

**RACCOMANDAZIONI  
PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ADULTO  
AFFETTO DA ANEMIA FALCIFORNE**  
della Società Italiana Talassemie  
ed Emoglobinopatie - SITE

*a cura di*

L. DE FRANCESCHI, G. GRAZIADEI, P. RIGANO, P. CIANCIULLI, G. L. FORNI

Questo libro è dedicato a tutti coloro  
affetti da una malattia genetica rara,  
la cui scarsa conoscenza  
è stata motivo di sofferenza.

*“Molte cose che sono difficili da progettare  
si dimostrano facili da realizzare.”*

Samuel Johnson

<b>ABBREVIAZIONI</b> .....	pag. 11
<b>INTRODUZIONE</b> .....	pag. 13
<b>RACCOMANDAZIONI:</b>	
<b>1. Prevenzione e follow-up</b>	
1.1 Formazione, educazione e supporto .....	pag. 16
1.2 Management del rischio infettivo .....	pag. 17
1.3 Follow-up annuale .....	pag. 18
<b>2. Trattamento degli eventi acuti</b>	
2.1 Crisi di dolore acuto .....	pag. 19
2.2 Crisi vaso-occlusiva acuta .....	pag. 20
2.2.1 VOCs acute di grado moderato (VAS 3-7) con gestione domiciliare o in DH .....	pag. 20
2.2.2 Flow-chart dell'evento acuto .....	pag. 21
2.3 Triage dell'evento acuto .....	pag. 22
2.3.1 Triage in paziente con anamnesi positiva per SCD o almeno due criteri di sospetto .....	pag. 23
2.3.2 Fasi del Triage .....	pag. 25
2.3.3 Gestione del paziente con SCD in pronto soccorso (PS) .....	pag. 27
2.3.4 Fase Diagnostica .....	pag. 27
2.3.5 Valutazione del dolore con scala analogica .....	pag. 28
2.3.6 Fase terapeutica - Codice rosso (VAS >7) .....	pag. 30
2.3.7 Evoluzione Clinica .....	pag. 35
2.3.8 Fase Terapeutica - Codice Giallo (VAS 5-7) .....	pag. 36
2.4 Crisi Vaso-occlusive acute di grado severo (VAS >7) con localizzazione muscolo-scheletrica .....	pag. 37
2.5 Sindrome Toracica Acuta .....	pag. 38
2.6 Dolore addominale con disfunzione del tratto biliare .....	pag. 39
2.7 Infarto o eventi cerebrovascolari acuti .....	pag. 39
2.8 Priapismo.....	pag. 40
2.9 Anemizzazione acuta su cronica e Crisi Aplastica .....	pag. 40

### 3. Trattamento delle complicanze croniche

3.1	Ipertensione Polmonare .....	pag.	42
3.2	Ossa ed articolazioni .....	pag.	43
3.3	Complicanze renali .....	pag.	44
3.4	Complicanze oculari ed SCD .....	pag.	46

### 4. Trattamento intensivo

4.1	Idrossiurea (HU): indicazioni e follow-up .....	pag.	47
4.2	Strategie trasfusionali: indicazioni acute e croniche .....	pag.	48
4.2.1	Complicanze della terapia trasfusionale: il sovraccarico di ferro .....	pag.	49

### 5. Special Topics

5.1	Contraccezione e gravidanza .....	pag.	51
5.2	Consulenza Genetica .....	pag.	51
5.3	Gravidanza .....	pag.	52
5.4	Ulcere peri-malleolari e agli arti inferiori .....	pag.	52
5.5	Anestesia e Chirurgia in pazienti affetti da SCD .....	pag.	53
5.6	Soggetti con Trait-S .....	pag.	54

<b>Bibliografia</b> .....	pag.	55
---------------------------	------	----

### TABELLE

Tabella 1:	Programma Vaccinale e Management del rischio infettivo .....	pag.	75
Tabella 2:	Follow-up annuale .....	pag.	76
Tabella 3:	Indicazioni all'osservazione e ricovero in ambiente protetto (Pronto Soccorso - reparto) .....	pag.	77
Tabella 4:	Criteri di Depistage in pazienti con nota o sospetta SCD .....	pag.	78
Tabella 5:	Tavola sinottica codice rosso per il trattamento di pazienti pediatrici o giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	79
Tabella 6:	Tavola sinottica codice giallo per il trattamento di pazienti pediatrici o giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	80

Tabella 7:	Valutazione dei pazienti affetti da SCD durante VOCs del sistema muscolo-scheletrico in PS .....	pag.	81
Tabella 8:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD con sindrome toracica acuta (ACS) .....	pag.	82
Tabella 9:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD con dolore addominale acuto e disfunzione del tratto biliare .....	pag.	83
Tabella 10:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD con manifestazioni cliniche neurologiche acute .....	pag.	84
Tabella 11:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD affetti da SCD con Priapismo .....	pag.	85
Tabella 12:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD con crisi aplastica .....	pag.	86
Tabella 13:	Diagnosi, Follow-up e Management dei pazienti giovani- adulti affetti da SCD con ipertensione polmonare (PH) .....	pag.	87
Tabella 14:	Diagnosi, Follow-up e Management dei pazienti giovani- adulti affetti da SCD con complicanze osteo-articolari .....	pag.	88
Tabella 15:	Diagnosi, Follow-up e Management dei pazienti giovani- adulti affetti da SCD con complicanze renali .....	pag.	89
Tabella 16:	Diagnosi, Follow-up e Management dei pazienti giovani- adulti affetti da SCD con complicanze oculari .....	pag.	90
Tabella 17:	Terapia con Idrossiurea nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	91
Tabella 18:	Strategie trasfusionali ed indicazioni cliniche nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	92
Tabella 19:	Valutazione della terapia trasfusionale nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	93
Tabella 20:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD in gravidanza .....	pag.	94
Tabella 21:	Management dei pazienti giovani-adulti affetti da SCD con ulcere .....	pag.	95
Tabella 22:	Anestesia e interventi chirurgici in pazienti giovani-adulti affetti da SCD .....	pag.	96

Care Colleghe, Cari Colleghi

ho il piacere di presentare le "Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme" la cui stesura è stata curata dai colleghi Lucia De Franceschi, Giovanna Graziadei, Paolo Rigano, Paolo Cianciulli e Gianluca Forni, ai quali va il mio personale ringraziamento e quello di tutti i soci SITE.

L'anemia falciforme (Drepanocitosi, Sickle Cell Disease), che fino ad un decennio fa, nel nostro paese, era una patologia circoscritta alla popolazione di origine siciliana e pertanto poco conosciuta nelle altre regioni italiane, oggi rappresenta un problema emergente legato alle recenti migrazioni soprattutto dai paesi del Nord e Centro Africa.

Stime approssimative documentano oltre 2000 soggetti affetti da anemia falciforme in Italia con un'alta concentrazione nelle regioni del Nord, dove le popolazioni migranti tendono a stabilizzarsi e dove peraltro la patologia è meno conosciuta.

L'espressione fenotipica dell'anemia falciforme è estremamente eterogenea, soprattutto nei soggetti adulti e le manifestazioni più comuni sono le crisi acute di falcizzazione che molto spesso per l'intensità del dolore costringono il soggetto a presentarsi in pronto soccorso, dove il riconoscimento della crisi falcemica ed il rapido approccio terapeutico non sono immediati, data la scarsa conoscenza della patologia e a volte le difficoltà di comunicazione con il paziente stesso. Un ritardo di diagnosi o di intervento terapeutico può essere fatale soprattutto se la crisi acuta si manifesta con coinvolgimento polmonare (acute chest syndrome) o causando danno d'organo (fegato, rene) o fenomeni ischemici cerebrali (stroke).

Questo volume di rapida consultazione e con indicazioni pratiche, è il prodotto del consenso tra esperti che hanno tenuto conto delle evidenze scientifiche; si colloca nel programma educativo SITE e vuole essere uno strumento per tutti gli operatori sanitari che nel loro percorso incontreranno pazienti affetti da anemia falciforme.

M. Domenica Cappellini  
*Presidente SITE*

Anno 2013

## **ABBREVIAZIONI**

---

AAll: Arti Inferiori  
AASS: Arti Superiori  
ABPM: Monitoraggio Pressorio Ambulatoriale  
ACS: Acute Chest Syndrome  
AVN: Osteonecrosi Avascolare  
BAL: Lavaggio Bronco-Alveolare  
CAT.: Categoria di Evidence Based  
CMV: Citomegalovirus  
DFO: Deferoxamina Mesilato  
DFX: Deferasirox  
DHTR: Reazione Emolitica Trasfusionale Tardiva  
DIC: Coagulazione Intravascolare Disseminata  
EBPM: Eparina a Basso Peso Molecolare  
EBV: Epstein-Barr Virus  
EC: Eritrociti Concentrati  
ECG: Elettrocardiogramma  
EEX: Eritrocitoaferesi  
EGA: Emogasanalisi Arteriosa  
FANS: Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei  
FC: Frequenza Cardiaca  
FOP: Forame Ovale Pervio  
FR: Frequenza Respiratoria  
Hb: Emoglobina  
HbF: Emoglobina Fetale  
HbS: Emoglobina Sickle  
HU: Idrossiurea  
Ictus-Stroke: Infarto Cerebrale con Ischemia  
IH: Emorragia Intracranica  
IPA: Ipertensione Arteriosa  
IRA: Insufficienza Renale Acuta  
IRC: Insufficienza Renale Cronica  
IUD: IntraUterine Device  
LDH: Lattatodeidrogenasi  
MCV: Mean Corpuscular Volume

NO: Ossido Nitrico  
 OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità  
 ORL: Otorinolaringoiatria  
 PAO: Pressione Arteriosa Omerale  
 PAP: Pressione media Arteriosa Polmonare  
 PCR: Proteina C Reattiva  
 PD: Priapismo Discontinuo  
 PDE5: Inibitori della Fosfodiesterasi-5  
 PFC: Plasma Fresco Congelato (unità di EC risospese in)  
 PH: Ipertensione Polmonare  
 PLS: Pediatra di Libera Scelta  
 PRP: Fotocoagulazione Pan-Retinica  
 PP: Priapismo Prolungato  
 PPI: Inibitori Pompa Protonica  
 PS: Pronto Soccorso  
 PVS: Paesi in Via di Sviluppo  
 RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status  
 RDG: Complesso Peptidico Arginina-Glicina-Acido Aspartico  
 RMN/MRI: Risonanza Magnetica  
 S/ $\beta^{\text{th}}$ : Sindrome Falciforme - Eterozigosi Composta HbS e Trait  $\beta$ -Thal  
 SC: Sindrome Falciforme - Eterozigosi Composta HbS e HbC  
 SCD: Sickle Cell Disease - Anemia a Cellule Falciformi  
 SITE: Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie  
 SpaO<sub>2</sub>: Saturazione parziale di Ossigeno periferica  
 SS: Sindrome Falciforme - Omozigosi HbS  
 TAC: Tomografia Assiale Computerizzata  
 TAD: Test dell'Antiglobulina Diretto, Test di Coombs Diretto  
 TAI: Test dell'Antiglobulina Indiretto, Test di Coombs Indiretto  
 TC: Temperatura Corporea  
 TEP: Trombo-Embolismo Polmonare  
 TIA: Attacco Ischemico Transitorio  
 TRV: Velocità di Flusso Tricuspidalico  
 VAS: Scala Analogica Visiva  
 VOCs: Crisi Vaso-Occlusiva

Studi di popolazione condotti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno evidenziato che circa il 5% della popolazione mondiale è portatrice di una variante emoglobinica grave ed il 2% è eterozigote per l'emoglobina S (HbS) responsabile dell'**Anemia a Cellule Falciformi o Sickle Cell Disease (SCD)**. In Europa, a causa dei flussi migratori da aree dove la SCD è endemica, come i Paesi in Via di Sviluppo (PVS), si è assistito all'incremento della prevalenza di tale malattia a partire dalla seconda metà del ventesimo secolo; attualmente circa 25.000 pazienti affetti da SCD sono stati registrati in tutta Europa. In Italia la distribuzione della SCD è radicalmente cambiata negli ultimi quindici anni; infatti accanto alle regioni in cui la frequenza della SCD è elevata, come la Sicilia ed alcune zone della Calabria, la SCD è ora presente in tutto il territorio nazionale in rapporto alla migrazione di popolazioni da zone del Nord e Centro Africa, dai Paesi Balcanici come Albania e Montenegro o da zone del Centro e Sud-America. Pertanto nasce l'esigenza di redigere raccomandazioni diagnostico-terapeutiche che possano rispondere ai problemi più frequenti che un clinico medico si trova ad affrontare nella gestione dei pazienti affetti da SCD.

L'SCD si caratterizza per la presenza dell'emoglobina patologica S (HbS) che può essere ereditata in omozigosi (SS) o in eterozigosi composta con altri difetti dell'emoglobina tipo trait  $\beta$ -talassemico ( $\beta^{\text{S}}$ ) o HbC (SC). Poiché la definizione anglosassone di Sickle Cell Disease (SCD; OMIM 603903) è unitaria per le sindromi falciformi useremo l'acronimo SCD nel testo per indicare l'anemia falciforme, specificando, dove necessario, le peculiarità per le varianti  $\beta^{\text{S}}$  e SC.

L'HbS è il risultato di una mutazione puntiforme sul gene che codifica per la  $\beta$ -globina determinante la sostituzione di valina al posto di acido glutammico ( $\beta^{\text{6Glu}\rightarrow\text{Val}}$  o  $\beta^{\text{S}}$ ) in posizione 6 sulla catena  $\beta$ -globinica. L'HbS ha peculiari proprietà biochimiche, polimerizza quando deossigenata formando catene rigide responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi. La ciclica de-polimerizzazione dell'HbS è responsabile di grave danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria con attivazione di sistemi di trasporto ionico e generazione di globuli rossi densi e disidratati. Questi eritrociti giocano un ruolo importante nella patogenesi del danno d'organo acuto e cronico nella SCD. Infatti, i globuli rossi densi tendono più facilmente a rimanere intrappolati nel microcircolo aderendo alla superficie dell'endotelio vascolare attivato con rallentamento del flusso ematico e danno loco-regionale di tipo ipossico. I globuli rossi densi si caratterizzano per una maggiore rigidità di membrana e vengono più rapidamente rimossi dal circolo periferico tramite il sistema macrofagico o distrutti nel compartimento intravascolare (**emolisi extra- ed intra-vascolare**). In questo scenario è

presente a livello plasmatico una quota di Hb libera che permane in circolo essendo stati saturati i sistemi di binding fisiologico, tipo l'aptoglobina; l'Hb libera lega con avidità l'ossido nitrico (NO) e genera riduzione della biodisponibilità distrettuale di NO con effetto vasoconstrictore in organi target per l'SCD, come rene, cervello e polmone. Questi elementi partecipano alla patogenesi degli **eventi vaso-occlusivi acuti (VOCs)** propri della SCD insieme con neutrofili, piastrine, fattori solubili, quali citochine, e fattori della coagulazione con formazione di eterotrombi e successivo danno ischemico-riperfusionale.

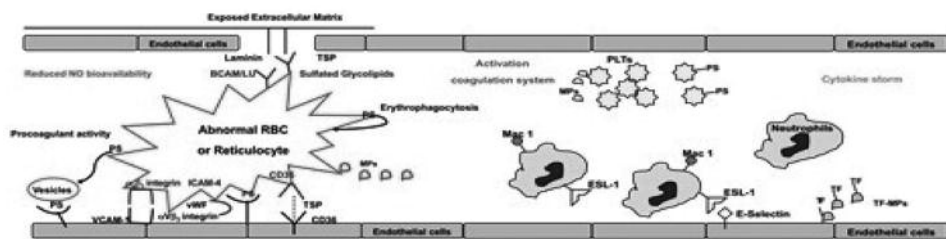


Figura 1. Diagramma schematico dei meccanismi coinvolti nella patogenesi degli eventi vaso-occlusivi acuti in cui sono coinvolti globuli rossi falcemici (RBCs) e reticulociti falcemici, neutrofili e la superficie dell'endotelio vascolare attivato. In questo scenario sono coinvolte anche le piastrine (PLTs) ricche in fosfatidil-serina (PS), attivazione del sistema della coagulazione e delle citochine pro-infiammatorie tra cui IL-1b ed IL-6. PS: Phosphatidylserine; TSP: thrombospondine; vW: von Willebrand factor; BCAM/LU: Lutheran blood group protein; ICAM-4: Landstein-Weiner (LW) blood group glycoprotein; MPs: microparticles; Mac1:  $\beta 2$  integrins ( $\alpha M\beta 2$  or CD11b/CD18); ESL-1: neutrophil E-selectin ligand -1. Figura modificata da De Franceschi L. et al. *Sem Thromb Hemost* 37: 226, 2011.

Pertanto **le due manifestazioni cliniche principali della SCD sono l'anemia emolitica cronica e le crisi vaso-occlusive acute**. Entrambe contribuiscono, pur in misura differente, sia ai danni acuti d'organo (es. crisi dolorose, crisi toracica acuta - acute chest syndrome e stroke), sia ai danni cronici, dato il carattere reiterante delle VOCs nello stesso distretto anatomico (es. l'ipertensione polmonare, danni oculari o danni renali).

Queste raccomandazioni nascono da un esteso lavoro di revisione della letteratura condotto da un gruppo di esperti membri della SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie) e sono dirette a medici che seguono pazienti giovani-adulti affetti da SCD (SS, S $\beta$  o SC) o che si trovano a gestirli in modo occasionale. Le raccomandazioni trattano le principali complicanze acute e croniche relate alla SCD. In ogni sezione vi è

una trattazione sintetica del problema clinico e un'ampia tabella di rapida consultazione, che riporta gli elementi ritenuti essenziali alla trattamento del paziente affetto da SCD. Il rigoroso lavoro condotto ha permesso di stabilire il livello di evidence-based che sottende l'intervento indicato.

Le categorie adottate sono state le seguenti:

- **Categoria IA.** Fortemente raccomandato sulla base di studi ben disegnati e randomizzati o da studi epidemiologici.
- **Categoria IB.** Raccomandato sulla base di studi ben disegnati non randomizzati o di studi epidemiologici con forte rationale teorico.
- **Categoria IC.** Evidenze ottenute in interventi multipli con risultati significativi. Studi aperti con chiare evidenze di beneficio per il paziente.
- **Categoria II.** Opinioni di studiosi autorevoli, case reports, studi descrittivi o indicazioni di comitati di esperti.
- **Categoria III.** Trattamento dimostrato non utile.

Le sezioni dedicate al triage del paziente affetto da SCD con manifestazioni cliniche acute prendono in considerazione anche il management in età pediatrica e sono state redatte con il contributo dei colleghi pediatri Dr. S. Perrotta (II Università di Napoli) e Dr. L. Sainati (Università di Padova). La sezione dedicata al trattamento del dolore durante le VOCs è stata redatta con il contributo del Prof. G. Finco (Università di Cagliari) e Dr. V. Schwaiger (Università di Verona).

La revisione critica di queste raccomandazioni è stata affidata a due esperti esterni (Prof. C. Brugnara e Dr. M. Capra); le stesse sono state inoltre sottoposte a due associazioni di pazienti affetti da emoglobinopatia.



### 1.1 Formazione, educazione e supporto (11-21)

Le VOCs sono gli eventi clinici più frequenti nella SCD. Il primo passo nella prevenzione delle VOCs è l'informazione – educazione attuabile attraverso un training rivolto al paziente ed alla famiglia e diretto al riconoscimento dei fattori di rischio potenzialmente scatenanti le VOCs ed alla gestione delle fasi precoci e delle complicanze (prima fase a domicilio ed eventuale successiva ospedalizzazione). Nell'ambito degli strumenti da utilizzare va consigliato: adeguata idratazione (almeno 2 l/die, ma non oltre 4 l/die) soprattutto nei mesi caldi, astensione dall'esposizione a temperature estreme (es. freddo-caldo, bagno in acqua fredda, ambienti condizionati), da posture obbligate per lungo tempo (es. prolungati viaggi in aereo, in macchina o a scuola), dall'uso di tabacco e sostanze alcoliche e dall'esercizio fisico anaerobio prolungato. Vanno inoltre evitati viaggi in montagna ad altezze superiori a 1.500 msl, immersioni subacquee ed in generale tutte le condizioni che possano esporre i pazienti affetti da SCD ad ipossia protratta nel tempo.

