



La drepanocitosi: fisiopatologia e clinica

Cristina Danesin

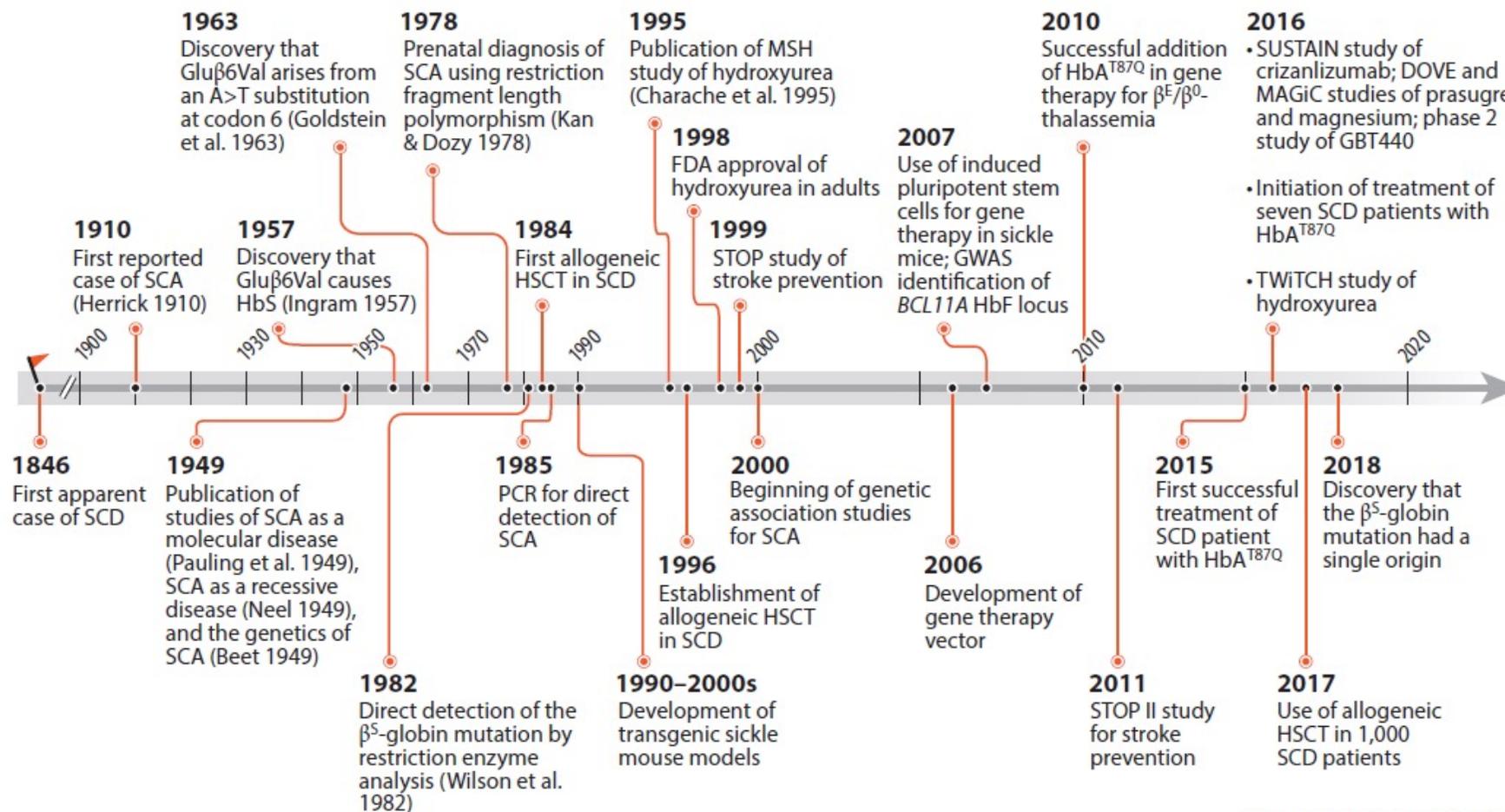
U.O.C.Ematologia, Ospedale di Treviso

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 18-19 NOVEMBRE 2022

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 18-19 NOVEMBRE 2022



Thomas N. Williams^{1,2} and Swee Lay Thein³

Anemia a cellule falciformi è un'anemia emolitica cronica a eredità autosomica recessiva causata da una mutazione puntiforme del gene Beta-globinico, che presenta una sostituzione di una base di adenina con una timina con formazione di una tripletta GTG al posto di una tripletta GAG codificante per l'aminoacido valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 della catena beta-globinica.

In condizioni particolari le emazie assumono una conformazione a falce, da cui il nome.



Malattia a cellule falciformi (sickle cell disease) comprende tutti i genotipi in cui la HbS rappresenti almeno il 50% dell'emoglobina presente (HbSS, HbS/ β^0 , HbSC, HbS/ β^+ , HbS/persistenza HbF, HbS/HbE).



GLOBULO ROSSO
NORMALE



GLOBULO ROSSO
FALCIFORME

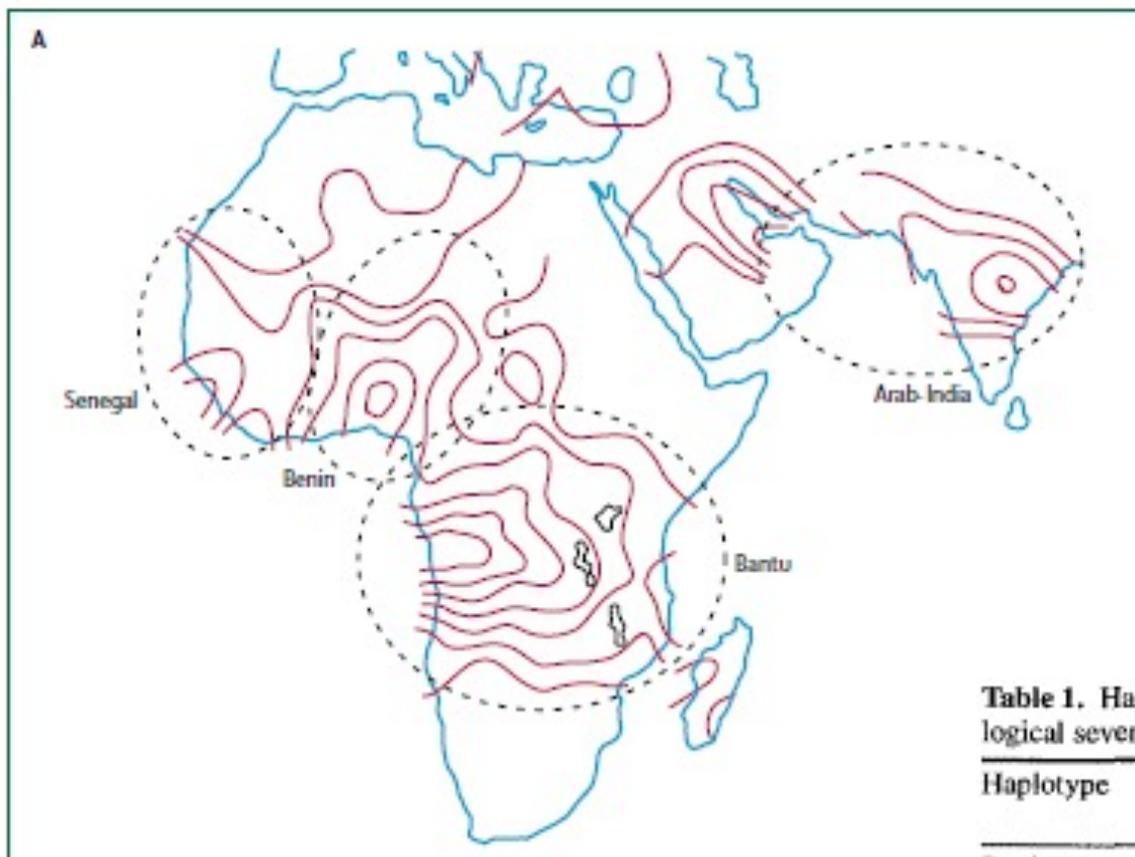


Table 1. Haplotypes of sickle cell anaemia and their effects on clinical disease, haematological severity and haemoglobin F.

Haplotype	Frequency in US population ^a (%)	General clinical features	Haemoglobin (g/dl)	HbF (%)
Benin ^b	50–60	severe	8.0–8.5	6–7
Bantu (CAR) ^c	~25	most severe	8.0–8.5	6–7
Senegal ^d	~15	mild	8.5–9.0	8–9
Cameroon ^e	~5	mild-severe	8.0	5–6
Arab-Indian ^f	0	mildest	~10.0	15–20
Atypical ^g	~18	variable	8.0	5–6

