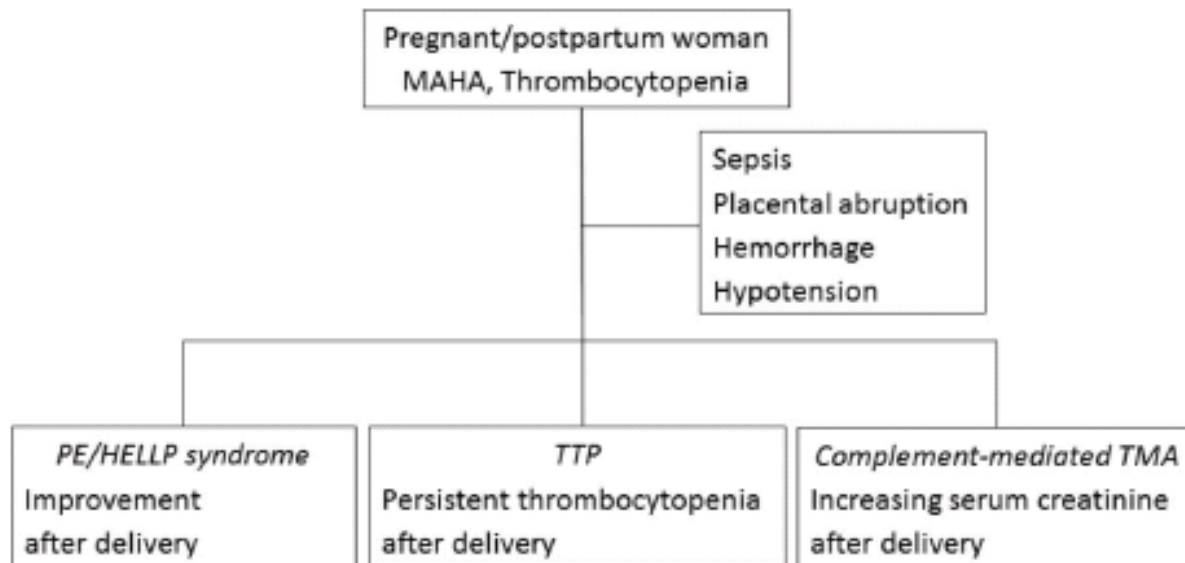


Figure 1. A simplified illustration of the most important distinguishing features of MAHA and thrombocytopenia.

La paziente viene ricoverata presso il reparto di Ginecologia Disfunzionale
Controllo ostetrico: normale

Measurement of ADAMTS13 activity may help the evaluation; a severe deficiency (activity < 10%) supports the diagnosis of TTP, whereas normal activity or less severe deficiency is characteristic of preeclampsia and complement-mediated TMA (George JN et al, Ash 2015)

	HELLP	Pregnancy	Healthy women	Range
vWF:Ag %	314	186	96	48-139
vWF:RCo %	243	140	89	46-142
vWF:CB %	208	152	94	51-155
ADAMTS13%	31	71	101	47-152

Diagnosi differenziale

Tabella 17.4 Segni e sintomi delle microangiopatie trombotiche (diagnosi differenziale)

Segni e sintomi	PTT	SEU	Eclampsia/ Preeclampsia	HELLP
Emolisi	+++ ●	++	+	++
Piastrinopenia	+++ ●	++	+/-	++
Coagulopatia	- ●	- ●	+/-	+/-
Ipertensione	+/- ●	+/- ●	+++	+/- ●
Danno renale	+/- ●	+++	+	+
Danno epatico	+/- ●	+/- ●	+/- ●	+++
Segni/sintomi neurologici	+++ ●	+/-	+/-	+/-
Epoca esordio	II trimestre ●	Post partum	III trimestre	III trimestre



Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy

2015

James N. George,¹ Carla M. Nester,² and Jennifer J. McIntosh³

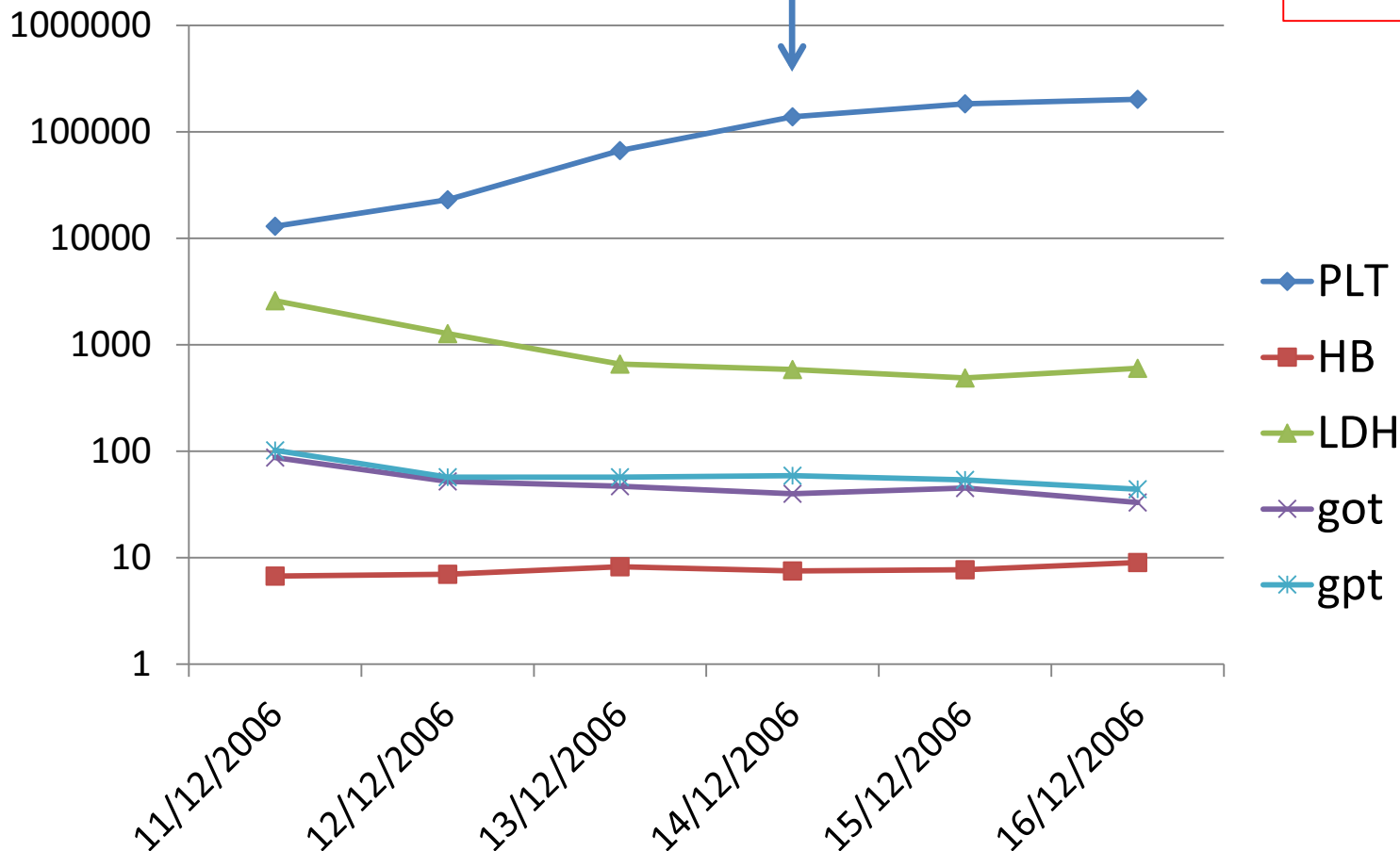
Table 1. Comparison of typical clinical features and specific management of PE/HELLP syndrome, TTP, and C-TMA

