Collana Scientifica SI

# GESTIONE IN PRONTO SOCCORSO DEGLI EVENTI ACUTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME

ura di

Con la condivisione di

Contatti

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE

e-mail: segreteriascientifica@site-italia.org – segreteriasite@ercongressi.it

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano. Non offre degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata: tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari. Spetta, pertanto, alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

Data di pubblicazione: luglio 2026

*Gruppo di sviluppo*

*Autori*


Valeria Maria Pinto
*Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

Gabriele Finco
*Rianimazione e Terapia Intensiva Presidio San Giovanni di Dio, Università di Cagliari, Cagliari*

Maddalena Casale
*Dipartimento della Donna, del Bambino, Università della Campania "L. Vanvitelli, Napoli*

Francesco Arcioni
*Oncoematologia Pediatrica - Azienda Ospedaliera Perugia*

Elisa Bertoni
*Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, ASS Spedali Civili di Brescia, Brescia*

Raffaella Colombatti
*UOC di Ematologia Oncologica Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova*

Paola Corti
*Dipartimento Pediatrico, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Fondazione San Gerardo dei Tintori, Monza*

Rosario Di Maggio
*Dipartimento di ematologia e malattie rare, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo*

Barbara Gianesin
*FOndazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in ItaliA ETS, Genova*

Antonia Gigante
*FOndazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in ItaliA ETS, Genova*

Giovanna Graziadei
*SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Angelo Ostuni
*UOC Medicina trasfusionale, Policlinico Bari*

Giovanni Palazzi
*UOC di pediatria ad indirizzo oncoematologico Azienda ospedaliero universitaria di Modena*

Giacomo Robello
*Centro della Microcitemia ed Anemie Congenite, E.O. Ospedale Galliera, Genova*

Eugenia Mariani
*Dipartimento di Ematologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova*

Rosa Maria Rosso
*UOSD di Talassemia ed Emoglobinopatie, Ematologia Policlinico di Catania, Catania*

Giovan Battista Ruffo
*U.O. Ematologia con Talassemia, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo*

Giovanna Russo
*Centro di riferimento di ematologia pediatrica, Università di Catania, Catania*

*Alessandra Quota*
*Unità Operativa Semplice Dipartimentale (U.O.S.D.) di Talassemia, "Vittorio Emanuele III" di Gela (CL)*

Vincenzo Spadola
*Centro Talassemia Center, SIMI Ragusa, Ragusa*

Vittorio Schweiger
*Dipartimento di Chirurgia, sezione di Anestesia, Università di Verona, Verona*

Aurora Vassanelli
*UOC Medicina Trasfusionale, Ospedale Policlinico Borgo Roma, AOUI Verona, Verona*

Vincenzo Voi
*Centro per la Talassemia e SSD Microcitemie e Malattie Rare Ematologiche Rare, Università di Torino, AOU Ospedale San Luigi Gonzaga, Torino*

Daniela Pierluigi
*SC Medicina Emergenza Urgenza, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

Francesco Fiorin
*UOC Medicina Trasfusionale ULSS 8 Berica, Vicenza*

Gian Luca Forni (Coordinatore)
*UOC Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*

Lucia De Franceschi
*Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Malattie Rare Immunoematologiche Benigne (MARIB) Università degli Studi di Verona e AOUI Verona, Verona*


*Revisori*


Aurelio Maggio
*Campus di Ematologia Franco e Piera Cutino, UOC Ematologia per le Malattie Rare Del Sangue e degli Organi Ematopoietici, AOOR Villa Sofia-V. Cervello, Palermo.*

Donatella Venturelli
*Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena*

Silverio Perrotta
*Dipartimento della Donna, del Bambino, Università della Campania "L. Vanvitelli, Napoli*

Clementina Pacmogda
*Paziente informato*

**1. PREMESSA ..... 5**

**2. OBIETTIVI E AMBITO DI APPLICAZIONE ..... 6**

2.1 COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO E GESTIONE CONFLITTI DI INTERESSE ..... 6

**3. METODI ..... 7**

3.1 IL GRADE-ADOLOPMENT ..... 7
3.2 RICERCA BIBLIOGRAFICA ..... 8
3.3 PROCESSO DI FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI ..... 9
3.4 TRASPARENZA E REVISIONE ESTERNA ..... 10
3.5 LIMITI E PROSPETTIVE ..... 10

