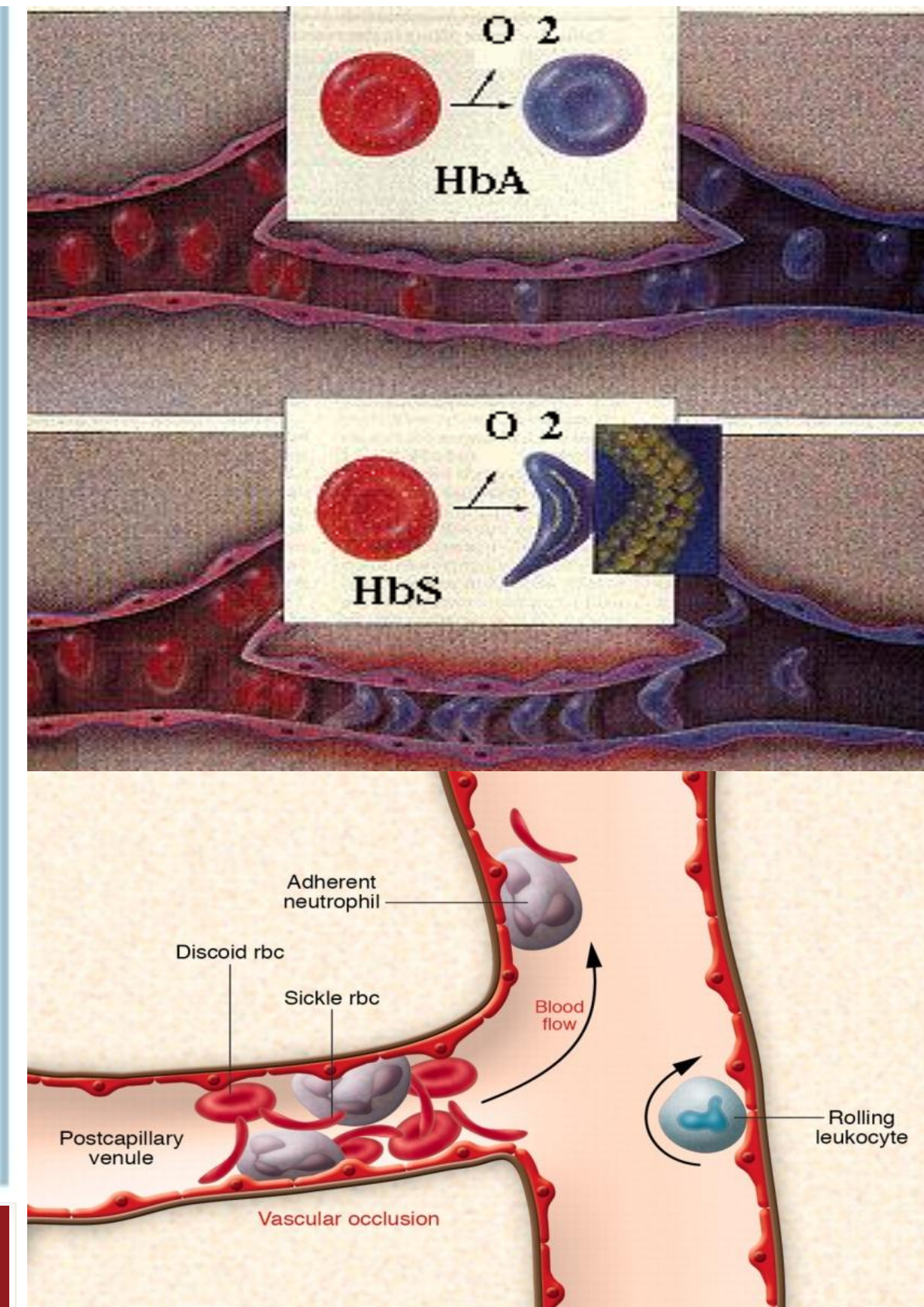
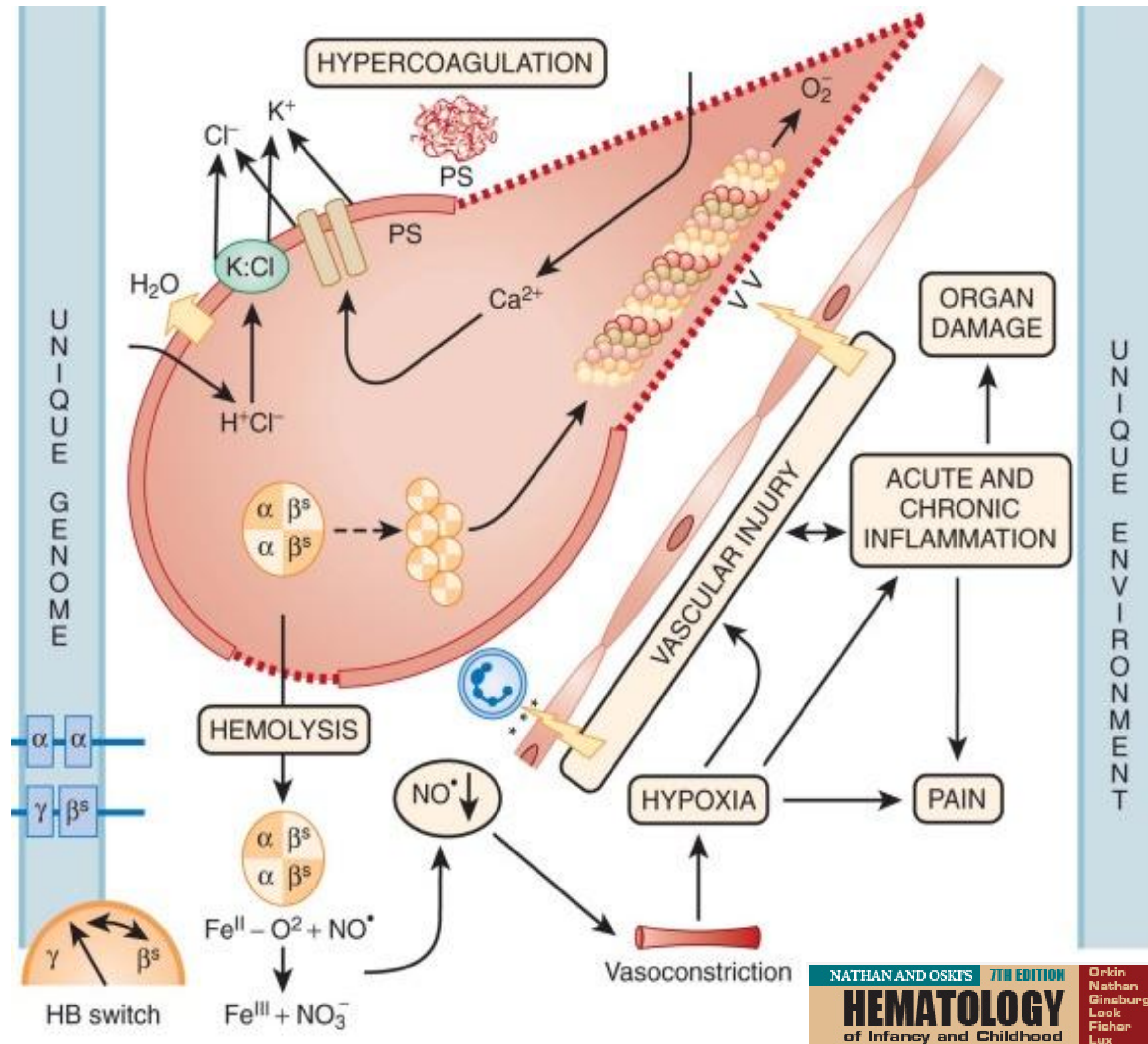


Disclosures of Name Surname

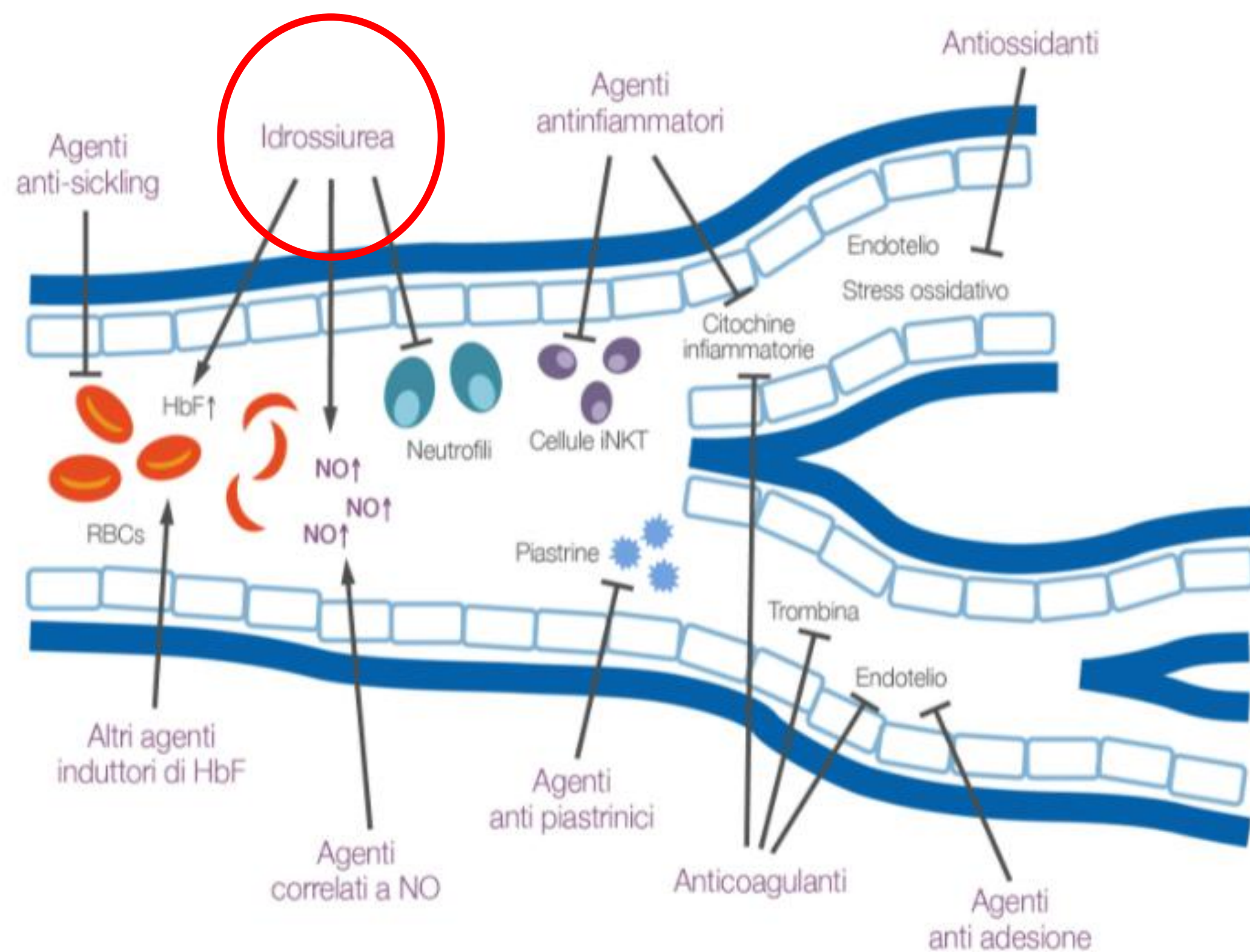
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Pfizer			X			X	
Novo Nordisk					x	X	
Vertex						x	

Fisiopatologia della Drepanocitosi



AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

**DALLE NUOVE ACQUISIZIONI FISIOPATOLOGICHE,
NUOVI POTENZIALI TARGET TERAPEUTICI**



Bibliografia: Faheem F et al. JAMA Network Open. 2020; Telen MJ et al. Nat Rev Drug Discov. 2019; Matte A et al. Mediterr J Hematol Infect Dis 2019; Ansari J et al. The American Journal of Pathology 2018.

15 Giugno 2023

ADAKVEO (risanzlizumab): revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea per mancanza di efficacia

In data 15 giugno 2023, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha deciso di revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di Adakveo (risanzlizumab) per mancanza di efficacia nel trattamento della malattia di Crohn (MC).

Riassunto

- Lo studio di fase III, che ha valutato l'efficacia di Adakveo rispetto ai trattamenti standard per la MC, non ha dimostrato un beneficio significativo rispetto ai trattamenti standard.

Di conseguenza, l'EMA ha deciso di revocare l'AIC di Adakveo. I medici prescrittori sono invitati a informare i pazienti attualmente in trattamento con Adakveo e discuterne con loro opzioni di trattamento alternative.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L' AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

07 ottobre 2024

Oxycodone (voxelotor): Sospensione dell'autorizzazione allamissione in commercio nell'Unione Europea (UE)

...io Dottore.

Accordo con l'Ag...
... (AIFA)

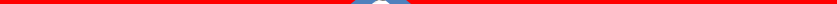
16

Unell'Unione

re e in corso la

- Tutti i paesi Europei.

...izzazione
...liniche e



...dicano
...vate prima e
...ti fatali da una

... studi clinici.

Un nuovo paziente deve iniziare il trattamento con **Hytrin**.

- I medici devono contattare i pazienti attualmente in terapia con Oxbryta per interrompere il trattamento e illustrare loro le opzioni terapeutiche alternative.

Poster Provides Update on Phase 3 Inlucumab Study for the Treatment of People with COVID Disease

Share

On 11/13/2025 – P. [REDACTED] presented results from the Phase 3 THRIVE-131 study evaluating the efficacy and safety of the investigational P-selectin inhibitor, inclacumab, in young and older with sickle cell disease (SCD). The study did not meet the primary endpoint of significant reduction in the rate of vaso-occlusive crises (VOCs) in participants receiving inclacumab versus placebo even at 48 weeks over 48 weeks. Inclacumab was generally well tolerated in THRIVE-131. The most commonly reported treatment-emergent adverse events in either group were anemia, arthralgia, back pain, headache, malaria, sickle cell anemia with crisis, and upper respiratory tract infection.

Sicurezza Idrossiurea – Coorte Italiana

Safety

Adverse events as reported by treating clinicians were documented in 31/567 (5.5%) of patients. These included cytopenia (n=21), rash (n=1), melanonychia (n=1), nausea and poor appetite (n=1), allergic reaction (n=1), skin ulcers (n=1), and thrombosis (n=1) [1 patient's description was missing]. A total of 14/581 of patients (Table 6) developed cancer during hydroxyurea therapy (average age at cancer development 46.3 ± 13.1 years, median duration of hydroxyurea 10 years), corresponding to a tumor rate of 348 cases per 100,000 people versus the tumor rate of 385.1 cases per 100,000 people for Italian population reported by the International Agency for Research on Cancer (World Health Organization) (<http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx>). All three patients who developed hepatocellular carcinoma had chronic hepatitis C infection, while one of the two patients developing lung cancer was a longtime heavy smoker. A total of 14 patients died during hydroxyurea therapy (all were ≥ 18 years, median duration on hydroxyurea was 10 years) (Table 6). A survival curve was constructed comparing

Rigano et al, Blood Cells Mol Dis. 2018

Sicurezza Idrossiurea – Coorte Internazionale

TABLE 2 Adverse reactions with rates >1 per 100 patient-years collected in the 1903 patients during the study (7309.5 patient-years) by age group

Adverse reaction ^a	Age < 18 years (n = 849, 3078.2 patient-years)			Age ≥ 18 years (n = 1054, 4231.4 patient-years)		
	No. of reactions	No. of patients	Rate per 100 patient-years [95%CI]	No. of reactions	No. of patients	Rate per 100 patient-years [95%CI]
At least one adverse reaction	275	150	8.9 [7.9, 10.1]	712	347	16.8 [15.6, 18.1]
Blood and lymphatic system disorders	196	113	6.4 [5.5, 7.3]	213	130	5.0 [4.4, 5.8]
Neutropenia ^b	103	68	3.3 [2.7, 4.1]	52	44	1.2 [0.9, 1.6]
Thrombocytopenia ^c	61	49	2.0 [1.5, 2.5]	65	51	1.5 [1.2, 2.0]
Anemia	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	48	42	1.1 [0.8, 1.5]
Skin and subcutaneous tissue disorders	41	37	1.3 [1.0, 1.8]	290	178	6.9 [6.1, 7.7]
Dry skin	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	109	107	2.6 [2.1, 3.1]
Alopecia	3	3	0.1 [0.0, 0.3]	38	36	0.9 [0.6, 1.2]
Leg ulcer	1	1	0.0 [–]	45	32	1.1 [0.8, 1.4]
Nail pigmentation	6	6	0.2 [0.1, 0.4]	22	21	0.5 [0.3, 0.8]
Nail discolouration	1	1	0.0 [–]	20	20	0.5 [0.3, 0.7]
Gastrointestinal disorders	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	46	39	1.1 [0.8, 1.5]
Nervous system disorders	12	9	0.4 [0.3, 0.7]	58	43	1.4 [1.0, 1.8]
Headache	7	7	0.2 [0.1, 0.5]	29	27	0.7 [0.5, 1.0]
Dizziness	5	4	0.2 [0.1, 0.4]	22	20	0.5 [0.3, 0.8]
General disorders and administration site conditions	1	1	0.0 [–]	24	23	0.6 [0.4, 0.8]
Weight increase	1	1	0.0 [–]	27	27	0.6 [0.4, 0.9]
Death		1		32		33

^aAdverse events that occurred in participants are included and presented by their preferred terms according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1.

^bNeutropenia was defined as absolute neutrophil count <2 × 10⁹/L.

^cThrombocytopenia was defined as absolute number of platelets <150 × 10⁹/L.

- 33 morti durante il follow up
- 32 non correlati ad HU (almeno 23 correlate alla malattia)
- Un caso di mielodisplasia, esitato in decesso
- 125 gravidanze in 101 donne;
- 110 gravidanze esposte ad HU nel primo trimestre
- 77 nati vivi senza alcuna malformazione;
- 17 aborti spontanei;
- 18 interruzioni volontarie;
- 9 gravidanze in corso;
- 12 gravidanze da padri esposti ad HU;
- 10 nati vivi;
- 2 aborti spontanei

Sicurezza Idrossiurea – Fertilità

Table 1. Histologic analysis of testicular tissue samples retrieved from prepubertal patients with SCD in the context of fertility preservation according to exposure to hydroxyurea

	Exposed to HU			Not exposed to HU	P	
	Off-HU	On-HU	Total		P1	P2
Patients, n	11	6	17	13		
Samples, n	17	8	25	23		
Treatment characteristics						
Age at HU onset, median (range), y	5.2 (3.4-10.9)	4.2 (2.2-9.0)	5.0 (2.2-10.9)	—	—	.33
HU dosing, median (range), mg/kg/d	22.2 ± 4.0 (15-28)	22.5 ± 2.7 (20-25)	22.0 (15-28)	—	—	.91
HU time of exposure, median (range), mo	27.6 (8.0-67.0)	37.5 (9.5-66.0)	36.0 (8.0-67.0)	—	—	.80
Washout period, median (range), mo	5.2 (2.2-36.9)	0.0	3.0 (0.0-36.9)	—	—	—
Transfusion therapy, median (range), mo	24.9 (2.4-71.4)*	13.2 (3.0-36.0)*	15.4 (2.4-71.4)	15.4 (0.9-42.8)†	.70	.62
ITT histologic analysis						
Age at ITT-CP, median (range), y	10.1 (5.8-15)	7.9 (4.2-11.3)	8.8 (4.2-15.0)	8.0 (4.2-11.8)	.39	.42
Cross-sections analyzed, mean ± SD (range), n	77 ± 49 (10-165)	102 ± 33 (60-143)	85 ± 45 (10-165)	87 ± 31 (51-148)	.9	.26
S/T ratio, mean ± SD (range)	3.1 ± 4.0 (0.6-14.0)	1.5 ± 0.7 (0.8-2.4)	2.5 ± 3.3 (0.6-14.0)	1.7 ± 0.6 (0.7-2.7)	.61	.84
SCO tubules, mean ± SD (range), %	44 ± 23 (0-77)	40 ± 17 (18-55)	42 ± 21 (0-77)	38 ± 16	.52	.72

Gille AS, Pondarré C, Dalle JH, et al. Hydroxyurea does not affect the spermatogonial pool in prepubertal patients with sickle cell disease. *Blood* 2021; 137: 856–59.

