

AIEOP YOUNG PRECEPTORSHIP 2026
Nuovi approcci terapeutici in Ematologia pediatrica non oncologica

Come gestire una crisi vaso occlusiva?

Giovanni Palazzi

UOC pediatria ad indirizzo oncoematologico Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

Il/La sottoscritto/a

in qualità di docente/moderatore/relatore/ tutor, ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

Dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

- Vertex
- NovoNordisk

CASO 1

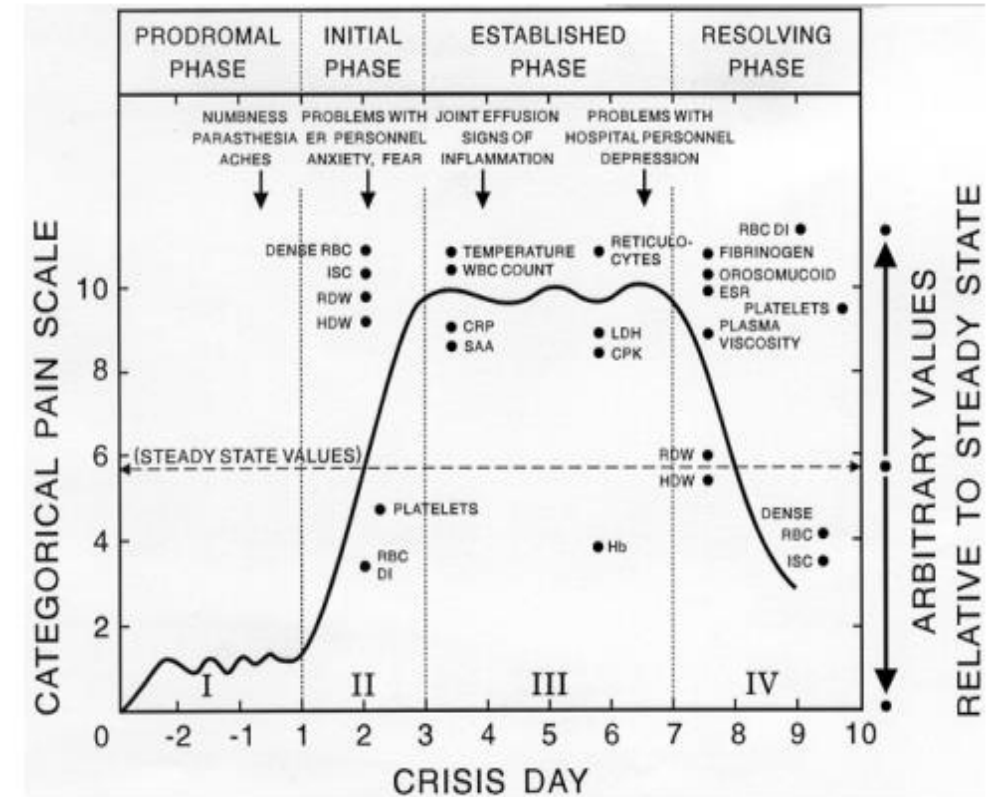
- Maschio 4 anni, entra ore 23,30 in PS per dolore agli arti inferiori

I pazienti con SCD riferiscono dolore mediamente per più della metà dei giorni dell'anno e circa il 60% di loro hanno almeno un episodio di dolore all'anno.

Il dolore è causa del 90% degli accessi 80% gestito in comunità

I soggetti con più frequenti crisi dolorose hanno un aumentato rischio di morte precoce rispetto a quelli con crisi dolorose meno frequenti

Entità multifaccettata: fattori fisici, psicologici, cognitivi, emozionali



Dolore acuto: cosa valutare?

intensità

tipo

localizzazione

Precedenti crisi dolorose

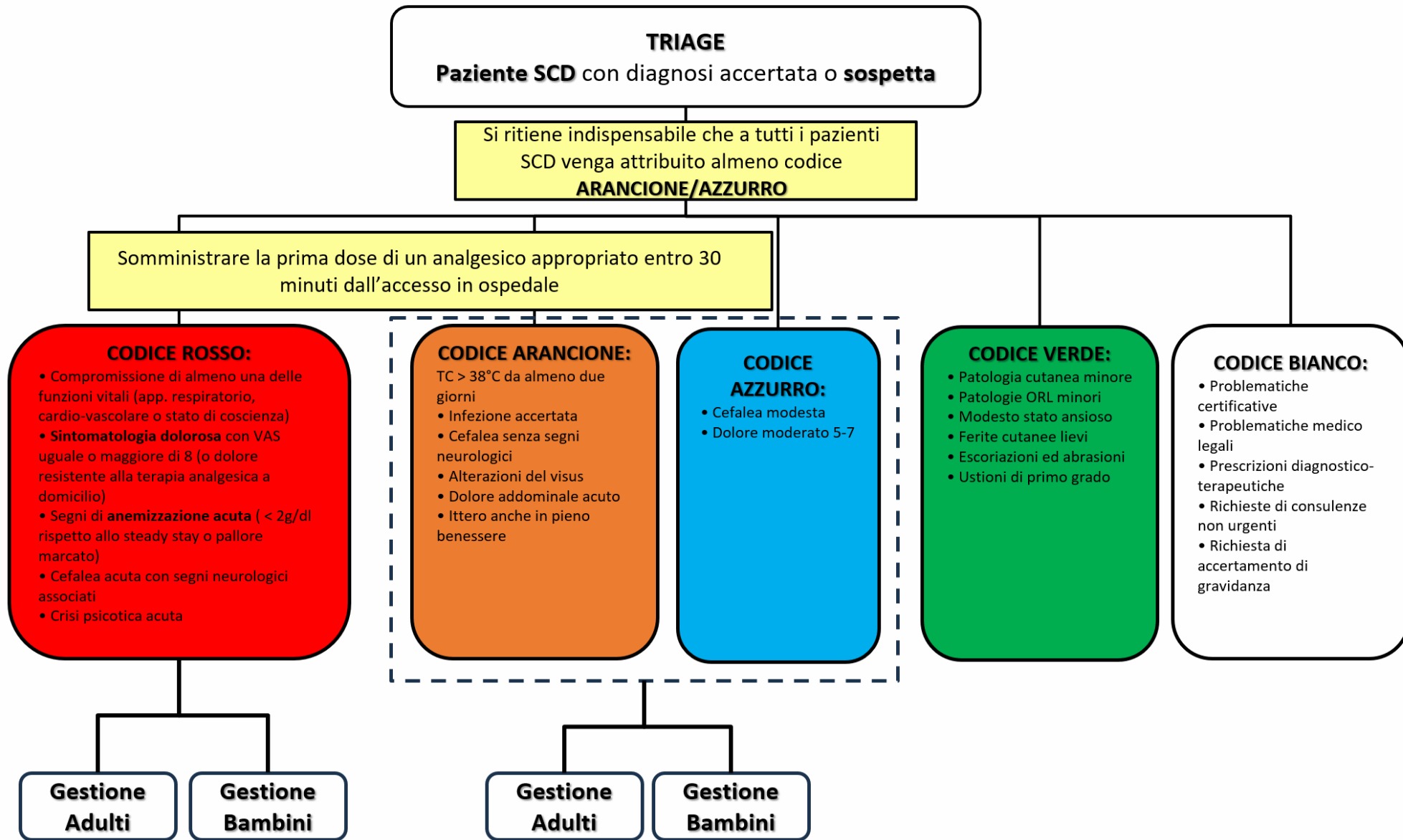
Differenze tra l'episodio in corso e i pregressi episodi

Presenza di febbre

Storia di pregresse trasfusioni

Valori basali di emoglobina

Accurato esame obiettivo



Scala delle espressioni facciali: (fig 1, allegato B) (età prescolare) con questa scala si chiede al bambino di individuare nelle diverse espressioni delle faccine quella che rappresenta il suo attuale livello di dolore.

Scala analogico-visiva (VAS): (fig.2, allegato B) (età scolare) serve per rappresentare in modo visivo l'intensità del dolore che il bambino percepisce. Si può utilizzare una scala graduata da 0 a 10.

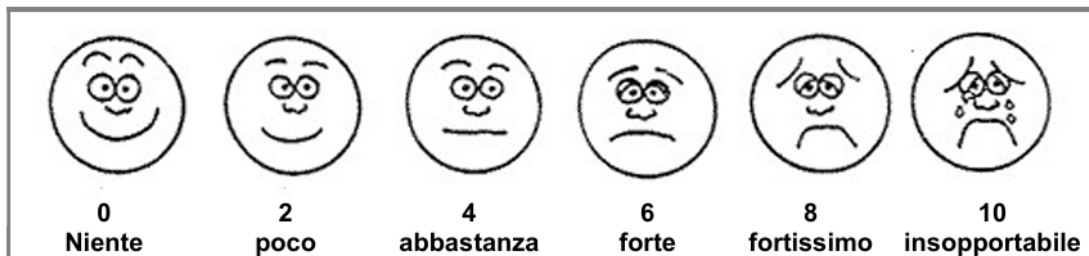


Figura 1. Scala delle espressioni facciali

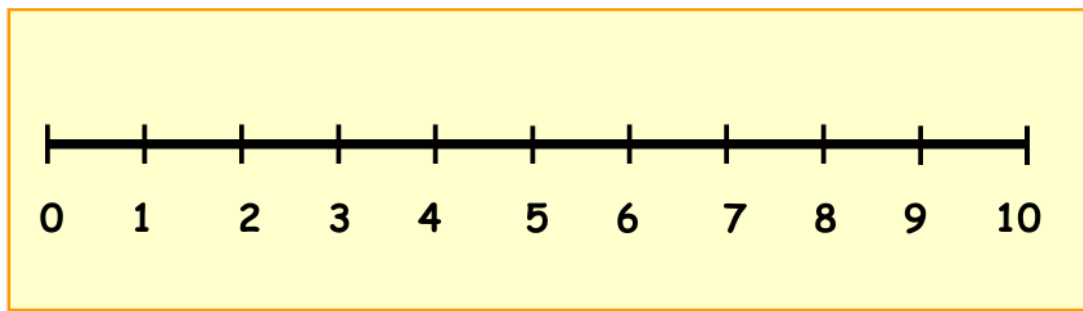


Figura 2. Scala analogica visiva (VAS)

Tabella II. CHEOPS. Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

	0	1	2	3
Pianto	-	non piange	geme o piange	urla
Viso	sorride	espressione neutra	smorfie	-
Espressione verbale	parla di altro senza lamentarsi	lamentoso o non parla	lamenta dolore	-
Corpo	-	posizione rilassata	cambia posizione, agitato, cerca di alzarsi, ortostatismo	-
Mani	-	non tocca la zona dolorosa	obbligato, allunga la mano o afferra la zona dolorosa, contenzione	-
Gambe	-	rilassate	si agita, si alza, si rannicchia, si inginocchia, contenzione	-

MISURARE IL DOLORE

Tabella III. Stratificazione dell'intensità del dolore

Intensità del dolore	Scala espressioni facciali	Scala VAS	Scala CHEOPS
Lieve	2	1-3	4-8
Lieve-moderato	4	4-5	9-10
Moderato-grave	6-10	6-10	11-13

Raccomandazioni

- ◆ **Il trattamento del dolore deve essere instaurato** quanto più rapidamente possibile, **entro 30 minuti**, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali **B**
- ◆ La scelta del farmaco/i da impiegare deve tenere conto dell'intensità del dolore (scala analgesica OMS, fig 1) **B**
- ◆ Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50% **C**
- ◆ La rivalutazione del dolore dovrebbe essere eseguita ogni 30 minuti fino alla sua scomparsa **B**
- ◆ I bambini devono **ricevere gli analgesici ad intervalli prefissati**, con dosi "di salvataggio" per il dolore intermittente e per il dolore che insorge nell'intervallo tra le dosi. L'intervallo tra le dosi va determinato in accordo con l'intensità del dolore e la durata dell'effetto analgesico del farmaco in questione.
- ◆ Il paracetamolo, l'ibuprofene, il ketorolac, la codeina e la morfina sono gli analgesici raccomandati per il dolore nei bambini
- ◆ La **morfina** può essere considerata come **farmaco sicuro** nel trattamento del dolore in pediatria **B**
- ◆ Nei pazienti che eseguono terapia con morfina **è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione** al fine di evitare la possibile seppur rara insorgenza di depressione respiratoria. **C**
- ◆ Se c'è indicazione all'uso di morfina e non si dispone di accesso venoso, si raccomanda di iniziare la somministrazione per os **B**
- ◆ E' importante, quando è necessario usare gli oppioidi forti, associare farmaci e/o provvedimenti utili nella prevenzione e/o trattamento degli effetti collaterali di questi farmaci (lassativi, antiistaminici, antiemetici...) **C**
- ◆ Non esiste evidenza sufficiente per suggerire l'uso degli steroidi in una crisi dolorosa. **C**
- ◆ Evitare la iperidratazione **C**

BOX. Schede farmaci

Paracetamolo: antipiretico e antidolorifico; non antinfiammatorio; 1° SCELTA

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, rettale, ev
- DOSE: OS 20 mg/Kg I dose e poi 15mg/Kg ogni 4 ore (dose massima 90 mg/Kg/die per 48 ore e poi 60 mg/Kg/die); Rettale 40 mg/Kg I° dose poi 30 mg/Kg ogni 6 ore; E.V.:10-15 mg/Kg ogni 6 ore
- AZIONE: latenza per os 15-20'; picco per os 30-120', rettale 60-120'; durata per os: 4-7 ore
- TOSSICITA': epatica (150mg/Kg/die) Trattamento dell'overdose con Acetilcisteina
- ELIMINAZIONE: epatica e renale

Ibuprofene: antipiretico, antidolorifico, modesto antiinfiammatorio

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 5-10 mg/kg per 3-4 volte/die
- AZIONE analgesica: latenza x os<30'; picco x os2 ore; durata x os: 4-6 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici

Codeina: preparazione galenica

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os;
- DOSE: 0,5-1mg/kg per 4-6 volte/die
- AZIONE: latenza 30'; durata 4-8 ore
- EFFETTI COLLATERALI: sonnolenza e prolungato transito gastroenterico
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

Paracetamolo + codeina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 0,5-1 mg/kg di codeina ogni 6 ore.
- NB: si devono usare dosi maggiori rispetto a quanto indicato nel foglio illustrativo del prodotto
- EFFETTI COLLATERALI: Grave anemia emolitica (per lapresenza di paracetamolo). Grave insufficienza epatocellulare. Insufficienza respiratoria.
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

Ketorolac:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev;
- DOSE e.v.: raccomandata: 0,5 mg/Kg ogni 4-6 ore; massimo: 1 mg/Kg/dose ogni 4-6 ore oppure infusione continua 0,17 mg/Kg/h, durata massima raccomandata di trattamento: 48 ore
- AZIONE: latenza per os<60', ev<1'; picco os/ev 1-3 ore; durata os/ev: 3-7 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici
- POTENZA > DI TUTTI GLI ALTRI FANS

Tramadololo (oppioidi):

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, ev;
- DOSE: dose d'attacco 2-3mg/kg, poi 1-2mg/kg ogni 4-6 ore; infusione continua: 0,25/mg/kg/ora in eventuale associazione ad analgesico non oppioidi
- EFFETTI COLLATERALI: Minor effetto inibitorio sul respiro, maggior incidenza di convulsioni, uguale incidenza di nausea, vomito, stipsi e disforia rispetto ad altri oppioidi.

