



# Una gastroenterite complicata

*Dott.ssa Accardo Fabiana*

*Master terapia intensiva pediatrica*

# ANAMNESI PROSSIMA

Bambina di 1 anno e 2 mesi giunge in ps per febbre e diarrea da 5 giorni circa 7 scariche al giorno con presenza di muco e sangue.

Nei giorni precedenti aveva soggiornato in Romania nella fattoria della nonna dove aveva assunto latte vaccino non pastorizzato e bevuto acqua del pozzo. Era stata ricoverata in Romania per due giorni dove aveva eseguito coprocoltura ed esame parassitologico risultati negativi e iniziata terapia con Ampicillina, il giorno 8 Maggio e' rientrata in Italia ed e' stata condotta presso il nostro PS.

# ANAMNESI

## ANAMNESI FAMILIARE

- **Nulla di patologico**

## ANAMNESI FISIOLÓGICA

- **Nata da genitori non sanguinei**
- **Gravidanza decorsa regolarmente .**
- **Parto alla 38° settimana spontaneo . APGAR 1' 8, 5'9**
- **Peso alla nascita:3500 gr**
- **Latte materno fino a 4 mesi poi latte artificiale e dall'eta' di un anno LV**

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- **Nulla di patologico**

# Esame obiettivo

- Condizioni generali discrete, sonnolenta , risponde allo stimolo verbale, pianto lamentoso. Cute roseo pallida, mucose visibili asciutte , pianto con poche lacrime, refill 3 sec, non segni menigei. Addome globoso disteso , diffusamente dolente, trattabile con peristalsi accentuata
- Tc 38°C Fc 130 b/m Fr 50 a/m SpO2 100% PA 80/50 mmHg
- Si effettuano esami ematochimici ed inizia protocollo disidratazione

# Esami ematochimici

Data	8/5/2013
Globuli rossi	4.8200.0000
Hb	12.8
Ht	38.9
MCV	81
RDW	15
Piastrine	286.000
Globuli bianchi	25.630
Neutrofili%	64.0%
Linfociti%	20.6 %
Monociti%	8.7%
Eosinofili%	0.2%
LUC%	5.1
PCR	2.2

# Esami ematochimici

Data	8/5/2013
Glicemia	81
LDH	630
GOT	36
GPT	15
GGT	4
Azoto Ureico	13,8
Creatinina	0,3
Prot. ToT	48
Albumina	33
Na	137
K	4,2
Cl	99
Esame urine	negativo

# Indagini strumentali

- **Ecografia addome** (8/05/2013): il colon mostra pareti ispessite ed edematose come per condizione infiammatoria in fase acuta . Raccolte fluide sono evidenti in Fid e nel Douglas .Numerose linfadenopatie si osservano nelle stazioni linfonodali mesenteriche .Nella norma fegato pancreas , milza e reni

# Consulenze

- **Consulenza infettivologica (8/05/13)** Si consiglia terapia con Rocefin 1 gr e Metronidazolo 75 mg x3 , e videat chirurgico
- **Consulenza chirurgica (8/05/13)**E.O. Addome discretamente dolente e dolorabile, presa visione dell'ecografia e dei prelievi ematici, non urgenza chirurgica in atto.Continua terapia antibiotica istaurata . Da rivalutare se peggioramento della sintomatologia.



# Esami ematochimici

Data	9/05/2013
Globuli rossi	4.560.0000
Hb	12.2
Ht	35.7
MCV	78
RDW	15
Piastrine	129.000
Globuli bianchi	22.810
Neutrofili%	54.7%
Linfociti%	24,7%
Monociti%	10.2%
Eosinofili%	0.5%
LUC%	8.8
PCR	2.63

# Esami ematochimici

Data	9/05/2013
Glicemia	95
LDH	731
GOT	43
GPT	13
GGT	6
Azoto Ureico	13,2
Creatinina	0,5
Prot. ToT	44
Albumina	29
Na	134
K	3,6
Cl	100
Esame urine	

# Indagini strumentali

- **Ecografia addome (9/05/2013):** ispessimento patologico delle pareti di tutto il colon con 18 mm di spessore a livello del colon discendente , 28 mm a livello della fessura colica destra e 19 mm a livello del colon ascendente. Netto incremento del versante libero in addome che al controllo odierno risulta abbondante. Tutto il grosso intestino appare tubolizzato. Le pareti del colon sinistro presentano segni di scollamento dell'avventizia con versamento che si interpone tra questa e la muscolare. Nulla da segnalare a carico degli organi addominali e delle pareti del piccolo intestino. Necessario controllo a breve distanza .
- **Es. Diretto Addome( 9/05/2013)** Non evidenza di livelli idro aerei ne aerea libera in addome. Scarso meteorismo intestinale

# Consulenze

- **Consulenza infettivologica (9/05/13)** Peggioramento del quadro addominale, si consiglia ripetizione emocromo, indici di funzionalità epatica e renale, coagulazione emocolture coprocoltura per salmonella, shigella, yersinia campilobacter, escherichia coli enteroemorragico sierodiagnosi per widal – wright per leptosira, esame urine ed urinocoltura. Modifica terapia antibiotica con merrem e metronidazolo.
- **Consulenza chirurgica (9/05/13)** E.O. Addome discretamente dolente e dolorabile, presa visione dell'ecografia e dei prelievi ematici, non urgenza chirurgica in atto. Continua terapia antibiotica istaurata. Da rivalutare se peggioramento della sintomatologia.

