



11 febbraio 2016

Sindrome uremico-emolitica da Shiga-toxin

Idratazione “generosa” immediata? Studio policentrico italiano

Cosa era noto riguardo quest'argomento?

E. coli produttore di **Shiga toxin** determina un danno renale acuto che si manifesta con oligoanuria (acute renal injury, AKI); non esiste trattamento specifico; la gestione terapeutica prevede principalmente la restrizione di liquidi o la dialisi.

Cosa aggiunge questo studio?

Una espansione di volume precoce ha un importante e positivo impatto su: mortalità, coinvolgimento del SNC, ricorso alla dialisi e outcome a lungo termine

Come noto la sindrome uremico emolitica (*HUS*) è caratterizzata da una microangiopatia trombotica che provoca piastrinopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno d'organo acuto, soprattutto a carico dei reni, il che la rende la principale causa di insufficienza renale acuta in età pediatrica. Può però essere presente anche interessamento di fegato, cuore, pancreas, cute e SNC; quest'ultimo, presente nel 17%-52% dei casi, è la principale causa di mortalità (decesso nel 3-5% dei casi di HUS, rischio di sequele è nel 5-10%) Nella maggior parte dei casi è provocata da E. coli produttore di *Shiga-toxin* (STEC).

La sindrome uremico-emolitica causata da STEC (HUS-STECS) non ha nessuna terapia specifica, ed il trattamento è di supporto: trasfusioni per l'anemia emolitica, correzione dell'acidosi e degli squilibri elettrolitici, trattamento antipertensivo, nutrizione e dialisi in caso di insufficienza renale. La percentuale di ricorso alla dialisi durante la fase acuta va dal 47% al 70%. L'utilizzo di antibiotici è controverso.

In considerazione del coinvolgimento renale e della conseguente oligoanuria, gli interventi terapeutici sono classicamente orientati a restringere i liquidi e/o a rimuoverli attraverso dialisi, per non incorrere nel rischio di determinare un sovraccarico di liquidi.

Studi recenti hanno però dimostrato che la disidratazione e l'emoconcentrazione, spesso presenti all'esordio della sindrome, si associano ad una maggiore gravità della microangiopatia trombotica sia per aumento della viscosità che per riduzione della perfusione d'organo, che favoriscono la formazione di trombi che a sua volta va ad aggravare la perfusione d'organo; in secondo luogo la riduzione del flusso ematico favorisce essa stessa la formazione di trombi rallentando la circolazione. Entrambi questi meccanismi riducono l'ossigenazione e aumentano il danno tessutale ischemico.

EMERGENCY

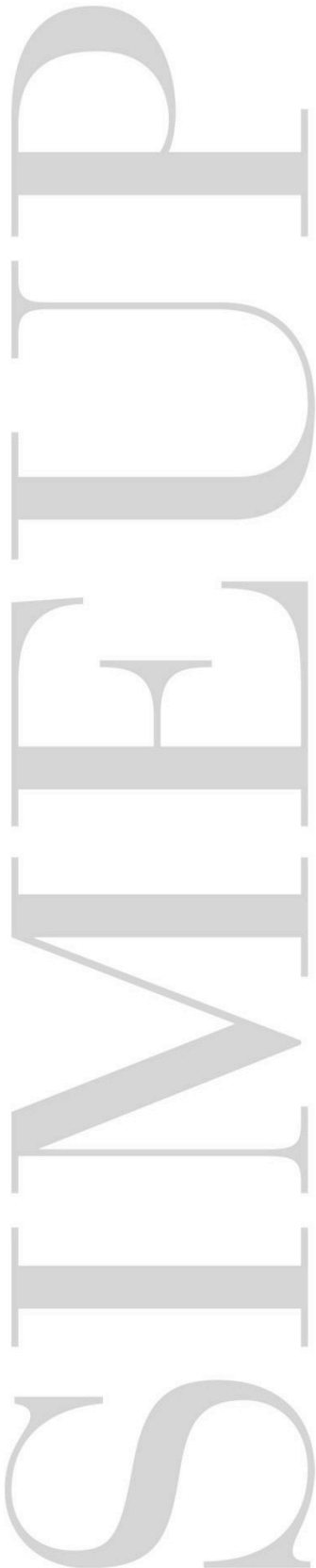
D'altra parte nel corso della microangiopatia trombotica la disidratazione non è facilmente riconoscibile:

1. I dati di laboratorio sono di poca utilità a causa della dispersione delle proteine dovuta al danno endoteliale e la proteinuria con conseguentiipoproteinemia.
2. L'ematocrito (generalmente elevato in caso di disidratazione) non è d'aiuto a causa della natura emolitica della malattia.
3. La perdita di peso spesso è controbilanciata dalla presenza di edema.