Tramadololo e Ketorolac possono essere somministrati insieme e anche miscelati nella stessa sacca per infusione continua.

Fentanyl intranasale:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: intranasale
- AZIONE: inizio azione 2-3 minuti; picco di azione 15-20 minuti; durata azione < 60 minuti
- DOSE: 1-2 mcg/kg; dose massima 0,1 mg.

Morfina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev, sc;

- AZIONE: latenza per os 4 ore, e.v. è di 30 minuti; picco os 30-60', ev 5-20'; durata os/ev: 4 ore;
- DOSE: **Bolo**: 100-200 mcg/Kg ev o sc; **Infusione continua**: partire da un minimo di 10-30 mcg/Kg/h per poi aumentare gradualmente; **Via orale**: 150-300 mcg/Kg (0,6 mg/Kg ogni 12 ore) per 4 volte/die;
- Utilizzabile anche in PCA (*Patient Controlled Analgesia*), ovvero una pompa per infusione continua con possibilità di autosomministrazione controllata di boli da parte del paziente.

Schema diluizione morfina

- Confezione: morfina cloridrato 1 fiala da 1ml = 10mg = 10.000 mcg (1mg = 1000mcg)
- Per ottenere 0,01 mg/Kg/ora portare 1 fiala da 1 ml a 50 ml
 - Si ottiene una diluizione in cui 1ml = (10 mg/50 ml) = 0,2 mg di morfina
 - 1ml: 0,2 mg = X : 0,01mg → X = 1/0,2 x 0,01=0,05 ml → 0,05ml=0,01 mg morfina
 - Infondere cominciando con 0,05 ml/Kg/ora
 - Moltiplicare per 2-3...6 per somministrare 0,02-0,03...0,06mg/Kg/h
 - es. un bambino di 10 Kg a cui vogliamo somministrare 0,01 mg/Kg/h farà 1 fiala portata a 50 ml in pompa siringa alla velocità di 0,5 ml/h (=0,05 ml/Kg/h moltiplicato 10 Kg), se voglio aumentare a 0,02 mg/Kg/h, portare la velocità a 1 ml/h (=0,5 moltiplicato 2), se vogliamo aumentare a 0,03 mg/Kg/h portare la velocità a 1,5 ml/h (=0,5 moltiplicato 3) e così via.

Dolore lieve:

- Paracetamolo (attenzione a concomitante epatopatia)
 - Ibuprofene (attenzione a concomitante nefropatia)
- A intervalli prefissati con eventuali dosi di salvataggio

Dolore lieve-moderato:

- FANS associati a paracetamolo, paracetamolo + codeina (>12 aa), oppioidi minori

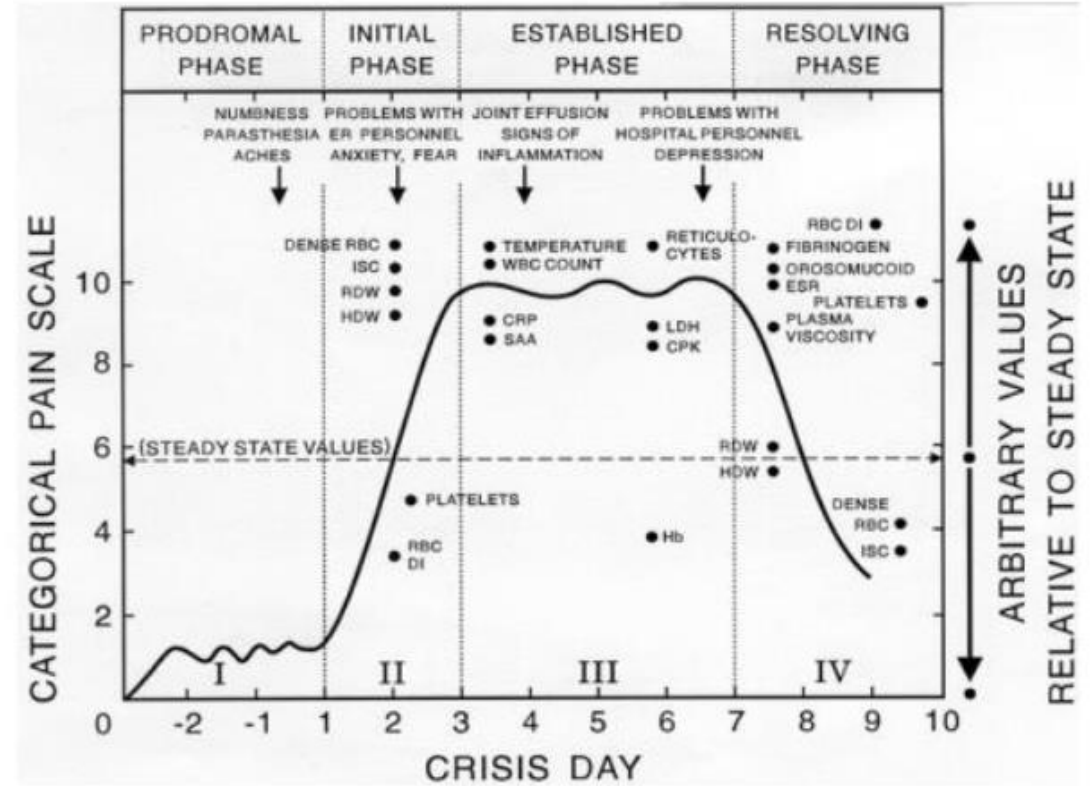
Dolore severo:

- Oppioidi forti: prima scelta **morfina**

NO EFFETTO TETTO
FARMACO SICURO



La dose giusta è quella adeguata a raggiungere il controllo del dolore



IMPORTANTE : Somministrare la prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in Ospedale, incluso il tempo di Triage

Idratazione di mantenimento (EVITARE L' IPERIDRATAZIONE)

KETOROLAC 0,17 mg/kg/h (durata massima raccomandata: 48 ore)

Oppure PARACETAMOLO* 7,5-15 mg/kg ev con intervallo tra una dose e l'altra di 4 h
e

TRAMADOLO 0,25 mg/kg/h in infusione continua

Rivalutazione dopo 30 minuti:

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Aggiungere

KETOROLAC 0,5-1 mg/kg ev ogni 6-8 ore (non superare le 72 ore) soprattutto nel dolore addominale

Oppure: PARACETAMOLO* 7,5-15 mg/kg ev intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h

Oppure: passare al trattamento del dolore come indicato per il dolore severo VAS 8-10

MONITORARE I PARAMETRI VITALI O I SEGNI DI SEDAZIONE PER EVITARE DEPRESSIONE RESPIRATORIA (ANCHE SE RARA)

Rivalutazione dopo un' ora :

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Associare MORFINA ev e KETOROLAC ev
Oppure MORFINA ev e PARACETAMOLO ev

*PARACETAMOLO: (< 10 kg: 7,5 mg/kg; > 10 kg ma < 33 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 2 g/die, > 33 kg ma < 50 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 3 g/die)

Fig. 4. Flow-chart dolore moderato-severo (VAS 5-7).

IMPORTANTE : Somministrare la prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in Ospedale, incluso il tempo di Triage

Idratazione di mantenimento (EVITARE L' IPERIDRATAZIONE)

Bolo ev di MORFINA : 100-200 mcg/kg ev in 5-10 minuti

Infusione continua di MORFINA : 10-30 mcg/kg/h con aumento graduale

Rivalutazione dopo 30 minuti:

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Aggiungere

KETOROLAC 0,5-1 mg/kg ev ogni 6-8 ore (non superare le 72 ore) soprattutto nel dolore addominale

Oppure: **PARACETAMOLO*** 7,5-15 mg/kg ev intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h

Oppure: aumentare i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose oraria

MONITORARE I PARAMETRI VITALI O I SEGNI DI SEDAZIONE PER EVITARE DEPRESSIONE RESPIRATORIA (ANCHE SE RARA)

Rivalutazione dopo un' ora :

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Associare MORFINA ev e KETOROLAC ev
Oppure MORFINA ev e PARACETAMOLO ev

*PARACETAMOLO: (< 10 kg: 7,5 mg/kg; > 10 kg ma < 33 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 2 g/die, > 33 kg ma < 50 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 3 g/die)

Fig. 4. Flow-chart dolore severo (VAS 8-10)

Possibili strategie per ridurre il tempo di inizio della analgesia

...in Pronto Soccorso , Fentanyl intranasale è stato somministrato in tempi inferiori rispetto a oppioidi ev (43 vs 75 min, $P = .02$). Il tempo medio di somministrazione di oppioide in ambulatorio del dolore è stato di 57 min...

...l'uso di Fentanyl intranasale riduce il tempo di somministrazione della prima dose di oppioide per via ev...

Fentanyl intranasale:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: intranasale
- AZIONE: inizio azione 2-3 minuti; picco di azione 15-20 minuti; durata azione < 60 minuti
- DOSE: 1-2 mcg/kg; dose massima 0,1 mg.

Paracetamolo: antipiretico e antidolorifico; non antinfiammatorio; 1° SCELTA

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, rettale, ev
- DOSE: OS 20 mg/Kg I dose e poi 15mg/Kg ogni 4 ore (dose massima 90 mg/Kg/die per 48 ore e poi 60 mg/Kg/die); Rettale 40 mg/Kg 1° dose poi 30 mg/Kg ogni 6 ore; E.V.:10-15 mg/Kg ogni 6 ore
- AZIONE: latenza per os 15-20'; picco per os 30-120', rettale 60-120'; durata per os: 4-7 ore
- TOSSICITA': epatica (150mg/Kg/die) Trattamento dell'overdose con Acetilcisteina
- ELIMINAZIONE: epatica e renale

Ibuprofene: antipiretico, antidolorifico, modesto antiinfiammatorio

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 5-10 mg/kg per 3-4 volte/die
- AZIONE analgesica: latenza x os<30'; picco x os2 ore; durata x os: 4-6 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici

Codeina: preparazione galenica

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os;
- DOSE: 0,5-1mg/kg per 4-6 volte/die
- AZIONE: latenza 30'; durata 4-8 ore
- EFFETTI COLLATERALI: sonnolenza e prolungato transito gastroenterico
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

Paracetamolo + codeina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 0,5-1 mg/kg di codeina ogni 6 ore.
- NB: si devono usare dosi maggiori rispetto a quanto indicato nel foglio illustrativo del prodotto
- EFFETTI COLLATERALI: Grave anemia emolitica (per lapresenza di paracetamolo). Grave insufficienza epatocellulare. Insufficienza respiratoria.
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

Ketorolac:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev;
- DOSE e.v.: raccomandata: 0,5 mg/Kg ogni 4-6 ore; massimo: 1 mg/Kg/dose ogni 4-6 ore oppure infusione continua 0,17 mg/Kg/h, durata massima raccomandata di trattamento: 48 ore
- AZIONE: latenza per os<60', ev<1'; picco os/ev 1-3 ore; durata os/ev: 3-7 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici
- **POTENZA > DI TUTTI GLI ALTRI FANS**

Tramadolo (oppioide):

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, ev;
- DOSE: dose d'attacco 2-3mg/kg, poi 1-2mg/kg ogni 4-6 ore); infusione continua: 0,25/mg/kg/ora in eventuale associazione ad analgesico non oppioide
- EFFETTI COLLATERALI: Minor effetto inibitorio sul respiro, maggior incidenza di convulsioni, uguale incidenza di nausea, vomito, stipsi e disforia rispetto ad altri oppioidi.

Tramadolo e Ketorolac possono essere somministrati insieme e anche miscelati nella stessa sacca per infusione continua.

Fentanyl intranasale:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: intranasale
- AZIONE: inizio azione 2-3 minuti; picco di azione 15-20 minuti; durata azione < 60 minuti
- DOSE: 1-2 mcg/kg; dose massima 0,1 mg.

Morfina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev, sc;

- ◆ **Il trattamento del dolore deve essere instaurato** quanto più rapidamente possibile, **entro 30 minuti**, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali **B**
- ◆ La scelta del farmaco/i da impiegare deve tenere conto dell'intensità del dolore (scala analgesica OMS, fig 1) **B**
- ◆ Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50% **C**
- ◆ La rivalutazione del dolore dovrebbe essere eseguita ogni 30 minuti fino alla sua scomparsa **B**
- ◆ I bambini devono **ricevere gli analgesici ad intervalli prefissati**, con dosi "di salvataggio" per il dolore intermittente e per il dolore che insorge nell'intervallo tra le dosi. L'intervallo tra le dosi va determinato in accordo con l'intensità del dolore e la durata dell'effetto analgesico del farmaco in questione.
- ◆ Il paracetamolo, l'ibuprofene, il ketoralac, la codeina e la morfina sono gli analgesici raccomandati per il dolore nei bambini
- ◆ La **morfina** può essere considerata come **farmaco sicuro** nel trattamento del dolore in pediatria **B**
- ◆ Nei pazienti che eseguono terapia con morfina **è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione** al fine di evitare la possibile seppur rara insorgenza di depressione respiratoria. **C**
- ◆ Se c'è indicazione all'uso di morfina e non si dispone di accesso venoso, si raccomanda di iniziare la somministrazione per os **B**
- ◆ E' importante, quando è necessario usare gli oppioidi forti, associare farmaci e/o provvedimenti utili nella prevenzione e/o trattamento degli effetti collaterali di questi farmaci (lassativi, antiistaminici, antiemetici...) **C**
- ◆ Non esiste evidenza sufficiente per suggerire l'uso degli steroidi in una crisi dolorosa. **C**
- ◆ Evitare la iperidratazione **C**

Increasing ketamine administration in children's hospitals for youth with sickle cell disease

Ashley M. Jenkins,^{1,2} Erin Hendry,³ Alexandra Power-Hays,^{4,5} Marin Valentino,⁶ Matthew Hall,⁷ Kathryn E. Kyler,^{8,9} James W. Antoon,¹⁰ Sonya Tang Girdwood,^{5,11} Jennifer L. Goldman,^{9,12} Armand N. Morel,¹³ Timothy J. Savage,¹⁴⁻¹⁶ Lucas E. Orth,¹⁷ and Natasha M. Archer^{18,19}