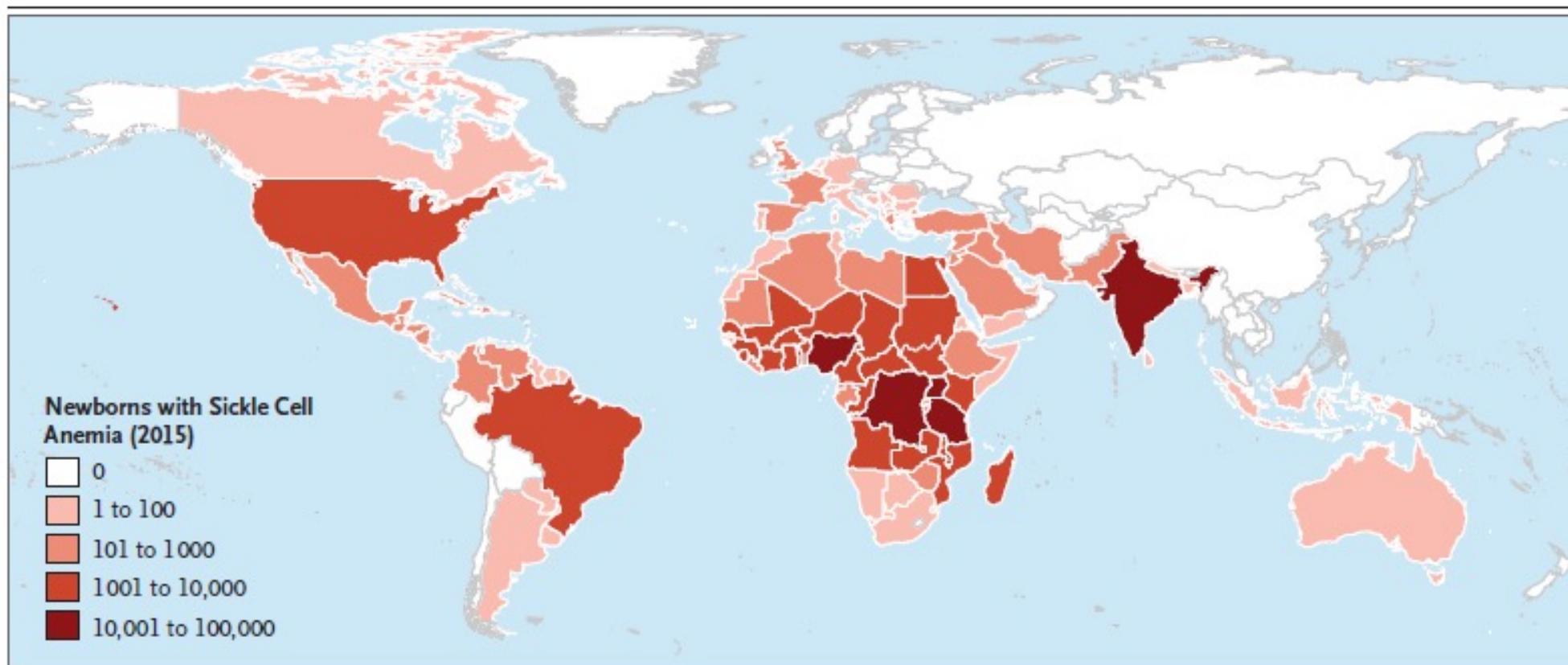
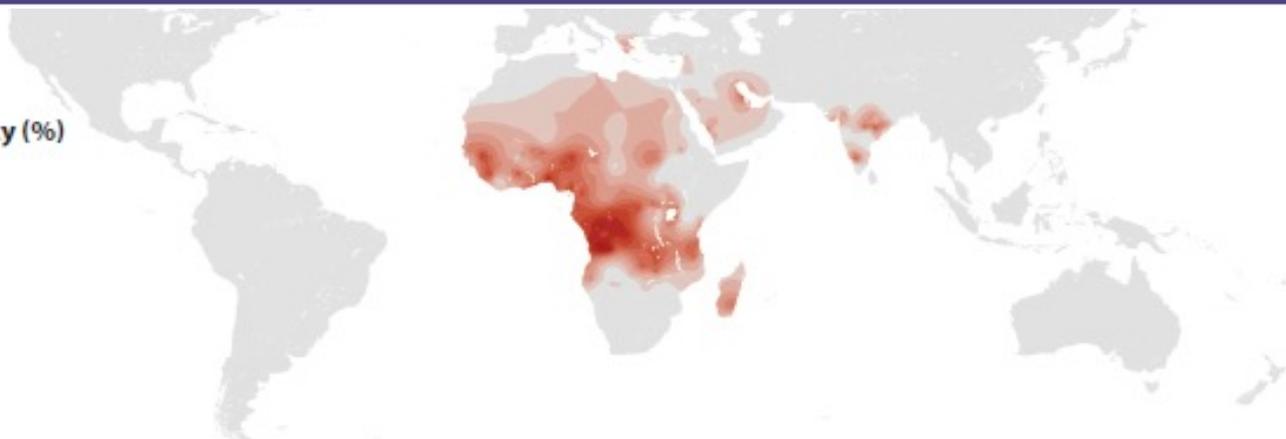
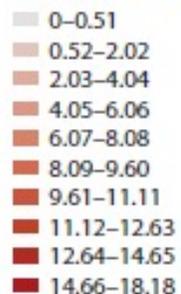


Figure 1. Number of Newborns with Sickle Cell Anemia in Each Country in 2015.

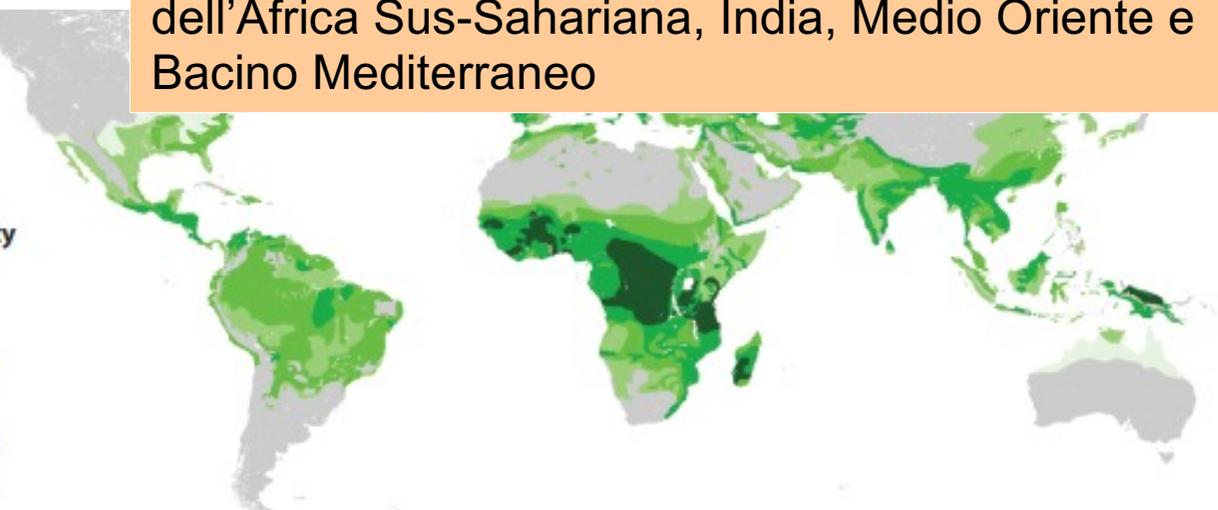
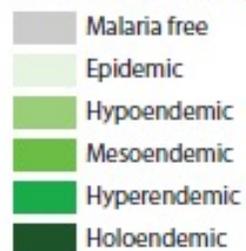
Data are based on estimates from Piel et al.¹ Alaska is shown separately from the rest of the United States.

HbS allele frequency (%)

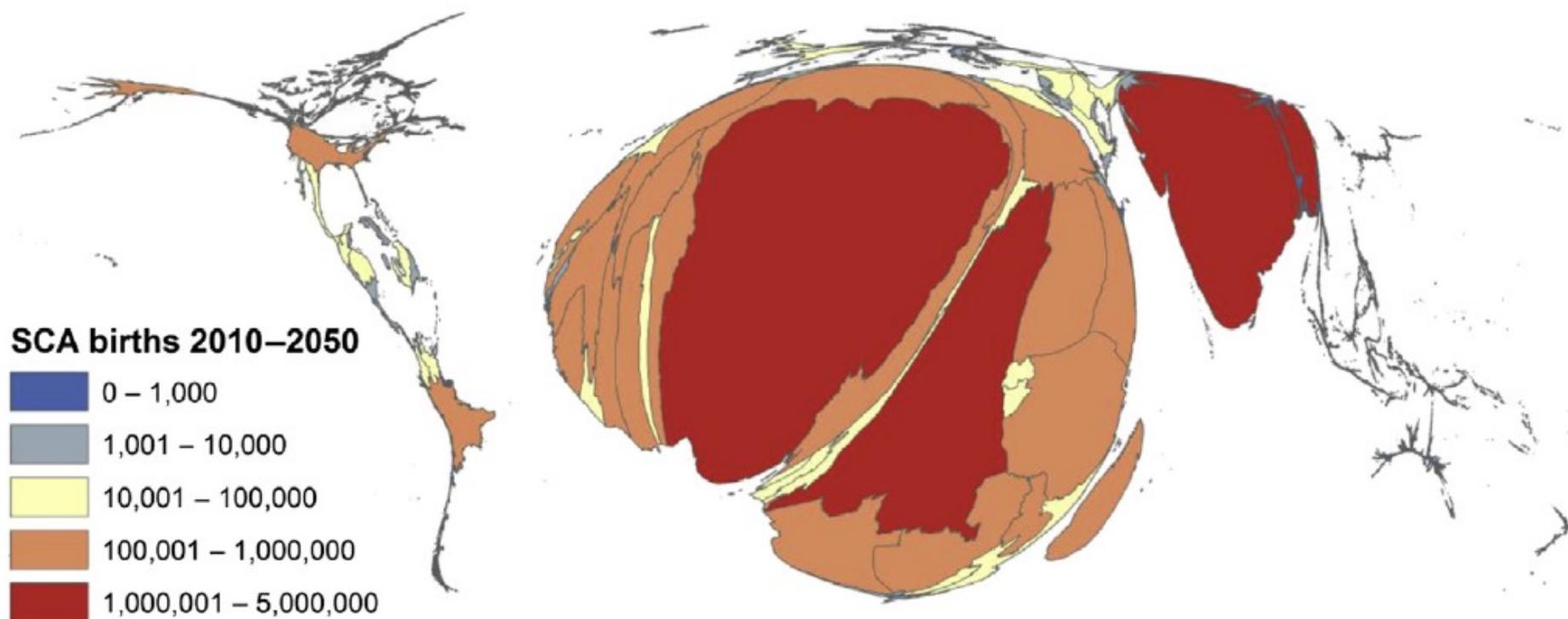


Frequenza di portatori di HbS 10-20% in buona parte dell'Africa Sus-Sahariana, India, Medio Oriente e Bacino Mediterraneo