Clinical feature	PE/HELLP	TTP	C-TMA
Incidence (per 10 ⁵ pregnancies)	1000	1	Unknown; may be similar to TTP
Time of occurrence during pregnancy/postpartum	By definition, occurs after 20 weeks; more common near term and within 3 days postpartum	May occur throughout pregnancy but most common near term and several weeks postpartum	May occur throughout pregnancy but most common postpartum
Blood pressure	By definition, $\geq 160/110$	Normal	High, related to acute kidney injury
Neurologic abnormalities	Minor (headache, vision changes); less common: eclamptic seizures, PRES, stroke	Severe in 30% (transient focal defects, seizure, stroke); minor in 30%	None
MAHA, thrombocytopenia	Moderate	Severe	Moderate
Kidney injury	Mild	Mild	Severe
Liver function tests: ALT, AST	Markedly increased	Normal or slightly increased	Normal
Typical course after delivery	Improvement within 24-36 hours	No improvement within 36 hours	Increasing serum creatinine
Specific management	Delivery of infant is curative	Plasma exchange, immunosuppression if acquired autoimmune TTP suspected	Anticomplement agent

1. Inizia subito trattamento cortisonico
2. Sedute di PEX

ADAMTS-13 <1%

5 sedute PEX



➤ In data 15/12/06 le sue condizioni generali peggioravano, improvvisamente con la comparsa di rialzo pressorio, dispnea, dolori addominali e proteinuria;

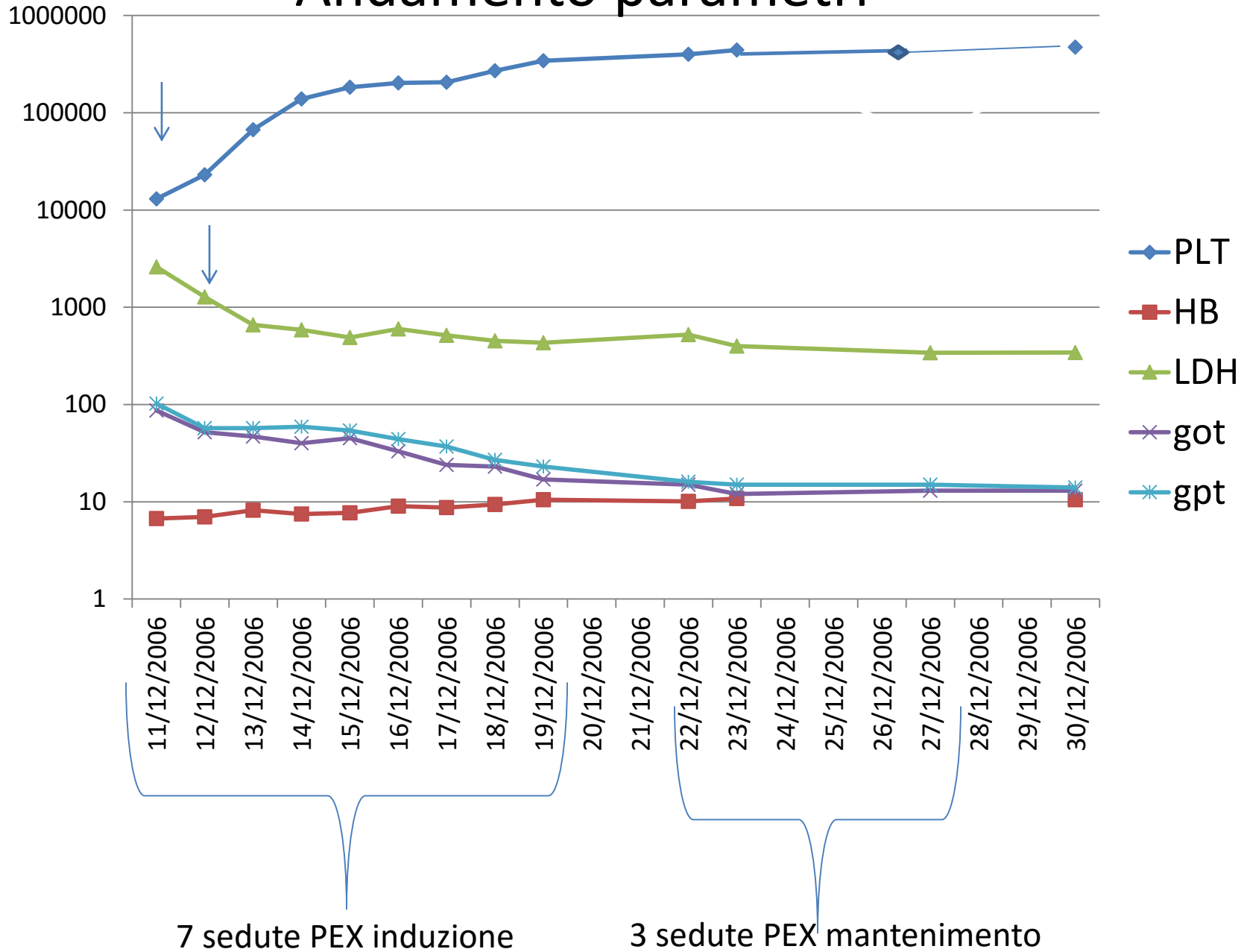
➤ Considerata la gravità delle condizioni, in data 16/12/06 veniva eseguito taglio cesareo in urgenza con successivo monitoraggio in TIPO.

➤ Feto nato morto

L'esame istologico eseguito su placenta, funicolo e membrane ha evidenziato *"tessuti placentari con aspetti infartuali e focale idrope dei villi. Membrane amniotiche nella norma. Cordone ombelicale normoconformato."*

Prosegue PEX dopo il parto

Andamento parametri



Dimissione (29/12/2006)

- **Emocromo (29/12/2006):** Hb 10.5 g/dl , GB 7950/mmc , PLT 472000/mmc
- **Ricerca schistociti (30/12/2006):** negativa
- **Chimica (29/12/2006):** Creatinina 0.9 mg/dl Bilirubina Totale 0.3 mg/dl (v.n. 0.3-1.2), GOT 18 UI/l (v.n. 7-45), GPT 25 UI/l (v.n. 7-45), LDH 315 UI/l
- **ADAMTS-13: 33%**

- **Vista anamnesi familiare viene eseguito screening ADAMTS-13 nei fratelli: in tutti normale**

- **Prosegue follow-up ambulatoriale con valori sempre nella norma dell'emocromo**



24/08/2010

Comunica gravidanza

American Journal of Hematology 51:1–6 (1996)

Therapy and Prevention of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura During Pregnancy: A Clinical Study of 16 Pregnancies

Yossef Ezra, Michal Rose, and Amiram Eldor

Departments of Obstetrics and Gynecology (Y.E.) and Hematology (M.R., A.E.), Hadassah University Hospital,
Ein-Kerem, Jerusalem, Israel

Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura

Marie Scully^a, Richard Starke^a, Richard Lee^b, Ian Mackie^a, Samuel Machin^a and
Hannah Cohen^c

Therapy and Prevention of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura During Pregnancy: A Clinical Study of 16 Pregnancies

Yossef Ezra, Michal Rose, and Amiram Eldor

Departments of Obstetrics and Gynecology (Y.E.) and Hematology (M.R., A.E.), Hadassah University Hospital, Ein-Kerem, Jerusalem, Israel

TABLE II. Summary of Patients, Pregnancies, TTP Episodes, and Overall Outcome

TABLE III. TTP Episodes			Patient no.	Age at first TTP episode	Total no. of pregnancies	Total no. of TTP episodes	No. of TTP episodes in pregnancy	Total no. of live births	Maternal outcome
Patient no.	Age	TTP episode							
			1	19	5	3	3	1	Survived
			2	30	7	3	2	6	Survived
1	19	1	3	28	1	2	1	0	Survived
	21	2	4	22	2	3	1	2	Died during 2nd relapse
	28	3							
2	30	1	5	19	1	4	1	1	Survived
	34	2							
	37	3	Total		16	15	8	10	
3	28	1	1		1/	No	5	IUFD	Survived
	28	2	NP		—	No	4	—	Survived
4	22	1	2		PP	No	7	ND	Survived
	22	2	NP		—	No	7	—	Survived
	23	3	NP		—	No	8	—	Died
5	19	1	NP		—	No	5	—	Survived
	20	2	NP		—	Yes	2	—	Survived
	21	3	1		9	Yes	2	ND	Survived
	22	4	NP		—	Yes	3	—	Survived

IUFD, intrauterine fetal death; ND, normal delivery; NP, not pregnant; PP, post partum.

Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully^a, Richard Starke^a, Richard Lee^b, Ian Mackie^a, Samuel Machin^a and Hannah Cohen^c

- **5 casi trattati profilatticamente in gravidanza per anamnesi positiva per pregressa TTP**
- **ADAMTS-13 < 5 %**
- **ASA a basse dosi per tutta la gravidanza**
- **4 pazienti hanno ricevuto PEX regolarmente (2/settimana) e eparina a basso peso molecolare**
- **Tutte gravidanze a termine senza recidive di TTP**

1. Inizia ASA 100 mg + Clexane 4000 UI sc
2. Si programmano sedute di PEX profilattiche a cadenza quindicinale



	Settimana gestazione	Hb	PLT	ADAMTS-13 (Pre)	ADAMTS-13 (Post)	PEX
25/08/2010	6	13,2	282000	0	-	
22/09/2010	10 ^a	12,4	195000	4%	-	
08/10/2010	12 ^a	12,6	195000	0	22%	1°
11/03/2011	34°	11,0	208000			10°
28/03/2011	36a	11,2	196000	0	31,2%	11°



Nel corso del PEX iniziate contrazioni e ricovero in Ostetricia per osservazione e monitoraggio

37° settimana 04/04/2011

- Eseguito Taglio cesareo senza complicanze



- peso 2980 kg

Dimessa in data 07/04/2011 con il seguente emocromo:
Hb 11,2 g/dl; MCV 88; PLT 183000; GB 6570 (N 68%)

Commenti preordinati



Uomo 45 anni- Aprile 2013

Anamnesi patologica remota:

- Diabete mellito di tipo II in trattamento con ipoglicemizzanti orali e insulina lenta
- Riferita pancreatite ed epatite su base non meglio specificata
- Giunge presso il PS del nostro Policlinico proveniente da altro Nosocomio con i seguenti disturbi:
 - stato confusionale
 - iperpiressia
 - oliguria
 - episodio di diarrea 2-3 giorni prima

All'Esame Obiettivo:

- Condizioni generali scadute
- Parametri vitali: nella norma
- Paziente scarsamente collaborante a tratti disorientato
- Iperpiressia
- Lesioni emorragiche labiali, ecchimosi nelle sedi di prelievo venoso
- Oligo-anuria
- Non organomegalie né linfadenomegalie (confermate agli esami radiologici)

Esami emocoagulativi ed ematochimici

Reparto: 910 Pronto Soc
 Richiesta URGENTE: 15/04/2013 10:53

Descrizione	Risultato	Un
EMATOLOGIA		
ESAME EMOCROMOCITOMETRICO		
Emoglobina	6.8	g/
Ematocrito	19.3	%
Globuli Rossi	2.16	10
MCV	89.3	fl
MCH	31.3	pg
MCHC	35.0	g/
Piastrine		
Globuli Bianchi		
Morfologia eritrocitaria		
CONTA DIFFERENZIALE DEI LEUCOCITI		
Granulociti neutrofili	5.82	
Granulociti eosinofili	0.01	
Granulociti basofili	0.01	
Linfociti	1.15	
Monociti	0.86	
Granulociti neutrofili (%)	74.1	%
Granulociti eosinofili (%)	0.1	%
Granulociti basofili (%)	0.1	%
Linfociti (%)	14.6	%
Monociti (%)	11.0	%
CONTA DEI RETICOLOCITI		
Reticolociti	1.1	%
Reticolociti	25	10 ⁹ /l

- Creatinina 7.21 mg/dl
- Azoto ureico 104 mg/dl
- LDH 2456 UI/L
- Bilirubina tot 3.38 mg/dl
- Bilirubina diretta 2.82 mg/dl
- Troponina T: 24.28 pg/ml
- ECG: ritmo sinusale

Coagulazione : nella norma, Fibrinogeno 450 mg/dl

TC cranio: negativa per emorragie endocraniche recenti, non lesioni espansive

	40.0	74.0
	0.0	5.0
	0.0	1.5
	19.0	48.0
	3.5	9.0
	0.2	1.9
	30	90



Schistociti 12% (conta eseguita su 1000 eritrociti)

**Diagnosi : Microangiopatia
trombotica (TMA)**

Esegue dosaggio ADAMTS-13

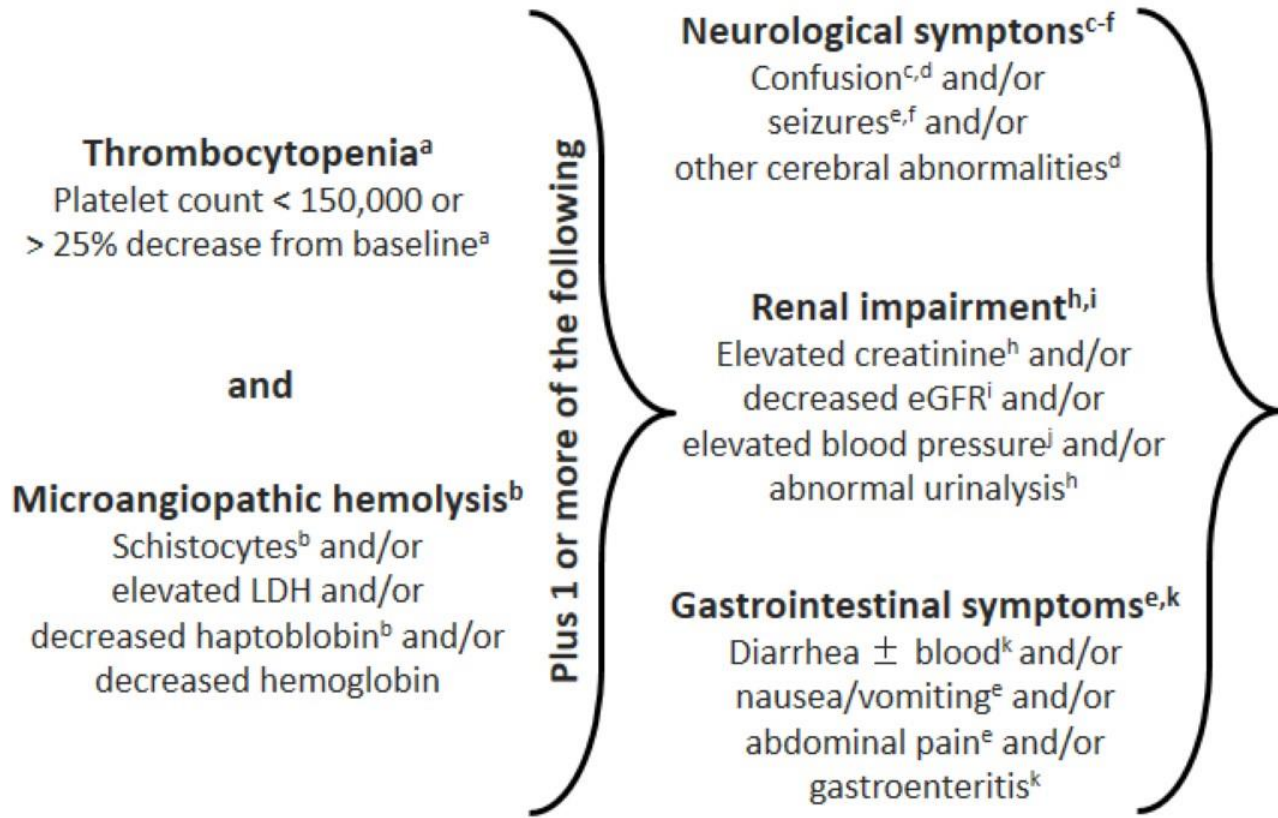
Ulteriori accertamenti di approfondimento a completamento diagnostico (II)