Uno studio su 76 bambini con HUS afferenti al Centro di Controllo, Prevenzione e Gestione della HUS della Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, che confronta il decorso clinico di 38 bambini ricoverati dal 2006 al 2009 (quando l'apporto di liquidi era routinariamente ristretto) con quello di uno stesso numero di casi ricoverati dal 2012 al 2014 trattati con un regime infusionale "generoso" (**soluzione fisiologica a 10 o 15 ml/kg/h**, in base al grado di disidratazione) sembra confermare questa ipotesi.

1. Il gruppo con restrizione di liquidi (GRUPPO A) ha avuto un **significativo aumento di creatinina, urea, LDH e acido urico (con picco a 24-48 ore) rispetto a quello con iperidratazione** (GRUPPO B), che ha anzi presentato una stabilizzazione dei parametri o addirittura un progressivo e regolare declino (per l'acido urico)
2. I pazienti nel gruppo A hanno necessitato della **dialisi molto più frequentemente** di quelli del gruppo B (57.9% vs 26.3%; RR 0.45; P= 0.01), una riduzione pari al 50%
3. La **durata del ricovero** (inclusa terapia intensiva) e l'**incidenza di sequele tardive** è risultata inferiore nel gruppo B.
4. Nessuno dei pazienti nel gruppo B ha presentato complicanze secondarie all'idratazione; in un unico caso si è registrata ipertensione tardiva, risolta dopo unica dose di furosemide
5. Non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel coinvolgimento del SNC.

Uno studio su 76 bambini con HUS afferenti al Centro di Controllo, Prevenzione e Gestione della HUS della Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, che confronta il decorso clinico di 38 bambini ricoverati dal 2006 al 2009 (quando l'apporto di liquidi era routinariamente ristretto) con quello di uno stesso numero di casi ricoverati dal 2012 al 2014 trattati con un regime infusionale "generoso" (**soluzione fisiologica a 10 o 15 ml/kg/h**, in base al grado di disidratazione) sembra confermare questa ipotesi.



1. Il gruppo con restrizione di liquidi (GRUPPO A) ha avuto un **significativo aumento di creatinina, urea, LDH e acido urico (con picco a 24-48 ore) rispetto a quello con iperidratazione** (GRUPPO B), che ha anzi presentato una stabilizzazione dei parametri o addirittura un progressivo e regolare declino (per l'acido urico)
2. I pazienti nel gruppo A hanno necessitato della **dialisi molto più frequentemente** di quelli del gruppo B (57.9% vs 26.3%; RR 0.45; P= 0.01), una riduzione pari al 50%
3. La **durata del ricovero** (inclusa terapia intensiva) e l'**incidenza di sequele tardive** è risultata inferiore nel gruppo B.
4. Nessuno dei pazienti nel gruppo B ha presentato complicanze secondarie all'idratazione; in un unico caso si è registrata ipertensione tardiva, risolta dopo unica dose di furosemide
5. Non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel coinvolgimento del SNC.

Questi risultati non sono stati modificati dalla restrizione dello studio ai casi più gravi

Ovviamente l'idratazione generosa in corso di danno renale acuto comporta il rischio di ritenzione/sovraccarico di liquidi. L'iponatremia può essere evitata utilizzando soluzioni isotoniche e il rischio di sovraccarico richiede un costante e frequente monitoraggio dello stato di idratazione, del peso, della PA, delle minzioni e occasionalmente della valutazione del volume intravascolare attraverso un esame ecocardiografico.

CONCLUSIONI

In base ai risultati dello studio, i pazienti con HUS-STECS dovrebbero essere generosamente idratati già al momento della diagnosi. L'esperienza degli Autori indica che l'idratazione precoce nei pazienti con STEC-HUS migliora significativamente tutti gli indici di gravità della microangiopatia trombotica (creatinina, urea, LDH) e l'outcome a breve e a lungo termine.

[Ardissimo G, Tel F, Possenti I, et al. Early Volume expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatrics, 2016;137 \(1\):1-9](#)