**4. ABBREVIAZIONI ..... 11**

**5. L'ANEMIA FALCIFORME ..... 12**

**6. QUADRO CLINICO ACUTO ..... 13**

6.1 PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA IN ACUTO ..... 13

**7. GESTIONE DEL PAZIENTE SCD IN PS ..... 16**

7.1 CHECKLIST ALL'INGRESSO IN PS DEL SINTOMO DOLORE ..... 18

**8. FASI DI TRIAGE[19] ..... 22**

**9. FASE DIAGNOSTICA ..... 24**

**10. FASE TERAPEUTICA ..... 26**

10.1 FASE TERAPEUTICA (ADULTI) - CODICE ARANCIONE/AZZURRO VAS 5 – 7 ..... 27
10.2 FASE TERAPEUTICA (BAMBINI) – CODICE ARANCIONE/AZZURRO VAS 5 – 7 ..... 31
10.3 FASE TERAPEUTICA (ADULTI) - CODICE ROSSO VAS 8-10 ..... 34
10.4 FASE TERAPEUTICA (BAMBINI) - CODICE ROSSO VAS 8-10 ..... 38

**11. ANEMIZZAZIONE ACUTA,SINDROME IPEREMOLITICA E SEQUESTRO SPLENICO ..... 41**

**12. RISOLUZIONE DELL'EPISODIO VOC ..... 44**

**13. MANAGEMENT DEL PAZIENTE AFFETTO DA ANEMIA FALCIFORME IN RIFERIMENTO AD ANESTESIA ED INTERVENTI CHIRURGICI IN ACUTO ..... 44**

**14. APPENDICE ..... 46**

14.1 MANAGEMENT DELLE COMPLICANZE ACUTE ..... 46
14.2 SINDROME TORACICA ACUTA (ACS)[38–49] ..... 46
14.3 DOLORE ADDOMINALE ACUTO RELATIVO A DISFUNZIONI DEL TRATTO BILIARE[50–54] ..... 49
14.4 EVENTI CEREBROVASCOLARI ACUTI [55–65] ..... 50
14.5 PRIAPISMO[66–71] ..... 53
14.6 FEBBRE IN SCD[32,72,73] ..... 55
14.7 TERAPIA TRASFUSIONALE NELLA SCD – CARATTERISTICHE DEGLI EMOCOMPONENTI E DELLE PROCEDURE ..... 58
14.8 EVENTI ACUTI NELLA DONNA CON SCD IN GRAVIDANZA ..... 59

**15. BIBLIOGRAFIA ..... 60**

## 1. PREMESSA

L'Anemia a Cellule Falciforme o Anemia Falciforme o Drepanocitosi (Sickle Cell Disease, SCD) rappresenta l'emoglobinopatia più diffusa a livello globale e, negli ultimi decenni, il suo impatto è progressivamente aumentato anche in Italia. Questo fenomeno, è dovuto in parte alla ridotta mortalità in età pediatrica e all'aumentata sopravvivenza in età adulta, e in parte ai movimenti di popolazione interni ed esterni, che hanno determinato un aumento significativo dei pazienti

Le emergenze relate alla SCD – crisi vaso-occlusive, acute chest syndrome, stroke, infezioni severe, priapismo e sequestro splenico – rappresentano condizioni cliniche ad alto rischio di mortalità e complicanze. Esse richiedono una gestione tempestiva e appropriata in Pronto Soccorso e in area critica, per ridurre esiti fatali e prevenire sequele a lungo termine. La gestione di tali situazioni costituisce una sfida clinica e organizzativa complessa, che coinvolge più livelli assistenziali.[1,2]