Agoaspirato midollare: "cellularità lievemente aumentata, MKC lievemente aumentati. (...) Dismorfismi della serie eritroide, depositi marziali nella norma. Verosimile genesi periferica della piastrinopenia."

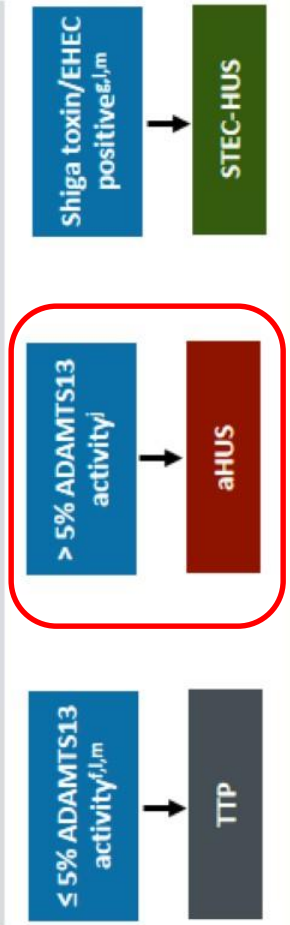
- **Eco addome reni e valutazione doppler: "Ecostruttura renale diffusamente più ecogena che di norma. Pervietà dei vasi arteriosi e venosi renali con tracciati arteriosi caratterizzati da marcato incremento delle resistenze periferiche, con ridotto picco sistolico e abbattimento della fase diastolica in tutti i segmenti intra-renali esplorati"**

Differential Diagnosis for TMAs: aHUS, TTP, and STEC-HUS



Evaluate ADAMTS13 activity and Shiga toxin/EHEC^{g,l,n}

While ADAMTS13 results are awaited, a platelet count > 30,000/ μ L or serum creatinine > 1.7 to 2.3 mg/dL almost eliminates a diagnosis of severe ADAMTS13 deficiency (TTP)^o



a. Caprioli J, et al. *Blood*. 2006;108:1267-1279; b Sellier-Leclerc AL, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400; c. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687; d. Neuhaus TJ, et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521; e. Ohanian M, et al. *Clin Pharmacol*. 2011;3:45-50; f. Dragon-Durey MA, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187; g. Noris M, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1177-1183; h. Davin JC, et al. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:708-711; i. Sallée M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032; j. Al-Akash SI, et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619; k. Benz K, Amann K. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:242-247; l. Boyer O, et al. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:923-927; m. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859; n. Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35; o. Tsai HM. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19.

Nostro Paziente	Valori	Verosimile diagnosi aspettando dosaggio ADAMTS-13....
PLT	80x10 ⁹ /l	aHUS
Creatinina	7,21 mg/dl	



Plasma exchange in aHUS

Pediatr Nephrol (2009) 24:687–696
DOI 10.1007/s00467-008-0964-1

EDITORIAL COMMENTARY

Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome

Gema Ariceta • Nesrin Besbas • Sally Johnson •
Diana Karpman • Daniel Landau • Christoph Licht •
Chantal Loirat • Carmine Pecoraro • C. Mark Taylor •
Nicole Van de Kar • Johan VandeWalle •
Lothar B. Zimmerhackl •
The European Paediatric Study Group for HUS

The guideline proposes urgent and empirical plasmapheresis replacement with whole plasma fraction for the first month after diagnosis.

Nostro Paziente	Valori	Verosimile diagnosi aspettando dosaggio ADAMTS-13....
PLT	80x10 ⁹ /l	aHUS
Creatinina	7,21 mg/dl	



PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI

- 1) Infusione di PFC
- 2) PEX (40 ml/kg) e trattamento dialitico
- 3) Terapia steroidea (Prednisone 1 mg/kg/die)
- 4) Terapia antiaggregante con ASA

Ulteriori accertamenti di approfondimento a completamento diagnostico

- **TCD e TCI:** negativo
- **Aptoglobina:** 25 mg/dl (45-320)
- **Chimica:** glicemia 357 mg/dl (65-110), K⁺ 5.7 mEq/l (3.5-5), GPT 55 UI/l (7-45), FA 66 UI/l, Gamma-GT 26 UI/l
- **Esame urine:** pH 6.5, albumina presente, glucosio 5 g/l, tracce di corpi chetonici, emazie <50 campo, alcuni batteri; albuminuria 3110 mg/l (v.n. <25), albumina/creatinina 10367 (<20)
- **Dosaggio C3** 102 mg/dl (90-180), **C4** 14.3 mg/dl (10-40)
- **Coprocolture:** negative
- **Emocoltura:** positiva per **Staphylococcus Warneri** sensibile a ciprofloxacina e teicoplanina (inizia terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam e teicoplanina)

Ulteriori accertamenti di approfondimento a completamento diagnostico (II)

- **Assetto marziale e vitaminico:** ferro 178 gamma/dl (60-160), ferritina 1521 ng/ml (21-275), vitamina B 12 1340 pg/ml (187-883), Folati 5.9 ng/ml (3.1-20.5)
- **Funzionalità tiroidea:** normale
- **Ab anti TG 4.57 UI/ml (<4.10), Ab anti TPO 3.3 UI/ml (<5.6)**
- **Oncomarkers:** negativi

