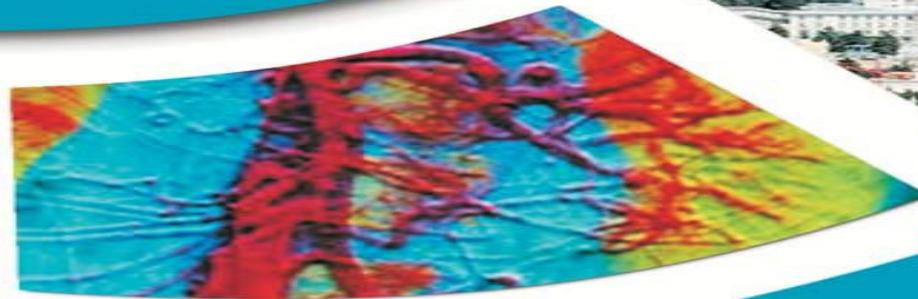
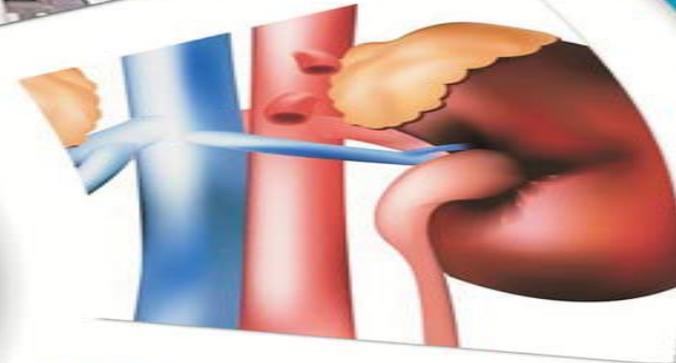


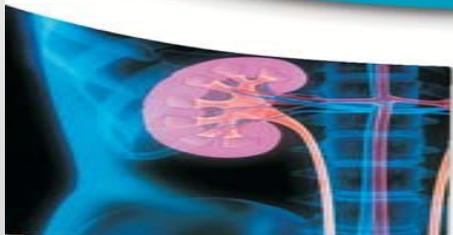


***UN CASO DI SINDROME EMOLITICO-
UREMICA ATIPICA (SEU_a)
SECONDARIA A INTERFERONE BETA
(IFN_β). EFFICACIA DELL'ECULIZUMAB***

Dott.ssa Vincenza Colucci



**San Giovanni Rotondo
30 settembre- 01 ottobre 2016**



CASE REPORT

- T.C.: 42 aa, maschio, caucasico
- 1994: all'età di 20 aa diagnosi di sclerosi multipla
- 1997: inizio del trattamento con interferone beta 250 µg a giorni alterni

CASE REPORT: 1°RICOVERO

- 18/02/2016: ricovero c/o l'U.O.C. di Malattie Infettive del Policlinico di Bari per comparsa da circa tre giorni di febbre, tosse produttiva con escreato ematico e dispnea ingravescente.
- All'ingresso il paziente presentava:
 - ✓ Ipertensione arteriosa
 - ✓ Esami ematochimici: anemia (Hb 7.9 g/dl), piastrinopenia ($102 \times 10^3/\mu\text{L}$), incremento dell'LDH (1208 U/L), presenza di schistociti nel sangue periferico ed insufficienza renale acuta (sCr 3.69 mg/dl)
 - ✓ Rx torace: infiltrati parenchimali in entrambi i campi polmonari

