



**IL DOPPLER TRANSCRANICO E
L'ECOCOLORDOPPLER DEI TRONCHI
SOVRAORTICI IN AMBITO INTENSIVO**

LA NEUROSONOLOGIA IN NEUROSCIENZE:

una metodica da valorizzare
XVIII corso teorico pratico



Drepanocitosi, aspetti TCD e TCDDI

dr ssa Fumagalli Patrizia

*Dipartimento di Neuroscienze,
NeuroRianimazione
Ospedale A Manzoni
ASST Lecco (LC)*

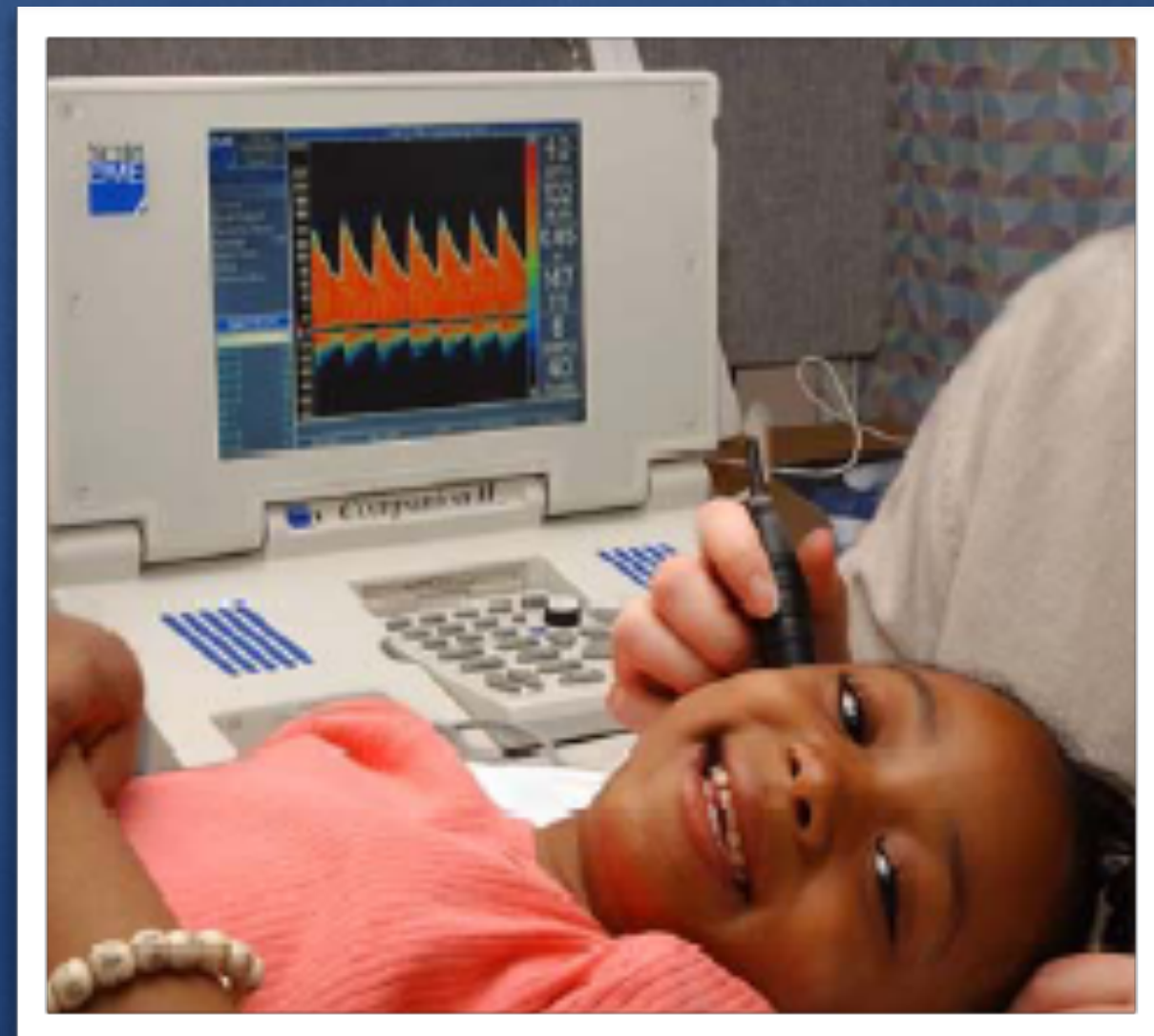
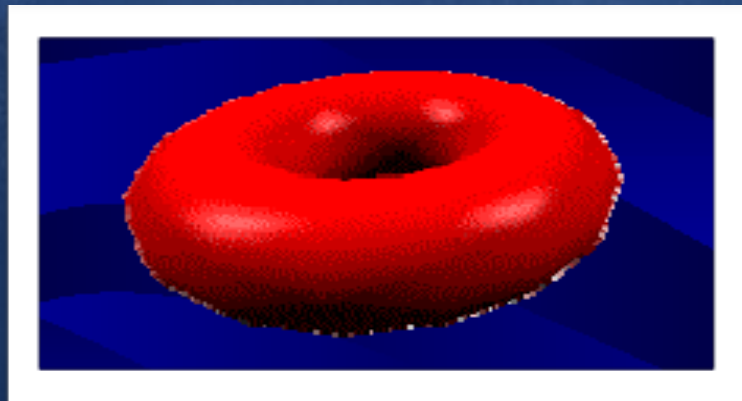
dr Terruzzi Alessandro

*Neurologist, Neurosonologist
Neurology Department
Mediclinic City Hospital
Dubai (UAE)*

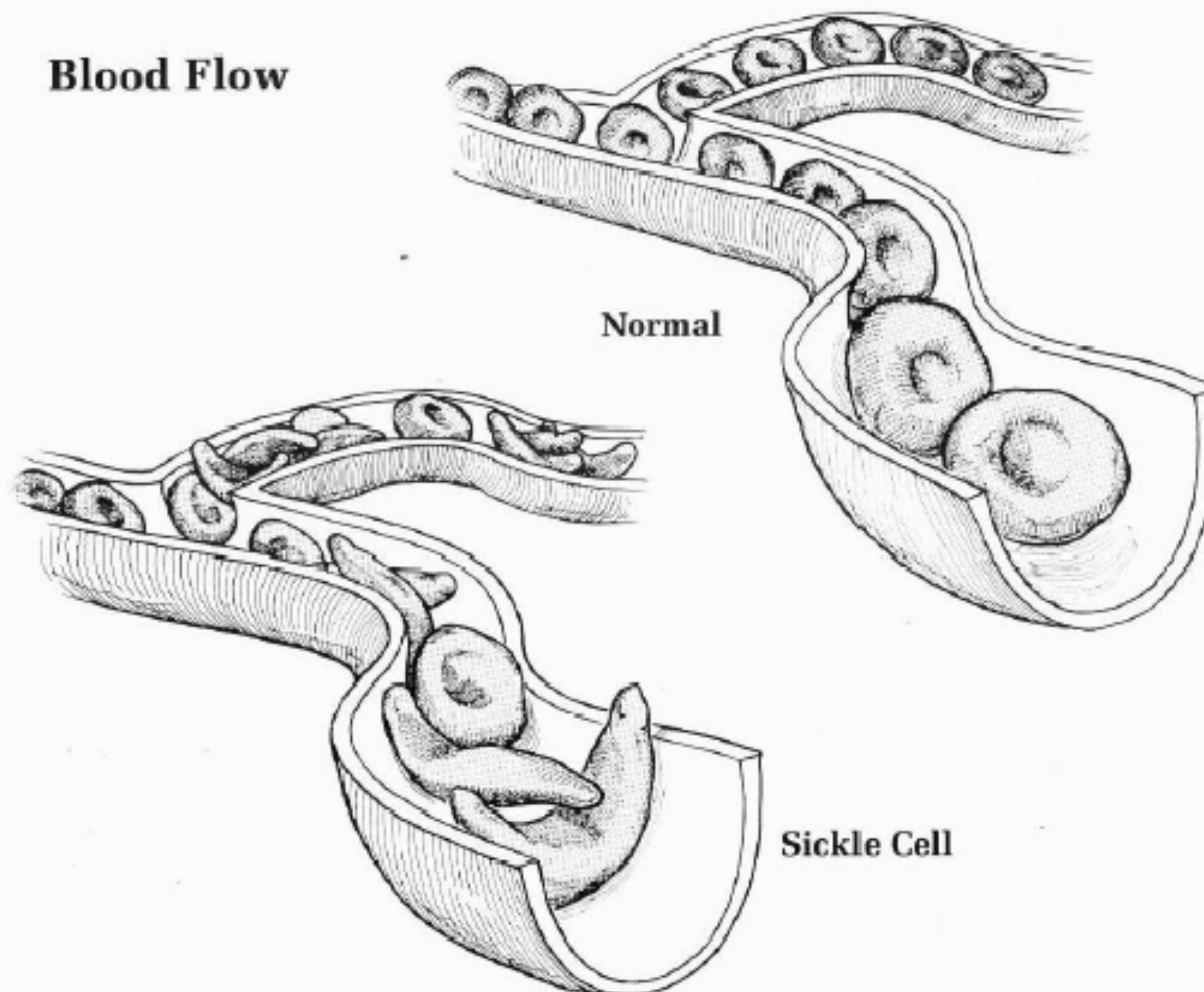
Drepanocitosi SCD

La Drepanocitosi/Anemia a Cellule Falciformi (AF) o Sickle Cell Disease (SCD) è rappresentata da un gruppo di malattie ereditarie dell'emoglobina caratterizzate da:

- presenza di eritrociti a falce, con emoglobina anomala S (HbS) con diversa mobilità elettroforetica rispetto all'emoglobina adulta (Hb)
- anemia emolitica cronica
- aumentata suscettibilità alle infezioni
- danno d'organo
- episodi di occlusione vascolare, crisi dolorose



Blood Flow



Drepanocitosi: background

- Stroke: prevalenza 11% entro i 20 anni
 - Infarti nel territorio delle arterie principali
 - ▶ 75-85% sono infarti ischemici
 - Età media delle vittime di stroke 4 aa
 - Frequenti occlusioni di ICA e MCA
-
- Studi autoptici: lesioni intracraniche
 - La sede è spesso nei punti di biforcazione (ICA/MCA)
 - Le velocità elevate in questi punti sembrano contribuire al rischio di occlusione

Drepanocitosi: background

- Bambini => infarti ischemici
- Adulti => emorragie
 - spesso emorragia subaracnoidea
 - emorragie intraparenchimali (talamo)
 - emorragie correlate a modificazioni «moya-moya»

Drepanocitosi: infarti silenti

- RMN encefalo identifica un tasso del 20%
- Il rischio è aumentato se:
 - Htc più basso
 - Storia di crisi epilettiche
 - GB elevati
- Infarti silenti sono associati a:
 - 80% deficit cognitivi clinicamente significativi
 - scarsa performance scolastica (2 X >)

STOP trial

PREVENTION OF A FIRST STROKE BY TRANSFUSIONS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA AND ABNORMAL RESULTS ON TRANSCRANIAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

ROBERT J. ADAMS, M.D., VIRGIL C. MCKIE, M.D., LEWIS HSU, M.D., PH.D., BEATRICE FILES, M.D.,
ELLIOTT VICHINSKY, M.D., CHARLES PEGELOW, M.D., MIGUEL ABBOD, M.D., DIANNE GALLAGHER, M.S.,
ABDULLAH KUTLAR, M.D., FENWICK T. NICHOLS, M.D., DUANE R. BONDS, M.D., AND DONALD BRAMBILLA, PH.D.