Il presente documento si configura come la **revisione e l'aggiornamento dell'Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli eventi acuti nei pazienti con SCD,**[3] elaborato dalla Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) nel 2019, in collaborazione con l'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e la Società Italiana Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia (SIMTI). Il documento è condiviso con la Società Italiana Medicina d'Urgenza (SIMEU) e la Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare (SIDEM). L'aggiornamento è stato reso necessario dall'emergere di nuove evidenze scientifiche e dall'esigenza di integrare raccomandazioni nazionali ed internazionali recenti – tra cui le *American Society of Hematology Guidelines* (ASH, 2020),[4] le *Best Practice Guidelines* del Royal College of Emergency Medicine [5](RCEM, 2024), e le linee guida di Mekontso Dessap et al.[6] (2025), l'aggiornamento delle linee guida AIEOP *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica pediatrica in Italia*[7] – adattandole al contesto organizzativo e normativo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le presenti **Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA)** intendono rispondere a tali esigenze, coniugando le evidenze scientifiche più recenti, con l'esperienza nazionale maturata attraverso il l'algoritmo SITE AIEOP 2019[3]. L'obiettivo è fornire raccomandazioni pratiche, scientificamente fondate e contestualizzate, capaci di migliorare la gestione delle emergenze da SCD nel sistema sanitario italiano.

## 2. OBIETTIVI E AMBITO DI APPLICAZIONE

Gli obiettivi di questo documento sono stati definiti fin dalle prime fasi del processo di aggiornamento, per garantire coerenza tra le aree trattate e i bisogni clinici.

*Obiettivi principali:*

Standardizzare la gestione clinica delle emergenze e urgenze nei pazienti pediatrici e adulti con SCD.

Fornire strumenti operativi concreti (raccomandazioni pratiche, algoritmi, scale validate) per supportare i professionisti sanitari.

Ridurre la mortalità e le complicanze acute, attraverso una gestione tempestiva e coordinata.

Favorire l'appropriatezza nell'uso delle risorse, in particolare per analgesia e trasfusioni.

Nell'ottica di promuovere l'integrazione tra competenze e discipline, le presenti raccomandazioni sono state sviluppate in linea con quanto previsto dai **Manuali dell'Istituto Superiore di Sanità** in tema di collaborazione tra società scientifiche,[8,9] rafforzando così l'interdisciplinarità e l'omogeneità dei percorsi assistenziali.

*Ambito di applicazione:*

**Pronto Soccorso (PS):** triage, identificazione rapida delle emergenze, avvio tempestivo di analgesia e prime valutazioni diagnostiche.

### 2.1 COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO E GESTIONE CONFLITTI DI INTERESSE

Il gruppo di sviluppo è stato multidisciplinare e ha incluso:

- Ematologi,
- Pediatri,
- Medici d'urgenza pediatrici e dell'adulto,
- Medici anestesisti rianimatori,
- Medici Internisti,
- Medici esperti in terapia del dolore,
- Medici esperti in medicina trasfusionale,
- Infermieri esperti in triage,
- Metodologi.

Tutti i membri hanno compilato dichiarazioni di conflitto di interesse secondo il modello ISS.

Nessun conflitto rilevante è stato identificato.

## 3. METODI

La revisione del presente documento è stata condotta seguendo i principi metodologici riportati nei Manuali dell'Istituto Superiore di Sanità *Indicazioni metodologiche per la stesura di Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale GRADE* e *Indicazioni metodologiche per la stesura di Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale Consensus-based*, adottando un approccio di **GRADE-Adolopment** per l'aggiornamento delle raccomandazioni.

Le *American Society of Hematology (ASH) Clinical Practice Guidelines* (2020) hanno rappresentato il principale documento di riferimento per la formulazione delle raccomandazioni. Le raccomandazioni sono state rivalutate criticamente alla luce delle evidenze scientifiche pubblicate successivamente e confrontate con altri documenti di riferimento, tra cui le *Royal College of Emergency Medicine Best Practice Guidelines* (RCEM, 2024), le linee guida di Mekontso Dessap et al. (2025), le raccomandazioni AIEOP e l'algoritmo SITE-AIEOP del 2019.

Il processo di aggiornamento è stato condotto nel rispetto dei principi di:

trasparenza del processo decisionale;

multidisciplinarietà del panel;

coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti;

esplicitazione del processo metodologico seguito per ciascuna raccomandazione.

Le aree affrontate nel presente documento derivano dalla struttura dell'algoritmo SITE-AIEOP 2019, che identificava i principali nodi decisionali nella gestione del paziente con anemia falciforme in Pronto Soccorso, comprendendo il triage, la gestione del dolore, il percorso diagnostico, la terapia trasfusionale e la gestione delle principali complicanze acute.