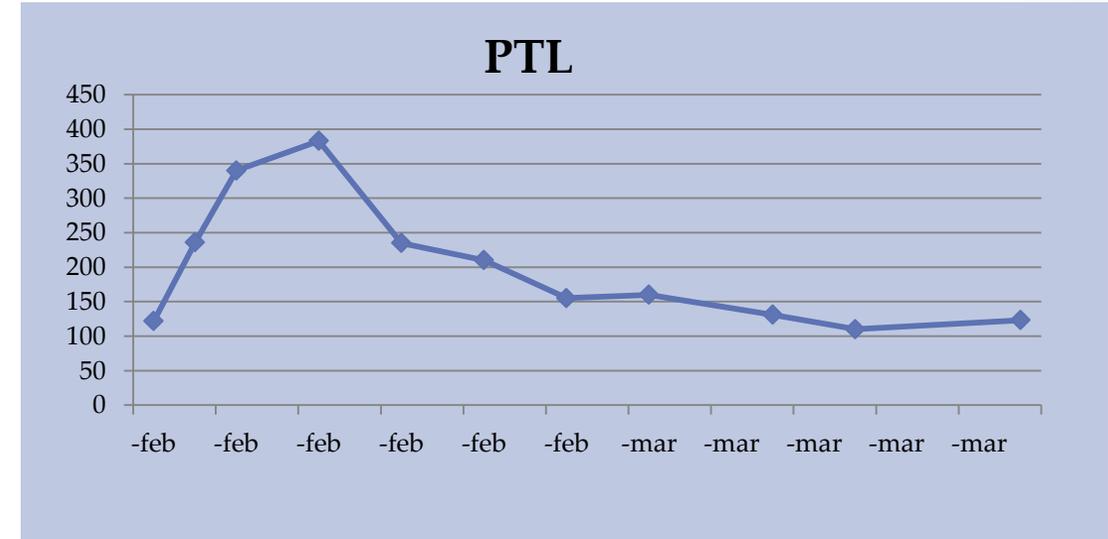
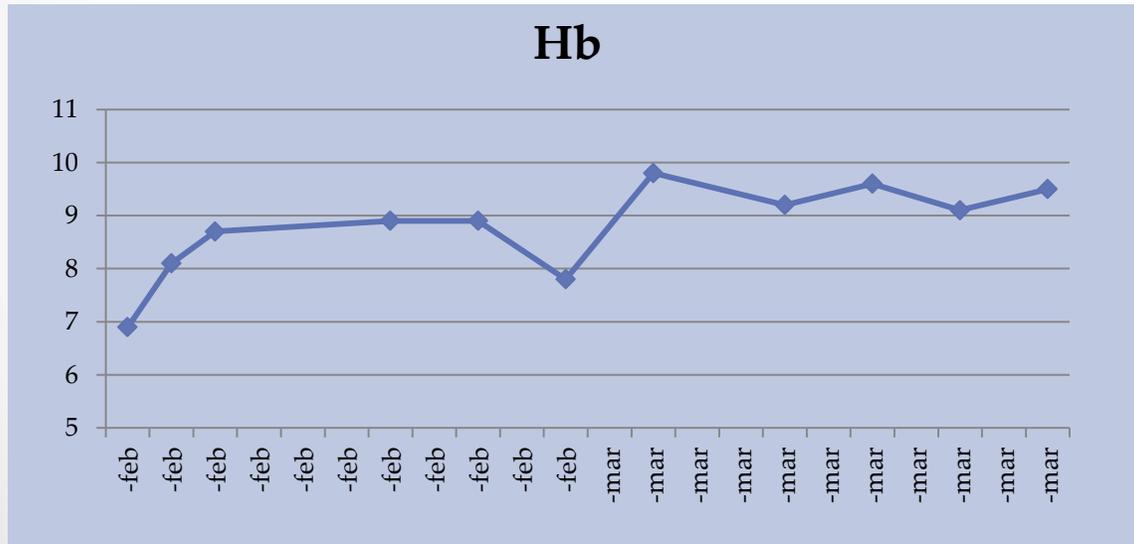
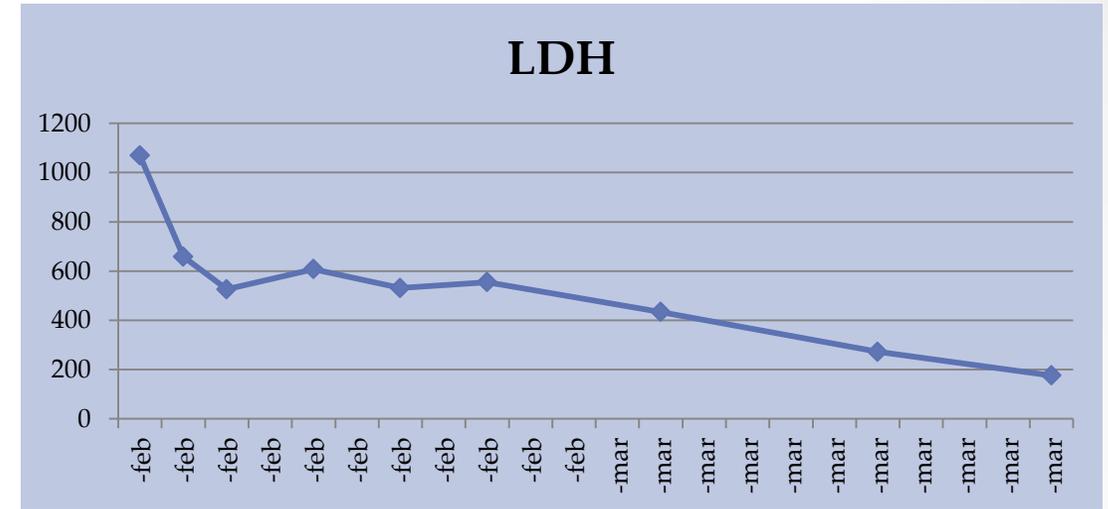
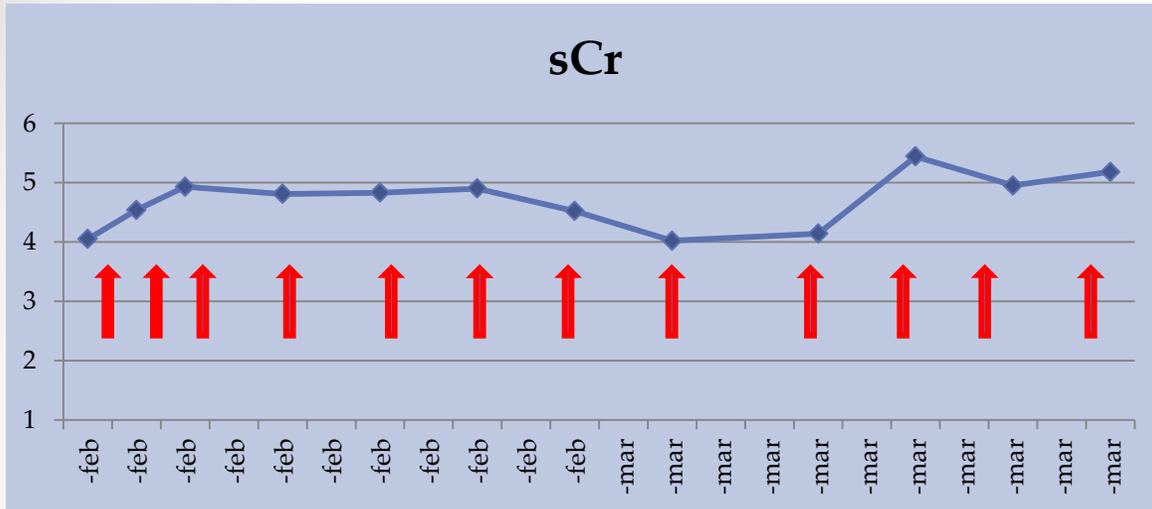
Veniva sospeso il trattamento con beta INF e impostata terapia antibiotica con meropenem, claritromicina, teicoplanina e terapia antivirale con oseltamivir.