Sicurezza Idrossiurea – Genotossicità

bjh review

Absence of hydroxyurea-induced mutational effects supports higher utilisation for the treatment of sickle cell anaemia

Russell E. Ware^{1,2,3}  and Stephen D. Dertinger⁴

¹Division of Hematology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, ²Global Health Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, ³Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, and ⁴Litron Laboratories, Rochester, NY, USA

Ware RE, Dertinger SD. Absence of hydroxyurea-induced mutational effects supports higher utilisation for the treatment of sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2021; **194**: 252–66.

Efficacia Idrossiurea – Coorte Italiana

In HU 40%
652/1638

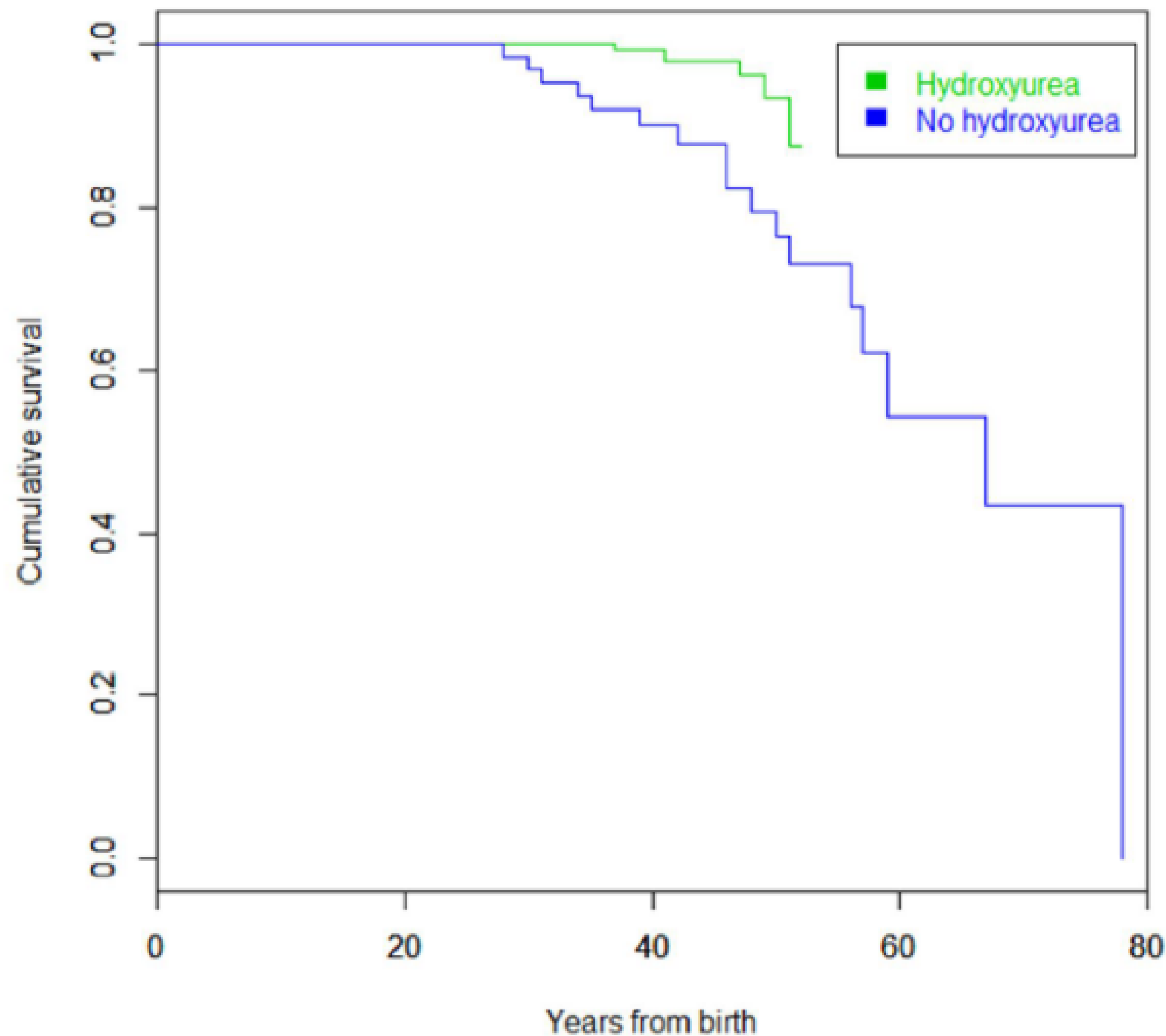
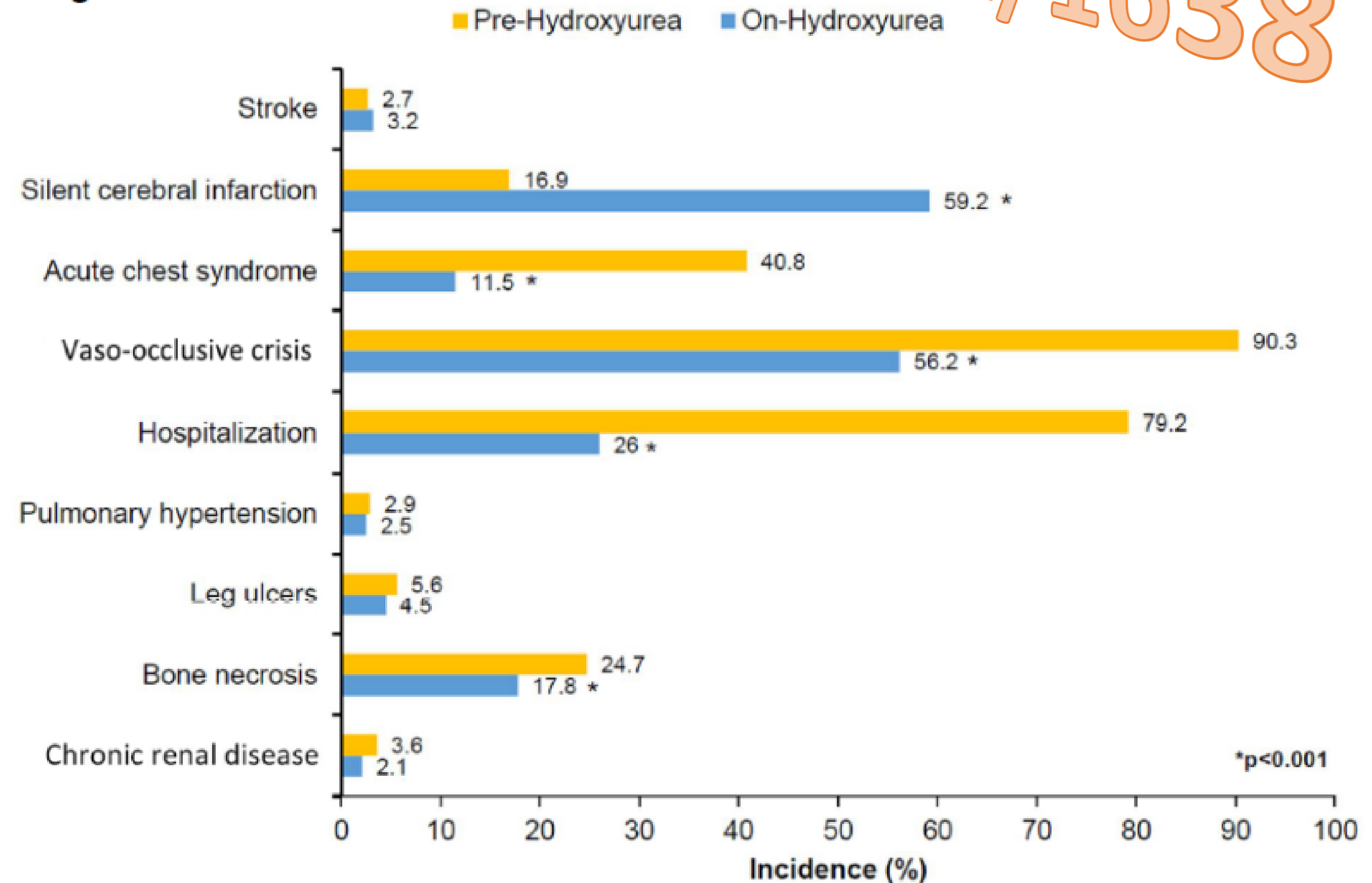


Fig 1



Rigano et al, Blood Cells Mol Dis. 2018

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Recommendations

- The benefits of hydroxycarbamide should be discussed with all parents of children, adolescents and adults with SS/S β^0 to enable informed joint decision-making. There should be on-going discussion between provider and patient (1B)
- In infants with SS/S β^0 aged 9–42 months, offer hydroxycarbamide regardless of clinical severity to reduce sickle cell complications (pain, dactylitis, acute chest syndrome (ACS), anaemia (1A)
- In children aged >42 months, adolescents and adults with SS/S β^0 , offer treatment with hydroxycarbamide in view of the impact on reduction of mortality (1B)
- In adults and children with SS/S β^0 who have 3 or more sickle cell-associated moderate to severe pain crisis in a 12-month period, treat with hydroxycarbamide (1A)
- In adults and children with SS/S β^0 who have sickle cell pain that interferes with daily activities and quality of life, treat with hydroxycarbamide (1C)
- In adults and children with SS/S β^0 and a history of severe and/or recurrent ACS treat with hydroxycarbamide (1A)
- Ongoing informed consent should be confirmed for all patients on hydroxycarbamide, at least at each Annual Review (1D)



bjh guideline

Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease

A British Society for Haematology Guideline

© 2018 John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2018, **181**, 460–475

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE



Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso"
Coordinatore: Prof.ssa Giovanna Russo

LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA

Autori

Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Giovanni Carlo Del Vecchio, Silvia Fasoli, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca

Coordinatore

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Piera Samperi¹, Laura Sainati², Raffaella Colombatti²

Revisori esterni* (autorevoli esperti di Ematologia Pediatrica)

Gian Luca Forni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Antonio Piga (Orbassano-TO)

Revisore esterno* (Assoc. Ligure Talassemici, Talassemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

*Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Versione 3 30 gennaio 2018

Versione 4 26 Aprile 2023

Raccomandazioni

Indicazioni

- ◆ Si suggerisce di offrire il trattamento con HU ai bambini con malattia drepanocitica SS o Sβ° a partire dai 9 mesi di vita, indipendentemente dalla presentazione di manifestazioni cliniche.

A

Dosaggio:

Iniziale: 15 mg/kg/die

Dose fissa: 20 mg/kg/die

Dose massima tollerata: incrementi fino a 30-35 mg/kg/die per ottenere una mielosoppressione controllata

Inizio del trattamento

- La dose iniziale dell'HU è di 10 mg/Kg/die per 4 settimane e successivo graduale incremento fino al massimo a 30-35 mg/kg/die modulandone la tossicità midollare, in un'unica somministrazione indipendentemente dal pasto.
- controlli clinici ed ematologici: emocromo con formula leucocitaria, test di funzionalità epatica e renale ogni 2 settimane all'inizio, poi è possibile ridurre la frequenza ad ogni 8 settimane; dosaggio HbF ogni 6-8 settimane: il livello di Hb fetale non deve condizionare l'indicazione al trattamento con HU.

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Table 1: HUGKISS group characteristics at exit and changes from entry (baseline) to exit.

	Characteristics at Exit					Change from Entry to Exit				
	Intensive Hydroxyurea		Standard Hydroxyurea			Intensive Hydroxyurea		Standard Hydroxyurea		
Variable	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	P-value	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	P-value
White Blood Cell Count (WBC, x10 ⁹ /L)	23	6.7 (5.9, 7.5)	19	8.4(6.3, 12.2)	0.053†	23	-4.50 (-7.29, -2.61)	19	-0.77 (-3.25, 1.54)	<.001†
Absolute Neutrophil Count (ANC, x10 ⁹ /L)	23	1.8 (1.2, 2.7)	18	2.6(1.7, 3.7)	0.016 †	23	-1.43 (-2.49, -0.52)	18	0.35 (-0.36, 1.20)	<.001†
Hemoglobin (Hb, g/dL)	23	10.0 (9.6, 11.5)	19	9.9(8.9, 10.8)	0.35	23	1.20 (0.40, 1.90)	19	0.40 (-0.10, 1.20)	0.033
Mean Corpuscular Volume (MCV, fL)	23	91.5 (86.7, 97.4)	19	85.2(77.9, 90.4)	0.01	23	9.60 (7.60, 16.60)	19	8.00 (-0.40, 9.50)	0.011 †
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH, pg)	23	31.7 (30.1, 34.2)	19	28.9(27.1, 31.0)	0.002	23	5.20 (3.20, 6.55)	19	2.40 (0.60, 3.90)	0.003
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC, g/dL)	23	35.1 (34.1, 35.9)	19	34.3(33.1, 34.8)	0.012	23	1.10(0.20, 2.10)	19	0.30 (-0.30, 1.00)	0.14†
Absolute Reticulocyte Count (ARC, x10 ⁹ /L)	23	131.2 (94.2, 169.1)	19	177.0(107.7, 265.1)	0.081†	22	-175.9 (-232.4, -57.05)	19	-91.6 (-126.6, -36)	0.03
Platelet Count (x10 ⁹ /L)	23	275.0 (190.0, 342.0)	19	255.0(183.0, 422.0)	0.98†	23	-18 (-76, 45)	19	-48 (-77, 24)	0.75†
Creatinine (mg/dL)	23	0.3 (0.2, 0.3)	18	0.2(0.2, 0.3)	0.63	23	0.03(0.00, 0.05)	18	0.03 (0.01, 0.07)	0.87
Total Bilirubin (mg/dL)	23	0.9 (0.7, 1.8)	17	1.2(1.1, 1.7)	0.21†	23	-0.30(-0.80, -0.05)	17	0.30 (0.00, 0.50)	0.001 †
Lactate Dehydrogenase (units/L)	23	422 (359, 538)	18	435 (374, 510)	0.97†	23	-94 (-210, -9)	18	4.5 (-77, 56)	0.013
Alanine Aminotransferase (units/L)	23	19.0 (15.0, 25.0)	17	16.0 (14.0, 21.0)	0.47	23	-5.0 (-9.0, -2.0)	17	-4.0 (-8.0, 0.0)	0.69†
Hemoglobin F (HbF, %)	23	38.8 (31.8, 43.3)	19	26.1 (25.0, 30.9)	0.002	23	8.0 (1.5, 18.4)	19	0.20 (-3.80, 0.80)	<.001†
Hemoglobin S (HbS, %)	22	54.3 (51.8, 61.5)	19	65.6 (60.9, 67.9)	< .001	22	-9.95 (-17.3, -2.2)	19	-0.40 (-2.3, 2.3)	<.001†
Weight (kg)	23	12.0 (10.6, 13.1)	19	11.0 (10.2, 13.4)	0.78†	23	2.8 (2.4, 3.1)	19	2.8 (2.3, 3.6)	0.93
Height (cm)	23	84.0 (82.5, 87.1)	18	83.0 (80.2, 90.3)	0.54†	23	12.0 (10.6, 12.5)	18	11.95 (9.0, 14.5)	0.58
Head Circumference (cm)	19	49.0 (48.0, 50.0)	15	49.0 (46.3, 49.7)	0.12	17	2.9 (2.5, 3.6)	14	3.25 (2.5, 3.5)	0.37†
Hydroxyurea dose at exit, mg/kg/day	23	28.1 (22.7, 30.5)	19	19.0 (18.3, 20.0)	< .001 †	23	7.71 (2.20, 10.56)	19	-1.02 (-1.70, -0.02)	< .001 †

HU
Massima
dose tollerata

- 9- 36 mesi
- 26 bb standard HU (20 mg/kg/die)
- 25 bb intensive HU (35 mg/kg/die)
- Terapia 1 aa

HU - Massima dose tollerata

Supplemental Table 3. Sickle cell-related adverse events and event rates (per 100 patient-years) for randomized patients.

	Total (n=51)			Intensive hydroxyurea (n=25)			Standard hydroxyurea (n=26)			Intensive vs. Standard Rate
	Subjects	Events	Rate	Subjects	Events	Rate	Subjects	Events	Rate	P-value
Pain	15	36	73.7	6	13	52.2	9	23	96.0	0.13
Acute Chest Syndrome	10	13	26.6	4	7	28.1	6	6	25.0	1.00
Transfusions, unplanned	4	12	24.6	2	7	28.1	2	5	20.9	0.77
Splenic Sequestration	4	7	14.3	1	1	4.0	3	6	25.0	0.12
Splenomegaly	4	5	10.2	2	3	12.0	2	2	8.4	1.00
Dactylitis	2	3	6.1	2	3	12.0	0	0	0.0	0.25
Splenectomy	2	3	6.1	1	2	8.0	1	1	4.2	1.00
Priapism	1	2	4.1	1	2	8.0	0	0	0.0	0.50

Tests comparing rates in Intensive vs Standard are based on exact Poisson test, adjusting for the time on study.

However, we acknowledge that increased HbF is not equivalent to clinical efficacy. In the randomized, multi-center double-blind trial in children (mean age 4.7 years) with SCA in Uganda, hydroxyurea at a fixed dose (20 mg/kg/d) was compared with dose escalation to reach Hb $\geq$ 9.0 g/dL or HbF $\geq$ 20%.²

Endpoints were reached in the dose-escalation group in 86% (vs. 37% for fixed dose) and this group had fewer pain events, acute chest syndrome episodes, transfusions, and hospitalizations. In other longitudinal cohort studies, greater HbF has resulted in decreased hospitalization, pain events, and mortality and increased IQ.¹⁰⁻¹³.