### 3.1 Il GRADE-Adolopment

L'aggiornamento delle presenti Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale è stato sviluppato mediante il framework **GRADE-Adolopment**, che consente di utilizzare e aggiornare raccomandazioni già esistenti attraverso tre differenti modalità metodologiche:

**Adoption**, quando una raccomandazione è stata recepita integralmente dal documento sorgente, in quanto ritenuta direttamente applicabile al contesto assistenziale italiano.

**Adaptation**, quando una raccomandazione è stata modificata sulla base dell'aggiornamento delle evidenze scientifiche e adattata alle caratteristiche organizzative, normative e assistenziali del Servizio Sanitario Nazionale.

**De novo development**, quando non erano disponibili raccomandazioni evidence-based direttamente applicabili oppure quando l'aggiornamento della letteratura ha evidenziato la necessità di formulare una nuova raccomandazione.

Per ciascuna raccomandazione il panel ha identificato il documento sorgente, verificato la presenza di nuove evidenze scientifiche e valutato la trasferibilità delle indicazioni al contesto nazionale. Nei casi di adattamento o sviluppo de novo, il panel ha discusso collegialmente le evidenze disponibili considerando il rapporto tra benefici e rischi attesi, la qualità delle prove disponibili, la fattibilità organizzativa, l'impiego delle risorse, l'equità di accesso alle cure e l'applicabilità nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale.

Per garantire la trasparenza metodologica, ogni raccomandazione riporta il tipo di processo utilizzato (Adoption, Adaptation o De novo), il documento sorgente, le eventuali fonti integrative, l'esito dell'aggiornamento della letteratura e la motivazione della decisione finale del panel.

## 3.2 Ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica ha rappresentato una fase essenziale del processo di aggiornamento delle raccomandazioni, con l'obiettivo di identificare le evidenze pubblicate successivamente alle *American Society of Hematology Clinical Practice Guidelines* del 2020.

**Strategia di ricerca**

**Database consultati**

PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library.

**Parole chiave**

*Sickle cell disease*, *emergency department*, *acute care*, *vaso-occlusive crisis*, *acute chest syndrome*, *pain management*, *blood transfusion*, *guidelines*, *emergency*, *consensus*.

**Periodo di ricerca**

Dall'ultima ricerca bibliografica delle Linee Guida ASH 2020 fino a giugno 2026

**Criteri di inclusione**

- linee guida evidence-based;

- revisioni sistematiche e metanalisi;
- studi clinici randomizzati;
- studi osservazionali di elevata qualità metodologica;
- documenti di società scientifiche nazionali e internazionali.

**Criteri di esclusione**

- case report;
- serie di casi di limitata numerosità;
- studi non pertinenti alla gestione delle emergenze nella sickle cell disease;
- pubblicazioni prive di informazioni utili all'aggiornamento delle raccomandazioni.

Le evidenze individuate sono state valutate criticamente dal gruppo multidisciplinare e utilizzate per confermare, adattare o sviluppare le raccomandazioni, in funzione della loro rilevanza clinica e della trasferibilità al contesto assistenziale italiano.

### 3.3 Processo di formulazione delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono state formulate da un panel multidisciplinare composto da ematologi dell'adulto e pediatrici, medici dell'emergenza-urgenza, anestesisti-rianimatori, specialisti in medicina trasfusionale, internisti, infermieri esperti di triage, metodologi e rappresentanti dei pazienti.

Per ciascuna raccomandazione il panel ha esaminato:

- il documento sorgente;
- le nuove evidenze identificate mediante aggiornamento della ricerca bibliografica;
- la coerenza con gli altri documenti di riferimento nazionali e internazionali;
- la trasferibilità al contesto organizzativo italiano;
- gli aspetti organizzativi e assistenziali rilevanti per l'applicazione della raccomandazione.

La formulazione e l'adattamento delle raccomandazioni hanno previsto la valutazione dei domini del framework GRADE Evidence to Decision (EtD), considerando benefici e rischi, certezza delle evidenze, valori e preferenze, risorse, equità, accettabilità e fattibilità. Le decisioni sono state assunte mediante discussione collegiale e consenso del panel. Nei casi in cui le evidenze disponibili risultassero limitate, indirette o prevalentemente osservazionali, la formulazione della raccomandazione è stata supportata dall'esperienza clinica

e organizzativa degli esperti, nel rispetto dei principi metodologici previsti per le Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale.