# RICOVERO

Durante il ricovero la bambina ha continuato terapia infusionale e terapia antibiotica con merrem e metronidazolo e si inviano colture .

Emocoltura, urinocoltura esame feci negativo

L'11/05/2013 comparsa di edema sovraorbitale e dei piedi si ripetono esami ematochimici in urgenza, monitoraggio della diuresi, pressione nella norma.

# Esami ematochimici

Data	11/05/13 ore 8
Globuli rossi	3.420.0000
Hb	9.4
Ht	25.3
MCV	74
RDW	16.4
Piastrine	33.000
Globuli bianchi	17.220
Neutrofili%	40.6
Linfociti%	40.9
Monociti%	9.9
Eosinofili%	2.1
LUC%	6.1
PCR	1.05

# Esami ematochimici

Data	11/05/13 ore 8
Glicemia	61
LDH	>2840
GOT	151
GPT	66
Bilirubina tot	1.03
Bilirubina diretta	0.34
Azoto Ureico	79.1 md/dl
Creatinina	1.8
Prot. ToT	39
Albumina	25
Na	121
K	4.3
Cl	90

# Esami ematochimici

<b>Data</b>	<b>11/05/13 ore 8</b>
<b>ESAME URINE</b>	<b>Sangue&gt;1 prot&gt;100</b>



# Trasferimento in TIP

La bambina viene Trasferita in TIP per sospetta  
Sindrome emolitico uremica

- Inizia monitoraggio dei parametri vitali
- posiziona catetere vescicale e catetere femorale  
inizia infusione di albumina al 20% (3 ml/kg) e  
lasix 10 mg a seguire
- Effettua correzione dell'iposodemia

# Trasferimento in TIP

- Striscio periferico: All'osservazione dello striscio si osserva il 38% di schistociti e 3-4 piastine per campo. Non si repertano cellule patologiche.
- Test combs negativo

# Esami strumentali

**Ecografia Addome(11/05/2013)** Al controllo odierno si apprezza versamento pleurico bilaterale, più evidente a destra. Riduzione dell'ispessimento infiammatorio delle anse intestinali che appaiono tubulizzate Si associa inoltre versamento libero nello scavo pelvico ed in sede perisplenica. Iperecogenicità del tessuto adiposo periviscerale a livello della flessura colica destra e del letto della colecisti come per condizione reattiva. Nel contesto del lume della colecisti si apprezza la presenza di materiale iperecogeno localizzato in posizione declive come per stasi o precipitati di bilirubinogeno. Non dilatate le vie biliari. Si documenta inoltre iperecogenicità del parenchima renale, bilateralmente con lieve aumento volumetrico dei reni, in particolare del sinistro che misura un DL di 76mm circa. Lieve distensione pielo-caliceale bilaterale. Non dilatate le vie escretrici distali. Lieve disomogeneità dell'ecostruttura epatica in assenza di alterazioni di tipo focale.

# Esami ematochimici

Data	11/05/2013 ore 13	11/05/2013 ore 19
Globuli rossi	3.220.0000	2.870.0000
Hb	8.6	7.5
Ht	24	21.5
MCV	74	74
RDW	16.4	16.9
Piastrine	29.000	31.000
Globuli bianchi	16.970	13.110
Neutrofili%	43	45.5
Linfociti%	36.9	38
Monociti%	10.6	8.4
Eosinofili%	2.1	2.2
LUC%	6.9	5.4
PCR	1.05	0.79

# Esami ematochimici

Data	11/05/2013 ore 13	11/05/2013 ore 19
Glicemia	64	61
LDH	>3665	>2619
GOT	143	117
GPT	65	53
Bilirubina tot	1.12	1.04
Bilirubina diretta	0.42	0.44
Azoto Ureico	39	44
Creatinina	1.8	2.1
Prot. ToT	38	37
Albumina	23	24
Na	118	121
K	4.25	4.03
Cl	87	87

# Esami ematochimici

Data	11/05/2013 ore 13	11/05/2013 ore 19
PT INR	0.99	1.14
PTT RATIO	0.78	0.96
FIBRINOGENO	349	310
D-DIMERO	>4264	4264
ANTITROMBINA III	79	74
CREATINCHINASI	106	100
CREATINCHINASI MB	1.2	0.9
TROPONINA	0.01	0.01
ESAME URINE		

# Esami ematochimici

---

- La bambina presenta anuria viene trasferita presso il servizio di nefrologia per eseguire dialisi

# Esami ematochimici

Data	11/05/13 ore 23
Globuli rossi	2.540.000
Hb	6.7
Ht	19
MCV	74.9
RDW	18.2
Piastrine	31.000
Globuli bianchi	13270
Neutrofili%	44.2
Linfociti%	37.5
Monociti%	1.3
Eosinofili%	0.31
LUC%	0.78
PCR	0.96



# Esami ematochimici

Data	11/05/13 ore 23
Glicemia	54
LDH	6105
GOT	127
GPT	54
Bilirubina tot	1.31
Bilirubina diretta	0,4
Azoto Ureico	53
Creatinina	2.2
Prot. ToT	3.9
Albumina	2.4
Na	127
K	3.86
Cl	96

# Esami ematochimici

Data	11/05/13 ore 23
C3	41 mg/dl (90-180)
C4	11 mg/dl (10-40)
APTOGLOBINA	2 mg/dl (30-200)
ESAME URINE	Albumina 70 Emazie 29

# Trasferimento presso la Nefrologia

- All'arrivo è stato posizionato un catetere venoso centrale e iniziata emodialisi effettuata fino al 16/05. Dal 15 maggio si è avuta una graduale ripresa della diuresi con lenta e progressiva normalizzazione della funzione renale e dei valori dell'emocromo.
- Sospesa alimentazione e iniziata nutrizione parenterale totale

# Trasferimento presso la Nefrologia

- Ha necessitata di due trasfusioni l'ultima il 17 maggio
- Il 24 maggio comparsa di segni clinici e strumentali di una trombosi della vena femorale sinistra con rimozione del CVC e iniziata terapia con clexane con rapido miglioramento del quadro clinico .