Eventi Acuti

	Eventi Acuti in Emergenza	Referenza
Talassemia Trasfusione-Dipendente	0,4 per paziente per anno	Jobanputra et al, BJH 2020
SCD	3,31 per paziente per anno (VOC Totali)	Shah et al, PLoS One 2019

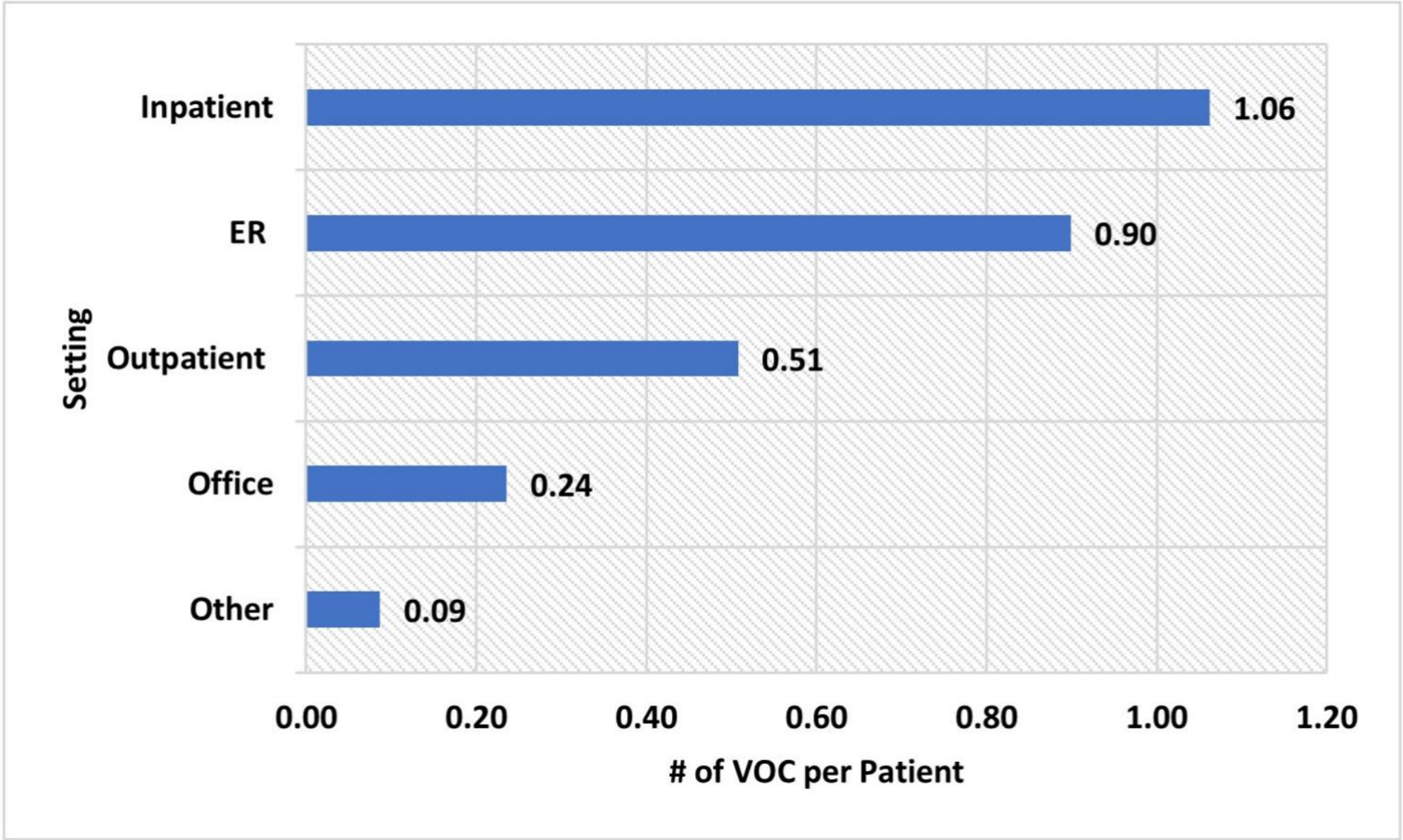


Fig 3. VOC per patients in different settings during the first year of follow-up. ER: Emergency room; VOC: Vaso-occlusive crisis; #: Number; Other setting includes pharmacy, school, homeless shelter, prison/correctional facility, patient’s home, assisted living facility, independent laboratory and unknown setting.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214355.g003>

Evolutività degli eventi acuti

Evento Iniziale	Secondo evento	Referenza
Infezione (40%)	Anemizzazione Acuta esitata in decesso	Desselas et al, Haematologica 2020
Infezione	Sequestro splenico	Hoss et al, Expert Review of Hematology 2019
Infezione, ACS, crisi dolorosa, sequestro splenico (50%)	Sequestro Epatico	Allali et al, J. Clin. Med. 2019
9 (20% secondario a ritardo nella gestione dell'evento)	Morte da cause correlate alla malattia	Desselas et al, Haematologica 2020

Anemia Falciforme:

Servizi Sanitari offerti e Mortalità <5 anni

Servizi Sanitari Pubblici per Bambini Affetti e Impatto sulla Mortalità				
	Scarso accesso a Servizi Sanitari Pubblici	Buon accesso a Servizi Sanitari Pubblici	Interventi Specifici per Bambini Affetti	Programma di screening universale
Eccesso Mortalità Paesi a Basso e Medio Reddito	90%	50%	10%	5%
Eccesso Mortalità Paesi ad Alto Reddito	//	10%	5%	0%

Piel et al, Plos Med 2013

Mortalità in bambini con AF

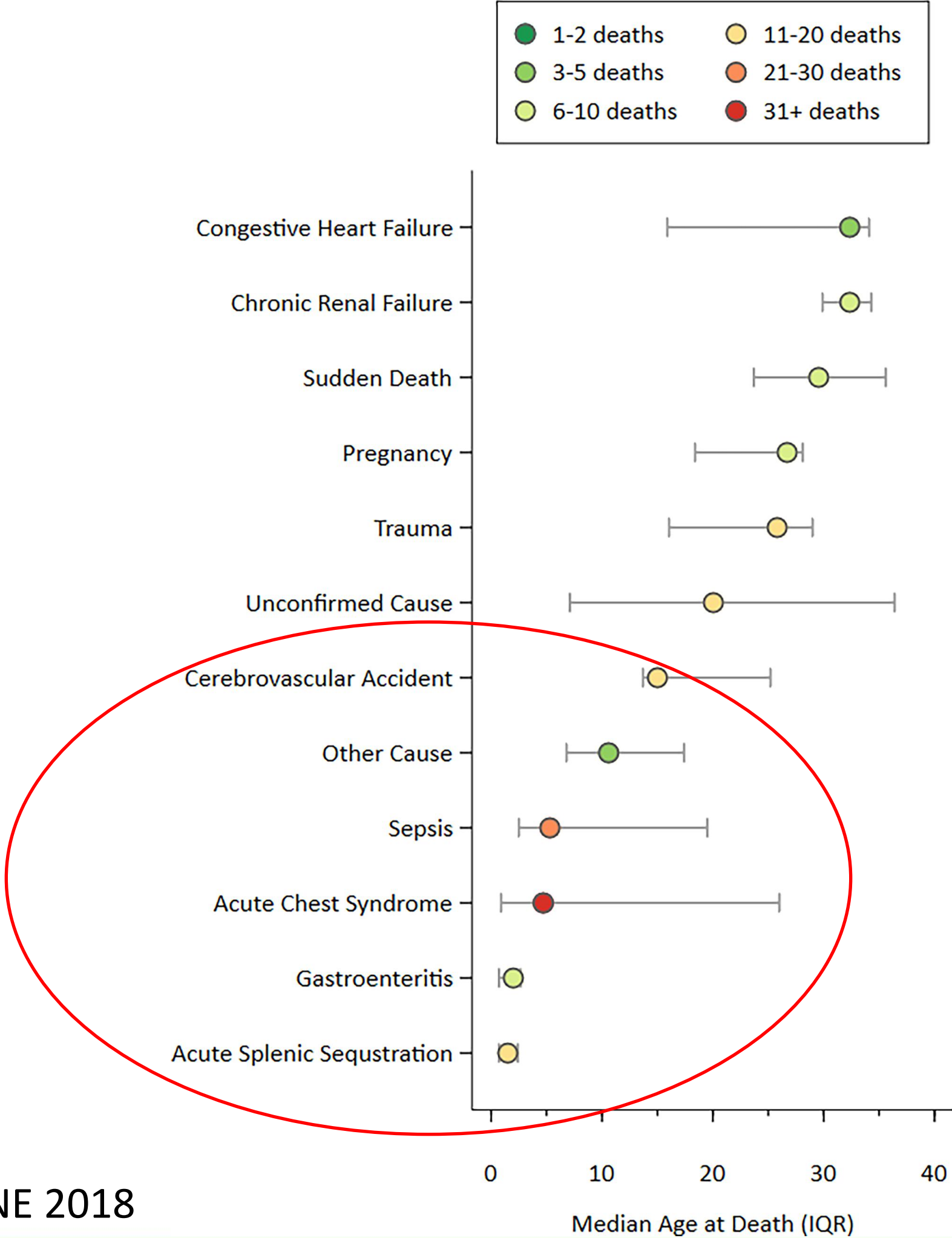
Numero pazienti	Anni di osservazione	Sopravvivenza	Referenza
311 (coorte giamaicana)	1973- 2016	87,1% a 5 anni 82,5% a 10 anni 76,9% a 18 anni	Serjeant et al, PLOS ONE 2018 (coorte giamaicana)
1620 (coorte francese <5 anni)	2006- 2010	98,9% a 5 anni	Brousse et al, J. Clin. Med. 2019 (coorte francese)
4682 (coorte francese <18 anni)	2000- 2015	98,7%	Desselas et al, Haematologica 2020 (coorte francese)

Mortalità maggiore < 5anni

1.1 → 0.15 / 100 person-years

Gill et al, 1995; Telfer et al, 2007; Kremp et al, 2008; Yanni et al, 2009; Hamideh et al, 2013

Cause di Morte in bambini con AF



	SCD (All genotypes)
SCD-related causes n %*	53 (100)
Infection n (%)*	21 (39.6)
Median age at death Years (range)	3.5 (1.2-14.9)
Pneumococcal invasive infection	8 (15.1)
Hematological n (%)*	15 (28.3)
Median age at death Years (range)	2.87 (0.2-15.3)
Acute splenic sequestration	9 (17)
Other acute anemia	6 (11.3)
Neurovascular n (%)*	8 (15.1)
Median age at death Years (range)	13.6 (4.7-17)
Stroke	3 (5.7)
Cerebral hemorrhage	3 (5.7)
Miscellaneous	2 (3.8)
Cardiothoracic n (%)*	7 (13.2)
Median age at death Years (range)	6.75 (3.17-17.9)
Acute chest syndrome	6 (11.3)
Pulmonary embolism	1 (1.9)
Other: Post HSCT*** n (%)*	2 (3.8)
Median age at death Years (range)	12.7 (10-15.4)

Serjeant et al, PLOS ONE 2018

Desselas et al, Haematologica 2020

Gestione degli Eventi Acuti



EMERGENCY CARD
Paziente con diagnosi di **Malattia drepanocitica**
Sickle cell patient
ATTENZIONE:
Paziente con possibile crisi falcemica
Patologia tempo dipendente:
Indispensabile attribuzione almeno codice giallo¹
Con il patrocinio di   

EMERGENCY CARD
Consulta e scarica il documento  
'Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli Eventi Acuti nei pazienti affetti da Anemia Falciforme
<http://www.triage-scd.org>


EMERGENCY CARD

Nome/Name _____

Data di nascita/Date of birth _____

Tel. Caregiver _____

Tipo di malattia drepanocitica/Sickle cell disease type _____

Emoglobina media basale/Baseline Hb _____

Gruppo sanguigno/Blood type _____

Immunizzazioni pregresse ☐ NO ☐ SI

Splenomegalia (cm dall'arcata) _____

Altro _____

CONTATTA IL CENTRO DI RIFERIMENTO

Medico curante _____

Ospedale, struttura _____

Tel. _____

TIMBRO E FIRMA

In caso di trasfusioni si raccomanda di rispettare il fenotipo completo

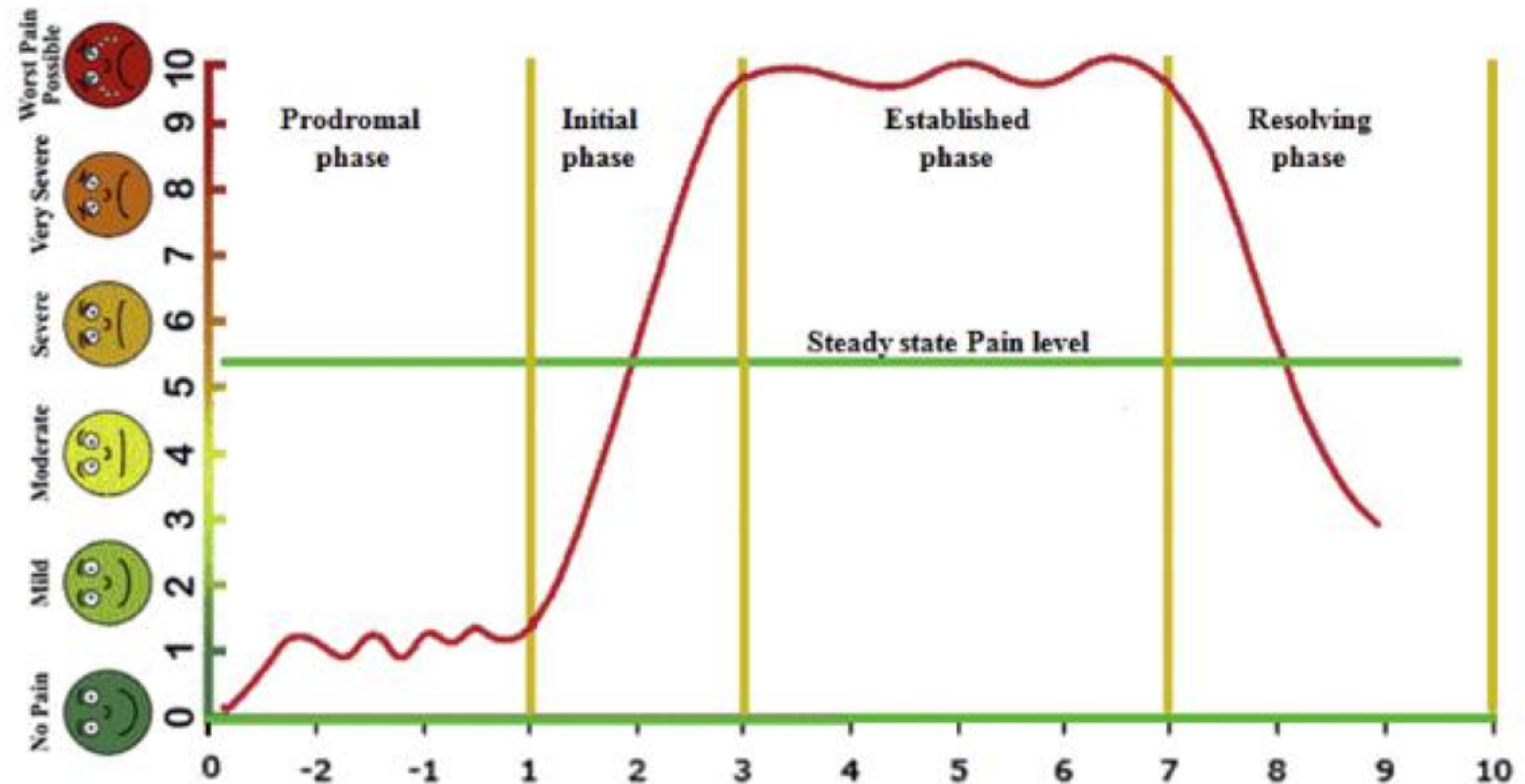
Crisi Dolorosa

Sickle cell pain is said to be worse than postoperative or trauma pain and is as intense as metastatic bone cancer pain (Jenerette & Leak, 2012; Wilkie et al., 2010).

Moreover, increased severity and frequency of pain episodes is associated with shortened survival in patients with SCD (Maitra et al., 2017; Platt et al., 1991).

to individual patient needs. There is no one-size-fits-all approach to optimal pain management. In the context of SCD, this interdisciplinary team includes providers from hematology, pain medicine, psychology/psychiatry, emergency medicine, nursing, and physical therapy among others. Therefore, the American Society of Hematology (ASH)

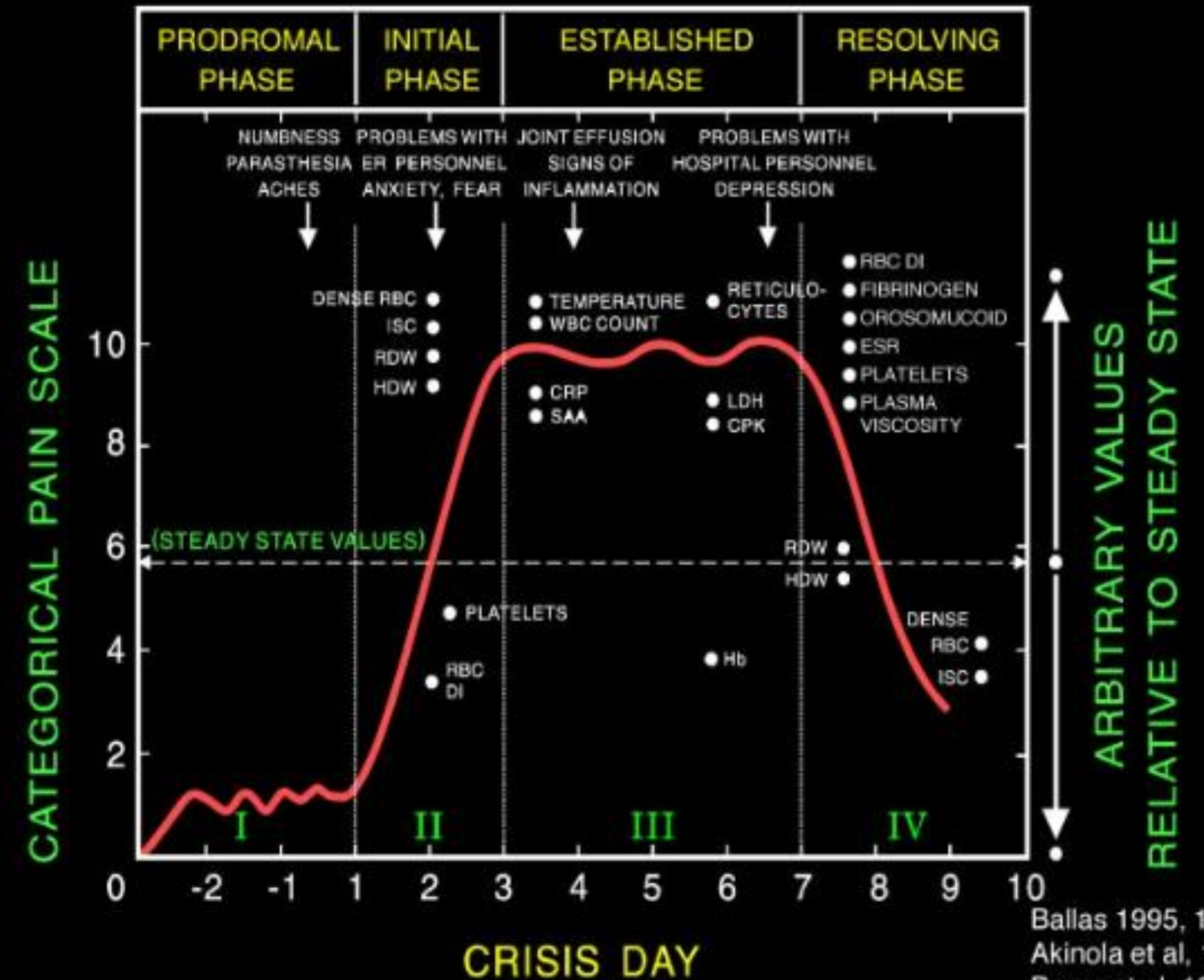
Le fasi cliniche della crisi dolorosa



Progression of painful crisis in sickle cell disease patients. Modified from Ballas ([Ballas, 1995](#)).

