

Protocollo per la gestione delle complicanze cardiologiche nella talassemia e nella sindrome drepanocitica

1.	Emissione	1
2.	Riferimenti	2
3.	Definizioni	2
	Cardiopatía nella talassemia	2
	Cardiopatía nella sindrome drepanocitica	3
	La valutazione cardiologica nelle linee guida	4
	Modalità organizzativa per l'accesso dei pazienti all' ambulatorio cardiologico (visita di routine)	6
	Modalità organizzativa per consulenza aritmologica:	6

1. Emissione

Rev.	Descrizione modifiche	Data Approvazione	Redazione	Firma Verifica	Firma Approvazione
0	Prima redazione	Ottobre 2019	Gruppo di redazione Dott. ssa MR Gamberini	RefQ. DAI Biotecnologie, Trasfusionale e di Laboratorio	Direttore DAI Biotecnologie, Trasfusionale e di Laboratorio Dott. ssa P. Scanavacca

Referente gruppo di redazione dott. ssa M R. Gamberini

Gruppo di redazione: dott.ssa M.R. Gamberini (Responsabile DHTE); dott. A. Fucili UO. Cardiologia, Prof. R.Ferrari Direttore UO Cardiologia , Direttore DAI Emergenza dott. R. Zoppellari, dott. ssa A. Masiero Direzione Medica dei dipartimenti clinici coordinamento staff.

Il presente documento definisce l' assistenza per le complicanze cardiologiche in pazienti con TM, TI, SCD, sia per gli aspetti di carattere organizzativo , sia di tipo clinico (indagini diagnostiche, periodicità).

Si applica a pazienti di età superiore ai 10 anni con emoglobinopatia, seguiti dal DHTE presso l'ambulatorio cardiologico dello scompenso.

1. Riferimenti

Esterni

- TIF. "Guidelines for clinical management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 2nd revised edition". 2014 (www.thalassemia.org.cy)
- TIF. "Guidelines for the management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) 2nd revised edition". 2017. (www.thalassemia.org.cy)
- Pennel et al. "Cardiovascular Function and Treatment in b-Thalassemia Major". A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128: 281-308
- Derchi et al, Prevalence and Risk Factors for Pulmonary Arterial Hypertension in a Large Group of β -Thalassemia Patients Using Right Heart Catheterization. *Circulation*. 2014;129:338-345.)
- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)-2018- LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA
- Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie –(SITE)-2013- RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ADULTO AFFETTO DA ANEMIA FALCIFORME

Interni

- I-062-INTER Gestione del paziente talassemico che accede al Pronto Soccorso.

2. Definizioni

- DHTE: day hospital della talassemia e delle emoglobinopatie
- EF: frazione di eiezione
- FA: fibrillazione atriale
- ms Millisecondi
- RM-T2*: risonanza magnetica per misurazione dei depositi di ferro mediante tecnologia del T2*
- SCD: sindrome drepanocitica
- SSD : Struttura semplice dipartimentale
- TI: talassemia intermedia non trasfusione dipendente
- TM : talassemia major
- TRG: rigurgito trans-mitralico
- VD: ventricolo dx
- VS: ventricolo sinistro

Cardiopatologia nella talassemia

La cardiopatologia nei pazienti con talassemia è secondaria allo stato cronico di anemia, al possibile accumulo di ferro cardiaco nei pazienti politrasfusi, ad altre complicanze concomitanti (es: diabete, epatopatia cronica, pneumopatia cronica).

I quadri clinici più comuni sono costituiti dalla cardiomiopatia dilatativa (TM), cardiomiopatia restrittiva (TM), disfunzione sistolica ventricolare sn / dx (TM), ipertensione polmonare (TM, TI), aritmie (TM, TI), cardiopatia dilatativa ipertrofica ipercinetica (TI), miocarditi e pericarditi (rare), valvulopatie (TI)

Nei pazienti con TM la cardiopatologia si manifesta a partire dal secondo-terzo decennio di vita, raggiunge una prevalenza variabile dal 17 al 35% nei pazienti adulti e rappresenta una delle principali cause di mortalità.

La prevenzione della cardiopatia si basa principalmente sulla prevenzione della siderosi cardiaca, il principale fattore di rischio secondario all'accumulo di ferro trasfusionale. La diagnosi di siderosi cardiaca si basa sulla quantificazione dei depositi di ferro nel miocardio del ventricolo sinistro tramite la RM-T2* ; valori di T2* > 20 ms sono normali , valori di T2* tra 10-20 ms e < 10ms indicano un accumulo rispettivamente moderato e severo. L'indagine di RM è indicata a partire dai 6-8 anni età (comunque non appena il paziente è in grado di collaborare alla procedura), da ripetere ad intervalli regolari , variabili da 6 a 18 mesi in relazione alla entità dell'accumulo. La terapia chelante ha l'obiettivo di mantenere o di ripristinare valori di T2* cardiaco > 20 ms per preservare una normale funzione cardiaca.