La gestione del paziente affetto da SCD prevede l'attivazione di un programma di vaccinazioni (v. sez. 1.2), il trattamento tempestivo delle infezioni batteriche con terapia antibiotica adeguata (v. sez. 1.2) ed antipiretici.

La SCD è una malattia cronica in cui anche lo stress psichico può rappresentare un trigger per le VOCs, rendendo più complesso il management del dolore. L'imprevedibilità delle VOCs genera ansia, influenzando lo stato timico e la qualità di vita del paziente, il quale sperimenta sentimenti di impotenza, orrore, paura di morire o di convivere con esiti invalidanti.

La molteplicità dei bisogni relativi alla SCD implica un approccio olistico che si avvale di un team multidisciplinare. Pertanto in tutte le fasi del ciclo della vita è fondamentale che il paziente ed il nucleo familiare vengano supportati da counseling psicologico volto a responsabilizzare il paziente stesso circa la propria patologia, divenendo protagonista attivo del processo di cura (es. compliance terapeutica, medica). Assume inoltre rilievo clinico l'esecuzione periodica di test neurocognitivi (es. RBANS - Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) che permettano di evidenziare l'eventuale deterioramento di processi corticali, quali memoria a breve-lungo termine, linguaggio, attenzione e capacità visuo-spaziali / cognitive che possono essere espressione precoce della presenza di lesioni cerebrali vascolari, complicanza frequente nella SCD.

### 1.2 Management del rischio infettivo (22-33) - Tabella 1

La prevenzione delle infezioni batteriche è fondamentale nel management dei pazienti affetti da SCD; infatti l'introduzione del calendario vaccinale e della profilassi antibiotica ha contribuito al miglioramento della sopravvivenza. **I microrganismi più comunemente responsabili di infezioni nella SCD sono i batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) accanto ai quali vi sono anche: *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli*.** L'aggressività delle infezioni è sostenuta dalla condizione di ipo-splenia funzionale che caratterizza questi pazienti, in cui la milza è precocemente sottoposta a reiterate VOCs.

Il programma di vaccinazioni per il paziente giovane-adulto è riportato in **Tabella 1**. **Vaccinazione anti-pneumococco.** Pazienti giovani-adulti non vaccinati (nati prima del 2007 o provenienti da Paesi extra-comunitari): singola dose di PCV13 seguita da una dose di PPSV23 dopo due mesi. Pazienti giovani-adulti già vaccinati: richiamo con PPS23 ogni cinque anni. Il PPSV23 è un vaccino pneumococcico polisaccaridico con 23 sierotipi antigenici, efficace nel 90% delle infezioni invasive da pneumococco. Il PCV13 è un vaccino valente pneumococcico coniugato che protegge da un minor numero di sierotipi, pur con maggiore efficacia immunologica della PPSV23. **Vaccinazione anti-meningococco.** È da eseguirsi con vaccino coniugato ogni cinque anni, così come la vaccinazione **anti-*Haemophilus influenzae* tipo b**.

**Infezioni virali.** Nei pazienti nati prima del 1992 o provenienti da Paesi extra-comunitari devono essere dosati gli anticorpi anti-HBs e qualora negativi, si deve procedere alla vaccinazione anti-HBV; analogo iter deve essere attuato per l'HAV in pazienti che provengano da aree endemiche per HAV o soggiornino in esse. Annualmente è necessario eseguire vaccinazione anti-influenzale secondo il calendario dell'area geografica.

La profilassi antibiotica è una indicazione assoluta nei bambini fino ai 5 anni. Nei giovani-adulti viene ripetuta la profilassi antibiotica solo in pazienti con frequenti infezioni delle vie aeree in cui sia stato dimostrato lo *Streptococcus pneumoniae* come patogeno colonizzatore nonostante l'attuazione del programma vaccinale. Le molecole utilizzabili per via orale sono: amoxicillina-acido clavulanico o macrolide tipo claritromicina o chinolonico tipo ciprofloxacina. Le infezioni focali sporadiche o ricorrenti (es. granulomi dentali e parodontiti, sinusiti, tonsilliti, infezioni delle vie urinarie) vanno trattate prontamente con terapia antibiotica

empirica (es. molecole per via orale amoxicillina- acido clavulanico o chinolonico tipo ciprofloxacina o cefalosporina tipo cefixima o ceftriaxone im) seguita da terapia secondo antibiogramma.

I pazienti affetti da SCD che si recano in aree endemiche per malaria devono eseguire profilassi anti-malarica con molecole adeguate secondo le indicazioni aggiornate degli osservatori di medicina tropicale.

### 1.3 Follow-up annuale (34-38) - Tabella 2

La SCD è una malattia cronica che implica periodici controlli clinico-strumentali del paziente per valutarne le condizioni generali e l'insorgenza di possibili complicanze d'organo relate alla malattia ematologica di base. Nel corso delle visite periodiche devono essere registrati il numero di episodi dolorosi acuti gestiti a domicilio o che hanno richiesto ospedalizzazione, specificandone la gravità tramite la Scala Analogica Visiva (VAS), la localizzazione, la durata e la terapia analgesica effettuata. Inoltre devono essere rilevati i sintomi connessi all'insorgenza di complicanze croniche (es. dispnea e cardiopalmo). I pazienti giovani-adulti affetti da SCD in terapia con idrossiurea devono essere valutati mensilmente presso il centro di riferimento.

## 2. TRATTAMENTO DEGLI EVENTI ACUTI (39-42)

### 2.1 Crisi di dolore acuto

Il dolore è la manifestazione clinica più frequente della SCD; richiede un approccio multidisciplinare il cui end-point principale è il controllo e la risoluzione del sintomo dolore. La patogenesi del dolore è riconducibile a meccanismi di origine somatica, neuropatica e vascolare. Studi clinici in pazienti SCD hanno dimostrato che un inadeguato trattamento analgesico si ripercuote negativamente sulla modalità con cui vengono affrontate le crisi dolorose falcemiche, favorendo la dipendenza da farmaci antidolorifici durante la vita quotidiana. Infatti è necessario considerare, nel momento in cui viene gestita una crisi acuta, che il paziente SCD convive con il dolore cronico fin dall'età pediatrica.

#### Trattamento del dolore

Il **primo livello di trattamento farmacologico** del dolore si basa sulla somministrazione di paracetamolo (con o senza codeina) o di farmaci antinfiammatori non-steroidi, FANS (es. ibuprofene 600 mg x 3/die). Nel caso in cui il paziente dovesse presentare segni di disidratazione o storia clinica di disfunzione renale o vi sia il sospetto di sepsi è opportuno adattare il dosaggio dei FANS in relazione alla condizione clinica o preferire a questi il paracetamolo a dosaggio pieno (1 gr x 3/die, dose massima).

Il **secondo livello di trattamento farmacologico** prevede l'associazione ai farmaci di I livello di oppiacei, come codeina o morfina o tramadolo (100 mg x 3/die, dose massima per 3 giorni), un oppiaceo atipico. Da ricordare che la morfina può causare insufficienza respiratoria, ileo paralitico o altri effetti collaterali tipici degli oppiacei, mentre il tramadolo ha un profilo di maggiore sicurezza. Al fine di ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali riconducibili agli oppiacei si dovrebbe sempre associare metoclopramide (10 mg x 3/die, dose massima). I pazienti affetti da SCD devono essere istruiti a quantificare il dolore utilizzando una Scala Analogica Visiva (VAS da 0: nessun dolore a 10: dolore fortissimo), ad auto-gestire il dolore lieve e moderato a domicilio con auto-meditazioni sotto supervisione medica. Indicazioni generali, come stare a riposo, in ambienti caldi, evitare il freddo e idratarsi frequentemente, sono da considerarsi parte del trattamento degli eventi dolorosi.

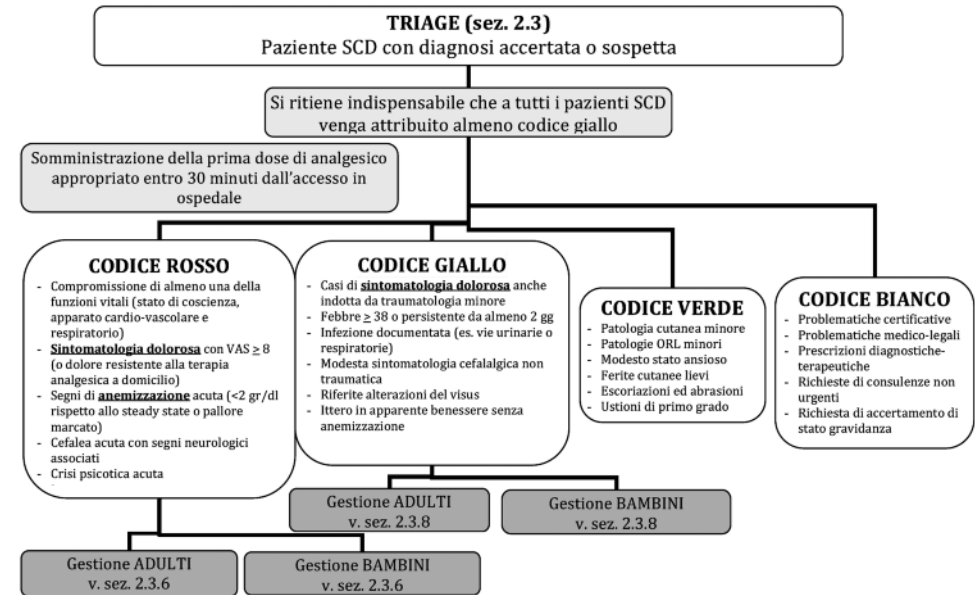
## 2.2 Crisi vaso-occlusiva acuta

Le VOCs con coinvolgimento del sistema muscolo-scheletrico o di organi target della SCD come polmoni, encefalo, reni etc, sono una delle principali manifestazioni cliniche acute delle SCD.

### 2.2.1 VOCs acute di grado moderato (VAS 3-7) con gestione domiciliare o in DH

Le VOCs più frequenti sono quelle a localizzazione muscolo-scheletrica associabili a osteo-necrosi con danno osseo rilevabile tramite risonanza magnetica (MRI) poche settimane dopo la VOCs, mentre non sono riconoscibili in acuto tramite esame radiografico standard. La maggior parte delle VOCs ad interessamento osseo può essere gestita a domicilio incrementando l'idratazione (almeno 2 l/die per os) e trattando il dolore (VAS 3-7) con approccio farmacologico di I livello basato su paracetamolo in mono-terapia (1 gr x 3/die, dose massima per 3 giorni per os) con o senza codeina o antinfiammatori non steroidei (FANS, es. ibuprofene, 600 mg x 2/die, dose massima per 3 giorni per os). Qualora la terapia analgesica risultasse inefficace dopo 24-48 ore è possibile associare oppiacei-like, come codeina o tramadolo (100 mg x 3/die, dose massima per 3 giorni per os). In caso di persistenza di VOCs (VAS >7 per più di 48 ore, v. sez. 2.1) i pazienti devono recarsi in Pronto Soccorso per eseguire valutazione clinica, esami ematochimici e trattamento analgesico intensivo. Le indicazioni all'osservazione prolungata in Pronto Soccorso (PS) o al ricovero con VOCs gravi (VAS >7 per più di 48 ore) sono riportate in Tabella 3.

### 2.2.2 Flow-chart dell'evento acuto (versione interattiva: [www.site-italia.org](http://www.site-italia.org))



### 2.3 Triage dell'evento acuto

Gli eventi acuti nella SCD possono essere riconducibili a VOCs con interessamento muscolo-scheletrico o di organi parenchimatosi (v. sez. da 2.4 a 2.6) oppure a crisi emolitiche o aplastiche (v. sez. 2.8).

Il **triage dei pazienti affetti da SCD** deve essere **tempestivo** (Flow-chart, v. sez. 2.3.2; 2.3.6 e 2.3.8) e deve assicurare un **efficace controllo del dolore, sintomo principale degli eventi acuti**, i cui **triggers** possono essere costituiti da **condizioni di ipossia-disidratazione**, come infezioni, febbre, ipovolemia (es. vomito, diarrea, sudorazione profusa), soggiorni ad alte quote, immersioni, prolungata immobilità, temperature estreme, a **stress fisico o psichico**, ma anche a traumi, farmaci diuretici, anestetici, cortisonici.

#### Principi generali di terapia negli eventi acuti relativi a SCD.

I pazienti SCD che accedono alle strutture di emergenza possono essere **sia soggetti in età pediatrica sia giovani-adulti**.

Le strategie terapeutiche si basano sul rapido ed efficace controllo del dolore, sulla riduzione dei livelli di HbS o correzione dei valori di Hb totale, insieme con sospensione di farmaci ferrochelanti o di induttori di Hb fetale (HbF), come idrossiurea (HU).

Il trattamento del dolore in corso di eventi acuti si basa sull'impiego di farmaci analgesici di II livello (v. sez. 2.1) **morfino-like (tramadolo o morfina)** in associazione con **FANS (es. ketorolac) o paracetamolo**. L'indicazione ad eseguire terapia trasfusionale è rappresentata dalla necessità di **ridurre rapidamente i livelli di HbS o di correggere lo stato di anemizzazione acuta (crisi emolitica o aplastica)**. Nella sez. 4.2. sono riportate le indicazioni alle procedure trasfusionali durante gli eventi acuti: trasfusione di emazie concentrate (EC) o scambio eritrocitario che può essere manuale (salasso →← trasfusione) o automatizzato (EEX); quest'ultimo è obbligatorio se i valori di **Hb totale** sono **≥ 10 g/dL** per ridurre il **rischio di aumentata viscosità ematica**. Una condizione particolare in cui lo scambio eritrocitario è una indicazione assoluta è la **colestasi intraepatica acuta**, che si manifesta con ittero franco associato a sintomatologia algica ed aumento della bilirubina totale e delle transaminasi in assenza di anemizzazione acuta; questo quadro clinico può evolvere fatalmente in insufficienza epatica acuta (sez. 2.4). Un'altra situazione di emergenza in cui è necessario utilizzare la

terapia trasfusionale è rappresentata dal **sequestro splenico acuto**, che si può verificare in età pediatrica anche in assenza di precedente splenomegalia o in giovani-adulti affetti da βS con splenomegalia. Questa condizione è invece molto rara nei pazienti giovani-adulti affetti da SS o SC, in cui è presente asplenia funzionale dovuta ad infarti splenici reiterati. Pertanto è **necessario considerare tutti i pazienti SCD come soggetti immunodepressi**, anche se non splenectomizzati. La **sindrome toracica acuta** (Acute Chest Syndrome, ACS; v. sez. 2.5) o gli **eventi cerebro-vascolari acuti** (sez. 2.7) costituiscono ulteriori complicanze che necessitano di trattamento trasfusionale in regime di urgenza.

Nel management dei pazienti affetti da SCD in Triage è necessaria una rapida e corretta anamnesi che rilevi la presenza nota di SCD o permetta di ipotizzarla anche in rapporto alla provenienza del paziente da zone endemiche per HbS, quali Africa Sub-Sahariana, Nord-Africa, Albania, Grecia, Turchia, penisola Arabica, Sud America, Cuba ed isole Antille francesi. Si ricorda che in Italia il gene della HbS è presente nell'area meridionale, prevalentemente in Sicilia e Calabria, dove l'incidenza di HbS è compresa tra il 2% ed il 13% in alcune zone. In **Tabella 4** vengono riportati i criteri di depistage in pazienti con nota o sospetta SCD in dipartimento di emergenza. **Si ritiene indispensabile, per assicurare un corretto Triage, che a tutti i pazienti SCD venga attribuito un codice giallo, esclusi i casi con compromissione di funzioni vitali (codice rosso).**

#### 2.3.1 TRIAGE in paziente con anamnesi positiva per SCD o almeno 2 criteri di sospetto

Il paziente verrà identificato con uno dei seguenti codici sulla base di sintomi e segni rilevati all'accesso in PS:

#### CODICE ROSSO - Tabella 5

- Compromissione di almeno una delle funzioni vitali (stato di coscienza, cardio-vascolare e respiratorio)
- Sintomatologia dolorosa con VAS ≥8 o dolore resistente alla terapia analgesica a domicilio

- Segni di anemizzazione acuta o Hb <2gr/dl rispetto allo steady state o pallore marcato
- Cefalea acuta con segni neurologici associati
- Crisi psicotica acuta
- Ittero grave

#### CODICE GIALLO - Tabella 6

- In tutti i casi di sintomatologia dolorosa anche indotta da traumi minori
- In tutti i casi di febbre  $\geq 38$  o persistente da almeno 2 giorni
- Infezione documentata (es. vie respiratorie od urinarie)
- Modesta sintomatologia cefalalgica non traumatica
- Riferite alterazioni del visus
- Ittero in apparente benessere senza anemizzazione
- Tutti i casi che non rientrano nelle altre categorie

#### CODICE VERDE

- Patologie cutanee minori
- Patologie otorinolaringoiatriche (ORL) minori
- Modesto stato ansioso
- Ferite cutanee lievi
- Escoriazioni ed abrasioni
- Ustioni di primo grado

#### CODICE BIANCO

- problematiche certificative
- problematiche medico-legali
- prescrizioni diagnostico-terapeutiche
- richieste di consulenze non urgenti
- richiesta di accertamento di stato di gravidanza

#### 2.3.2 Fasi del TRIAGE

- Valutazione alla porta - Come si può presentare il paziente affetto da SCD in fase acuta** - Il paziente affetto da SCD può presentare dolore ingravescente o intermittente a carico di qualsiasi distretto corporeo, aspetto sofferente, febbre, sudorazione, segni e sintomi di anemizzazione grave con o senza ittero, ittero franco in apparente benessere senza anemizzazione, tosse e/o difficoltà respiratoria, cefalea, segni neurologici. **Anamnesi** - Il paziente con nota SCD è in grado di riconoscere il dolore sostenuto da VOCs, che generalmente ha una fase prodromica di circa 48 ore, e sa riferire il tempo intercorso tra l'insorgenza di tale sintomatologia e l'eventuale terapia analgesica assunta a domicilio, compresi dosaggio ed efficacia.
- Valutazione oggettiva** - Costituiscono segni di significato clinico-prognostico in Triage: tachipnea-polipnea, tosse, che nei bambini può essere l'unico rilievo clinico di ACS, posizione antalgica con quantificazione del dolore (VAS), tumefazione articolare dolente, *functio lesa* e/o segni neurologici focali, dolore addominale, ittero franco, ematuria macroscopica, priapismo prolungato. **N.B.:** **Nei bambini fino ai sei anni di età** può verificarsi la "sindrome mano-piede" che si caratterizza per la presenza di dolore intenso da vaso-occlusione, edema loco-regionale e segni di infiammazione alle estremità (arti inferiori e superiori; AAIL, AASS).
- Esami ematochimici e strumentali** - È necessario procedere a monitoraggio di: SpaO<sub>2</sub> (Saturazione Parziale di Ossigeno periferica), EGA (Emogasanalisi Arteriosa), PAO (Pressione Arteriosa Omerale), FC (Frequenza cardiaca), TC (Temperatura Corporea), ECG (Elettrocardiogramma); eseguire profili di competenza con emocromo e conta neutrofila, PCR, bilirubina totale; in caso di febbre eseguire emocolture, se etiologia incerta, e prova di emocompatibilità.

Nel bambino una VOCs dolorosa non complicata non necessita di trasfusione. La terapia trasfusionale in urgenza è indicata in caso di anemia grave (decremento di Hb  $\geq 2$  gr/dl rispetto allo steady state) o se ci sono altri sintomi e segni associati o dolore resistente a terapia analgesica adeguata. La modalità di trasfusione dovrà essere obbligatoriamente lo scambio eritrocitario se Hb  $\geq 10$  gr/dL per evitare complicanze maggiori da iperviscosità.