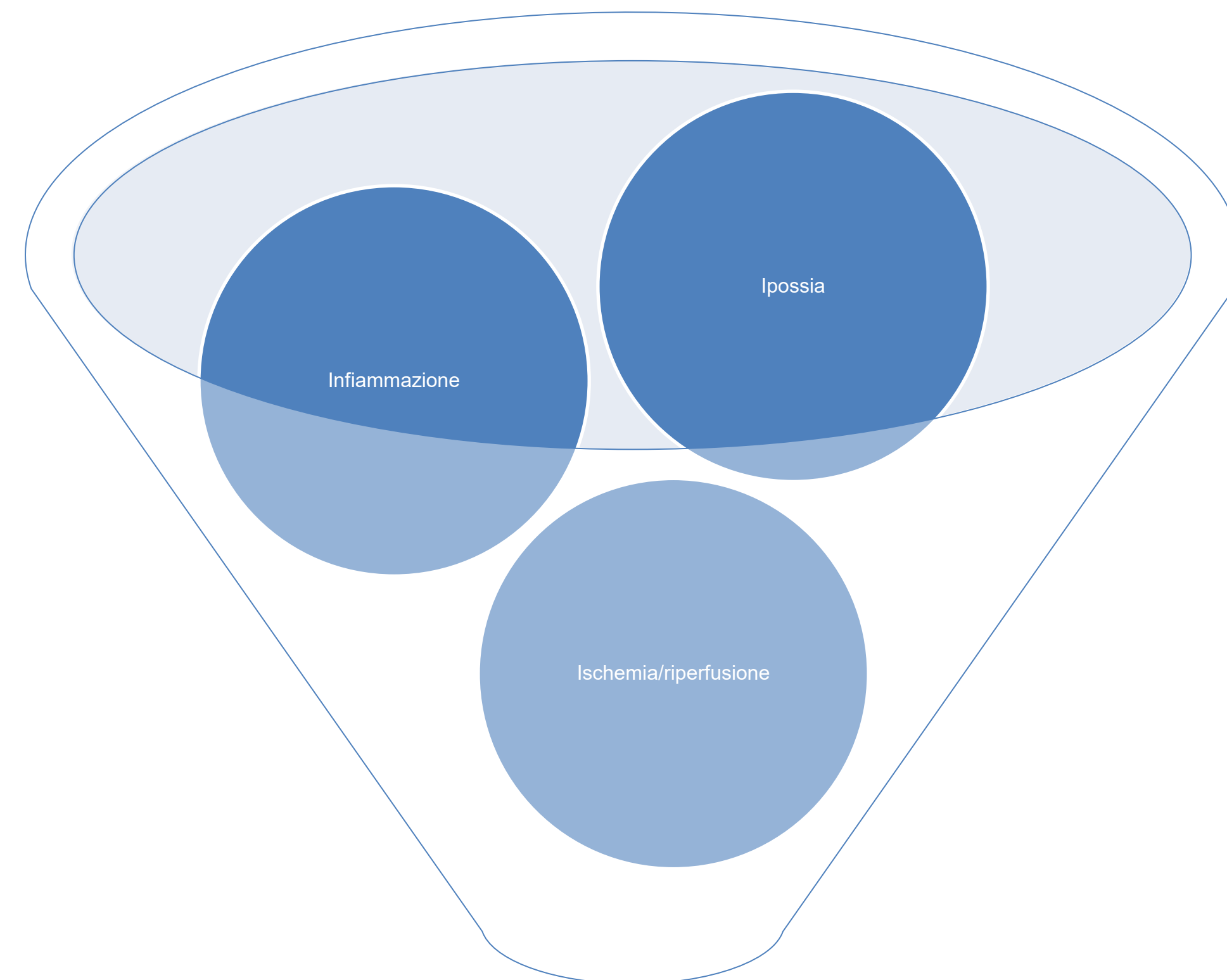
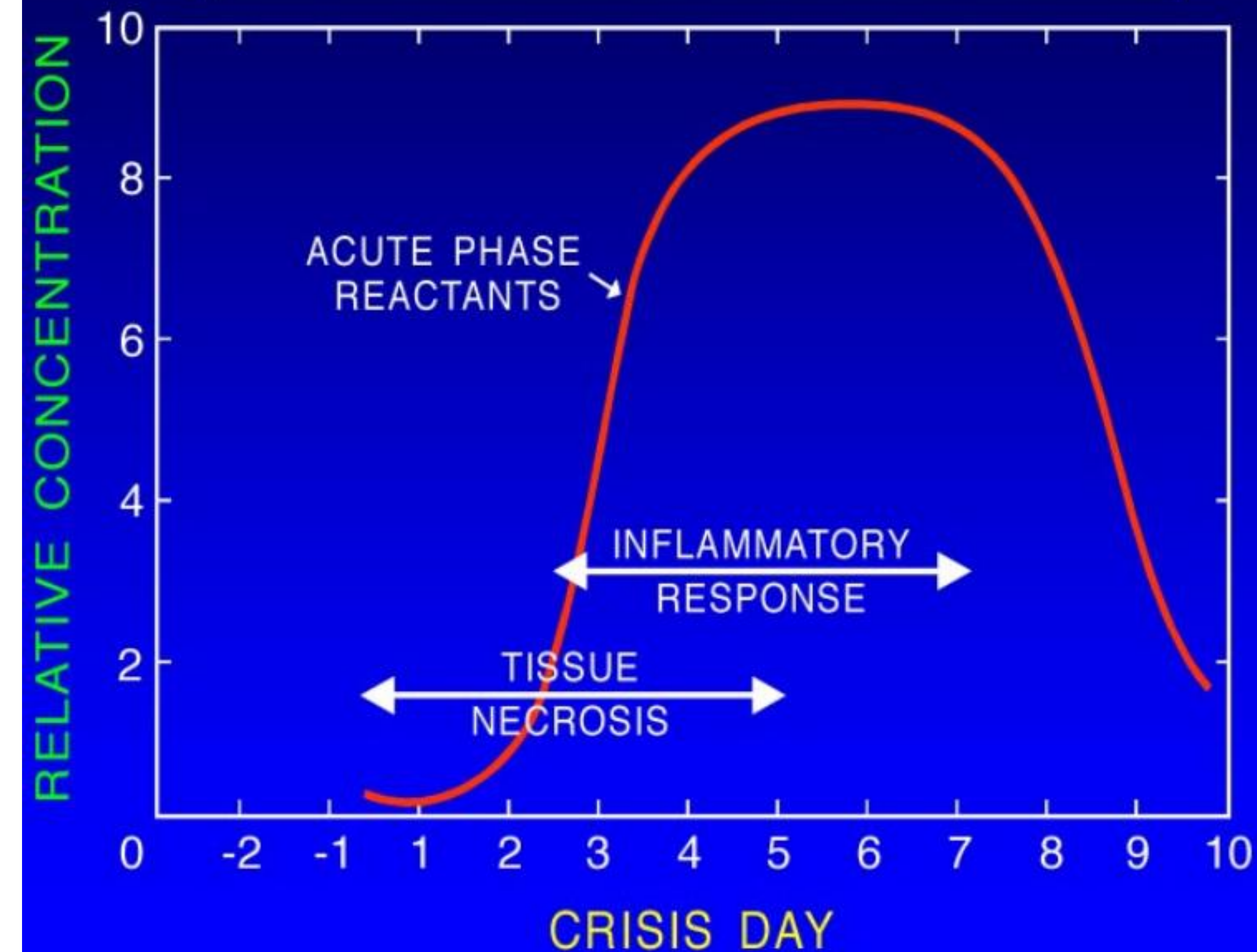
Eventi cellulari e biochimici durante una crisi dolorosa

CHANGES DURING THE PROGRESSION OF THE PAINFUL CRISIS



Ballas 1995, 1992
Akinola et al, 1992
Beyer et al. 1999
Jacob et al. 2005

SEQUENCE OF EVENTS IN THE SICKLE CELL PAINFUL CRISIS



Unicità del dolore nella
SCD

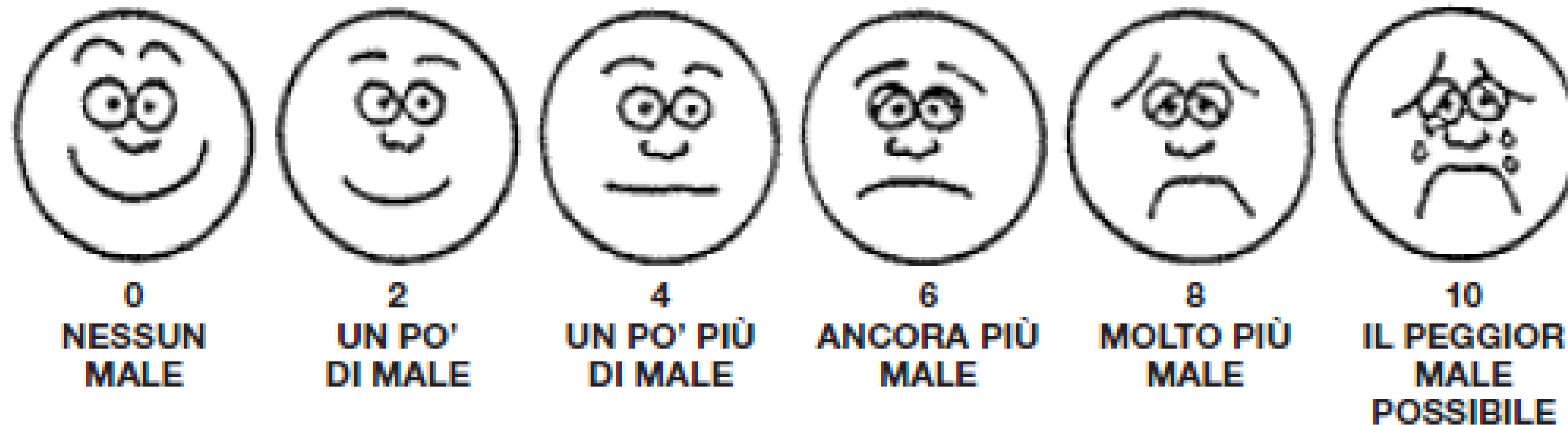
Scale di Misurazione del dolore bambini < 3 anni

Neonato e bambino in età pre-verbale al di sotto dei 3 anni:
scala FLACC

Categoria	Punteggio		
	0	1	2
Volto	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
Gambe	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
Attività	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
Pianto	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti
Consolabilità	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

Scale di Misurazione del dolore bambini > 3 anni

Bambino di età > 3 anni: scala di Wong-Baker



Intensità del dolore	Scala espressioni facciali
Lieve	2
Lieve-moderato	4
Moderato-grave	6-10

Gestione del dolore

- » Immediatezza
- » Rapidità
- » Aggressività
- » Lentezza nel decalage

Recommendations

Use of a standardized protocol to treat acute SCD pain in the acute care setting

RECOMMENDATION 1A. For *adults and children* with SCD presenting to an acute care setting with acute pain related to SCD, the ASH guideline panel recommends rapid (within 1 hour of emergency department [ED] arrival) assessment and administration of analgesia with frequent reassessments (every 30-60 minutes) to optimize pain control (strong recommendation based on low certainty in the evidence about effects ⊕⊕○○).

Immediatezza

Remarks:

- Non-IV routes of administration (eg, subcutaneous and intranasal) can facilitate rapid analgesic treatment.

Rapidità

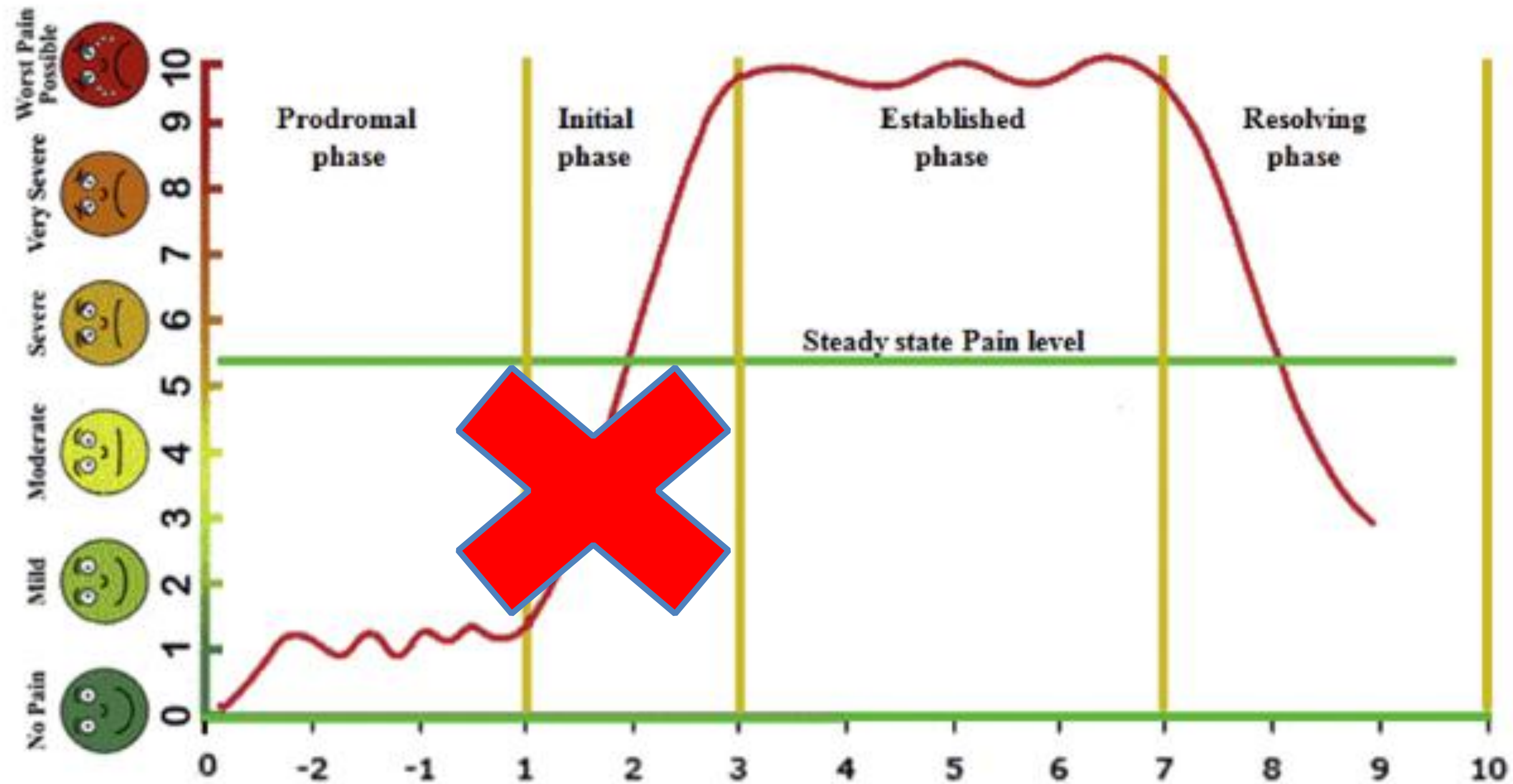
GESTIONE DEL PAZIENTE SCD IN PS



Il trattamento del dolore nei pazienti SCD deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque entro 30 minuti compreso il triage, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali.

Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre del 30% il punteggio VAS-dolore entro le prime 2 ore dall'accesso.

Aggressività



Progression of painful crisis in sickle cell disease patients. Modified from Ballas ([Ballas, 1995](#)).

Lentezza nello scalo

Table 2. Incidence of recurrent painful crises (1985-1989)

Year	Admissions,* n	Recurrent crises after discharge†	
		Within 1 wk n (%)	Within 1 mo, n (%)
1985	209	31 (14.8)	127 (60.8)
1986	266	73 (27.4)	155 (58.3)
1987	246	67 (27.2)	157 (63.8)
1988	307	61 (20.0)	154 (50.2)
1989	427	59 (13.5)	214 (50.0)
Total	1465	291 (19.8)	807 (55.1)

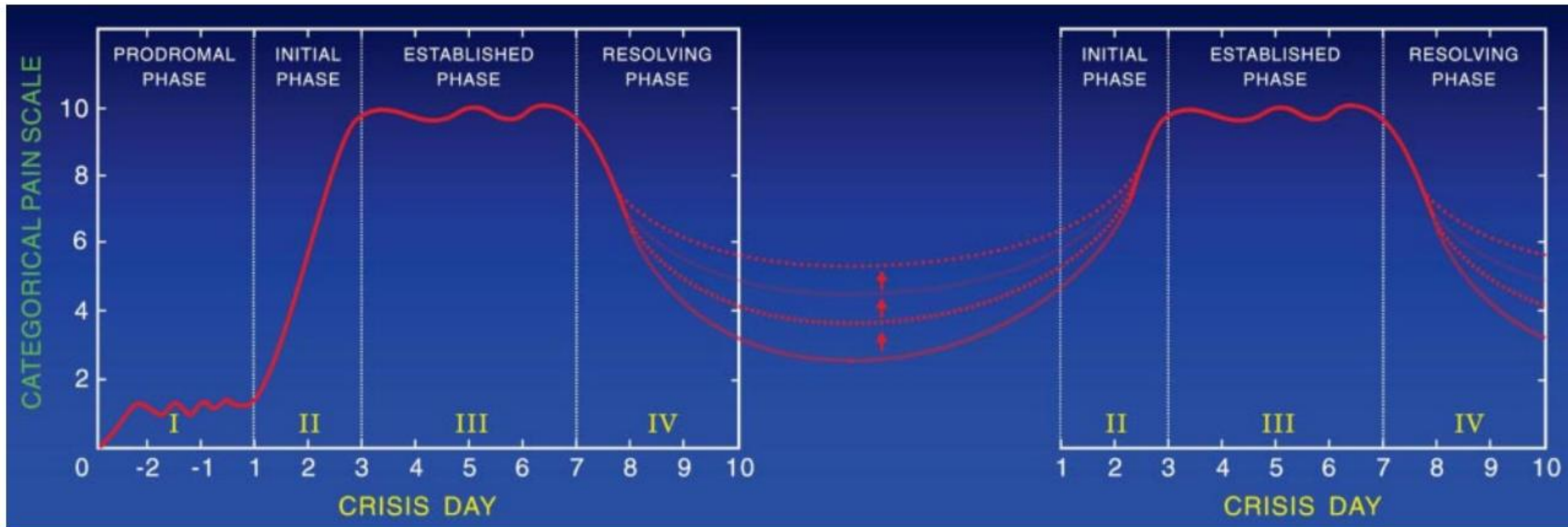


Figure 4. Two sequential painful crises with residual pain of variable severity during the time in between them.

Lentezza nello scalo

Table 2. Incidence of recurrent painful crises (1985-1989)

Year	Admissions,* n	Recurrent crises after discharge†	
		Within 1 wk n (%)	Within 1 mo, n (%)
1985	209	31 (14.8)	127 (60.8)
1986	266	73 (27.4)	155 (58.3)
1987	246	67 (27.2)	157 (63.8)
1988	307	61 (20.0)	154 (50.2)
1989	427	59 (13.5)	214 (50.0)
Total	1465	291 (19.8)	807 (55.1)

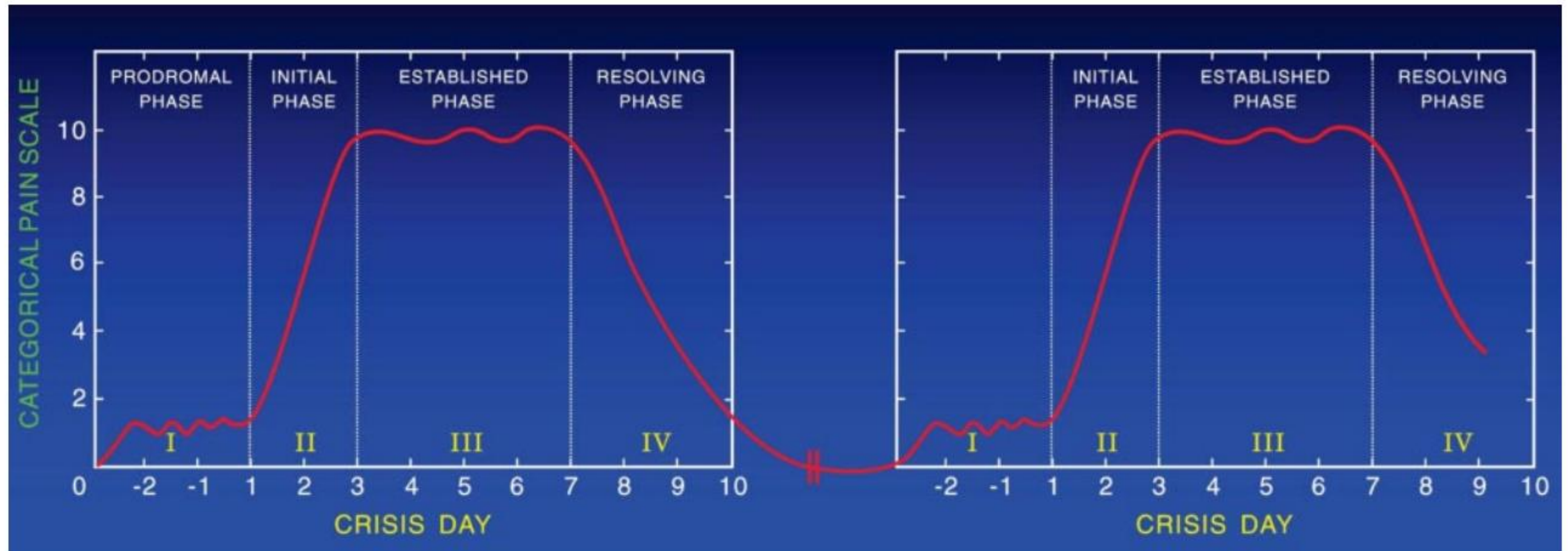


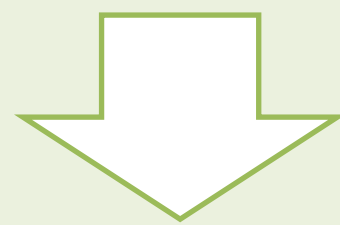
Figure 2. Two sequential painful crises with no pain during the time in between them.