### 3.4 Trasparenza e revisione esterna

Tutti i componenti del gruppo di sviluppo hanno dichiarato preventivamente gli eventuali conflitti di interesse secondo il modello previsto dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il documento è stato sottoposto a revisione esterna indipendente da parte di esperti appartenenti alle società scientifiche coinvolte e di un rappresentante dei pazienti.

Per ciascuna raccomandazione vengono riportati:

- il processo metodologico seguito (Adoption, Adaptation o De novo);
- il documento sorgente principale;
- le eventuali fonti integrative;
- l'esito dell'aggiornamento della letteratura;
- la motivazione della decisione finale del panel.

Tale impostazione consente di garantire la massima trasparenza del processo decisionale e la tracciabilità dell'origine di ciascuna raccomandazione.

### 3.5 Limiti e prospettive

Nonostante il progressivo incremento della produzione scientifica nell'ambito della sickle cell disease, per numerosi quesiti clinici la disponibilità di studi randomizzati controllati rimane limitata e molte evidenze derivano da studi osservazionali, registri o documenti di consenso.

Il presente documento rappresenta pertanto un aggiornamento delle precedenti raccomandazioni SITE-AIEOP, ottenuto mediante integrazione delle migliori evidenze disponibili e adattamento al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale.

L'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle strategie terapeutiche nella sickle cell disease renderà necessario un periodico aggiornamento del documento. È prevista una revisione delle presenti Raccomandazioni entro tre anni dalla pubblicazione o anticipatamente qualora divengano disponibili nuove evidenze scientifiche suscettibili di modificarne il contenuto.

## 4. ABBREVIAZIONI

| | |
|---|---|
| AAII | Arti inferiori |
| AASS | Arti superiori |
| ACS | Sindrome toracica acuta (Acute Chest Syndrome) |
| AE | Evento avverso |
| AIEOP | Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica |
| ALT | Alanina aminotransferasi |
| ASH | American Society of Hematology |
| AST | Aspartato aminotransferasi |
| BAL | Lavaggio broncoalveolare |
| BUN | Azoto ureico nel sangue |
| CMV | Citomegalovirus |
| CPAP | Ventilazione a pressione positiva continua |
| DH | Day Hospital |
| DHTR | Reazione emolitica trasfusionale ritardata |
| EBPM | Eparina a basso peso molecolare |
| EBV | Virus di Epstein-Barr |
| ECG | Elettrocardiogramma |
| EEX | Scambio eritrocitario automatizzato (eritrocitoaferesi) |
| EGA | Emogasanalisi |
| EPO | Eritropoietina |
| EV | Endovenoso |
| FANS | Farmaci antinfiammatori non steroidei |
| FC | Frequenza cardiaca |
| FKT | Fisiokinesiterapia |
| FLACC | Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (scala osservazionale del dolore pediatrico) |
| FR | Frequenza respiratoria |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| Hb | Emoglobina |
| HbC | Emoglobina C |
| HbD | Emoglobina D |
| HbF | Emoglobina fetale |
| HbS | Emoglobina S |
| HCT | Ematocrito |
| HLA | Antigeni leucocitari umani (Human Leukocyte Antigen) |
| HPLC | Cromatografia liquida ad alte prestazioni |
| HU | Idrossiurea |
| IH | Emorragia intracranica |
| IRA | Insufficienza renale acuta |
| IRC | Insufficienza renale cronica |
| ISS | Istituto Superiore di Sanità |
| LDH | Lattato deidrogenasi |
| mdc | Mezzo di contrasto |
| MEEX | Scambio eritrocitario manuale |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| ORL | Otorinolaringoiatria / Otorinolaringoiatra |
| PA | Pressione arteriosa |
| PCR | Proteina C reattiva |
| PD | Priapismo discontinuo |
| PEEP | Pressione positiva di fine espirazione |
| PP | Priapismo prolungato |
| PPI | Inibitori della pompa protonica |
| PS | Pronto Soccorso |
| PT | Tempo di protrombina |
| PTT (aPTT) | Tempo di tromboplastina parziale attivata |
| RBPCA | Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale |
| RCEM | Royal College of Emergency Medicine |
| RCN | Royal College of Nursing |
| RM | Risonanza magnetica |
| SC | Sindrome falciforme HbSC (eterozigosi composta HbS/HbC) |
| SCD | Anemia falciforme (Sickle Cell Disease) |
| SIdEM | Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare |
| SIMTI | Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia |
| $SpO_2$ | Saturazione periferica di ossigeno |
| SS | Sindrome falciforme HbSS (omozigosi HbS) |
| SSN | Servizio Sanitario Nazionale |
| Sβ-tal | Sindrome falciforme HbS/β-talassemia |
| TAC | Tomografia assiale computerizzata |
| TAI | Test di antiglobulina indiretto (Coombs indiretto) |
| TC | Temperatura corporea |
| TIA | Attacco ischemico transitorio |
| VAS | Scala analogica visiva del dolore |
| VOC | Crisi vaso-occlusiva |