Sulla base della presentazione clinica si possono identificare le seguenti condizioni:

- VOCs con coinvolgimento muscolo-scheletrico in assenza di sintomi aggiunti (Tabella 7).
- Dolore toracico e/o dispnea e/o tosse e/o altri sintomi respiratori (es. desaturazione, broncospasmo) (Tabella 8) (v. sez. 3.4).
- Dolore addominale e/o ittero franco e/o anemizzazione (Tabella 9) (v. sez. 3.4).
- Manifestazioni neurologiche (Tabella 10).
- Priapismo (Tabella 11).
- Bambino con febbre.

In tutte le condizioni sopra riportate i **parametri vitali** devono essere **rivalutati ogni 15 minuti durante la prima ora e successivamente ogni 30 minuti**; dopo un periodo di 8 ore il paziente potrà essere preso in carico in regime di ricovero, osservazione prolungata o dimissione protetta.

**Preso in carico del Paziente.** Dopo l'iniziale Triage, il **paziente con codice rosso** deve essere seguito presso un **reparto di degenza**, per la prosecuzione della terapia secondo il presente protocollo sino a risoluzione dell'evento che ne ha determinato il ricovero (v. sez. 2.3.6).

**La dimissione protetta di paziente con codice giallo in VOCs non complicata** richiede la rivalutazione entro le **24 ore successive** previa esecuzione di adeguata terapia antalgica per

**via orale** (v. sez. 2.3.8). Se il paziente è già seguito presso un **Centro specialistico**, quest'ultimo deve essere contattato appena possibile per la rivalutazione del paziente nelle successive 24 ore dalla dimissione dal PS.

### 2.3.3 Gestione del paziente SCD in Pronto Soccorso (PS)

**Il trattamento del dolore nei pazienti affetti da 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 in PS.**

### 2.3.4 Fase diagnostica - Esami emato-chimici e strumentali da richiedere per valutare la gravità dell'evento acuto nel paziente SCD.

- Valutare FC, PAO, SpaO<sub>2</sub>, emocromo completo (conta neutrofila), profilo biochimico epato-renale, coagulazione, PCR, LDH (quando possibile).
- Se TC  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  emocolture, PCR.
- Se diagnosi sospetta chiedere Test di Sickling o striscio periferico; se possibile dosaggio di HbS.
- ECG (nel bambino su indicazione clinica).
- Gruppo sanguigno TAI (Test di Coombs Indiretto) e prove di emocompatibilità.

**Se dolore toracico e/o dispnea e/o neutrofilia:** eseguire EGA, radiografia standard del torace e se quest'ultima fosse negativa, eseguire Angio-TAC polmonare, dopo adeguata idratazione per via parenterale con almeno 1000 cc di soluzione salina (nell'adulto) per prevenire possibili

complicanze iatrogene. Nel bambino raramente l'Angio-TAC è indicata in urgenza.

**Se dolore addominale e/o anemizzazione:** eseguire stick urine, ecografia addominale, eventuale TAC addominale con mdc per escludere sequestro splenico o epatico, dopo adeguata idratazione per via parenterale (almeno 1000 cc di soluzione fisiologica nell'adulto) per prevenire possibili complicanze legate all'iperviscosità. Nel bambino raramente la TAC con mdc è indicata in urgenza.

### 2.3.5 Valutazione del dolore con scala analogica

La VAS è uno strumento unidimensionale che quantifica ciò che il paziente soggettivamente percepisce come dolore; considerando una scala da 0 a 10, 0 corrisponde ad assenza di dolore e 10 al massimo dolore percepito (Fig. 2).

Per i pazienti pediatrici (età prescolare) o stranieri con difficoltà linguistiche in assenza di mediatore culturale è possibile utilizzare la **Scala delle espressioni facciali** (Fig. 3); con questa scala si chiede al bambino di individuare nelle diverse espressioni delle faccine quella che rappresenta il suo attuale livello di dolore. Nei bambini (1-2 anni o non collaboranti), usare le scale di eterovalutazione che permettano di valutare l'intensità del dolore attraverso la misurazione di segni obiettivi come pianto e/o agitazione.

**Nei pazienti affetti da SCD** la scala di valutazione del dolore permette di dividere gli eventi dolorosi acuti in forme lievi-medie con VAS-dolore tra 3-4, episodi medio-gravi con VAS 5-7 ed episodi gravi con VAS-dolore >7.

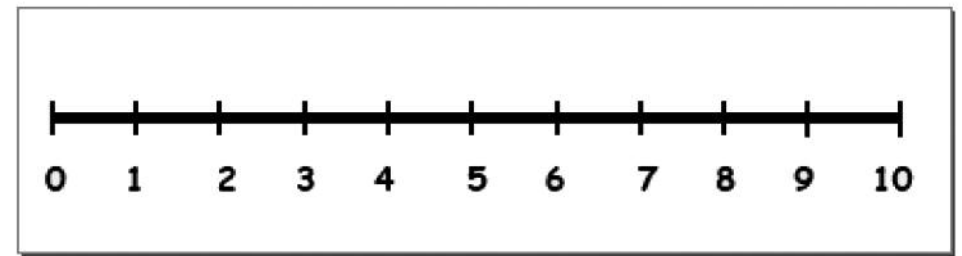


Figura 2. Scala analogica visiva (VAS)



Figura 3. Scala delle espressioni facciali

## 2.3.6 Fase Terapeutica - CODICE ROSSO VAS &gt;7 - Tabella 5

La riduzione efficace del dolore in corso di evento acuto è il primo obiettivo nel paziente affetto da SCD (v. sez. 3.3); a tal fine la somministrazione della prima dose di analgesico deve avvenire entro 30 minuti, incluso il tempo trascorso in Triage, dall'accesso in ospedale.

**Pazienti Adulti:** si utilizza analgesia bilanciata con infusione di bolo ev di Tramadolo 50 mg (1/2 fl ev) e a seguire infusione continua con:

- ketorolac 0,9 mg/Kg/die (0,0375 mg/Kg/h)
- tramadolo 7,2 mg/Kg/die (0,3 mg/Kg/h)
- metoclopramide 0,57 mg/Kg/die (0,02375 mg/Kg/h)

Ad esempio: soluzione fisiologica 0,9% 500 ml:

- ketorolac 30 mg - 3 ff
- tramadolo 100 mg - 3 ff
- metoclopramide 10 mg - 3 ff

Peso in Kg	Velocità d'infusione (cc/h)*
40 Kg	20 cc/h
50 Kg	30 cc/h
60 Kg	35 cc/h
70 Kg	40 cc/h

\* velocità massima calcolata in base al dosaggio massimo giornaliero del tramadolo

Se presenza di **insufficienza renale acuta (IRA) o cronica (IRC)**, adottare seguente schema:

soluzione fisiologica 0,9% 500 ml:

- tramadolo 100 mg - 2 ff
- metoclopramide 10 mg - 2 ff

Peso in Kg	Velocità d'infusione (cc/h)*
40 Kg	12 cc/h
50 Kg	30 cc/h
60 Kg	35 cc/h
70 Kg	40 cc/h

\* velocità massima calcolata in base al dosaggio massimo giornaliero del tramadolo

In associazione: paracetamolo 500 mg x 2/die, **dose massima** per 3 giorni ev.

Controllo dei parametri ogni ora e della VAS del dolore ogni 10 minuti durante la prima ora e successivamente ogni 30 minuti fino alla scomparsa del dolore. Qualora la VAS fosse immodificata dopo un'ora dall'inizio del trattamento analgesico, somministrare fentanyl citrato 100 mcg in formulazione orosolubile (**nota bene: l'utilizzo di fentanyl orosolubile è off-label nella SCD**) ripetibile dopo 30-60 minuti se ancora dolore. Se il dolore dovesse persistere invariato nonostante l'infusione di analgesia bilanciata e successivo utilizzo di fentanyl come *pain-breaking drug*, sospendere l'infusione per un'ora e successivamente introdurre terapia con morfina secondo il seguente schema:

- morfina 5 mg ev in bolo (1/2 f da 10 mg)



A seguire infusione continua:

- morfina 10 mg - 0,72 mg/Kg/die (0,03 mg/Kg/h)
- metoclopramide 10 mg - 0,57 mg/Kg/die (0,02375 mg/Kg/h)

Ad esempio: soluzione fisiologica 0,9% 500 ml

- morfina 10 mg - 5 ff
- metoclopramide 10 mg - 3 ff

Peso in Kg	Velocità d'infusione (cc/h)*
40 Kg	12 cc/h
50 Kg	14 cc/h
60 Kg	16 cc/h
70 Kg	20 cc/h

\* velocità massima calcolata in base al dosaggio massimo giornaliero della morfina

- idratazione per via parenterale (volume totale: soluzione fisiologica 0,9% 1000 ml e soluzione glucosata 5% 1000 ml); inoltre eseguire idratazione con soluzione fisiologica 0,9% 1000 ml prima dell'eventuale scambio eritrocitario
- PPI (Inibitori Pompa Protonica) 1 f/die ev (es. pantoprazolo 40 mg o omeprazolo 20 mg)
- Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM) a dose anticoagulante (**Categoria IIB**) se non sintomi neurologici.

Se dovessero comparire segni di depressione respiratoria (es. **Frequenza Respiratoria - FR - ≤12 atti/min: attenzione!**) o eccessiva sedazione o coma correlabile alla somministrazione dei farmaci oppioidi, sospendere gli stessi fino a normalizzazione delle condizioni del paziente e qualora fosse necessario utilizzare anche antagonisti degli oppioidi come naloxone 0.4 mg/ml f ev e quindi riprendere la somministrazione degli oppioidi a dosaggio ridotto.

Dosaggio di naloxone:

- 0,4 mg ev (durata d'azione circa un'ora)
- ripetere dopo 2-3 minuti, se non miglioramento
- se persistono sintomi di depressione respiratoria dopo 2-3 somministrazioni, contattare la Rianimazione (es. FR ≤8 atti/min)
- se somministrazione efficace, ma dopo un'ora ricomparsa di tali sintomi, ripetere somministrazione di naloxone.

**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 insorgenza di depressione respiratoria.** Nel caso in cui la valutazione della VAS del dolore dopo un'ora mostrasse analgesia inadeguata, **nei bambini di età superiore ai 2 anni si può passare a fentanyl 2-3 mcg/Kg ev (nota bene: l'utilizzo è off-label in SCD).**

**Contattare il Servizio Trasfusionale all'inizio del trattamento** per organizzazione trasfusione o scambio eritrocitario entro 6-8 ore dal Triage.

**Pazienti pediatrici:** nel bambino il trattamento segue lo schema della **Tabella 5:**

- idratazione (soluzione fisiologica 0,9% 2000 ml/m<sup>2</sup> /die)
- morfina 10 mg/ml ev (bolo: 100-200 mcg/Kg ev in 5-10 min) e a seguire infusione continua (da 10-30 mcg/Kg/h per poi aumentare gradualmente). Utilizzabile anche la formulazione orale con fialoidi.

**Schema diluizione morfina:** morfina cloridrato 1 f da 1 ml = 10 mg = 10.000 mcg 1 mg = 1000 mcg; 1 f da 1 ml in 50 ml ottenendo così una diluizione in cui 0,05 ml = 0,01 mg di morfina.

- Infondere la soluzione di morfina con 0,01 mg (0,05 ml)/Kg/h
- Per somministrare 0,02 - 0,03...0,06 mg/Kg/h, moltiplicare per 2-3...6.

Es. per trattare un bambino di 10 Kg è indicato somministrare 0,01 mg/Kg/h di morfina ottenuta diluendo 1 f di morfina in 50 ml di soluzione fisiologica infusa con pompa siringa alla velocità di 0,5 ml/h (= 0,05 ml/Kg/h moltiplicato per 10); qualora si volesse aumentare a 0,02 mg/Kg/h, incrementare la velocità di infusione a 1 ml/h (= 0,5 moltiplicato per 2) oppure a 0,03 mg/Kg/h pari a 1,5 ml/h (= 0,5 moltiplicato per 3) e così via.

- Valutare il paziente dopo 30 min e se analgesia inadeguata o diffusione del dolore associare ketorolac 0,5 - 1 mg/Kg ev ogni 6-8 ore per non più di 72 ore (soprattutto nel dolore addominale) oppure paracetamolo 7,5 - 15 mg/Kg ev per dose con intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 ore (<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), in alternativa aumentare i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose.

**Analogamente ai pazienti giovani-adulti affetti da SCD, anche i bambini affetti da SCD che eseguono terapia con morfina è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione al fine di evitare la possibile insorgenza di depressione respiratoria.** Nel caso in cui la valutazione della VAS del dolore dopo un'ora mostrasse analgesia inadeguata, nei bambini di età superiore ai 2 anni si può passare a fentanyl 2-3 mcg/Kg ev (*nota bene: l'utilizzo è off-label in SCD*).

**Contattare il Servizio Trasfusionale all'inizio del trattamento per organizzazione trasfusione o Scambio Eritrocitario entro 6-8 ore dal Triage.**

### 2.3.7 Evoluzione clinica

- Risoluzione dell'episodio
- Risoluzione parziale o non risoluzione dell'evento acuto: terapia di supporto trasfusionale.

**a. Trasfusione di concentrati eritrocitari (EC) leucodepleti:** (se possibile mediante filtrazione pre-storage), compatibilizzati e assegnati sulla base del gruppo ABO-Rh-Kell (match Il livello) è indicata sempre se Hb <7 g/dl, in assenza di quadro immuno-ematologico suggestivo di sindrome iperemolitica; se Hb >10-11 g/dl è consigliato lo scambio eritrocitario.

**b. Procedura automatizzata di Scambio Eritrocitario (EEX):** è attuata per ottenere livelli di HbS <30%; da preferirsi alla trasfusione classica perché è in grado di sostituire in tempi molto rapidi le emazie falciformi con globuli rossi normali senza rischi di sovraccarico volumetrico, marziale e di iperviscosità. Si prevede lo scambio di 1 volume eritrocitario, corrispondente a circa 15-20 ml/Kg; richiedere pertanto a compatibilità di almeno 2-3 unità di concentrato eritrocitario nel bambino e di 3-6 unità nell'adulto.

**c. Scambio Eritrocitario manuale:** è attuato mediante un singolo accesso venoso. L'obiettivo consiste nella riduzione dei valori di HbS a 30-50% ottenibile in una o più procedure successive. Nel giovane-adulto si infondono 500 ml soluzione fisiologica, a cui segue flebotomia di 400-600 ml, in rapporto al peso del paziente o a discrezione del medico, con re-infusione di plasma autologo se possibile; ulteriore salasso ed infusione di 2-3 concentrati eritrocitari leucodepleti. Nel paziente pediatrico i volumi di scambio sono da adeguarsi al peso corporeo. La procedura consente di sostituire gli eritrociti patologici con globuli rossi normali, di ridurre la viscosità ematica, a fronte di minime variazioni pressorie.

**d. Exanguinotrasfusione:** nel paziente pediatrico, se non è attuabile EEX, è da effettuare exanguino-trasfusione utilizzando sangue intero ricostituito con Hct pari al 30%.

Scambiare almeno 0,5-1 volume ematico per seduta, ottenendo HbS <30% (inserire scambio volumetrico).

La procedura EEX viene eseguita presso il Centro Trasfusionale mentre le procedure trasfusionali di scambio manuale possono essere eseguite al letto del paziente. Al termine di tali procedure è necessaria **rivalutazione clinica e dei parametri vitali**: FC, PAO, SpaO<sub>2</sub>, VAS-dolore; nel caso di EEX, programmare **controlli ematochimici a 2-3 ore di distanza**: emocromo, coagulazione, ionemia, calcemia e controllo dei livelli di HbS post-procedura.

Calcemia mg/dl	Calcium sandoz bs 1000 mg	Calcium gluconato ff in 100 cc di Soluzione Fisiologica*
>8.5	—	—
8.0 - 8.5	2 (sera) 2 (mattina)**	1 f *
<8.0		2 ff

\* La velocità di somministrazione ev non deve superare i 50 mg al minuto

\*\* 2 bustine la sera e 2 la mattina successiva oppure 1 f presso il DH

### 2.3.8 Fase Terapeutica CODICE GIALLO VAS 5-7 - Tabella 6

La gestione terapeutica del dolore in pazienti SCD adulti o pediatrici è opportuno sia condotta come indicato nella sezione 2.3.6 e nella Tabella 5.

#### Evoluzione clinica

##### Pazienti adulti:

- risoluzione dell'episodio: alla dimissione del paziente è comunque necessario continuare per ulteriori 3 giorni la

terapia antalgica con FANS (ibuprofene cp 400 mg - 1 cp x 3/die) o paracetamolo (1 gr - 1 cp x 3 die) e tramadolo 100 mg - 1 cp x 3 die associato a metoclopramide 10 mg - 1 cp x 3 die.

- Risoluzione parziale o non risoluzione dell'evento acuto: terapia analgesica e di supporto trasfusionale (vedi pag. 34-35) e controlli post-procedura.

#### Pazienti pediatrici

- Idratazione per via parenterale (soluzione fisiologica 0,9% 2000 ml/m<sup>2</sup>/die)
- ketorolac infusione continua 0,17 mg/Kg/h (durata massima raccomandata di trattamento 48 ore) oppure paracetamolo 7,5 - 15 mg/Kg ev per dose con intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 ore (<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)
- tramadolo 0,25 mg/Kg/h infusione continua.

**Tramadolo e ketorolac possono essere somministrati insieme e diluiti nella stessa sacca in infusione continua.**

La sintomatologia dolorosa del paziente dovrà essere rivalutata ogni 10 minuti nella prima ora con l'obiettivo iniziale minimo di ridurre del 50% il punteggio VAS. Se non si raggiunge tale obiettivo, è opportuno procedere come indicato in Tabella 5 relativa al trattamento del dolore nel paziente SCD in Codice Rosso

### 2.4 Crisi Vaso-occlusive acute di grado severo (VAS >7) con localizzazione muscolo-scheletrica

La valutazione del paziente SCD con VOCs severe (VAS >7) ad interessamento muscolo-scheletrico è riportata in **Tabella 7**

La gestione del dolore è riportata nelle **Tablelle 5 e 6** in relazione al codice di Triage.

## 2.5 Sindrome Toracica Acuta - Tabella 8

La sindrome toracica acuta (ACS) è definita come un “evento acuto con sintomatologia simile ad un episodio broncopneumonico (dolore toracico, tosse, broncospasmo) associato al riscontro di nuovo infiltrato polmonare tramite radiografia toracica”. La comparsa del nuovo infiltrato può avere una latenza di 24-48 ore dai sintomi respiratori riferiti dal paziente (tosse, dolore toracico o dispnea). L'ACS è motivo frequente di ospedalizzazione ed è una causa rilevante di mortalità nei pazienti addetti da SCD giovani-adulti; si associa frequentemente a VOCs sostenute da una delle seguenti cause: infarto osseo sternocostale, embolia grassosa a partenza midollare, polmonite in aree ipoventilate (polmonite o tromboembolismo in situ da falcizzazione, infarto polmonare). L'ACS può inoltre complicare o essere complicata da infezioni polmonari (virus, batteri atipici: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*). È necessario considerare la possibilità di un evento tromboembolico polmonare acuto in diagnosi differenziale. Altre condizioni favorevoli allo sviluppo di ACS sono rappresentate da interventi chirurgici addominali o quadri di ischemia intestinale riconducibili a VOCs nel letto vascolare mesenterico.

Il quadro clinico di ACS può presentarsi con desaturazione acuta e/o stato di confusione mentale e/o coma da passaggio di emboli adiposi che possono essere responsabili anche di insufficienza renale acuta e/o ipertensione polmonare acuta e/o insufficienza multi-organo. L'ACS può essere complicata da eritroblastosi e/o trombocitopenia con possibile sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) (prevalentemente in pazienti con shunt cardiaco sinistro e destro o forame ovale pervio permanente - FOP).