Malaria endemicity

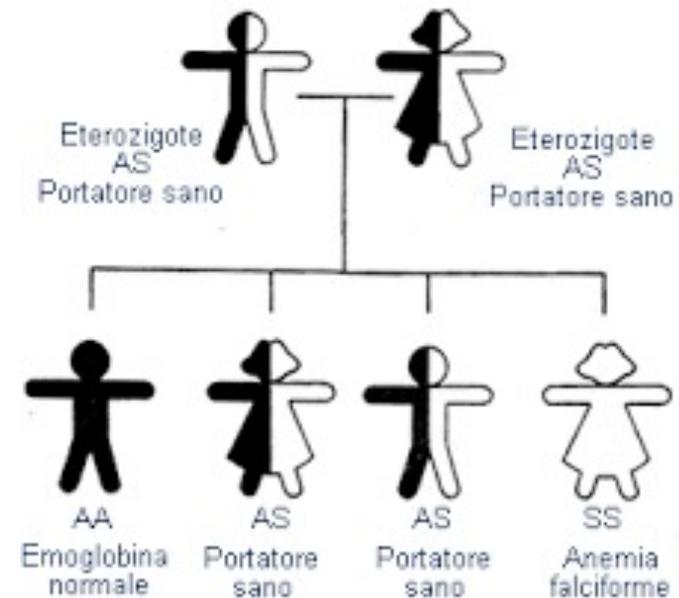


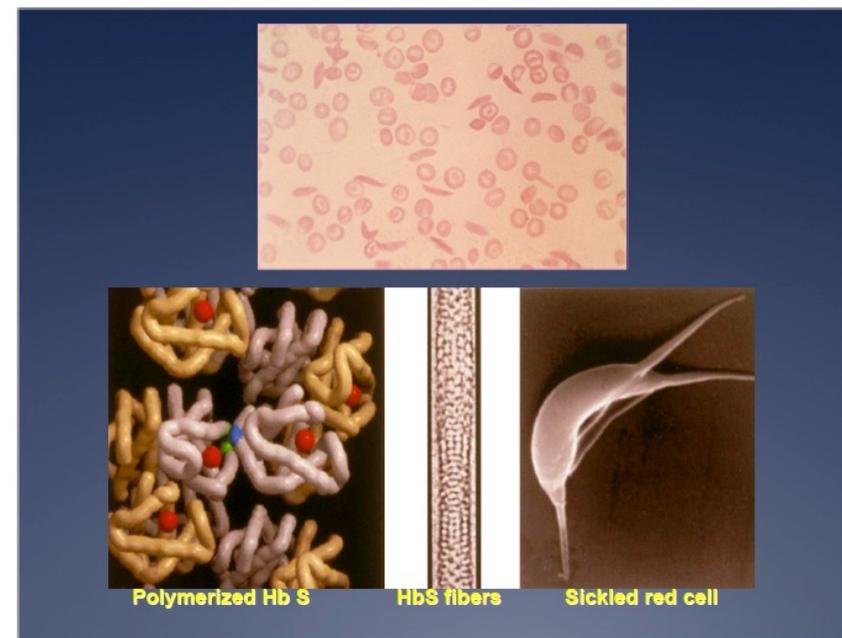
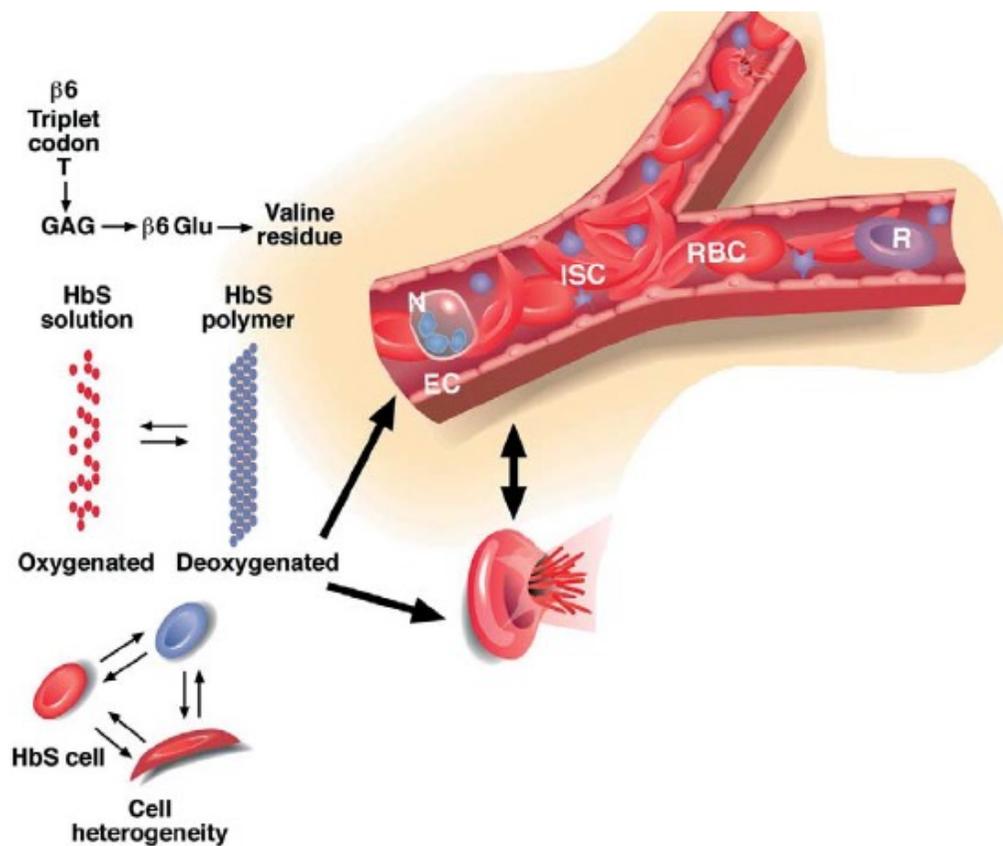
Thomas N. Williams^{1,2} and Swee Lay Thein³

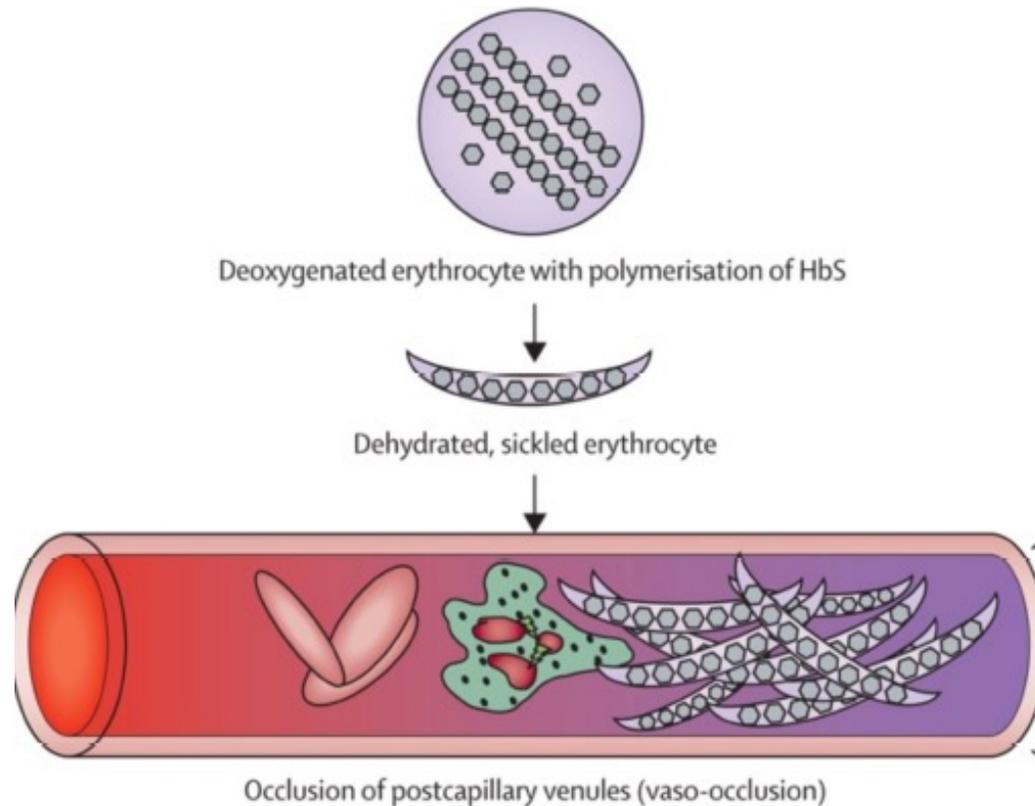


Mortalità 60-90% in bambini di età inferiore a 5 anni

La malattia è causata da una mutazione con distribuzione mendeliana, ma il fenotipo è multigenico
Per l'intervento di geni pleiotropici
O effettori secondari che possono Esacerbare o migliorare la clinica.



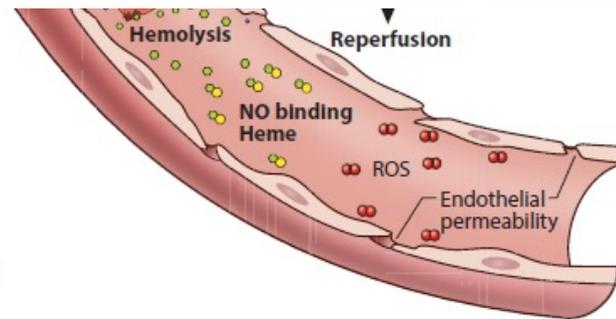
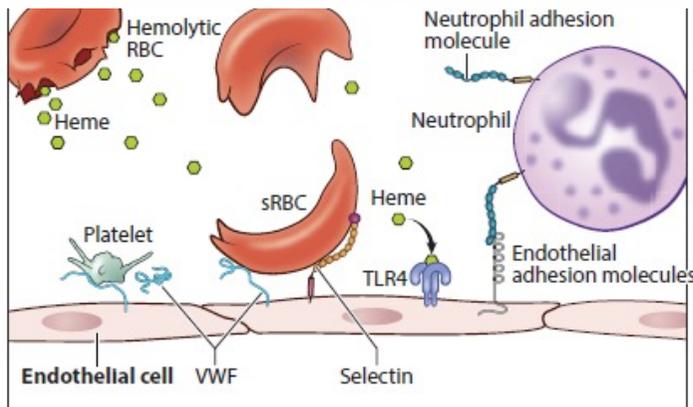
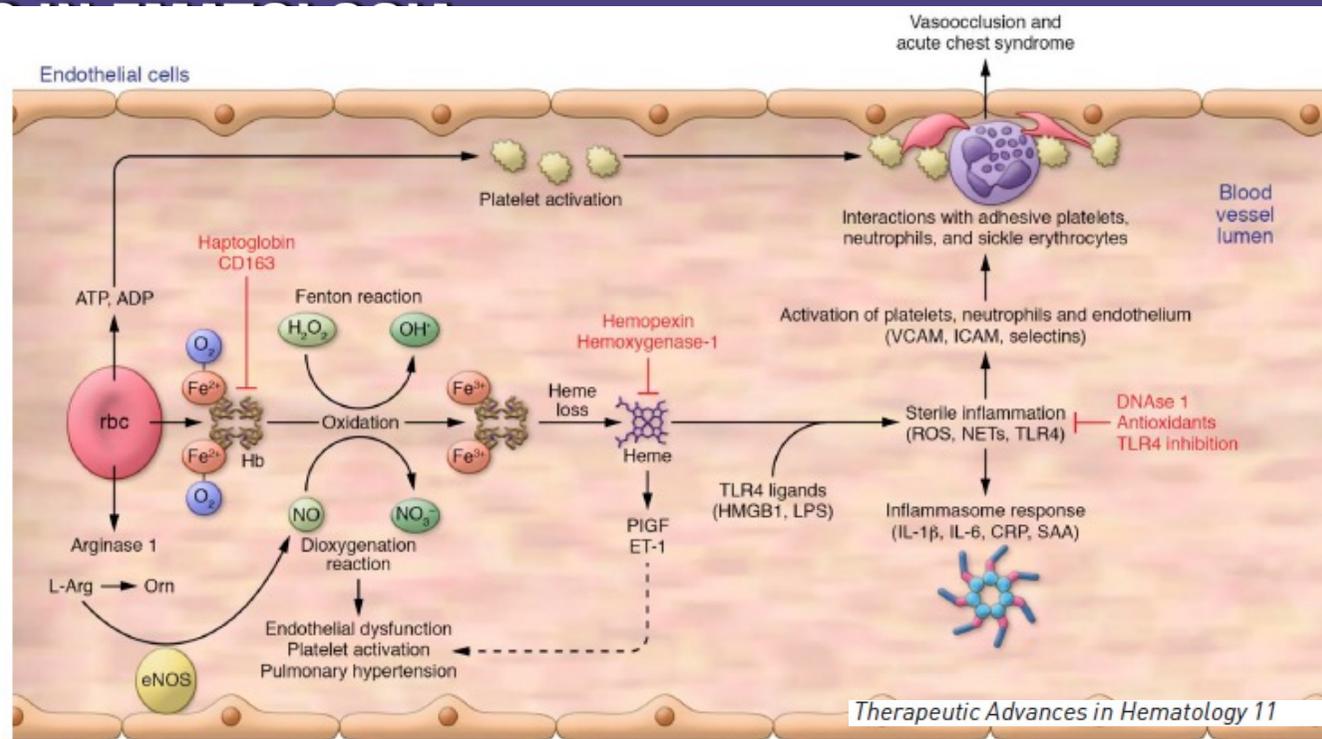




I coprotagonisti...