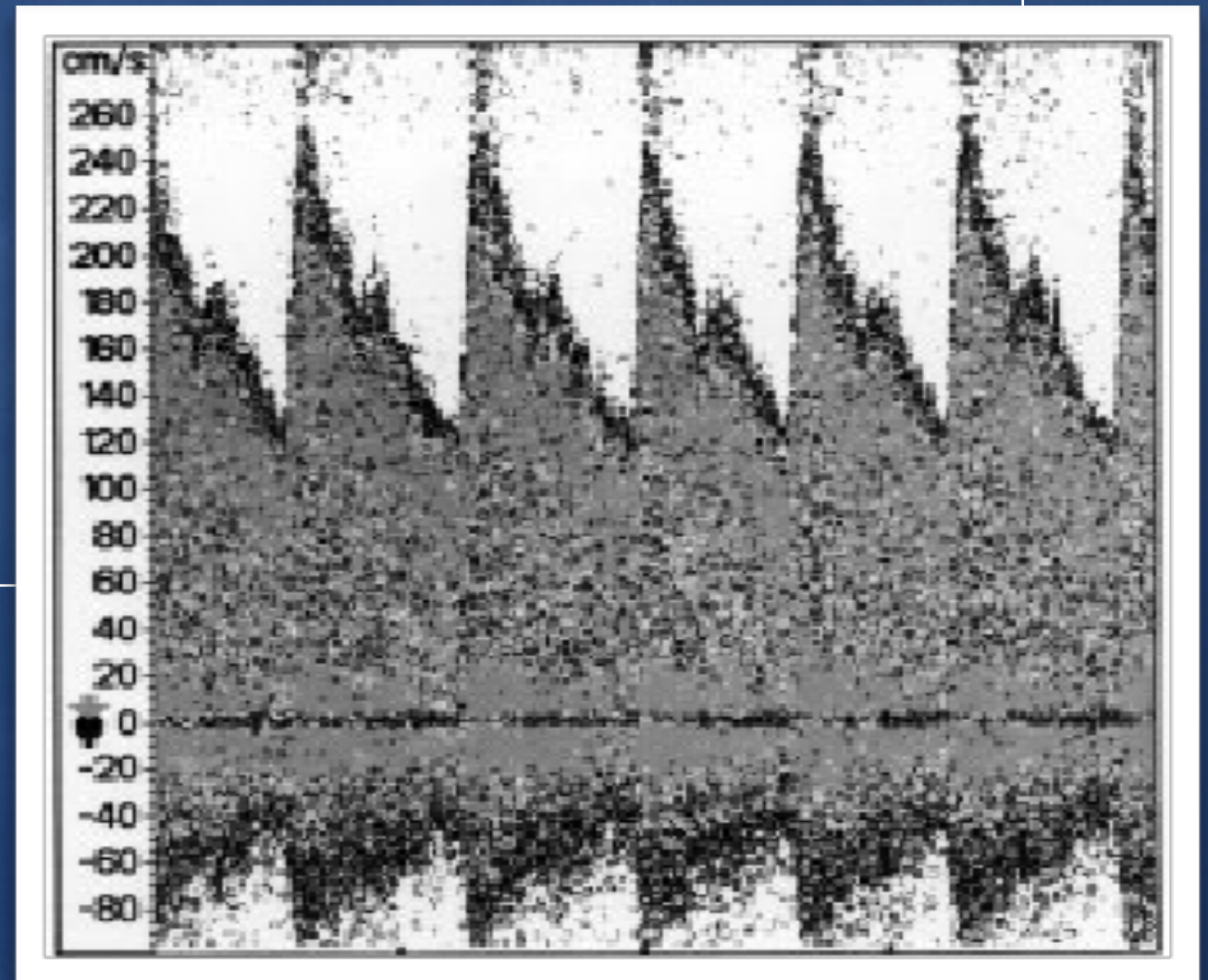
(N Engl J Med 1998;339:5-11.)

STOP trial

- $MCA - ICA > 200$ cm/sec in due esami
- Esami effettuati a distanza: da 1 settimana a 1 mese
- Randomizzazione fra cura standard e trasfusione
- Obiettivo delle trasfusioni: $Hb\ S < 30\%$
- Endpoint primario dello studio: stroke o emorragia intracranica

Drepanocitosi: STOP trial

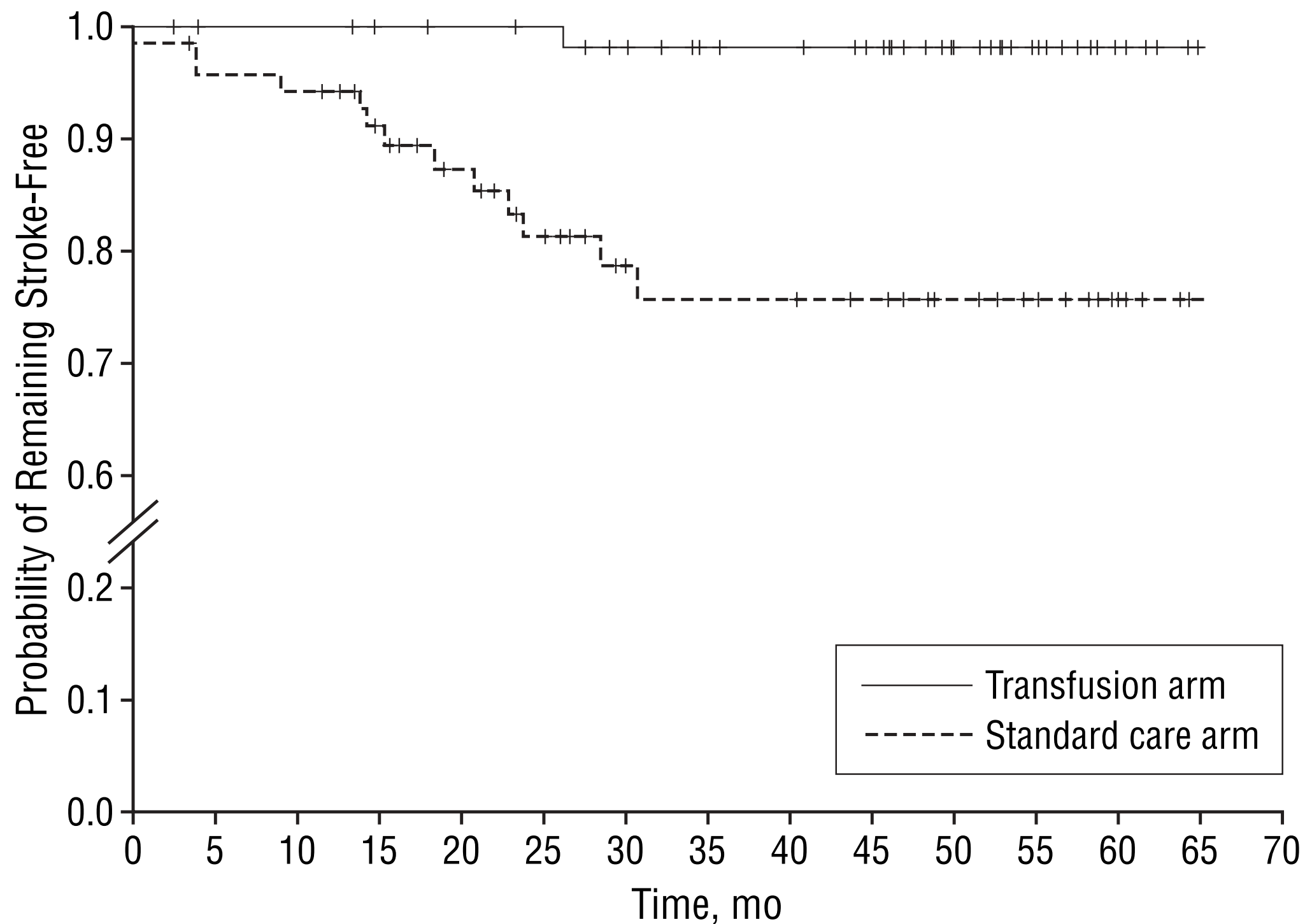
- Trasfusioni di sangue prevenire le recidive di stroke
- Pz con velocimetrie Doppler al di sopra della norma sono stati trasfusi (>200 cm/sec)
- 130 bambini (2 – 16 aa):
 - età media 8,3
 - 67: standard
 - 63: transfusi



STOP trial: risultati

- 12 stroke
 - 11 nella coorte standard
 - 1 nella coorte trasfusa
 - Significatività statistica $p < 0.001$
- Il rischio di stroke è risultato il 92% più basso nel gruppo trasfuso

STOP



STOP trial: risultati

- Incidenza di stroke senza trasfusione:
 - 10%/anno
- Lo studio è stato interrotto a causa dei significativi effetti delle trasfusioni nei soggetti ad alto rischio identificati dal TCD anormale
- NIH Clinical Alert dichiara fondamentale lo screening TCD in tutti i bambini fra 2 e 16 anni con diagnosi di drepanocitosi

STOP 2 trial

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease

The Optimizing Primary Stroke Prevention
in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators*

N Engl J Med 2005;353:2769-78.