VOCs can be managed by hydration, supplemental oxygen and non-medical techniques

Hydration¹

Dehydration of RBCs is an **important** contributor to the **sickling** process²

SCD patients often have **reduced kidney function**, which impairs fluid balance control

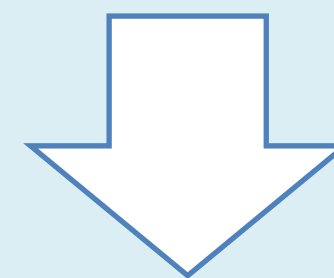


Oral or IV fluids can **relieve pain** during a VOC

Appropriate **monitoring** is needed to avoid fluid overload

Supplemental oxygen³

Deoxygenation of HbS is **critical** for the formation of sickle-shaped RBCs



Therefore, supplemental oxygen can **relieve pain** during a VOC

Non-medical techniques³



Hot baths



Massages



Distraction

1. Okomo U & Meremikwu MM. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;CD005406; 2. Gallagher PG. *Blood* 2015;126:2775–6; 3. NIH Publication No 02-2117. NIH, Bethesda, MD, USA, http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf

Procedura Interna Gestione Crisi Vaso-Occlusive SCD

Esame Obiettivo:

1. Parametri Vitali: FR, FC, PA, SatO2, TC
2. Stato di Idratazione
3. Splenomegalia (rispetto alle dimensioni basali)
4. Auscultazione toracica patologica
5. Valutazione quantitativa del dolore all'ingresso e poi ogni 30 minuti (scala VAS o espressioni facciali)

Esami ematochimici:

1. Emocromo con Reticolociti + Prove Crociate
2. Bilancio completo
3. PCR+ Emocolture se paziente febbrile

Esami strumentali:

1. RX torace ed eventuale TC polmonare se sintomi respiratori
2. Eco addome se dolore addominale intenso
3. TC cerebrale ed eventuale RM cerebrale se cefalea intensa o sintomi neurologici

**Gli esami
ematochimici o
strumentali
NON
devono ritardare
inizio terapia
antalgica**

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Terapia:

1. Se febbre: Ceftriaxone ev 80 mg/kg/die (max 2 g) + Claritromicina orale 15 mg/kg/die (max) se sintomi respiratori
2. Terapia del dolore entro 30 minuti dall'insorgenza o dal ricovero con:
 - a. **Dolore Lieve (VAS ≤ 3 , Faccine ≤ 2): Paracetamolo** ev 15 mg/kg ogni 6 ore (dose max 90 mg/kg/die per le prime 48 ore poi 60 mg/kg/die)
 - b. **Dolore Lieve- Moderato (VAS 4-5, Faccine 4): Ketorolac** ev 0.5mg/kg/dose all'inizio poi 0,2-0,3 mg/kg/dose ogni 6-8 ore (fino a 1 mg/kg/dose; max 30 mg/dose; max 3 mg/kg/die)
 - c. **Dolore Moderato- Grave (VAS e Faccine ≥ 6):**
 - Ketorolac ev 0.5mg/kg/dose all'inizio poi 0,2-0,3 mg/kg/dose ogni 6-8 ore (fino a 1 mg/kg/dose; max 30 mg/dose; max 3 mg/kg/die) oppure **Ketorolac in infusione continua** 0,17 mg/kg/ora (durata massima di trattamento 48 ore);
 - **+ Tramadolo** 1- 2 mg/kg/dose ogni 6- 8 ore (max 8mg/kg/die e max 400 mg/die) oppure **Tramadolo** in infusione continua 0.25mg/kg/ora
 - in alternativa **Morfina** 0.01 mg/kg/ora: diluire Morfina 1 fiala (10mg/1ml) in 50 cc di soluzione fisiologica si ottiene Morfina 0,01 mg=0,05ml; si questa diluizione somministrare quindi 0,05ml/kg/ora (=0,01mg/kg/ora). Se si vuole aumentare dosaggio a 0,02-0,03 moltiplicare il dosaggio iniziale x2; x3....

Dose carico di Morfina diluita in 50 cc= 0,1 ml/kg in 10 minuti

Infusione continua di Morfina diluita in 50 cc= 0,05ml/kg/ora

Scambio Eritrocitario



Metodica trasfusionale	Vantaggi	Svantaggi
Trasfusione Semplice	Semplice Efficace Poco costosa Non necessita di personale dedicato	Diluzione di HbS (non sostituzione) Lenta riduzione di HbS Rischio di iperviscosità Sovraccarico di ferro Necessità di ferrochelazione
Scambio eritrocitario manuale (MEEX)	Semplice Efficace Poco costosa Rapida applicabilità in fase acuta e in qualsiasi struttura Attuabile anche in contesti con scarse risorse Rapida diminuzione di HbS Ridotto rischio di iperviscosità Non necessita di personale specializzato Non richiede strumentazione specializzata Attuabile al letto del paziente Necessita di un solo accesso vascolare Facile esecuzione anche nei pazienti pediatrici Sufficienti 2-3 concentrati eritrocitari	Richiede valori più alti di Hb pre Possibilità di sovraccarico di ferro Possibilità di ferrochelazione Nel regime cronico intervalli più brevi tra le procedure vs AEEX
Scambio eritrocitario con separatore cellulare o automatizzato (AEEX)	Efficace Maggiore rapidità di diminuzione HbS vs MEEX Maggiore efficacia nella riduzione di HbS vs MEEX Nel regime cronico intervalli maggiori tra le procedure vs MEEX Ridotto/assente rischio di iperviscosità Rimozione di parte del ferro Minor accumulo di ferro	Richiede valori più alti di Hb pre Non sempre di rapida applicabilità in fase acuta Possibilità di sovraccarico di ferro (< MEEX) Possibilità di ferrochelazione (< MEEX) Necessita di struttura autorizzata in procedure aferetiche Necessita di personale esperto in procedure aferetiche Necessità di due accessi vascolari periferici o di un accesso vascolare centrale Non sempre attuabile nei pazienti pediatrici Necessità di ampia disponibilità di sangue, mediamente 2-3 concentrati eritrocitari (procedura nel bambino), 6-8 nell'adulto Costi (seppur bilancio costi/beneficio)

Scambio Manuale – Esperienza Italiana

Table 1 Procedural scheme for Manual Erythroexchange (MEEEX)

Hb pre-MEEEX (g/dl)	MEEEX		Hydration	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
< 85 g/L*	Only transfusion (9–12 ml/kg)	Only Transfusion (8–10 ml/kg)	–	–
85–95 g/L (or patient weight ≤ 40 kg)	STEP1: Hydration (500 ml) STEP2: Phlebotomy (10 ml/Kg*) STEP3: Transfusion (9–12 ml/kg)	STEP1: Hydration STEP2: Phlebotomy (6 ml/Kg) STEP3: Transfusion (8–10 ml/kg)	Before 1st phlebotomy: 500 ml Before 2nd phlebotomy: 300 ml	Weight < 10 kg: 3–5 ml/kg (infusion rate 2 ml/s) Weight 10–20 kg: 5–10 ml/kg (infusion rate 5–7 ml/s) Weight 20–30: 10 ml/kg (infusion rate 8 ml/s) Weight 30–40 kg: 8–10 ml/kg (infusion rate 8 ml/s)
95–100 g/L (or patient weight ≤ 40 kg)	STEP1: Hydration (500 ml) STEP2: Phlebotomy (10 ml/Kg*) STEP3: Transfusion (9–12 ml/kg)	STEP1: Hydration STEP2: Phlebotomy 8 ml/Kg STEP3: Transfusion (8–10 ml/kg)		
>100 g/L	STEP1: Hydration (500 ml) STEP2: Phlebotomy (10 ml/Kg*) STEP3: Transfusion (3–5 ml/Kg) STEP1: Hydration (300 ml) STEP4: Phlebotomy (10 ml/Kg*) STEP5: Transfusion (3–5 ml/Kg)	STEP1: Hydration STEP2: Phlebotomy (5 ml/Kg) STEP3: Transfusion (2 ml/Kg) STEP4: Phlebotomy (5 ml/Kg) STEP5: Transfusion (4–6 ml/Kg)		

*Maximum limit of single phlebotomy 700 ml, for a maximum limit of total phlebotomy of 1400 max

Transfusion volume is calculated according to hematocrit of the red blood cell unit 60%

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Gli antidolorifici sono il rimedio più comune per combattere il dolore, ma ci sono anche altre cose che puoi fare per stare meglio:



o impacchi caldi,



bere molto.

bagni caldi,



massaggi,



Se si pensa al dolore lo si sente più forte. E' importante cercare di distrarsi, pensare ad altro come, per esempio,



telefonare ad un amico,



guardare la televisione, ascoltare musica,

mangiare del cibo che piace,



giocare al computer.



Considerare sempre il dolore come una manifestazione ORGANICA e REALE



in collaborazione con:  
iniziativa realizzata con il supporto di: ASH Global Research Awards 2019
http://www.site-italia.org/2018/network_asplenia.php

Rischio Infettivo

Nome:

Data di nascita:

è affetto da ASPLENIA, condizione caratterizzata da ridotta o assente attività splenica, per rimozione chirurgica o ridotta funzionalità.

Questa condizione espone ad elevato rischio di infezioni batteriche gravi e a rapida evoluzione, se non prontamente trattate.

Inoltre è stato riscontrato anche un maggior rischio di complicanze trombotiche, che deve essere tenuto in considerazione in presenza di segni e sintomi clinici (dolore agli arti, addominale, difficoltà respiratoria o sintomi neurologici...).

Per tale ragione, IN PRESENZA di **FEBBRE SUPERIORE a 38,5°C**, si raccomanda di:

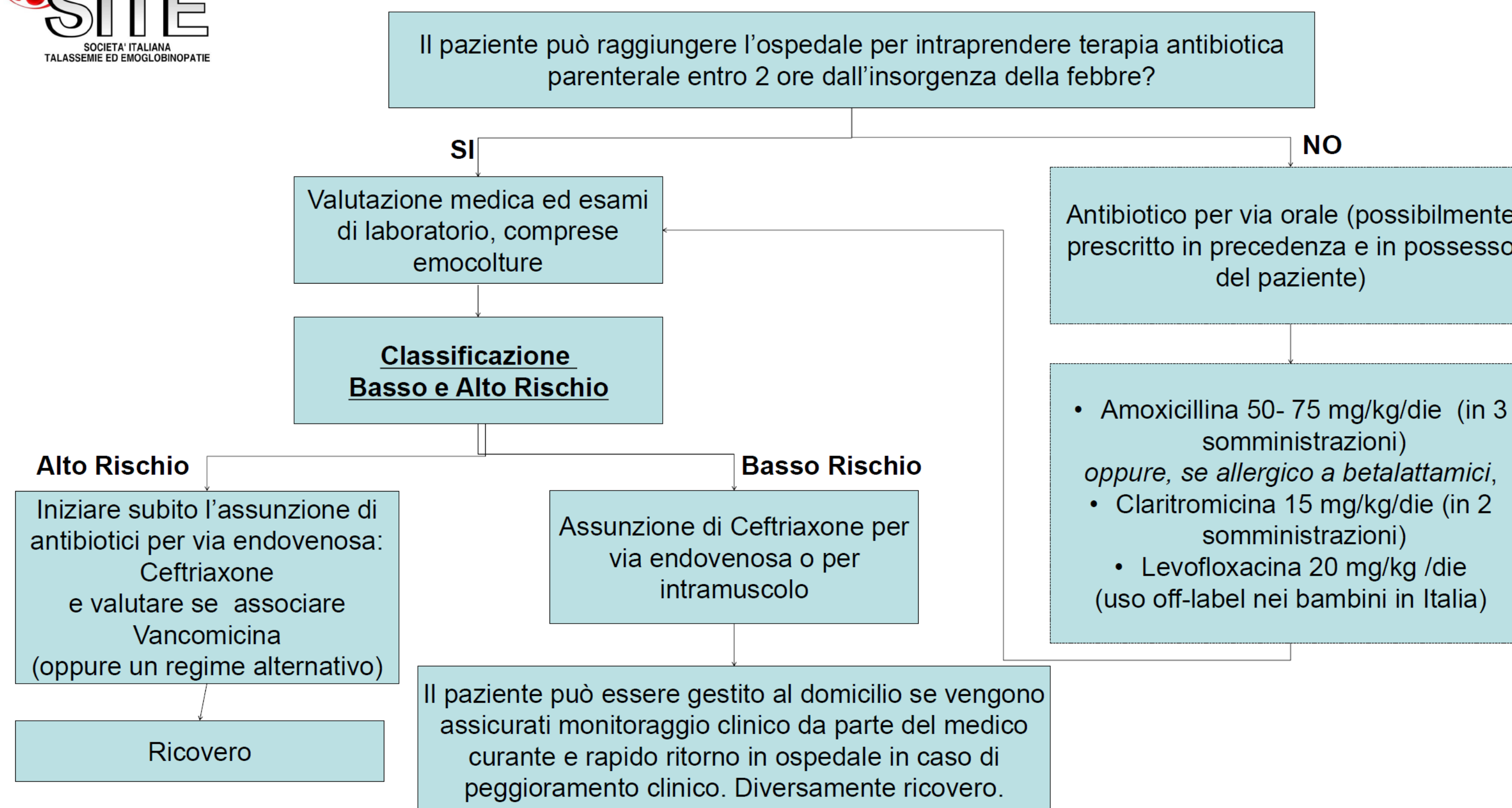
- Sospendere profilassi antibiotica, se è in corso;
- Iniziare subito antibiotico dosaggio pieno: Amoxicillina + Acido Clavulanico (dosaggio..... per 3 volte al giorno)
- In caso di impossibilità ad assumere antibiotico per bocca: Ceftriaxone da somministrare intramuscolo (dosaggio..... 1 volta al giorno);
- Chiamare il centro di cura o recarsi nel più vicino ospedale per eseguire visita clinica ed esami ematochimici (emocromo completo con formula leucocitaria, emocolture, PCR) entro 12-18 ore.

Si raccomanda di eseguire TUTTE le VACCINAZIONI consigliate dal centro cura e di avere sempre in casa l'antibiotico in caso dei successivi episodi di febbre.

Data

Doc. 02

Gestione del rischio di Infezioni Invasive



N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **Ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi

Esami ematici
e strumentali

Management
Complicanze Acute
Bambino

Febbre in SCD

Triage
Paziente falcemico

Gestione del rischio di Infezioni Invasive



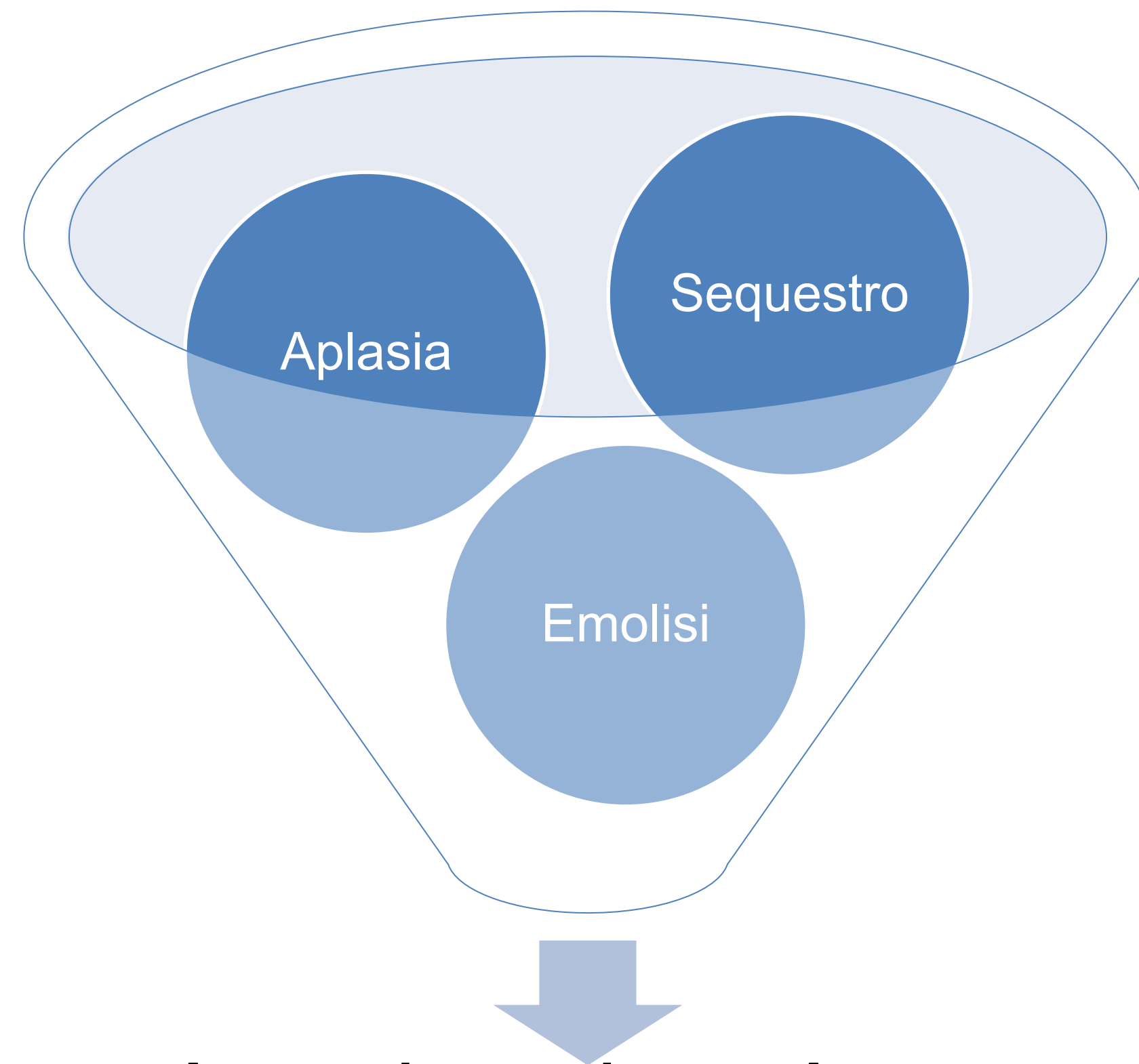
Febbre in SCD⁵⁵⁻⁵⁶

Se bambino SCD con febbre, iniziare terapia con ceftriaxone ev e classificare il paziente: se alto rischio (codice rosso pediatrico) deve essere ricoverato; se basso rischio (codice giallo pediatrico) rimane in osservazione; se ACS opportuno associare macrolide, se meningismo aggiungere vancomicina.

Classificazione basso e alto rischio⁵⁵:

	Alto rischio (1 o più seguenti parametri)	Rischio standard (tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	Compromesse	Stabili
Temperatura	$\geq 40^{\circ} \text{ C}$	$\geq 38.5^{\circ} \text{ C}$ e $< 40^{\circ} \text{ C}$
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	$< 5 \text{ g/dl}$	Riduzione $\leq 2 \text{ g/dl}$ rispetto a basale
Globuli bianchi	$\geq 30000/\text{mmc}$ oppure $< 5000/\text{mmc}$	Valore basale
Piastrine	$< 100000/\text{mmc}$	normali

Anemizzazione Acuta



Anemizzazione Acuta
 $\text{Hb} \leq 2 \text{ g/dL}$ rispetto al basale

Sequestro Splenico

MANAGEMENT di PAZIENTI SCD BAMBINI CON SEQUESTRO SPLENICO ACUTO	
Valutazione di pazienti SCD con sospetto Sequestro Splenico Acuto	Note
Emocromo completo, reticolociti, emocoltura, sierologie virali per parvovirus B19, funzionalità epato-renale	Ricerca nell'anamnesi eventuali altri episodi di sequestro splenico e recuperare dai documenti del paziente le dimensioni della milza, i valori dell'emocromo e dei reticolociti in condizioni basali
<u>Criteri diagnostici:</u> (tutte e tre devono essere soddisfatti) •Rapida anemia, $\downarrow$ Hb (≥ 2 g/dl) o $\downarrow$ Hct ($\geq 20\%$) rispetto ai valori basali; •Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali); •Splenomegalia rapidamente crescente ($\uparrow \geq 2$ cm, rispetto ai valori basali)	Altre caratteristiche cliniche: •Pallore, astenia, tachicardia •Distensione addominale e dolore quadrante superiore sinistro •Spesso segni di shock e collasso acuto •Spesso associato ad infezioni virali o batteriche •Talora piastrinopenia ($\leq 150.000/dl$) •Spesso febbre •Insorgenza nei lattanti e bambini piccoli (prescolari); nei pazienti HbSC e HbS β^+ più tardiva •Elevata mortalità: il bambino può morire prima di arrivare in ospedale
<u>Valutazione Clinica:</u> Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca Pressione arteriosa Temperatura Palpazione della milza VAS-dolore, scala espressioni facciali	I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2- 4 ore fino a miglioramento clinico Emocromo e palpazione della milza vanno ripetuti ogni 4- 6 ore anche se il paziente è stabile
Trattamento	Note
Reperimento immediato di accesso venoso stabile Supporto di emergenza (trattamento dell'eventuale shock) <u>Trasfusione d'emergenza:</u> trasfondere 3-5 ml/kg e non superare mai Hb post-trasfusionale di 10 g/dl <u>Antibiotici se febbre:</u> prima scelta ceftriaxone (o cefotaxime) iv Monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente, delle dimensioni della milza e dell'emocromo ogni 4-6 ore	• La trasfusione deve essere eseguita in assoluta emergenza, dato l'elevato rischio di mortalità • La trasfusione riduce il sequestro e mobilita le emazie intrappolate nella milza, quindi il livello di Hb può essere più cospicuo di quanto calcolato • I genitori alla dimissione devono dimostrare di sapere palpare la milza e riconoscere i primi segnali di sequestro splenico, dato l'elevato rischio di ricorrenza
Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE GIALLO	

VAS: Scala Analogica Visiva; Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; Hct: ematocrito; HbSC: emoglobina S+C; HbS β^+ : emoglobina S+beta-thal+; iv: intravenosa.