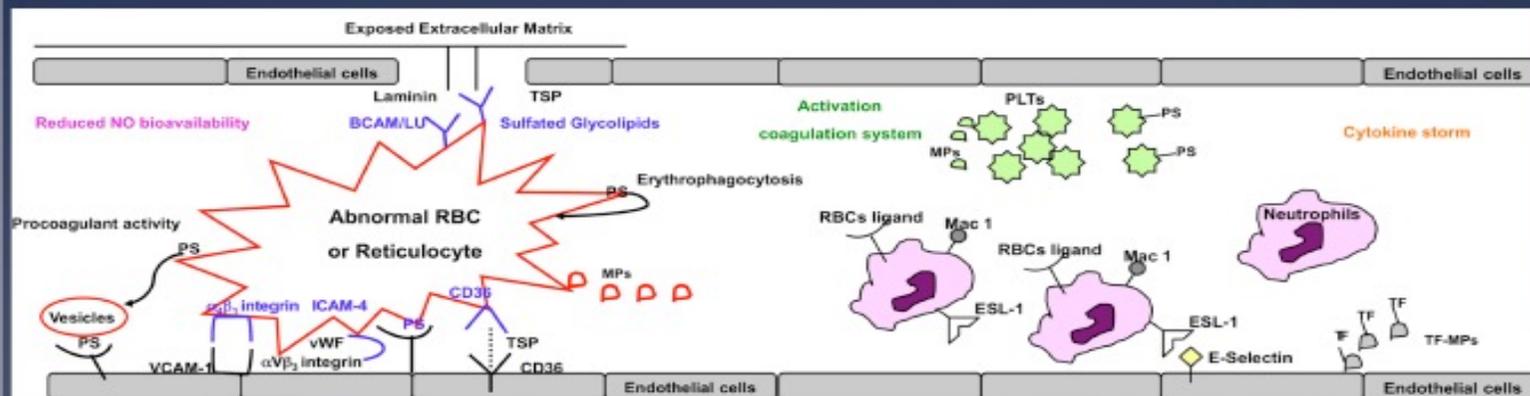
- EME e ossido nitrico
- Neutrofili
- Molecole di adesione
- Piastrine
- Microparticelle
- Selectine
- Infiammazione sterile
- Inflammosoma
- Fattori della coagulazione

Anemia and Its

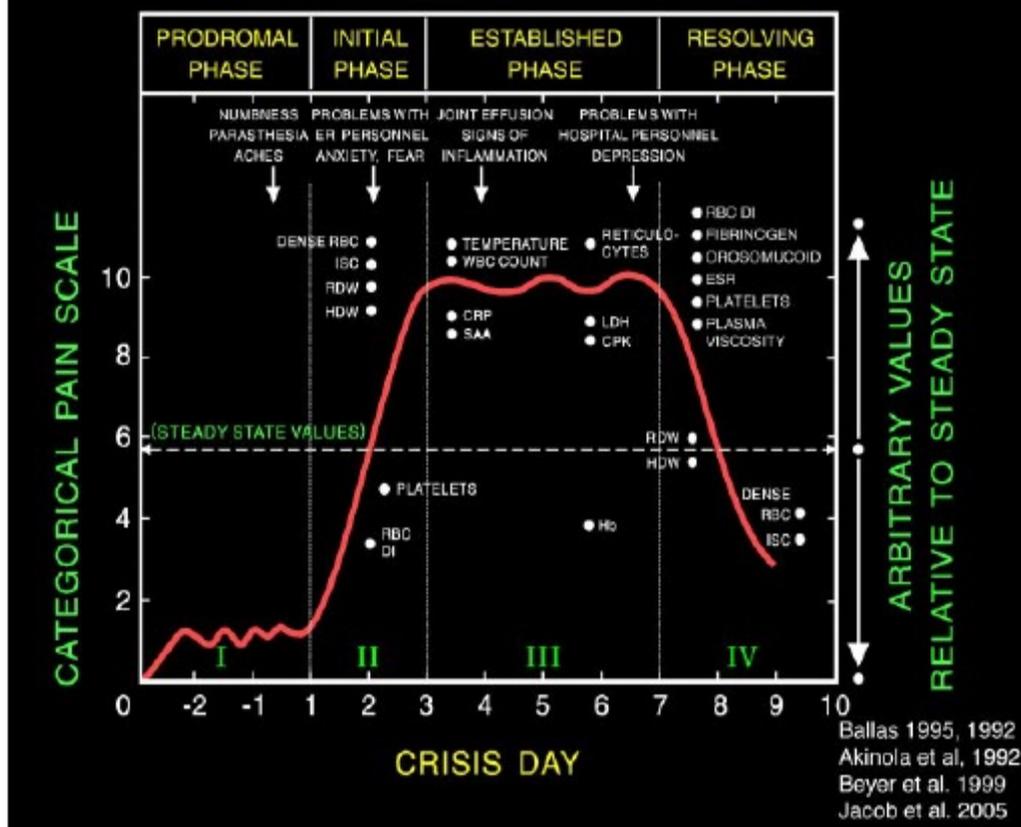


Thomas N. Williams^{1,2} and Swee Lay Thein³

Sickle Cell Related Acute Vaso-Occlusive Events



CHANGES DURING THE PROGRESSION OF THE PAINFUL CRISIS



BLOOD, 1 NOVEMBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 18

Evoluzione del dolore nella crisi vaso-occlusiva ossea severa

Fase prodromica: malessere, dolenzia
poche ore/ 1-2 giorni

Fase iniziale: incremento del dolore
1-3 giorni

Fase conclamata: massima intensità
7-10 giorni

Fase di risoluzione: 3 giorni

Irritabilità, dolore alla palpazione (bimbo piccolo)
Pulsante, pungente, mordente
Diffuso e migrante
Una o più aree dello scheletro e tende ad estendersi
in regioni contigue o simmetriche (coste, arti):

Colonna lombare: 49%

Femore: 30%

Ginocchia: 21%

Tende a ripetersi nelle stesse sedi
Riconosciuto come tipico dal paziente
CRISI SEVERE: durata 3 – 14 gg

Fattori precipitanti crisi vaso- occlusive

Infezioni

Disidratazione

Raffreddamento della cute

Altitudine

Apnea prolungata in acqua

Ipossia notturna

Farmaci: diuretici, anestetici, Igvena ad alte dosi,

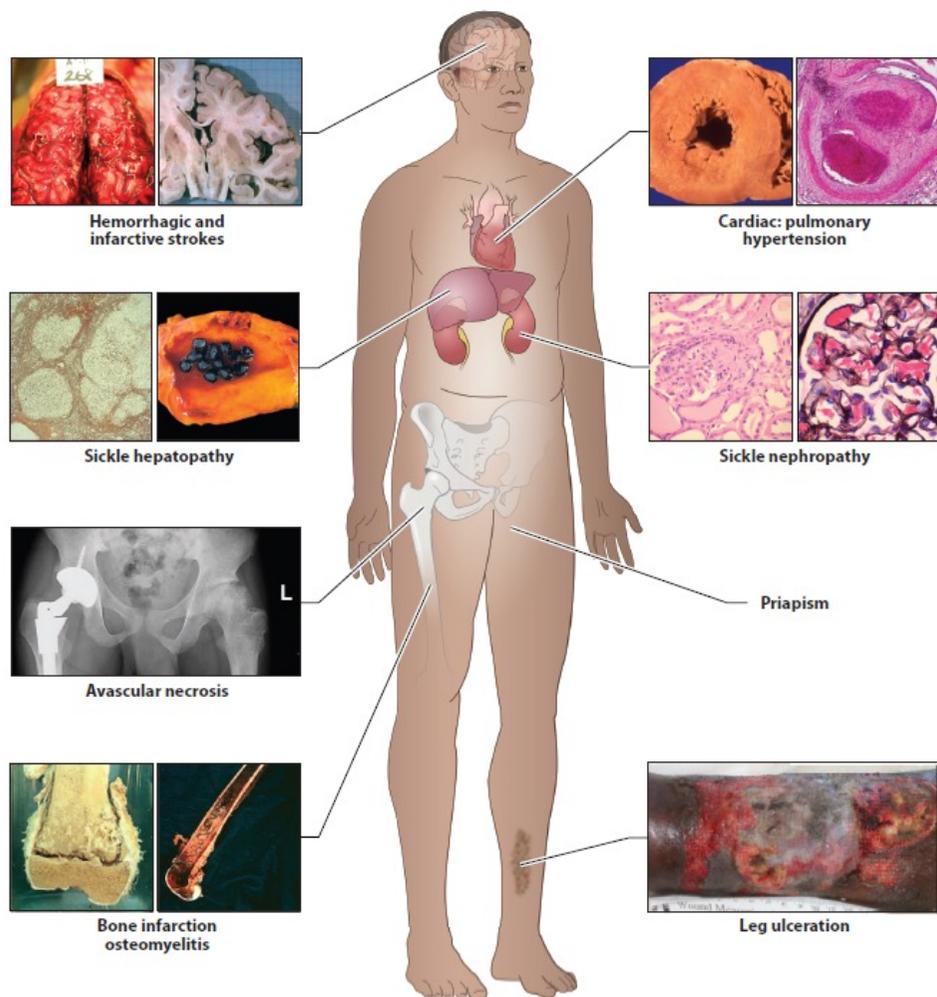
fattore di crescita cellulare

Immobilizzazione prolungata (viaggi lunghi)