# Trasferimento presso la Nefrologia

## □ **TERAPIE EFFETTUATE DURANTE RICOVERO**

- Omeprazolo 10 mg
- Gentamicina 25 mg x 2
- Trimetoprin/Sulfamet 30/150 mg x 2
- Calcio carbonato 250 mg x 3
- Clexane s.c. 350 UI x 2
- Norasc 0.625 mg se PA  $> o = 110/65$  mmHg
- Normosol
- NPT

# Esami ematochimici

Data	30/05/13
Globuli rossi	3.700.0000
Hb	10.7
Ht	32.3
MCV	87.2
RDW	15.2
Piastrine	413.000
Globuli bianchi	10.790
Neutrofili%	31.7
Linfociti%	51.6
Monociti%	5.7
Eosinofili%	0.68
LUC%	3.9
PCR	0.18

# Esami ematochimici

Data	30/05/13
Glicemia	79
LDH	711
GOT	28
GPT	23
Azoto Ureico	25
Creatinina	0.39
Prot. ToT	6.6
Albumina	4.3
Na	143
K	5
Cl	103

# Esami ematochimici

Data	30/05/13
C3	146 mg/dl (90-180)
C4	64 mg/dl (10-40)
APTOGLOBINA	20 mg/dl (30-200)
ESAME URINE	Negativo



# Trasferimento presso la Nefrologia

## TERAPIA DOMICILIARE

- Omeprazolo 10 mg
- Ciproxin 100 mg x 2
- Calcio carbonato 250 mg x 3
- Clexane s.c. 700 UI x 2
- Eprex s.c. 1000 UI 1 volta /sett
- Acido folico 5 mg a gg alterni
- Intrafer 5 ggt /die
- Reuterin 5 gtt x 1

# Follow up

---

La bambina e' in buone condizioni generali , continua ad effettuare controlli presso il Day Hospital di nefrologia

Indagini piu' dettagliate hanno evidenziato che la bambina e' stata infettata da E.coli sierotipo 026

# Sindrome Emolitico uremica

## □ Definizione

La sindrome emolitico uremica e' definita dall'associazione di anemia emolitica ( bassi livelli aptoglobina, alti livelli di LDH , schistociti), trombocitopenia, insufficienza renale acuta .

**Tabella 512.2 CLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME EMOLITICO-UREMICA**

**INDOTTA DA INFEZIONE**

*Escherichia coli* con produzione di verotossine  
*Shigella dysenteriae* di tipo 1 con produzione di tossine Shiga  
*Streptococcus pneumoniae* con produzione di neuroaminidasi  
Virus dell'immunodeficienza umana

**GENETICA**

Deficit della proteasi deputata al clivaggio del fattore di von Willebrand (ADAMTS 13)  
Deficit o mutazione del fattore H del complemento (o delle proteine correlate)  
Mutazioni della proteina cofattore di membrana (MCP)  
Mutazioni della trombomodulina  
Mutazioni del fattore I del complemento  
Difetti del metabolismo della vitamina B<sub>12</sub>  
Familiare autosomica recessiva di eziologia non definita  
Familiare autosomica dominante di eziologia non definita  
Sporadica, ricorrente, di eziologia non definita senza diarrea prodromica

