DrepaMI

Introduzione

Le Sindromi Falcemiche (Sickle Cell Disease – SCD) costituiscono un gruppo di patologie monogeniche ereditarie che si trasmettono secondo modalità mendeliana recessiva. Costituiscono l'emoglobinopatia più diffusa in Africa, in Medio Oriente e nei paesi del Sud Est Asiatico, tuttavia in Italia la prevalenza di tali patologie è significativamente aumentata negli ultimi anni in rapporto ai flussi migratori da paesi ad alta incidenza della malattia stessa.
Le manifestazioni cliniche caratteristiche sono conseguenti ad eventi ischemici vaso-occlusivi recidivanti e conseguenti microinfarti, fino allo sviluppo di insufficienza multi-organo acuta e cronica.
Gli eventi cerebrovascolari costituiscono una delle maggiori complicanze nei bambini affetti da Sindrome Falcemica, con frequenza molto più elevata rispetto alla popolazione pediatrica generale: il Cooperative Study of Sickle cell Disease (CSSCD), studio multicentrico disegnato per definire la storia naturale della SCD in USA, ha documentato un'incidenza cumulativa di stroke sintomatico dell'11% ed una prevalenza di infarti silenti del 17% nei pazienti entro i 18 anni di età e un'incidenza cumulativa di stroke del 24% entro i 45 anni di età.
E' noto che l'utilizzo del Doppler Trans-Cranico (TDC) o dell'eco color Doppler Trans-Cranico (TCCD) in pazienti affetti da SCA permette di identificare i pazienti a maggiore rischio di sviluppare eventi neurologici acuti, nell'ambito della prevenzione primaria.
La risonanza magnetica dell'encefalo ha permesso inoltre di evidenziare la presenza di lesioni ischemiche silenti nei pazienti affetti da SCA, ed in particolare una maggiore prevalenza di tali lesioni nei soggetti con alterazioni delle velocità di flusso al TCD. La presenza di lesioni ischemiche silenti rappresenta un fattore di rischio maggiore per progressiva encefalopatia vascolare e lo sviluppo di stroke. Inoltre è noto che tali lesioni sono associate ad un più rapido declino cognitivo. Tuttavia ancora non è chiara l'associazione tra gli infarti silenti e le anormalità riscontrate al TCCD.

Dalla letteratura si evince che gli studi condotti fino ad ora sono stati eseguiti valutando popolazioni di pazienti prevalentemente di età pediatrica ed affetti da SCA; al momento sono scarse le conoscenze in merito ai pazienti adulti affetti dalle varie forme di sindromi falcemiche, quali la talassodrepanocitosi ed eterozigosi composte tra HbS ed altre emoglobinopatie, quale HbC, HbE, etc.
Inoltre la maggior parte degli studi fino a qui pubblicati utilizzano il TCD, cioè lo studio "cieco" del flusso ematico dei vasi intracranici, e non il TCCD, dove lo studio flussimetrico è associato ad una valutazione B-Mode delle strutture intracraniche e ad una migliore identificazione dei vasi grazie alla mappa colori. Inoltre il TCCD permette la correzione dell'angolo di insonazione, che nel TCD non è valutabile, quindi non correggibile e fissato per convenzione a 0°.

Obiettivi dello studio

I principali scopi di questo studio sono pertanto:
- tentare di standardizzare i rilievi ultrasonografici e Doppler caratteristici valutando le velocità di flusso nei i pazienti adulti affetti da Drepanocitosi e Talasso-Drepanocitosi, tramite l'utilizzo di TCCD. Tali rilievi potranno permettere di individuare parametri indicativi di progressione cronica di malattia e di potenziale imminente evento acuto, ottimizzando la tempistica di inizio del trattamento ed apportando una migliore efficacia terapeutica, con conseguente riduzione della morbilità (riduzione dei costi sanitari) e della mortalità.
- valutare l'incidenza di alterazioni vascolari intracraniche in una popolazione di pazienti adulti affetti da drepanocitosi e talassodrepanocitosi effettuando un confronto tra lo studio TCCD e l'angio RMN intracranica per una migliore definizione morfologica del circolo intracranico.
- evidenziare la presenza di lesioni parenchimali silenti mediante RMN encefalo, e correlare l'eventuale carico lesionale alla presenza di deficit neurologici/cognitivi.

Casistica

È previsto il reclutamento di circa 50 pazienti affetti da Drepanocitosi e Talassodrepanocitosi afferenti al Centro di Anemie Congenite della Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico – Università degli Studi di Milano, di età superiore ai 16 anni.

Come soggetti di controllo vengono reclutati soggetti sani, comparabili per sesso, etnia ed età.

Dopo la firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale, viene raccolta un'accurata anamnesi, in particolare per disturbi neurologici, ed effettuata una valutazione neurologica.

Sono esclusi dallo studio pazienti con anamnesi positiva per precedenti eventi cerebro-vascolari acuti, epilessia in trattamento, gravidanza, HIV positività e trapianto di midollo osseo.

Tutti i soggetti così reclutati vengono sottoposti nella stessa giornata ad un prelievo per la valutazione dell'emocromo, in particolare per lo studio dell'ematocrito e dei livelli di emoglobina totale ed HbS ed allo studio TCCD finalizzato alla misurazione delle velocità dei principali vasi intracranici secondo il protocollo STOP per la ricerca di stenosi focali o di alterazioni della velocità ematica. Gli esami eco color Doppler vengono eseguiti presso l'ambulatorio di Diagnostica Vascolare della Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico – Università degli Studi di Milano.

Inoltre tutti i pazienti affetti da Drepanocitosi e Talassodrepanocitosi vengono sottoposti a studio RMN e angio-RMN per la ricerca di eventuali lesioni ischemiche/lacunari o alterazioni del circolo intracranico (stenosi/tortuosità) non individuabili con le indagini ad ultrasuoni.

Risultati attesi

La possibilità di ottenere degli indicatori di normalità/anormalità della velocità di flusso cerebrale nel pazienti adulti portatori di Sindrome Falcemica permetterà la creazione di un algoritmo diagnostico e terapeutico, e di conseguenza un migliore inquadramento generale prognostico delle complicanze, ottimizzando la tempistica di inizio del trattamento dei pazienti e apportando una migliore efficacia terapeutica. Gli eventi ischemici cerebrali rappresentano una delle principali cause di disabilità, e benchè nei soggetti giovani l'incidenza sia minore, l'impatto sulla sanità pubblica è maggiore a causa dei costi più sostenuti e prolungati nel tempo. E' quindi molto importante poter effettuare una prevenzione primaria nei pazienti affetti da SCA, poiché questa dovrebbe tradursi in una riduzione della morbilità (riduzione dei costi sanitari) e della mortalità.

Attualmente vengono arruolati i pazienti afferenti al Centro di Anemie Congenite della Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico – Università degli Studi di Milano. Lo studio prevede l'estensione a tutti i centri interessati.

Referenti dello studio:
Prof. F. Annoni (federico.annoni@unimi.it)
Dr.ssa F. Casoni (francesca.casoni@gmail.com)
Prof.ssa Domenica Cappellini (domenica.cappellini@unimi.it)
Dr.ssa G. Graziadei (giovanna_graziadei@yahoo.it)