La **Tabella 8** riassume il trattamento dell'ACS in pazienti giovani-adulti SCD. Nei pazienti con episodi ricorrenti di ACS è necessario impostare terapia con Idrossiurea (HU) od instaurare adeguato regime trasfusionale cronico con scambi eritrocitari da preferirsi alle trasfusioni classiche. È necessario rivalutare i test di funzionalità polmonare, in particolare la reattività bronchiale, l'ipoventilazione e le eventuali apnee notturne a 2-3 mesi di distanza dall'ACS.

## 2.6 Dolore addominale con disfunzione del tratto biliare - Tabella 9

Nei pazienti SCD giovani-adulti il dolore addominale acuto è relato principalmente a disfunzioni e patologie del tratto biliare. I dati della letteratura evidenziano che il 60% dei pazienti affetti da SCD di età non superiore ai trent'anni e più del 40% di quelli di età non superiore ai vent'anni sono affetti da disfunzioni del tratto biliare, prevalentemente rappresentate da colelitiasi o fango biliare. Si pongono in diagnosi differenziale l'ostruzione del dotto biliare, la colangite, la pancreatite acuta e la sepsi. La Tabella 9 riassume il management dei pazienti affetti da SCD con dolore addominale acuto relato a disfunzioni del tratto biliare.

## 2.7 Infarto o eventi cerebrovascolari acuti - Tabella 10

La vasculopatia cerebrale relata alla SCD è più frequente nelle prime due decenni 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) reiterati; (ii) emorragia intracranica (IH) e (iii) deterioramento delle funzioni cognitive relate ad infarti cerebrali silenti. Numerosi sono i fattori precipitanti l'infarto cerebrale o gli attacchi ischemici transitori, come ad esempio episodi di anemia acuta o sepsi. Nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD l'emorragia intracranica è una delle cause principali di morte improvvisa la cui eziopatogenesi è principalmente riconducibile alla rottura di aneurismi cerebrali sub-aracnoidei o più raramente ad eventi emorragici intra-parenchimali o ventricolari, complicanza della malattia tipo Moya-Moya. La **Tabella 9** riassume il management di pazienti giovani-adulti affetti da SCD con manifestazioni neurologiche acute.

Lo Stroke è un'indicazione assoluta alla terapia trasfusionale nei bambini affetti da SCD, ma la sua durata ottimale è ancora materia di discussione; nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD la terapia trasfusionale a seguito di eventi cerebrovascolari maggiori non è ancora definita. 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.

## 2.8 Priapismo - Tabella 11

Nei pazienti maschi giovani-adulti affetti da SCD il priapismo è una grave complicanza. Si tratta di una erezione prolungata che si verifica più frequentemente nelle ore notturne. Il priapismo può essere definito sulla base della durata in:

- tipo 1: durata >3 ore (priapismo prolungato, PP)
- tipo 2: durata <1 ore (priapismo discontinuo, PD).

Il priapismo rientra tra le urgenze urologiche e, se non trattato precocemente, può complicarsi con fibrosi del tessuto erettile con impotenza funzionale che si ripercuote sulla qualità di vita dei pazienti. La terapia prevede:

- idratazione (almeno 1500 ml di Soluzione Fisiologica)
- analgesia (vedi Tabella 5-6)
- decompressione del pene tramite ago-aspirazione dei corpi cavernosi, seguita dall'iniezione nei stessi di alfa-antagonisti tra cui è da preferirsi la etilefrina che non necessita di diluizione prima dell'uso.

Qualora vi fosse un ritardo nella decompressione peniena, la terapia trasfusionale (trasfusione semplice o scambi eritrocitari) deve essere eseguita entro le prime 24 ore dalla comparsa del priapismo, con l'obiettivo di ridurre rapidamente i livelli di HbS (target terapeutico: HbS <30%) e di preservare la funzione erettile. Il priapismo può recidivare; pertanto, è utile introdurre terapia medica con etilefrina in formulazione orale e/o come iniezione peniena in caso di PD con durata superiore a ½ ora.

## 2.9 Anemizzazione acuta su cronica e Crisi Aplastica - Tabella 12

In condizioni di benessere i livelli di Hb totale in pazienti giovani-adulti affetti da SCD (in particolare SS) sono in media 8.0 +/- 1.5 g/dl. La crisi aplastica è una delle cause più frequenti di anemizzazione acuta su cronica nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD. Il riscontro

di una riduzione dei livelli di Hb totale di almeno 2 g/dl rispetto ai valori usuali del paziente definisce la presenza di una possibile crisi aplastica della serie eritroide.

La ridotta sopravvivenza in circolo dei globuli rossi falcemici favorisce l'anemizzazione acuta in presenza di una compromissione dell'efficienza eritropoietica. Il microrganismo più frequentemente responsabile di aplasie transitorie della serie eritroide è il Parvovirus B-19; minore impatto hanno anche le infezioni da Citomegalovirus (CMV) e virus di Epstein-Bar (EBV). La presentazione clinica è compatibile con una sindrome da anemizzazione acuta (es: ipotensione, dispnea, tachicardia) associata a reticolocitopenia. Nei giorni precedenti l'accesso in ospedale il paziente spesso descrive la comparsa di febbre e di sintomi riferibili ad infezioni delle alte vie respiratorie ed eventuale esantema. I test sierologici e microbiologici possono confermare la presenza di infezione acuta da Parvovirus B-19.

La presenza di manifestazioni cliniche acute di instabilità emodinamica rendono necessaria la trasfusione di emazie concentrate. L'aplasia eritroide transitoria generalmente si risolve spontaneamente dopo 5-10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. In casi eccezionali, l'evoluzione della malattia può portare a necrosi del midollo osseo con possibile rischio emboligeno o di comparsa di crisi dolorosa acuta.

Altre cause di anemizzazione acuta su cronica in pazienti giovani-adulti affetti da SCD possono essere raggruppate in:

**(i) forme acute relate a:** emolisi acuta su base autoimmune, reazione emolitica trasfusionale tardiva (DHTR), episodi di malaria acuta, sanguinamenti gastro-enterici, perdite intestinali o urinarie acute, sequestro splenico acuto (raro nei soggetti giovani- adulti) ed emolisi in corso di sepsi;

**(ii) forme croniche relate a:** malattie infiammatorie croniche (es. malattie reumatologiche, neoplasie), deficit di cobalamina (raro nei soggetti giovani-adulti), insufficienza renale (vedi sez. 3.3), ipotiroidismo.

#### 3.1 Ipertensione Polmonare (93-105) - Tabella 13

L'**ipertensione Polmonare (PH)** è definita come **pressione media nell'arteria polmonare (PAP) di circa 25 mmHg** misurata tramite cateterismo destro e sospettata se la **velocità di flusso tricuspidalico (TRV) è superiore a 2.5 m/sec**. Nella SCD due sono i **possibili meccanismi patogenetici di PH**: gli **episodi vaso-occlusivi** reiteranti, condizionanti perdita del letto vascolare polmonare, e l'**emolisi cronica**, determinante il rilascio di Hb libera che neutralizza l'ossido nitrico (NO) e catalizza la produzione di radicali liberi di ossigeno con amplificazione dei meccanismi di vaso-ostruzione. Studi emodinamici eseguiti in pazienti giovani-adulti con SCD (SS o Sβ°) hanno definito la prevalenza di PH tra 6-10% della popolazione totale affetta da SCD. Più della metà di queste diagnosi sono poste sulla base del riscontro di **ipertensione post-capillare**, indicativa di disfunzione diastolica. L'**ipertensione arteriosa pre-capillare** sembra essere più rara nella SCD, con caratteristiche di PH idiopatica (minori valori di pressione polmonare e di resistenze vascolari polmonari). Il valore predittivo dell'ecocardiogramma transtoracico per determinare la presenza di PH è basso (circa il 30%) quando è utilizzata la soglia di TRV di 2,5 m/sec. Il **sintomo più importante** della PH è la **dispnea ingravescente**. Precedente **storia di ipertensione arteriosa sistemica e/o di ulcere agli arti inferiori**, il **genotipo omozigote SS**, l'**età superiore ai 40 anni**, la presenza di **alterazione glomerulare (proteinuria e/o insufficienza renale)** costituiscono **fattori di rischio per lo sviluppo di PH**. La riduzione della resistenza al 6-min-walking-test con desaturazione e incremento di NT pro-BNP associato a TRV ≥2.9 m/sec indica la necessità di procedere al cateterismo destro per definire la diagnosi di PH.

Attualmente non ci sono chiare linee guida per il trattamento della PH nella SCD. Le **raccomandazioni generali** includono: l'intensificazione della terapia medica specifica per la cura delle SCD; l'identificazione ed il trattamento dei fattori scatenanti o associati alla patologia (come riposo, attività fisica ed ipossia notturna, patologia trombo-embolica polmonare - TEP); le terapie sintomatiche di supporto ed il trattamento degli episodi di VOCs e/o ACS. Le **terapie farmacologiche** proposte per il trattamento specifico della PH non relato alla fisiopatologia della SCD possono essere utili, ma ancora in fase di valutazione e validazione per il management della PH in pazienti giovani-adulti affetti da SCD. Studi non randomizzati in pazienti affetti da SCD hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della PH di (i) inibitori

della fosfodiesterasi-5 (PDE5) cGMP-specifica, come il Sildenafil, che promuove selettivamente la vasodilatazione polmonare agendo sulla muscolatura liscia; (ii) antagonisti del recettore dell'Endotelina-1 (Bosentan Ambrisentan); (iii) analoghi delle prostacicline (Iloprost); (iv) β-bloccanti o calcio-antagonisti.

#### 3.2 Ossa ed articolazioni (106-114) - Tabella 14

Le **complicanze** osteo-articolari nella SCD possono essere suddivise in forme **acute e croniche**. Le forme **acute** sono costituite dalle **VOCs** che sono le **più frequenti**, l'**iperplasia midollare**, l'**osteomielite**, l'**infarto osseo**, la **frattura ossea (crollo vertebrale)** e l'**artrite settica**. Le forme **croniche** sono rappresentate dall'**osteonecrosi con osteonecrosi avascolare (AVN)**, **osteopenia / osteoporosi**, con conseguente potenziale alterazione della crescita e deformità scheletriche. L'**osteomielite/ascenso osseo** si manifestano prevalentemente a carico delle ossa lunghe (omero, tibia e femore) e possono essere causate da *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *enteritidis*, *choleraesuis*, *paratyphi B*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* Pertanto, se durante le VOCs concomita iperpiressia, è necessario eseguire emocolture per aumentare le possibilità di identificazione del germe ed ottenere il relativo antibiogramma utile nella prescrizione del trattamento antibiotico mirato. L'osteomielite può decorrere in modo indolente, a differenza delle VOCs, ed è accompagnata da segni di flogosi/infezione, evidenziabili mediante radiogramma standard e meglio definibili con RMN che rileva la presenza di edema tissutale o delimita le lesioni ascessuali. La Scintigrafia <sup>99m</sup>Tc-Solfuro colloide, <sup>99m</sup>Tc-difosfonato, <sup>99m</sup>Tc-Gallio, Gadolinio può discriminare l'osteomielite (normale captazione del tracciante) dall'**infarto osseo** metafisario e diafisario; il prelievo di essudato purulento e/o la biopsia tissutale permettono di eseguire diagnosi di certezza e terapia antibiotica mirata. L'**AVN**, relata ai fenomeni di VOCs, si manifesta prevalentemente a carico dell'anca e del collo/testa del femore e può essere definita clinicamente e radiologicamente, indi monitorata con RMN; meno sensibile risulta lo studio con radiografia standard. Il trattamento di AVN spesso consiste in interventi ortopedici di protesizzazione quando compare dolore e/o impotenza funzionale. L'**osteopenia / osteoporosi** possono essere responsabili di fragilità vertebrale e rischio di compressione e **frattura** prevalentemente **vertebrale**.

### 3.3 Complicanze renali (114-136) - Tabella 15

La malattia renale è una complicanza frequente e grave del paziente giovane-adulto affetto da SCD, ma può essere riscontrata anche in soggetti con trait-S. La midollare renale è il distretto prevalentemente coinvolto nel danno d'organo relativo alla SCD. L'**ipostenuria** è il più comune e precoce segno di malattia renale così come la poliuria e l'enuresi. La restrizione idrica generalmente introdotta in presenza di queste anomalie renali può indurre disidratazione con perdita di peso ed elevato rischio di sviluppare VOCs; pertanto, i pazienti SCD con tali sintomi devono essere esortati a bere 3-4 L di liquidi al giorno. Nell'evoluzione della nefropatia nell'SCD, la microalbuminuria generalmente precede la proteinuria (nel 20-30% dei pazienti il riscontro di microalbuminuria è casuale) e si accompagna a ematuria microscopica che è riconducibile a **necrosi papillare**. La malattia renale in corso di SCD può presentarsi anche come **tubulopatia** con difetto di acidificazione delle urine in presenza di normale escrezione di renina ed aldosterone; questo può determinare un'iperkaliemia da ridotta escrezione tubulare di potassio che spesso si accompagna ad iperuricemia; pertanto, si raccomanda adeguata idratazione del paziente (**categoria II**). Il monitoraggio della tubulopatia è importante dal momento che l'acidosi metabolica può indurre VOCs e l'iperkaliemia può complicare la terapia medica in atto (es. ACE-inibitori, diuretici).

Il carattere ricorrente delle VOCs può portare all'interessamento di territori molto ampi della midollare renale con necrosi massiva e/o passaggio di coaguli che possono indurre grave anemia e idroureteronefrosi con possibile evoluzione in IRA. Il trattamento è conservativo con idratazione, terapia analgesica e trasfusionale (vedi Tabella 5-6-15).

La gestione della nefropatia relativa alla SCD è principalmente diretta a prevenire gli effetti tossici da FANS utilizzati nella terapia analgesica, a ridurre la proteinuria con l'uso di ACE-inibitori o inibitori del recettore per l'angiotensina-II, in base all'evidenza clinica che la proteinuria si associa ad un più rapido declino della funzione renale nei pazienti adulti con SCD. Il controllo della PAO in pazienti giovani-adulti affetti da SCD con proteinuria deve essere rigoroso, utilizzando il monitoraggio pressorio ambulatoriale (ABPM) con target di valori tensivi medi giornalieri pari a

130/70 mmHg/24 ore. Nei pazienti affetti da SCD, l'IRA può manifestarsi ad ogni età e ad ogni stadio di malattia renale in concomitanza ad eventi precipitanti come la disidratazione, la sepsi, l'uso di farmaci nefrotossici o in corso di danno multi-organo.

L'IRC coinvolge circa il 5-30% dei pazienti adulti affetti da SCD. Il peggioramento dell'anemia generalmente precede lo sviluppo di IRC definita come riduzione della clearance della creatinina <80 ml/min. La comparsa di Ipertensione Arteriosa (IPA), il peggioramento della proteinuria o della microematuria o la comparsa di sindrome nefrosica, sono tutti elementi predittori della rapida evoluzione della nefropatia relativa a SCD in IRC. Il trattamento della progressiva anemia nell'IRC deve prevedere l'introduzione della terapia con l'eritropoietina anche in associazione con HU, il cui dosaggio deve essere adeguato alla funzione renale (**categoria II**). In presenza di IRC è opportuno evitare l'uso prolungato di FANS nel management del dolore dato l'effetto nefrotossico di queste molecole (**categoria II**).

Nella IRC all'ultimo stadio deve essere considerata l'emodialisi e l'eventuale trapianto renale (**categoria II**). È opportuno confezionare la fistola artero-venosa precocemente, tenendo presente la fragilità clinica di questi pazienti, la cui mortalità è più elevata rispetto a soggetti giovani-adulti non affetti da SCD. Il trapianto renale di pazienti giovani-adulti affetti da SCD con IRC terminale richiede un approccio multidisciplinare che prevede un regime trasfusionale cronico nei primi sei mesi dopo il trapianto, con switching progressivo, se possibile all' $HU \pm EPO$  per garantirne una migliore sopravvivenza. Nelle fasi precoci e tardive post-trapianto vi è un alto rischio di VOCs con possibile trombosi vascolare dell'organo trapiantato; pertanto, la terapia con HU ha lo scopo di ridurre l'incidenza delle VOCs (**categoria II**).

### 3.4 Complicanze oculari ed SCD (137-158) - Tabella 16

Le complicanze oculari sono frequenti nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD. La valutazione oculistica deve essere eseguita regolarmente fin dall'età pediatrica, dal momento che il rischio di retinopatia è molto elevato anche nei genotipi meno aggressivi di SCD (SC o S $\beta$  thal). Qualsiasi cambiamento nella visione riferito dal paziente deve essere immediatamente valutato dall'oculista per identificare e trattare prontamente le complicanze oculari relate alla SCD.

Le complicanze oculari rientrano in diversi quadri clinici che possono coinvolgere sia la parte anteriore che quella posteriore dell'occhio e possono assumere i caratteri di una malattia non proliferativa o proliferativa. Le manifestazioni della forma non proliferativa normalmente non compromettono la vista e non sono progressive. Invece la retinopatia proliferativa può compromettere la capacità visiva, complicandosi con emorragie vitreali e con il distacco di retina. Infatti, la neoangiogenesi retinica che caratterizza la retinopatia proliferativa è frequentemente associata ad emorragie retiniche legate alla fragilità dei vasi neoformati. La prevalenza e la gravità delle complicanze retiniche più gravi è predominante nei pazienti SCD con più elevati livelli di Hb come si riscontra in pazienti SC ed S $\beta$ . Alterazioni dei vasi congiuntivali sono state relate ad ostruzioni meccaniche dovute a globuli rossi falcemici e sono più frequenti nei soggetti più anziani affetti da SCD con genotipo SS.

Fattori di rischio per le complicanze oculari relate ad SCD sono l'età, il sesso maschile, elevati livelli di Hb, bassi livelli di HbF. La retinopatia proliferativa è presente nel 20% dei pazienti adulti affetti da SCD tra la quarta e la quinta decade di vita. La valutazione annuale del fondo dell'occhio è obbligatoria fin dall'età di 17 anni nei genotipi con più elevati livelli di Hb (SC o S $\beta$  thal) (**categoria IB**). La fotocoagulazione pan-retinica (PRP) a scopo profilattico può avere un ruolo in pazienti selezionati (**categoria II**), tuttavia non vi sono studi che dimostrino migliori risultati a lungo termine rispetto alla storia naturale della malattia. Qualora fosse necessario un intervento chirurgico oculistico, il trattamento di preparazione del paziente deve seguire la prassi indicata per gli interventi di chirurgia maggiore che prevede l'esecuzione di eritro-exchange (manuale o automatizzata) per mantenere livelli di HbS <40-50% ed Hb  $\leq$ 10-11 g/dl (**categoria IB**) (vedi anche sezione 5.5).