GESTIONE CLINICA DEI BAMBINI AFFETTI DA SCD CON CRISI APLASTICA DA PARVOVIRUS ¹³	
Valutazione dei pazienti con SCD con anemizzazione acuta e crisi aplastica	Note
FC, FR, PAO, SpaO ₂ (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	• Eseguire valutazione dei reticolociti, soprattutto in pazienti con febbre. • Sierologia per Parvovirus B19, CMV, EBV
Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), bilirubina totale, PT, PTT, Fibrinogeno, emocoltura se temperatura > 38°C	Considerare significativa una riduzione acuta dei livelli di Hb ≥ 2 g/dL rispetto ai valori usuali del paziente.
Trattamento di anemia aplastica	Note
Infusione di soluzione fisiologica	Evitare iperidratazione
Trasfusione se necessaria (Hb ≤ 5 g/dL oppure riduzione ≥ 2 g/dL rispetto valore basale): trasfondere complessivamente 5-8 ml/kg suddivisi in due aliquote a distanza di 12-24 ore (in 2-3 ore ciascuna) per minimizzare alterazioni di viscosità	Hb-post trasfusionale, in acuto, non deve superare i 10 g/dl (Ht 30%).
Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE GIALLO	

BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartata aminotransferasi (AST); LDH: Lactate-dehydrogenasi; Hb: emoglobina; ev: intravenosa

Crisi Aplastica

ACS

Sindrome Toracica Acuta (ACS)⁵

Febbre, dispnea, dolore toracico o desaturazione associati alla comparsa di un nuovo infiltrato all'Rx torace definiscono la diagnosi di ACS.

La causa principale nei bambini al di sotto dei quattro anni sono le infezioni respiratorie con febbre (tra i germi più frequenti: *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*, VRS, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E.coli*) con maggiore incidenza degli eventi durante l'inverno. E' stata osservata una correlazione tra presenza di asma e ricorrenza di episodi di ACS. Altre cause associate ad ACS nei bambini sono l'edema polmonare indotto da iperidratazione, uso di oppioidi o danno vascolare polmonare e ancora l'ipoventilazione e l'ipomobilità dovute a crisi dolorose o infarti costali.

Sebbene il quadro clinico possa presentare una notevole variabilità interindividuale, il decorso e la prognosi nei bambini è migliore che negli adulti. Tuttavia, in età pediatrica, la patologia presenta alcune caratteristiche che la rendono particolarmente insidiosa: innanzitutto i segni clinici possono essere assenti o molto sfumati al di sotto dei tre anni e la patologia può evolvere in senso peggiorativo anche in poche ore. Inoltre, il reperto radiologico può essere negativo all'inizio; pertanto, in caso di forte sospetto o sintomatologia respiratoria in peggioramento, è opportuno ripeterlo a distanza di 24 ore. Infine l'ACS può insorgere in concomitanza di altri eventi acuti (febbre, crisi dolorose) quindi è opportuno prestare attenzione alla comparsa di questa complicanza anche se inizialmente i tipici sintomi e segni possono mancare.

In corso di ACS grave possono insorgere complicanze neurologiche (convulsioni, stroke, sindrome da leucoencefalopatia posteriore). Ripetuti episodi di ACS possono portare ad un deficit polmonare restrittivo cronico con ipertensione polmonare.

L'ACS è una manifestazione grave e pertanto il bambino va ricoverato, anche per il rischio di peggioramento rapido ed improvviso. Circa il 10% dei pazienti con ACS necessita di supporto ventilatorio meccanico. In caso di peggioramento clinico è opportuno considerare il trasferimento presso la Terapia Intensiva.

La tabella riepiloga il trattamento di pazienti SCD pediatrici con sindrome toracica acuta.

La terapia con hydroxyurea (HU) nei bambini è indicata dopo uno o più episodi di ACS mentre il regime trasfusionale cronico è indicato in caso di mancata risposta all'HU.

Management
Complicanze Acute
Bambino

Esami ematici
e strumentali

Tabella

Triage
Paziente falcemico

ACS

MANAGEMENT di PAZIENTI SCD BAMBINI CON SINDROME TORACICA ACUTA	
Valutazione di pazienti SCD durante ACS	Note
Emocromo completo, reticolociti, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH, bilirubina), esami urine – stick urine, emocoltura, sierologie virali (incluso Mycoplasma), emogasanalisi da confrontare con i valori precedenti	Emocromo, reticolociti, PCR, emogasanalisi da ripetere quotidianamente Elettroliti, funzionalità renale ed epatica da ripetere secondo necessità
Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca Pressione arteriosa Temperatura VAS-dolore, scale delle espressioni facciali	I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2- 4 ore fino a miglioramento clinico
Valutazione clinica: Palpazione toracica: identificare infarti costali/vertebrali Auscultazione del torace: - Possibili minime variazioni della ventilazione (stadio precoce) - Rantoli e segni di consolidamento (48-72 ore dopo i sintomi respiratori)	Radiografia toracica (addensamenti prevalentemente ai lobi superiori e medi) da ripetere entro 24- 48 ore ed eventualmente ad intervalli di 24- 48 ore in assenza di miglioramento clinico
Valutazione addominale: considerare possibile ileo paralitico	
Trattamento di ACS	Note
Infusione di liquidi: infondere le perdite dei liquidi + 2/3 del mantenimento calcolato come segue: bambini <10 Kg 100 ml/Kg/24 ore; bambini 11-20 Kg 1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg; bambini >20 Kg 1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg <u>Antibiotici:</u> prima scelta l'associazione di ceftriaxone (o cefotaxime) iv + macrolide <u>Ossigenoterapia:</u> per mantenere una saturazione ossigeno periferica superiore al 95% (96- 98%) <u>Incentive spirometry:</u> 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e anche di notte se il paziente è sveglio, attraverso uno spirometro portatile adatto all'età <u>Scambi eritrocitari o, se Hb<7gr/dl, Trasfusione semplice</u> con l'obiettivo di portare rapidamente la HbS al 30-40%	Evitare iperidratazione, se possibile, è sempre preferibile una idratazione orale Gli antibiotici vanno somministrati sempre anche in assenza di febbre o di accertata causa infettiva Valutare l'opportunità di aggiungere vancomicina (o antibiotici attivi contro i gram+meticillino-resistenti) in base al quadro clinico Considerare l'utilizzo di broncodilatatori in caso di anamnesi positiva per wheezing, se l'ACS si presenta con wheezing, oppure in caso di calo progressivo della saturazione di O2 o per peggioramento del quadro clinico anche in assenza di wheezing. Prevedere il trasferimento del paziente in terapia intensiva per: •diminuzione progressiva della saturazione di O2; •aumento della necessita di O2 oltre i 6 L/min per mantenere saturazioni del 98% o incapacità di raggiungere tali livelli; •aumento della tachipnea-dispnea; •peggioramento del dolore; •peggioramento del quadro radiografico; •diminuzione del livello di coscienza.
Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE GIALLO	

ACS: sindrome toracica acuta; BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartata aminotransferasi (AST); LDH: Lactate-dehydrogenasi; VAS: Scala Analogica Visiva; iv: intravenosa.

Sindrome
toracica acuta

Triage
Paziente falcemico

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

L'incentive spirometry è un metodo semplice utilizzato per stimolare la respirazione volontaria profonda \mediante uno spirometro portatile. In tal modo si riducono le atelettasie ed il consolidamento polmonare



Le modalità che si sono dimostrate efficaci sono di 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e, quando i pazienti sono svegli, anche durante la notte, con strumenti adeguati all'età.

Strok e

Infarto o eventi cerebrovascolari acuti ³⁴⁻⁴⁴

La vasculopatia cerebrale legata alla SCD è più frequente nelle prime due decadi di vita e costituisce la manifestazione più grave e la complicanza più devastante della SCD. Le manifestazioni cliniche principali sono: (i) infarto cerebrale con ischemia (ictus Stroke) e attacchi ischemici transitori (TIA); (ii) emorragia intracranica (IH) e (iii) deterioramento delle funzioni cognitive relate ad infarti cerebrali silenti. Numerosi sono i fattori precipitanti l'infarto cerebrale e gli attacchi ischemici transitori, come ad esempio episodi di anemia acuta o sepsi. Nei pazienti giovani-adulti l'emorragia intracranica è una delle cause principali di morte improvvisa la cui eziopatogenesi è principalmente riconducibile alla rottura di aneurisma cerebrale sub-aracnoideo o più raramente ad eventi emorragici intra-parenchimali o ventricolari come complicanze della malattia tipo Moyamoya. La tabella riepiloga il management di bambini affetti da SCD con manifestazioni neurologiche acute.

Lo stroke è un'indicazione assoluta alla terapia trasfusionale in bambini affetti da SCD ma la sua durata ottimale è ancora materia di discussione. In caso di vasculopatia cerebrale diffusa vi è generale consenso tra gli esperti in merito alla prosecuzione del programma trasfusionale anche in età adulta. In pazienti adolescenti lo Stroke è considerato una indicazione al trapianto di midollo osseo con donatore consanguineo HLA-identico.

Tabella

Esami ematici
e strumentali

Management
Complicanze Acute
Bambino

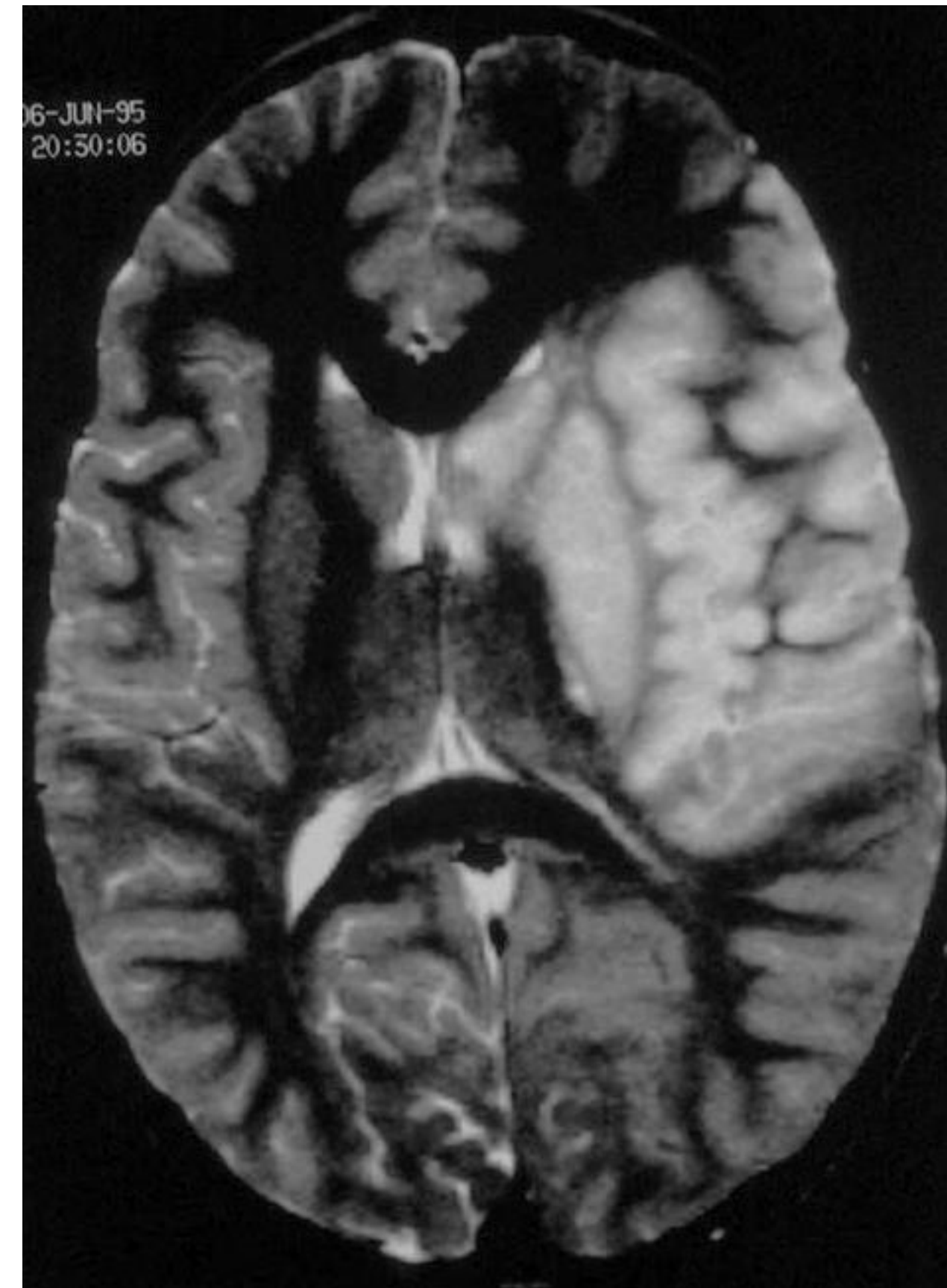
Triage
Paziente falcemico

Stroke nei bambini con SCD

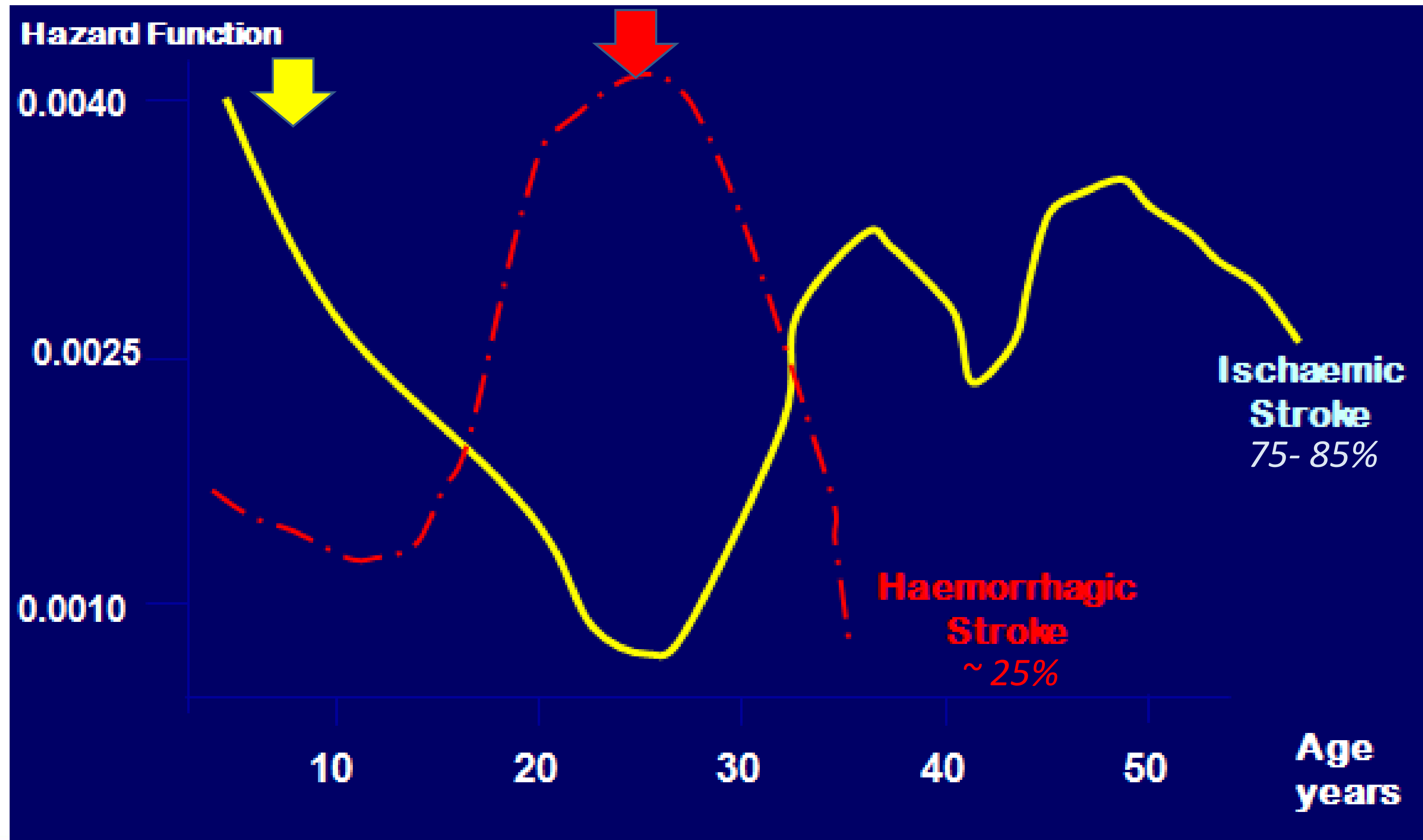
» CSSCD HbSS

0.61/100 pt yrs

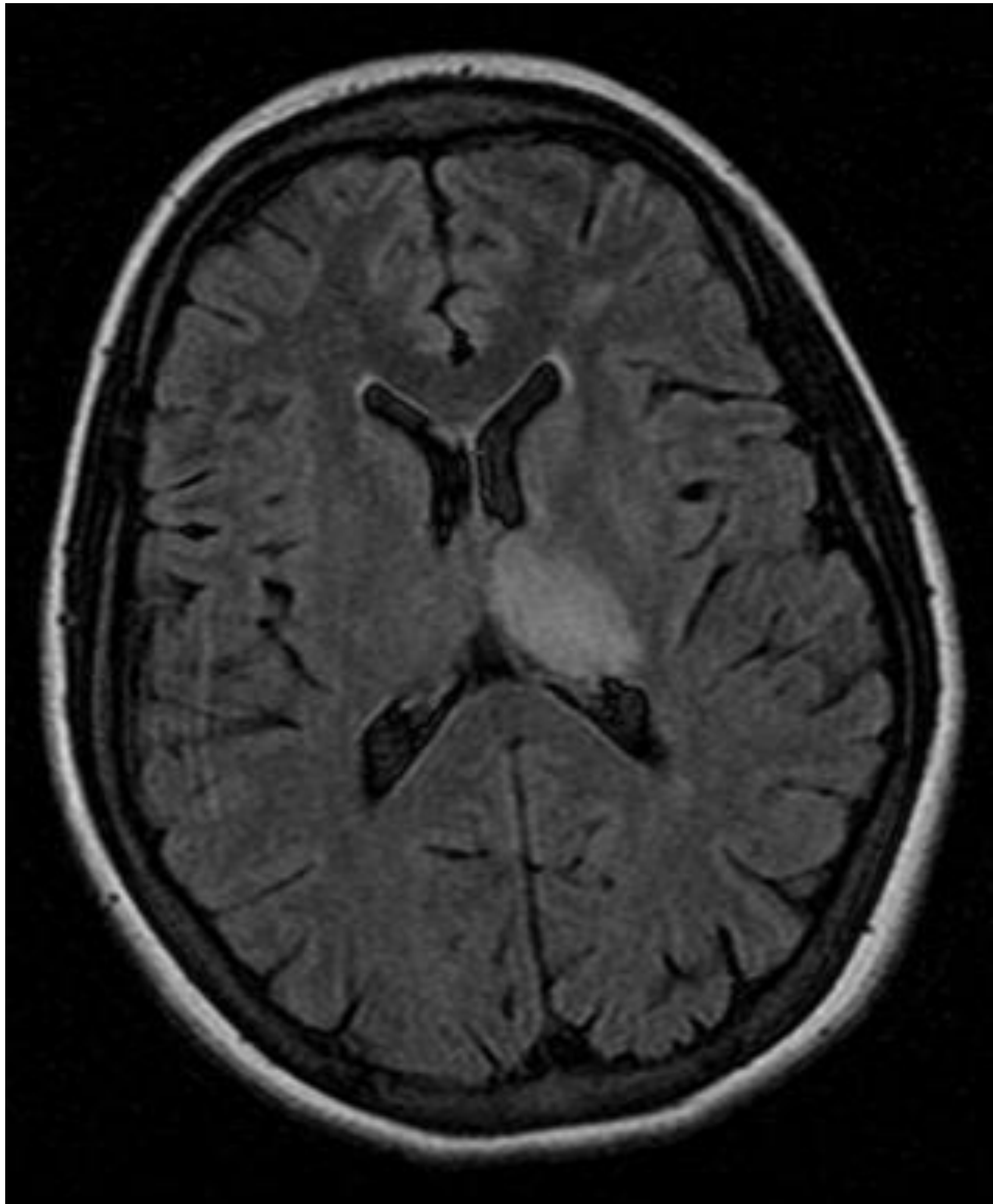
» **250** volte più
frequente rispetto alla
popolazione generale



Rates of stroke in SCD patients by age



Ohene-Frempong 1998



- 14aa
- Microdrepanocitosi
- Disartria e Afasia comparse in pieno benessere
- Nonostante la sorella avesse segnalato la patologia di base, è stata avviata ad indagini relative all'assunzione di sostanze stupefacenti ed eseguita TC senza contrasto risultata negativa
- Contattato il centro specializzato: richiesta RM, attivate immediatamente procedure di scambio eritrocitario
- Recupero completo

CASE REPORT

Subarachnoid haemorrhage and cerebral vasculopathy in a child with sickle cell anaemia

Baba Inusa,¹ Maddalena Casale,² Caroline Booth,³ Sebastian Lucas⁴



Figure 1 Subarachnoid haemorrhage.