Applicazione prolungata di lacci emostatici

Droghe: cocaina

Abuso di alcolici



Manifestazioni cliniche della drepanocitosi

Crisi vaso-occlusive

- Ossee
- Polmonari (S. toracica acuta)
- Addominali
- SNC
- Priapismo

Crisi aplastiche

Crisi di sequestro

- Epatico
- Splenico

Infezioni

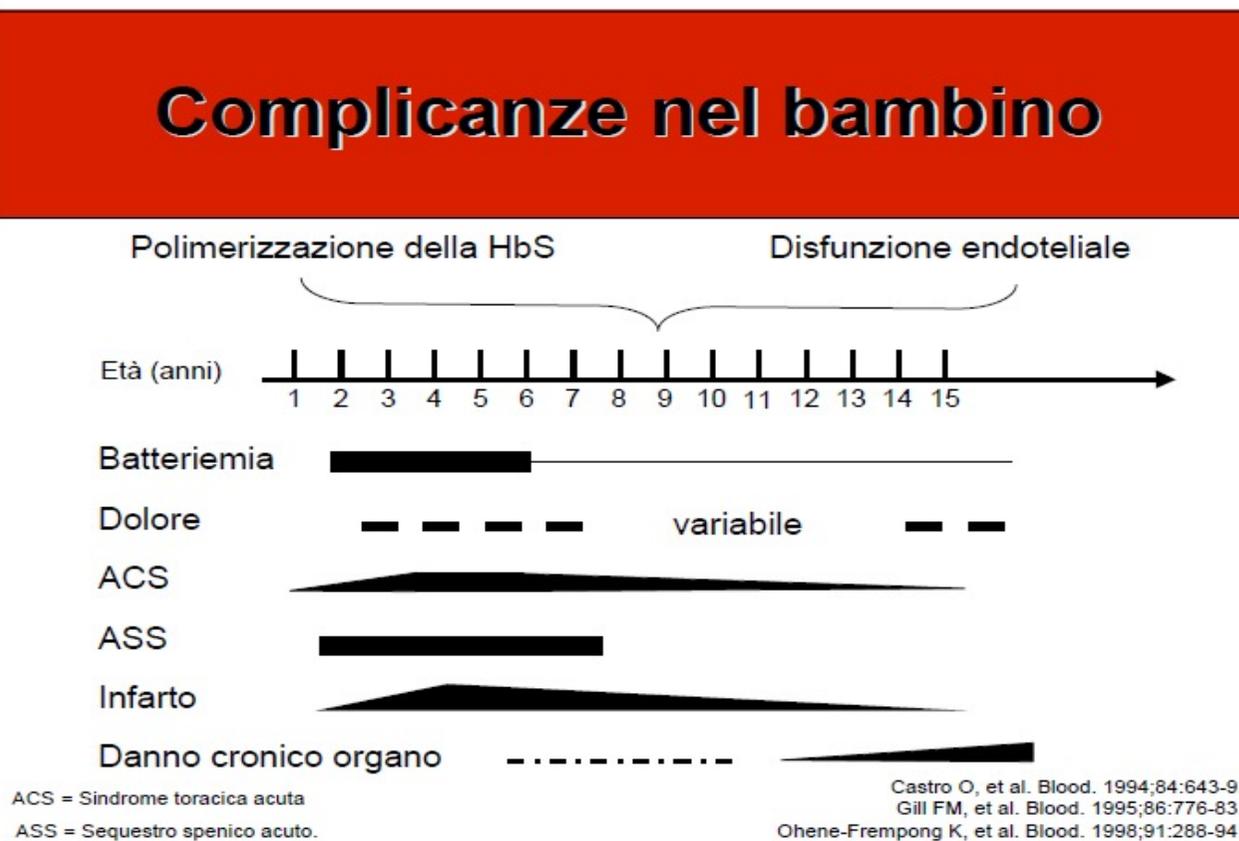
Danno cronico

- Retinopatia
- Cardiomegalia
- Ulcere malleolari
- Pneumopatia cronica
- Ipertensione polmonare
- Insufficienza renale cronica
- Necrosi asettica
- Ritardo di crescita
- Calcolosi della colecisti

Eventi acuti che giustificano il ricovero:

CRISI DOLOROSE OSSEE	70%
SINDROME TORACICA ACUTA	48%
IPERSPLENISMO	20%
CRISI APLASTICHE, SETTICEMIA, STROKE	12%

Complicanze nel bambino



Dattilite

Tumefazione acuta dolorosa delle dita delle mani e piedi

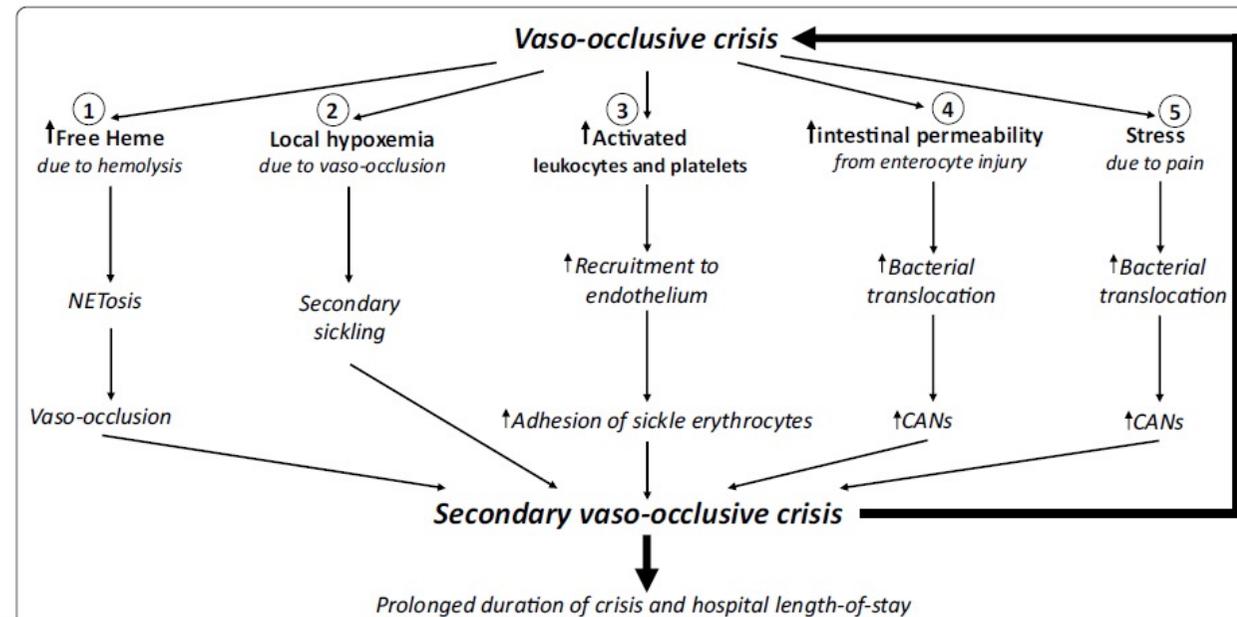
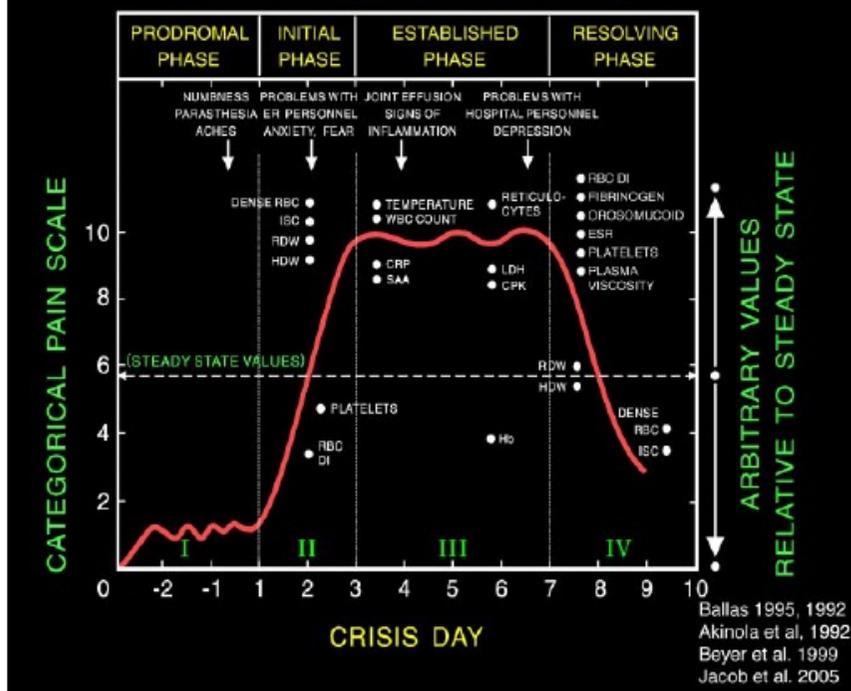