### 4.1 Idrossiurea (HU): indicazioni e follow-up (159-164) - Tabella 17

L'idrossiurea (HU), induttore dell'HbF, è l'unico farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia in termini di riduzione dell'incidenza delle VOCs, dell'ACS, dell'ospedalizzazione e del numero di trasfusioni in soggetti adulti affetti da SCD. Gli effetti benefici dell'HU non si limitano solo all'aumento della sintesi dell'HbF, ma anche alla riduzione del numero e dell'attivazione dei leucociti, all'aumento della produzione dell'Ossido Nitrico (NO) ed alla riduzione dell'espressione dei recettori di adesione sulla parete dell'endotelio vasale del microcircolo. Il trattamento con HU ha inoltre ridotto la mortalità e la morbilità dei pazienti adulti affetti da SCD con buona tollerabilità e scarsa tossicità anche se non è stato dimostrato un chiaro effetto sulla prevenzione del rischio per lo stroke, il priapismo o la progressione del danno epatico, renale o polmonare relato all'SCD. Le indicazioni al trattamento con HU sono costituite da: presenza di 2-3 VOCs/anno che hanno richiesto l'uso di analgesici maggiori ed il ricovero senza gravi complicanze d'organo, pregressa ACS o frequenti ospedalizzazioni. Nella valutazione sull'opportunità di iniziare trattamento con HU è inoltre necessario prendere in considerazione anche la presenza di elementi di gravità di malattia come: ridotti livelli di Hb totale, livelli di HbF <4%, leucocitosi, elevati valori di LDH (>1000 UI/l), oppure la presenza di danni d'organo come proteinuria-danno renale, ipossiemia-danno polmonare. La posologia di HU prevede una dose iniziale di 10 mg/Kg/die assunta in unica somministrazione, che successivamente viene aumentata ogni 15 giorni di 5 mg/Kg/die, sino a raggiungere la dose clinicamente efficace (35 mg/Kg/die dose massima). In presenza di IRC con clearance della creatinina <80 ml/min, la dose iniziale di HU deve essere ridotta a 5 mg/Kg/die; analogo atteggiamento deve essere assunto se la conta reticolocitaria è <150000/ $\mu$ l. Il trattamento con HU aumenta l'MCV (Mean Corpuscular Volume) che può pertanto essere utilizzato come buon marcatore della compliance del paziente alla terapia. I pazienti trattati con HU devono eseguire uno stretto monitoraggio dei parametri emato-chimici come indicato nella Tabella 17. Il monitoraggio deve essere continuato con periodici controlli clinico-laboratoristici (1-3 mesi). Qualora il paziente esprimesse il desiderio di procreazione, il trattamento con HU va sospeso almeno 3 mesi prima del concepimento. Peraltro, in letteratura non sono segnalati eventi teratogeni durante le gravidanze condotte senza sospensione di HU. Dal momento che



sono stati segnalati casi di azoospermia-oligospermia in alcuni pazienti SCD trattati con HU, prima di iniziare il trattamento si deve proporre al paziente in età fertile l'esecuzione di spermioγραμμα ed eventualmente il congelamento del seme. Le donne SCD che inizino il trattamento con HU devono eseguire test di gravidanza. Utile introdurre supplementazione con acido folico (5 mg/die) durante il trattamento con HU.

#### 4.2 Strategie trasfusionali: indicazioni acute e croniche (165-175) Tabella 18-19

Nell'SCD l'emotrasfusione ha due principali obiettivi: (i) **ripristinare i livelli di Hb** nei pazienti con **anemizzazione acuta** (es: anemia aplastica transitoria o sequestro splenico acuto); (ii) **ridurre rapidamente la percentuale di HbS** al fine di prevenire l'ulteriore falcizzazione in caso di VOCs gravi o in presenza di VOCs con danno d'organo come l'ACS o lo stroke. La gestione della terapia trasfusionale nei pazienti con SCD durante gli eventi acuti richiede il monitoraggio sia dei livelli di Hb totale, sia della percentuale di HbS. Uno degli obiettivi della terapia emotrasfusionale è quello di **correggere l'anemia, ma di evitare l'iperviscosità, non superando valori di Hb post-trasfusionale di 10-11 g/dl**. Un altro obiettivo è **trattare o prevenire gli eventi avversi relati all'anemia falciforme stessa, diminuendo la percentuale di HbS <40%**.

Le **procedure emotrasfusionali** si articolano come di seguito: (i) **trasfusione di concentrati eritrocitari leucodepleti** (mediante filtrazione pre-storage o bed-side), compatibili secondo i gruppi AB0-Rh-Kell (match livello 2): è indicata sempre se Hb <7 g/dl, in assenza di quadro immunoematologico suggestivo di sindrome iperemolitica; se Hb >10-11 g/dl è consigliato lo scambio eritrocitario; (ii) **scambio eritrocitario automatizzato**: per ridurre livelli di HbS a valori ≤30%. Questa procedura è da preferirsi alla trasfusione perché sostituisce in tempi molto rapidi le emazie falcemiche con emazie normali senza rischi di sovraccarico volumetrico e marziale o di iperviscosità. E' previsto lo scambio di 1 volume eritrocitario, corrispondente a circa 15-20 ml/Kg (almeno 2-3 unità di EC nel bambino e almeno 4-6 unità nell'adulto); (iii) **scambio eritrocitario manuale** mediante singolo accesso venoso con cui

si infondono 500 ml soluzione fisiologica e si esegue di seguito flebotomia (400-600 ml, a seconda del peso del paziente e/o a discrezione del medico) con reinfusione di plasma autologo; quindi ulteriore salasso ed infusione di 2-3 unità di EC. L'obiettivo consiste nella riduzione dell'HbS a 30-50%; (iv) **exanguinotrasfusione**, se non è attuabile lo scambio eritrocitario con metodica automatizzata, è possibile effettuare exanguinotrasfusione utilizzando sangue intero ricostituito (unità di EC risospese in plasma fresco congelato - PFC) di Hct pari a 30%. Scambiare almeno 0,5-1 volume ematico per seduta, fino ad ottenere HbS <30%. **Dopo ogni procedura** è indicato eseguire: (i) valutazione clinica: PAO, FC, SpaO<sub>2</sub>, VAS-dolore; (ii) **controlli ematochimici** a 3-24h dalla fine della procedura: emocromo, HbS, coagulazione, ionogramma e calcemia. Le indicazioni alla terapia emotrasfusionale nella SCD sono ancora ad oggi oggetto di ampio dibattito nell'ambito della comunità scientifica.

##### 4.2.1 Complicanze della terapia trasfusionale: il sovraccarico di ferro (176-190)

Una **complicanza a lungo termine della terapia emotrasfusionale** è il **sovraccarico marziale** cronico che si instaura quando il ferro accumulato eccede la capacità di trasporto con conseguente deposito del ferro nei tessuti. I farmaci attualmente disponibili per la terapia ferrochelante nella SCD sono: **deferossamina mesilato (deferossamina, DFO, Desferal)**, e **deferasirox (DFX, Exjade®)**. La terapia ferro-chelante più studiata e con provata efficacia è quella con deferossamina; tuttavia l'infusione sottocutanea frequente e prolungata compromette la qualità di vita e la compliance, che risulta maggiore nei pazienti che assumono farmaci ferro-chelanti orali. La **Deferossamina** è caratterizzata da un'emivita plasmatica molto breve e necessita di prolungata somministrazione sottocutanea per un periodo di 8-12 ore. La via di escrezione è urinaria e fecale; gli effetti collaterali maggiori sono relati alla potenziale oto-, oculo- e neuro-

tossicità ed all'artropatia. La posologia per la **Deferoxamina** è di 30-50 mg/Kg/die in infusione sc per 8/10 ore. Il **Deferasirox** è il farmaco ferro-chelante orale più recentemente approvato dall'European Medicines Evaluation Agency (EMA); è caratterizzato da un'emivita plasmatica di 8-16 ore, permettendo una mono-somministrazione quotidiana, mantenendo per 24 ore l'azione ferro-chelante. La principale via di escrezione è fecale; i più comuni effetti collaterali sono costituiti da sintomi gastro-enterici e reazioni cutanee (rash), incremento dei valori di creatinina e di transaminasi. L'efficacia del **Deferasirox** nella ferro-chelazione è simile a quella della **Deferoxamina** nei pazienti regolarmente trasfusi. Per quanto concerne il **Deferasirox** il monitoraggio deve essere eseguito mensilmente e prevede la valutazione della funzionalità epato-renale in particolare della clearance della creatinina.

### 5.1 Contraccezione e gravidanza Contraccezione (191-204)

Nelle giovani donne con SCD in età fertile la richiesta di contraccezione è frequente dal momento che l'indice di fertilità è paragonabile a quello di donne sane di pari età ed etnia. La contraccezione nelle donne in età fertile affette da SCD può essere condotta utilizzando (i) contraccettivi a base di solo progesterone in formulazione impiantabile, iniettabile od orale (**categoria IA**); (ii) contraccettivi con combinazione di estrogeni-progesterone (**categoria IB**); (iii) Intrauterine Device (IUDs) con rame, anche se per questi ultimi è stato descritto un aumentato rischio di sanguinamento (**categoria IB**). Tra le donne giovani-adulte affette da SCD in trattamento contraccettivo non vi sono evidenze cliniche né di aumentato rischio tromboembolico né di un aumento dell'incidenza delle VOCs.

Qualora venisse richiesta un'interruzione volontaria di gravidanza, il metodo da utilizzare è l'aspirazione intrauterina, dal momento che l'uso di mefipristone (RU 486) sembra aumentare il rischio di VOCs (**categoria IB**).

### 5.2 Consulenza genetica (205-210)

La consulenza genetica è sia un processo di comunicazione informativa del paziente sia di medicina preventiva diretta a soggetti affetti da SCD, a portatori ed a membri della loro rete familiare (**categoria IA**). La consulenza genetica dovrebbe essere fatta in senso prospettico sia per uomini e/o donne affetti da SCD, sia per portatori di HbS. Molti pazienti hanno infatti idee negative o informazioni errate in merito alla gravidanza, fertilità, sessualità o modalità di trasmissione della malattia. Qualora lo stato di gravidanza fosse già presente al momento della consulenza genetica, il counseling deve essere organizzato il prima possibile, deve rimanere non direttivo, stabilendo le condizioni più ampie possibili di discussione su tutti gli aspetti della malattia compresa la diagnosi prenatale e la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza. Il supporto del mediatore culturale deve essere considerato come importante strumento di relazione linguistica nel counseling genetico per coppie o singoli di nazionalità europea e/od extraeuropea.

### 5.3 Gravidanza (211-218) - Tabella 20

La mortalità delle donne affette da SCD in gravidanza è sei volte più elevata della mortalità nella corrispondente popolazione sana di pari età ed etnia. Le donne affette da SCD hanno un aumentato rischio di presentare (i) **complicanze mediche legate alla gravidanza**: infezioni vie urinarie, pielonefrite ed eventi tromboembolici; (ii) **complicanze della gravidanza**: pre-eclampsia, eclampsia, ridotta crescita fetale; (iii) **aggravamento delle manifestazioni cliniche legate all'SCD**: VOCs, crisi emolitiche, ACS.

Il follow-up ostetrico ed internistico-ematologico deve essere molto stretto come riportato in Tabella 20. Tale follow-up è richiesto per assicurare il rilevamento precoce di possibili complicanze durante la gravidanza, considerando che una parte della popolazione di donne affette da SCD ha discendenza Africana o Caraibica, che le espone a un rischio più elevato di pre-eclampsia, parto pretermine e morte fetale intrauterina.

In donne affette da SCD in gravidanza la profilassi con trasfusione semplice o exchange (manuale o automatizzato) deve essere instaurata in presenza di una delle seguenti condizioni: (i) anemia con compromissione respiratoria e/o cardiaca; (ii) gravità delle manifestazioni relate alla SCD, come ACS o VOCs grave; (iii) eclampsia refrattaria; (iv) preparazione al taglio cesareo (**categoria IA**). La profilassi trasfusionale con exchange (manuale o automatizzato) in donne affette da SCD al di fuori di queste categorie riduce le complicanze relate alla SCD durante la gravidanza (**categoria IB**). La profilassi con eparina a basso peso molecolare in donne falcemiche riduce le complicanze tromboemboliche durante il periodo di ospedalizzazione per il parto (**categoria IB**).

Qualora la paziente affetta da SCD fosse in trattamento con HU ed esprimesse il desiderio di una gravidanza, è necessario sospendere l'HU almeno 3 mesi prima del concepimento (**categoria IC**); in ogni caso, è opportuno sospendere la terapia con HU non appena venisse riconosciuto uno stato di gravidanza.

### 5.4 Ulcere peri-malleolari e agli arti inferiori (219-228) - Tabella 21

Nei pazienti giovani-adulti affetti da SCD, le ulcere perimalleolari e degli arti inferiori sono generalmente associate ad un fenotipo emolitico (ridotti livelli di Hb, elevati livelli sierici di LDH) che è spesso complicato da maggior rischio di sviluppare PH, malattia renale relata alla SCD e priapismo. La

patogenesi delle ulcere agli arti inferiori è complessa ed è legata al transito nel microcircolo di globuli rossi rigidi e densi, alla presenza di insufficienza vascolare venosa, di infezioni batteriche locali, di disturbo disautonomico locale, di possibili trombosi in situ ed ipossia locoregionale. La sede più frequente è rappresentata dalla regione malleolare mediale e laterale. Le ulcere agli arti inferiori possono essere divise sulla base della loro durata in: **forme acute**, se si presentano come ulcere recidivanti almeno 2 volte e con persistenza inferiore ai 6 mesi, o in **forme croniche**, quando persistono per più di 6 mesi. La classificazione dello stadio delle ulcere è riportata in Tabella 21. La presenza di ulcere malleolari ha un grosso impatto sulla qualità di vita del paziente, sul suo stato timico e può favorire l'abuso di oppioidi per controllare il dolore ad esse relato. Il trattamento delle ulcere prevede: (i) terapia locale con gel con idrocolloidi (RDG) (**categoria IA**) o con low level laser (**categoria II**); (ii) terapia sistemica con solfato di zinco per via orale (**categoria IC**) o con inibitori dei recettori A-B per endotelina 1 (Bosentan, **categoria II**).

### 5.5 Anestesia e chirurgia in pazienti affetti da SCD (229-234) - Tabella 22

I pazienti giovani-adulti affetti da SCD presentano un rischio di **complicanze peri-operatorie e post-operatorie** più elevato della popolazione sana di controllo (match per sesso, età ed etnia). **In questo gruppo sono inclusi anche gli interventi di chirurgia oculistica, ma sono esclusi altri interventi ambulatoriali, come ad esempio le estrazioni dentarie.** I pazienti giovani-adulti affetti da SCD che devono affrontare un intervento chirurgico, necessitano di essere preparati con profilassi trasfusionale mediante trasfusione semplice o con exchange (manuale o automatizzato) il cui obiettivo è quello di ridurre i livelli di Hb  $S \leq 40\%$  (**categoria IA**). La procedura di exchange (manuale o automatizzato) deve essere considerata in pazienti che affrontano interventi chirurgici ad alto rischio e/o in pazienti con malattia polmonare relata alla SCD (es. precedenti ACS, PH) o con valori di Hb  $\geq 11$  g/dl (**categoria IB**). L'utilizzo della strategia trasfusionale pre-operatoria ha dimostrato di ridurre in modo significativo le complicanze post-operatorie come le VOCs o le ACS. Le procedure trasfusionali debbono essere eseguite ad una distanza non superiore ad una settimana dall'intervento chirurgico programmato (**categoria IB**).

### 5.6 Soggetti con Trait-S (235-244)

Il soggetto portatore di HbS (trait-S), presenta una condizione paucisintomatica che consente una normale qualità ed attesa di vita. L'ipostenuria, cioè una ridotta capacità di concentrare le urine, conseguenza di fenomeni micro-infartuali a livello della papilla renale è frequentemente presente nei soggetti con trait HbS. La prevalenza e la gravità dell'ipostenuria aumentano con l'età del paziente. In concomitanza a condizioni di forte disidratazione e/o ipossia sono state descritte complicanze d'organo grave relate alla SCD come: infarto splenico, fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica e del nervo ottico e raddomiolisi. La morte improvvisa in seguito ad esercizio fisico massimale è circa 30 volte più frequente nei portatori di HbS rispetto ai soggetti afro-americani di controllo. E' possibile che il difetto di concentrazione urinaria possa comportare un aumentato rischio di disidratazione qualora non sia garantito un adeguato apporto di liquidi in condizioni di stress intenso, come prolungata esposizione al calore, disidratazione ed attività fisica massimale che richieda prestazioni per le quali il soggetto non è sufficientemente allenato. La concomitanza di uno o più di questi fattori può favorire fenomeni di tipo vaso-occlusivo simili alle VOCs che si verificano negli individui con SCD.

Misure precauzionali atte a prevenire la disidratazione, il surriscaldamento e l'eccessiva fatica fisica andrebbero adottate nei soggetti con trait HbS con eventi acuti correlabili a fenomeni mediati dall'HbS.

Pertanto, negli sports anche agonistici la partecipazione di portatori di HbS non è controindicata purchè venga attuato un adeguato e graduale programma di allenamento; peraltro, la condizione di portatore di HbS dovrebbe essere sempre precocemente identificata.

Nel caso di interventi di chirurgia maggiore ed oculistica deve essere anche presa in considerazione un'adeguata preparazione come descritto nella sezione 5.5.

1. Weatherall DJ. The global problem of genetic disease. *Ann Hum Biol* 2005;32:117-122.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-712.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-487.
4. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 37: 226-236, 2011
5. Solovey A, Lin Y, Browne P, Choong S, Wayner E, Hebbel RP. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1584-1590.
6. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-1030.
7. Ballas SK, Smith ED. Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis. *Blood* 1992;79:2154-2163.
8. Brugnara C, De Franceschi L, Bennekou P, Alper SL, Christophersen P. Novel therapies for prevention of erythrocyte dehydration in sickle cell anemia. *Drug News Perspect* 2001;14:208-220.
9. Brugnara C. Therapeutic strategies for prevention of sickle cell dehydration. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:71-80.
10. De Franceschi L, Corrocher R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004;89:348-3
11. White DA, DeBaun M. Cognitive and behavioral function in children with sickle cell disease: a review and discussion of methodological issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:458.
12. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. *Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* 1996; 97:864.
13. Craft S, Schatz J, Glauser TA, et al. Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1993; 123:712.
14. Cohen MJ, Branch WB, McKie VC, Adams RJ. Neuropsychological impairment in children with sickle cell anemia and cerebrovascular accidents. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33:517.
15. Schidlow DV, Fiel SB. Life beyond pediatrics. Transition of chronically ill adolescents from pediatric to adult health care systems. *Med Clin North Am* 1990;74:1113-1120.

16. Duncan DE, Scott RB. Coping with sickle cell disease: a profile and perspective of a pioneer self-help group. *J Natl Med Assoc* 1988;80:221-224.
17. Farber MD, Koshy M, Kinney TR. Cooperative Study of Sickle Cell Disease: Demographic and socioeconomic characteristics of patients and families with sickle cell disease. *J Chronic Dis* 1985;38:495-505.
18. Conyard S, Krishnamurthy M, Dosik H. Psychosocial aspects of sickle-cell anemia in adolescents. *Health Soc Work* 1980;5:20-26.
19. Butler DJ, Beltran LR. Functions of an adult sickle cell group: education, task orientation, and support. *Health Soc Work* 1993;18:49-56.
20. Rosen DS. Transition to adult health care for adolescents and young adults with cancer. *Cancer* 1993;71:3411-3414.
21. Koshy M, Dorn L. Continuing care for adult patients with sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1265-1273.
22. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1124.
23. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 133:275.
24. Marcinak JF, Frank AL, Labotka RL, et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17-month-old infants with sickle cell diseases. *J Pediatr* 1991; 118:69.
25. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr* 1996; 129:828.
26. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2010; 116:3431.
27. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1428.
28. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362:812.

29. Advisory Committee on Immunization Practices. Summary Report, February 22-23, 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb12.pdf> (Accessed on June 25, 2012).
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816.
31. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th edition, Pickering LK. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.345
32. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.
33. De Franceschi L, Sada S, Andreoli A, Angheben A, Marocco S, Bisoffi Z, Sickle Cell Disease and Hyperreactive malarial splenomegaly (HMS) in young immigrants from Africa. *Blood* 2005; 106: 4415.
34. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-1460.
35. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, Wang WC, Falletta JM, Lande WM, Levy PS, Verter JI, Wethers D. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986;109:579-585.
36. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Poignard A. Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*;468:1676-1681.
37. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003885.
38. Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Brun-Buisson C, Legrand P, Godeau B, Galacteros F, Lesprit P. Bloodstream infection in adults with sickle cell disease: association with venous catheters, *Staphylococcus aureus*, and bone-joint infections. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:43-48.

39. Carroll CP, Haywood C Jr, Fagan P, Lanzkron S. The course and correlates of high hospital utilization in sickle cell disease Evidence from a large, urban Medicaid managed care organization. *Am J Hematol.* 2009 Oct;84(10):666-70.
40. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA.* 2010 Apr 7;303(13):1288-94.
41. Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. London: Sickle Cell Society. 2008 Available at <http://www.sicklecellsociety.org/app/webroot/files/files/CareBook.pdf>, Accessed on 30/06/2012.
42. De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):72-5.
43. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso della Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica, AIEOP 2012. Available at [www.aieop.org/?q=lineeguida.html](http://www.aieop.org/?q=lineeguida.html), Accessed on 01/09/2012
44. Decreto 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. (G.U. Serie Generale, n. 160 del 12 luglio 2001)
45. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle Cell Disease. *Lancet* 2010;376:2018-31
46. Talano JA, Hilery CA, Gottschall JL, et al. Delayed haemolytic transfusion reaction/Hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003;111:661-65
47. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors and transfusion management. *Blood.* 2012 Jul 19;120(3):528-37.
48. GFT Gruppo Formazione Triage. Triage Infermieristico. 2/ed Mc Graw-Hill 2005
49. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion.* 2002 Jun;42(6):684-90.
50. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion.* 2011 Aug;51(8):1732-9.

51. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfusion Medicine Review.* 2007 Apr;21(2):118-33.
52. Miller S. T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-05.
53. Laurie G.A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Internal Medicine Journal,* 2010; 40:372-80
54. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health;Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2001;108:793-7.
55. De Franceschi L, Finco G, Vassanelli A, et al. A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain. *Haematologica* 2004;89:1389-91
56. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood.* 2012 Nov 1;120(18):3647-56. doi: 10.1182/blood-2012-04-383430. Epub 2012 Aug 24
57. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1124-1129.
58. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
59. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1289-1303.
60. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1994;84:643-649.
61. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:66-76.
62. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;135:416-422.
63. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, McQuitty J.

- Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994;83:3107-3112.
64. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855-1865.
  65. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:58-65.
  66. Godeau B, Schaeffer A, Bachir D, Fleury-Feith J, Galacteros F, Verra F, Escudier E, Vaillant JN, Brun-Buisson C, Rahmouni A, Allaoui AS, Lebagry F. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1691-1696.
  67. Krauss JS, Freant LJ, Lee JR. Gastrointestinal pathology in sickle cell disease. *Ann Clin Lab Sci* 1998;28:19-23.
  68. Akinola NO, Bolarinwa RA, Faponle AF. The import of abdominal pain in adults with sickle cell disorder. *West Afr J Med* 2009;28:83-86.
  69. Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. *J Pediatr* 2000;136:80-85.
  70. Walker TM, Serjeant GR. Biliary sludge in sickle cell disease. *J Pediatr* 1996;129:443-445.
  71. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;8:483-489; quiz e470.
  72. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* 2001;56:1109-1111.
  73. Nur E, Kim YS, Truijien J, van Beers EJ, Davis SC, Brandjes DP, Biemond BJ, van Lieshout JJ. Cerebrovascular reserve capacity is impaired in patients with sickle cell disease. *Blood* 2009;114:3473-3478.
  74. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
  75. Adams RJ, Nichols FT, Hartlage P, McKie V, McKie K, Milner P, el Gammal T. Stroke in sickle cell disease. *J Med Assoc Ga* 1986;75:271-274.

76. Adams RJ. TCD in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:331-334.
77. Adams RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol* 2007;64:1567-1574.
78. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
79. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120:360-366.
80. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997;49:1541-1545.
81. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, Wethers DL, Bello JA, Vichinsky EP, Moser FG, Gallagher DM, DeBaun MR, Platt OS, Miller ST. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999;103:640-645.
82. Bernaudin F, Verlhac S, Freard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, Mardini R, Vannier JP, Ploix E, Romero M, Casse-Perrot C, Helly M, Gillard E, Sebag G, Kchouk H, Pracros JP, Finck B, Dacher JN, Ickowicz V, Raybaud C, Poncet M, Lesprit E, Reinert PH, Brugieres P. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol* 2000;15:333-343.
83. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:518-522.
84. Virag R, Bachir D, Floresco J, Galacteros F, Dufour B. [Ambulatory treatment and prevention of priapism using alpha-agonists. Apropos of 172 cases]. *Chirurgie* 1997;121:648-652.
85. Walker EM, Jr., Mitchum EN, Rous SN, Glassman AB, Cannon A, McInnes BK, 3rd. Automated erythrocytapheresis for relief of priapism in sickle cell hemoglobinopathies. *J Urol* 1983;130:912-916.
86. Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, Mi T, Zhang H, Blackburn MR, Xia Y. Adenosine signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med* 2009;6 Suppl 3:292-301.
87. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilerfrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118:918-921.

88. Maples BL, Hagemann TM. Treatment of priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:355-363.
89. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-206.
90. Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1990;1:67-70.
91. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, Cnaan A, Ohene-Frempong K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:422-427.
92. Mariane de Montalembert, Marie-Dominique Dumont, Claire Heilbronner, Valentine Brousse, Oussama Charrara, Béatrice Pellegrino, Christophe Piguet, Valérie Soussan, France Noizat-Pirenne: "Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease" *Haematologica*, 96:801-807,2011
93. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101:1257-1261.
94. Vij R, Machado RF. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest*;138:973-983.
95. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2009;147:737-743.
96. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR, Hunter L, Coles W, Nichols J, Hunter C, Sachdev V, Castro O, Gladwin MT. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;130:445-453.
97. Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, Bina P, Magnano C, Lamagna M. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005;90:452-458.
98. Little JA, Hauser KP, Martyr SE, Harris A, Maric I, Morris CR, Suh JH, Taylor J, Castro O, Machado R, Kato G, Gladwin MT. Hematologic, biochemical, and cardiopulmonary effects of L-arginine supplementation or phosphodiesterase 5 inhibition in patients with sickle cell disease who are on hydroxyurea therapy. *Eur J Haematol* 2009;82:315-321.

99. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, Ware RE. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*;116:687-692.
100. Tuder RM, Zaiman AL. Prostacyclin analogs as the brakes for pulmonary artery smooth muscle cell proliferation: is it sufficient to treat severe pulmonary hypertension? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:171-174.
101. Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:857-859.
102. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-895.
103. Barst RJ YNA, et al. Safety and efficacy of sildenafil therapy for doppler defined pulmonary hypertension in patients with SCD: preliminary results of the Walk-PHaSST clinical trial. *Blood*; 2009.
104. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaici A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*;365:44-53.
105. Gladwin MT and Vichinsky E. Pulmonary complication of sickle cell disease. *N Engl J Med*; 2008;359:2254-65.
106. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Poignard A. Septic arthritis adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*;468:1676-1681.
107. Flouzat-Lachaniete CH, Roussignol X, Poignard A, Mukasa MM, Manicom O, Hernigou P. Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease. *Open Orthop J* 2009;3:32-35.
108. Mukisi Mukaza M, Manicom O, Fillipini P, Hernigou P. Elbow osteonecrosis in sickle cells anemia: a study of six cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009;95: 82-84.
109. Mukisi-Mukaza M, Manicom O, Alexis C, Bashoun K, Donkerwolcke M, Burny F. Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: a prospective case-control study. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009;95:498-504.
110. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129:482-490.



111. Rao VM, Mitchell DG, Steiner RM, Rifkin MD, Burk DL, Jr., Levy D, Ballas SK. Femoral head avascular necrosis in sickle cell anemia: MR characteristics. *Magn Reson Imaging* 1988;6:661-667.
112. Acurio MT, Friedman RJ. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:367-371.
113. Hickman JM, Lachiewicz PF. Results and complications of total hip arthroplasties in patients with sickle-cell hemoglobinopathies. Role of cementless components. *J Arthroplasty* 1997;12:420-425.
114. Mallouh A, Talab Y. Bone and joint infection in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Orthop* 1985;5:158-162.
115. Haymann J-P, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:756-761.
116. Batlle D, Itsarayoungyuen K, Arruda JA, Kurtzman NA. - Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med.* 1982 Feb;72(2):188-92.
117. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol* 2011; 86:559.
118. McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, et al. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2628.
119. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992; 326:910-915.
120. Zumrutdal A. Response of patients with sickle cell anaemia and end-stage renal disease to erythropoietin treatment. *NDT Plus.* 2010 Jun;3(3):328-
121. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of renal concentrating defect in sickle cell disease. *J Clin Invest* 1967; 46:336
122. de Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney int* 1985; 27:711.
123. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990; 150: 501
124. Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM. Proteinuria in children with sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:715
125. Odita JC, Ugboadaga CL, Okafor LA, et al. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Radiology* 1978; 126:259

126. Domanovits H, Paulis M, Nikfardjam M, et al. Acute renal infarction. Clinical characteristics of 17 patients. *Medicine ( Baltimore)* 1999; 78:386.
127. Guash A, Navarreyte J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2228.
128. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sicklecell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002; 58:9.
129. Thompson J, Reid M, Hambleton I, Serjeant GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 701.
130. Allon M, Lawson L, Eckeman JR, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988; 34:500
131. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991, 115: 614
132. Powars DR, Hiti A, Ramicone E, et al. Outcome in hemoglobin SC disease: a four-decade observational study of clinical, hematological, and genetic factors. *Am J Hematol* 2002; 70:206.
133. Voskaridou E, Terpos E, Michail S, et al. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/ beta-thalassemia. *Kidney Int* 2006; 69:203
134. Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, et al. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor from hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:2
135. Ojo AO, Govaerts TC, Schmouder RL, Leichtman AB, Leavey SF, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Agodoa LY. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999; 67:291-295.
136. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2:ii1.
137. Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:19-31.
138. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-665.

139. Rednam KR, Jampol LM, Goldberg MF. Scatter retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:594-599.
140. Bonanomi MT, Cunha SL, de Araujo JT. Funduscopy alterations in SS and SC hemoglobinopathies. Study of a Brazilian population. *Ophthalmologica* 1988;197:26-33.
141. Lima CS, Rocha EM, Silva NM, Sonatti MF, Costa FF, Saad ST. Risk factors for conjunctival and retinal vessel alterations in sickle cell disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:234-241.
142. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112:1869-1875.
143. Chalam KV, Shah VA. Macular infarction a presentation of sickle cell crisis. *Eye (Lond)* 2004;18:1277-1278.
144. Liem RI, Calamaras DM, Chhabra MS, Files B, Minniti CP, Thompson AA. Sudden-onset blindness in sickle cell disease due to retinal artery occlusion. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:624-627.
145. Leveziel N, Bastuji-Garin S, Lalloum F, Querques G, Benlian P, Binaghi M, Coscas G, Soubrane G, Bachir D, Galacteros F, Souied EH. Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:372-378.
146. Aessopos A., Farmakis D. and Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002 99: 30-35
147. Geoffrey G. Emerson, Gerard A. Luty Effects of Sickle Cell Disease on the Eye: Clinical Features and Treatment . *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19 :957–973Am 19 (200
148. Mohammed Elagouz, Sreedhar Jyothi,1 Bhaskar Gupta and Sobha Sivaprasad, Sickle Cell Disease and the Eye: Old and New Concepts . *Surv. Of Ophtalmol* 2010.; 55: 359-377
149. Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with
150. proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:29.
151. McLeod DS, Merges C, Fukushima A, et al. Histopathologic features of neovascularization in sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:455.

152. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, et al. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:838.
153. Friberg TR, Young CM, Milner PF. Incidence of ocular abnormalities in patients with sickle hemoglobinopathies. *Ann Ophthalmol* 1986; 18:150.
154. Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:29.
155. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, et al. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005; 112:1869.]
156. Hingorani M, Bentley CR, Jackson H, et al. Retinopathy in haemoglobin C trait. *Eye (Lond)* 1996; 10 ( Pt 3):338.
157. Moriarty BJ, Acheson RW, Condon PI, Serjeant GR. Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. *Eye (Lond)* 1988; 2 (Pt 3):330.
158. Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992; 90:481.
159. Grigg A. Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative disease. *Intern Med J.* 2007 Mar;37(3):190-2.
160. Garozzo G, Disca S, Fidone C, Bonomo P. Azoospermia in a patient with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Haematologica.* 2000 Nov;85(11): 1216-8.
161. Fucharoen S. (2005) In vivo and in vitro studies of fetal hemoglobin induction by hydroxyurea in beta-thalassemia/hemoglobin E patients. *Experimental Hematology*, 33(12):1486-1492.
162. Calzolari R., Pecoraro A., Borruso V., Troia A., Acuto S., Maggio A., Di Marzo R, Rigano P. Induction of gamma-globin gene transcription by hydroxycarbamide in primary erythroid cell cultures from Lepore patients. (2008) *British Journal of Haematology*, 141(5):720-727.
163. Rigano P., Pecoraro A., Calzolari R., Troia A., Acuto S., Renda D., Pantalone Restivo G., Maggio A., Di Marzo R. (2010) Desensitization to hydroxycarbamide following long-term treatment of thalassaemia intermedia as observed in vivo and in primary erythroid cultures from treated patients. *British Journal of Haematology*, 151(5):509-515.
164. Rigano P., Rodgers G.P., Renda D., Renda M.C., Aquino A., Maggio A. (2001)

- Clinical and hematological responses to hydroxyurea in sicilian patients with HbS/beta-thalassemia. *Hemoglobin* 25(1): 9-17.
165. Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, Usami S, Chien S. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. *Transfusion* 1987;27:228-233.
  166. Jan K, Usami S, Smith JA. Effects of transfusion on rheological properties of blood in sickle cell anemia. *Transfusion* 1982;22:17-20.
  167. Alexy T, Pais E, Armstrong JK, Meiselman HJ, Johnson CS, Fisher TC. Rheologic behavior of sickle and normal red blood cell mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy. *Transfusion* 2006;46:912-918.
  168. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Driscoll C, Pegelow CH, Adams RJ. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;41:1086-1092.
  169. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-852.
  170. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W, Sarniak I, Fallon R, Chu JY, Pegelow CH, Wang W, Casella JF, Resar LS, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Ohene-Frempong K, Smith-Whitley K, Mahoney D, Scott JP, Woods GM, Watanabe M, Debaun MR. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002;140:348-354.
  171. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:206-213.
  172. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, Earles AN, Bellevue R, Hassell K, Miller S, Black D, Vichinsky E. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Am J Hematol* 1998;57:101-108.
  173. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, Abboud MR, Koshy M, Idowu O, Vichinsky EP. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National

- Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood* 1997;89:1533-1542.
174. Greenwalt TJ, Zelenski KR. Transfusion support for haemoglobinopathies. *Clin Haematol* 1984;13:151-165.
  175. Raccomandazioni su strategie trasfusionali congiunte SITE-SIMTI, in stampa 2013
  176. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:795-805.
  177. Cappellini MD. Management of iron overload. Introduction. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S13.
  178. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S35-41.
  179. Cappellini MD, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:663-674.
  180. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang* 2009;97:185-197.
  181. Vichinsky EP, Ohene-Frempong K. Approaches to transfusion therapy and iron overload in patients with sickle cell disease: Results of an International Survey. *Pediatr Hematol Oncol*.
  182. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, Golden D, Neumayr L, Vichinsky E. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000;96:76-79.
  183. Raghupathy R, Manwani D, Little JA. Iron overload in sickle cell disease. *Adv Hematol*;2010:272940.
  184. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-47.
  185. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci*;1202:79-86.
  186. Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. *Semin Hematol* 2005;42:S19-21.
  187. Orlina AR, Sosler SD, Koshy M. Problems of chronic transfusion in sickle cell disease. *J Clin Apher* 1991;6:234-240.
  188. Vermeylen C. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr* 2008;167:377-381.
  189. Nielsen P, Engelhardt R, Fischer R, Heinrich HC, Langkowski JH, Bucheler E. Noninvasive liver-iron quantification by computed tomography in iron-

- overloaded rats. *Invest Radiol* 1992;27:312-317.
190. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93:741-752.
  191. Pregnancy, contraception and fertility. In: *Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK*, 2008. p.59.
  192. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci*;1202:79-86.
  193. Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. *Semin Hematol* 2005;42:S19-21.
  194. Orlina AR, Sosler SD, Koshy M. Problems of chronic transfusion in sickle cell disease. *J Clin Apher* 1991;6:234-240.
  195. Vermylen C. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr* 2008;167:377-381.
  196. Nielsen P, Engelhardt R, Fischer R, Heinrich HC, Langkowski JH, Bucheler E. Noninvasive liver-iron quantification by computed tomography in iron-overloaded rats. *Invest Radiol* 1992;27:312-317.
  197. Freie HM. Sickle cell diseases and hormonal contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:211-217.
  198. Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006261.
  199. Blumenstein BA, Douglas MB, Hall WD. Blood pressure changes and oral contraceptive use: a study of 2676 black women in the southeastern United States. *Am J Epidemiol* 1980;112:539-552.
  200. Knight-Madden J, Barton-Gooden A. Contraceptive usage among Jamaican women with sickle cell disease. *Contraception* 2009;80:474-478.
  201. De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1982;2:229-231.
  202. *Contraception*. 2012 Jun;85(6):527-37. doi: 10.1016/j.contraception.2011.10.008. Epub 2011 Dec 5.
  203. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. Haddad LB, Curtis KM, Legardy-Williams JK, Cwiak C, Jamieson DJ.
  204. *Contraception*. 2006 Feb;73(2):195-204. Epub 2005 Nov 2. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. Legardy JK, Curtis KM.

205. *Clin Biochem*. 2009 Dec;42(18):1757-66. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.027. Epub 2009 Jul 8. Prospective and retrospective primary prevention of hemoglobinopathies in multiethnic societies. Giordano PC.
206. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009 Aug 8;1(1):e2009007. doi: 10.4084/MJHID.2009.007.
207. Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in southern and northern europe: two examples. Amato A, Giordano PC.
208. Organization, Report by Secreteriat Sickle cell anemia 2006- World Health Organization
209. *Prenat Diagn*. 2006 Sep;26(9):801-9.
210. The influence of faith and religion and the role of religious and community leaders in prenatal decisions for sickle cell disorders and thalassaemia major. Ahmed S, Atkin K, Hewison J, Green J.
211. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, Roberts WE, Hess LW, Wiser WL. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher* 1991;6:224-229.
212. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1127-1130.
213. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278-1285.
214. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996;87:199-204.
215. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-1452.
216. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125 e121-125.
217. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Oct;152(2):138-42. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.022. Epub 2010 Sep 16.
218. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. Ngô C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galactéros F, Haddad B

219. Mohan JS, Marshall JM, Reid HL, Thomas PW, Serjeant GR. Postural vasoconstriction and leg ulceration in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:153-158.
220. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers in sickle cell disease. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:410-416.
221. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol*;85:831-833.
222. Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle-cell ulcers. *Lancet* 1970;2:891-892.
223. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47.
224. Cackovic M, Chung C, Bolton LL, Kerstein MD. Leg ulceration in the sickle cell patient. *J Am Coll Surg* 1998;187:307-309.
225. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martínez-Zapata MJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008394. doi: 10.1002/14651858.CD008394.pub2. Review.
226. *Br J Dermatol*. 2008 Feb;158(2):339-44. Epub 2007 Nov 28. Sickle cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity. Halabi-Tawil M, Lionnet F, Girot R, Bachmeyer C, Lévy PP, Aractingi S.
227. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(6):991-2. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07206.x. Epub 2008 Jul 29. Efficacy of the endothelin receptor blocker bosentan for refractory sickle cell leg ulcers. Lionnet F, Bachmeyer C, Stankovic K, Tharaux PL, Girot R, Aractingi S.
228. Low-level laser therapy of leg ulcer in sickle cell anemia. Bonini-Domingos CR, Valente FM. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):65-6. doi: 10.5581/1516-8484.20120018. No abstract available.
229. Waldron P, Pegelow C, Neumayr L, Haberkern C, Earles A, Wesman R, Vichinsky E. Tonsillectomy, adenoidectomy, and myringotomy in sickle cell disease: perioperative morbidity. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:129-135.
230. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):206-13. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle

- cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV.
231. *Blood*. 1997 Mar 1;89(5):1533-42. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, Abboud MR, Koshy M, Idowu O, Vichinsky EP.
232. *Am J Hematol*. 1998 Feb;57(2):101-8. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, Earles AN, Bellevue R, Hassell K, Miller S, Black D, Vichinsky E.
233. *Am J Hematol*. 1998 Feb;57(2):101-8. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, Earles AN, Bellevue R, Hassell K, Miller S, Black D, Vichinsky E.
234. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD003149. doi: 10.1002/14651858.CD003149.pub2. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. Hirst C, Williamson L.
235. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2000; 63:205-11.
236. Kark JA, Martin SK, Canik JJ, et al. Sickle cell trait as an age-dependent risk factor for sudden death in basic training. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;565: 407-4082. SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002, pg.81-82
237. The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 123-127.
238. Jones SR, Binder RA, Donowho EM Jr. Sudden death in sickle-cell trait. *N Engl J Med*. 1970;282:323-325.
239. Thoma GW. The incidence and significance of sickle cell disease in deaths subject to medicolegal investigation. *Am J Med Sci*. 1953;226:412-418.
240. McCormick WF. Abnormal hemoglobins. II. The pathology of sickle cell trait. *Am J Med Sci*. 1961;241:329-335.
241. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, et al. Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med*. 1987;317:781-787.