## 5. L'ANEMIA FALCIFORME

L'Anemia Falciforme (Sickle Cell Disease, SCD) o Falcemia o Drepanocitosi 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 β-thalassemico o varianti emoglobiniche, tipo HbC, configurandosi un quadro clinico di Sindrome Falciforme. Dal momento che la definizione anglosassone di SCD è unitaria per tutte le forme, useremo l'acronimo SCD nel testo per indicare l'anemia falciforme, specificando dove necessario le peculiarità per le varianti S/β-thal e SC etc. L'HbS ha peculiari proprietà biochimiche; infatti 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 dei danni d'organo acuti e cronici 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).

La SCD è caratterizzata da quadri clinici severi che si manifestano in acuto in maniera "tempo-dipendente" con modalità imprevedibili e drammaticamente evolutive.[1,2] È importante che la sintomatologia non sia mai sottovalutata e che vengano garantiti tempi brevi per la valutazione e per il trattamento precoce.

Epidemiologia: Il parassita malarico ha difficoltà a sopravvivere nel globulo rosso contenente HbS e questo ha fatto sì che i soggetti con trait-S abbiano goduto di un vantaggio selettivo positivo, per tale motivo la variante emoglobinica HbS si è ampiamente diffusa in tutta la fascia temperata-malarica del mondo, particolarmente in Africa e Asia. Nel corso degli anni i flussi migratori hanno poi contribuito a diffondere il gene responsabile di HbS in America, Europa, Australia. In Italia, il gene della HbS era presente prevalente nelle zone meridionali particolarmente in Sicilia, dove l'incidenza è del 2% e raggiunge in alcune zone picchi del 13%; i flussi migratori interni e quelli degli ultimi anni, da zone del mondo ad alta prevalenza di emoglobinopatie hanno diffuso questa patologia in tutte le regioni italiane. [10]

## 6. QUADRO CLINICO ACUTO

Gli eventi acuti che possono portare il paziente all'accesso in PS possono essere sostenuti da una di queste condizioni in modo isolato o in associazione:

- crisi vaso-occlusive (VOC): crisi dolorose inizialmente non complicate, sequestro splenico o epatico; sindrome polmonare acute, priapismo;
- stroke ischemico e/o emorragico;
- crisi emolitiche;
- crisi aplastiche.

Il dolore è la manifestazione clinica più frequente della SCD ed accompagna spesso il quadro clinico di crisi falcemica; richiede un approccio multidisciplinare il cui end-point principale è la tempestiva rimozione del trigger responsabile della sintomatologia algica ed il contestuale controllo e risoluzione del sintomo dolore. La sua patogenesi è riconducibile a differenti meccanismi antalgici di origine somatica, neuropatica e vascolare. Studi clinici in pazienti SCD hanno dimostrato che un inadeguato trattamento del dolore si ripercuote negativamente sulla modalità con cui vengono affrontate le crisi dolorose falcemiche, favorendone la dipendenza da analgesici durante la vita quotidiana.[4]

È necessario tenere in considerazione, nel momento in cui viene gestita una crisi dolorosa acuta, che il paziente con SCD può sviluppare dolore cronico fin dall'età pediatrica.

