

Laureanda: Angela Mossuto

Relatore: Prof. Massimo Midiri

La Risonanza Magnetica Cardiaca nei pazienti con Talassemia Major in età pediatrica.

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di anemie emolitiche a carattere ereditario autosomico recessivo, nelle quali alterazioni genetiche eterogenee determinano l'abolizione o la riduzione della sintesi di una o più catene globiniche dell'emoglobina. Ne consegue una riduzione della sintesi emoglobinica, che unitamente ai danni determinati dall'eccesso di catene globiniche libere nel citosol degli eritroblasti conduce ad un quadro di anemia, di eritropoiesi inefficace (morte prenatale degli eritrociti a livello midollare) e di emolisi. L'anemia grave che si osserva, nella β talassemia major, rende necessario il precoce ricorso ad un regime trasfusionale che consente la sopravvivenza di questi pazienti. Tuttavia, dal catabolismo del sangue trasfuso dipende il grave sovraccarico marziale e le numerose complicanze ad esso legate. Tra queste, la siderosi del miocardio rappresenta la principale causa di morte nei pazienti con talassemia major sottoposti a regime trasfusionale cronico. È necessaria una diagnosi precoce e non invasiva dell'accumulo di ferro e delle complicanze d'organo, con l'obiettivo di intraprendere una precoce terapia chelante in questi pazienti. A tal scopo, la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) con la tecnica T2* ha per la prima volta permesso di quantificare, in modo non invasivo l'accumulo di ferro cardiaco in pazienti, ancora asintomatici, con possibilità di modulare il dosaggio del farmaco in maniera personalizzata. La tecnica LGE (Late Gadolinium Enhancement) mediante RMC consente di identificare la presenza di fibrosi cardiaca. Il nostro studio mira ad una valutazione retrospettiva con RMC multiparametrica, dell'accumulo di ferro cardiaco, della funzione e fibrosi miocardica in una coorte di pazienti pediatrici con talassemia major. Sebbene diversi studi si siano concentrati sugli adulti, questo è il più grande report su bambini con β talassemia sottoposti a valutazione con RMC attraverso un approccio multiparametrico. Obiettivo dello studio è quello di migliorare la gestione clinica e terapeutica in questa coorte di pazienti per migliorarne la sopravvivenza e la qualità di vita. Abbiamo studiato 107 pazienti pediatrici con talassemia major (61 ragazzi, età media 14,4 anni).

L'accumulo di ferro nel miocardio e nel fegato è stato misurato con tecnica T2* multiecho, mentre le immagini con enhancement tardivo del gadolinio sono state acquisite per rilevare la fibrosi miocardica. Tutte le scansioni sono state eseguite senza sedazione. Il 21.4% dei pazienti ha mostrato un significativo accumulo di ferro miocardico correlato con minore compliance alla terapia chelante ($P<0.013$). La ferritina sierica ≥ 2000 ng/mL e la concentrazione epatica di ferro ≥ 14 mg/g/dw sono state individuate come la migliore soglia per la previsione dell'accumulo di ferro cardiaco (rispettivamente $P=0.001$ e $P<0.0001$). Un pattern omogeneo di accumulo di ferro miocardico è stato associato ad un rimodellamento cardiaco negativo, ad una più alta concentrazione epatica di ferro ($P<0.0001$) e ad un valore più basso di T2*. La fibrosi miocardica è stata rilevata dall'enhancement tardivo del gadolinio nel 15.8% dei pazienti (bambini con età minima di 13 anni). Essa era correlata con valori T2* cardiaci significativamente inferiori ($P=0.022$) e indici di rimodellamento cardiaco negativo. Un accumulo di ferro epatico patologico è stato riscontrato nel 77.6% dei pazienti tramite Risonanza Magnetica. In conclusione è stato dimostrato come i danni cardiaci, rilevabili attraverso un approccio con RMC multiparametrica possono verificarsi precocemente nei pazienti affetti da talassemia major. Pertanto, la prima valutazione con RMC T2* dovrebbe essere eseguita senza sedazione il prima possibile, per adattare il trattamento chelante. Viceversa, l'enhancement tardivo del gadolinio dovrebbe essere posticipato nell'età adolescenziale. Dal nostro studio emerge come l'accumulo di ferro cardiaco sia uno dei principali fattori determinanti della fibrosi miocardica responsabile del rimodellamento cardiaco negativo, il quale una volta istauratosi diventa indipendente dal carico marziale. Obiettivo

fondamentale pertanto per i clinici che hanno in gestione i pazienti con talassemia major è la diagnosi precoce della cardiopatia da accumulo in fase preclinica mediante RMC con possibilità di intraprendere una terapia ferro chelante perfezionata sul singolo paziente.