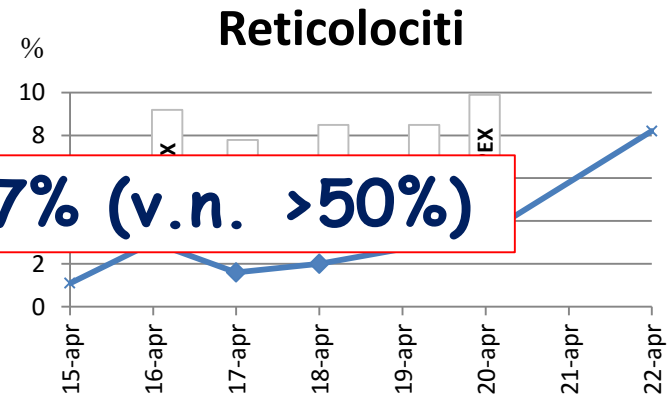
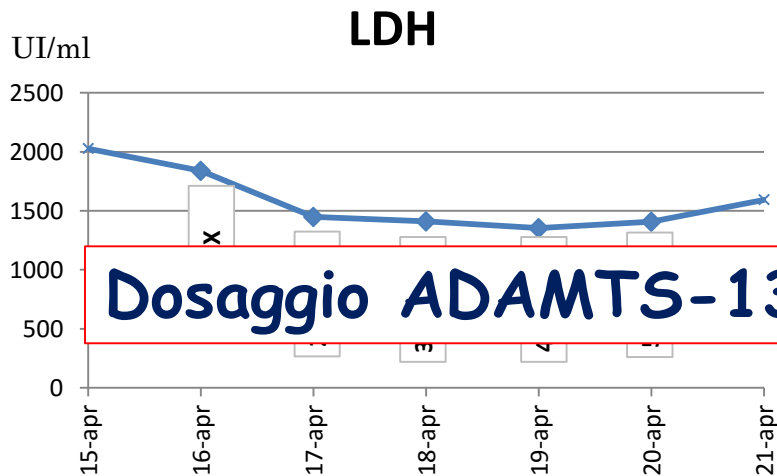
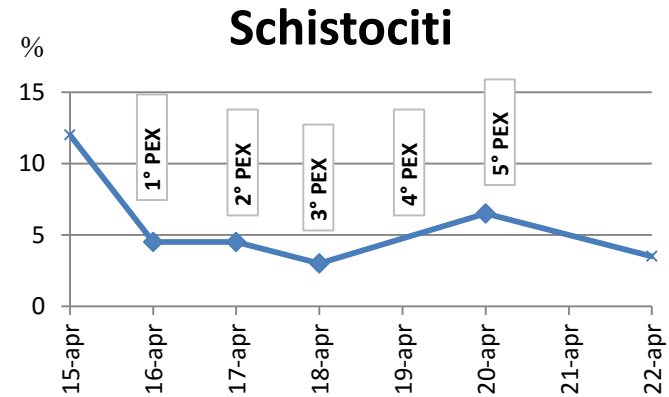
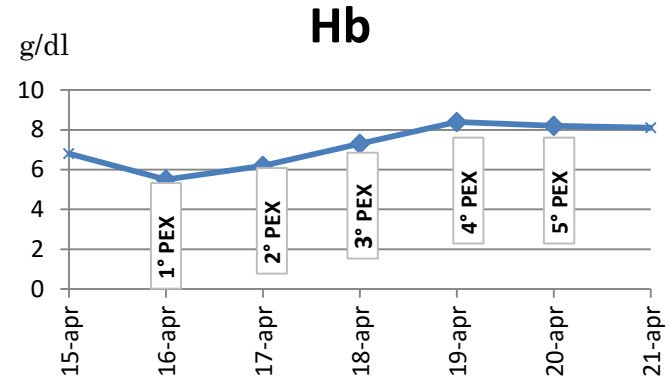
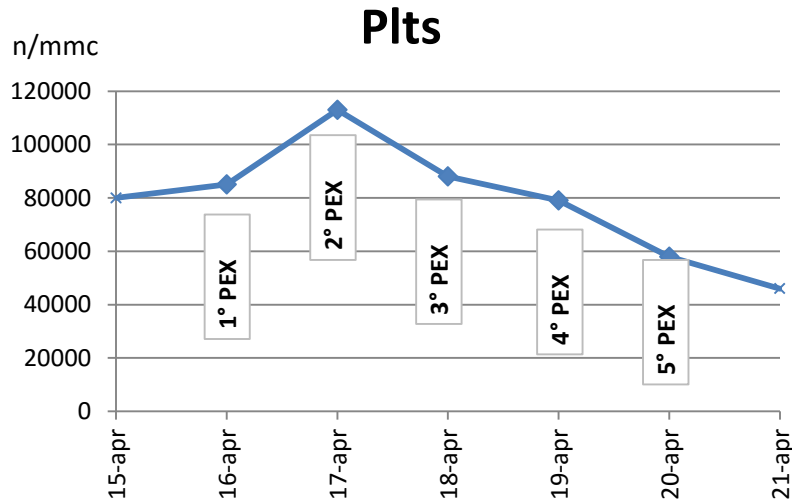
- **Autoimmunità:** Ab anti beta-2GPI, ACA, ANA, Ab anti mitocondrio, ASMA, pANCA, cANCA nella norma

- **Elettroforesi proteica:** albumina 55.8%, alfa-1 9.5%(3.1-5.6), alfa-2 10.5%, beta-1 5.1%, beta-2 5.2%, gamma-globuline 13.9%

- **Dosaggio Ig:** IgG 791 mg/dl (700-1600), IgA 155 mg/dl (70-400), IgM 52.3 mg/dl (40-230)

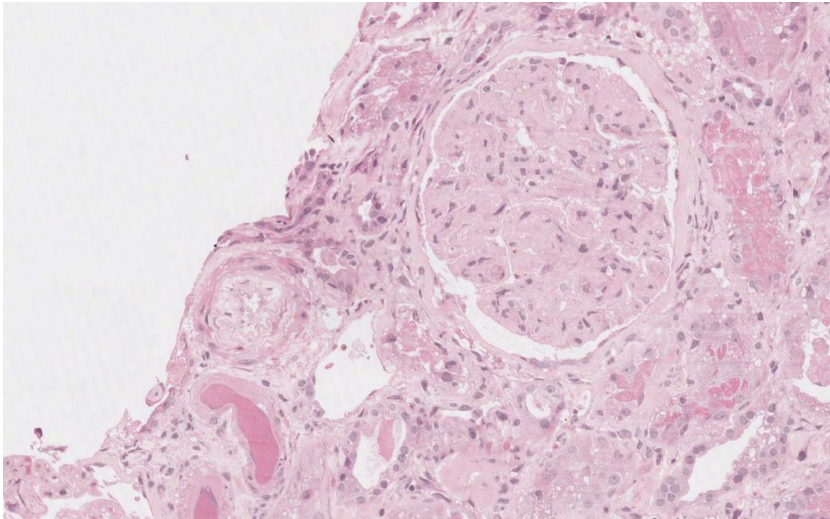
PLASMA EXCHANGE

1 seduta/die per 5 gg consecutivi

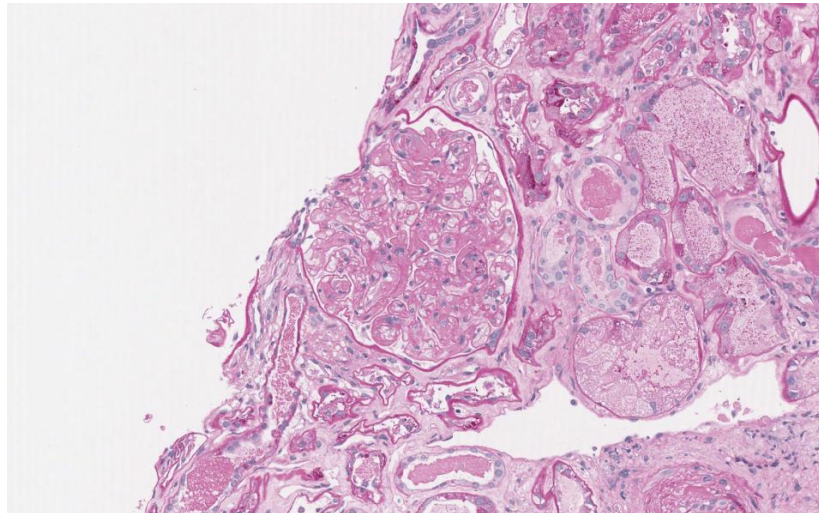


Dosaggio ADAMTS-13: 63.7% (v.n. >50%)