DIAGNOSI CLINICA

- ✓ Aptoglobina <0.08 g/L
- ✓ C3 ridotto
- ✓ ADAMTS 13 normale
- ✓ Pannello autoimmunitario e infettivologico negativo
- ✓ Verotossina di E. Coli negativa

Veniva posta diagnosi clinica di **Sindrome emolitica-uremica atipica.**

PLASMA EXCHANGE



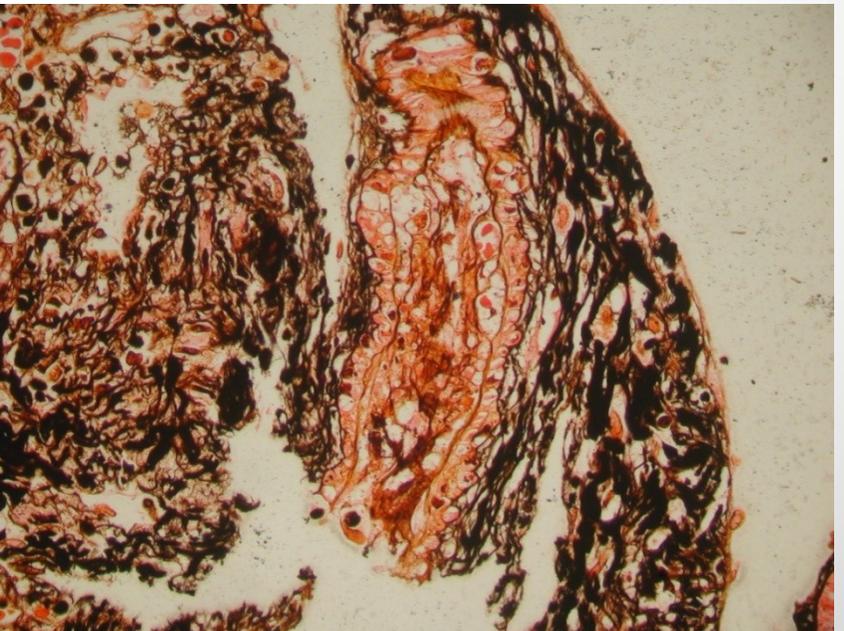
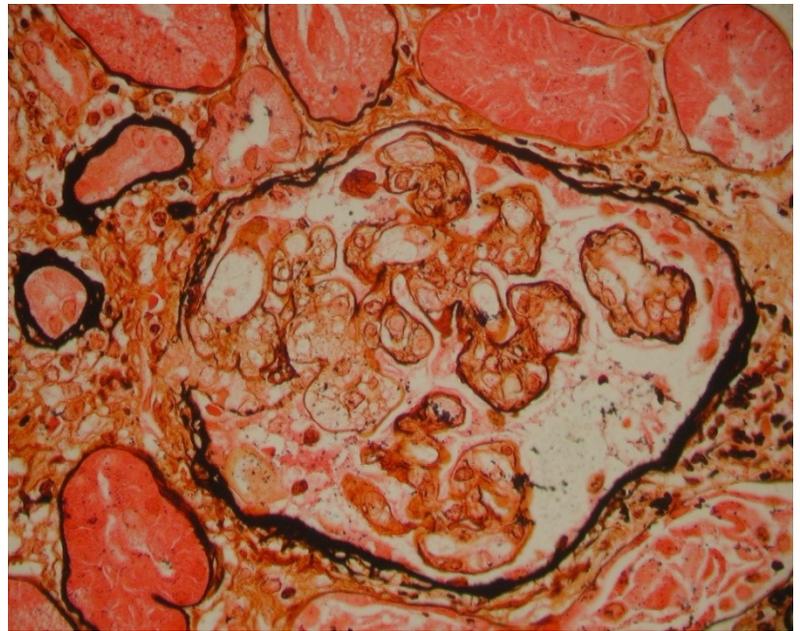
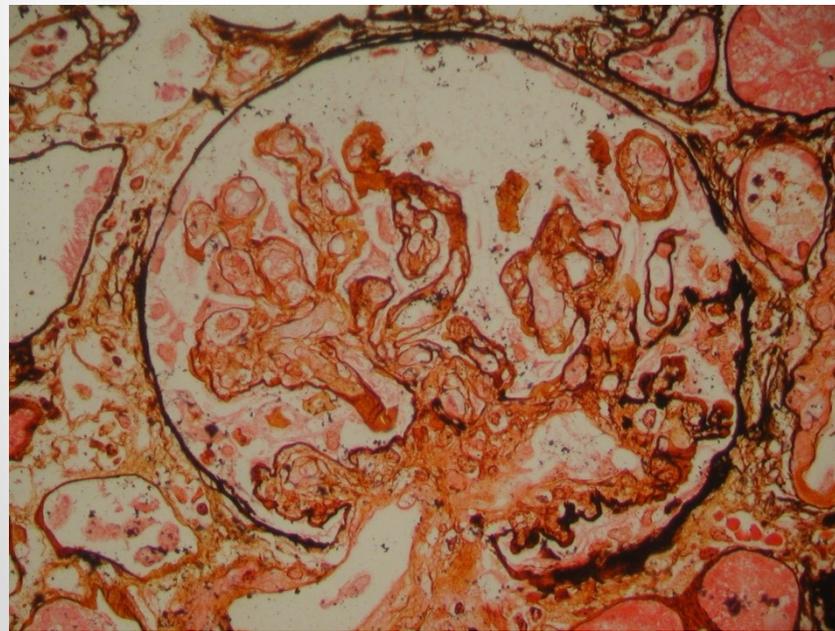
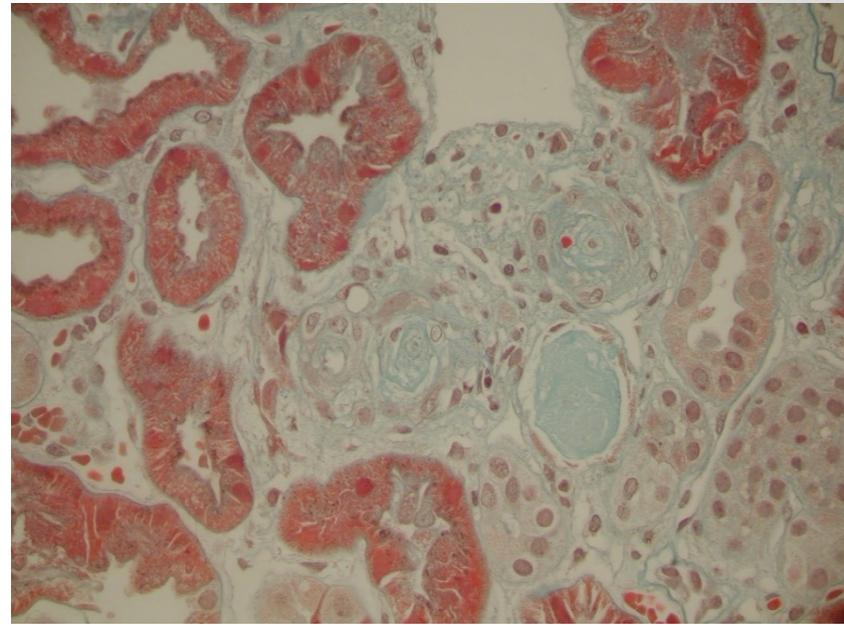
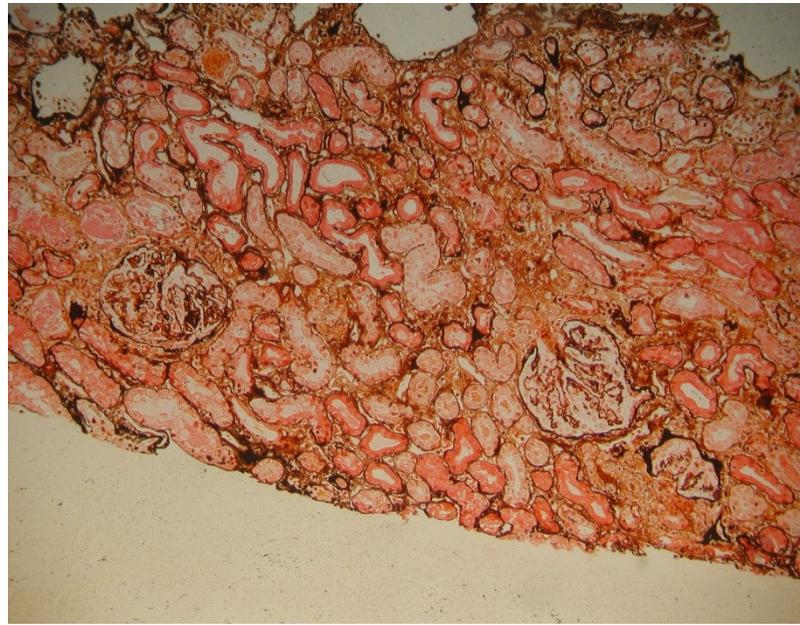
Il 25/02: il paziente veniva trasferito c/o la nostra U.O.C.