Downloaded from |

*La ketamina, un antagonista del recettore N-metil- D- aspartato, ha dimostrato una crescente efficacia nella gestione del dolore, bloccando lo sviluppo della tolleranza agli oppioidi e riducendo l'iperalgia indotta dagli oppioidi. Nel 2020 , l'American Society of Hematology ha formulato una raccomandazione condizionata per l'infusione analgesica (subanestetica) di ketamina a dosi comprese tra **0,1 e 0,3 mg/kg all'ora, con un massimo di 1 mg/kg all'ora**, come trattamento aggiuntivo per il dolore refrattario agli oppioidi sia negli adulti che nei bambini con anemia falciforme ricoverati per una crisi dolorosa acuta*

REVIEW

Open Access



Guidelines for the management of emergencies and critical illness in pediatric and adult patients with sickle cell disease

Initial Pain Management of a Vaso-Occlusive Crisis in Adults with Sickle Cell Disease

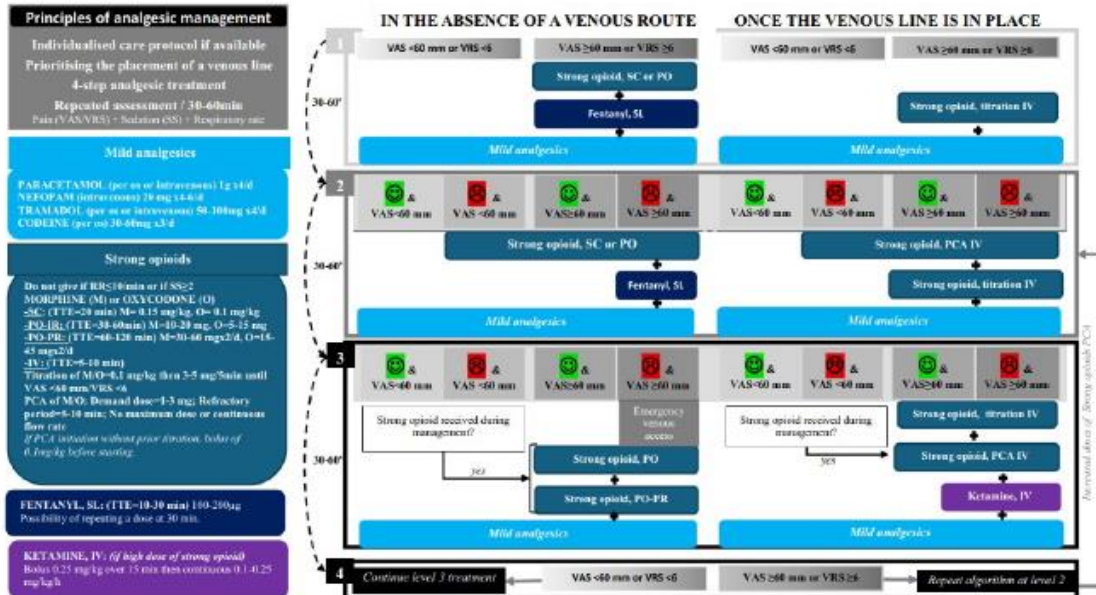


Fig. 1 Initial pain management of a vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. PCA patient controlled analgesia, VAS visual analog scale, VRS verbal rating scale, RR respiratory rate, SS sedation scale, 1 drowsy patient, easily awakened, 2 very drowsy, awakened by verbal stimulation, 3 very drowsy, awakened by tactile stimulation, SL sublingual, SC sublingual, PO per os, IV intravenous, IR immediate release, PR prolonged release, TTE time to effect, green smiley improvement, red smiley no improvement

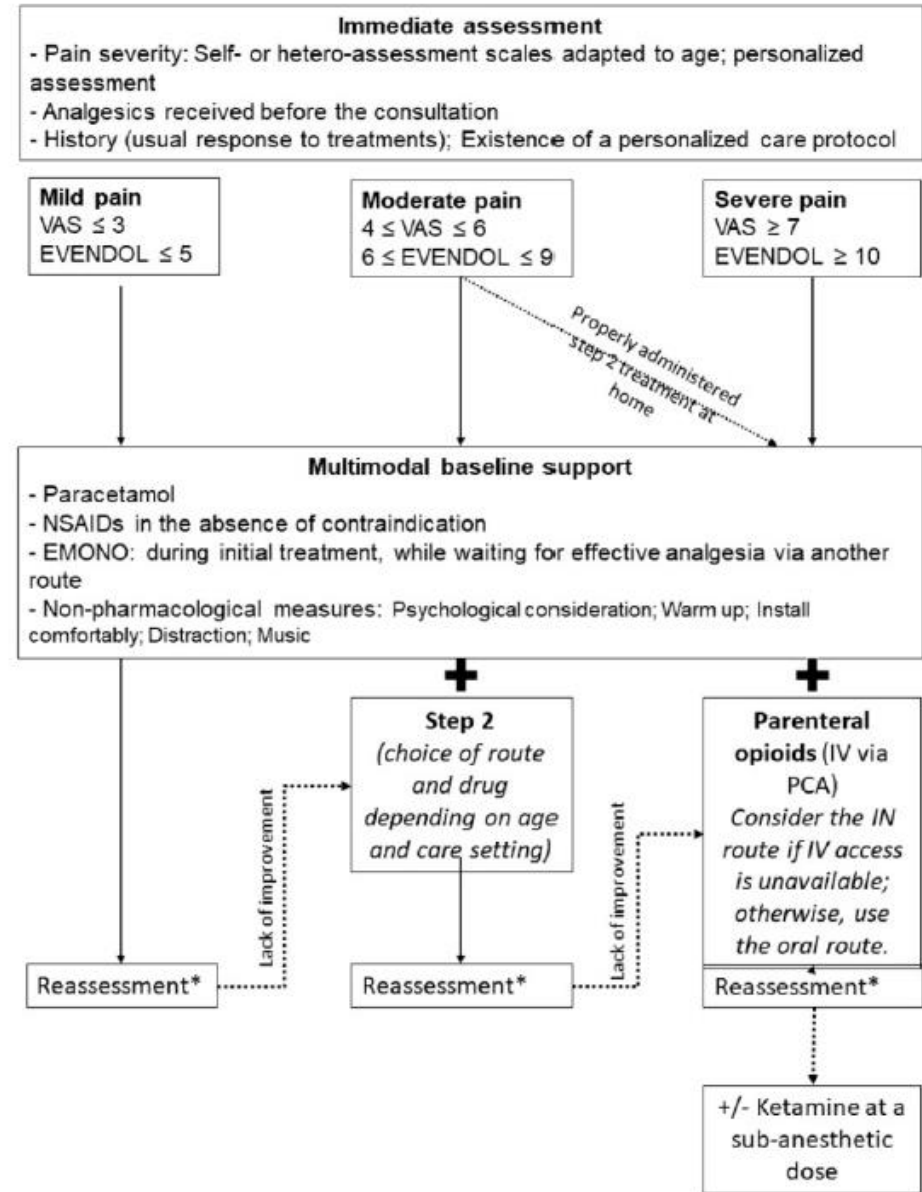


Fig. 2 Initial pain management of a vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease. VAS visual analog scale, EMONO equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide, NSAID non steroidal anti-inflammatory, EVENDOL évaluation enfant douleur, PCA patient controlled analgesia, IV intravenous, IN intranasal, PO per os, *every 30–60 min (personalized and based on age)

Initial Pain Management of a Vaso-Occlusive Crisis in Adults with Sickle Cell Disease

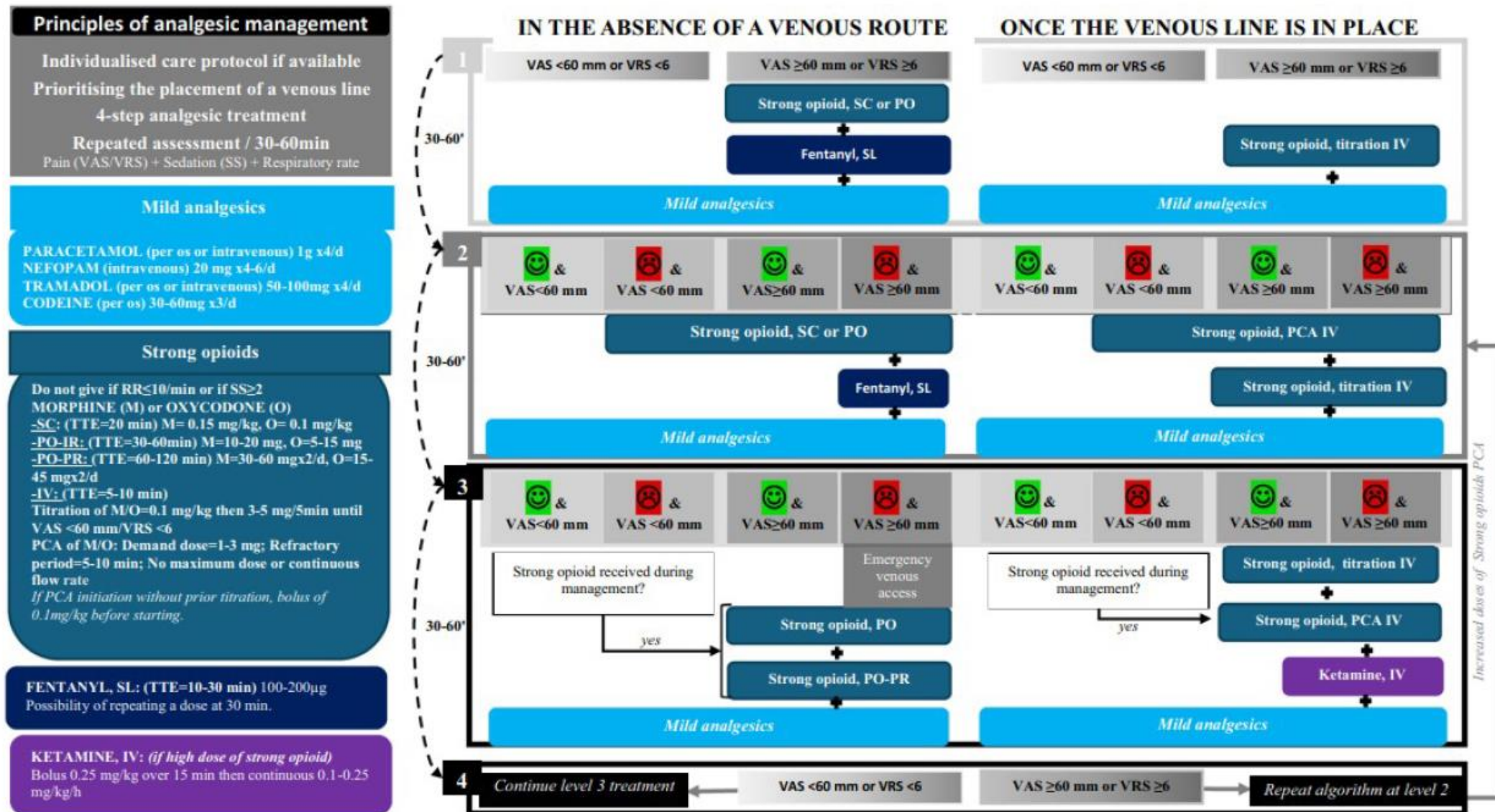


Fig. 1 Initial pain management of a vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. PCA patient controlled analgesia, VAS visual analog scale, VRS verbal rating scale, RR respiratory rate; SS sedation scale, 1 drowsy patient, easily awakened, 2 very drowsy, awakened by verbal stimulation, 3 very drowsy, awakened by tactile stimulation, SL sublingual, SC subcutaneous, PO per os, IV intravenous, IR immediate release, PR prolonged release, TTE time to effect, green smiley improvement, red smiley no improvement

Indagini diagnostiche

- **Emocromo con formula**
- In presenza di clinica grave (sequestro polmonare, stroke), **dosaggio HbS** che risulta importante per valutare se c'è necessità di EEX o di semplice trasfusione
- **Funzionalità renale ed epatica**
- Indici di emolisi (**bilirubina, LDH**)
- **Emocoltura**, se il paziente è febbrile (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)



- **Rx torace** se è presente dolore toracico o sintomi respiratori
- **TC (eventuale RM) encefalo** se è presente cefalea intensa o sintomi neurologici
- **Eco addome** se è presente dolore addominale intenso.



REVIEW

Open Access



Guidelines for the management of emergencies and critical illness in pediatric and adult patients with sickle cell disease

Armand Mekontso Dessap^{1,2*†} , Stephane Dauger^{3,4†}, Mehdi Khellaf⁵, Maite Agbakou⁶, Sophie Agut⁷, François Angoulvant⁸, Jean-Benoît Arlet^{9,10}, Cécile Aubron¹¹, Florent Baudin¹², Florence Boissier¹³, Nicolas Bounaud¹⁴, Pierre Catoire¹⁵, Jérôme Cecchini¹⁶, Djamil Chaiba¹⁷, Anthony Chauvin¹⁸, Richard Chocron¹⁹, Benedicte Douay²⁰, Delphine Douillet²¹, Narcisse Elenga²², Olivier Flechelle²³, Ségolène Gendreau^{1,2}, Sybille Goddet²⁴, Jeremy Guenezan²⁵, Anoosha Habibi^{26,27}, Claire Heilbronner²⁸, Bérengère Koehl²⁹, Pierrick Le Borgne³⁰, Philippe Le Conte³¹, Annick Legras³², Michael Levy³³, Bernard Maitre³⁴, Mathieu Oberlin³⁵, Mehdi Oualha³⁶, Nicolas Peschanski³⁷, France Pirenne³⁸, Corinne Pondarre^{39,40}, Jérôme Rambaud⁴¹, Keyvan Razazi^{1,2}, Geoffroy Rousseau⁴², Aurélie Schirmann⁴³, Isabelle Thuret⁴⁴, Ruddy Valentino⁴⁵, Guillaume Voiriot⁴⁶, Barbara Villoing⁴⁷, Marion Grimaud²⁷ and Sandrine Jean⁴⁸

Gli esperti suggeriscono di valutare il ricovero in terapia intensiva per i bambini con anemia falciforme in caso di crisi dolorosa incontrollata, anemia acuta mal tollerata, evento neurologico acuto, distress respiratorio ipossiémico o qualsiasi insufficienza d'organo acuta.

Gli esperti raccomandano di consultare un centro di riferimento per un parere specialistico o di organizzare un trasferimento per i pazienti adulti e pediatrici con gravi complicanze acute dell'anemia falciforme o per coloro che sono a rischio di rapido peggioramento.