STOP 2 trial

- SCOPO:
 - Definire se e per quanto tempo proseguire con le trasfusioni
- STUDIO:
 - Previsto arruolamento di 100 bambini le cui v ACM erano < 170 cm/sec dopo almeno 30 mesi di trasfusioni
 - RMN senza stenosi significative o occlusioni

STOP 2 trial

- RANDOMIZZAZIONE:
 - Continua trasfusioni
 - Stop trasfusioni
- Entrambi i gruppi vengono monitorati con TCD ogni 12 settimane
- Se $v_{ACM} > 200 \text{ cm/sec}$
 - trasfusione

STOP 2 trial

- Trial interrotto al 74° bambino arruolato
- Entro 10 mesi dalla randomizzazione circa la metà dei bambini nel gruppo no trasfusione ha avuto un evento:
 - 11 eventi neurologici
 - di cui 2 stroke

STOP 2

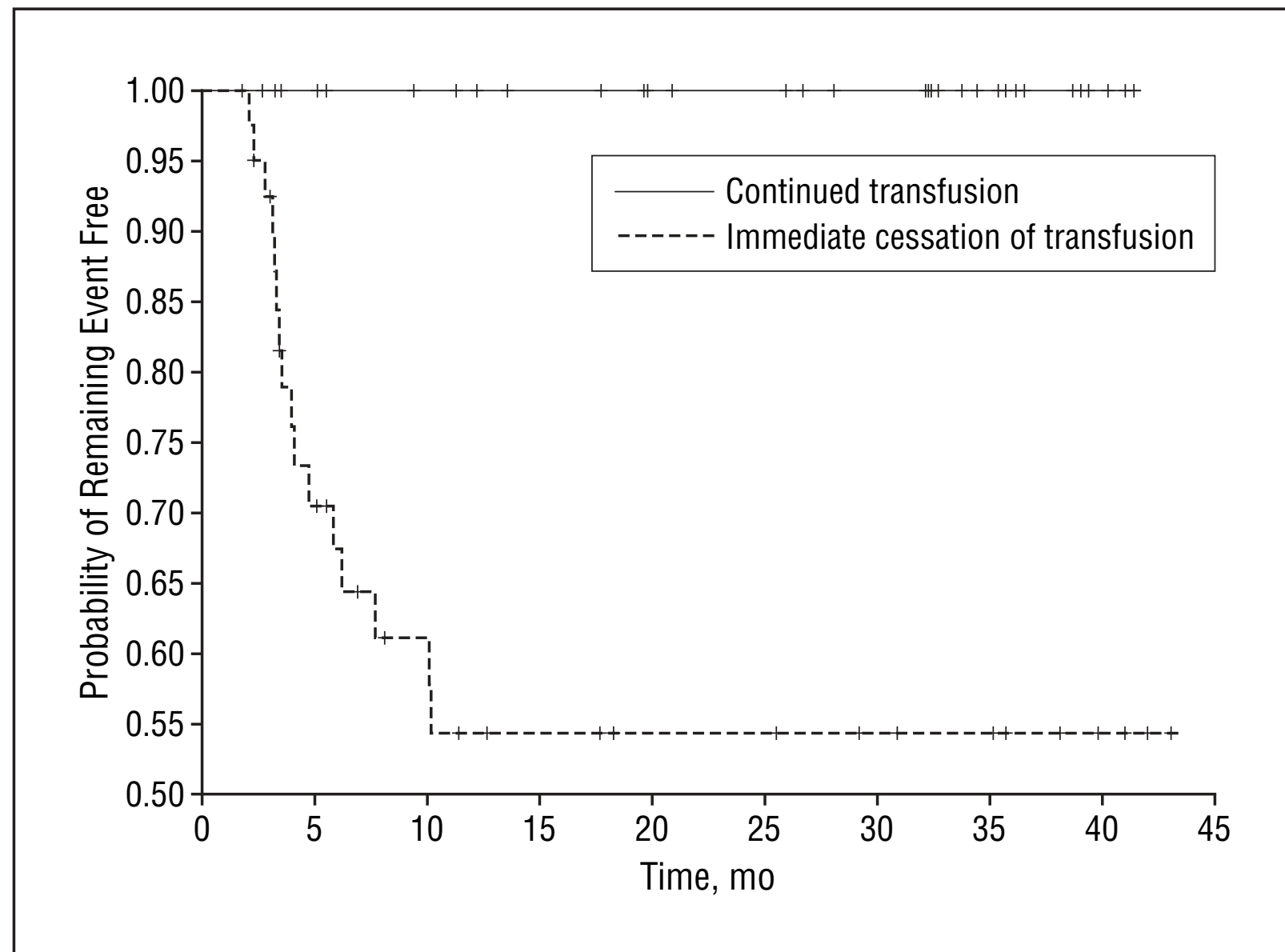


Figure 6. Kaplan-Meier estimates of the probability of remaining free of an end point (reversion to high-risk transcranial Doppler ultrasonography velocity or stroke) in children randomized to continued regular blood transfusions or to immediate cessation of transfusion from the second Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia³² ($P < .001$, by log-rank test). Reprinted with permission from the Massachusetts Medical Society.

STOP 2 trial

- CONCLUSIONI:

- La trasfusione è l'unico strumento per prevenire lo stroke
- Il Doppler transcranico deve essere eseguito ad intervalli ravvicinati per definire la frequenza delle trasfusioni
- Il trapianto di midollo osseo è da valutare nella terapia a lungo termine

SIT trial

- SCOPO:
 - Valutare il ruolo di trasfusioni periodiche nella prevenzione di ulteriori infarti silenti o stroke in bambini con infarti silenti
- STUDIO
 - Bambini da 5 a 15 aa arruolati fino a fine 2013
 - Presenza di almeno 1 infarto (3 mm) alla RMN
- ESCLUSI:
 - Deficit neurologici + infarti
 - Crisi convulsive
 - Trattamento con idrossiurea nei mesi precedenti
 - TCD con valori > soglia

SIT trial

- RANDOMIZZAZIONE:
 - da dicembre 2004 a maggio 2010
 - Trasfusioni una volta al mese, target Hb > 9 g/dl o Hb S < 30%
 - Monitoraggio ogni 3 mesi senza terapia preventiva per gli infarti cerebrali

SIT trial

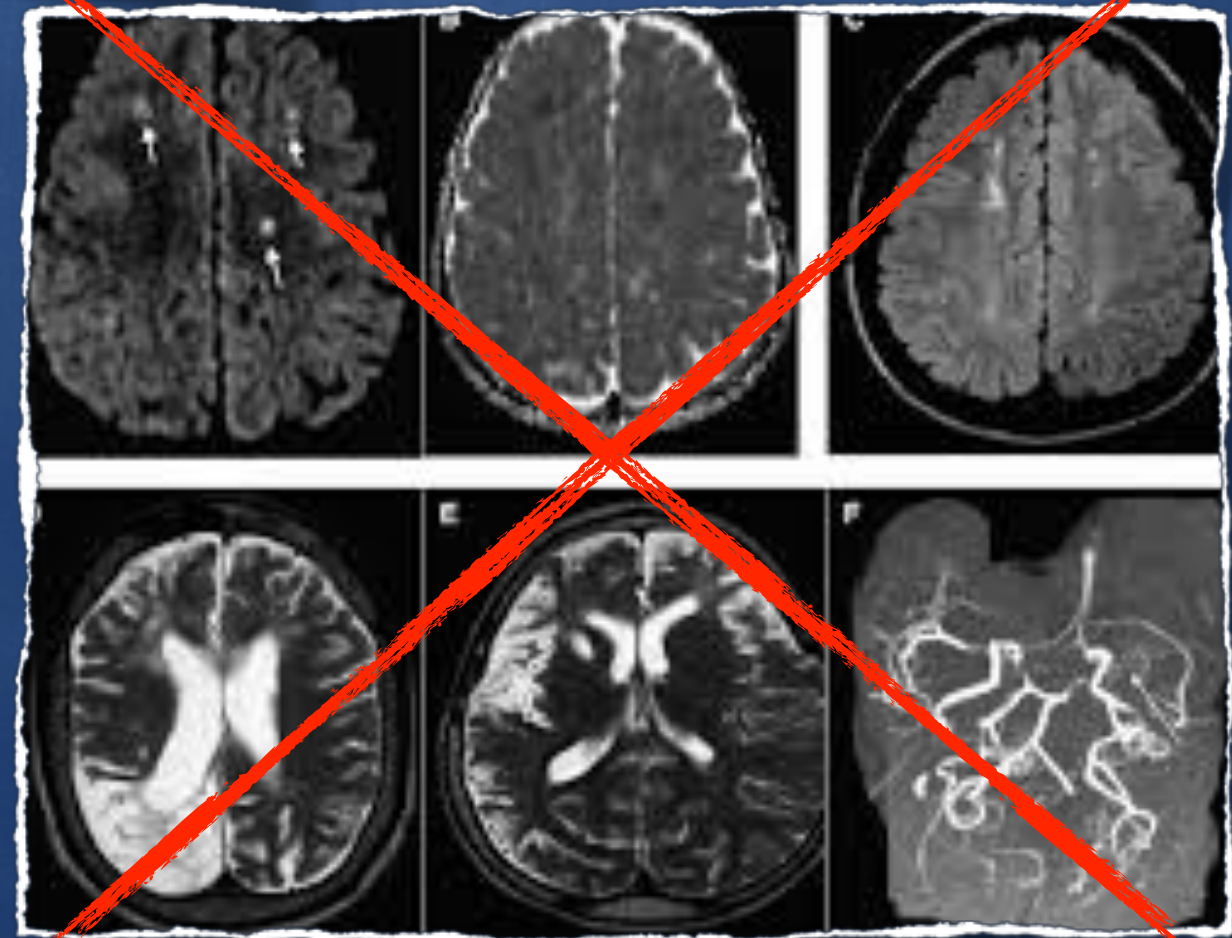
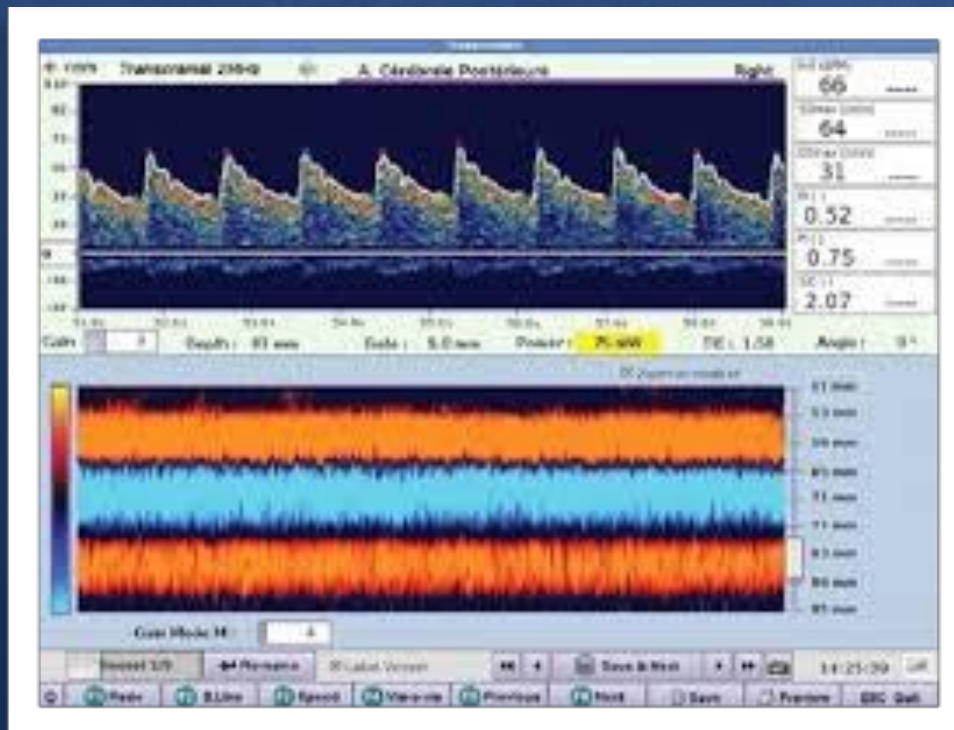
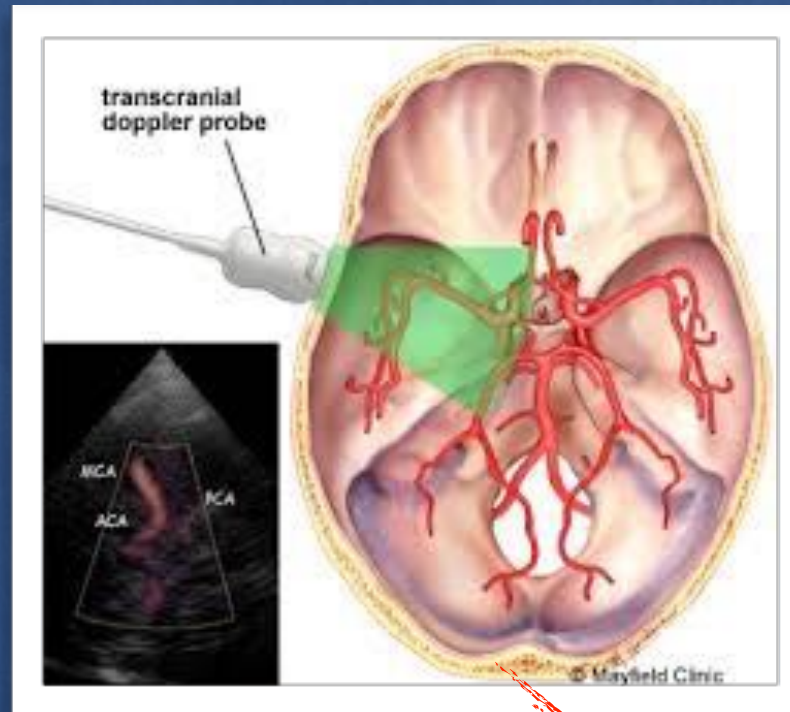
- CONCLUSIONI:

- 58% di riduzione del rischio di nuovi infarti silenti nel gruppo trattato con trasfusioni a cadenza periodica (in STOP era del 92%)
- La prevalenza degli infarti silenti (33%) è probabilmente più alta rispetto alle alterazioni TCD?
- Utile RMN entro l'età scolare?

«Research is needed to identify the children with silent cerebral infarcts who are at greatest risk for infarct recurrence, so that transfusion therapy can be targeted specifically to these children»...



Fisiopatologia e Neurosonologia



Stroke pediatrico in drepanocitosi

- Lo stroke è una delle maggiori complicanze della SCD
- Frequenza molto più elevata rispetto alla popolazione pediatrica generale:
 - ▶ bambino con SCD, rispetto ad un coetaneo sano, ha un rischio aumentato di circa 300 volte di stroke sintomatico
 - ▶ stroke ischemico in circa 85% dei casi; stroke emorragico in una minoranza di casi
 - ▶ il rischio di infarto cerebrale silente è aumentato di circa 400 volte

Earley CJ, Kittner SJ, Feaser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk R, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson C, Sloan MA, Buchholz D. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore- Washington Cooperative Young Stroke Study. Neurology. 1998;51:169-176.

Obene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91:288-294.

Stroke pediatrico in drepanocitosi

● Cooperative Study of Sickle cell Disease (CSSCD) e French Study Group (FSGSCD):

- ▶ entro i 18 anni di età, **un'incidenza cumulativa di stroke sintomatico dell'11%** e una prevalenza di infarti silenti del 17%
- ▶ entro i 45 anni di età, incidenza cumulativa di stroke del 24%
- ▶ maggior incidenza dello stroke nei pz con SCD SS; minor incidenza negli altri genotipi di SCD

● L'incidenza dello stroke ischemico

- ▶ maggiore entro i 10 anni di vita
- ▶ incidenza pari a 0.85% per anno nella fascia di età compresa tra i 2 e 5 anni di vita

Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. Eur J Haematol. 2000;65:155-64

Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J Pediatr 2001; 139:385-390.

Stroke pediatrico in drepanocitosi

Le arterie più frequentemente interessate sono:

- Arteria Cerebrale Media (MCA), il tratto terminale dell'Arteria Carotide Interna (TICA), l'Arteria Cerebrale Anteriore (ACA)
- Il circolo posteriore o vertebro basilare è meno frequentemente interessato

■ In presenza di steno-occlusioni, più vasi collaterali si possono attivare in risposta all'ischemia cronica apportando nuovo flusso di sangue alle aree più ipoperfuse, sindrome Moya-Moya:

- Tali alterazioni comportano la formazione di microaneurismi con rischio di sanguinamento
- Pazienti che sviluppano Sindrome Moya-Moya hanno **aumentato rischio di stroke ricorrenti anche in regime trasfusionale**. Spesso questo è causa di uno stroke emorragico che risulta fatale nel 26% dei casi

La più precoce e frequente complicanza neurologica sono gli **Infarti Clinicamente Silenti**, che spesso sfuggono alla diagnosi perché apparentemente asintomatici → Deficit NPS

Malattia ematologica con anemia emolitica

Steno-occlusioni intracerebrali e stroke

Reticolociti falciformi aderiscono all'endotelio

Endotelio esposto a stress ossidativo dal
release pro-infiammatorio delle sickle-cell distrutte

Cellule endoteliali attivate

Maggior aggregazione RBC, PLT, WBC sull'endotelio

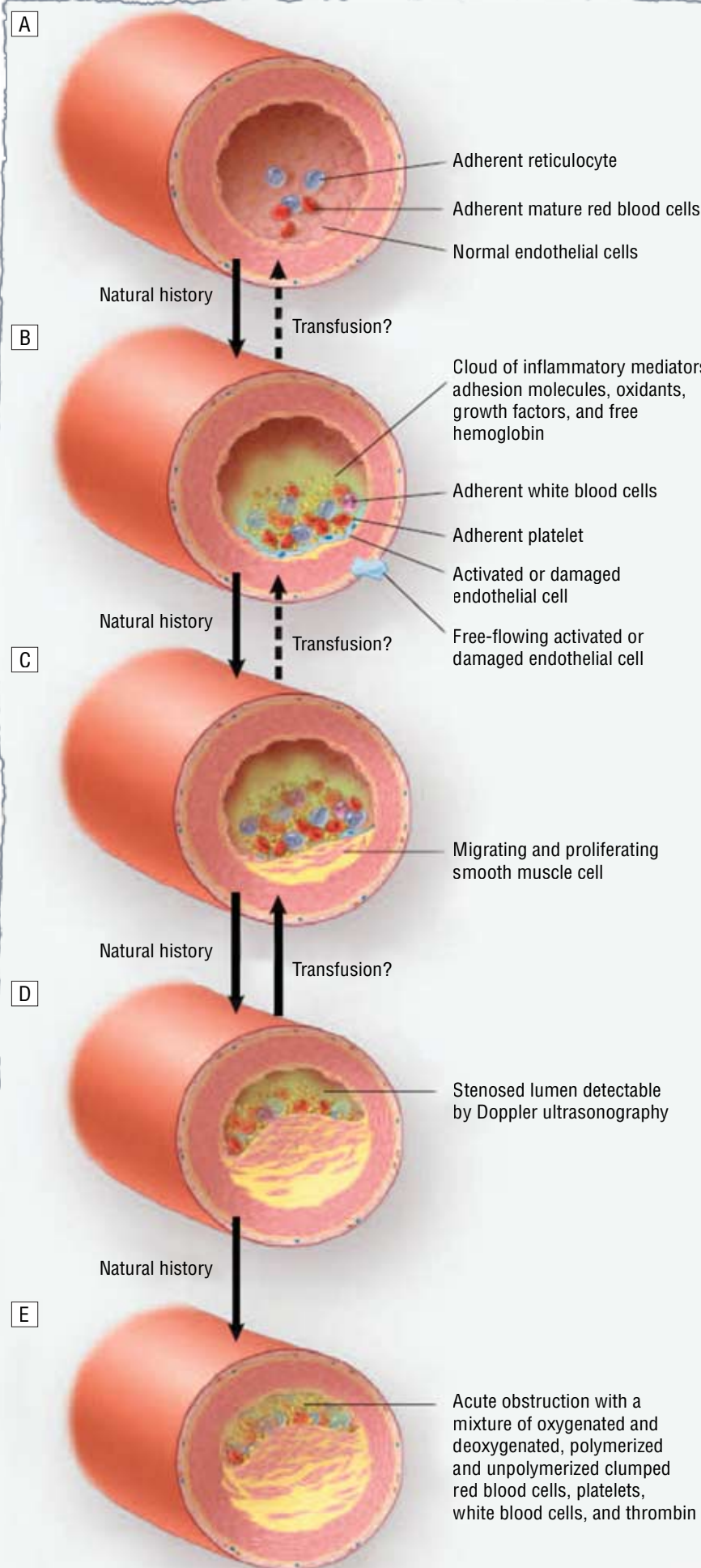
Nuvola pro-infiammatoria e pro-aggregante