I pazienti con siderosi severa e persistente possono presentare episodi di scompenso cardiaco e/o aritmia: in questi casi il miglioramento dei sintomi si verifica nel giro di 5 -10 giorni con le terapie cardiologiche (dovuto a variazioni di pre e post carico indotti dai farmaci), mentre la terapia chelante intensiva può favorire un miglioramento sia dell'aritmia, in tempi rapidi , sia della contrattilità miocardica nel giro di uno o due mesi . La terapia chelante di prima scelta è la combinazione di deferiprone e desferioxamina. La siderosi cardiaca severa richiede un tempo lungo, fino a due-tre anni di chelazione intensiva per tornare alla normalità.

Nei pazienti con TM la disponibilità di chelanti orali (1995) e della indagine RM-T2* (2005) ha notevolmente ridotto la prevalenza di siderosi cardiaca severa e l'incidenza di episodi di scompenso acuto. Nel nostro Centro in 134 pazienti adulti esaminati nel 2017-18 una siderosi cardiaca severa e moderata era presente nel 0,7 % e 5,2% dei casi rispettivamente. Nei nostri pazienti adulti, la cardiopatia mantiene comunque una morbilità à elevata: il 39,5 % dei casi presenta una diagnosi di cardiopatia , tra cui si segnala la disfunzione ventricolare dx/sx nel 18%, l'aritmia nel 10% , una storia di pregresso scompenso nel 7,5%.

Il quadro emergente osservato in questi ultimi anni è costituito dalla fibrillazione atriale (FA) nei soggetti di età > 40-50 anni, anche in assenza di accumulo di ferro alla RM-T2*, associata spesso a dilatazione atriale, in cui uno dei fattori principali è probabilmente il perdurare di un circolo ipercinetico da anemia cronica.

Il trattamento degli episodi acuti non differisce da quello della popolazione generale (cardioversione elettrica o farmacologica). Nei casi di FA persistente (l'episodio aritmico non si interrompe spontaneamente ma solo a seguito di interventi terapeutici esterni) e permanente (gli interventi terapeutici si sono dimostrati inefficaci) può essere considerato il trattamento di ablazione trans-catetere in radiofrequenza (isolamento delle vene polmonari). Inoltre , in tutti i pazienti con episodi significativi di FA è importante considerare la terapia anticoagulante per la prevenzione dello stroke.

L'ipertensione polmonare è definita da una pressione media in arteria polmonare maggiore di 25 mmHg misurata tramite cateterismo destro; all'esame ecografico il sospetto diagnostico sorge se la velocità di flusso tricuspidalico (TRV) è superiore a 250 cm/sec.

Nella talassemia la ipertensione di tipo arterioso accertata con cateterismo cardiaco dx ha una prevalenza del 1,1 % nella forma Major e del 4,7% nella forma Intermedia la sintomatologia è aspecifica (fatica, scarsa tolleranza all'esercizio fisico, dispnea, sincope); l'eziopatogenesi è multifattoriale (età, anemia, emolisi intravascolare, splenectomia e trombofilia); la diagnosi è molto probabile per valori di rigurgito trans-tricuspidalico > 320 cm/s all' ecografia cardiaca (valore predittivo positivo del 93.3%) ; nei casi in cui il TRV si conferma elevato anche dopo miglioramento emodinamico ottenuto con l'aumento dei livelli di emoglobina, è necessario procedere alla conferma della diagnosi col cateterismo cardiaco dx e stabilire la terapia più idonea.

Cardiopatia nella sindrome drepanocitica

Nei pazienti con sindrome drepanocitica le malattie cardiovascolari sono una importante causa di morte nei pazienti adulti, divenute più frequenti con l' aumento della

sopravvivenza. I quadri clinici principali sono la ipertensione polmonare, la disfunzione diastolica del ventricolo sx, le aritmie e la morte cardiaca improvvisa.

L'ipertensione polmonare diagnosticata col cateterismo cardiaco ha una prevalenza variabile dal 6 all'11% degli adulti; la patogenesi è multifattoriale ; le cause includono la patologia del ventricolo sx, la pneumopatia cronica, la tromboembolia cronica e la vasculopatia polmonare. La ipertensione può essere sia di tipo pre-capillare (40 % dei casi) sia post-capillare (60% dei casi). La sintomatologia è aspecifica (fatica, scarsa tolleranza all'esercizio fisico, dispnea, sincope). L'eco-doppler- cardiaco è la indagine d'elezione per valutare i casi sospetti e per lo screening dei casi asintomatici. Il riscontro di valori superiori alla norma di TRV (> 250cm/sec) è frequente (circa il 30%) , ma solo un terzo circa dei pazienti presenta una diagnosi di ipertensione polmonare confermata al cateterismo cardiaco dx. Pertanto , è stata definita una soglia di TRV >290 cm/sec e di TRV 250-290 cm/s in presenza di sintomi , da considerare come indicazione al cateterismo cardiaco dx.