- Qualsiasi insufficienza d'organo acuta che richieda il ricovero in terapia intensiva o in unità di alta dipendenza;

- ACS, soprattutto se richiede supporto respiratorio (ossigenoterapia ad alto flusso, CPAP, ventilazione non invasiva o invasiva) o se associata a ipertensione polmonare (velocità del getto di rigurgito tricuspideale > 3 m/s o cuore polmonare acuto);

- Anemia acuta ad alto rischio, sospetto o conferma di reazione emolitica trasfusionale ritardata (DHTR);

- Ictus (emorragico o ischemico);

- Grave crisi vaso-occlusive epatica, sequestro o colestasi (con encefalopatia, tempo di protrombina < 50% o bilirubina totale > 15 mg/dL o 250 micromol/L);

- Necrosi midollare estesa, suggerita da una grave crisi vaso-occlusiva, potenzialmente con segni neurologici, una significativa diminuzione dell'emoglobina e delle piastrine (tipicamente < 100 G/L) e un marcato aumento della lattico-deidrogenasi (tipicamente > 2000 UI/L);

- Grave crisi vaso-occlusive epatica, sequestro o colestasi (con encefalopatia, tempo di protrombina < 50% o bilirubina totale > 15 mg/dL o 250 micromol/L);

- Necrosi midollare estesa, suggerita da una grave crisi vaso-occlusiva, potenzialmente con segni neurologici, una significativa diminuzione dell'emoglobina e delle piastrine (tipicamente < 100 G/L) e un marcato aumento della lattico-deidrogenasi (tipicamente > 2000 UI/L);

- Sequestro splenico (generalmente suggerito da un aumento doloroso delle dimensioni della milza e da una diminuzione di oltre 2 g/dL della concentrazione di emoglobina);

- Complicanza acuta in un paziente sottoposto a trapianto (rene, fegato, cuore);

- Complicazione acuta in una donna in gravidanza;

- Sepsi o shock settico; meningite nei bambini;

- Priapismo acuto;

- Complicazione acuta che richiede intervento chirurgico;

- Sordità o cecità improvvisa

CASO 1

- Maschio 4 anni. Ricoverato, in trattamento. Dopo due giorni dal ricovero SatO₂ 91%

ACUTE CHEST SYNDROME (ACS)

Nuovo infiltrato polmonare all' Rx torace

Associato a una delle seguenti condizioni:

- Febbre
- Sintomi respiratori
- Dolore toracico
- Desaturazione

Seconda causa di ospedalizzazione in SCD

Causa del 25 % di mortalità in questi pazienti

Ricorrenza dell' 80 %

Bambini/adolescenti > adulti



Nella presentazione classica (50% circa dei casi) l' ACS si sviluppa in pazienti ospedalizzati, dopo una **media di circa 2.5 giorni dall' ingresso.**

La VOC precede l' ACS nell' 80% dei casi

La **sintomatologia clinica** è variabile

La febbre può essere o meno presente, associata a:

- Dolore toracico
- Tosse
- Difficoltà respiratoria
- Ipossia



RX talora negativa all'inizio

**Ripetere dopo 24 ore se
sintomatologia respiratoria**

**Addensamenti soprattutto a lobi
superiori o medi**



0 h



72 h

Acute Chest Syndrome

- **seconda causa di ricovero per pazienti con SCD**
- **una delle principali cause di mortalità**

Acute chest syndrome definition

Vichinsky et al ⁴	A new pulmonary infiltrate involving at least one complete lung segment that is consistent with the presence of alveolar consolidation, but excluding atelectasis Chest pain, tachypnoea, wheezing, or cough Temperature higher than 38.5°C
Vichinsky et al ⁵ ; Castro et al ⁶	A new pulmonary infiltrate on chest radiograph
Charache et al ⁷	Chest pain, increased leucocytosis Fever Pulmonary infiltrate

Lancet 2016; 387: 2545–53

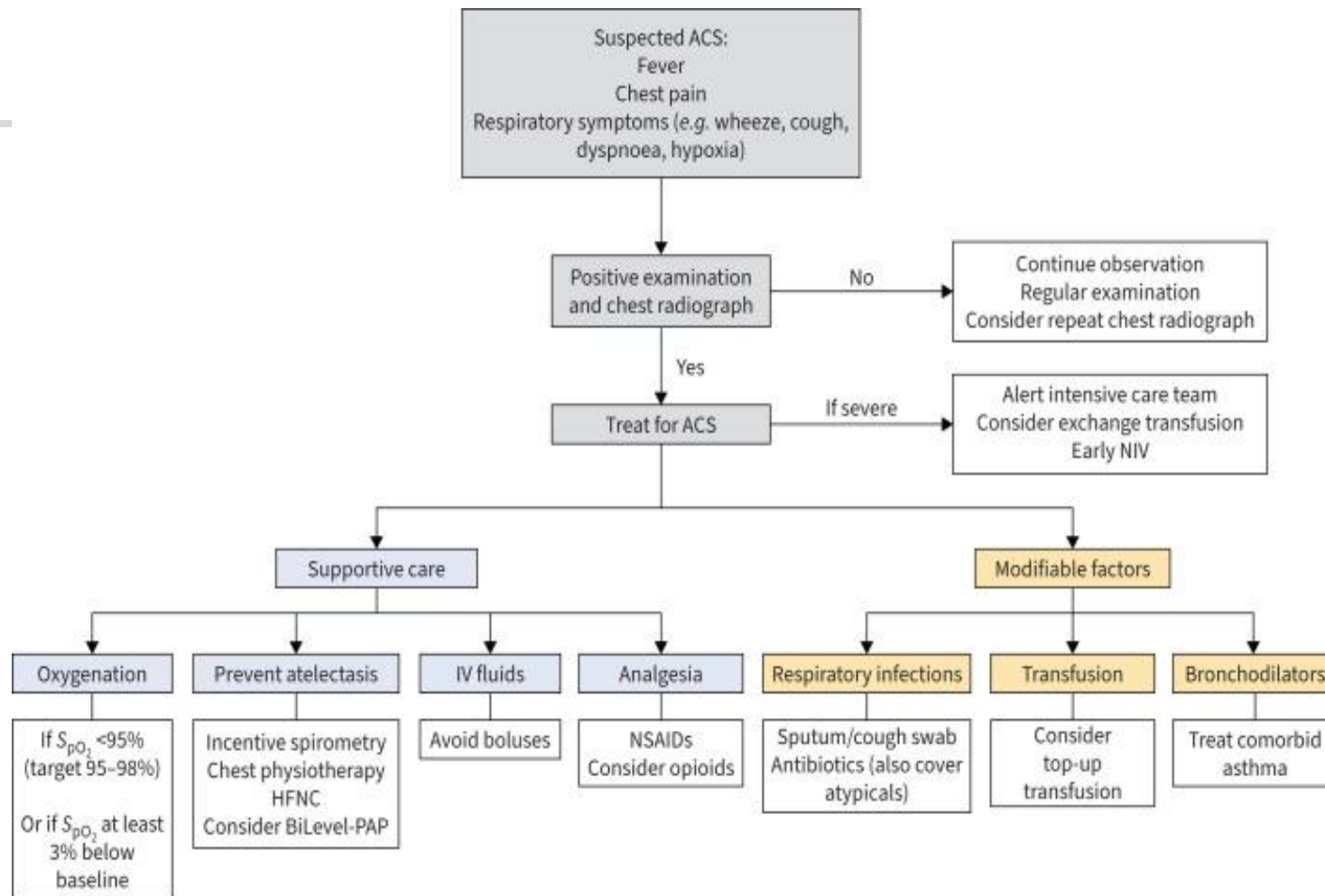
Nelle ultime linee guida NIH 2014, gli americani segnalano che bisognerebbe di fatto considerare ACS ogni polmonite

Tabella I. Fattori Eziopatogenetici

Causa	Età
Infezioni	Bambini
Vasocclusione Polmonare o Ischemia/infarto	Adulti
Embolia Grassosa	Adulti
Formazione di trombi/disfunzione endoteliale	Adulti
Edema polmonare (iperidratazione, oppioidi, danno vascolare polmonare)	Bambini/Adulti
Ipoventilazione/atelettasie e ipomobilità (per crisi dolorose o infarti costali; oppioidi)	Bambini/Adulti
Broncocostrizione/Asma	Bambini/Adulti

(adattato da Quinn et al, 1999)

Nei bambini al di sotto dei quattro anni
le infezioni respiratorie con febbre sono predominanti
(*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, VRS,
Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*)



Respiratory management of acute chest syndrome in children with sickle cell disease

TRATTAMENTO

1. Ossigeno:

mantenere $SaO_2\% > 95\%$, o entro 3% dal valore baseline

monitorare i parametri vitali almeno ogni 4 ore

riconoscere precocemente un' aumento del fabbisogno di O_2

*La saturazione di ossigeno andrebbe mantenuta attorno al **96-98%**, anche se alcuni studi suggeriscono la necessità di somministrare O_2 solo in caso di alterazione della PO_2 all'emogasanalisi e non di riduzione della saturazione di O_2 alla misurazione transcutanea. E' importante comunque valutare riduzioni della $SatO_2$ rispetto ai valori dello steady state. Anche nei pazienti con livelli bassi allo steady state, la $SatO_2$ va mantenuta a livelli più elevati.*

TRATTAMENTO

2. Idratazione:

spesso il paziente non è in grado di assumere liquidi per os
idratare dopo adeguata valutazione cardio-vascolare
evitare sovraccarico di fluidi e rischio di edema polmonare acuto
se possibile tenere bilancio entrate-uscite

***..However, there are no randomized controlled trials that have assessed the safety and efficacy of different routes, types or quantities of fluid.** This systematic review identifies the need for a multicentre randomized controlled trial assessing the efficacy and possible adverse effects of different routes, types and quantities of fluid administered to people with sickle cell disease during acute painful episodes...*

Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease

Uduak Okomo, Martin M Meremikwu . 2010 The Cochrane Collaboration

TRATTAMENTO

3. Terapia del dolore

Trattare dolore secondo scala WHO

Evitare l'ipersedazione e l'ipoventilazione alveolare da oppioidi

Monitorare il paziente per identificare eccessiva sedazione

4. Spirometria incentivata/ fisioterapia:

molto utile nei bambini-giovani adulti

pochi studi negli adulti comunque utile soprattutto per evitare

ACS post-intervento



TRASFUSIONE / ERITROCITOAFERESI

Non vi sono studi controllati randomizzati sull'efficacia della trasfusione

La **trasfusione di eritrociti può rappresentare un trattamento salvavita** portando a rapida risoluzione dell'ipossia, dell'impegno respiratorio sia dal punto di vista clinico che radiografico

L'**eritrocitoaferesi** ha il vantaggio di ridurre il numero di globuli rossi a falce, di evitare altri eventi vaso-occlusivi e ridurre il rischio di emolisi senza aumentare la viscosità ematica

Indicazioni all'eritrocitoaferesi:

- Condizioni cliniche scadute/ quadro clinico grave
- Rapido deterioramento nonostante la trasfusione
- Concentrazione di Hb > 9 g/dl

Non esiste un valore di HbS ottimale post-trasfusione o eritrocitoaferesi

- **Accettabile valore < 30-40%**
- **Le decisioni devono essere guidate dalla risposta clinica del paziente**

- ◆ **L'ACS è una manifestazione grave** e pertanto il paziente va ricoverato **C**
- ◆ L'inquadramento diagnostico iniziale e il monitoraggio raccomandati sono quelli riportati nelle tab III e IV **C**
- ◆ I provvedimenti terapeutici utili sono: somministrazione di O₂, idratazione, analgesia, trasfusione precoce, broncodilatatori (soprattutto se è presente wheezing); eritrocitaferesi precoce se presenti criteri di gravità **C**
- ◆ **La terapia antibiotica è sempre indicata.** E' preferibile come prima scelta l'associazione antibiotico ad ampio spettro+ Macrolide, valutando l'opportunità di aggiungere un antibiotico anti stafilococcico e anti influenzale **C**
- ◆ L'uso della **"incentive spirometry"** è indicato nel trattamento dell'ACS. E' altresì efficace per prevenire l'insorgenza dell'ACS in tutte le condizioni in cui la mobilità toracica sia ridotta (crisi dolorose toraciche, immobilizzazione a letto etc) **A**
- ◆ Occorre prevedere un tempestivo trasferimento in Terapia Intensiva a causa di improvviso peggioramento del quadro clinico **C**
- ◆ L'uso dell'ossido nitrico è ancora sperimentale **C**
- ◆ **L'uso dell'idrossiurea è indicato nella prevenzione dell'ACS** **A**

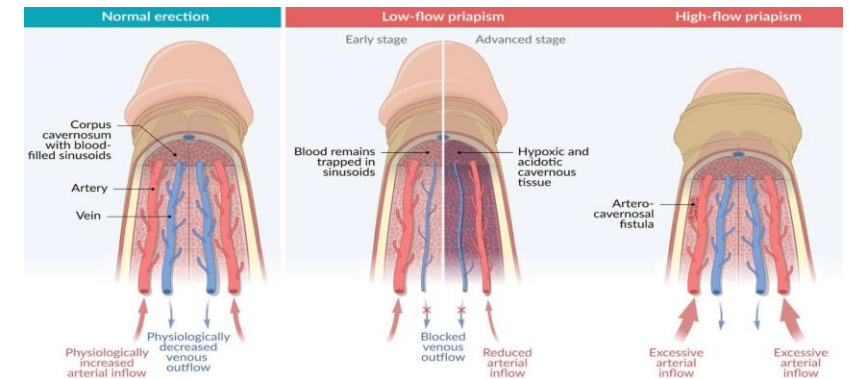
CASO 2

- Maschio 6 anni, entra ore 08 in PS per erezione dolorosa

Priapismo

Il priapismo della SCD è un priapismo ischemico a basso flusso o veno-occlusivo, dovuto a falcizzazione delle emazie nei corpi cavernosi, favorito dalla relativa acidità dei corpi cavernosi durante l'erezione o l'ipoventilazione del sonno notturno, o da modesti traumi con i rapporti sessuali o la masturbazione. Può associarsi a VOC e infezioni.

In genere nei pazienti più giovani il priapismo è limitato ai corpi cavernosi (priapismo bicorporale), mentre negli adulti sono interessati anche i corpi spongiosi (priapismo tricorporale), con tendenza ad avere episodi più prolungati ed una probabilità superiore al 50% di diventare impotenti (Sharpsteen et al, 1993).