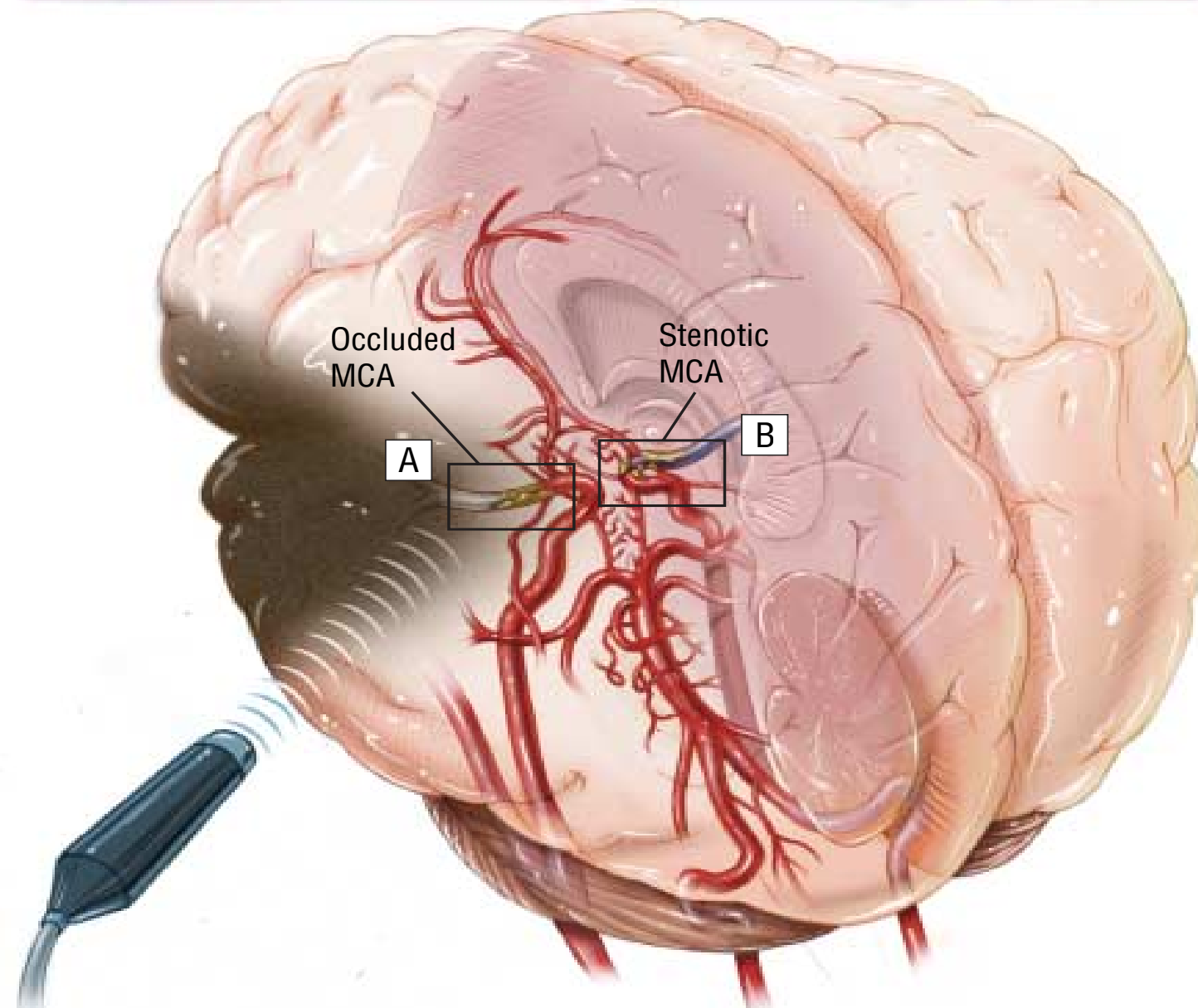
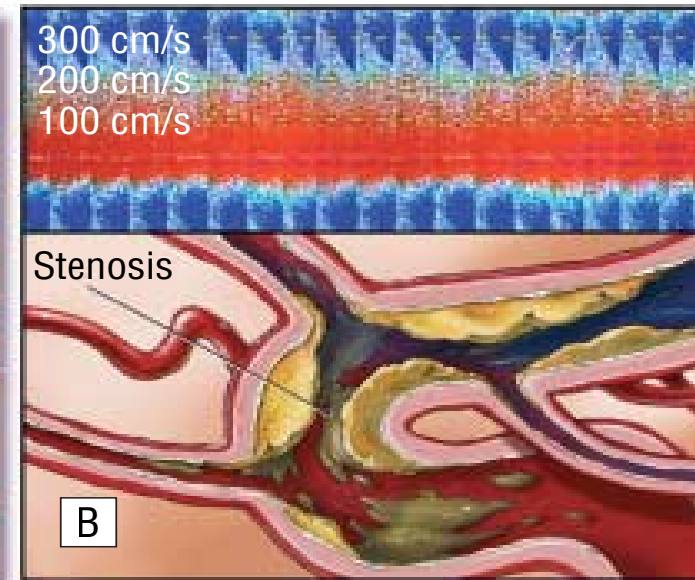
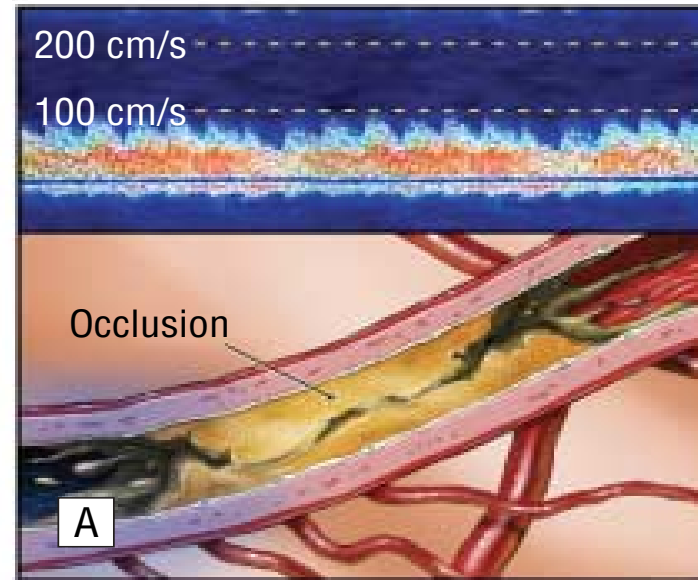
Release di Emoglobina libera, pro-infiammatoria

Migrazione e proliferazione cell muscolari lisce

Lesione endoluminale iperplastica stenosante

Ostruzione acuta con trombosi in situ





Fattori di rischio per stroke SCD

Fattori clinici

Dati di laboratorio e strumentali

Età 2-8 anni

Fratello con stroke
Meningite batterica

ACS grave
Anemia acuta
Episodi convulsivi ripetuti
Ipertensione sistolica
Ipossiemia notturna
Sequestro splenico
Priapismo

Aumentata velocità del flusso cerebrale al TCD
(vedi sotto)

Hb steady state $< 7,5$ g/dl con elevata reticolocitosi
Hb 2 g/dl $<$ livello basale
Leucocitosi > 15.000 e neutrofili > 8.000
Piastrine > 450.000
Hb F $< 13\%$ a 24 mesi
Aplotipo CAR su cromosoma 11
Reperti RM compatibili con pregressi infarti silenti

il ruolo della Neurosonologia

L'identificazione mediante TCD dei pazienti ad alto rischio ha dato l'opportunità di prevenzione primaria dello stroke in bambini con SCD

- In bambini normali la velocità nell'arteria cerebrale media è di circa 90 cm/sec
- In bambini con SCD la velocità è più alta a causa dell'anemia, circa 130-140 cm/sec
 - ▶ Oltre 200 cm/sec il rischio di stroke aumenta da 1% a 10-13% per anno
 - ▶ Valori di 170-200 cm/sec indicano un rischio intermedio

L'identificazione mediante TCD/TCCD dei pazienti ad alto rischio ha dato l'opportunità di **prevenzione primaria dello stroke** in bambini con SCD

Table 1. Stroke Risk in Children With Sickle Cell Disease

Condition	Yearly Stroke Rate, %	Source
Healthy child, no SCD or heart disease	0.003	Broderick et al, ¹⁷ 1993
Adult with atrial fibrillation (no SCD)	5.0	Goldstein et al, ²⁰ 2001
Child with SCD (genotype Hb SS) (unselected by TCD)	0.5-1.0	Ohene-Frempong et al, ¹⁴ 1998
SCD with silent infarct on MRI (TCD unknown)	2.0-3.0	Miller et al, ¹⁸ 2001
SCD with TCD velocity ≥ 200 cm/s		
No transfusion	10.0-13.0	Adams et al, ¹⁶ 1997 Adams et al, ¹⁵ 1992
Regular transfusion	< 1.0	Adams et al, ²¹ 1998
SCD with previous stroke (first 3 y)		
No transfusion	~30.0	Pegelow et al, ¹⁹ 1995
Transfusion	~6.0	Pegelow et al, ¹⁹ 1995

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; SCD, sickle cell disease; TCD, transcranial Doppler ultrasonography.

Studio Doppler Intracranico

● TCD (Trans cranial doppler)

- ▶ sonografia doppler bidirezionale ad onda pulsata, fascio ultrasonico da 2 MHz in grado di attraversare la teca cranica-“finestre”, misura velocità e direzione del flusso ematico nel tratto prossimale delle arterie del Poligono di Willis, espresse in cm/sec

● TCCD-TCDi (trans cranial color doppler-TCD imaging)

- ▶ ecocolorsonografia doppler che permette la visualizzazione diretta dei vasi intracranici, facilitandone l'individuazione dei vasi, documentando l'anatomia vascolare, la presenza di eventuali collaterali o tortuosità
- ▶ sembra essere in grado di sostituire il TCD nello screening dei pazienti a rischio di stroke utilizzando appropriati valori per la definizione delle diverse categorie di rischio, anche se le evidenze disponibili son ancora oggetto di studio

Doppler Pediatrico

● TCCD Pediatrico:

- ▶ circonferenza e dimensioni del cranio minori, profondità vasi diversa vs adulto
- ▶ velocimetrie aumentate rispetto ad un adulto
- ▶ bambini con HbSS hanno velocimetrie aumentate rispetto a coetanei per anemia
- ▶ poligono Willis di piccole dimensioni, vasi vicini: volume campione ridotto

Table 7.1 Expected arterial depths (in mm) for different head diameters. Depths of insonation are given for ipsilateral transtemporal window of insonation.