Il 27/02: il paziente veniva avviato a trattamento emodialitico sostitutivo.

Venivano eseguite un totale di 12 sedute di plasma exchange senza miglioramento degli indici di funzione renale

BIOPSIA RENALE

- Nel corso del ricovero il paziente veniva sottoposto ad agobiopsia ecoguidata del polo inferiore del rene sinistro.
- Quadro istologico:
 - ✓ 19 glomeruli per sezione due dei quali in sclerosi globale
 - ✓ Aspetti diffusi, globali o segmentari, di doppio contorno delle membrane basali glomerulari associati a rigonfiamento endoteliale focale, globale o segmentario.
 - ✓ Vasi arteriosi di piccolo calibro mostravano marcato rigonfiamento endoteliale con occlusione del lume vascolare associato a severo ispessimento parietale.
 - ✓ Un paio di arteriole mostravano trombi di fibrina nel lume.
- Diagnosi istologica: **Microangiopatia trombotica.**



Cosa è la MAT

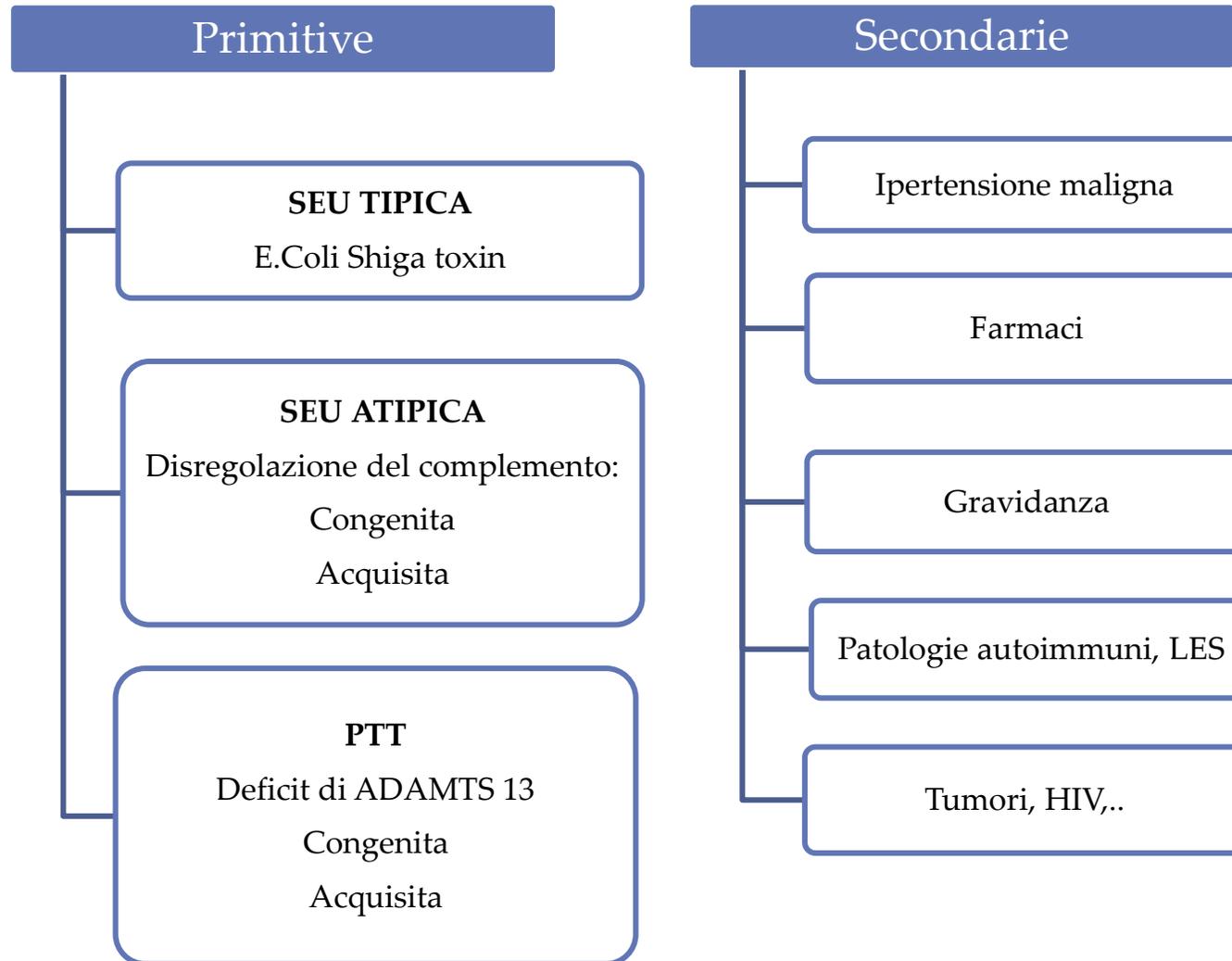
La microangiopatia trombotica (MAT) è un disordine occlusivo del microcircolo che interessa i capillari arteriolari e, meno frequentemente, le arterie.

Danno alle cellule endoteliali con rilascio di fattori aggreganti



lesioni trombotiche nelle arteriole e nei capillari terminali.

MAT: classificazione patogenetica

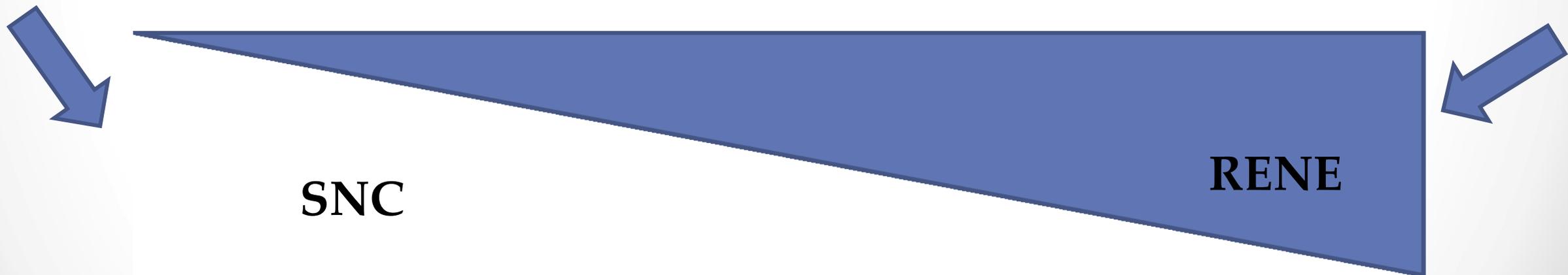


MAT: caratteristiche cliniche

- Anemia emolitica microangiopatica (Hb <12 g/dl)
- Trombocitopenia (PTL < $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$)
- Danno d'organo

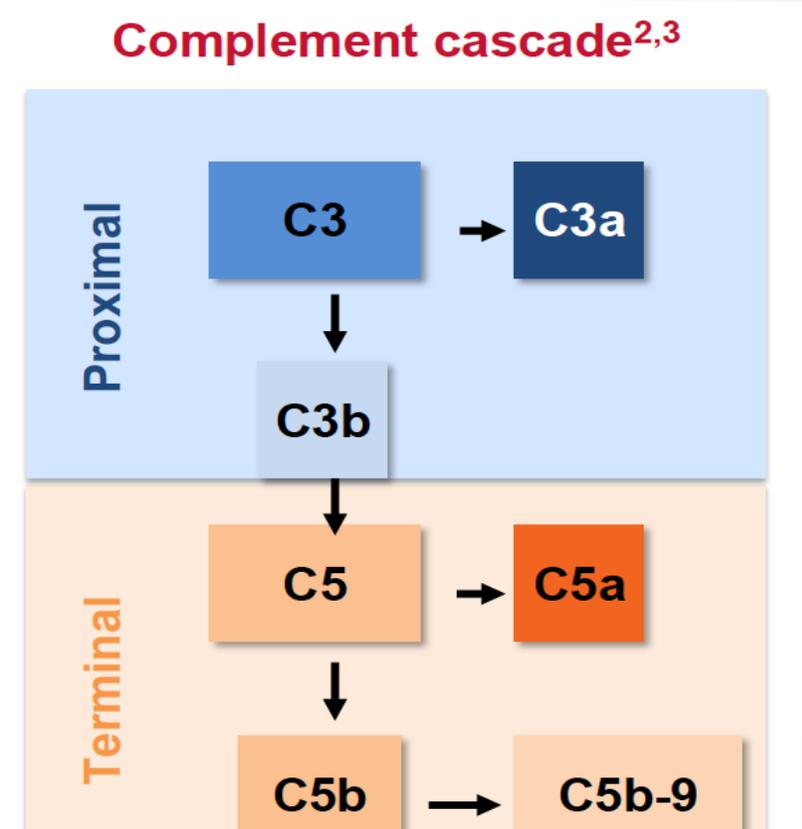
• PTT (4 casi/milione/anno)