- **Singoli episodi di priapismo** di durata media intorno a 2 ore (alcuni si risolvono anche dopo 30 minuti)
- **Priapismo acuto protratto**, di durata superiore a 3 ore, con dolore medio-grave, e ritenzione urinaria di entità tale da richiedere il cateterismo; dopo circa 6 ore compaiono ischemia ed acidosi.
- **Priapismo "a singhiozzo"**, stuttering priapism con episodi che durano da pochi minuti ad alcune ore, che possono ripresentarsi per mesi a distanza di pochi giorni, prima di interrompersi bruscamente o trasformarsi in un priapismo prolungato, nel 28% dei casi (Emond et al, 1980). In altri casi gli episodi si presentano nel corso degli anni senza fasi di riacutizzazione.
- **Priapismo cronico**, un indurimento indolente che può persistere per anni, talvolta associato a riacutizzazioni dolorose

E' riportato in tutti i gruppi di età, ma di solito esordisce tra i 5 e i 35 anni, con due picchi di incidenza a 5-10 anni e a 20-50 anni (Lue 1988). Circa la metà dei pazienti presenta episodi ricorrenti, da 2 a 50 o più.

Priapismo

- scopo del trattamento: minimizzare il dolore, prevenire l'impotenza
- terapia a domicilio: minzione, analgesici, moderato esercizio, eiaculazione, bagno o doccia calda, borsa acqua calda, impacchi.
- accesso in Pronto Soccorso: CODICE ARANCIONE (o Giallo)
- risoluzione entro 4 ore
- no studi clinici controllati
- idratazione, alcalinizzazione, ossigenoterapia =
FORSE UTILI NON RISOLUTIVE

Priapismo

Nei casi protatti (< 6 ore):

- **beta adrenergici (fenilefrina no in Italia. Etilefrina?)**
- **vasodilatatori: idralazina (rilasciamento corpi cavernosi)**
- **ansiolitici: benzodiazepine**

Nei casi protatti (> 6 ore):

- **EEX**
- **irrigazione dei corpi cavernosi con adrenalina**

Priapismo

Iniezione di adrenalina nei corpi cavernosi e aspirazione

L'iniezione di adrenalina nei corpi cavernosi fu utilizzata per la prima volta nel 1988 in un paziente con schizofrenia e priapismo (Sayer et al, 1988). Successivi studi hanno confermato l'efficacia dell'aspirazione di sangue dai corpi cavernosi con irrigazione con adrenalina 1:1000.000, senza effetti collaterali (Molina et al, 1989; Mantadakis et al, 2000). La sola aspirazione si è dimostrata ugualmente efficace in un piccolo numero di casi (Boyle et al, 1990).

L'*American Urologic Association* raccomanda l'uso della fenilefrina (che però non è in commercio in Italia) come simpaticomimetico per iniezione intracavernosa nel priapismo ischemico che persiste dopo aspirazione e irrigazione e nel priapismo a singhiozzo che non risponde al trattamento sistemico (AU 2010).

Negli adulti è stata utilizzata anche l'etilefrina, alla dose di 6 mg non diluita nella parte laterale di ciascun corpo cavernoso (Virag et al, 1996).

EEX

L'eritrocitoferesi (EEX) si è dimostrata efficace nel risolvere il priapismo entro poche ore in alcuni casi, (Rifkind et al, 1979; Walker et al, 1983) ma non in tutti (McCarthy et al, 2000). Sono state utilizzate anche trasfusioni singole, anche se la loro efficacia non è dimostrata (Seeler 1971; Seeler 1973). Una metanalisi degli studi pubblicati non mostra alcun vantaggio nelle trasfusioni (Merritt et al, 2006) che per di più possono ritardare il ricorso ad altre misure più efficaci (Mantadakis et al, 1999). Ciononostante sono comunque incluse da molte linee guida nel trattamento del priapismo (Sickle Cell Disease Care Consortium: EEX per portare Hb a 10 g/dl o HbS <30%, oppure trasfusione semplice se Hb <6-7 g/dl da considerare fortemente in caso di mancata detumescenza dopo 12 ore) (vedi cap. 22).

Priapismo

- Far intervenire l'urologo
- Preparare la parte laterale del pene con iodio-povidone, ed infiltrare sottocute circa 0,5 ml di lidocaina 1% nella superficie laterale, poi più profondamente nella tunica albuginea.
- Inserire un ago 23 gauge nei corpi cavernosi, ed aspirare quanto più sangue possibile in una siringa da 10 ml attraverso un tre vie. Inviare il campione in laboratorio per la determinazione di pO₂, pCO₂, e pH
- Inserire nel tre vie un'altra siringa da 10 ml contenente una soluzione diluita di adrenalina. L'adrenalina va preparata diluendo 1 ml della soluzione 1:1000 in 1000 ml di soluzione fisiologica, ottenendo una soluzione 1:1000.000
- I corpi cavernosi sono irrigati con una quantità fino a 10 ml, mentre altro sangue viene aspirato con l'altra siringa, fino a detumescenza.
- L'ago va rimosso e va applicata una forte pressione per 5 minuti (cronometrati) per impedire la formazione di un ematoma.
- Può essere necessario ripetere cicli di aspirazione ed irrigazione ogni 5 minuti anche per un'ora, prima di dichiarare fallita la procedura.
- Ricordare che il pene può essere molto edematoso, ma l'obiettivo finale della procedura è di far sparire la rigidità, e ridurre la tumefazione a meno del 50%.

CASO 3

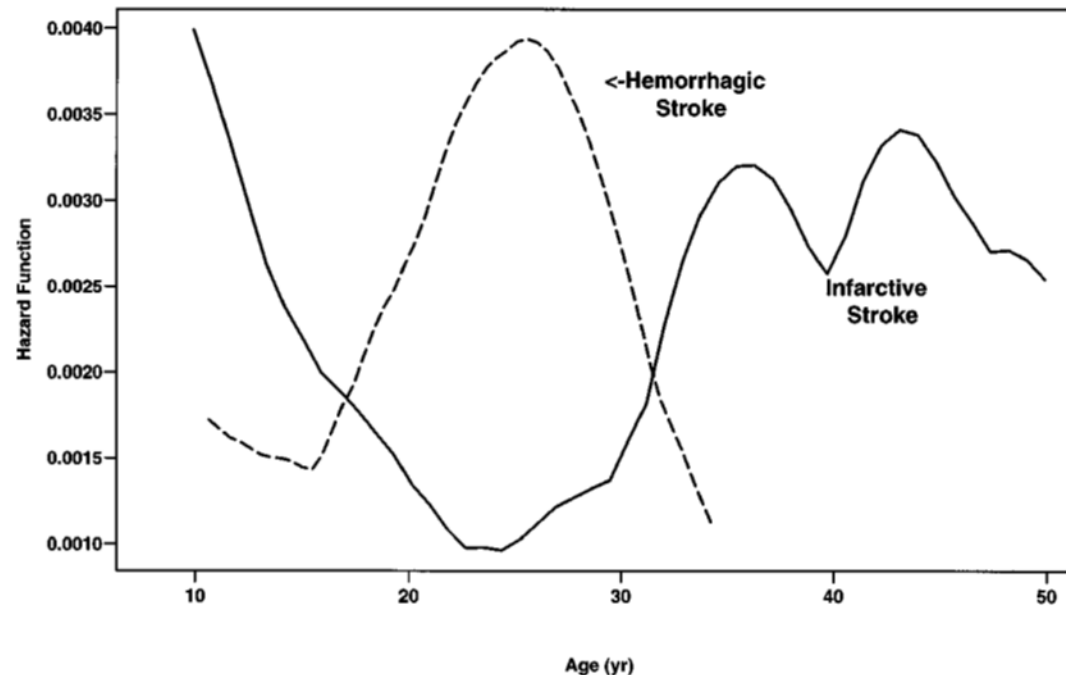
- Femmina 12 anni, entra ore 10 in PS per cefalea

Stroke in SCD: frequenza e fattori di rischio

Rischio **250 volte** maggiore nei bambini HbSS

Ricorrenza del 50% nei primi 2 anni

- HbSS>HbSC
- TIA
- ACS
- ↓Hb
- Sat. O₂< 96%
- ↑ PAS
- ↑ GB



Maggiore coinvolgimento del circolo anteriore: **aree di confine**

Incidenza dell'1,02% /anno tra i 2 e 5 anni di età.

Prevalenza: 11% a 20 anni

24% a 45 anni

(CSSCD, Ohene-Frempong et al, 1998)

Complicanze Neurologiche

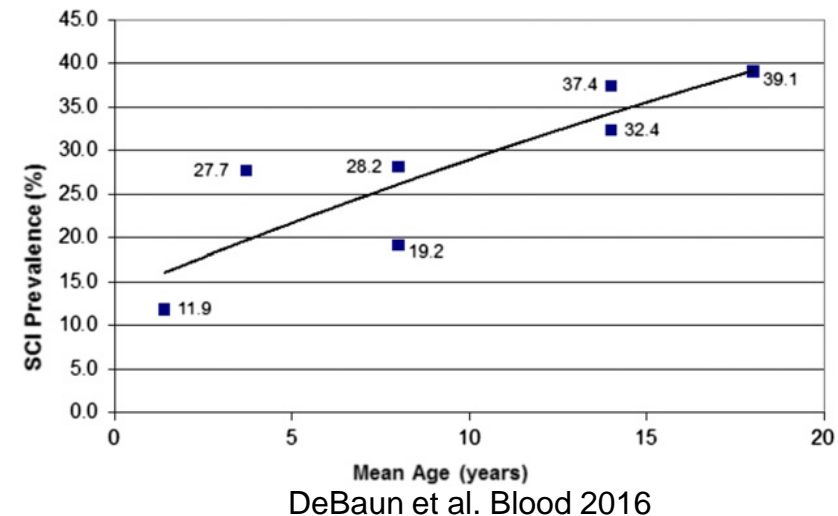
Stroke : prevalenza 11% a 20 anni, 24% a 45 anni (CSSCD, Ohene-Frempong et al, 1998)

- **ischemico**: prima decade di vita
- **emorragico**: tipico del paziente giovane adulto

Infarti cerebrali Silenti (ICS): piccolo infarto riscontrato mediante MRI visibile in T2 pesata, in assenza di deficit neurologici evidenti
25% dei bambini prima dei 6 anni e 39% prima dei 18 anni almeno 1 episodio

Aneurismi cerebrali:
1,2% nei bambini e 10,8% negli adulti SCD

Epilessia: 10 volte più frequente



Fattori di rischio

TABLE 1. Risk factors for ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and silent cerebral infarct

Ischemic stroke (Redding-Lallinger & Knoll, 2006)	Hemorrhagic stroke (Ohene-Frempong et al., 1998; Redding-Lallinger & Knoll, 2006)	Silent cerebral infarct (DeBaun, Armstrong, et al., 2012; DeBaun, Sarnaik, et al., 2012)
HbSS genotype	Increased age	Decreased hemoglobin
Increasing age	Low hemoglobin	Increased systolic blood pressure
Acute chest syndrome (recent or frequent)	High leukocyte count	Male gender
Elevated systolic blood pressure or hypertension	History of hypertension (possible)	
Low hemoglobin	History of ischemic stroke (possible)	
Recent infection	Cerebral aneurysm (possible)	
Nocturnal hypoxemia		
Prior transient ischemic attack		
Abnormal elevated blood flow velocity by transcranial Doppler ultrasound		

HbSS, homozygous hemoglobin with two sickle cell genes.

Kyle Mack et al. J. Pediatric Health Care (2016)

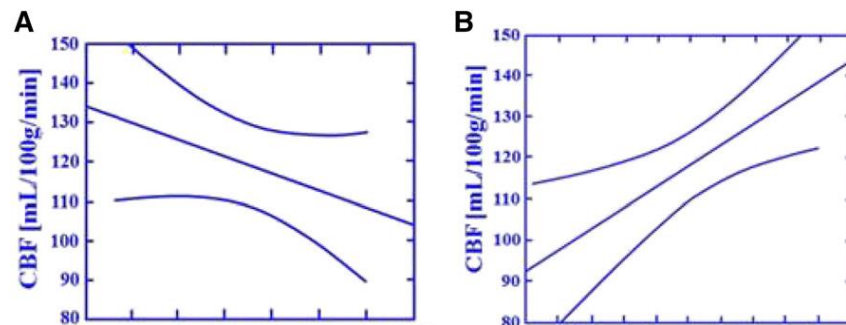


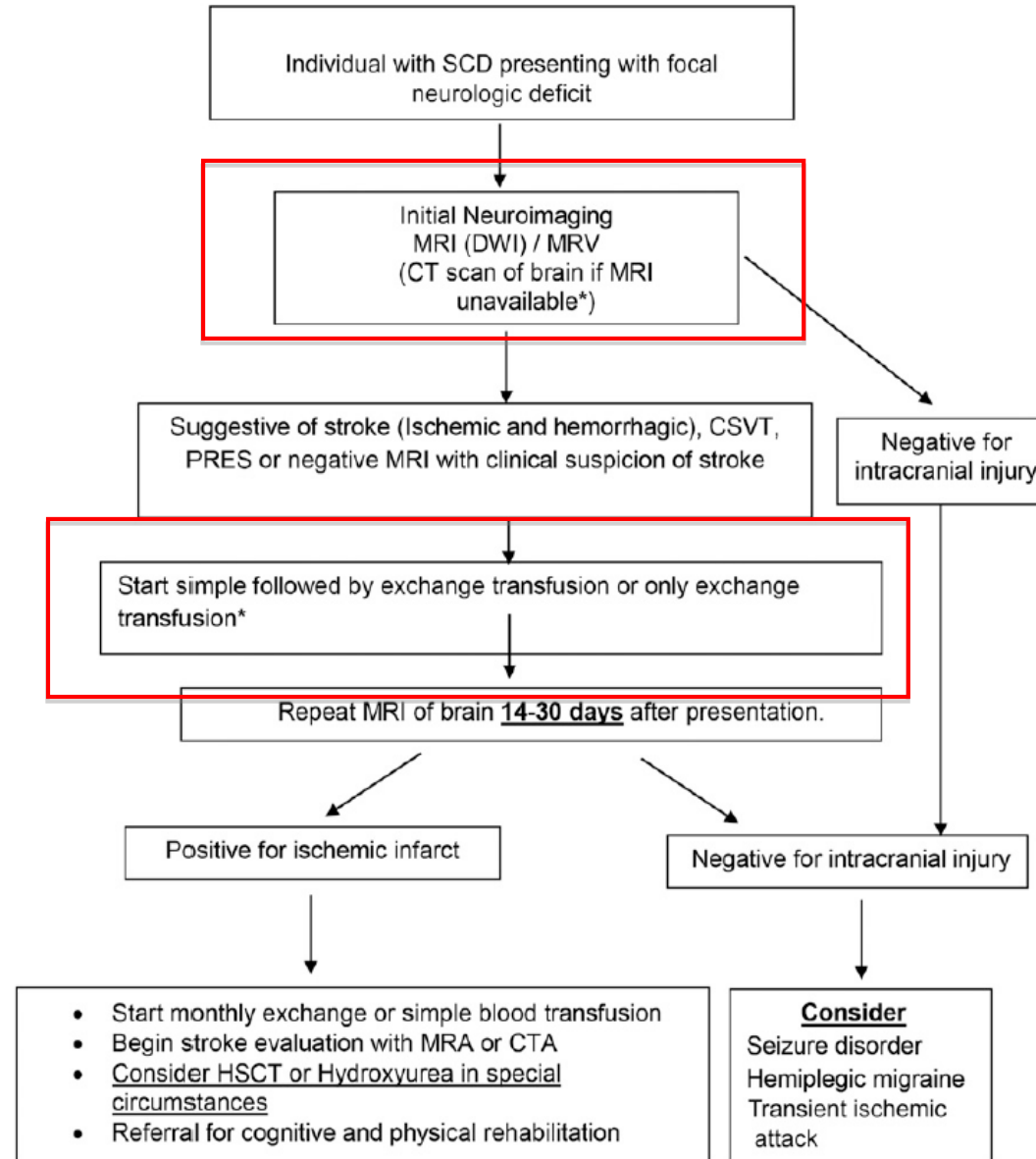
Figure 3. The critical relationship between cerebral blood flow and HbS levels in individuals with SCA.