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

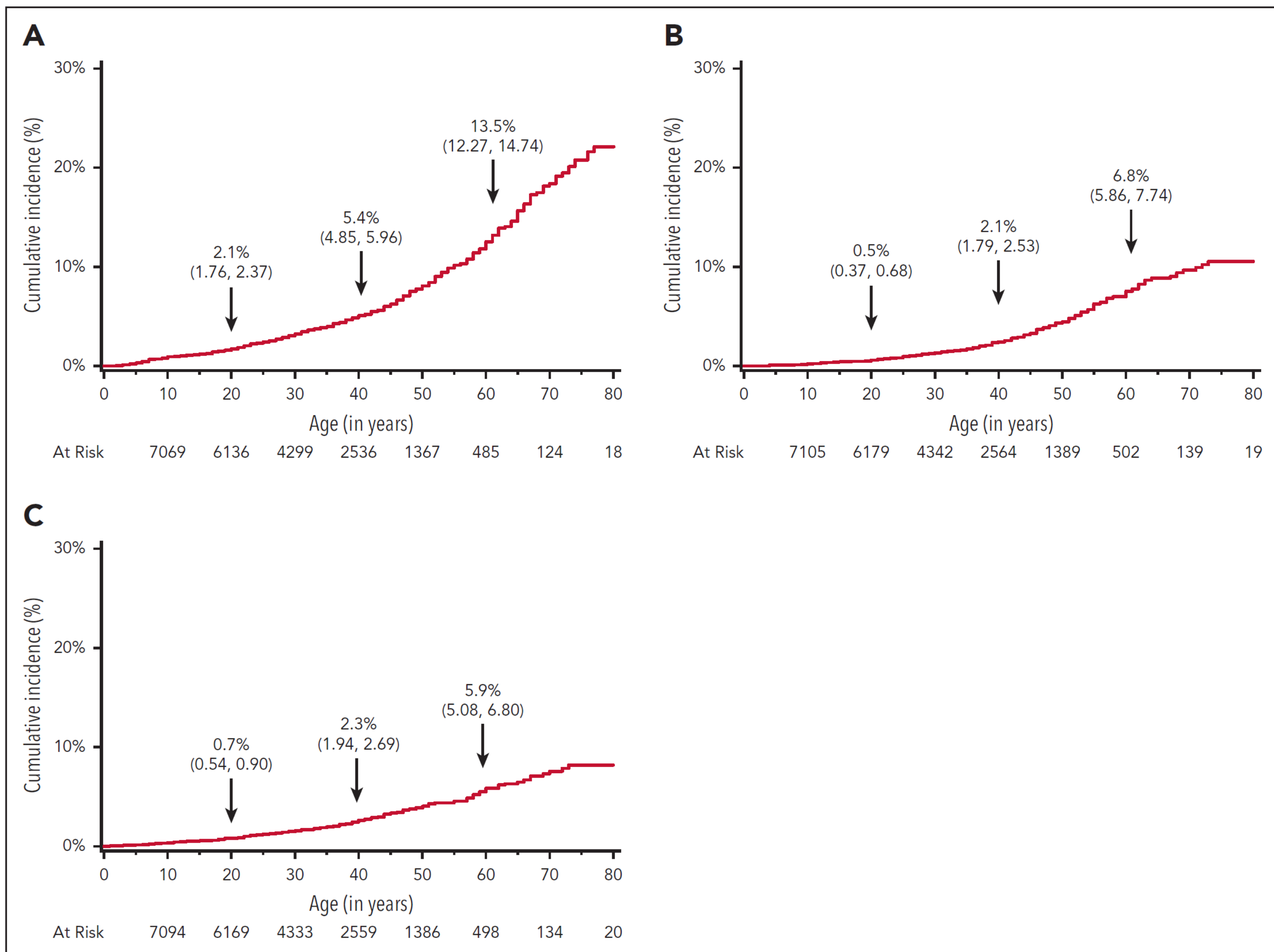


Figure 1. Cumulative incidence of first CVE type, accounting for the competing risk of death, among California patients with SCD, 1991-2019. (A) Ischemic stroke (B) Intracranial hemorrhage ICH. (C) TIA.

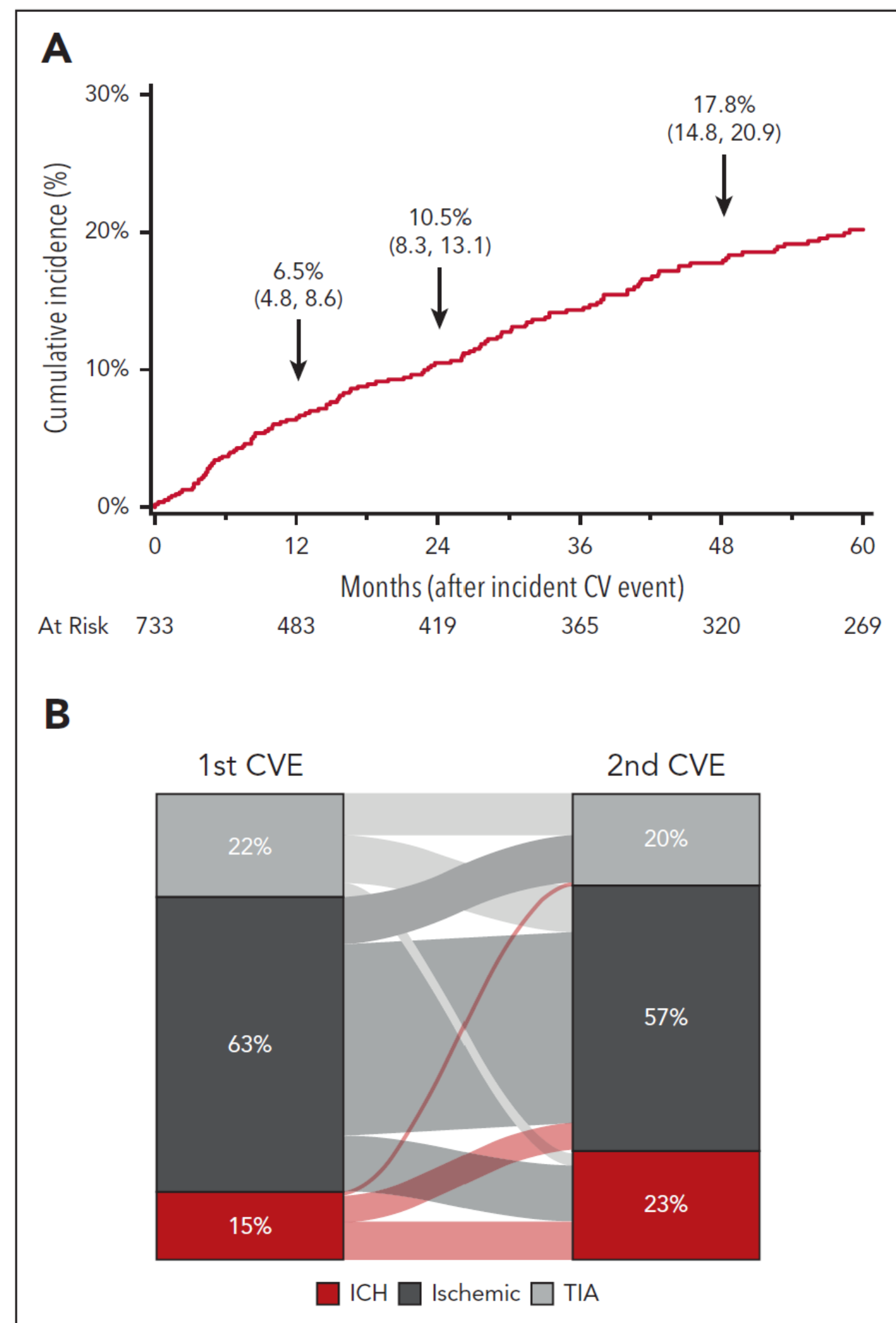
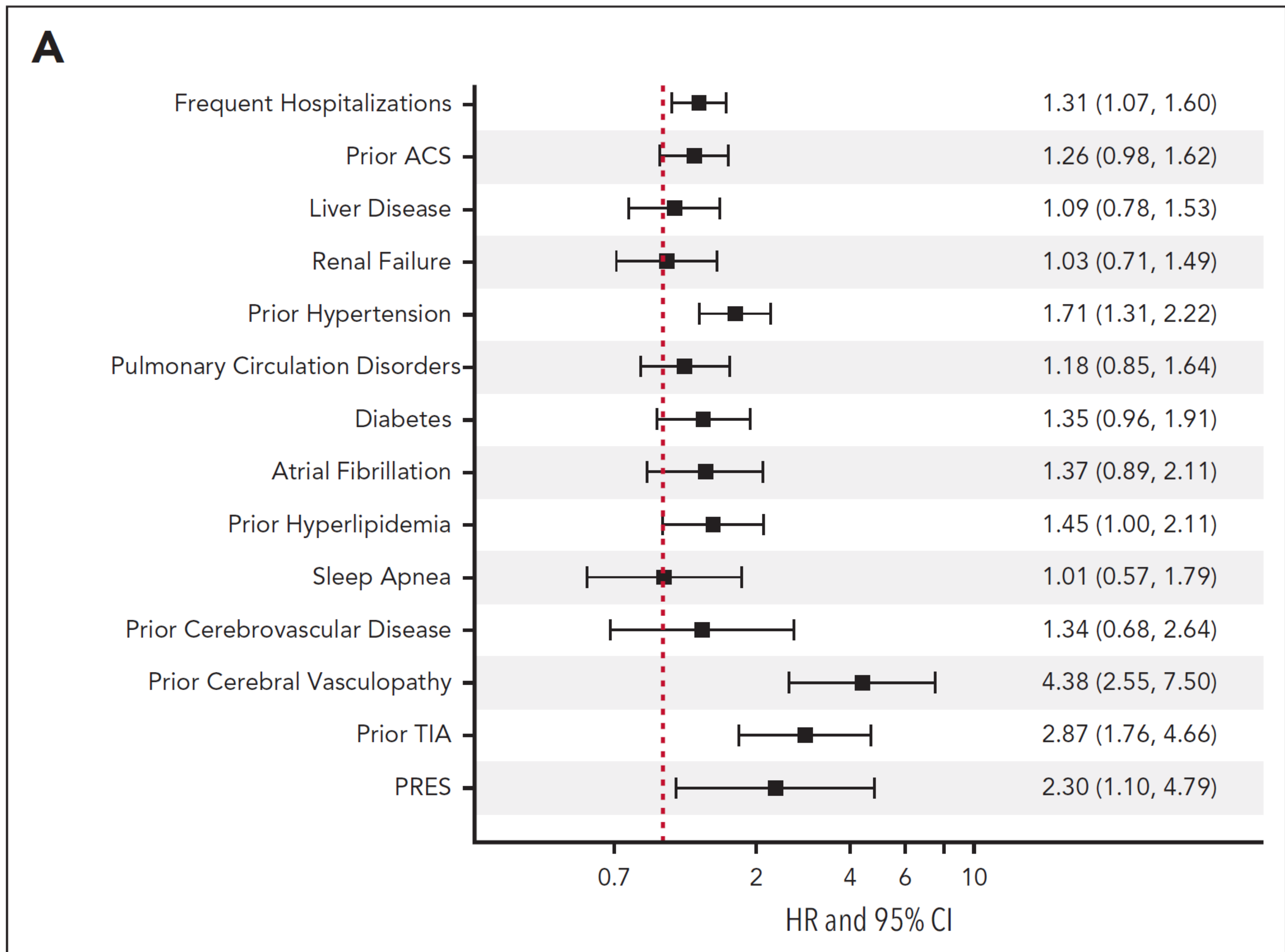


Figure 4. Subsequent CVE in 733 California patients with SCD with a first event in 1991 to 2019. (A) Cumulative incidence of a subsequent event. (B) Distribution of the first CVE to second CVE type among 158 California patients with SCD with both a first and second event during 1991 to 2019.

The ischemic stroke rates increased in a similar pattern in pediatric patients followed at facilities with high or low SCD patient volume. Plausible reasons for this discouraging trend of increased strokes in children with SCD living in California, include (1) decreasing adherence to the TCD screening guidelines recommended by the National Institutes of Health/ National Heart, Lung, and Blood Institute or the American Academy of Pediatrics, (2) low rates of transfusion therapy and hydroxyurea use, and (3) improved sensitivity of neuroimaging that may lead to the diagnosis of ischemic strokes.

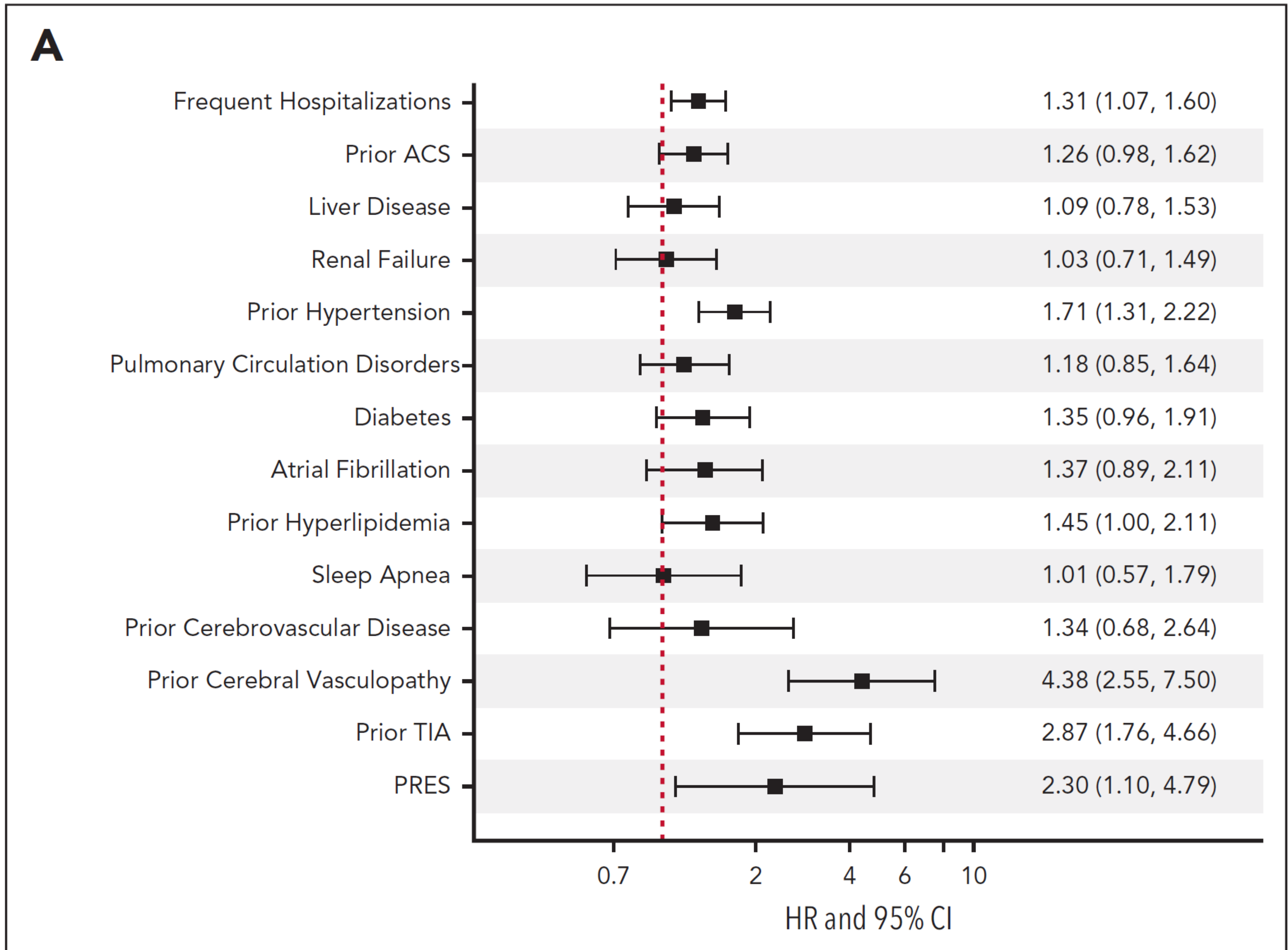
Figure 3. Risk factors for ischemic stroke (A) and intracerebral hemorrhage (B) among California patients with SCD from 1991 to 2019.

This figure illustrates the risk factors associated with ischemic stroke and intracranial hemorrhage (ICH), accounting for the competing risk of death among California patients with SCD between 1991 and 2019. Cox regression models with correction for the competing risk of death was adjusted for sex, age at entry into the cohort, year of entry into the cohort, and Black race. All variables, except frequent hospitalizations, were included as time-dependent covariates. Frequent hospitalizations was defined as an average of ≥ 3 admissions per year. Previous cerebrovascular disorder includes cerebral atherosclerosis, hypertensive encephalopathy, and other ill-defined or unspecified cerebrovascular disease.



Risk factors for intracerebral hemorrhage

Figure 3. Risk factors for ischemic stroke (A) and intracerebral hemorrhage (B) among California patients with SCD from 1991 to 2019. This figure illustrates the risk factors associated with ischemic stroke and intracranial hemorrhage (ICH), accounting for the competing risk of death among California patients with SCD between 1991 and 2019. Cox regression models with correction for the competing risk of death was adjusted for sex, age at entry into the cohort, year of entry into the cohort, and Black race. All variables, except frequent hospitalizations, were included as time-dependent covariates. Frequent hospitalizations was defined as an average of ≥ 3 admissions per year. Previous cerebrovascular disorder includes cerebral atherosclerosis, hypertensive encephalopathy, and other ill-defined or unspecified cerebrovascular disease.