SEU (2-4 casi/milione/anno)

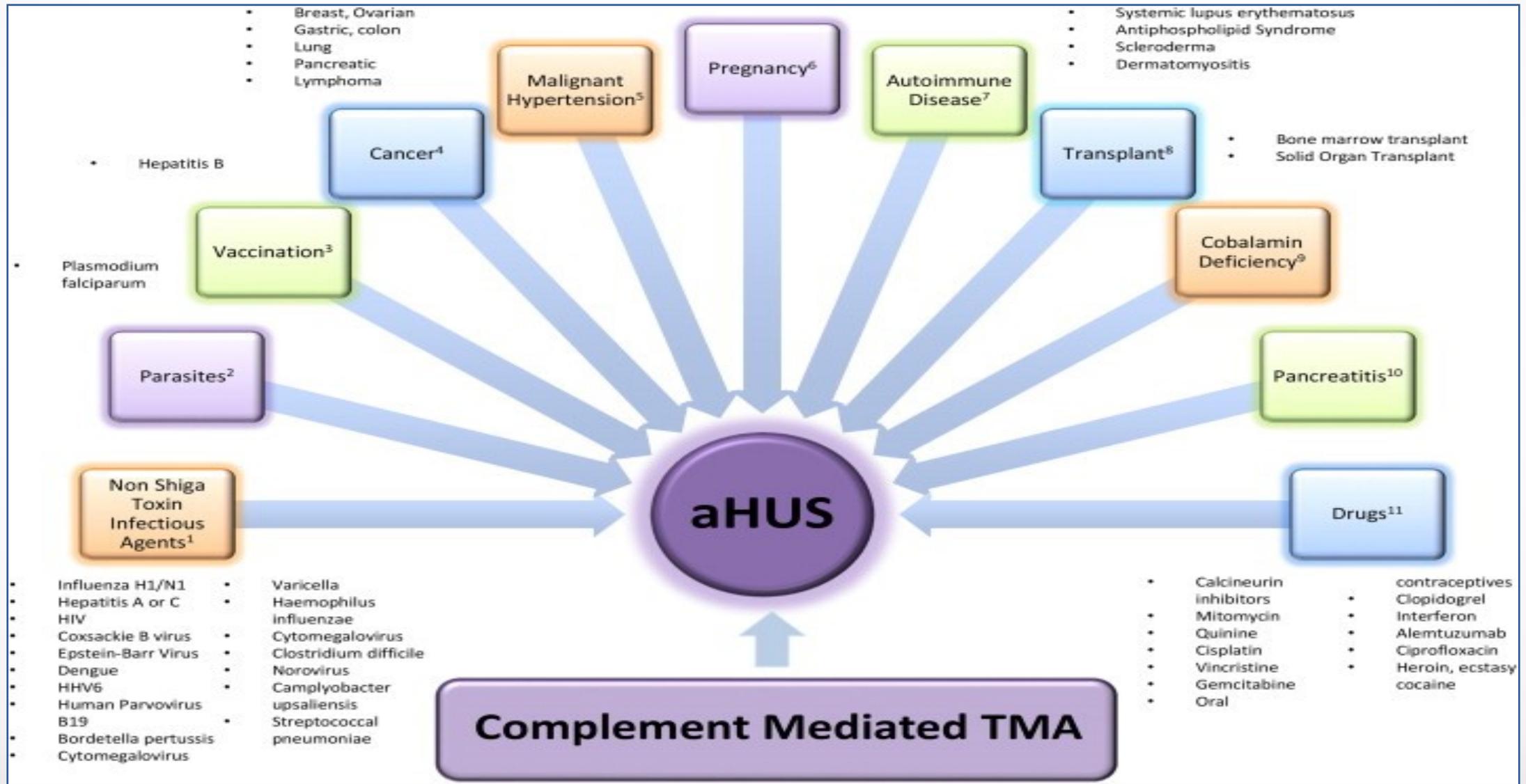


SEU atipica

- Si ha un'alterazione del controllo della via alternativa del complemento.
- Può essere primitiva ed in circa la metà dei casi è legata a una mutazione genetica di uno dei componenti della via del complemento (CFH, CFI, MCP,..) oppure secondaria a varie condizioni cliniche o farmaci.
- Clinicamente:
 - ✓ Anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (Schistociti, ↑ LDH, Aptoglobina ↓, Coombs neg)
 - ✓ Insufficienza renale acuta
 - ✓ Ipertensione arteriosa
 - ✓ Manifestazioni extra-renali



La SEUa secundaria



SEUa e INFbeta

- L'interferone beta è un agente immunomodulante che rappresenta il trattamento di scelta della sclerosi multipla a ricadute e remissioni.
- L' AIFA ha segnalato casi di PTT e SEU in corso di terapia con INF beta per una possibile interferenza con il complemento o un'azione anti-angiogenica del farmaco a livello renale.
- Generalmente è stata osservata una risoluzione dei sintomi microangiopatici dopo la sospensione della terapia.