**ALTRE MALATTIE ASSOCIATE A LESIONI MICROVASCOLARI**

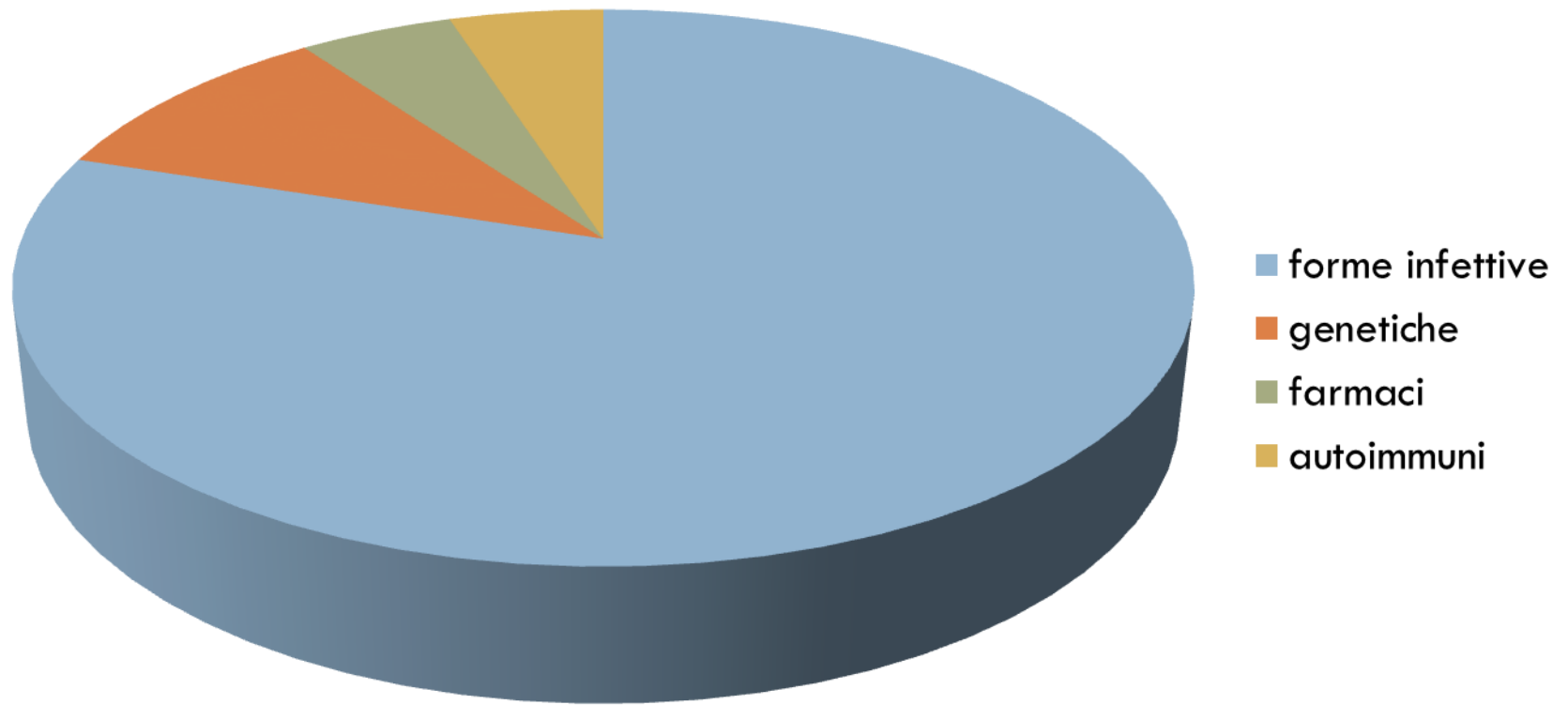
Lupus eritematoso sistemico  
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi  
In seguito a trapianto di midollo osseo  
Ipertensione maligna  
Glomerulopatia primaria  
Sindrome HELLP (anemia emolitica, enzimi epatici elevati, conta piastrinica ridotta)

**INDOTTA DA FARMACI**

Inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)  
Agenti citotossici, chemioterapici (mitomicina C, cisplatino, gemcitabina)  
Clopidogrel e ticlopidina  
Chinino

# Frequenza SEU

**SEU**



# Sindrome Emolitico uremica

**Epidemiologia** La Stx-SEU è la forma più comune e colpisce soprattutto bambini, maschi e femmine in ugual proporzione. Nella Stx-SEU è stata riconosciuta la presenza di agenti scatenanti, **le tossine Shiga-like**, esotossine dannose per le cellule endoteliali, prodotte da alcuni batteri come E. coli in particolare dall' E. coli di sierotipo O157:H7 (7); tuttavia, è stato osservato che numerosi altri ceppi di E. coli (O111:H8, O103:H2, O121, O145, O26 e O113) sono coinvolti nella patogenesi della malattia. Nei paesi in via di sviluppo dell'Asia e dell'Africa, la SEU è spesso associata a **Shigella dysenteria** di tipo 1, che è invece rara nei paesi industrializzati. Dopo l'esposizione a Stx E. coli il 38-61% dei soggetti manifesta sintomi a livello del tratto gastrointestinale, quali coliti emorragiche, che nel 3-20% dei casi progrediscono fino alla SEU

# Sindrome Emolitico uremica

**L'incidenza** complessiva della Stx-SEU è stimata essere di 2.1 casi ogni 1 00000 persone per anno, con un picco di incidenza nei bambini al di sotto dei 5 anni (6.1 ogni 1 00000/anno). L'incidenza della malattia varia in parallelo con le fluttuazioni stagionali dell'infezione da Stx-E. coli, con un picco nei mesi più caldi

L'infezione avviene attraverso l'ingestione di latte, carne e acqua contaminati oppure con il contatto con animali e persone infette o con i loro escrementi

I casi di Stx-SEU si presentano generalmente in forma sporadica, anche se sono noti focolai epidemici riconducibili all'esposizione a fonti comuni di infezione da Stx-E. coli.

# Meccanismi patogenetici responsabili dell'endoteliopatia con formazione di trombi e quadro clinico (anemia emolitica Coombs negativa, piastrinopenia, danno renale) di SEU

## TRIGGERS OF VASCULAR INJURY

Viruses (HIV)  
Bacterial Shiga toxins/endotoxins  
Antibodies and immune complexes  
Drugs

## CONGENITAL PREDISPOSING CONDITIONS

Decreased C3 levels  
Decreased factor H bioavailability/activity  
Abnormal vWF cleaving protease activity  
vWF gene mutations (?)