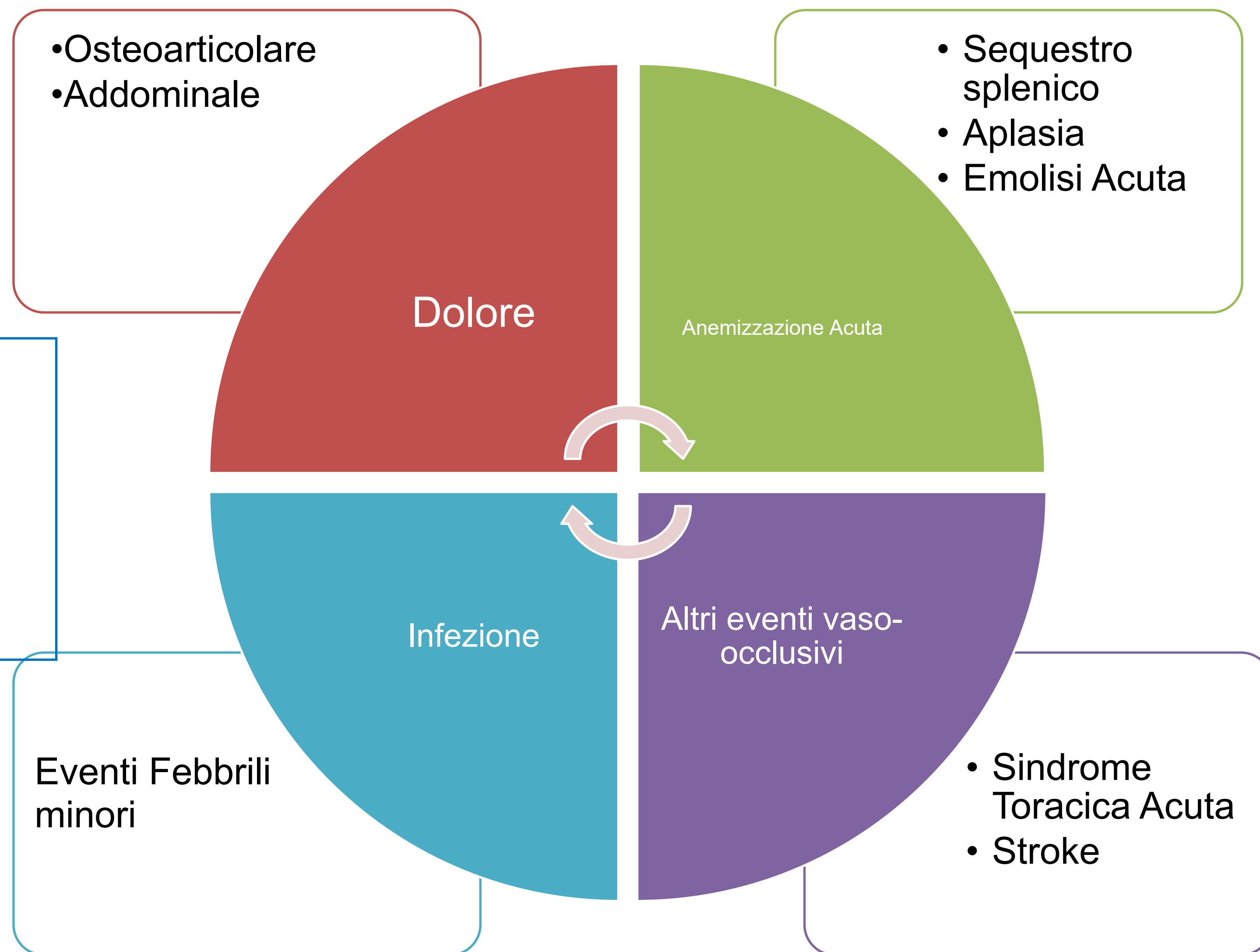


Strok e

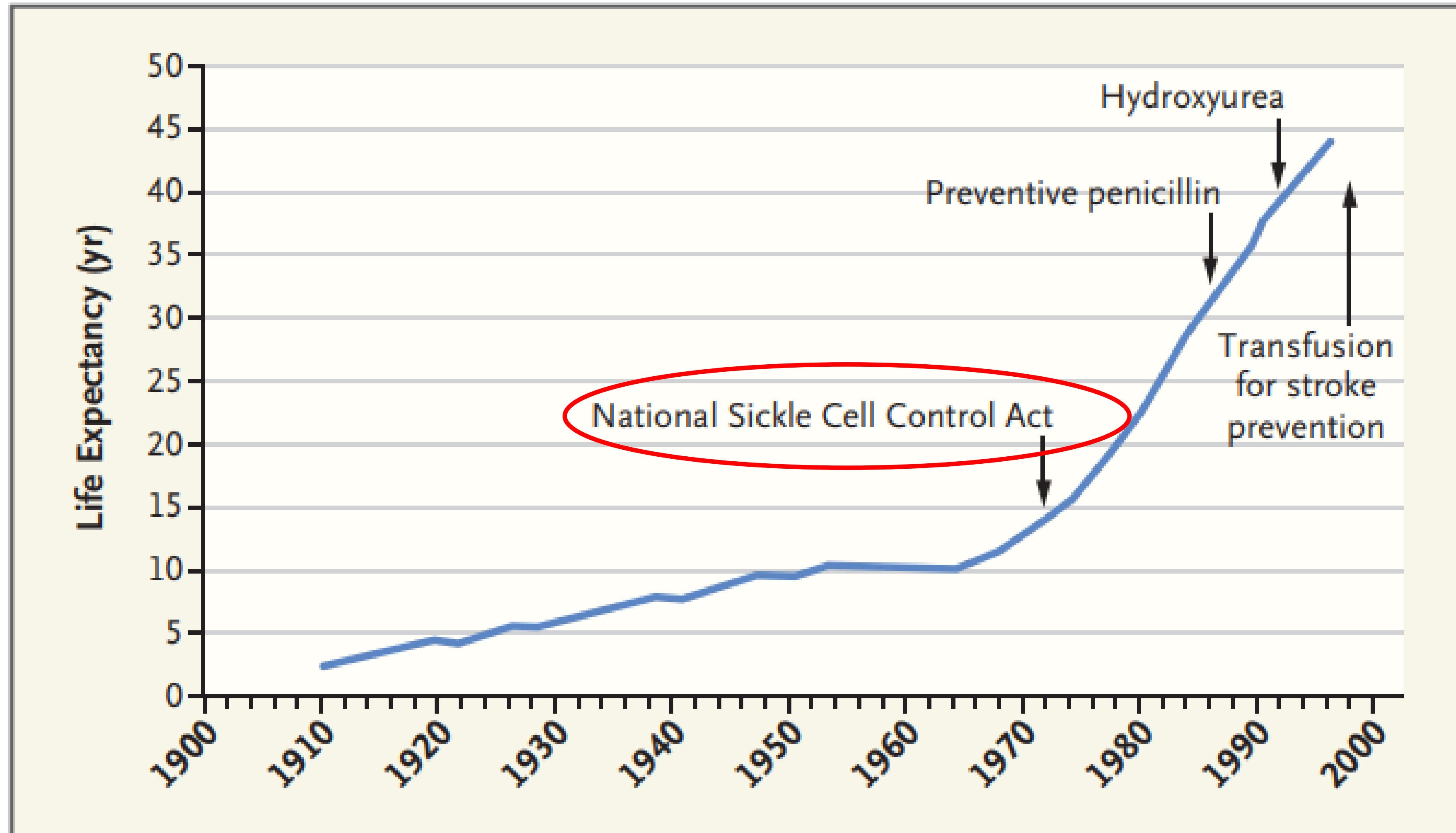
BAMBINI AFFETTI DA SCD CON MANIFESTAZIONI CLINICHE NEUROLOGICHE ACUTE E GESTIONE	
Valutazione di bambini SCD durante un evento cerebrovascolare acuto	Note
Emocromo completo, reticolociti, glicemia, creatinina, BUN, Ca, K, Na, Cl, bilirubina totale e frazionata, albumina, coagulazione, emocoltura se temperatura > 38° C Saturazione ossigeno (o emogasanalisi arteriosa) e frequenza respiratoria Temperatura Pressione arteriosa Tomografia computerizzata (TC) cranica senza contrasto MRI/angioRM cerebrale senza contrasto e angioRM cervicale	TC serve ad escludere emorragia o altre patologie cerebrali non ischemiche. La TC può essere negativa nelle prime ore dall'evento ischemico. Contattare neurochirurgia se positivo per - emorragie intracraniche - pressione intracranica alta Se negativa: - effettuare MRI utilizzando le sequenze DWI e ADC associando sempre angioRM senza contrasto. Va sempre richiesta anche angioRM cervicale per escludere patologie dell'arteria carotide
Considerare monitoraggio cardiorespiratorio nelle prime 24 ore e fino a stabilizzazione clinica Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca Pressione arteriosa Temperatura	I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2 ore fino a miglioramento clinico Trattare l'ipertermia, l'ipotensione e l'ipossiemia (mantenere una SatO2 >96%) Mantenere la normoglicemia
Trattamento dell'ictus in pazienti pediatrici con SCD	Note
<u>Infusione di liquidi</u> : infondere liquidi per correggere eventuali perdite + il mantenimento calcolato come segue: bambini <10 Kg 100 ml/Kg/24 ore; bambini 11-20 Kg 1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg; bambini >20 Kg 1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg <u>Scambi eritrocitari</u> con target di Hb 10 g/dl e HbS < 30% <u>Trasfusione semplice</u> (trasfondere massimo 10 ml/kg) se Hb < 9 g/dl	Evitare iperidratazione Non trasfondere mai in acuto con Hb >10 e/o Ht > 30% ma eseguire una EEX Con la trasfusione semplice non superare 10 ml/Kg per singola trasfusione (ripetibile dopo 2-3 ore dal termine della trasfusione) e comunque non superare i 10 gr/dl di Hb. In caso di stroke emorragico indicazione a scambio eritocitario manuale o trasfusione
Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE GIALLO	

EEX: eritrocitoaferesi; BUN: azoto ureico nel sangue; RM/MRI: risonanza magnetica; Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; Ht: ematocrito; iv: intravenosa.

Evolutività degli eventi acuti



AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE



Increases in Life Expectancy in Persons with Sickle Cell Disease, 1910–2000.

➤ [N Engl J Med. 2017 Mar 2;376\(9\):805-807. doi: 10.1056/NEJMp1700101.](#)

Sickle Cell Disease – A History of Progress and Peril

**O., 8 mesi, nato in Basilicata,
residente in Basilicata**

Anamnesi Patologica Remota:
muta

Anamnesi Patologica Prossima:

- **Ricovero ospedaliero per gastroenterite e disidratazione grave.**

Durante il ricovero sviluppa: **polmonite massiva bilaterale poco
responsiva alla terapia, convulsioni ed encefalite, edema delle mani ed
anemizzazione acuta.**

Viene riferito alla nostra struttura

SS



**N., 5 aa, nata in Burkina Faso,
adottata e residente in Campania**

Anamnesi Patologica Remota:

muta, nessuna comunicazione dal Paese di origine.

Anamnesi Patologica Prossima:

- **Primo accesso in PS** per **dolore alla caviglia sn**, in assenza di trauma riferito.

Pratica **RX** : **negativa**. Consulenza ortopedica: **immobilizzazione in valva gessata** cruro – pedidia e divieto di carico per 1 mese.

- **Secondo accesso presso lo stesso PS** dopo 1 mese per la comparsa di **dolore al ginocchio sn** senza segni di flogosi locale. **Pratica esami ematochimici**

Viene trasferita per competenza presso la nostra struttura

SS

Infarti Ossei





**C., 16 aa, nato a in Senegal,
immigrato in Italia e residente in Campania**

Anamnesi Patologica Remota:

- **Non nota**

Anamnesi Patologica Prossima:

- **Giunto in Italia, diversi accessi in vari
PS per dolori osteomuscolari e addominali ricorrenti,**
inquadriati come gastroenterite o artralgie di ndd;

- Visitato da una **specializzanda in pediatria**, in servizio
volontario presso **l'ambulatorio di Emergency a
Castelvolturo** a cui accede per **dolore addominale**.

E.O.: **diversi cheloidi sulla parete addominale**.

SS

Necrosi avascolare della testa del femore sp a protesi,

Infarti ossei multipli

Infarti cerebrali silenti

Dilatazione ventricolo sn

M., 28 aa, nata e residente in Campania

Esegue esami presso la nostra struttura per **studio familiare (sorella Sbeta)**



Anamnesi Patologica Remota:

- **No ricoveri per infezioni gravi**
- **Due gravidanze normocondotte** complicate a 32 settimane da episodio di **anemizzazione acuta** (Hb5 e Hb3) per cui ha necessitato di **cure intensive**
- **Riferiti dolori osteorticolari persistenti, molto intensi e limitanti l'attività quotidiana dall'età di 10 anni.**
- **No terapia cronica in atto**

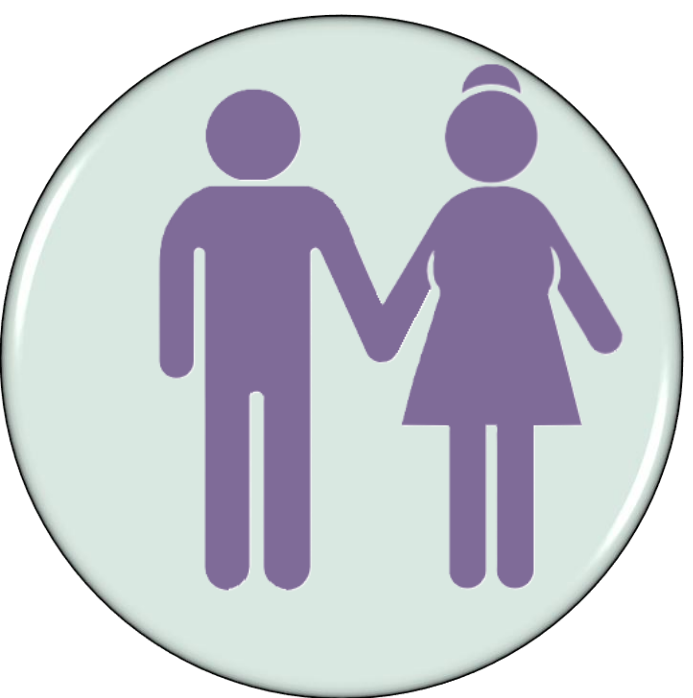
Sbeta

IRC

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

	Advantages	Disadvantages
Preconceptual		
Testing parents (or prospective parents)		
Blood tests	Widely available on a voluntary basis; evidence of benefit in Saudi Arabia and Bahrain; reliable and able to distinguish most types of sickle cell disease, including compound heterozygotes	Quality assurance processes not routine in LMICs, with results varying from lab to lab
Conventional electrophoresis	Cheap; low maintenance equipment	Low sensitivity when compared with HPLC or capillary electrophoresis
HPLC	Sensitive, automated systems developed specifically for haemoglobinopathy screening	High cost of machines, reagents, and maintenance; service contracts not available in many countries
Capillary electrophoresis	Sensitive; separates HbE from HbA ₁	Mostly used in HICs; expensive with high maintenance costs
POCTs	Rapid, sensitive, and low cost compared with HPLC and capillary electrophoresis; in WHO Essential Diagnostics List 3	--
Prenatal or antenatal		
Testing pregnant people		
Blood tests	Integral part of the UK and Cuban newborn baby and antenatal screening programme; used for guided newborn screening targeting in India and Benin	Educational and counselling programmes not well established in many countries
Conventional electrophoresis	Cheap; low maintenance equipment	Low sensitivity when compared with HPLC or capillary electrophoresis
HPLC	Sensitive, automated systems developed specifically for haemoglobinopathy screening	High cost of machines, reagents, and maintenance; service contracts not available in many countries
Capillary electrophoresis	Sensitive; separates HbE from HbA ₁	Mostly used in HICs; expensive with high maintenance costs
POCTs	Used in the Republic of Congo, Democratic Republic of the Congo, Guinea, Nigeria, Liberia, and Kenya for primary screening	--
Testing fetuses		
DNA technology	Available in HICs and India	High cost; ethical issues; might be unacceptable or prohibited by law in some countries
Chorionic villus sampling (10–12 weeks of pregnancy)	Part of the newborn screening programme in Cuba	Invasive
Amniocentesis (15–20 weeks of pregnancy)	Technically easier than other fetus testing methods	Invasive
Analysis of circulating foetal DNA in mother's blood	Non-invasive; no fetal risk during sampling	Still in evaluation phase
Testing embryos		
Preimplantation genetic diagnosis with in-vitro fertilisation	Alternative to prenatal diagnosis and offer of pregnancy termination in case of an affected fetus	Very high cost; considerable physical and psychological burden for the parents
Postnatal		
Newborn screening		
Blood tests from heel-stick test	Widely implemented; extensive experience; benefit shown	--
Isoelectric focusing	Sensitive and specific; mostly used in LMICs; low cost	Labour intensive; extensive expertise needed
HPLC	Sensitive and specific; mostly used in HICs	High cost; requires skilled technicians
Capillary electrophoresis	Sensitive and specific; mostly used in HICs	High cost of equipment and maintenance; requires skilled technicians
Mass Spectrometry	Used in the UK and France; high throughput	Very high cost of equipment; requires skilled technicians
POCTs	Successfully implemented in Nigeria; evidence of benefit in Haiti, Côte d'Ivoire, Ghana, and Martinique (France); easy to use, low cost, and does not require electricity	--

HICs=high-income countries. HPLC=high-performance liquid chromatography. LMICs=low-income and middle-income countries. POCTs=point-of-care tests.



SCREENING PER LE EMOGLOBINOPATIE

Test GRATUITI su goccia di sangue dal dito eseguito presso il **Laboratorio di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Dott. Saverio Scianguetta**

Per: adulti e bambini di tutte le età

Quando: ogni Giovedì dalle 14.00 alle 16.00, esclusi festivi

Dove: Clinica Pediatrica, via Luigi De Crecchio n.4, 80138 Napoli
Ambulatorio ematologia pediatrica, piano 0

Senza necessità di appuntamento

Perché: per conoscere se si è portatori o malati di un disordine dell'emoglobina, per esempio anemia mediterranea o talassemia, anemia falciforme o drepanocitosi, HbE, HbC, altre anomalie dell'emoglobina.

Contatti:
vanviscreen@gmail.com
+39 3773642077 (solo WhatsApp)
0815665990 (10:00/16:00)
Prof. Maddalena Casale
Dott. Saverio Scianguetta

Con il contributo di

Rotary Club Napoli Centro Nord Est, District 2121, Area 12, Napoli
Governatore a.i. 2025/26

VanviScreen 2.0

LA SCREENING NEONATALE PER LE EMOGLOBINOPATIE

IMPORTANZA DELLO SCREENING

Lo screening permette di identificare precocemente le persone affette da emoglobinopatia e di fornire loro, il prima possibile, tutte le attenzioni e cure di cui hanno bisogno, fondamentale per prevenire complicanze gravi e per garantire un migliore controllo della malattia nel tempo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le emoglobinopatie sono malattie ereditarie molto comuni in tutto il mondo. Sono causate da un difetto nell'emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue. Queste malattie si trasmettono ai figli da entrambi i genitori biologici, madre e padre, che quindi possono essere portatori.

Se entrambi i genitori sono portatori il rischio di avere un figlio ammalato è del 25% ad ogni gravidanza.

IL PRIMO PASSO PER UNA VITA SANA INIZIA ALLA NASCITA!

Lo **screening neonatale** consiste nell'analisi di una piccola goccia di sangue prelevata dal tallone del neonato. Un test semplice e rapido che permette di individuare precocemente malattie ereditarie come le emoglobinopatie.

CONTATTI
Ematologia ed Oncologia Pediatrica
Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica
Prof. Maddalena Casale
Dott. Saverio Scianguetta
Prof. Silverio Perrotta
e-mail: maddalena.casale@unicampania.it
saverio.scianguetta@policliniconapoli.it
silverio.perrotta@unicampania.it

Tel. 081 566 5990 (10:00/16:00)
+39 3773642077 (solo WhatsApp)

AOV: Azienda Ospedaliera Università Luigi Vanvitelli

V: Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

EMOCAMP

SCREENING NEONATALE DELLE EMOGLOBINOPATIE

Lo screening neonatale per le emoglobinopatie

UOSD Ematologia ed Oncologia Pediatrica
Centro malattie rare ematologiche
European Reference Networks for rare diseases
ERN - EuroBloodNet
AOU-Università della Campania "L. Vanvitelli"
Responsabile: Prof. Silverio Perrotta

Piel et al, Lancet Haematol 2023