### 6.1 PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA IN ACUTO

Le strategie terapeutiche, a seconda della manifestazione clinica, si basano:

- sul rapido ed efficace controllo del dolore e instaurare adeguata terapia di supporto,
- sulla valutazione dei valori di Hb totale e reticolociti,
- sulla valutazione dei livelli di HbS,
- sulla idratazione, evitando l'iperidratazione;
- sull'incoraggiare tecniche di distrazione e rilassamento.

Il trattamento del dolore acuto nella SCD si basa su un approccio analgesico multimodale, tempestivo e individualizzato, che integra farmaci con differenti meccanismi d'azione, quali paracetamolo e FANS[1,11,12],

quando non controindicati, interventi non farmacologici e, quando indicato dall'intensità del dolore e dalla risposta al trattamento, analgesici oppioidi.

La strategia analgesica proposta è finalizzata a ottenere un controllo rapido ed efficace del dolore attraverso un approccio multimodale che consenta, ove clinicamente possibile, di ridurre il ricorso e l'esposizione complessiva agli oppioidi maggiori, in particolare alla morfina. Tale strategia deve essere intesa come *opioid-sparing* e non come *opioid avoidance*: nel dolore severo o non adeguatamente controllato, la morfina deve essere utilizzata tempestivamente quando clinicamente indicata, con dosaggio individualizzato, titolazione sulla risposta e frequente rivalutazione clinica. L'obiettivo di ridurre l'esposizione agli oppioidi maggiori non deve pertanto comportare un ritardo nella somministrazione della morfina né determinare un trattamento insufficiente del dolore.

Alcuni eventi acuti richiedono una terapia trasfusionale con lo scopo di ridurre rapidamente i livelli di HbS o di correggere lo stato di anemizzazione acuta (es. sequestro splenico, crisi emolitica o aplastica). Le procedure trasfusionali attuabili in corso di crisi falcemica sono: trasfusione di emazie concentrate o scambio eritrocitario manuale (MEEX) o automatizzato (EEX); lo scambio eritrocitario è indicato per ridurre il rischio di aumentata viscosità ematica.[13]. Le Linee Guida della Società Inglese di Ematologia e Trasfusionale[14] raccomandano che presso reparti di emergenza di Ospedali ai quali accedono pazienti SCD, il personale sia addestrato ad eseguire MEEX. Per il calcolo dei volumi da scambiare tramite scambio eritrocitario manuale è disponibile l'App "MEEXCalc" che prende come riferimento l'algoritmo riportato da Gianesin et al[15] ed è scaricabile gratuitamente dagli stores Android e IOS. La procedura consente di sostituire gli eritrociti patologici con globuli rossi normali, di ridurre la viscosità ematica, a fronte di minime variazioni pressorie e rimuove plasma contenente detriti cellulari e proteine plasmatiche di attivazione.

**Alert su Terapia trasfusionale**

L'alloimmunizzazione è la complicanza trasfusionale più frequente nelle sindromi falcemiche (19-43%) e nella maggior parte dei casi sono coinvolti antigeni eritrocitari del sistema Rh (D, C, E). Le potenziali conseguenze sono rappresentate da: 1) reazioni emolitiche post-trasfusionali ritardate [delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) e hyperhemolytic syndrome (HS)] particolarmente rilevanti in termini di morbidità e mortalità: 2) difficoltà a reperire sacche compatibili in situazioni di urgenza. Le attuali linee guide internazionali e nazionali

raccomandano la determinazione di un profilo sierologico e molecolare esteso degli antigeni eritrocitari in questi pazienti (AB0, RhD, C/c, E/e, K, Jka/Jkb, Fya/Fyb, M/N, S/s); la genotipizzazione eritrocitaria identifica varianti rare, ad aumentato rischio di determinare la formazione di alloanticorpi. In pazienti già alloimmunizzati e/o con storia di pregressa reazione emolitica post-trasfusionale è raccomandata particolare attenzione all'utilizzo di trasfusioni di eritrociti concentrati per l'elevato di rischio di DHTR. In tali pazienti è consigliato limitare l'utilizzo di emotrasfusioni alle sole situazioni di emergenza (es. evento cerebrovascolare acuto).