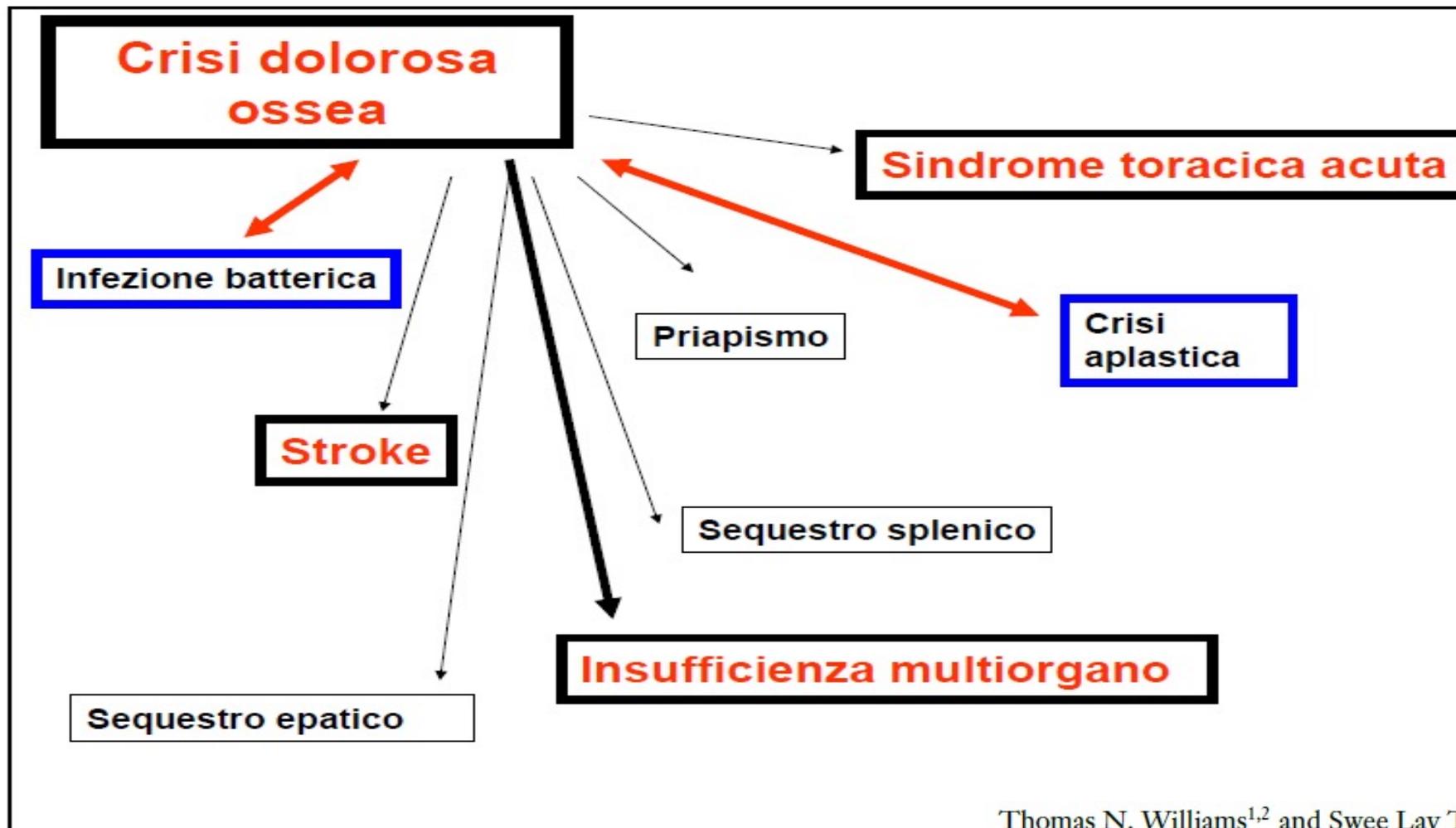
Dattilite

infarto del midollo, delle trabecole osse e dello stato corticale profondo

- Età : 6 mesi – 2 anni, < 7 anni
- E' la **prima manifestazione** della malattia nel **30%** dei pazienti
- Sintomo **predittore di severità** della malattia drepanocitica

CHANGES DURING THE PROGRESSION OF THE PAINFUL CRISIS





Acute Chest Syndrome

E' la seconda più comune complicanza di SCD, è una complicanza della VOC, in media si sviluppa 2-3 giorni dopo un evento vaso-occlusivo.

Incidenza 12.8 casi per 100 pazienti/anno.

E' definita come la comparsa di un nuovo infiltrato polmonare all'Rx standard, o in presenza di sintomi polmonari (tosse, asma, tachipnea) ed Rx torace negativa, anormalità alla TAC del polmone.

Fattori di rischio

Giovane età

Alti livelli di Hb

Genotipo (HBSS e Hb S β 0 thalassemia)

asma/iperrattività vie aeree

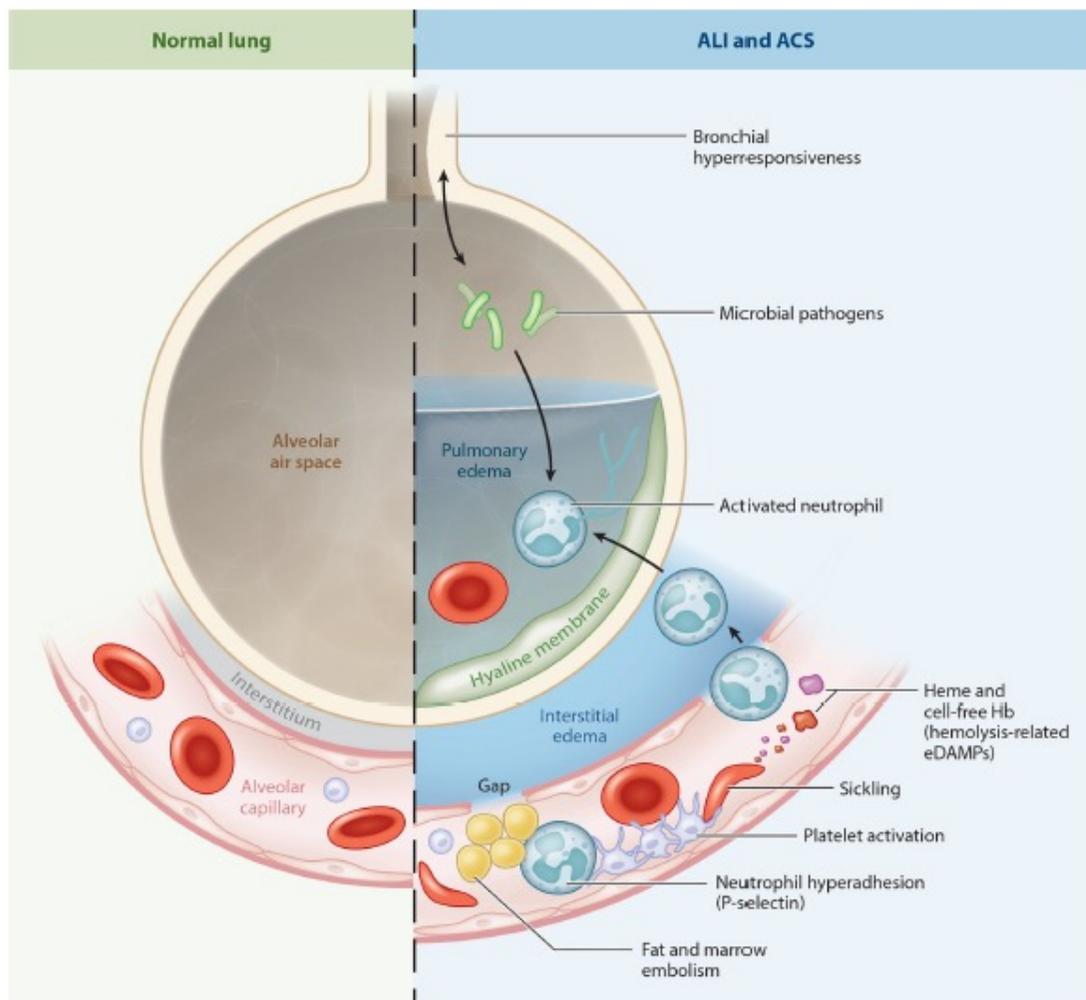
Chirurgia recente

Bassi livelli di HbF

Leucocitosi

> 3 crisi VOC/anno

Fumo



Meccanismi patologici

Infezioni

Infarti ossei-emboli grassosi

Emolisi

Trombosi

Ipoventilazione

Sindrome toracica acuta

BAMBINI

Stagionalità (inverno)

Febbre, tosse

Reperti obiettivi assenti o limitati

Addensamenti lobo superiore e medio

Batteriemia e viremia comune

ADULTI

Spesso a seguito di VOC in altre sedi

Dolore toracico, dispnea, tosse produttiva

Obiettività significativa

Addensamento al lobo inferiore o multilobari

Microbiologia negativa

Insufficienza respiratoria nelle prime 48 h.

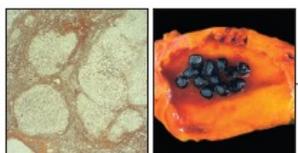
Mortalità complessiva 3%

Mortalità nell'adulto 9%



Hemorrhagic and infarctive strokes

Retinopatia proliferativa
≤ 20% di HbSS e ≈ 40% di HbSC



Sickle hepatopathy

5-10% dei pazienti di età < 40 anni sviluppa insufficienza renale
Presenta ulcere cutanee
VOC dei *vasa recta* causa infarto microtrombotico e stravasamento di GR nella



Avascular necrosis

Osteonecrosi e malattia ossea (20-50% dei pazienti)
Osteonecrosi del femore e della spalla riguarda circa la metà dei pazienti, con necessità di protesi entro 2 anni dalla diagnosi,



Bone infarction
osteomyelitis

Priapismo
≈ 40% degli uomini → impotenza
E' un esempio importante di vasculopatia emolisi correlata (pazienti ad alto rischio di stroke, ipertensione polmonare, insufficienza renale, ulcere cutanee)

erbazione acuta di
ia

acuta da crisi e autoimmunitaria

va

ulare renale,
, insufficienza

Caratteristica della SCD è la **PERFUSIONE PARADOSSA** ovvero ipoperfusione del microcircolo (da occlusione dei piccoli vasi e alterata vasoregolazione) e iperperfusione della macrocircolazione sistemica e dei maggiori organi.

Questa peculiarità ha degli effetti profondi sull'SNC e apparato cardio-polmonare.

GRANDI VASI

10% Incidenza di stroke nei bambini tra 2 e 9 anni prima della campagna di screening (Doppler transcranico > 200 cm/sec).

Rischio di ictus ~ 100 volte maggiore rispetto ai non affetti di pari età e probabilità di ricorrenza del 70% dopo un primo evento.

Interessamento dei grandi vasi, soprattutto carotide interna.

Ipotesi sul danno ai grandi vasi:

Un aumento dello shear stress causato dall'anemia induce aumento della velocità del flusso sanguigno sulle carotidi che provoca un danno endoteliale soprattutto nei punti di biforcazione.

A ciò si aggiunge il danno endoteliale causato dall'emolisi (deplezione di NO → stress ossidativo → adesività cellulare → reclutamento PLTs → attivazione coagulazione → iperplasia della parete del vaso e obliterazione del lume).

Meccanismo predisponente è la **RIDOTTA RISERVA CEREBROVASCOLARE:**

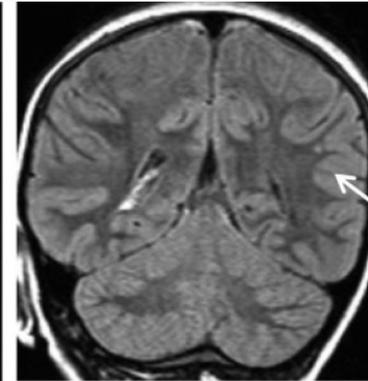
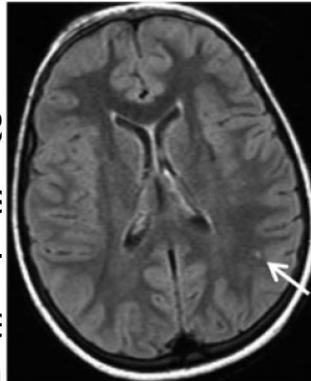
- Aumentata estrazione di O₂ in aree dell'encefalo in fase di sviluppo (es aree grigie corticali);
- Ridotta capacità di autoregolazione del vaso in risposta a modifiche di CO e cambiamenti della Pressione arteriosa sistemica.