Manifestazioni cliniche

- Segni neurologici focali
- Convulsioni
- Cefalea severa (stroke emorragico)
- Ritardo di sviluppo psicomotorio o cognitivo

Sintomi	Territorio vascolare
convulsioni, afasia emianopsia, emiparesi	arteria cerebrale media anteriore-carotide interna
vertigini, nistagmo opistotono, disturbi del respiro disturbi del sensorio vomiti, atassia, tremori	arteria basilare
segni cerebellari episodi aspecifici (febbre , vomiti) cefalea, alterazioni del sensorio segni focali (emiparesi), deficit motori	arteria cerebellare

Stroke: terapia in acuto



- Trattare qualsiasi grado di ipertemia in quanto la febbre aumenta il metabolismo cerebrale.
- Trattare l'ipotensione, cercando di mantenere valori pressori tra il 50-97° centile (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017)
- Trattare l'ipossiemia con supplementazione (mediante cannula nasale o maschera faciale) mantenendo una saturazione di O₂ > 96%; la causa di una nuova o aumentata richiesta va immediatamente indagata.
- Mantenere la normoglicemia.
- Trattare le convulsioni se presenti, ma una profilassi anticonvulsiva in assenza di sintomatologia non è raccomandata.
- Si raccomanda una **eritrocitoferesi (EEX) automatica o manuale** con target di Hb 10 g/dl e HbS < 30%; **non trasfondere mai in acuto con Hb >10 e/o Ht > 30% ma eseguire una EEX (vedi cap. 22)**
- **Se Hb < 9 g/dl eseguire con urgenza una trasfusione semplice**, non superando 10 ml/Kg per singola trasfusione (ripetibile dopo 2-3 ore dal termine della trasfusione) e comunque non superando i 10 gr/dl di Hb (vedi cap. 22)
- Si raccomanda una idratazione di mantenimento o una reidratazione per integrare eventuali perdite; una iperidratazione non è indicata. (vedi cap. 6)
- **L'uso di corticosteroidi non è indicato** e può avere effetti collaterali: aumento leucociti, alterazione coagulativa, aumento pressione sistemica, aumento glicemia (vedi cap. 6)
- Il trattamento con eparina a basso peso molecolare e/o con acido acetil salicilico non è indicato; esso va considerato solo in caso di stroke ischemico di altra eziologia (ad.es. cardio-embolica, nella dissecazione e nella trombosi dei seni venosi)
- **La trombolisi sistemica al momento non è indicata in età pediatrica ed è controindicata nei pazienti con SCD.** (Si rimanda a linee guida CHEST, SPREAD e SIP-SIMEUP, Royal College of Paediatrics and Child Health)
- Nel paziente con SCD non sono indicate terapie antiaggreganti o anti coagulanti per l'elevato rischio di sanguinamento a causa della vasculopatia di base, specialmente negli stroke estesi (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017).

Stroke: terapia

- Se Hb > 10 g/dl eritrocitoaferesi in emergenza (target HbS < 30%)
- Se Hb < 10 o eritrocitoaferesi non disponibile, trasfusione semplice (target Hb 10-12 g/dl)
- Anticonvulsivanti, O₂ se satO₂ < 95%
- Evitare ipo/ipertensione ed iperidratazione (edema cerebrale)
- Attualmente trombolisi non indicata in età pediatrica
- HSCT se c'è un fratello compatibile

CASO 4

- Femmina 3 anni, entra ore 16 in PS per pallore e astenia

Sequestro splenico acuto

Criteri diagnostici (tutti i tre criteri devono essere soddisfatti)

- Rapida anemizzazione, calo di Hb (≥ 2 g/dl) e/o calo di Hct ($\geq 20\%$) rispetto ai valori basali
- Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali) salvo rari casi con reticolocitopenia
- Splenomegalia rapidamente crescente (aumento ≥ 2 cm, rispetto ai valori basali)

Caratteristiche cliniche

- Pallore, astenia, tachicardia
- Distensione addominale e dolore quadrante superiore sinistro
- Segni di shock e collasso acuto
- Spesso associato ad infezioni virali o batteriche
- Talora piastrinopenia
- Spesso febbre
- Insorgenza nei lattanti e bambini piccoli (prescolari); nei pazienti HbSC e HbS β^+ è più tardiva
- Elevata mortalità: il bambino può morire prima di arrivare in ospedale

Sequestro splenico acuto

Approccio diagnostico in urgenza

Il sequestro è un'emergenza clinica, la cui diagnosi è clinico-ematologica, basata su:

- Anamnesi (eventuali precedenti episodi)
- Recupero dai documenti del paziente delle dimensioni della milza, dei valori dell'emocromo e dei reticolociti in condizioni basali
- Emocromo e Reticolociti
- Emocoltura
- Sierologia virale per parvovirus B19, eventualmente ricerca genoma virale (*vedi cap. 14*)

Sequestro splenico acuto

Trattamento dell'episodio acuto

- immediato
- correggere ipovolemia
- trasfusione di emergenza
- non ipertrasfondere
- monitoraggio clinico (parametri vitali, dimensioni milza, emocromo ogni 4-6 ore)
- splenectomia in casi non responsivi

GESTIONE DELLA FEBBRE

Tabella VIII. Caratteristiche cliniche utili per la valutazione del rischio di infezione grave nel paziente febbrile

	Alto rischio	Rischio standard
	(uno o più dei seguenti parametri)	(tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	compromesse	Stabili
Temperatura	≥ 40°C	≥ 38.5°C e <40°C
Tempo di refill	Aumentato	Normale
Stato di idratazione	disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria	Normale
ACS	Si	No
Storia precedente di sepsi o infezione invasiva	Si	No
Allergia a penicillina e cefalosporine	Si	No
Pressione arteriosa	ipotensione	Normale
Hb	< 5g/dl	riduzione ≤ 2 g/dl rispetto a basale
Globuli bianchi	≥ 30.000/mmc oppure < 5.000/mmc	valore basale
Piastrine	< 100.000/mmc	Normali

Raccomandazioni

- ◆ **La febbre è un'emergenza medica** che va valutata e trattata nel più breve tempo possibile **C**
- ◆ Ogni paziente con temperatura ≥ 38,5°C, va indirizzato in una struttura che abbia la possibilità di gestire la potenziale emergenza ematologica ed infettiva per eseguire emocromo, emocoltura, somministrazione endovenosa di antibiotici ed eventualmente altri esami strumentali, in base alla sintomatologia clinica **B**
- ◆ Ogni paziente dovrebbe essere fornito di una scheda riassuntiva delle sue condizioni basali, in modo che la situazione clinica di emergenza possa essere opportunamente confrontata con quella basale, abituale del paziente **C**
- ◆ Il paziente con febbre deve essere "stratificato" per il rischio di infezione grave secondo i parametri riportati in tabella V **A/B**

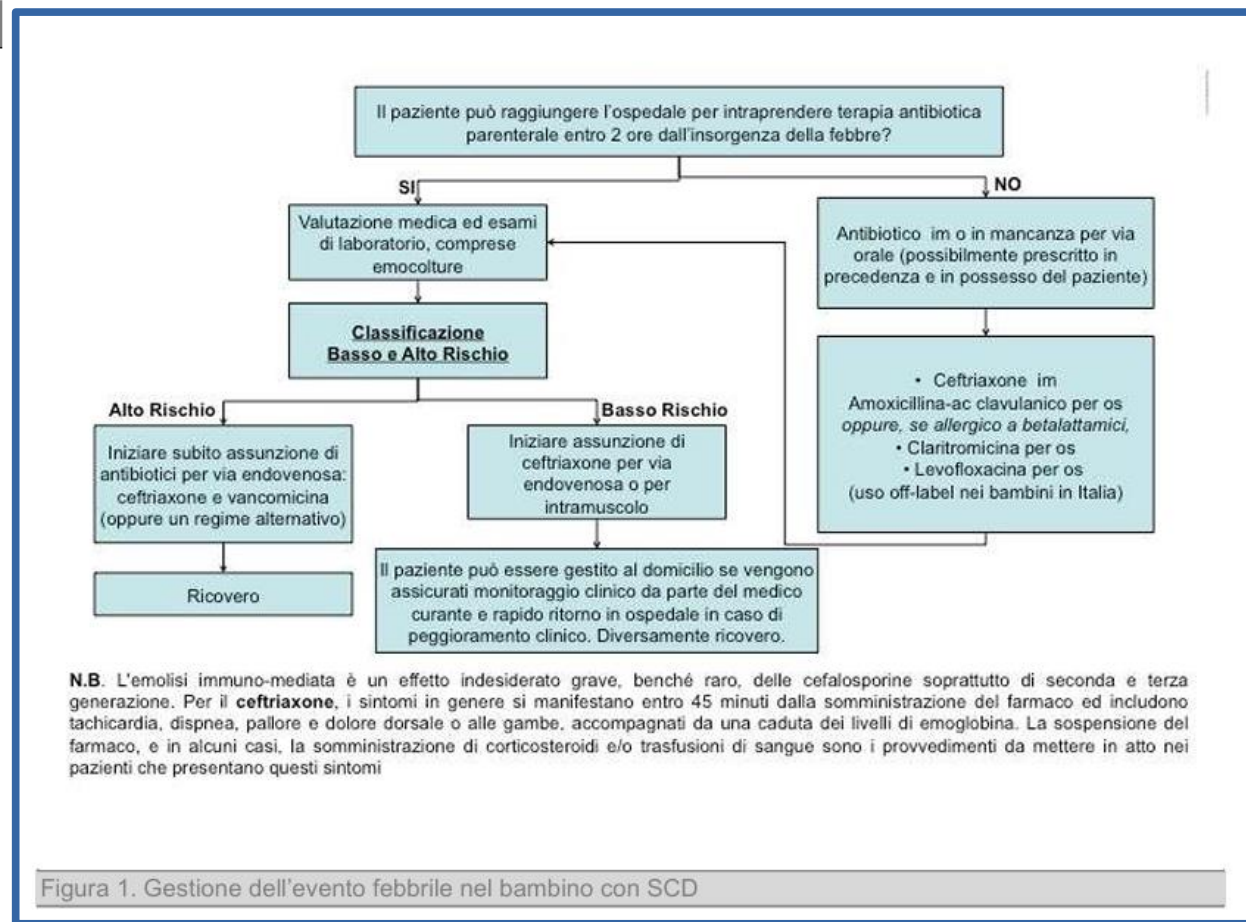








Figura 1. Gestione dell'evento febbrile nel bambino con SCD



Evidence-based practice recommendations for infection prevention in pediatric sickle cell patients: Interventions for the primary care provider

Elizabeth K. Webb ^a  , Amanda A. Cavness ^b  , William C. Owen ^a  

Per tutti i pazienti affetti da HbSS e talassemia da HbS beta-0, la terapia standard prevede l'inizio della terapia con PCN orale o amoxicillina due volte al giorno entro i 2 mesi di età, per prevenire infezioni invasive potenzialmente letali.

- qualsiasi febbre superiore o uguale a 101 °F (38,3 °C) è un'emergenza medica che richiede una valutazione immediata.*
- La batteriemia da IPD o IMD secondaria a disfunzione della milza può portare a shock settico, insufficienza d'organo e persino alla morte entro 24 ore dalla comparsa della febbre.*
- I risultati nei paesi africani, dove circa il 50% dei bambini affetti da SCD morirà prima dei 5 anni a causa di infezioni invasive, illustrano il ruolo di vitale importanza dei medici di base nell'incoraggiare tutte le vaccinazioni infantili standard con ulteriori raccomandazioni contro pneumococco, meningococco e influenza.*

Fever in Children With Sickle Cell Disease—Rethinking the Approach When Bacteremia Is Rare

Suzie A. Noronha, MD¹; John J. Strouse, MD, PhD^{2,3}

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

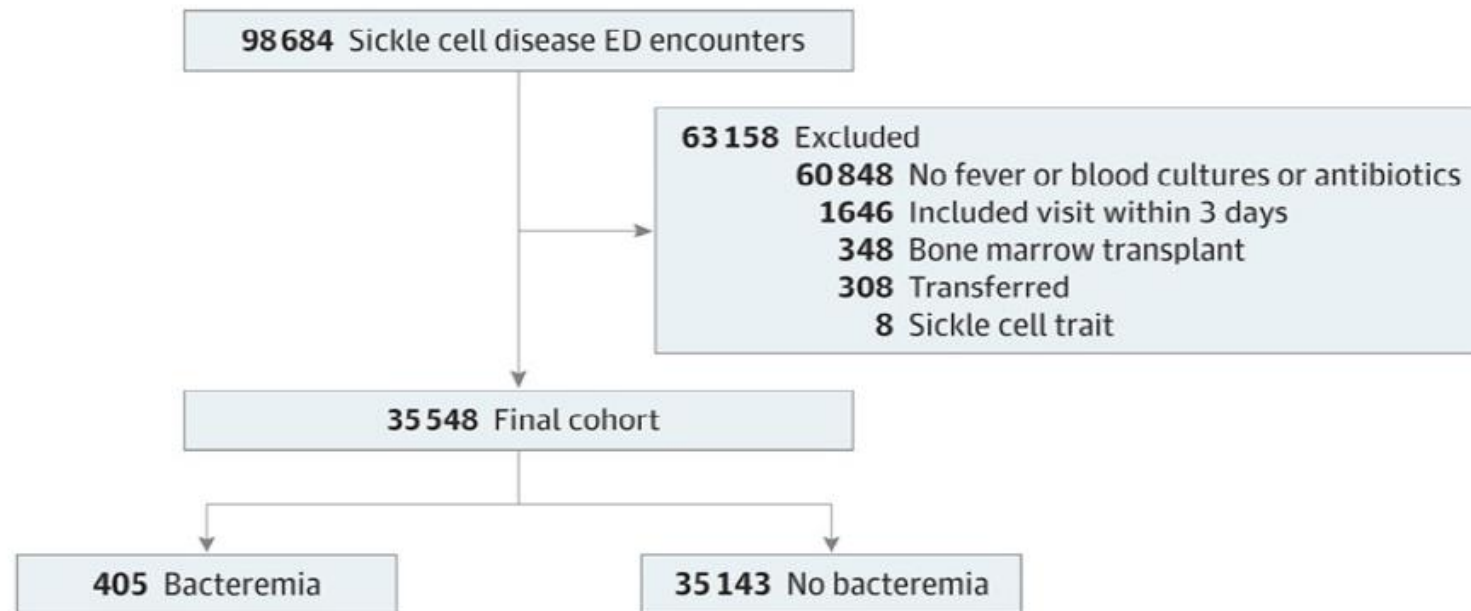
☰ RELATED ARTICLES

JAMA Netw Open

Published Online: June 20, 2023

2023;6;(6):e2318837.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.18837



*I risultati di questo ampio studio di coorte suggeriscono che **la batteriemia nei bambini e nei giovani adulti con SCD che si presentano con febbre è rara**. Una storia di infezione batterica invasiva, CLABSI o un catetere venoso centrale sembrano essere associati alla batteriemia, mentre l'età e il genotipo della SCD non lo sono.*