Head diameter (cm)	MCA	MCA-1	ICA bifurcation	ACA	PCA
12	30–54	30–36	50–54	50–58	40–60
13	30–58	30–36	52–58	52–62	42–66
14	34–62	34–40	56–64	56–68	46–70
15	40–66	40–46	56–66	56–72	50–70

MCA, middle cerebral artery; MCA-1, MCA subdivision 1; ICA, internal carotid artery; ACA, anterior cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery.

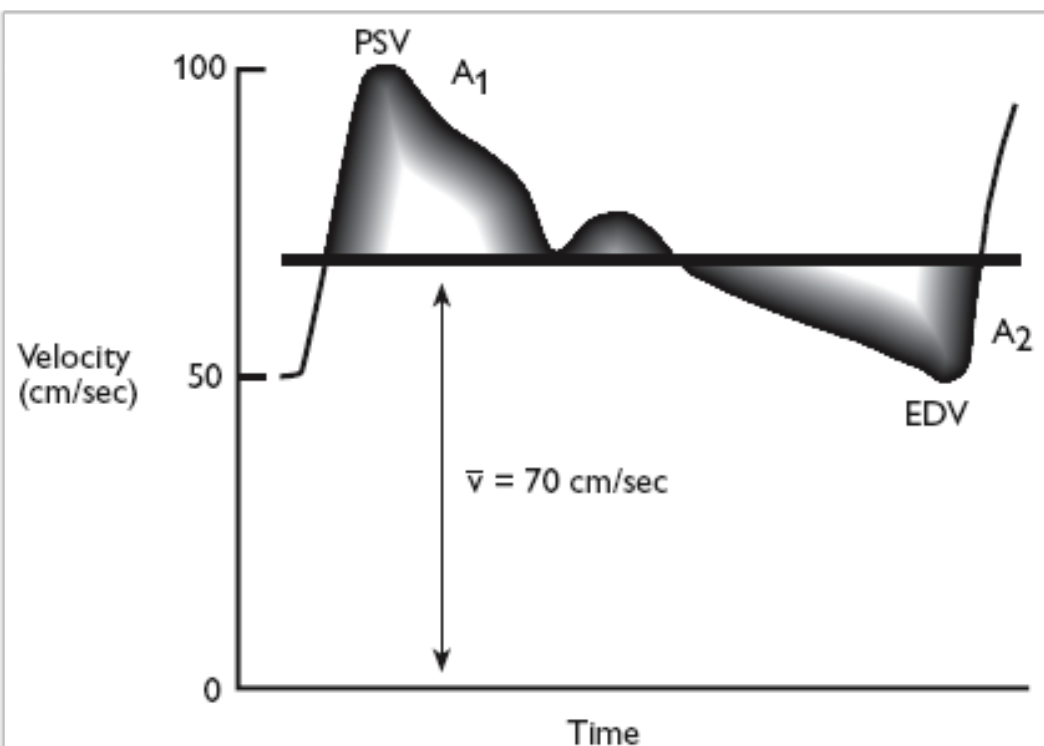
STOP e TAMMV

- Quale parametro velocimetrico si deve campionare nella SCD?
- La velocità considerata è la **TAMMV** “time averaged mean maximum velocity”
- Con entrambe le metodiche, i pazienti vengono stratificati in fasce di rischio sulla base dei valori di TAMV
 - rilevazione a livello del tratto terminale dell'arteria carotide interna (TICA) e della arteria cerebrale media (ACM) -arteria cerebrale anteriore (ACA)-
 - i valori soglia sono **diversi nelle due metodiche TCD-TCCD**
 - i valori del TCCD risultano inferiori del 15-20% rispetto ai valori TCD
 - i valori **TCCD si raccolgono senza correzione dell'angolo**

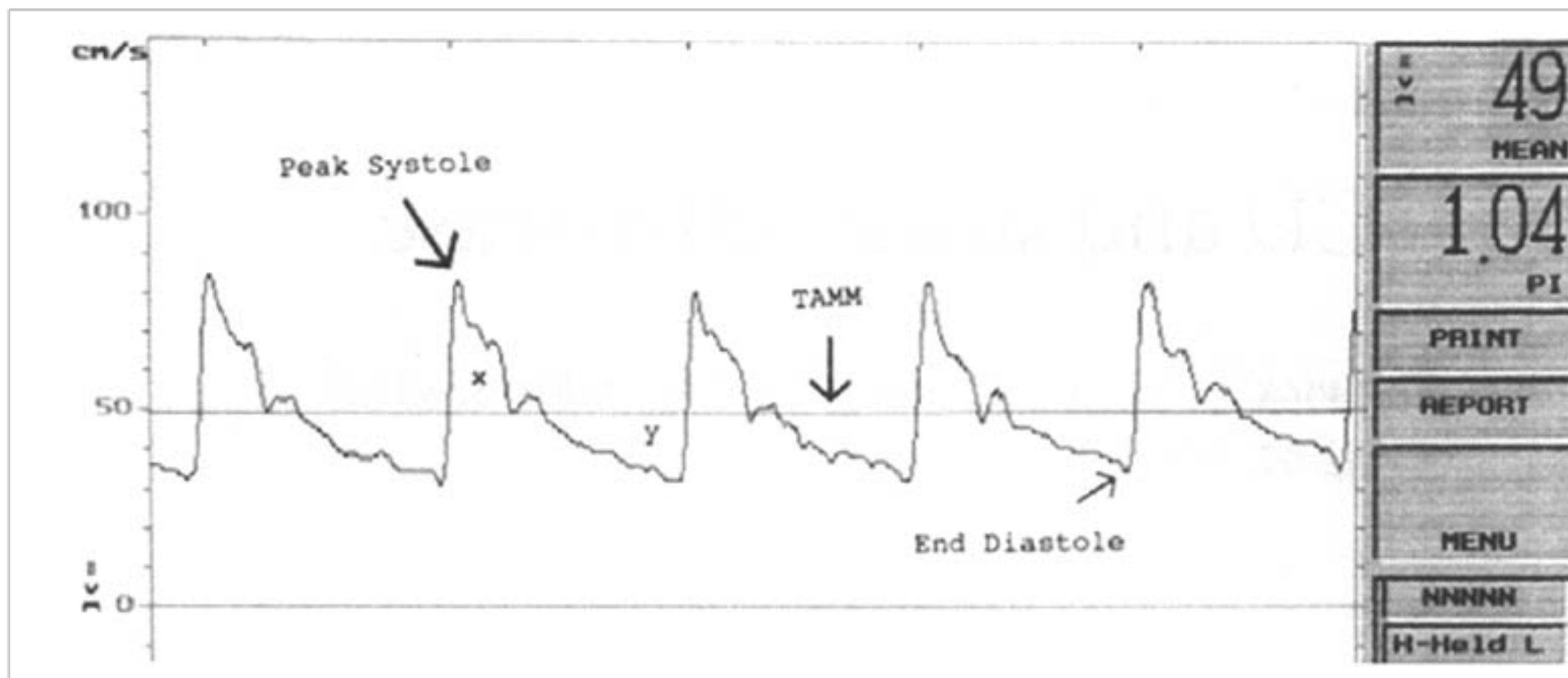
Neish AS, Blews DE, Simms CA et al. Screening for stroke in sickle cell anemia: comparison of transcranial Doppler imaging and non imaging US techniques. Radiology 2002;3:709-714

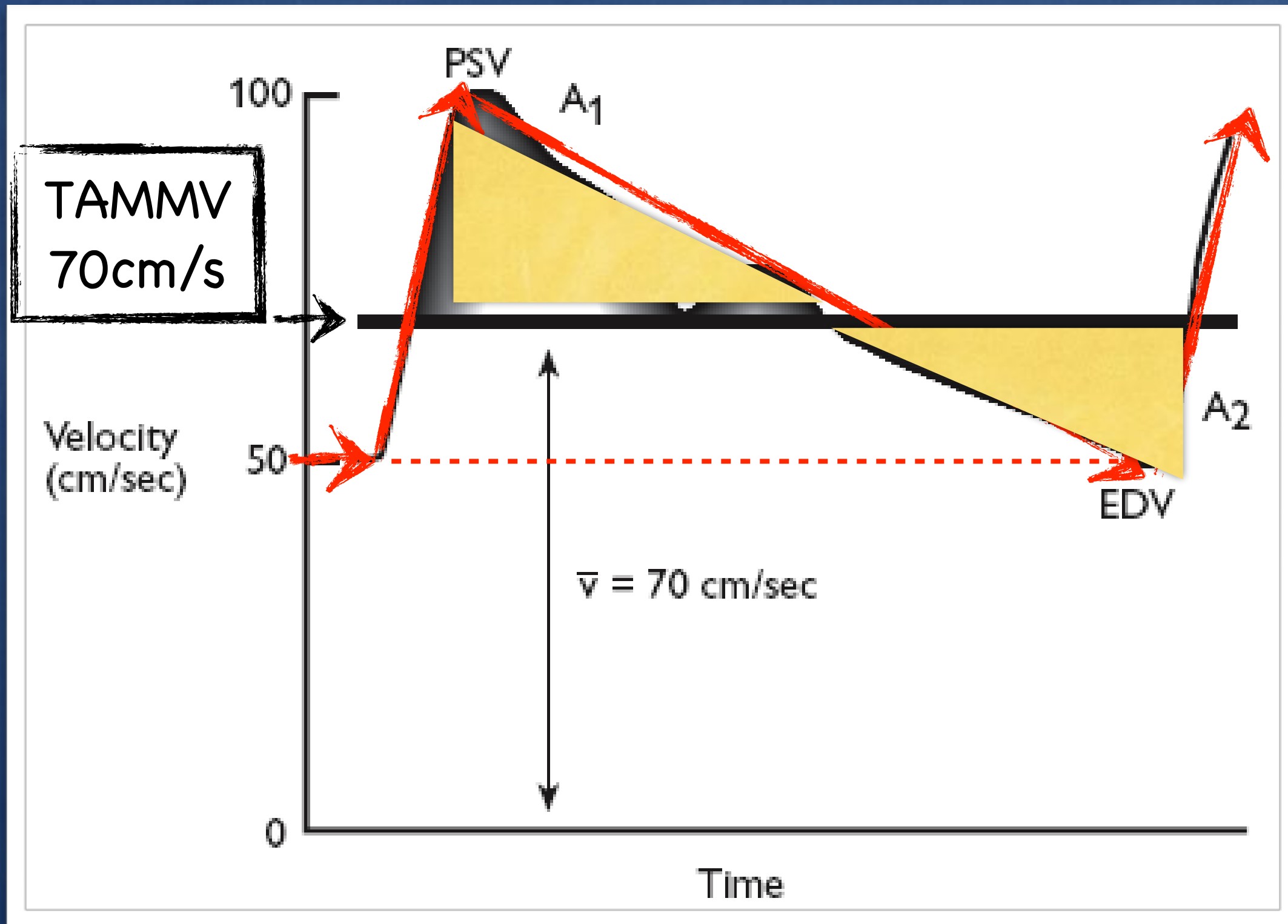
Krejza J, Rudzinski W, Pawlak MA, Tomaszewski M et al. Angle- Corrected Imaging Transcranial Doppler Sonography versus Imaging and Nonimaging Transcranial Doppler Sonography in Children with Sickle Cell Disease. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:1613-18