VASCULOPATIA DEI PICCOLI VASI

Incidenza 13% già a 14 mesi di età, 50%

In RMN viene descritta come iperintensità
in sede frontale, parietale corticale, sub-

Il microcircolo venoso e arterioso può essere
dannato da ischemico-riperfusionem → disfun-



ca infarti silenti, soprattutto

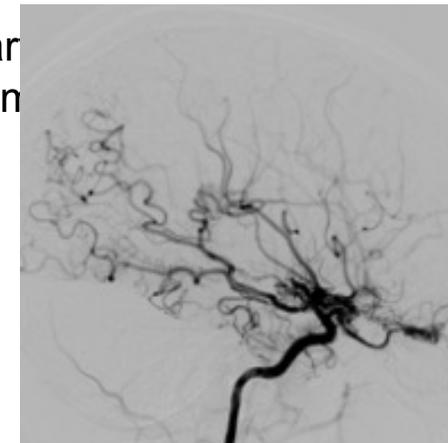
nesso di vaso-occlusione →

La presenza di infarti silenti si associa a deterioramento delle funzioni cognitive con effetto sul linguaggio ed apprendimento.

Si associa ad aumentato rischio di infarto manifesto.

Vasculopatia come fattore di rischio per **emorragie cerebrali**, par
aneurisma (prevalenza 15% in donne 30-39 anni) e sindrome di Moyam
soggetti con stroke pediatrico pregresso).

*La malattia di Moyamoya è una stenosi progressiva della porzione distale
intracerebrale delle carotidi interne che causa, come sviluppo secondario, una
rete collaterale che conferisce un aspetto a nube di fumo di sigaretta=
moyamoya in Giapponese (prevalenza 1/32.000).*



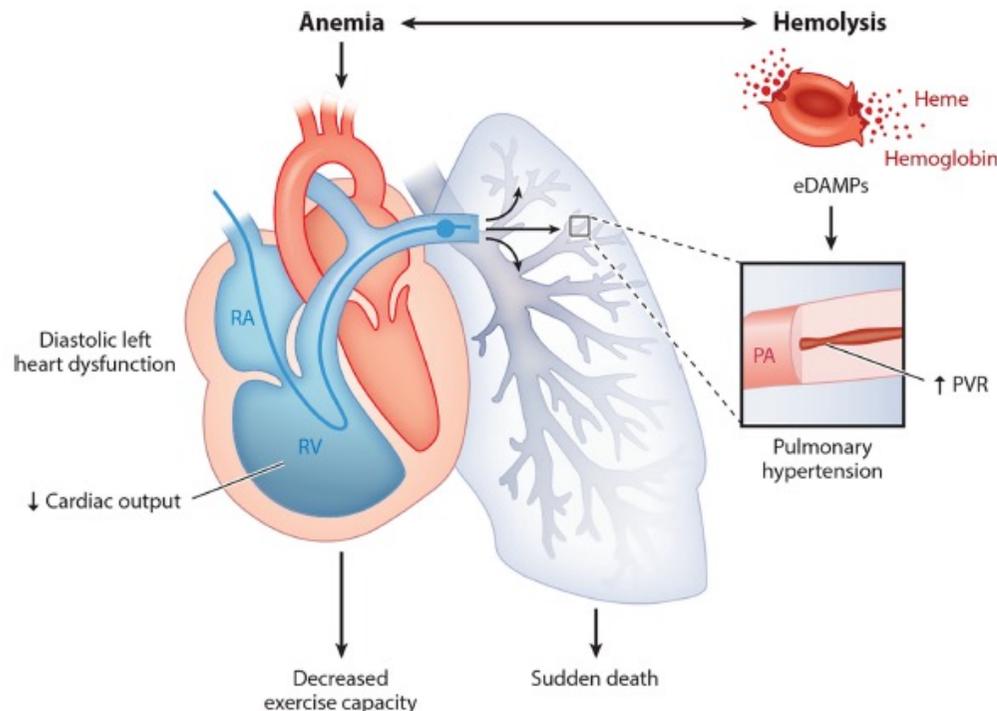
enti con
il 43%in

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 18-19 NOVEMBRE 2022

Le complicanze cardiovascolari sono le maggiori cause di morte
Studio autoptico su 306 paz: cardiomegalia 58%, microinfarti polmonari 20%, insufficienza cardiaca 10%.
Solo nel 25% dei casi era presenta clinica.

Manci A et Al; Br J.Haematol 2003



Annu Rev Pathol. Author manuscript; available in PMC 2020 March 03.

Primo meccanismo compensatorio:
Aumento gittata cardiaca per ridotto
Trasporto di O₂



Secondo meccanismo compensatorio:
Vasodilatazione periferica



Attivazione sistema renina-angiotensina
→ Ritenzione di acqua e sali
→ Sovraccarico di volume
↑ Pressione arteriosa sistemica



**Insufficienza cardiaca
Ipertensione polmonare**

La gravidanza nelle donne SCD deve essere sempre **considerata ad alto rischio** e necessita di una presa in carico multidisciplinare.

La mortalità delle donne con SCD in gravidanza è 4-6 volte più elevata rispetto alla popolazione sana di pari età ed etnia (mortalità materna 18.5%, mortalità fetale 20%).

E' aumentata la mortalità anche durante il parto: 72.4 morti/100.000 parti vs 12.7 morti/100.000 parti di donne non SCD.

I bambini di madre con SCD sono ad aumentato rischio di **ritardo di crescita fetale intrauterina** (incidenza 5 volte superiore rispetto a donne sane), **basso peso al parto, piccoli per l'età gestazionale** (costituiscono il 28-45% dei nati morti senza anomalie cromosomiche; alta probabilità di ritardo neurologico, scarso rendimento scolastico, malattie metaboliche, obesità), **pre maturità** (31-36% delle gravidanze).

Le VOC sono più frequenti (circa il 27-50% delle complicanze acute) soprattutto nel III trimestre.

Complication	period?
Vaso-occlusive crisis	Second or third trimester
Thrombotic event	During hospitalization in the perinatal period
Erythrocyte and platelet alloimmunization	During pregnancy, in the perinatal period, and at birth
Pre-eclampsia/eclampsia	In the third trimester
HELLP syndrome	perinatal period
Disseminated intravascular coagulation	per birth
Aplastic crisis	
Postpartum hemorrhage	per birth
Acquired hemolytic anemia	third trimester
Transfusion reaction	third trimester
Hemolytic anemia	
Folic acid deficiency	

Maggior incidenza di eventi tromboembolici, sia TVP che Embolia Polmonare, sia in corso di gravidanza che durante il parto.

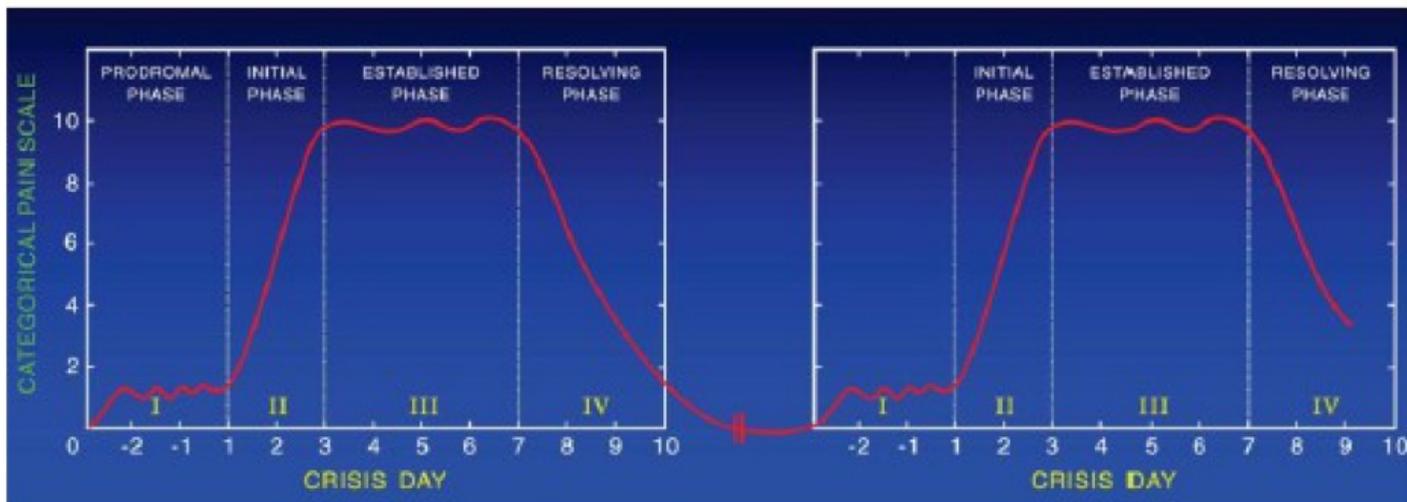
L'incidenza di pre-eclampsia è elevata (~ 12% vs 4% della popolazione sana).
 La preeclampsia si associa a gravi complicanze materne come eclampsia, ictus, insufficienza d'organo. E' causa di ritardo di crescita intrauterina, alta natalità, basso peso alla nascita.
 La gestione di queste complicanze portano spesso a induzione del parto, parto cesareo, parto pretermine.

Descrizione della crisi dolorosa vaso-occlusiva (LW Diggs, *The crisis in sickle cell anemia: hematologic studies. Am J Clin Pathol* 1956):

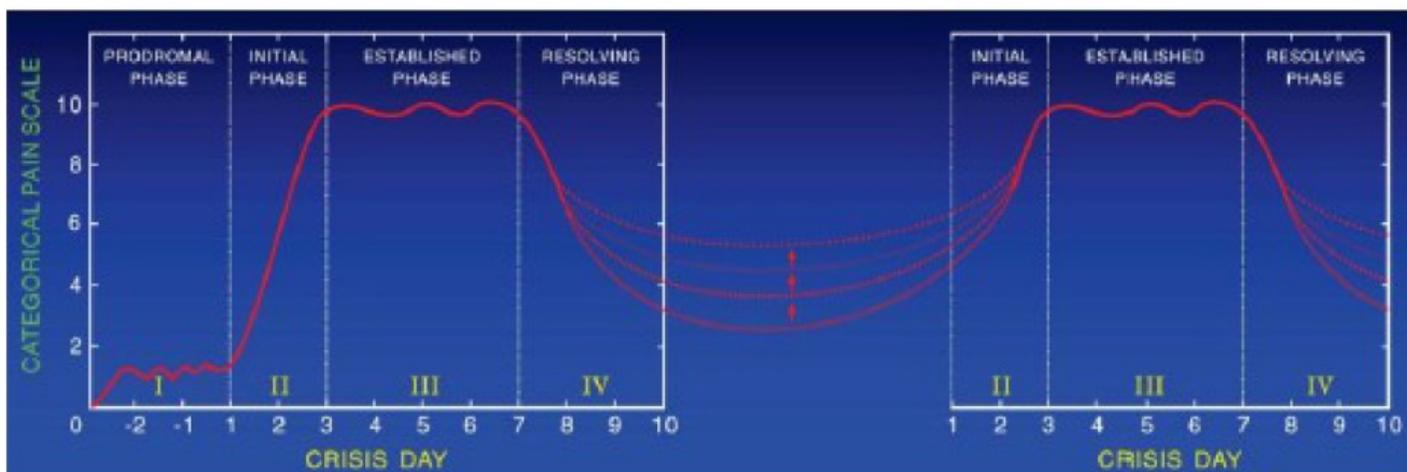
"Il paziente avverte un dolore improvviso in regione lombare o in una o più articolazioni di un arto.