Biopsia renale



glomerulo renale, immagine MO EE



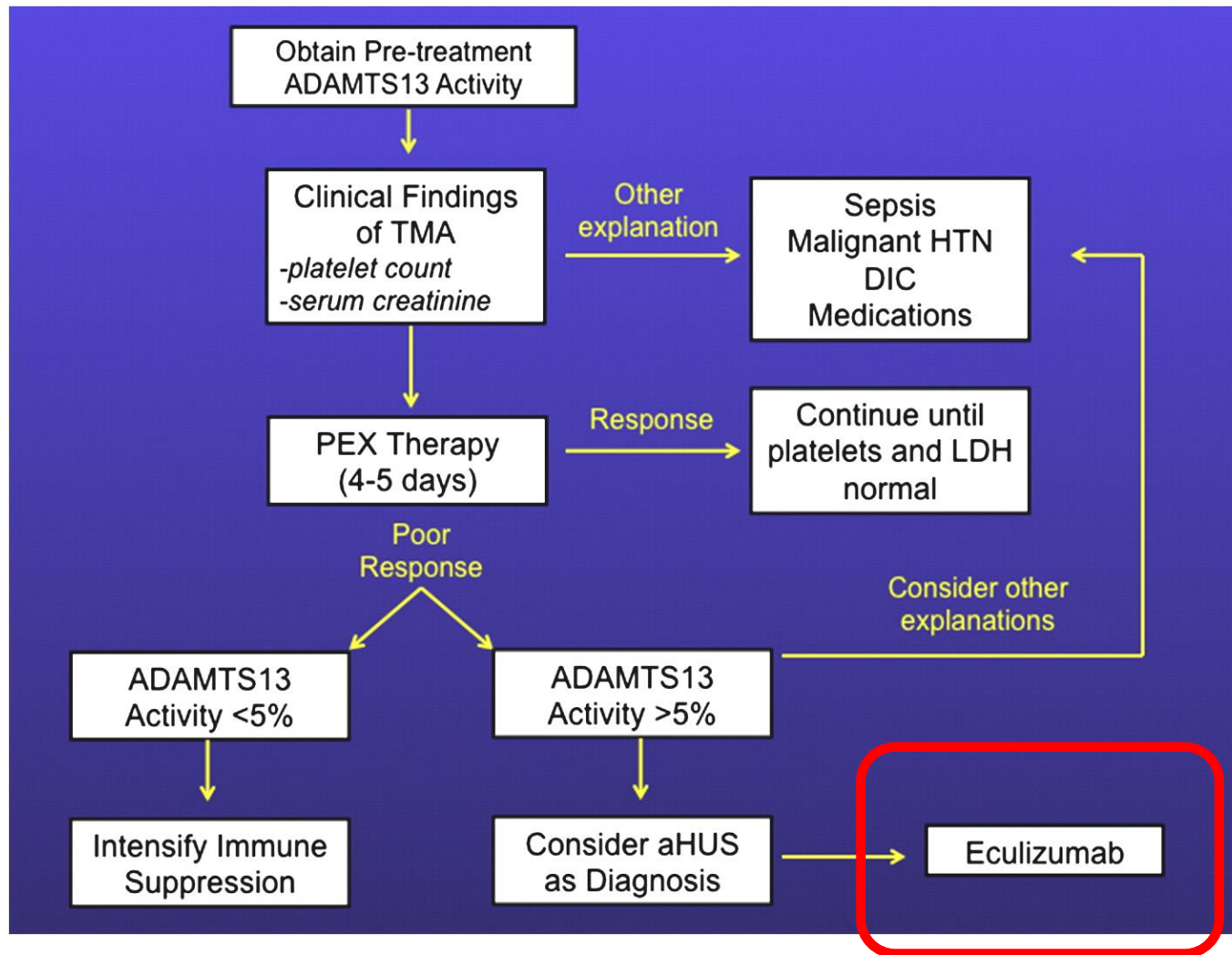
glomerulo renale, immagine MO PAS

(...) **multipli trombi endocapillari e diffusa mesangiosi**, (...) presenza di infiltrati infiammatori linfomononucleati e granulocitari e di elementi a citoplasma schiumoso anche in sede endocapillare. (...) **trombosi e necrosi fibrinoide di alcune arteriole afferenti**. (...) Nell'interstizio sono presenti **focolai di infiltrato infiammatorio** linfoplasmacellulare.

L'immunofluorescenza diretta su frammento congelato è risultata positiva per **fibrinogeno (+++)**, **IgM (+)**, **C1q (+)** su trombi intracapillari; **IgA, IgG, C3 e catene leggere kappa e lambda negativi**.

Diagnosi: i reperti descritti sono compatibili con **microangiopatia trombotica**. Grave arterio-arteriosclerosi.

ECULIZUMAB (I)



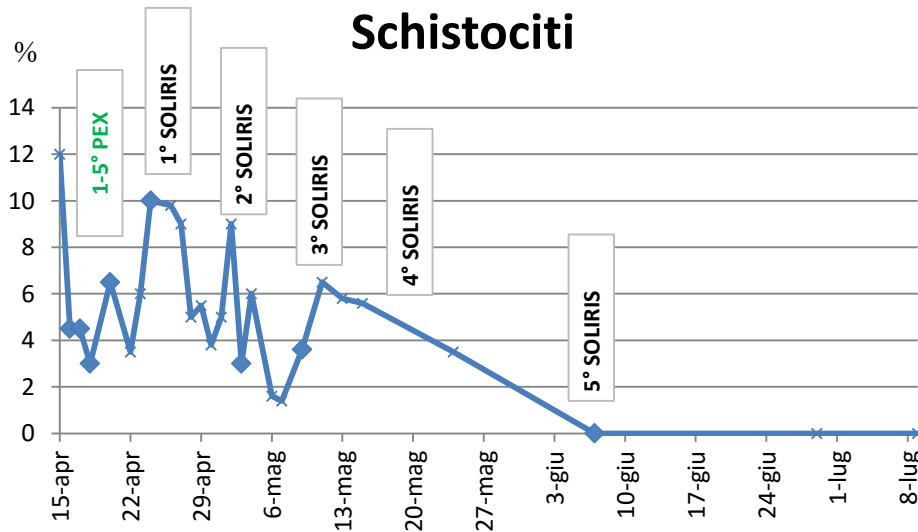
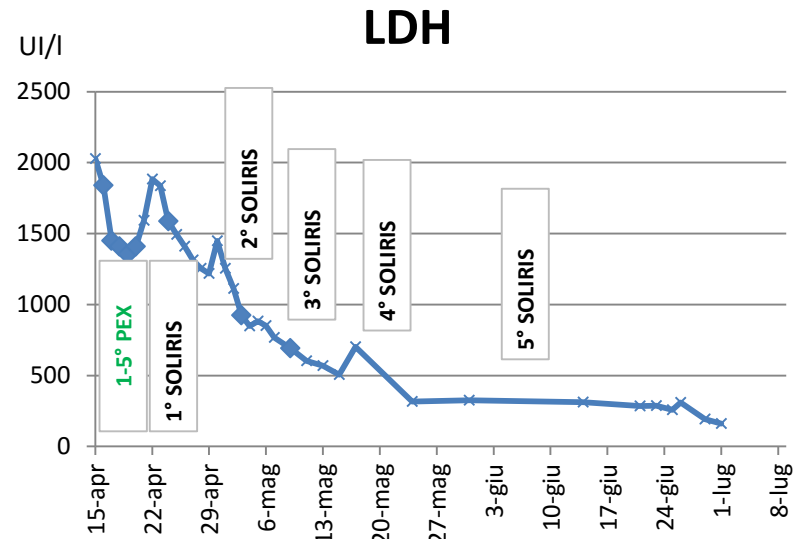
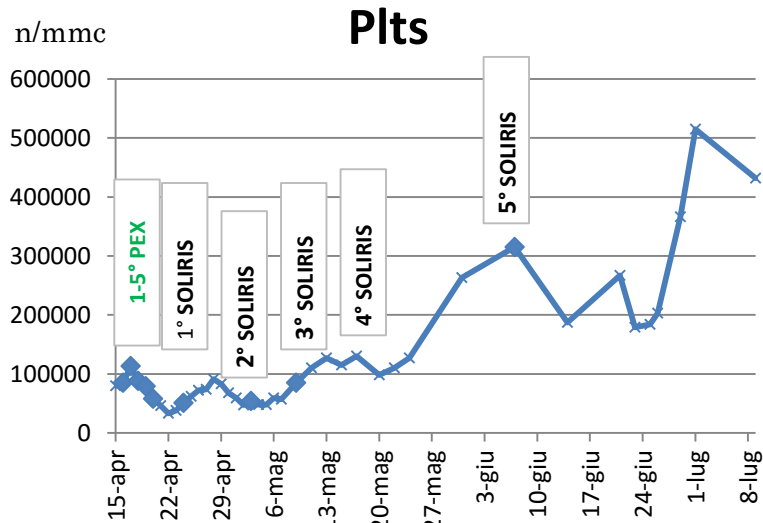
Eculizumab è la prima e unica terapia approvata per la SEUa