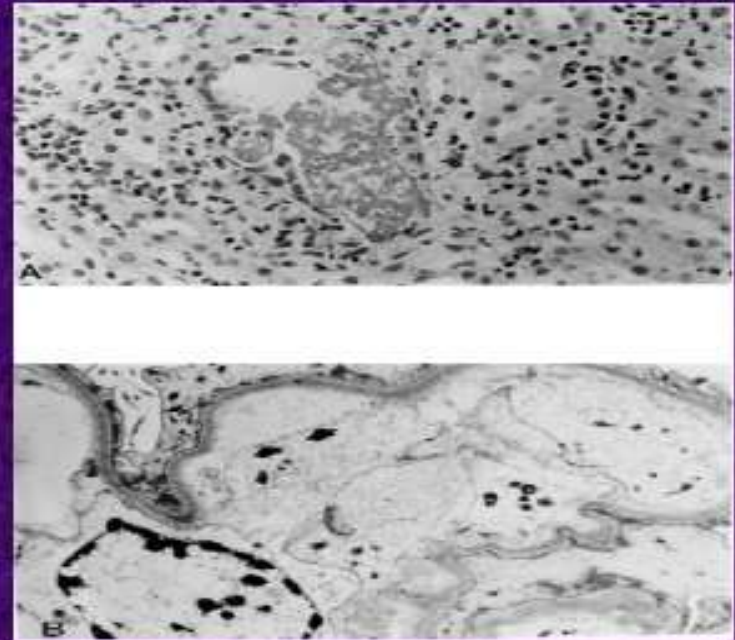
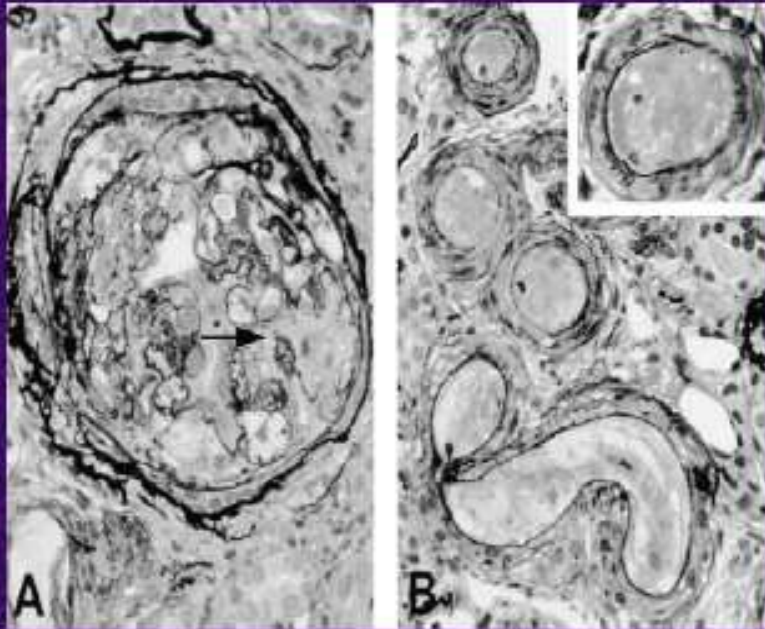


Loss of endothelial thromboresistance  
Leukocyte adhesion to damaged endothelium  
Complement consumption  
Enhanced vascular shear stress  
Abnormal vWF fragmentation