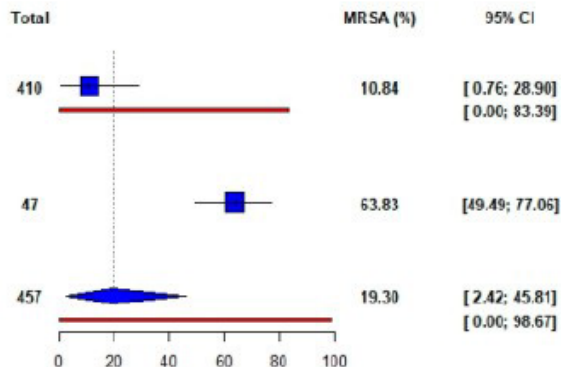
Sickle Cell Disease and Antimicrobial Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis

Isolate Type

Colonization
 Random effect meta-analysis
 Prediction interval
 Heterogeneity: $I^2 = 94.7\%$ [89.5%; 97.3%], $\tau^2 = 0.0499$, $p < 0.0001$

Infection
 Random effect meta-analysis
 Prediction interval
 Heterogeneity: not applicable

Overall random effect meta-analysis
 Prediction interval
 Heterogeneity: $I^2 = 97.0\%$ [95.1%; 98.2%], $\tau^2 = 0.1005$, $p < 0.0001$
 Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 17.95$, $df = 1$ ($p < 0.0001$)



I pazienti con SCD avevano probabilità 7,62 (95% CI [0,37; 155,87]) volte superiori di sviluppare **S. aureus resistente alla penicillina e all'ampicillina**.

La prevalenza complessiva di **S. pneumoniae multifarmaco-resistente** è stata del 32,2% (IC 95% [24,18; 41,84]) per la colonizzazione e del **31,57%** (IC 95% [8,00; 61,31]) per l'infezione (Figura 4).



La resistenza al cotrimoxazolo è un'altra preoccupazione urgente, con un'elevata resistenza aggregata tra **S. pneumoniae (infezione e colonizzazione)** ed **E. coli (infezione)**.

Bloodstream Infections in Children With Sickle Cell Disease: 2010–2019

- 2694 pazienti eleggibili con 19.902 emocolture.
 - 156 episodi di BSI in 144 pazienti.
 - età mediana al momento della BSI era di 7,5 anni.
 - Il tasso medio di incidenza di BSI è stato di 0,89 per 100 anni/persona
 - I patogeni più comuni sono stati *Streptococcus pneumoniae* (16,0%), *Streptococcus viridans* (9,0%), *Escherichia coli* (9,0%), *Staphylococcus aureus* (7,7%), *Bordetella holmesii* (7,7%), *Haemophilus influenzae* (7,1%) e specie di *Salmonella* (6,4%).
- Le probabilità di BSI erano più elevate con
- genotipi omozigoti dell'anemia falciforme
 - trasfusioni croniche
 - e più basse con l'idrossiurea

Pediatrics. 2021 Dec 23;149(1)

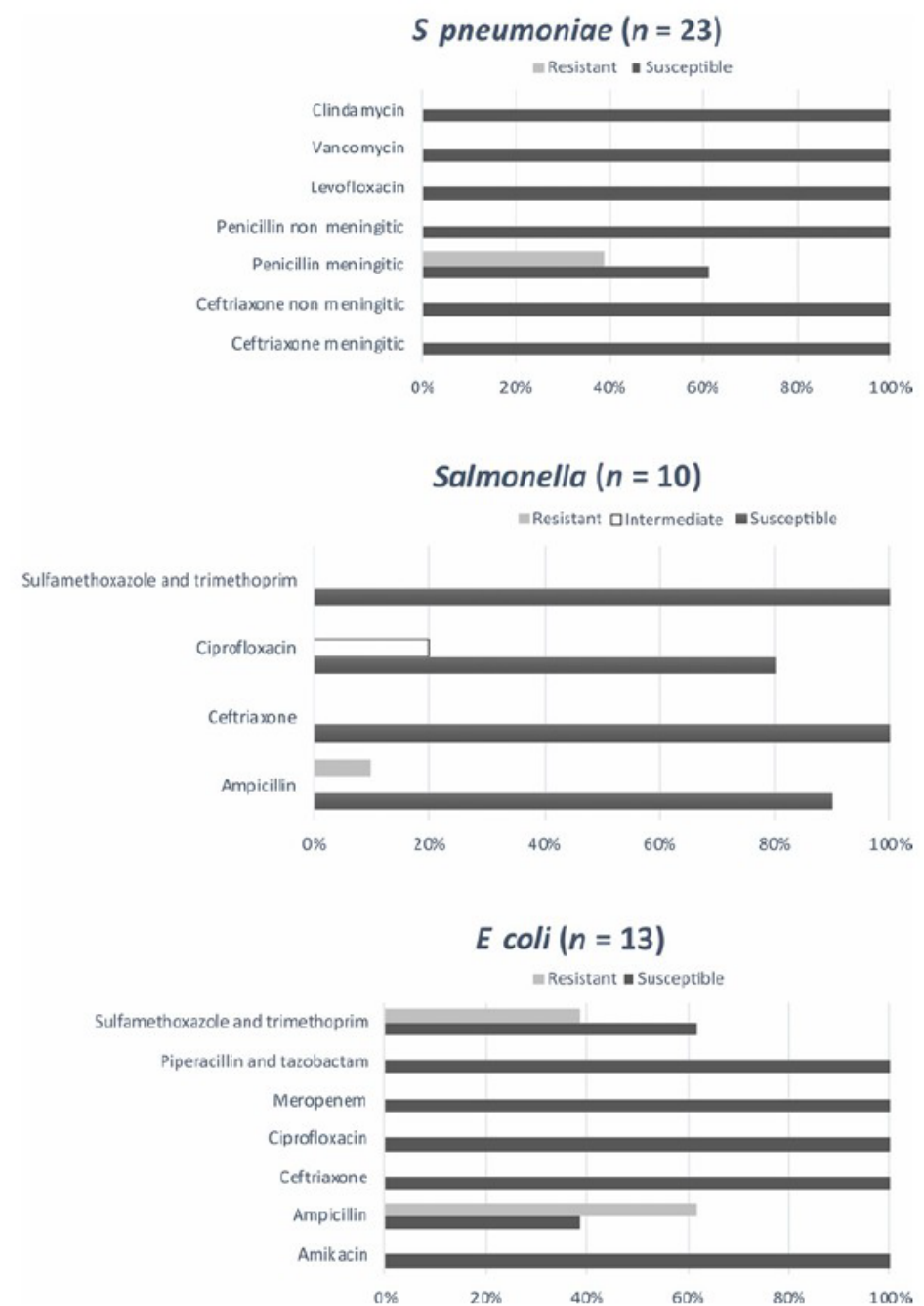


FIGURE 3 Antimicrobial susceptibility testing among isolates of *S pneumoniae*, *Salmonella*, and *E coli*.

Fever in Children With Sickle Cell Disease—Rethinking the Approach When Bacteremia Is Rare

Suzie A. Noronha, MD¹; John J. Strouse, MD, PhD^{2,3}

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

 RELATED ARTICLES

JAMA Netw Open

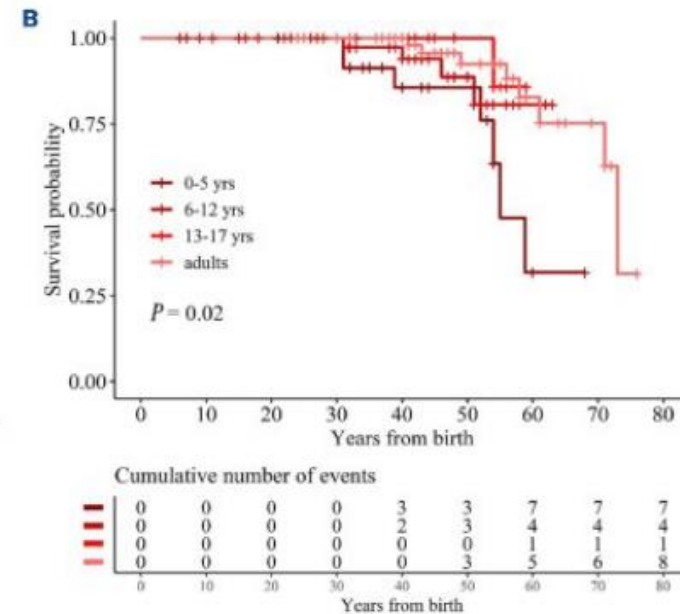
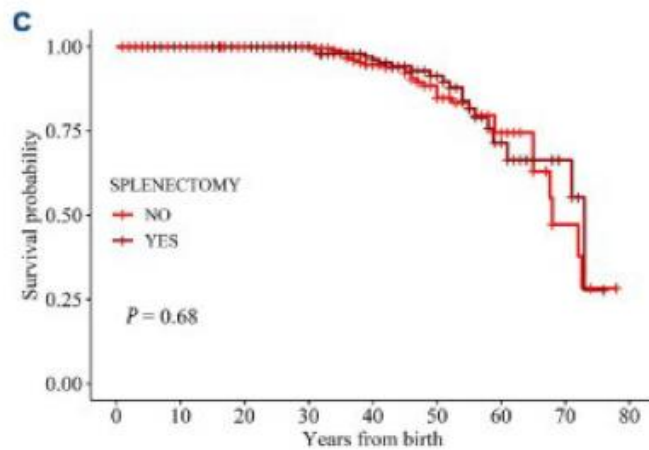
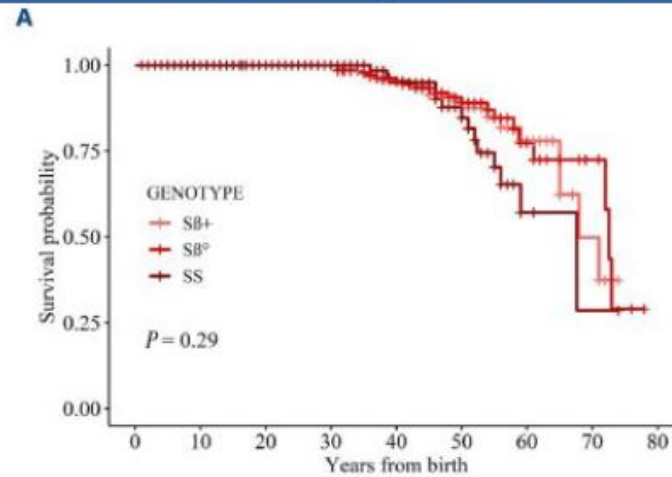
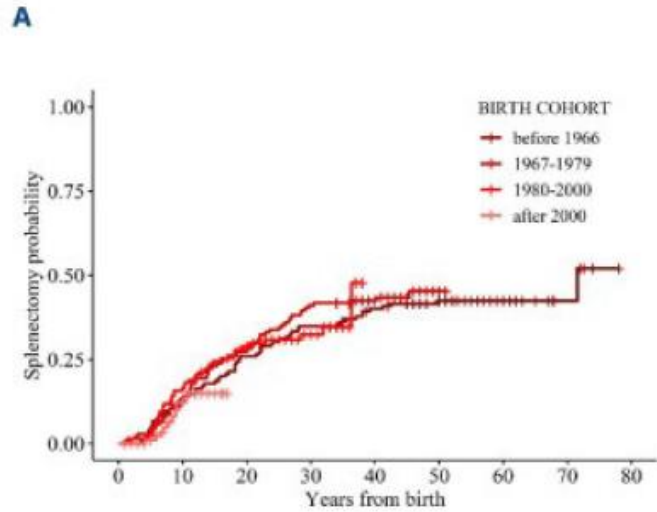
Published Online: June 20, 2023

2023;6;(6):e2318837.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.18837

*Il panorama della gestione della febbre nei bambini con SCD si è evoluto grazie ai progressi nella prevenzione e al calo dei tassi di batteriemia. Per oltre 10 anni, la maggior parte delle istituzioni ha utilizzato una qualche forma di stratificazione del rischio per distinguere i pazienti che possono essere dimessi in sicurezza dopo la somministrazione di antibiotici per via parenterale da quelli che necessitano di ricovero. Spesso questo include un'ampia valutazione clinica e di laboratorio (**emocoltura, emocromo completo e conta reticolocitaria, radiografia del torace per coloro che presentano sintomi respiratori, analisi delle urine e urinocoltura nei bambini di età inferiore a 3 anni e in quelli con sintomi di infezione del tratto urinario**). **I tassi di mortalità sono rimasti estremamente bassi utilizzando questi principi.***

Morbidity and mortality of sickle cell disease patients is unaffected by splenectomy: evidence from three decades of follow-up in a high-income setting