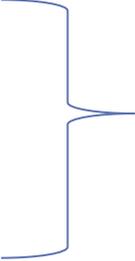
Il nostro case report rappresenta, invece, un caso di SEUa indotta da IFNb con persistenza dei sintomi di microangiopatia dopo la sospensione della terapia

ECULIZUMAB

Previa vaccinazione antimeningococcica e profilassi antibiotica con ciprofloxacina veniva avviato trattamento con eculizumab, anticorpo monoclonale anti C5, secondo il seguente schema:

- 15/03: prima infusione di eculizumab 900 mg
- 22/03: seconda infusione di eculizumab 900 mg
- 29/03: terza infusione di eculizumab 900 mg
- 05/04: quarta infusione di eculizumab 900 mg

- 12/04: quinta infusione di eculizumab 1200 mg
- 26/04: sesta infusione di eculizumab 1200 mg
- 11/05: settima infusione di eculizumab 1200 mg
- 26/05: ottava infusione di eculizumab 1200 mg
- 08/06: nona infusione di eculizumab 1200 mg



TERAPIA DI
INDUZIONE



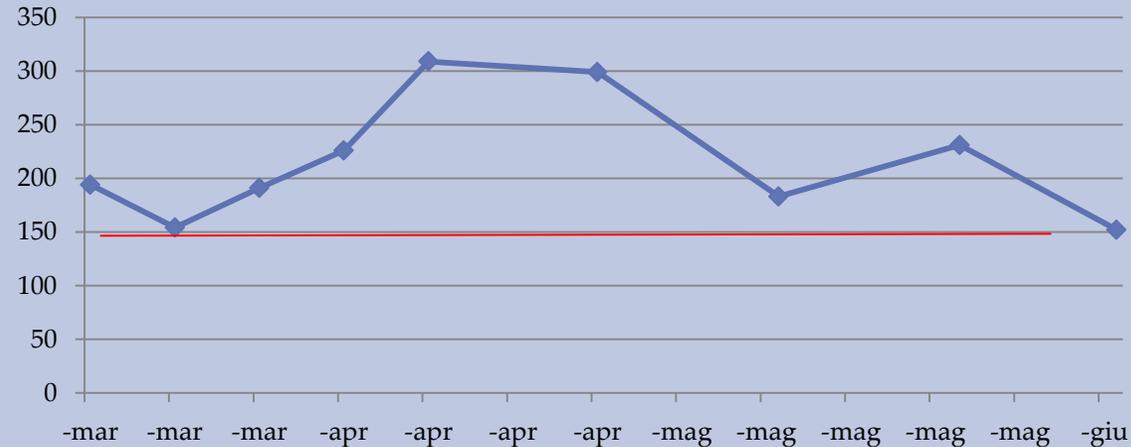
TERAPIA DI
MANTENIMENTO

ANDAMENTO IN CORSO DI ECULIZUMAB

LDH



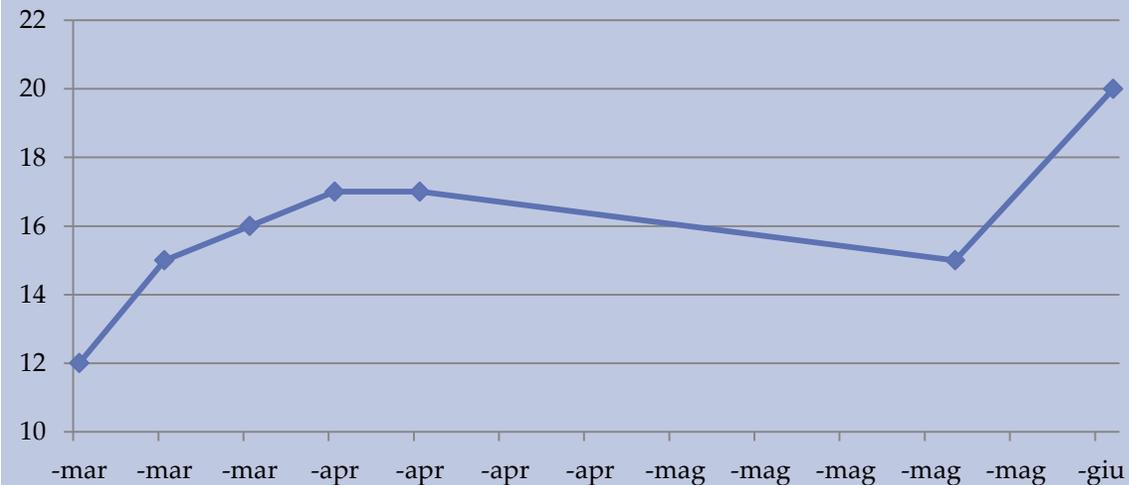
PTL



sCr



eGFR



CASE REPORT: 2° RICOVERO

10/06/2016: ipertransaminasemia.

↑AST (735 U/L), ↑ALT (1585 U/L), ↑GGT (114 U/L)