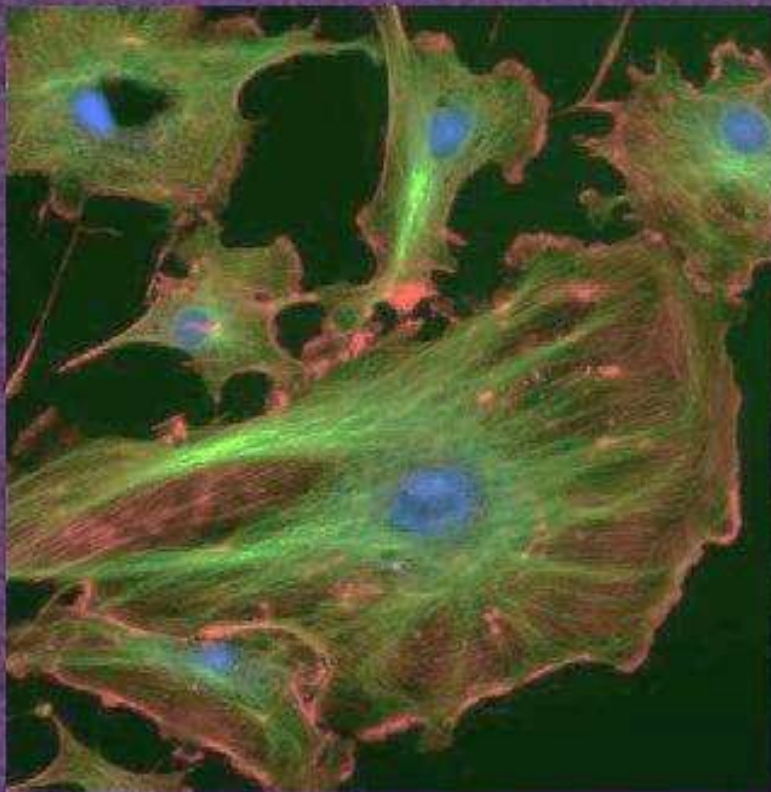




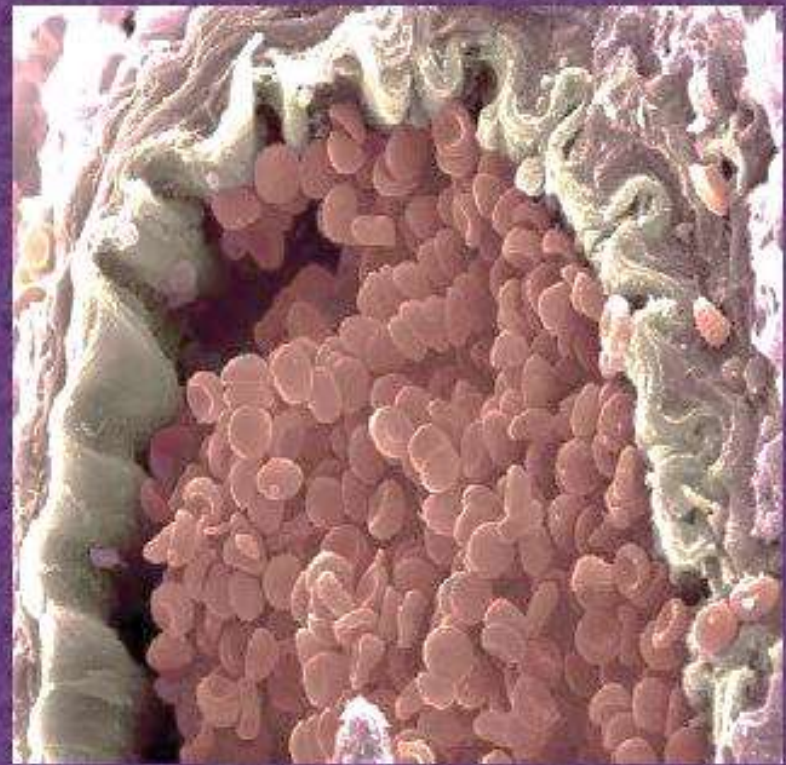
## Alterazioni endoteliali con formazione di microtrombi



**La cellula endoteliale è il target  
nella patogenesi della SEU  
primitiva, secondaria e TTP**

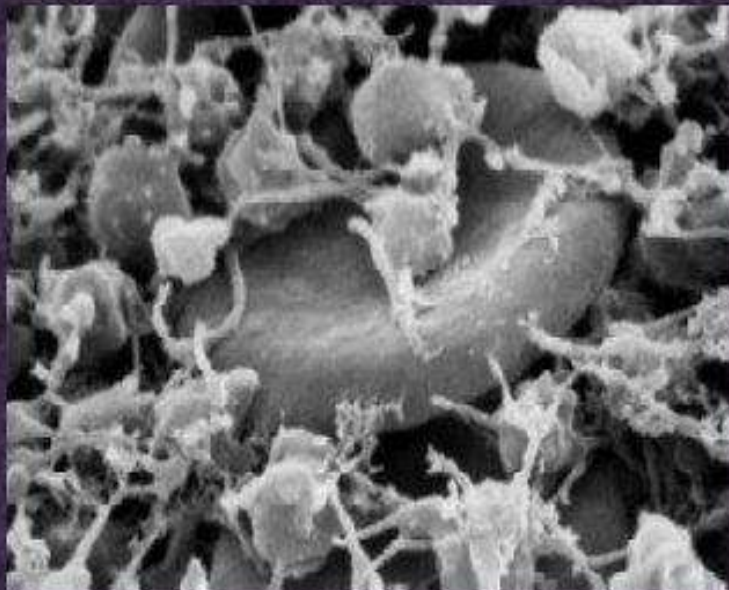


Cellula endoteliale

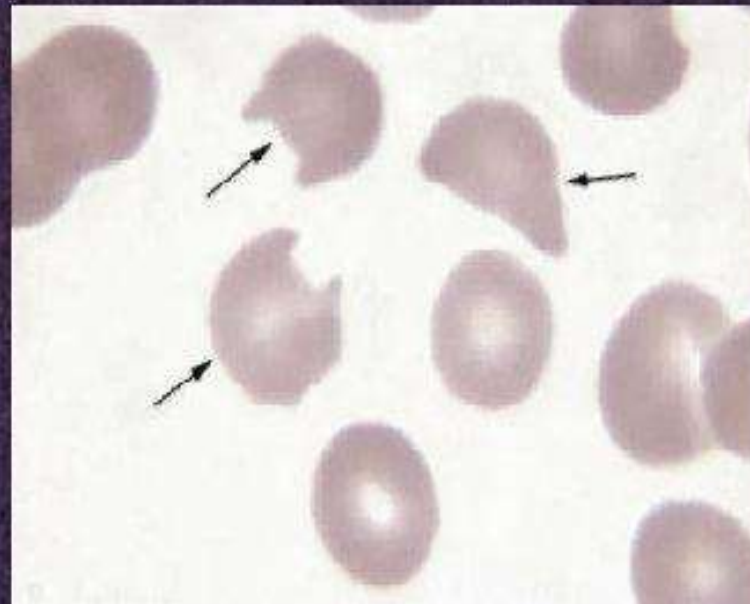


Arteriola

**Lo shear stress con occlusione del vaso induce  
emolisi intravascolare meccanica  
(formazione di schistociti)**



**Formazione trombo  
e rottura Globuli rossi**



**Formazione di  
schistociti**

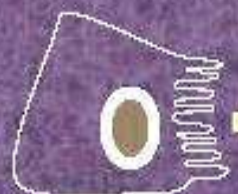
**Piastrinopenia, anemia emolitica intravascolare Coombs negativa, IR**