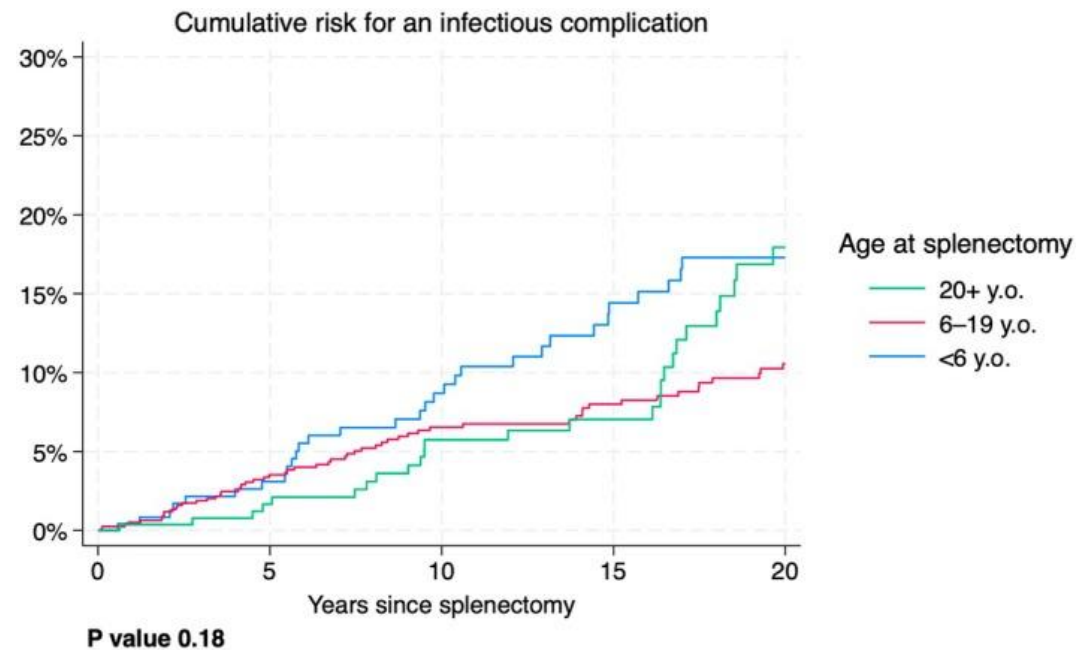
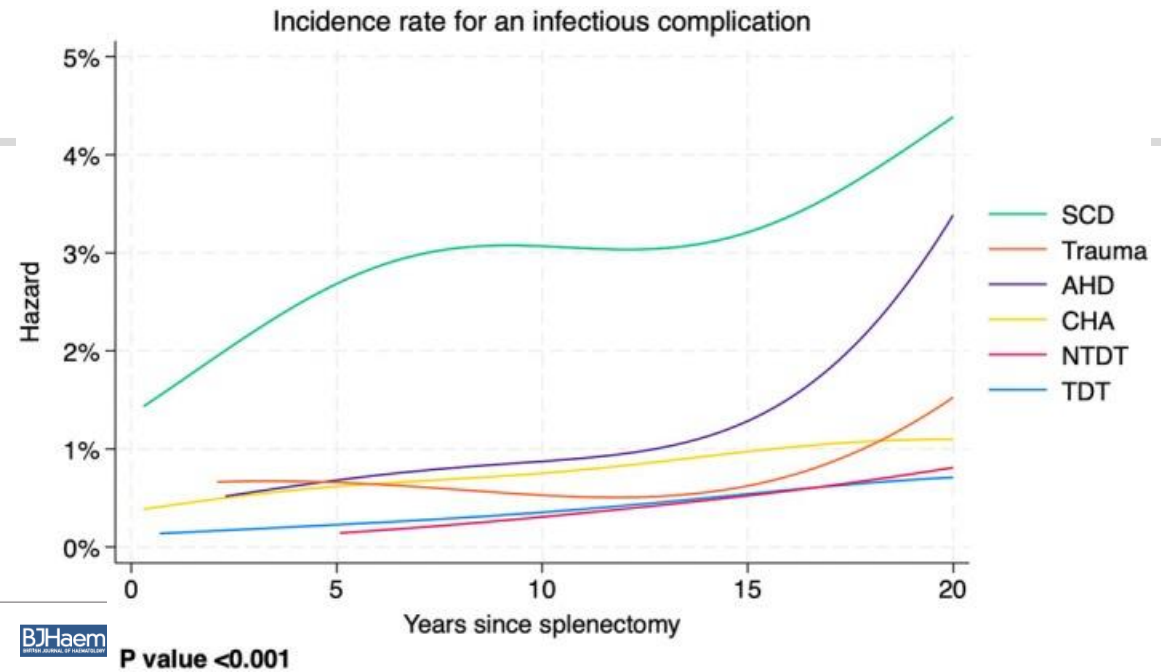
Incidence rate for an infectious complication year by year for each diagnostic group. AHD, autoimmune haematological disease; CHA, congenital haemolytic anaemia; NTDT, non-transfusion-dependent thalassaemia; SCA, sickle cell anaemia; TDT, transfusion-dependent thalassaemia.

Received: 22 November 2024 | Accepted: 14 April 2025
DOI: 10.1111/bjh.20114

ORIGINAL PAPER
Red Cells and Iron

Underlying disease is the main risk factor in post-splenectomy complication risk: Data from a national database

Cumulative risk for an infectious complication after splenectomy by age categories.



Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery

Table 2. Surgical risk classification

Low risk

Dental extractions
Ophthalmologic procedures (ie, laser surgery, cataract surgery)
Hernia repair
Dilation and curettage
Wound debridement
Endoscopy
Superficial tissue biopsy (eg, breast biopsy)

Moderate risk

Head and neck surgery
Orthopedic surgery (eg, total hip replacement)
Urologic surgery
Cholecystectomy
Splenectomy
Hysterectomy
Uterine ablation
Caesarian section
Appendectomy

High risk

Cardiac surgery (eg, valve replacement)
Intrathoracic surgery
Brain surgery
Transplant surgery (heart, lung, liver, kidney)
Major vascular surgery (eg, aorta repair)
Major spine surgery
Surgeries requiring prolonged general anesthesia >4 hours (eg, Whipple procedure)

Timely surgical intervention in sickle cell-related hemorrhagic stroke: a pediatric success story and literature review. Ghislain GN, Oumarou HN, Fonju AR, de Paul DV. *Childs Nerv Syst.* 2025 Nov 15;41(1):356. doi: 10.1007/s00381-025-07037-3. PMID: 41240118 Review.

Fever in Sickle Cell Disease: Thinking Beyond Bacteremia. Dubey S, Tuli S, Usmani S, Gesner M, Weaver D, Basak R. *Pediatrics.* 2025 Sep 1;156(3):e2024070158. doi: 10.1542/peds.2024-070158. PMID: 40825558

Nasopharyngeal Carriage and Antibiotic Resistance in Children With Sickle Cell Disease: The DREPANOACT French Multicenter Prospective Study. Pham LL, Varon E, Bonacorsi S, Boubaya M, Benhaim P, Amor-Chelihi L, Houlier M, Koehl B, Missud F, Brousse V, Gajdos V, Bizot E, Briand C, Malka A, Odièvre MH, Romain AS, Hau I, Pondarré C, See H, Guitton C, Zenkhri F, Holvoet L, Benkerrou M, Da Silveira C, Belaid N, Laurent O, Vassal M, Basmaci R, Aupiais C, Bloch-Queyrat C, Lévy C, Cohen R, Ouldali N, De Pontual L, Carbonnelle E, Gaschignard J. *Pediatr Infect Dis J.* 2025 May 1;44(5):387-393. doi: 10.1097/INF.0000000000004744. Epub 2025 Feb 3. PMID: 40232881 Clinical Trial.

The Pediatric Clinician's Approach to Acute or Chronic Neurologic Symptoms in Children with Sickle Cell Disease. Ghafuri DL, Jordan LC. *Pediatr Clin North Am.* 2026 Feb;73(1):59-70. doi: 10.1016/j.pcl.2025.08.009. Epub 2025 Sep 22. PMID: 41207742 Review.

The Pediatric Clinician's Evidence-based Strategies for Anticipatory Management and Treatment of Acute Pain at Home for Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. Azul M, Brandow AM. *Pediatr Clin North Am.* 2026 Feb;73(1):43-57. doi: 10.1016/j.pcl.2025.08.008. Epub 2025 Sep 22. PMID: 41207741 Review.

High Mortality Due to Pneumococcal Meningitis in Children With Sickle Cell Disease: A French Multicenter Observational Study From 2001 to 2021. Fafi I, Cohen R, Levy C, Varon E, Amor-Chelihi L, Benhaim P, Houlier M, Koehl B, De Montalembert M, Allali S, Gauthier A, Odièvre MH, Gajdos V, Escoda S, Kamdem A, Costa G, Guillaumat C, Thuret I, Ouldali N, Gaschignard J, Carbonnelle E, De Pontual L, Pham LL. *Pediatr Infect Dis J.* 2025 Jun 1;44(6):496-502. doi: 10.1097/INF.0000000000004755. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40063777

Children with sickle cell disease and fever but no respiratory symptoms: Is a chest x-ray needed? Khan NI, Coleman KD, Nimmer M, Brazauskas R, Brousseau DC. *Am J Emerg Med.* 2025 Mar;89:75-77. doi: 10.1016/j.ajem.2024.12.019. Epub 2024 Dec 13. PMID: 39700883

Management of Spontaneous Epidural Hematoma in the Setting of Vaso-occlusive Crisis Among Pediatric Patients With Sickle Cell Disease: A Case Series and Scoping Literature Review. Patel R, Reiser H, Keymakh M, Drakou E, Briggs J, Cohen J, Lee JS, Lax D, Strumph K, Behbahani M, Baker A, Kobets A. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2025 Jan 1;47(1):38-46. doi: 10.1097/MPH.0000000000002975. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39737629

You only work with what you know: Healthcare providers' experiences using non-pharmacological interventions in managing sickle cell crisis pain in adolescents. Ibitoye BM, Garrett B, Ranger M, Stinson JN. *J Pain.* 2025 Dec;37:105551. doi: 10.1016/j.jpain.2025.105551. Epub 2025 Sep 11. PMID: 40945642 Free article.

Pain in sickle cell disease: a prospective multicentre community-based cohort study in underserved Indian communities. Bhat D, Sharma Y, Sridevi P, Surti SB, Sarmah J, Bal M, Ranjit M, Jena RK, Babu BV. *Expert Rev Hematol.* 2026 Feb;19(2):187-195. doi: 10.1080/17474086.2025.2597360. Epub 2025 Dec 7. PMID: 41316843

Screening and Impact of Neuropathic Pain in Young Individuals With Sickle Cell Disease. Adly A, Mohammed M, Aboata A, Wassif G, Nassef M, Makkeyah S. *Pediatr Blood Cancer.* 2025 Mar;72(3):e31493. doi: 10.1002/pbc.31493. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39690799

"It's like going through life at a mediocre level": a qualitative study of the meaning and impact of fatigue in children and young people with sickle cell disease. Poku BA, Atkin KM, Grainger JD, Thomas I,

Factors influencing willingness to utilize the emergency department when experiencing sickle cell disease pain crises. Ibiloye EA, Aiyeolemi AA, Barner JC, Brown CM, Kang HA, Bamgbade BA. *J Natl Med Assoc.* 2025 Oct;117(5):323-334. doi: 10.1016/j.jnma.2025.07.007. Epub 2025 Jul 23. PMID: 40707321

Nurses' Perceived Barriers of Optimal Pain Management of Children With Sickle Cell Disease. Abdel Razeq NM, Albusoul RM, Ali RA, Al-Naimat IA, Kasem A, Pack-Mabien AV. *Pain Manag Nurs.* 2025 Aug;26(4):400-406. doi: 10.1016/j.pmn.2025.01.010. Epub 2025 Apr 9. PMID: 4020453

Implementation of a Low-risk Algorithm for Outpatient Management of Febrile Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. Erno J, Noisette L, Bergmann S, Diaz C, Depriest B, Nietert PJ, Hudspeth M. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2025 Mar 1;47(2):80-85. doi: 10.1097/MPH.0000000000002992. Epub 2025 Feb 25. PMID: 39998291 Free PMC article.

Increasing ketamine administration in children's hospitals for youth with sickle cell disease. Jenkins AM, Hendry E, Power-Hays A, Valentino M, Hall M, Kyler KE, Antoon JW, Tang Girdwood S, Goldman JL, Morel AN, Savage TJ, Orth LE, Archer NM. *Blood Adv.* 2026 Feb 24;10(4):1106-1113. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016826. PMID: 41337693 Free PMC article.

Intranasal fentanyl and impact of an emergency department pain protocol for sickle cell disease on hospitalization rates. Martin OY, Thompson SM, Hays M, Jacob SA. *Blood Adv.* 2026 Feb 10;10(3):802-812. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016309. PMID: 41134999 Free PMC article.

Prevent Acute Chest Syndrome checklist (PACScheck): A quality improvement initiative to reduce acute chest syndrome. Morrone K, Strumph K, Pisacano C, Briggs J, Zipper R, Patel BB, Chang S, Kyon WL, Ronca K, Abyazi M, Cheng G, Schwartz L, Santos JL, Keenan J, Reznik M, Manwani D, Rinke ML. *Pediatr Blood Cancer.* 2025 Jan;72(1):e31378. doi: 10.1002/pbc.31378. Epub 2024 Oct 17. PMID: 39420509 Free PMC article.

Associations Between Pain Scores and Opioid Doses With Emergency Department Disposition and Return Visit Rates in Children With Sickle Cell Disease. Coleman KD, McKinley K, Ellison AM, Alpern ER, Hariharan S, Topoz I, Wurtz M, Nielsen B, Cook LJ, Morris CR, Brandow AM, Campbell AD, Liem RI, Nuss R, Quinn CT, Thompson AA, Villella A, King AA, Baumann A, Frankenberger W, Brousseau DC; PECARN Registry Working Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2025 Jul;72(7):e31750. doi: 10.1002/pbc.31750. Epub 2025 May 2. PMID: 40318215 Free PMC article.

Opioid Timeliness in the Emergency Department and Hospitalizations for Acute Sickle Cell Pain. Gwarzo I, Coleman KD, McKinley K, Ellison AM, Alpern ER, Corboy J, Hariharan S, Topoz I, Wurtz M, Nielsen B, Cook LJ, Morris CR, Brandow AM, Campbell AD, Liem RI, Nuss R, Quinn CT, Thompson AA, Villella A, King AA, Baumann A, Frankenberger W, Brousseau DC. *JAMA Pediatr.* 2025 Nov 1;179(11):1194-1202. doi: 10.1001/jamapediatrics.2025.2967. PMID: 40892426 Free PMC article.

Ketorolac use in the emergency department in children: a systematic review and meta-analysis. Tessitore A, Zupin L, Celsi F, Capaci V, Amaddeo A, Barbi E, Cozzi G. *Eur J Pediatr.* 2025 Apr 14;184(5):296. doi: 10.1007/s00431-025-06128-2. PMID: 40229463 Free PMC article.