- Eculizumab è indicato in tutte le forme di SEUa indipendentemente dalla presenza di una mutazione genetica
- Eculizumab può essere utilizzato nei pazienti in dialisi e nel pre e post trapianto

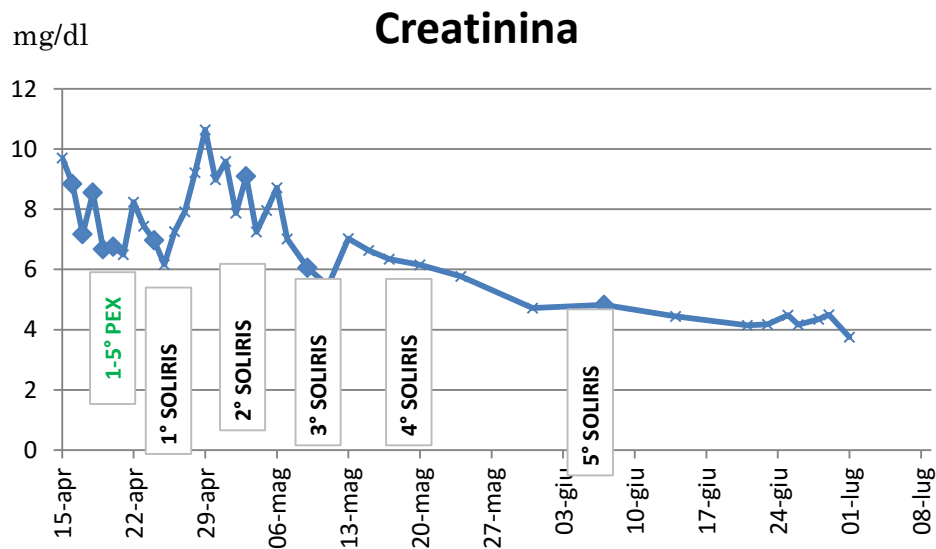
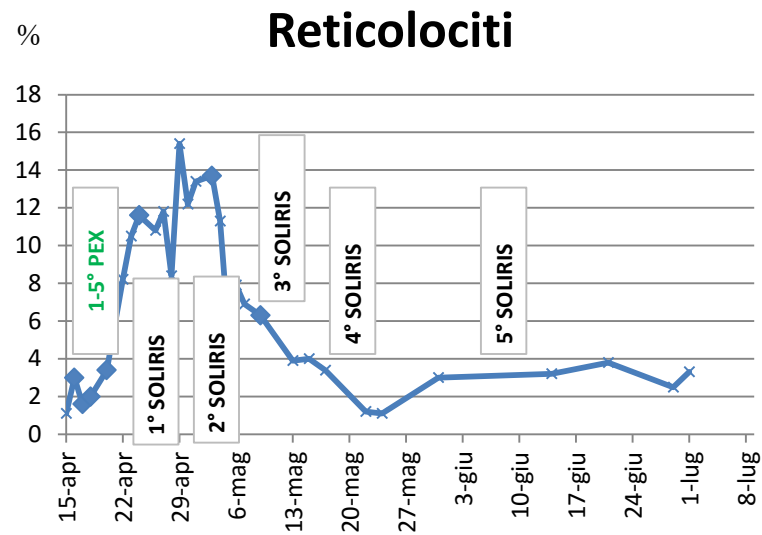
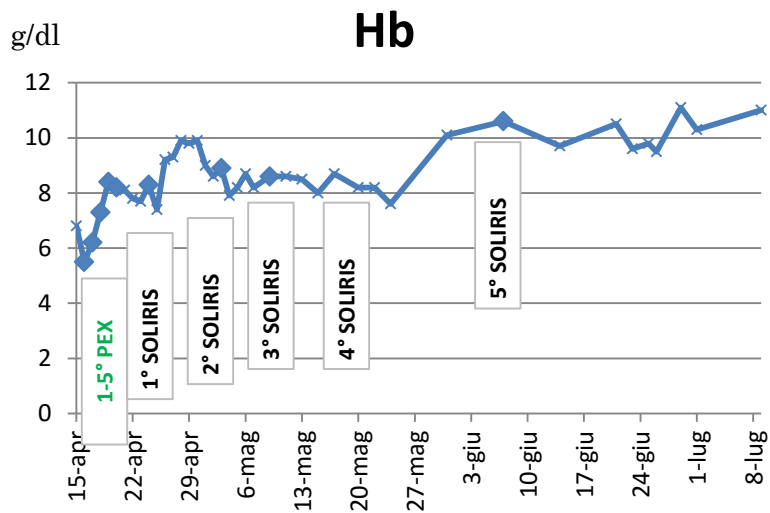
ECULIZUMAB (II)

- 1) Prime 4 somministrazioni di Soliris 900 mg a cadenza settimanale (900 mg) - previa vaccinazione anti-meningococcica
- 2) A seguire 1 dose di Soliris di mantenimento (900 mg) a distanza di 15 gg

