

# Insufficienza renale acuta e microangiopatia trombotica

*E. Imbasciati, R. Bucci, F. Barbisoni, S. Borlandelli, B. Corradi, P. Cosci, M. Farina, S. Mandolfo*

Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Lodi, Lodi

## Riassunto

La MT è una condizione patologica caratterizzato dalla formazione di fibrina e aggregati piastrinici nel distretto arteriolo-capillare, correlabile con cause diverse che comportano un danno endoteliale e occlusione di piccoli vasi in organi diversi. Le manifestazioni cliniche possono essere ricondotte a due quadri sintomatologici: la SEU e la PTT. Le due sindromi hanno in comune l'anemia microangiopatica e la piastrinopenia. Le differenze maggiori riguardano l'età di insorgenza (la SEU è più frequente nel bambino) e gli organi prevalentemente coinvolti (nella SEU il rene, nella PPT il sistema nervoso). In molti casi è difficile differenziare le due forme, per questo alcuni autori considerano le due sindromi come varianti di una unica entità. Nel bambino la causa più comune di SEU è una infezione intestinale da *E. coli* (in particolare il ceppo O157:H7) produttori di Shiga toxin. Tale tossina può legarsi agli endoteli dei glomeruli ed è in grado di attivare la produzione di citochine e la secrezione del vWf. Tra le cause di MT sono inclusi farmaci, (ciclosporina, tacrolimus, mitomicina C, ticlopidina, chinino, contraccettivi orali), la gravidanza (grave preeclampsia e MT post partum), il LES, la sindrome da antifosfolipidi e la sclerodermia e l'infezione da HIV. Nelle SEU familiari e in alcuni casi sporadici non associati a diarrea, sono stati trovati difetti genetici del fattore H del complemento. L'attivazione del complemento, non controllata a causa della anomalia del fattore H porta ad un'attivazione del sistema di coagulazione. Nella PTT familiare è stata riscontrata una anomalia della metalloproteinasi ADAMTS 13 che controlla il clivaggio del vWf secreto dalla cellule endoteliali. In altri casi di PPT sono stati riscontrati inibitori di questo enzima (anticorpi). Il deficit genetico o acquisito di ADAMTS 13 determina anomalie di dimensioni e di conformazione del vWf, anomalie che in presenza di un aumentato *shear stress* producono aggregazione piastrinica. Queste scoperte sono importanti per la terapia. Nella SEU da colite emorragica del bambino è sufficiente una terapia di supporto ed eventuale emodialisi. Nelle SEU e PTT familiari è necessario infondere plasma con o senza plasmaferesi. Nelle forme idiopatiche sporadiche o ricorrenti è d'obbligo la plasmaferesi per la rimozione di eventuali inibitori e sostituzione di fattori mancanti. L'accertamento di eventuali disturbi genetici è particolarmente importante nel caso di potenziali candidati al trapianto per il rischio di recidiva di MT nel rene trapiantato in soggetti portatori della anomalia.

**PAROLE CHIAVE:** *Insufficienza renale acuta, Microangiopatia trombotica (MT), Sindrome emolitico uremica (SEU), Porpora trombotica trombocitopenica (PPT)*

## Acute renal failure and thrombotic microangiopathy (TM)

**Background.** *Thrombotic microangiopathy (TM) is a disorder characterized by fibrin formation and platelet aggregation in the small arteries and capillaries. Two main clinical settings are reported in association with this disorder: hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Both conditions share common findings such as microangiopathic anemia and thrombocytopenia. HUS is more frequent in children and is mainly characterized by renal symptoms, whereas PTT is dominated by neurologic abnormalities. However, in many patients, the clinical distinction between HUS and PTT is not clear; therefore, some authors consider the two syndromes as manifestations of the*

same entity. In children, the most common cause of HUS is an enteric infection caused by cytotoxin-producing bacteria (mainly *Escherichia coli* with serotype O157:H7). This toxin—the Shiga toxin—can bind to glomerular endothelial cells and stimulate the production of cytokines and the secretion of von Willebrand factor (vWf). TM may be caused by drugs such as cyclosporin, tacrolimus, mytomicin C, ticlopidine, quinine, and oral contraceptives. It may be associated with disorders of pregnancy (severe pre-eclampsia and postpartum HUS) or with systemic disorders such as systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome, systemic sclerosis, and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Abnormalities of the gene of complement factor H have been found in familial HUS and in some sporadic cases of HUS not associated with diarrhea. Factor H abnormalities induce an uncontrolled complement activation that can activate the coagulation cascade. In familial PTT, genetic abnormalities of the cleaving metalloproteinase of vWf ADAMTS 13 have been identified. In other patients with TTP, antibodies inhibiting this enzyme have been found. As a consequence of plasma ADAMTS 13 deficiency, unusually large vWf multimers are produced. This abnormality, in the presence of an increased shear stress, stimulates platelet adhesion and aggregation.

**Conclusions.** Knowledge of the type of causative abnormality is relevant to a therapeutic approach. Children with diarrheal HUS usually do not benefit from plasma infusion or exchange, whereas in patients with factor H or ADAMTS 13 deficiency procedures that include the administration of the lacking product and removal of the inhibiting or toxic factors, such as ultralarge vWfs, are mandatory. Potentially renal transplantation candidates should be screened for genetic defects to avoid the recurrence of TM in the graft. (*G Ital Nefrol* 2003; 20: 285-97)

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Thrombotic microangiopathy (TM), Hemolytic uremic syndrome (HUS), Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)