La disfunzione diastolica è frequente nei pazienti con sindrome drepanocitica , correlata all'età, alla ipertensione arteriosa sistolica e diastolica, a bassi valori di emoglobina, alla aumento della creatinina; secondo studi recenti, il danno cardiaco è probabilmente secondario ad una fibrosi cardiaca diffusa. La prevalenza è riportata fino al 18% dei pazienti adulti, associata a valori elevati di TRV nel'11% dei casi.

Nei pazienti con cardiopatia è necessario riconsiderare e ottimizzare la terapia in corso (idrossiurea, terapia trasfusionale) per modificare i fattori patogenetici della malattia drepanocitica che sono alla base della complicanza.

La siderosi cardiaca secondaria a terapia trasfusionale è un evento raro nella drepanocitosi; i quadri clinici (disfunzione sistolica, aritmia) e la terapia chelante sono analoghe a quelli della talassemia.

La valutazione cardiologica nelle linee guida

Tutte le linee guida relative a pazienti con emoglobinopatia ritengono che la valutazione cardiologica sia un elemento fondamentale del follow-up clinico, con l'obiettivo di effettuare una diagnosi precoce delle possibili complicanze cardiache allo scopo di instaurare uno specifico trattamento farmacologico e un adeguato trattamento trasfusionale e chelante, se necessari. Nei pazienti con cardiopatia, la consulenza cardiologica periodica è indispensabile per seguire la evoluzione clinica ed effettuare un adeguamento terapeutico.

La visita cardiologica di routine comprende l'esame clinico, l'ECG, l'ecografia cardiaca transtoracica. Ulteriori accertamenti (ECG- Holter, Test del cammino, ECG da sforzo, Cardio scintigrafia,...) sono da eseguire su indicazione del cardiologo.

Nei pazienti con TM, TI, SCD la valutazione cardiologica è raccomandata a frequenza annuale dalla età di 8-10 anni.

La periodicità della valutazione cardiologica è così indicata nelle linee guida:

TIF- TDT- 2014	TM	Annuale
TIF - NTDT-2017	TI	Annuale
Pennel, 2013	TM	Annuale dalla età di 10 anni
AIEOP-2018	SCD	Annuale dagli 8-10 anni di età
SITE-2013	SCD	Annuale (adulti)

Accedono all' ambulatorio cardiologico i pazienti di età superiore a 14 anni o con un peso corporeo > 50 kg.

I pazienti di età < 14 anni vengono inviati all'ambulatorio di cardiologia pediatrica: poiché il numero di pazienti in età pediatrica è poco numeroso non è necessario definire un percorso con posti riservati; l'appuntamento per la consulenza è concordato con l'invio di una richiesta per fax dal personale infermieristico del DHTE.

Accertamenti cardiologici di routine		
Prestazione	Periodicità	Chi organizza
Visita, ECG, Eco cardio Transtoracico	Annuali, in pazienti di età > 10anni	DHTE
Accertamenti cardiologici non di routine:		
Prestazione	Indicazione all'indagine	Chi organizza
Holter-ECG	Cardiologo-medico DHTE	DHTE
Holter pressorio	Cardiologo -medico DHTE	DHTE
Ecocardio -trans-esofageo	Cardiologo	DHTE
Consulenza specifica per aritmia	Cardiologo- DHTE	cardiologo-DHTE
Consulenza al Centro di Ipertensione Polmonare	Cardiologo	DHTE
Ricovero programmato per accertamenti	Cardiologo	Cardiologo
Ricovero programmato per terapia specifica (es: cardioversione elettrica)	Cardiologo	Cardiologo
Accertamenti cardiologici in urgenza/emergenza		
ECG	Il medico del DHTE invia in lettura il tracciato al medico di guardia della Cardiologia	
Visita cardiologica	Da concordare telefonicamente col medico in ambulatorio dello scompenso Se emergente: accesso del paziente in PS	
Indicazioni al ricovero	scompenso cardiaco (sinistro, destro o biventricolare) aritmie sopraventricolari con impegno emodinamico aritmie ventricolari ripetitive con o senza impegno emodinamico bradiaritmie che richiedano un impianto di Pace-maker pericarditi che richiedono un trattamento acuto (rare) miocarditi (rare)	
Reparto di ricovero	Cardiologia Medicina Interna Ospedaliera Medicina d'Urgenza in attesa di trasferimento Cardiologia o in Medicina Interna Ospedaliera	

Modalità organizzativa per l'accesso dei pazienti all' ambulatorio cardiologico (visita di routine)

Giornate disponibili	dal lunedì al venerdì
Numero di visite	1 paziente al giorno
Prenotazione della visita, su posti riservati	DHTE
Comunicazione dei nominativi	Invio settimanale, con fax , Infermiere del DHTE

Modalità organizzativa per consulenza aritmologica:

L'appuntamento è fissato telefonicamente presso la Segreteria della Cardiologia (tel 6290)