242. Tripette J, Loko G, Samb A, Gogh BD, Sewade E, Seck D, Hue O, Romana M, Diop S, Diaw M, Brudey K, Bogui P, Cissé F, Hardy-Dessources MD, Connes P. Effects of hydration and dehydration on blood rheology in sickle cell trait carriers during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299:H908-14.
243. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 1994;31:181-225.
244. Bonham VL, Dover GJ, Brody LC. Screening student athletes for sickle cell trait--a social and clinical experiment. *N Engl J Med.* 2010; 363:997-9.

**TABELLA 1**  
**PROGRAMMA VACCINALE E MANAGEMENT DEL RISCHIO INFETTIVO**

	TEMPISTICA	CAT.
Vaccinazione anti-pneumococco: • Vaccino coniugato PCV13 • Vaccino pneumococcico PPSV23	Una sola volta ogni 5 anni	IB
Vaccinazione anti-meningococco	Ogni 5 anni	IB
Vaccinazione anti-Haemophilus influenzae	Ogni 5 anni	IB
Vaccinazione anti-influenza	Una volta l'anno	IB
Vaccinazione anti-HBV	Una volta	IB
Profilassi antibiotica (es. molecole per via orale amoxicillina-clavulanico o macrolide tipo claritromicina)	Solo in pazienti già vaccinati con frequenti infezioni documentate da pneumococco	II

*HBV: Hepatitis B Virus*

**TABELLA 2**  
**FOLLOW-UP ANNUALE**

	TEMPISTICA
<b>Visite periodiche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporeo (variazioni)</li> <li>• Pressione arteriosa</li> <li>• Esame obiettivo completo</li> <li>• SpO<sub>2</sub> periferica</li> </ul>	Almeno ogni due-tre mesi
<b>Esami di laboratorio:</b> Emocromo, reticolociti, HbF*, funzione renale (creatinina, azotemia, proteinuria/24h, clearance della creatinina, microalbuminuria, eGFR), funzione epatica (AST, ALT, bilirubina totale), valutazione dell'emolisi (LDH) coagulazione (aPTT, PT) esame standard delle urine, ferritina**, sierologia virale (HIV, HCV, HBV), test di Coombs diretto ed indiretto	* annualmente nel paziente in HU ** annualmente oppure ogni tre mesi se il paziente è in regime trasfusionale cronico
<b>Esami strumentali:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiogramma</li> <li>• Spirometria con diffusione del CO</li> <li>• Eco addome</li> <li>• Visita oculistica - Fundus oculi</li> <li>• Audiogramma</li> <li>• Rx delle anche</li> <li>• Test neurocognitivi</li> <li>• Angiorisonanza encefalo</li> <li>• RMN-LIC T2*</li> <li>• altri screening per età e sesso secondo le indicazioni per la popolazione generale (es. PAP TEST, mammografia, es. prostatico)</li> </ul>	Ogni anno Ogni anno Ogni anno Ogni anno Ogni anno Se sintomatico (dolore e deficit funzionale) Ogni anno Se manifestazioni neurologiche o storia familiare Se regime trasfusionale cronico ogni due anni

**TABELLA 3**  
**INDICAZIONI ALL'OSSERVAZIONE E RICOVERO IN AMBIENTE PROTETTO (PRONTO SOCCORSO - REPARTO)**

SINTOMI	LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspetto sofferente</li> <li>• Temperatura <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> o febbre con precedente storia di sepsi da S.pneumoniae</li> <li>• Sintomi respiratori e/o dolore toracico</li> <li>• Sintomi neurologici rilevanti</li> <li>• Dolore addominale</li> <li>• Ittero franco</li> <li>• Ematuria macroscopica</li> <li>• Eventi successivi alla trasfusione (da quattro ore a quindici giorni)</li> <li>• Ipotensione</li> <li>• Disidratazione</li> <li>• Crisi falcemica in gravidanza</li> <li>• Priapismo prolungato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC <math>\geq 30.000/\mu\text{l}</math> o <math>\leq 5.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• PLT <math>\leq 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Hb <math>\leq 7</math> gr/dl</li> <li>• Alterata disfunzione renale (creatinina, azotemia, eGFR)</li> <li>• Segni di DIC (PLT <math>\leq 70.000/\mu\text{l}</math>; allungamento dei tempi di coagulazione e riduzione significativa del fibrinogeno)</li> </ul>

WBC (white blood cell), PLT (platelets), Hb (Haemoglobin).

**TABELLA 4**  
**CRITERI DI DEPISTAGE IN PAZIENTI CON NOTA O SOSPETTA SCD**

	ELEMENTO	NOTE
Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppo etnico</li> <li>• Anemia emolitica cronica</li> <li>• Dolori ricorrenti</li> <li>• Infezioni ricorrenti</li> <li>• Episodi di priapismo</li> <li>• Sindrome mani-piedi nei primi 5 anni di vita</li> </ul>	Ossei, addominali, migranti etc Polmonari, ossee etc.
Esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pallore cute e mucose</li> <li>• Sub-ittero o ittero franco</li> <li>• Splenomegalia</li> </ul>	Tende a diminuire con l'età
Possibile presentazione clinica confondente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisi aplastica</li> <li>• Osteomielite</li> <li>• Broncopolmonite</li> <li>• Stroke</li> <li>• Sequestro splenico</li> </ul>	Queste manifestazioni possono costituire l'esordio della SCD

**TABELLA 5**  
**TAVOLA SINOTTICA CODICE ROSSO PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI O GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**

<i>Gestione Codice ROSSO - Somministrazione della prima dose di analgesico entro 30 minuti dall'accesso in ospedale, incluso il tempo trascorso in Triage</i>	
GIOVANI - ADULTI	BAMBINI
Bolo ev: TRAMADOLO 50 mg (1/2 fl ev) ↓ Sol fisiologica 0,9% 500 ml KETOROLAC 30 mg 3 ff (Se IRA o IRC sostituire con PARACETAMOLO 500 mg ev x 2/die per 3 giorni max). TRAMADOLO 100 mg 3 ff (se IRA o IRC 2 ff) METOCLOPRAMIDE 10 mg 3 ff (se IRA o IRC 2 ff)	Sol fisiologica 0,9% 2000 ml/m <sup>2</sup> /die Bolo ev MORFINA 10 mg da infondere a 100-200 mcg/Kg ev in 5-10 min ↓ MORFINA 10-30 mcg/Kg/h con aumento graduale
DOPO 30 Min.: ANALGESIA OTTENUTA ??	
<b>Si:</b> continuare l'infusione <b>NO:</b> continuare l'infusione e aggiungere ↓ FENTANYL citrato orosolubile cp (100 mcg) ripetibile dopo 30-60 min se ancora dolore in concomitanza all'infusione con terapia antalgica bilanciata <b>Monitorare parametri vitali e stato di sedazione</b> (se FR <12 atti/min: attenzione!) o eccessiva sedazione o coma SOSPENDERE fino a normalizzazione / NALOXONE fl 0,4 mg/ml	<b>Si:</b> continuare l'infusione <b>NO:</b> aggiungere ↓ KETORALAC 0,5-1 mg/Kg ev ogni 6-8 ore, (non più di 72h) da usare soprattutto nel dolore addominale oppure PARACETAMOLO 7,5 - 15 mg/Kg ev per dose con intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h (< 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) oppure AUMENTARE i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose oraria. <b>Monitorare parametri vitali e stato di sedazione</b> <b>al fine di evitare la possibile, seppur rara,</b> <b>insorgenza di depressione respiratoria.</b>
DOPO 1 ora: ANALGESIA OTTENUTA??	
<b>Si:</b> continuare l'infusione <b>NO:</b> sospendere l'infusione per 1 h, poi infondere ↓ MORFINA 5 mg ev in bolo (1/2 f da 10 mg) ↓ Sol fisiologica 0,9% 500 mL MORFINA 10 mg 5 ff METOCLOPRAMIDE 10 mg 3 ff Idratazione per via parenterale (soluzione fisiologica 0,9% 1000 cc e glucosata 5% 1000 cc); soluzione fisiologica 0,9% 1000 cc prima dell'eventuale scambio eritrocitario PPI: PANTOPRAZOLO 40 mg 1 f/die - OMEPRAZOLO 20 mg 1 f/die EBPM a dose anticoagulante (entro 6-8 ore) (CAT. IIB) <b>Monitorare parametri vitali e stato di sedazione</b> (se FR <12 atti/min: attenzione!) o eccessiva sedazione o coma SOSPENDERE fino a normalizzazione / NALOXONE 0,4 mg/ml	<b>Si:</b> continuare l'infusione <b>NO:</b> associare MORFINA ev e KETOROLAC ev Oppure MORFINA e PARACETAMOLO



**TABELLA 6**  
**TAVOLA SINOTTICA CODICE GIALLO PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**

<i>Gestione Codice GIALLO - Somministrazione della prima dose di analgesico entro 30 minuti dall'accesso in ospedale, incluso il tempo trascorso in Triage</i>	
ADULTI	BAMBINI
Bolo ev :TRAMADOLO 50 mg (1/2 fl ev) ↓ Sol fisiologica 0,9% 500 ml KETOROLAC 30 mg 3 ff (Se IRA o IRC sostituire con PARACETAMOLO 500 mg ev x 2/die per 3 giorni max). TRAMADOLO 100 mg 3 ff (Se IRA o IRC 2 ff) METOCLOPRAMIDE 10 mg 3 ff (Se IRA o IRC 2 ff) Idratazione per via parenterale (volume totale: soluzione fisiologica 0,9% 1000 mL e glucosata 5% 1000 mL); inoltre eseguire idratazione con soluzione fisiologica 0.9% 1000 mL prima dell'eventuale scambio eritrocitario. PPI: Pantoprazolo 1 f/die EBPM a dose anticoagulante (CAT. IIB) se non sintomi neurologici	Sol fisiologica 0,9% 2000 ml/m <sup>2</sup> /die Iniziare infusione di: KETOROLAC 0,17 mg/Kg/h, (durata massima raccomandata di trattamento: 48 ore) oppure PARACETAMOLO 7,5 – 15 mg/Kg ev per dose con intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h (< 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) e TRAMADOLO 0,25 mg/Kg/h in infusione continua Tramadol e Ketorolac possono essere somministrati insieme e anche miscelati nella stessa sacca per infusione continua
<b>DOPO 30 Min. ANALGESIA OTTENUTA ??? : vedi Tabella 5 – Codice Rosso</b>	

**TABELLA 7**  
**VALUTAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCD DURANTE VOCs DEL SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO IN PS**

	NOTE
FC, FR, PAO, SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore	
Emocromo completo con formula (neutrofili) creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH, bilirubina), esame urine – stick urine	
<b>Valutazioni cliniche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rilevare segni precoci di ACS</li> <li>• complicanze addominali</li> <li>• manifestazioni neurologiche</li> </ul>	<b>Accertamenti strumentali sulla base delle evidenze cliniche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia toracica ed ECG</li> <li>• Ultrasonografia addominale</li> <li>• TAC cranio</li> </ul>
<b>Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)</b>	

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

**TABELLA 8**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**  
**CON SINDROME TORACICA ACUTA (ACS)**

	NOTE
FC, FR, PAO, SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	
Emocromo completo con formula (neutrofili) creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH, bil. Tot.), NT-proBNP, esame urine – stick urine, emocoltura se TC ≥38°C	
<b>Valutazione clinica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auscultazione del torace: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibili minime variazioni della ventilazione (stadio precoce)</li> <li>• Ipfonesi plessica</li> <li>• Crepitii e rantoli polmonari (48-72 ore dopo i sintomi respiratori)</li> </ul> </li> <li>• Valutazione addominale: possibile ileo paralitico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rx torace</li> <li>• ECG</li> <li>• BAL o espettorazione indotta (indicate in caso di sospetta infezione)</li> </ul>
TRATTAMENTO DI ACS	NOTE
<b>Infusione Soluzione Fisiologica (2 l/24 h)</b> <b>Antibiotici:</b> antibiotici ad ampio spettro ev, es. amoxicillina clavulanato 1 gr x 3/die ev (in caso di severe manifestazioni cliniche considerare associazione con macrolide o in caso di allergia: eritromicina) o macrolide in combinazione con cefalosporine di terza generazione. <b>EBPM</b> a dose anticoagulante se non sintomi neurologici <b>Ossigenoterapia</b> per raggiungere SpaO <sub>2</sub> > 95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitare iperidratazione</li> <li>• se tollerato, provare a sostituire cefalosporine con chinolonici (es. Ciprofloxacina o Levofloxacina)</li> <li>• se SpaO<sub>2</sub> è 91-96% effettuare PEP per valutare/evitare difetti ventilatori polmonari</li> <li>• considerare l'utilizzo di broncodilatatori</li> <li>• considerare fisioterapia respiratoria da iniziare il prima possibile</li> </ul>
Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)	
<b>Scambi eritrocitari o trasfusioni semplici</b> (se Hb < 7 g/dL) <ul style="list-style-type: none"> <li>• peggioramento delle condizioni respiratorie</li> <li>• segni di insufficienza multi-organo (reni, fegato, cuore)</li> <li>• segni neurologici: stato confusionale, deficit motori</li> <li>• dolore intrattabile o intolleranza agli oppiacei</li> <li>• instabilità emodinamica</li> <li>• anemia grave</li> <li>• sepsi</li> <li>• infezioni nosocomiali</li> </ul>	L'obiettivo terapeutico è la riduzione in tempi brevi della HbS a valori 30-40% in base al decorso clinico

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

**TABELLA 9**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**  
**CON DOLORE ADDOMINALE ACUTO E DISFUNZIONE DEL TRATTO BILIARE**

	NOTE
FC, FR, PAO, SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	
Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), amilase/lipase, bil. Tot, esami urine, emocoltura se temperatura > 38°C	
<b>Valutazione clinica:</b> Valutazione clinica addominale Ecografia addominale MRI del tratto biliare per escludere la presenza di calcoli biliari nel dotto comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare splenomegalia, epatomegalia, ileo paralitico</li> <li>• Considerare altre cause di dolore addominale riferibile a pielite, ulcere gastriche, infarto mesenterico (molto raro), polmonite con reazione pleuritica</li> </ul>
Trattamento del dolore addominale acuto con disfunzione del tratto biliare in pazienti adulti affetti da SCD	NOTE
<b>Infusione soluzione fisiologica</b> <b>Antibiotici:</b> antibiotici ad ampio spettro ev, come cefalosporine di terza generazione	Evitare iperidratazione
Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)	

BUN: azoto urico nel sangue; Alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartata aminotransferasi (AST); LDH: Lactate-dehydrogenasi; VAS: Scala Analogica Visiva; h: ore; HbS: emoglobina S; iv: intravenosa; MRI: risonanza magnetica.

**TABELLA 10**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**  
**CON MANIFESTAZIONI CLINICHE NEUROLOGICHE ACUTE**

	NOTE
FC, FR, PAO, SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	
Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), amilase/lipase, bil. Tot, esami urine, emocoltura se temperatura > 38°C	
TAC cranio senza contrasto o MRI	Se positiva per <ul style="list-style-type: none"> <li>• emorragie intracraniche</li> <li>• pressione intracranica alta contattare neurochirurgia</li> </ul> Se negativo, considera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ripetere TAC dopo 3 ore</li> <li>• effettuare MRI</li> </ul>
<b>Trattamento dell'ictus in pazienti adulti con SCD</b>	<b>NOTE</b>
<b>Infusione di soluzione fisiologica</b> Scambi eritrocitari per ridurre rapidamente HbS (<30%)	Evitare iperidratazione
<b>Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)</b>	

VAS: Scala Analogica Visiva; HbS: emoglobina S; MRI: risonanza magnetica.

**TABELLA 11**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**  
**CON PRIAPISMO**

	NOTE
FC, FR, PAO, SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	
Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), PT, PTT, Fibrinogeno, bil. Tot, emocoltura se temperatura > 38°C	
<b>Trattamento del Priapismo in pazienti giovani-adulti con SCD</b>	<b>NOTE</b>
<b>Infusione di sol. fis. ev. (1500 mL)</b> <b>Se dura da più di 3 h:</b> aspirazione peninea ed iniezione di etilefrina 10 mg nei corpi cavernosi Scambi eritrocitari per ridurre rapidamente HbS (<30%)	Evitare iperidratazione Monitorare la PAO Considerare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idrossiurea (HU) in caso di recidiva</li> <li>• Ricerca di desaturazioni durante il sonno (apnee)</li> </ul>
<b>Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)</b>	

BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartata aminotransferasi (AST); LDH: Lactatedehydrogenasi; h: ore; ev: intravenosa.

**TABELLA 12**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD**  
**CON CRISI APLASTICA**

	NOTE
FC, FR, PAO <sub>2</sub> , SpaO <sub>2</sub> (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eeguire valutazione dei reticolociti, soprattutto in pazienti con febbre.</li> <li>Sierologia per Parvovirus B19, CMV, EBV</li> </ul>
Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), bil. Tot, PT, PTT, Fibrinogeno, emocoltura se temperatura >38°C	Considerare significativa una riduzione acuta dei livelli di Hb ≥2g/dL rispetto ai valori usuali del paziente.
Trattamento di anemia aplastica	NOTE
<b>Infusione soluzione fisiologica</b> <b>Antibiotici:</b> antibiotici ad ampio spettro ev, come cefalosporine di terza generazione <b>Trasfusione se necessaria (Hb ≤11 g/dL)</b> <b>Ig vena (20-30 g/Kg/d ev per 5-7 gg)</b>	Evitare iperidratazione  Se anemia prolungata considerare: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPO (Darbopoiatina 5 µg/kg)</li> <li>DHTR in diagnosi differenziale</li> </ul>
Trattamento del dolore (vedi Tabelle 5 e 6)	

BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartata aminotransferasi (AST); LDH: Lactatedehydrogenasi; Hb: emoglobina; ev: intravenosa; Ig: immunoglobulina; d: giorno, EPO: Eritropoiatina, DHTR: Reazione emolitica trasfusionale tardiva (Delayed Hemolytic Transfusion Reaction)

**TABELLA 13**  
**DIAGNOSI, FOLLOW-UP E MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD CON IPERTENSIONE POLMONARE (PH)**

DIAGNOSI E MONITORAGGIO	NOTE	CAT.
<ul style="list-style-type: none"> <li>SpaO<sub>2</sub> (EGA arteriosa), LDH, NT-proBNP</li> <li>Ecardiogramma per misurazione di TVR</li> <li>Cateterismo cardiaco destro se velocità di flusso tricuspidalico (TRV) &gt; 2.5 m/sec</li> <li>Walking-test 6 minute (6MW)</li> <li>Spirometria e tests di funzionalità polmonare; FVC, FEV1, TLC, DLCO</li> <li>Angiografia polmonare</li> <li>Eventuale Polisomnografia se disturbi del sonno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In presenza di documentata Trombo-Embolia Polmonare (TEP)</li> </ul>	IB
TERAPIA	NOTE	CAT.
<ul style="list-style-type: none"> <li>O<sub>2</sub>-terapia continua o notturna, trattamento della sleep apnea</li> <li>Programma emotrasfusionale</li> <li>Considerare l'utilizzo di HU ± EPO</li> <li>Considerare terapia anticoagulante con Warfarin</li> <li>Considerare inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5) cGMPspecifici (Sildenafil 10mg x 2/3die fino a 20mg x 3/die dose piena)</li> <li>Considerare antagonisti dei recettori dell'ET-1 (Bosentan dose iniziale 25mg x 2/die fino alla dose massima di 50mg x 2/die)</li> <li>Considerare infusione di analoghi delle prostaciline, (Iloprost)</li> <li>Considerare Calcio-antagonisti o β-bloccanti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Effetti collaterali:</b> flushing, cefalea, dolore mandibolare, rash, dolore locale, episodi di sepsi/trombosi e possibili episodi di priapismo</li> <li><b>Effetti collaterali:</b> epatotossicità, riduzione dei valori di Hb totale</li> </ul>	IA IB IB IB  IB IB IB

Hb: emoglobina, LDH: lattato deidrogenasi, FVC: capacità vitale forzata, FEV1: volume di espirazione forzata in 1 sec., TLC: capacità polmonare totale, DLCO: capacità di diffusione del monossido di carbonio; TEV: velocità di flusso tricuspidalico; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; EPO: eritropoiatina; ET-1: Endotelina-1.