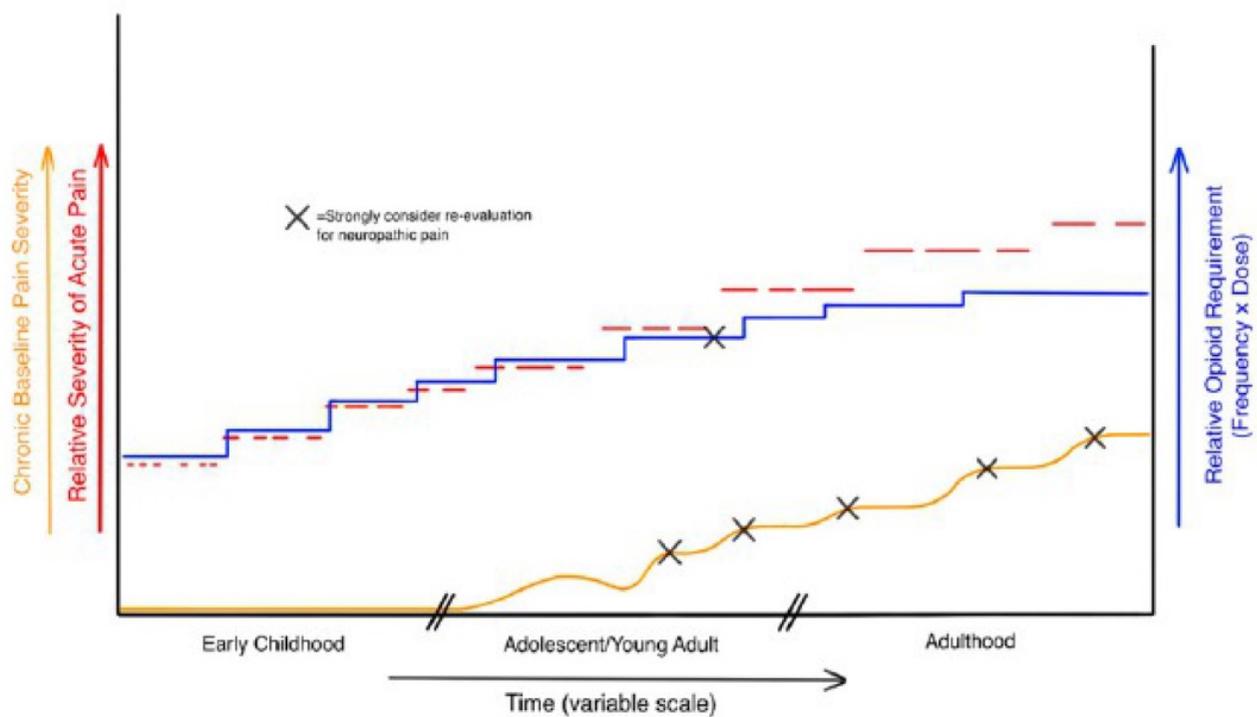
Il dolore può essere localizzato o migrante ed è continuo e pulsante.

Il paziente geme, piange, si contorce ed assume una postura abnorme nel tentativo di trovare sollievo".



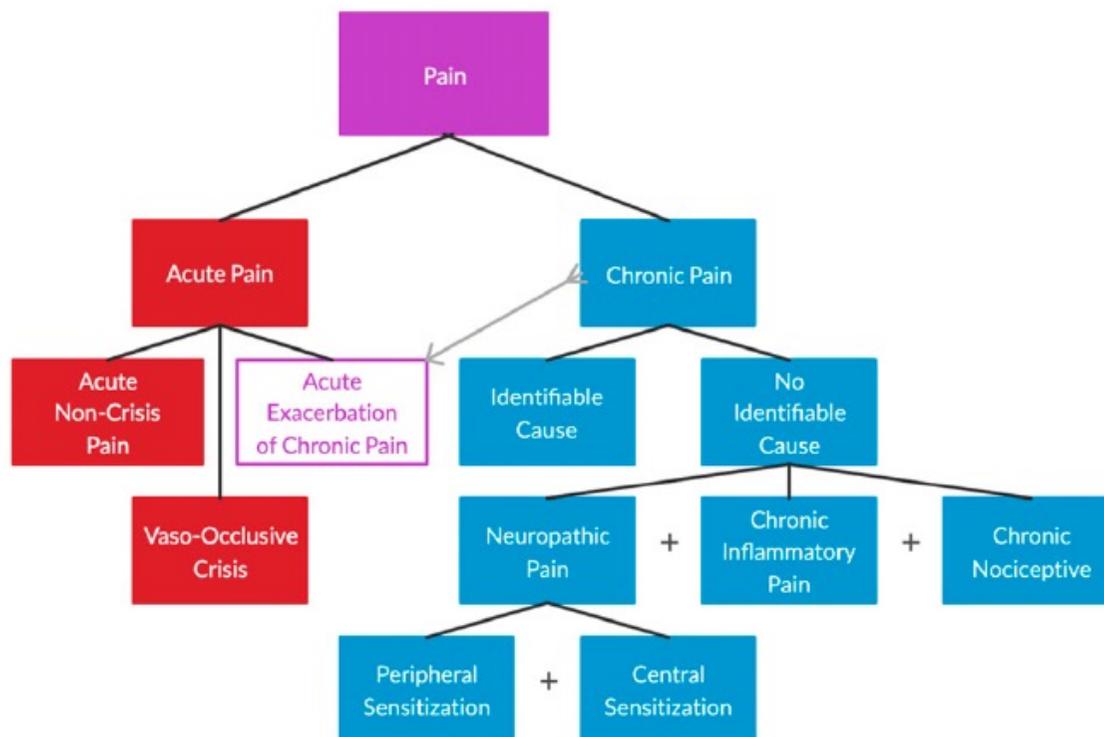
Il 50 % degli adulti e il 9% dei bambini presenta dolore persistente, dolore che varia considerevolmente tra paziente e paziente e nello stesso paziente



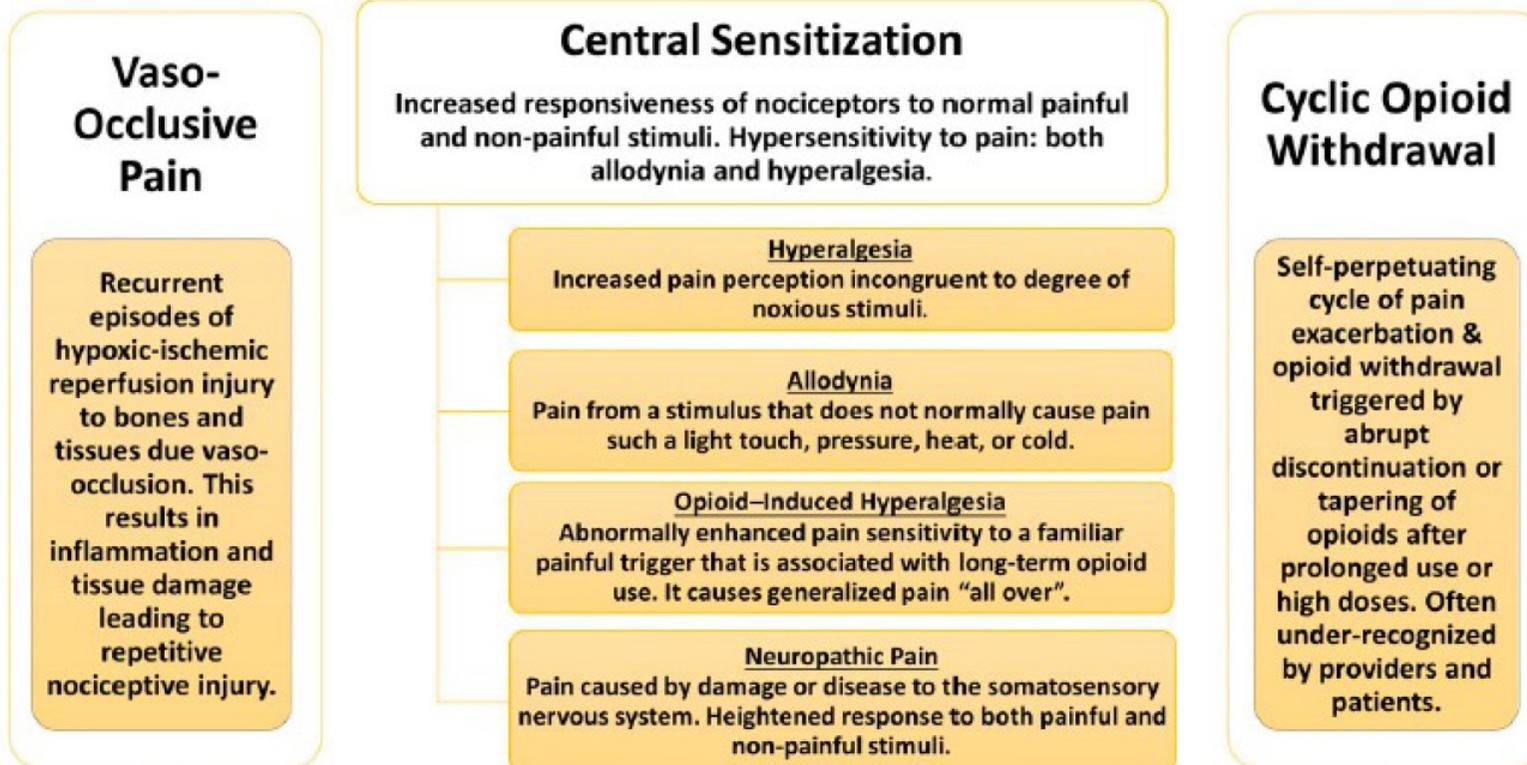


Hypothetical model of SCD pain. Hematology 2020 | ASH Education Program

Current SCD Pain Model



Prevalenza NP nel paziente adulto varia Dal 25 al 40% ed è significativamente Associata ad età più avanzata





1/3 dei pazienti affetti da anemia falciforme
Avverte dolore per il 95% della sua vita;
Il numero dei giorni di ricovero per crisi dolorose è
< 5% della sua vita.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



GLOBULO ROSSO
NORMALE



GLOBULO ROSSO
FALCIFORME