**Epitelio  
intestinale**

## Enteropatia da Stx-E.Coli



 **E.Coli**



**distruzione orletto a spazzola: diarrea**

**vaso**



**danno citotossico fino ai vasi:  
enterorragia**

In circolo

Polimorfonucleati

Legame rapido

Stx-E.Coli

Stx-E.Coli

Eritrociti

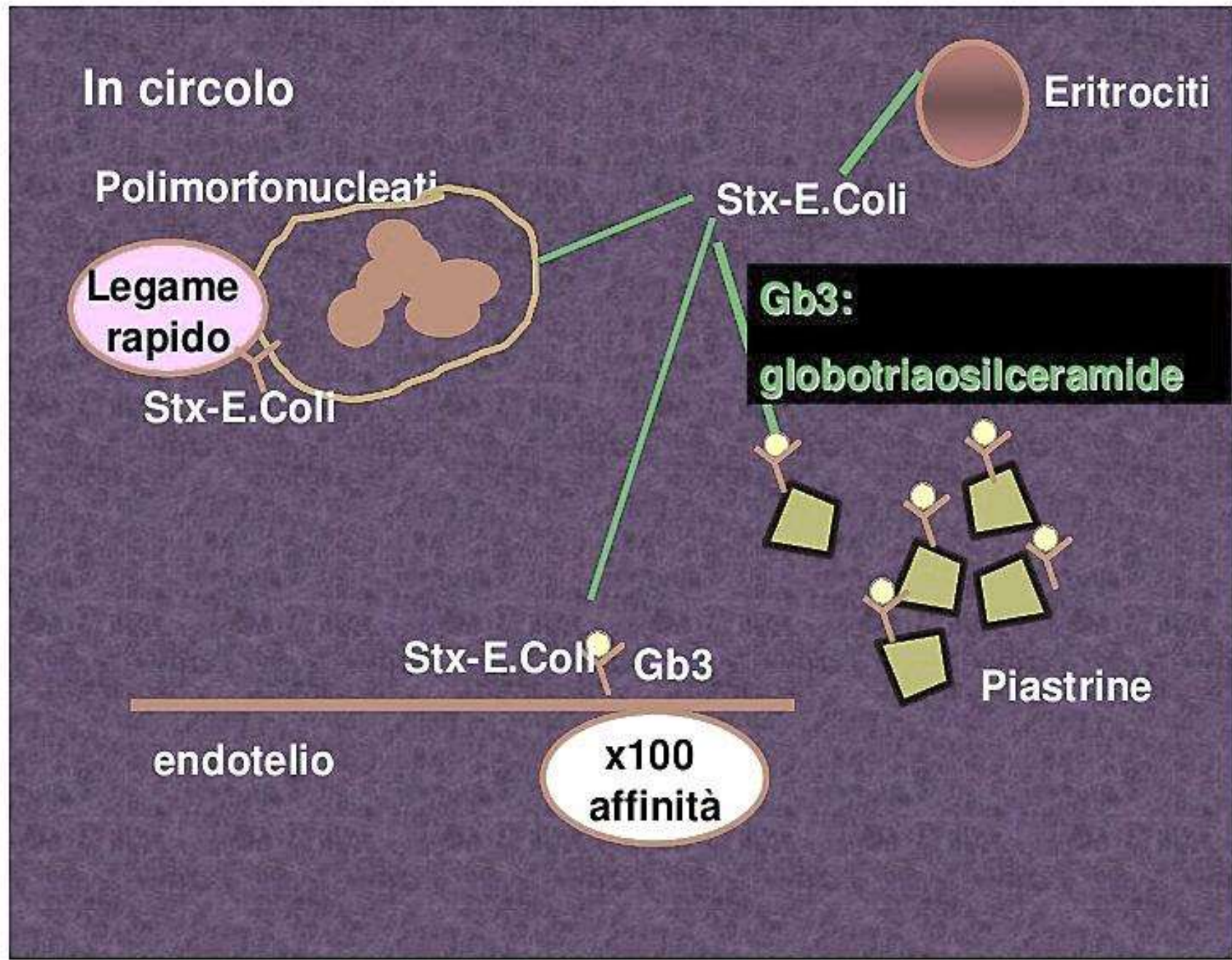
Gb3:  
globotriaosilceramide

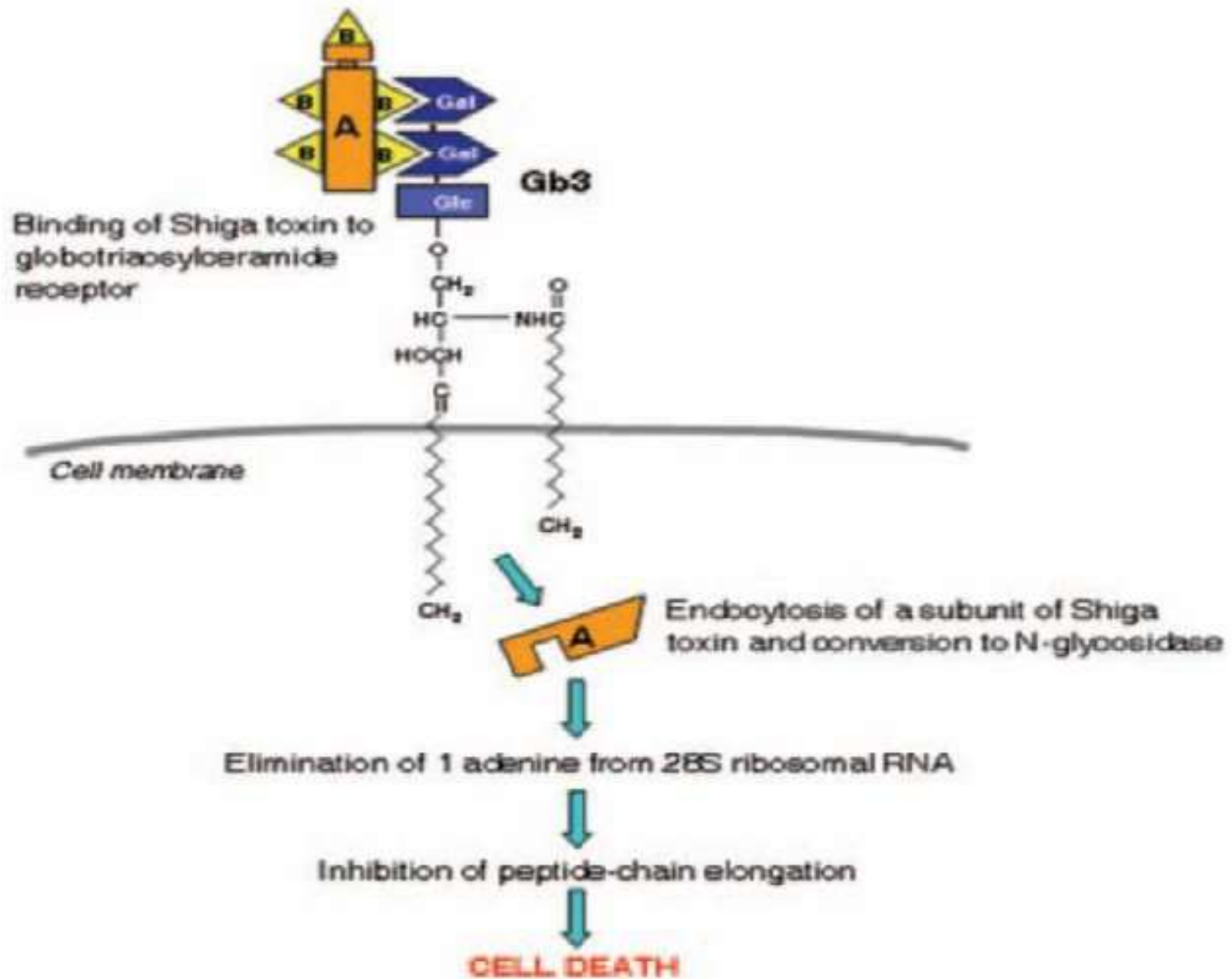
Stx-E.Coli Gb3

Piastrine

endotelio

x100  
affinità





**E.Coli Stx**

danno microvascolare  
intestinale

**LPS**

Penetrazione sistemica Stx

PMN  
integrine  
intimina

**ENDOTELIO (Gb3)**  
(50 volte più espressi nel rene)

Suscettibilità  
genetica ≠  
espressione Gb3

internalizzazione,  
metabolizzazione

Frammento 27kD

TNF, IL1  
ROS

**INIBIZIONE DELLA  
SINTESI PROTEICA**

**APOPTOSI**

**CITOTOSSICITA'**

# Manifestazioni cliniche

- Gastroenterite (emorragica nel 70%) (1-8 giorni dopo esposizione di E.Coli)
- Vomito(30-60%)
- Febbre (30%)
- Anemia da necessitare trasfusioni 70%
- Ematuria proteinuria(100%) (4-8 giorni dopo la diarrea)
- Segni neurologici (25%)
- Contrazione diuresi fino all'IRA con necessita' di dialisi(50%)



# Prognosi

- La SEU associata a diarrea ha una mortalità < 5%
- La metà' dei pazienti necessita di dialisi durante la fase acuta della malattia
- Il 70% recupera completamente
- Il 5% rimane dipendente dalla dialisi
- 20-30% rimane con un certo grado di insufficienza renale cronica

# Complicanze

- Interessamento del sistema nervoso nel 20% i pazienti possono presentare convulsioni ,coma ,stroke, emiparesi, sindromi piramidali e extrapiramidali, disfagia, diplopia e cecita' corticale. La RMN rileva tipicamente un ipersegnale in T2 e un iposegnale in T1 nei gangli della base e talamo che a volte si estende alla sostanza bianca.