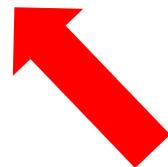
Danno epatico acuto: **IPOTESI**



Tossicità da eculizumab¹



Infezione de novo da HCV

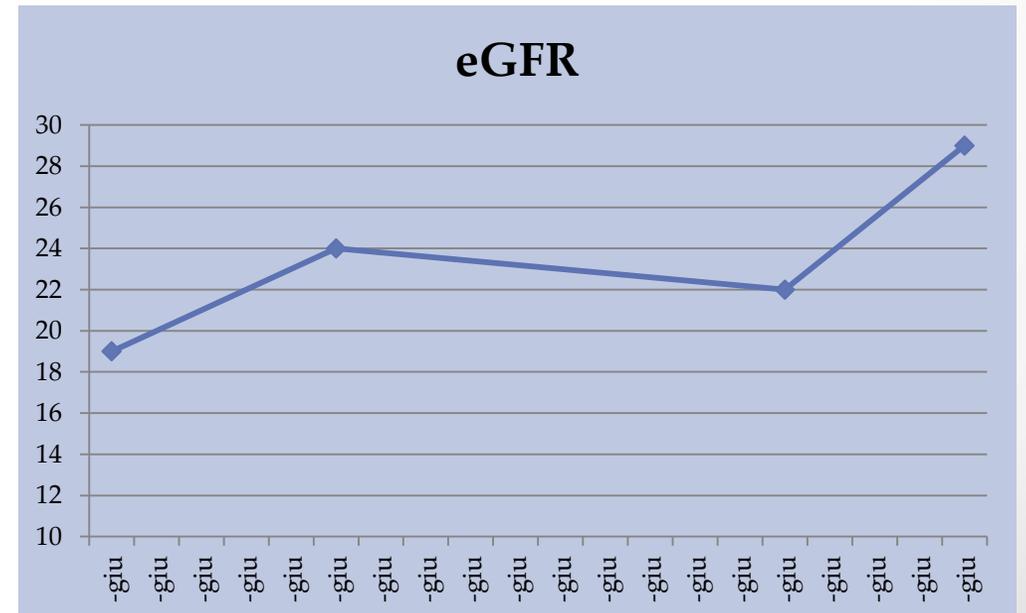
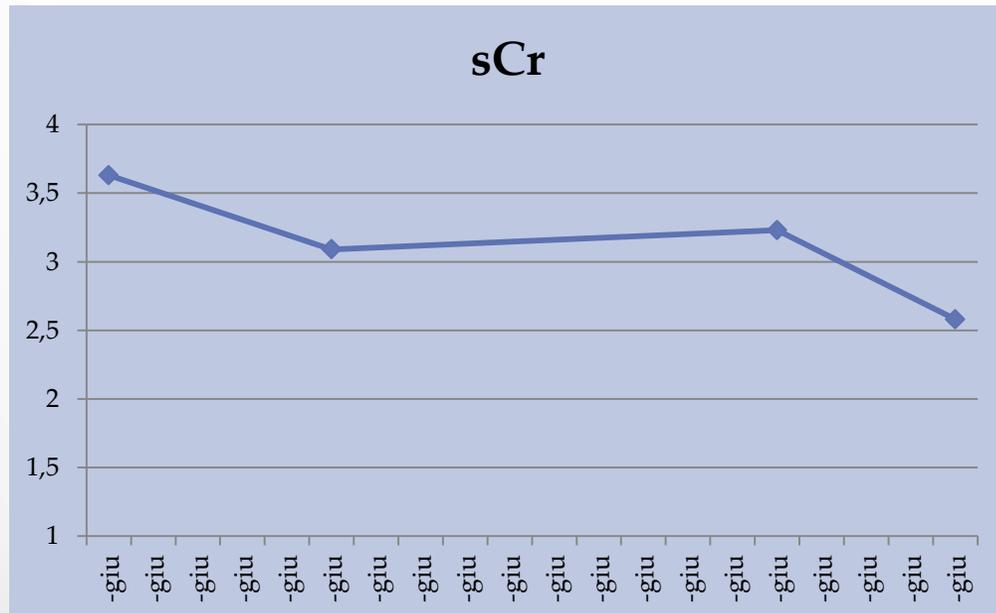


Stop eculizumab

1: Palma LM, Langman CB, Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. J Blood Med. 2016 Apr 12;7:39-72

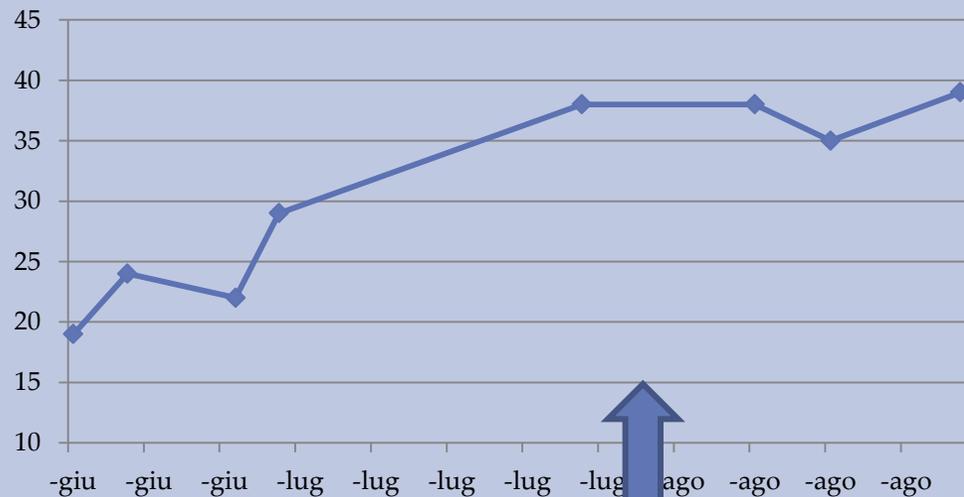
CASE REPORT: 2° RICOVERO

- Diagnosi di **epatite acuta da HCV** (HCV-RNA quant. 24490 IU/mL; HCV genotipo 2; Fibroscan: Fibrosi F 3).
- In considerazione del miglioramento degli indici di funzionalità renale, della diuresi valida e della stabilità del peso corporeo, **veniva interrotto il trattamento emodialitico** (ultima HD il 06/06/2016).



ANDAMENTO POST ECULIZUMAB

eGFR



sCr



06/08: inizio terapia con daclatasvir (60 mg/die) e sofosbuvir (400 mg/die). Ciclo della durata di tre mesi.

- 19/08: HCV-RNA: negativo
- 31/08: Aptoglobina 0,12 g/L
LDH 241 U/L
sCr 2,04 mg/dl
eGFR 39 ml/min
Hb 12,8 g/dl
PTL $226 \times 10^3 / \mu\text{L}$

CONCLUSIONI

- In letteratura sono presenti circa 90 casi di MAT secondaria a terapia con beta INF². In nessuna di queste review è stato descritto l'utilizzo dell'eculizumab nel trattamento della MAT.
- Sono in corso le analisi genetiche per escludere l'eventuale presenza di mutazioni dei fattori di regolazione della via del complemento.
- Attualmente sono passati quattro mesi da quando è stato interrotto il trattamento emodialitico sostitutivo.

2. Ali-Frédéric Ben-Amor, Anton Trochanov, and Tanya Z. Fischer. Cumulative Review of Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, and Hemolytic Uremic Syndrome Reports with Subcutaneous Interferon β -1°. *Adv Ther.* 2015; 32(5): 445–454.