TAMMV

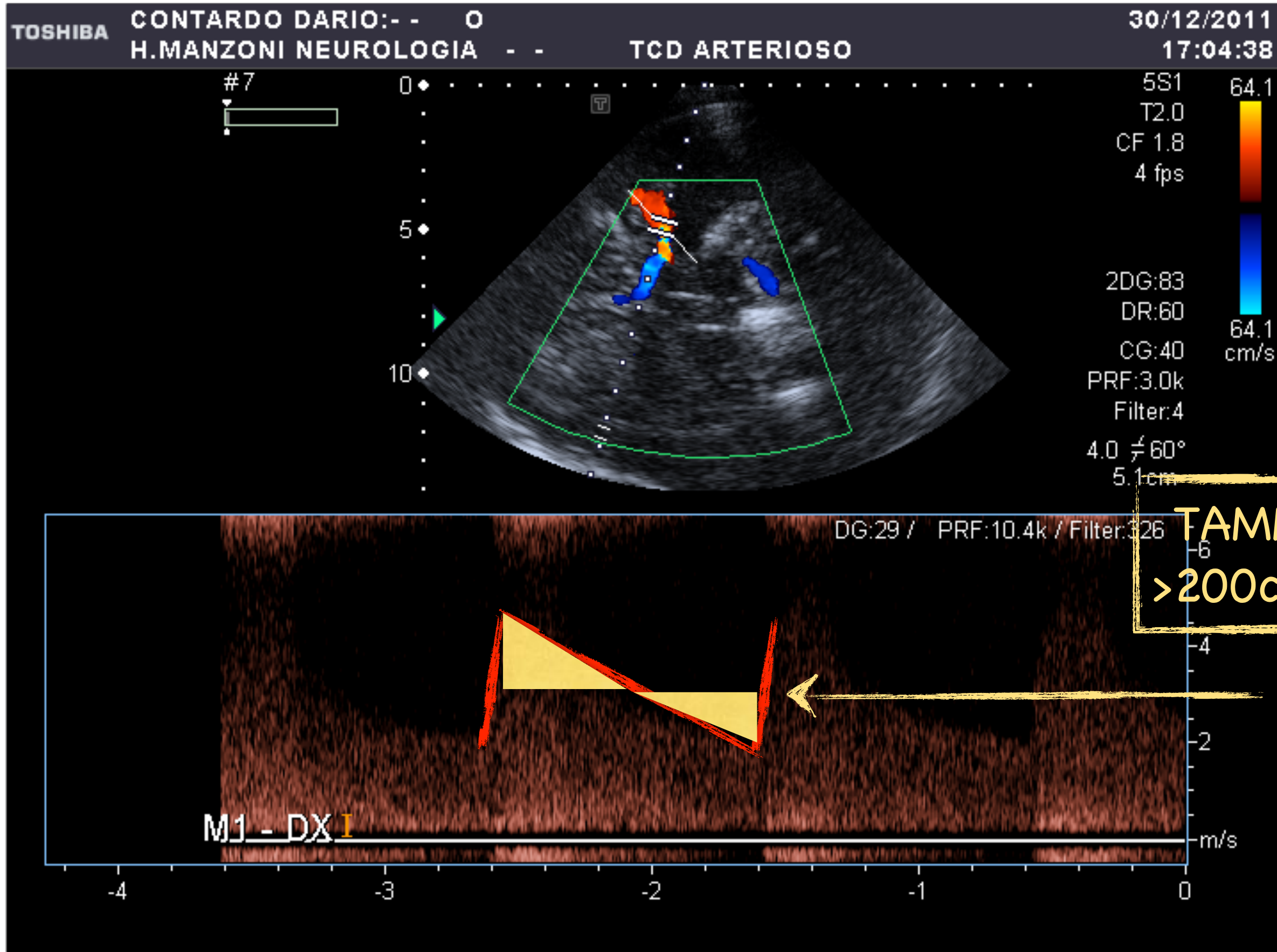


- Volume campione 6mm
- campionamenti ogni 2 mm
- registrare TAMMV in ACM e poi in TICA
- documentare ACA e PCA
- in TCCD-TCDi
 - no angolo per studio TAMM
 - PSV con angolo per studio standard





TAMMV



TAMMV

TCD

NORMAL

TAMM < 170 cm/s

CONDITIONAL

TAMM 170 - 190 cm/s

ABNORMAL

TAMM > 200 cm/s

TCCD-TCDi

NORMAL

TAMM < 155 cm/s

CONDITIONAL

TAMM 155 - 179 cm/s

ABNORMAL

TAMM $\geq$ 180 cm/s

TAMMV vs PSV vs AngioRMN

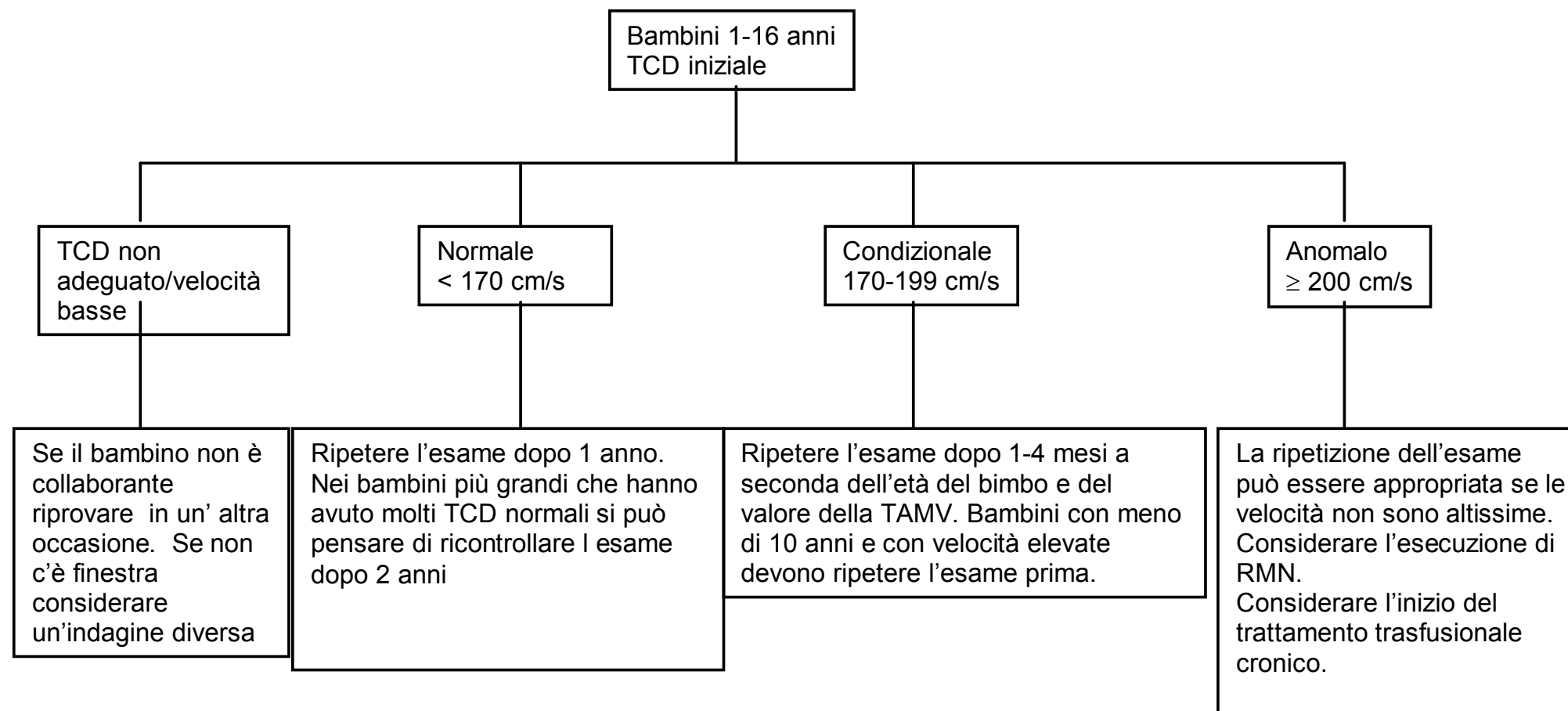
- Quale parametro velocimetrico si deve campionare nella SCD?
- TAMMV
- se non possibile TAMMV, si può usare PSV:
 - ▶ PSV >250 cm/s = alto rischio
 - ▶ PSV >200 cm/s = condizionale
- Angio RMN

World J Radiol. 2015 Feb 28; 7(2): 52–56.