- Alti livelli pressori possono provocare leucoencefalopatia e emorragia cerebrale

# Complicanze

- Tratto intestinale :colite emorragica , perforazione, peritonite ,necrosi e intussescenza.
- Raramente si puo' verificare ischemia cardiaca
- Oliguria persistente >5 giorni o anuria >10 giorni
- Globuli bianchi >20.000 e un ematocrito >23 sono fattori di rischio per complicanze a lungo termine.

# Terapia

- Il trattamento e' essenzialmente di supporto un'accurata gestione dei fluidi e degli elettroliti, inclusa la correzione del deficit di volume,
- il controllo dell'ipertensione
- l'istituzione tempestiva della dialisi se il paziente diventa anurico o significativamente oligurico
- In genere sono necessarie trasfusioni di emazie ,dal momento che l'emolisi puo' essere rapida e ricorrente fino alla risoluzione della fase attiva della malattia.

# Terapia

- Sono stati fatti tentativi usando anticoagulanti , agenti antiplastrinici, terapia fibrinolitica, terapia con plasma, immunoglobuline e antibiotici.
- La terapia con anticoagulante e antiplastrinica e' specificamente controindicata , aumentando il rischio di emorragie gravi.
- La terapia antibiotica per eliminare i microorganismi tossigeni puo' causare un aumentato rilascio di tossine e potenzialmente esacerbare la malattia e pertanto non e' raccomandata.

# Terapie future

- Eculizumab è un anticorpo monoclonale che agisce contro il sistema del complemento sulla frazione proteica C5. L'anticorpo blocca la scissione del frammento C5 interrompendo il processo di distruzione cellulare complemento mediato. Il farmaco agisce legandosi alla proteina C5 del complemento inibendo in tal modo la formazione del complesso di attacco alla membrana. In tal modo viene evitata l'emolisi.
- (New England Journal of Medicine 2011)