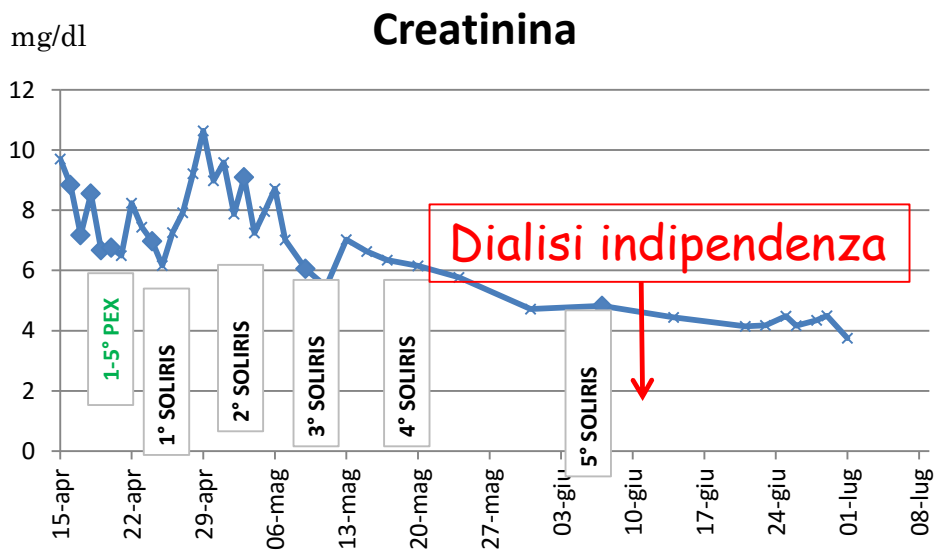
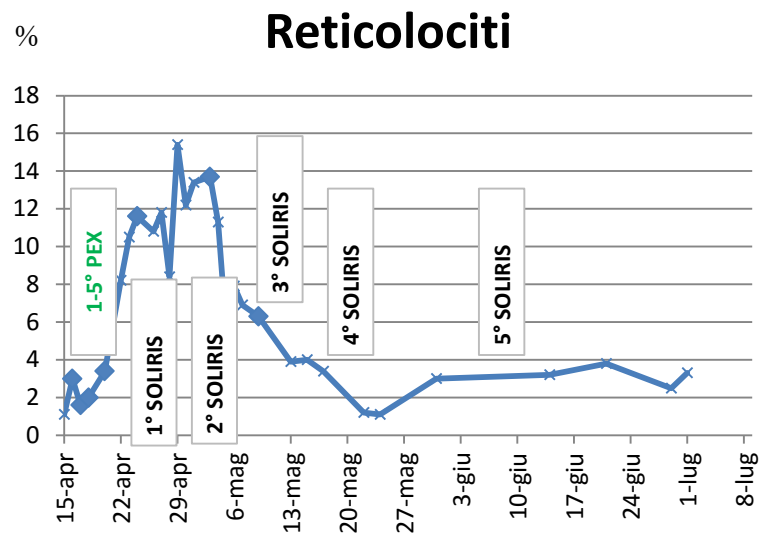
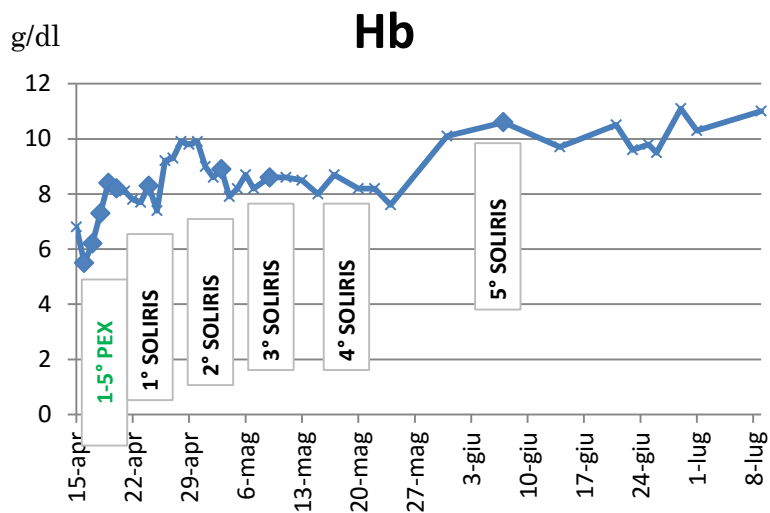
ECULIZUMAB (III)



ECULIZUMAB (IV)



ECULIZUMAB (IV)



Indications for genetic screening

When

- First episode of aHUS: Start genetic screening after confirmation that there is no causative disease, no STEC infection, no severe ADAMTS 13 deficiency and no hyperhomocysteinemia /methyl-malonic aciduria.
- Start genetic screening without delay if
 - Relapse of HUS
 - Familial history of non synchronous HUS
 - Pregnancy/post-partum-HUS
 - De novo post-transplant HUS
- Genetic screening required before kidney transplantation for aHUS. Not justified before transplantation for STEC-HUS, unless this diagnosis was uncertain/unproven.

Why

- Genetic characterization necessary for
- Confirmation that the disease is complement-dependent or not
 - Establishing prognosis, risk of relapses and of progression to ESRD
 - Genetic counselling to parents and family
 - Decisions for kidney transplantation: choice of the donor, treatment schedule to prevent or treat post-transplant recurrence, decision of combined kidney-liver transplantation
 - Further prospective studies are required to establish the safety of complement blockade treatment discontinuation, according to the genetic background

Gene Mutations Underlying aHUS: Long-term Effect of PE

Affected Protein	Short-term Hematologic Response to Plasma Therapy	Long-Term Outcome
Factor H	60%	Death or ESRD: 70% to 80%
CFHR1, R3	70% to 80%	ESRD: 30% to 40%
MCP	No definitive indication for therapy	Death or ESRD: <20%
Factor I	30% to 40%	Death or ESRD: 60% to 70%
Factor B	30%	Death or ESRD: 70%
C3	40% to 50%	Death or ESRD: 60%
THBD	60%	Death or ESRD: 60%

SEUa e mutazioni genetiche

La diagnosi di SEUa

non è legata all'identificazione

di una mutazione genetica

non viene identificata nel 30-50 % dei pazienti

Severità della SEUa: nessuna differenza tra pazienti con mutazione identificata o meno

Conseguenze	Nessuna mutazione identificata	Mutazione identificata
% di pazienti che muore o esita a ESRD con la prima manifestazione clinica ^{1,2}	28-37%	40-44%
% di pazienti che muore , necessita di dialisi, o subisce un danno renale cronico entro il primo anno dopo la diagnosi ²	66%	63%
% di pazienti che muore o necessita di dialisi nel lungo periodo ²	51%	57%

Esami genetico-molecolari nel ns pz

Next Generation Sequencing (NGS)	Risultato	Commenti
gene <i>CFH</i>	No mutazioni. Polimorfismo C-332T in eterozigosi nel promotore	Polimorfismo più frequente in SEU atipica rispetto ai controlli sani
gene <i>MCP</i>	No mutazioni	
gene <i>CFI</i>	No mutazioni. Polimorfismo in omozigosi GG (c.A898G, p.Tyr300Ala) nell'Esone 7	Polimorfismo senza significato patogenetico
gene <i>C3</i>	No mutazioni	
gene <i>CFB</i>	No mutazioni	
gene <i>THBD</i>	No mutazioni	

Commento. Le indagini eseguite nel paziente - mediante sequenziamento NGS - hanno consentito di escludere la presenza di mutazioni nei geni *CFH*, *MCP*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *THBD*, associati alla SEU atipica (Noris M. *CJASN* 2010).

Considerations to determine the duration of eculizumab therapy



Risk of relapse
Risk of end-stage renal disease
Risk of vascular complications
Risk of extrarenal manifestations

Risk of meningococcal infection
Burden of eculizumab treatment
Treatment costs

Stopping Eculizumab Maintenance Therapy

- Mutations in aHUS:
 - 70% of patients with aHUS have mutations in the genes encoding complement regulatory proteins.
- 10 patients stopped therapy to minimize the risk of adverse events.
 - Reducing the risk of meningitis
 - Improving quality of life
 - Reducing treatment costs

Conclusions: Our experience supports the possibility of discontinuing eculizumab therapy with strict home monitoring for early signs of relapse in patients with aHUS who achieve stable remission.

Follow-up



1. Il paziente ha proseguito somministrazioni di Eculizumab mensile fino a giugno 2014
 2. Poi ogni 2 mesi fino a sospensione nel Novembre 2014
- b) Prosegue follow-up ambulatoriale
- c) All'ultimo controllo 22/01/2016:
- ✓ Buone condizioni generali
 - ✓ **Hb 12,7 g/dl, MCV 96.1 fl, GR $3.69 \times 10^{12}/l$, Plts 266000/mmc, GB 7380/mmc**
 - ✓ LDH: 161 UI/l; reticolociti nella norma
 - ✓ Ricerca schistociti: negativa
 - ✓ Dialisi indipendenza: creatinina 2,1 mg/dl (valori stabili)

Commenti preordinati