**TABELLA 14**  
**DIAGNOSI, FOLLOW-UP E MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD CON COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI**

DIAGNOSI E MONITORAGGIO	NOTE	CAT.
<b>Complicanze acute</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VOCs</li> <li>• Osteomielite</li> <li>• Infarto osseo e necrosi midollare</li> </ul>	<b>Microrganismi più comuni:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Salmonella typhimurium, enteritidis, choleraesuis, paratyphi B, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Escherichia coli, Enterobacter spp, Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• Radiografia</li> <li>• Scintigrafia <sup>99m</sup>Tc-Solfuro colloide, <sup>99m</sup>Tcdifosfonato, <sup>99m</sup>Tc-Gallio, Gadolinio o leucociti marcati</li> <li>• RMN</li> <li>• Aspirato di essudato e biopsia</li> <li>• Infarti metafisari e diafisari da ipossia nei sinusoidi midollari (ossa lunghe: omero, tibia, femore)</li> <li>• Sindrome da compressione orbitaria</li> </ul>	IB
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frattura ossea</li> <li>• Artite settica</li> </ul> <b>Complicanze croniche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteonecrosi</li> <li>• Osteopenia / Osteoporosi</li> <li>• Alterazione della crescita</li> <li>• Deformità scheletriche con impotenza funzionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicanze odontoiatriche</li> <li>• Collasso vertebrale</li> <li>• Osteonecrosi Avascolare (AVN) da vaso-occlusione endoarteriolare (epifisi, anca, ma ogni articolazione)</li> </ul>	IC
TERAPIA	NOTE	CAT.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interventi chirurgici articolari</b>, come decompressione ± cementificazione ossea ed osteotomia</li> <li>• <b>Artroplastica/protesi dell'anca</b>, indicata per pazienti gravemente sintomatici con patologia avanzata</li> <li>• <b>Profilassi delle infezioni</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia antibiotica empirica a largo spettro, indi mirata</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxone</li> <li>• Ciprofloxacina</li> </ul> </li> </ul>	IB IB-IC IB

**TABELLA 15**  
**DIAGNOSI, FOLLOW-UP E MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD CON COMPLICANZE RENALI**

	NOTE	CAT.
Verificare il peso specifico delle urine.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare l'enuresi e la poliuria come primo sintomo di danno renale</li> <li>• Pazienti suscettibili alla disidratazione, debbono essere esortati a bere 3-4 L di liquidi/die</li> </ul>	II
<b>Disfunzione tubulare: difetto urinario di acidificazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessaria idratazione per la presenza di ridotta escrezione urinaria di potassio con secondaria iperkaliemia</li> <li>• Considerare la correzione della iperuricemia</li> </ul>	II
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ematuria asintomatica</b> Generalmente asintomatica e relata a necrosi papillare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eseguire ecoaddome, TAC o RMN addome</li> <li>• Considerare:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• riposo assoluto, stretta valutazione del bilancio idrico.</li> <li>• se anemizzazione: supporto trasfusionale (anemia grave) e supplementazione di ferro.</li> <li>• Evitare farmaci nefrotossici (i.e. NSAIDs)</li> </ul> </li> </ul>	II
<b>Proteinuria</b> Eseguire controllo annuale funzione renale (creatinina, BUN, ionemia) ed esame standard urine almeno una volta l'anno Proteinuria ± PAO > 130/80 mmHg: instaurare terapia anti-ipertensiva con ACE-inibitori o ARB <b>Insufficienza renale cronica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monitoraggio e riduzione della dose di HU</li> <li>• per anemia progressiva considerare il trattamento con EPO salvo indicazioni alla terapia trasfusionale cronica. I livelli ottimali di Hb non sono stati stabiliti, ma è raccomandabili mantenere Hb &lt; 10 g/dl.</li> <li>• Dialisi e trapianto di rene devono essere considerati nella IRC terminale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eseguire test rapido con stick urine, se positivo dosaggio microalbuminuria e proteinuria/24h</li> </ul> <b>Test di funzionalità renale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• creatinina, creatinina clearance, BUN, ionemia con Ca, esame urine standard, proteinuria, uricemia</li> <li>• dosaggio della vitamina D e PTH</li> </ul>	II IA II
FOLLOW-UP ANNUALE		
Follow-up annuale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funzione renale (creatinina, BUN, ionemia) ed esame standard urine almeno una volta l'anno</li> <li>• Test rapido con stick urine, se positivo dosaggio microalbuminuria e proteinuria/24h</li> </ul>	IB

PTH: Paratormone; ARB: Inibitori per il recettore per Angiotensina.

**TABELLA 16**  
**DIAGNOSI, FOLLOW-UP E MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD CON COMPLICANZE OCULARI**

MALATTIA RETINICA NON PROLIFERATIVA	MALATTIA RETINICA PROLIFERATIVA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia dell'iride</li> <li>• Emorragie retiniche</li> <li>• Cambiamenti della pigmentazione retinica: black sunburst, macchie iridescenti, macchie bianche senza aumento della pressione oculare</li> <li>• Emorragie retiniche spontanee</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia proliferativa dovuta ad occlusione arteriolare con neoangiogenesi</li> <li>• Considerare i seguenti stadi:               <ul style="list-style-type: none"> <li><b>stadio I:</b> occlusione periferica arteriolare</li> <li><b>stadio II:</b> rimodellamento vascolare con anastomosi arterovenose</li> <li><b>stadio III:</b> neovascolarizzazione pre-retinica</li> <li><b>stadio IV:</b> emorragie vitreali</li> <li><b>stadio V:</b> distacco di retina</li> </ul> </li> </ul>	
TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA CRONICA		
	NOTE	CAT.
Crioterapia e fotocoagulazione laser	In pazienti selezionati	
Microchirurgia vitreoretinale se persistono emorragie intravitreali e significativo distacco di retina	EEX o exchange manuale è obbligatorio in preparazione all'intervento chirurgico	
RACCOMANDAZIONI PER IL CONTROLLO ANNUALE		
Follow-up annuale e rivalutazione per la comparsa di nuove alterazioni del visus	Misurazione dell'acuità visiva e della reattività pupillare Esame della camera anteriore dell'occhio utilizzando un microscopio con lampada a fessura Esame della camera posteriore dell'occhio e della periferia della retina mediante dilatazione pupillare. Considerare fluorangiografia in casi selezionati	IB

VEGF: Vascular endothelial growth factor; EEX: Eritrocitoafesi.

**TABELLA 17**  
**TERAPIA CON IDROSSIUREA NEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD**

INDICAZIONI	CAT.
2-3 VOCs/anno che hanno richiesto terapia analgesica maggiore e ospedalizzazione	IA
Pregressa Sindrome Toracica Acuta (ACS) IA	IA
Frequenti ospedalizzazioni	IA
MONITORAGGIO DELLA TERAPIA	
Pre-trattamento: emocromo completo con formula (conta neutrofilica), reticolociti, HbF, funzionalità epatica e renale, spermogramma, test di gravidanza.	
<b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eseguire monitoraggio settimanale durante il primo mese dall'inizio del trattamento e ad ogni incremento della dose (emocromo completo con formula, HbF, reticolociti, valutare MCV)</li> <li>• successivamente, ottenuto il raggiungimento della dose efficace in assenza di effetti collaterali, proseguire il monitoraggio ogni 1-3 mesi (emocromo completo con formula, reticolociti, funzionalità epatica e renale)</li> <li>• annualmente controllo dei livelli di HbF</li> <li>• test di gravidanza se non congrua contraccezione (se gravidanza, interrompere subito il trattamento)</li> </ul>	
EFFETTI COLLATERALI	
Mielosoppressione (PLTs $\leq$ 80000/mcl; neutrofilici $\leq$ 1000/mcl; reticolociti $\leq$ 150000/mcl; Hb $<$ 7 g/dl)	Ridurre il dosaggio o interrompere temporaneamente il trattamento e riprendere dopo la normalizzazione dei parametri ematologici ad un dosaggio ridotto di almeno 5-10 mg/Kg/die rispetto al precedente
Riduzione della fertilità maschile	Informare il paziente e proporre una conservazione dello sperma
Ulcere malleolari	Protezione della pelle, evitare traumi
Melanonchia, pelle secca	Informare il paziente

**TABELLA 18**  
**STRATEGIE TRASFUSIONALI ED INDICAZIONI CLINICHE NEI PAZIENTI GIOVANI - ADULTI AFFETTI DA SCD**

TRASFUSIONE SEMPLICE IN ACUTO	CAT.	ERITRO-EXCHANGE IN CRONICO	CAT.	TRASFUSIONE SEMPLICE O ERITROEXCHANGE IN CRONICO	CAT.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia sintomatica con Hb &lt;7 g/dl</li> <li>Grave ACS con Hb &lt;7 g/dL</li> <li>Sequestro splenico od epatico acuto</li> <li>Preparazione per interventi di chirurgia maggiore</li> <li>Gravidanza</li> <li>Episodio acuto di malaria</li> </ul>	IB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventi neurologici acuti (stroke)</li> <li>Grave ACS</li> <li>Preparazione per interventi di chirurgia maggiore</li> <li>In acuto con programma trasfusionale cronico per evitare il sovraccarico di Fe</li> <li>Gravidanza (terzo trimestre se complicanze)</li> <li>Insufficienza acuta multiorgano</li> <li>Grave priapismo</li> </ul>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenzione primaria e secondaria di stroke ricorrenti</li> <li>Prevenzione di ACS ricorrente (considerare lo switch a HU)</li> <li>Anemia sintomatica con IRC non responsiva ad EPO o con PH</li> <li>Dolore cronico</li> </ul>	IA
<b>Indicazioni controverse</b>					
Complicanze oculari maggiori, VOCs ricorrenti non responsive alla terapia con HU, episodi di priapismo acuti o ricorrenti, ulcere croniche agli arti inferiori, infarti cerebrali silenti					

**TABELLA 19**  
**VALUTAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE NEI PAZIENTI GIOVANI- ADULTI AFFETTI DA SCD**

INDICAZIONI	NOTE	CAT.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb media pre- e post-trasfusionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se Hb ≤7 g/dl o riduzione Hb pari a 2 gr/dl rispetto allo storico del paziente: trasfusione EC</li> <li>se Hb &gt;10-11 g/dl: (pericolo di iperviscosità) scambio eritrocitario</li> </ul>	IB
<ul style="list-style-type: none"> <li>Livelli di HbS in trattamento acuto</li> <li>Intervallo trasfusionale medio-trattamento trasfusionale cronico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbS &lt;40%</li> <li>personalizzato per mantenere HbS ≤ 40%</li> </ul>	IB
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sovraccarico marziale trasfusionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10-20 Unità di EC o ferritina &gt;3000 ng/mL, o 1500-3000 ng/mL, non sicuro sovraccarico marziale tranne se evidenze di danno d'organo</li> <li>Eritro-exchange riduce il sovraccarico marziale</li> </ul>	IB
<ul style="list-style-type: none"> <li>LDH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;1000 UI/L dubbia sindrome da iperemolisi valutare eventuale regime trasfusionale</li> </ul>	IB
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferritina sierica (ogni 3 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;3000 ng/mL,</li> <li>1500-3000 ng/mL, non sicuro sovraccarico marziale tranne se evidenze di danno d'organo</li> <li>LIC valutato tramite RNM epatica ogni 18/24 mesi e RNM cardiaca T2* al bisogno, necessaria per valutare e monitorare il sovraccarico marziale e la terapia</li> </ul>	IB

LDH: lattato deidrogenasi; HbS: emoglobina S; Hb: emoglobina; RMN: risonanza magnetica nucleare; EC: emazie concentrate; LIC: Liver Iron concentration;

**TABELLA 20**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI - ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD IN GRAVIDANZA**

	CAT.	NOTE
<b>Valutazione iniziale della gravidanza</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesi e raccolta informazioni su pre-esistenti complicanze relate alla SCD (es: renali, neurologiche o polmonari)</li> <li>Dipendenze: fumo, alcol, oppiacei (o altro)</li> <li>Screening sierologico pre-natale</li> <li>Consulenza genetica pre-natale</li> </ul>	IA	acido folico 5 mg/die considerare se opportuno supplementare con ferro per via orale
<b>Valutazione durante la gravidanza</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogni 2 settimane fino alla 28 settimana di gravidanza, poi valutazione settimanale</li> <li>ecografia fetale (crescita del feto), una ridotta crescita del feto è molto frequente in pazienti SS ed SC</li> <li>monitoraggio PAO e proteinuria 24 ore: pre-eclampsia ed eclampsia riconosciuta nel 10 -20% delle donne gravide con SCD</li> <li>se complicanze d'organo o pre-eclampsia iniziare regime trasfusionale (trasfusione classica o exchange) in profilassi. Mantenere Hb 9-11 g/dL, HbS &lt; 40%</li> <li>in donne senza complicanze da SCD iniziare exchange (manuale o automatizzato). Mantenere Hb 9-11 g/dL, HbS &lt; 40%</li> <li>trattare precocemente episodi infettivi vie urinarie (es. Amoxicillina-sulbactam secondo funzione renale) ed eseguire uroculture</li> </ul>	IA IA IA IA IB IB	sospendere HU non appena la gravidanza viene riconosciuta
<b>Parto</b> <b>Parto naturale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>durante il periodo delle contrazioni uterine verificare il compenso di circolo, lo stato di ossigenazione ed idratare la paziente per via infusiva. L'Hb dovrebbe essere 9-11 g/dL con HbS &lt; 40%</li> <li>ossigenoterapia durante il travaglio ed il parto</li> <li>trasfondere sulla base delle perdite come da indicazione ostetrica</li> <li>evitare l'uso di steroidi, se non strettamente necessario per il feto (gli steroidi aumentano il rischio di crisi VOCs)</li> </ul> <b>Parto Cesareo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trattare la paziente come in Tabella 22, management dell'intervento chirurgico</li> </ul>	IB IB IB	
<b>Valutazione dopo il parto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenere idratazione per via infusiva evitando l'overidratazione (20 mL/Kg/die di sol fis o gluc 5%)</li> <li>Prevenzione del tromboembolismo: elastocompressione ed EBPM in profilassi per tutto il periodo dell'ospedalizzazione</li> <li>Precoce mobilizzazione</li> <li>FKT respiratoria per prevenire atelectasie post-partum</li> <li>Trattamento precoce della febbre (es. Amoxicillinasulbactam secondo funzione renale ev)</li> </ul>	IB IB IB IB	Elevato rischio di sepsi o innesco di VOC

**TABELLA 21**  
**MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI - ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD CON ULCERE**

Classificazione delle ulcere sulla base delle dimensioni e della profondità:	Trattamento delle ulcere	CAT.
<b>Stadio 1:</b> eritema con cute intatta. Area di decolorazione con edema ed indurimento dell'are circostante (pazienti Africani)	Educazione e formazione del paziente Protezione locale, controllo delle infezioni. Valutare se presente insufficienza venosa agli All.	IA
<b>Stadio 2:</b> lesione della cute che coinvolge l'epidermide, il derma o entrambe. Ulcerazione superficiale simile ad un'abrasione o ulcerazione con una lieve depressione centrale	Couretage chirurgico per rimuovere lo strato di fibrina. Trattamento locale con idrocolloidi (RDG)	IB
<b>Stadio 3:</b> lesione della cute con danno e necrosi del tessuto sottocutaneo (profonda depressione centrale)	Trasfusioni regolari (come trasfusione semplice o exchange-manuale o automatizzato) per mantenere i livelli di Hb 8-10 g/dL e range di HbS < 50%.	IB
<b>Stadio 4:</b> lesione della cute con estesa distruzione, necrosi tissutale o danno ai piani muscolari fino al piano osseo o alle strutture tendinee	Trattamento orale con solfato di Zinco (220 mg x 3/die) Trattamento del dolore con applicazione locale di analgesici a livello topico	IB



**TABELLA 22**  
**ANESTESIA ED INTERVENTI CHIRURGICI IN PAZIENTI GIOVANI-ADULTI**  
**AFFETTI DA SCD**

	NOTE	CAT.
<p><b>Valutazione pre-operatoria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emocromo completo con formula (conta neutrofila), reticolociti, coagulazione, funzione epatica e renale, ionemia</li> <li>• SpaO<sub>2</sub>, EGA, eco-cardiogramma</li> <li>• Identificare se sono presenti segni attivi compatibili con VOCs (es. Dolore, febbre), segni di infezione, disidratazione, congestione cardiaca, anomalie di funzione renale, epatica, polmonare o neurologica</li> </ul>	<p><b>Attenzione:</b> se precedenti anamnestici di ACS, asma bronchiale o alterazione dei test di broncoreattività in spirometria. La presenza di una di queste condizioni può complicare l'andamento del post-operatorio con VOCs, ACS o sovrainfezioni batteriche polmonari.</p> <p><b>Attenzione:</b> la presenza in anamnesi di malattia polmonare o cerebrale correlata alla SCD o ricorrenti ospedalizzazioni aumentano il rischio operatorio per ACS e VOCs</p>	
<p><b>Terapia ad hoc nel pre-operatorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idratazione con fluidi almeno 12 ore prima dell'intervento chirurgico (Sol. Fis. e/o Gluc. 5%: 20 ml/Kg/die)</li> <li>• Terapia trasfusionale per mantenere livelli di Hb ≤ 10-11 g/dL</li> <li>• Terapia trasfusionale con exchange (manuale o automatico) per mantenere HbS ≤ 40%</li> </ul>		<p>IB</p> <p>IA</p> <p>IB</p>
<p><b>Terapia nel periodo intraoperatorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitare posizioni con stenosi o compressione prolungata di segmenti scheletrici, evitare l'abbassamento eccessivo della temperatura e le ipotensioni</li> <li>• Trasfondere se indicato da perdite emorragiche o dalla patologia d'organo</li> </ul>	<p><b>Attenzione:</b> a possibile ischemia con danno d'organo o ipossia, in particolare negli interventi cardiotoracici e/o negli interventi di chirurgia vascolare</p>	<p>IB</p> <p>IB</p>
<p><b>Terapia nel periodo post-operatorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusione di liquidi almeno nelle 24-48h dopo l'intervento (Sol. Fis. e/o Gluc. 5%: 20 ml/Kg/die)</li> <li>• Terapia trasfusionale per mantenere livelli di Hb ≤ 10-11 g/dL</li> <li>• Terapia trasfusionale con exchange (manuale o automatico) per mantenere HbS ≤ 40%</li> <li>• Terapia antidolorifica intensiva (vedi Tabella 5)</li> <li>• Mobilizzazione precoce</li> <li>• FKT respiratoria per ridurre atelectasie e sovrainfezioni polmonari</li> </ul>		<p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p>

TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Il presente volume è stato depositato  
presso la Società Italiana degli Autori ed Editori (S.I.A.E.)  
con il repertorio n. 2012001676 del 2 maggio 2012.

È vietata la traduzione, la memorizzazione elettronica,  
la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo,  
compresa la fotocopia, anche ad uso interno o didattico.

*Per eventuali ristampe contattare:*  
Segreteria S.I.T.E. - Symposia S.r.l.  
Via Augusto Riboty, 21 - 00195 Roma  
Tel. 06 39 72 55 40 - Fax 06 39 72 55 41  
E-mail: [segreteria@grupposymposia.it](mailto:segreteria@grupposymposia.it)