Transcranial Doppler screening in sickle cell disease: The implications of using peak systolic criteria

Lena N Naffaa, Yasmeen K Tandon, and Neville Irani

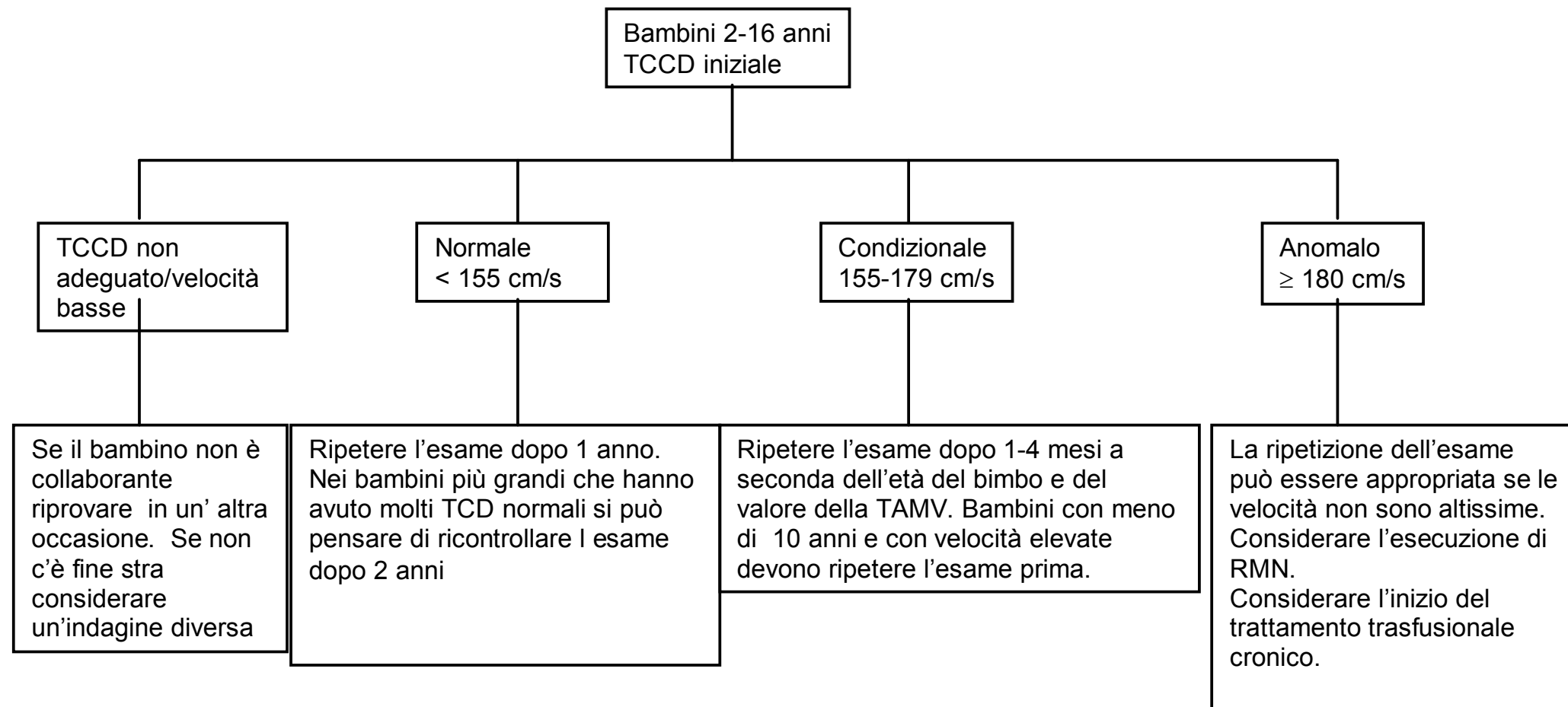
Algoritmo TCD



La velocità considerata è la TAMV. Valutata mediante TCD non-imaging,
La rilevazione riguarda le arterie cerebrali, in particolare il tratto distale dell'arteria carotide interna e/o della arteria cerebrale media.
Quando ci sono misure diverse scegliere il valore più elevato (anche monolaterale) per l'algoritmo decisionale.
TCD ripetutamente inadeguati possono indicare stenosi gravi, si consiglia di eseguire RMN e angio RMN
Nella decisione di ogni singolo paziente la valutazione della specifica situazione clinica può superare questo algoritmo

Figura 1. TCD (non imaging). Algoritmo decisionale per lo screening dei pazienti ad elevato rischio di stroke. Raccomandazioni UK 2008

Algoritmo TCCD-TCDi



La velocità considerata è la (TAMV). Valutata mediante TCCD oTCD imaging,
La rilevazione riguarda il tratto distale dell'arteria carotide interna e/o della arteria cerebrale media.
Quando ci sono misure diverse scegliere il valore più elevato (anche monolaterale) per l'algoritmo decisionale .
TCCD ripetutamente inadeguati possono indicare stenosi gravi, si consiglia di eseguire RMN e angio RMN
Nella decisione di ogni singolo paziente la valutazione della specifica situazione clinica può superare questo algoritmo

Figura 2. TCCD (imaging). Algoritmo decisionale per lo screening dei pazienti ad elevato rischio di stroke.
Raccomandazioni UK 2008

Raccomandazioni prevenzione stroke SCD

L'utilizzo del TCD è raccomandato in **tutti i bambini SCD almeno una volta all'anno e almeno dai 2 ai 16 anni**, ma deve essere eseguito seguendo un preciso protocollo da personale opportunamente formato e addestrato al fine di ottenere risultati attendibili e riproducibili

- Se il test è normale si raccomanda la ripetizione dopo 12 mesi; se il test è tra 170-200 cm/sec (rischio condizionale) va ripetuto entro 3 mesi, soprattutto se il bambino ha meno di 6 anni
- I soggetti con TCD > 200 cm/sec devono ripetere un secondo test e se confermato patologico è raccomandato il programma trasfusionale
- Nei pazienti con TCD anomalo si raccomanda anche l'esecuzione di indagine RMN e angioRM per eventuale riscontro di lesioni cerebrali
- Se flusso troppo basso, significativa asimmetria tra i 2 lati, TCD non valutabile o se TCD non eseguibile si consiglia eseguire RMN e angioRM
- Il TCCD-TCDi (imaging) può essere utilizzato al posto del TCD, ma con diverse velocità soglia per la stratificazione del rischio

Table 2. Transcranial Velocities in Conditions of Interest

Condition	Time-Averaged Mean Velocity of Maximum Blood Flow, cm/s	Source
Healthy adult, mean $\pm$ SD	62 ± 12	Aaslid et al, ¹³ 1982
Adult with subarachnoid hemorrhage–related vasospasm	> 120	Aaslid et al, ¹³ 1982
Healthy child, mean $\pm$ SD	79 ± 13	Adams et al, ²⁶ 1988
Child with SCD, average risk, mean $\pm$ SD	133 ± 19	Adams et al, ²⁵ 1989
Angiographically detected stenosis	> 190 or < 70	Adams et al, ²⁷ 1992
STOP risk categories		
Low	< 170	
Conditional	170-199	
High	≥ 200	

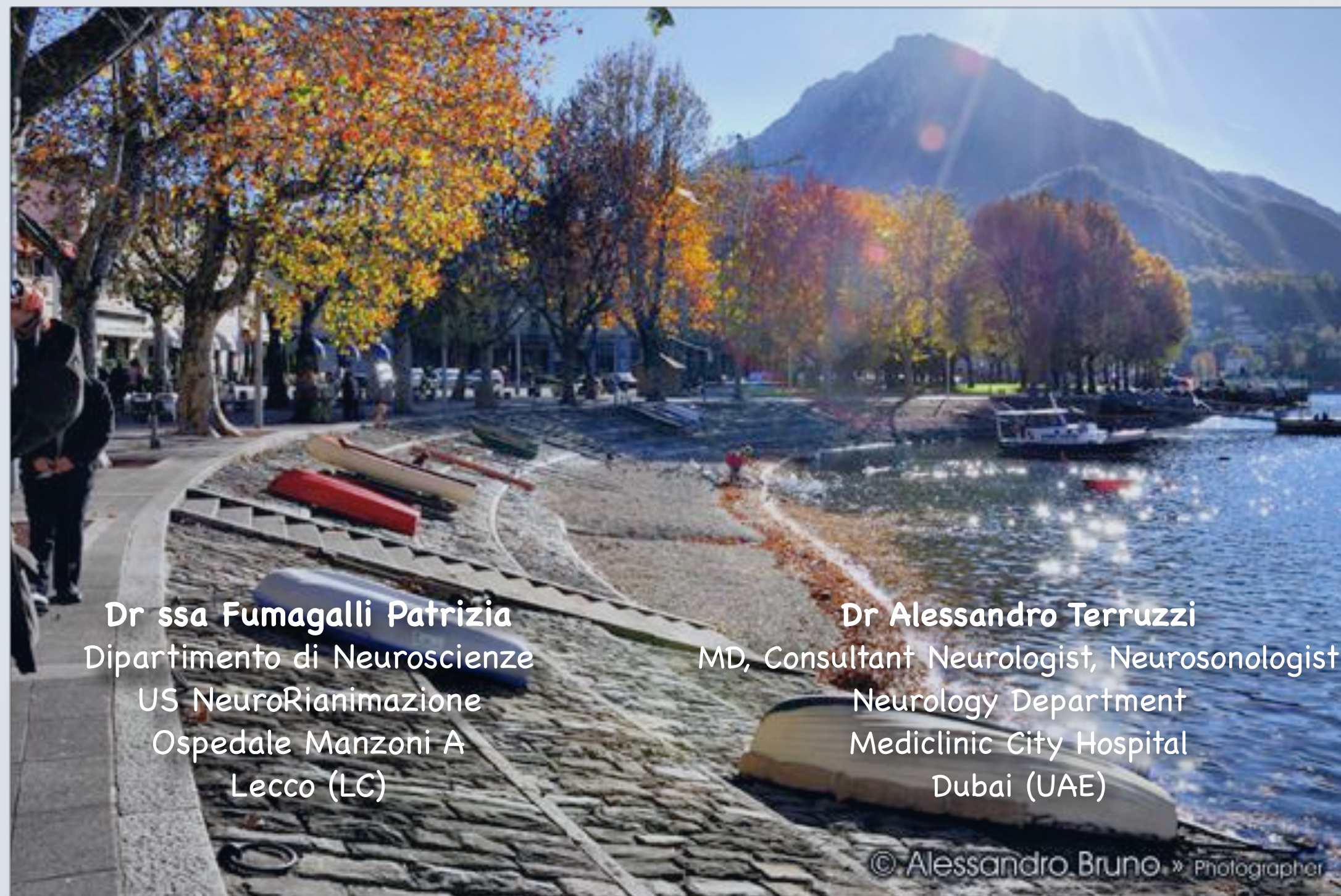
Abbreviations: SCD, sickle cell disease; STOP, Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia.

Conclusioni

- Il TCD è una metodica fondamentale ed affidabile nello studio dei giovani pz con SCD
- consente screening e prevenzione PRIMARIA dell'ictus: disease-saving
- non invasivo, ben tollerato, ripetibile
- bassi costi, enorme impatto socio-economico
- metodica differente dall'esame standard, complementare
- studio integrato
- TCD e TCCD possono essere usati entrambi con affidabilità



Grazie per l'attenzione!



Dr ssa Fumagalli Patrizia
Dipartimento di Neuroscienze
US NeuroRianimazione
Ospedale Manzoni A
Lecco (LC)

Dr Alessandro Terruzzi
MD, Consultant Neurologist, Neurosonologist
Neurology Department
Mediclinic City Hospital
Dubai (UAE)

© Alessandro Bruno » Photographer