## 7. GESTIONE DEL PAZIENTE SCD IN PS

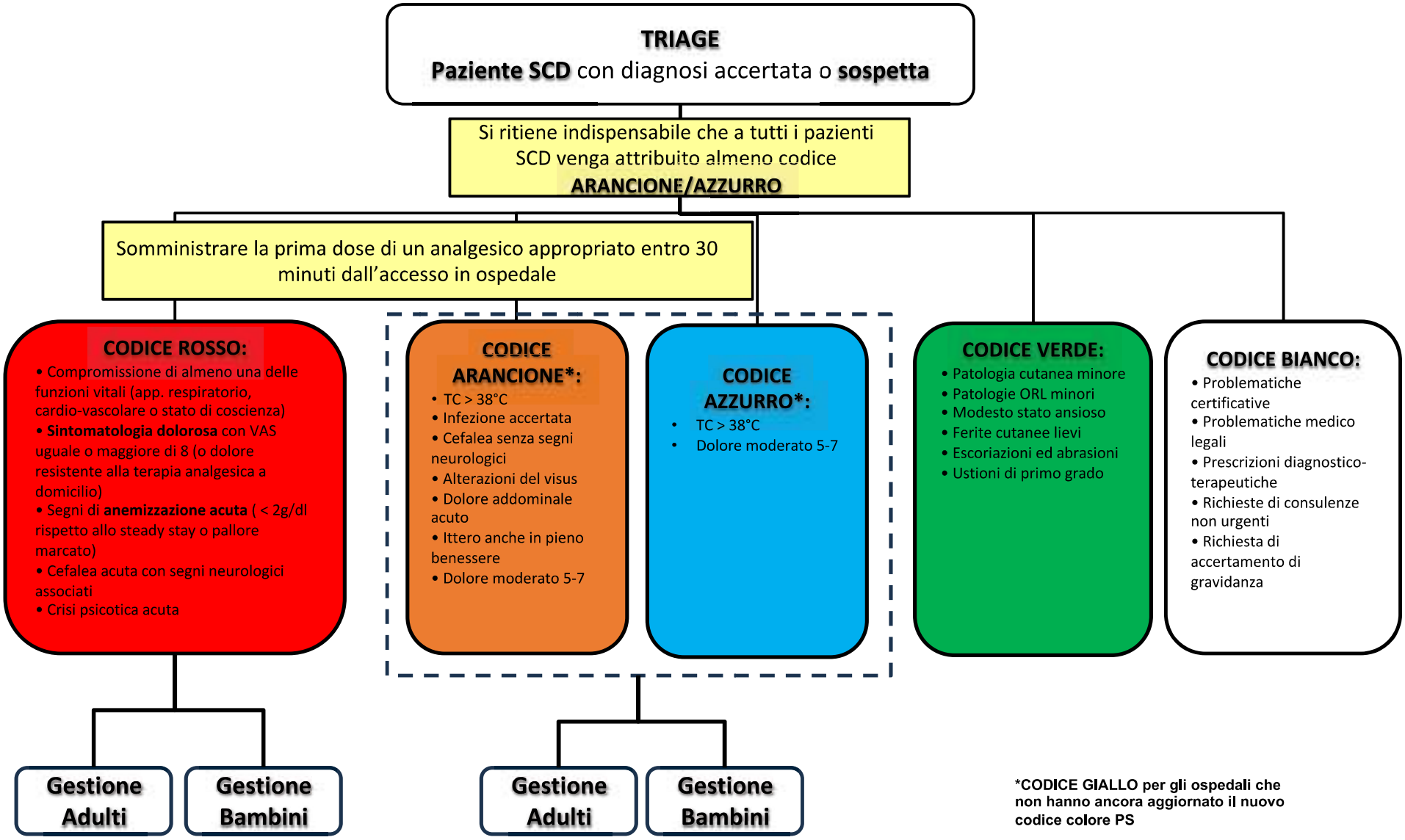



**Figura 1 - Triage Paziente SCD con diagnosi accertata o sospetta.**

La SCD è una patologia le cui principali complicanze acute hanno un'evoluzione **"tempo dipendente".**[1,2] Il riconoscimento precoce della condizione e l'attivazione tempestiva di un percorso diagnostico-terapeutico dedicato sono fondamentali per ridurre la morbidità e la mortalità.

Il *depistage* precoce rappresenta un passaggio fondamentale per i percorsi assistenziali adeguati. Qualora il paziente non sia già stato inquadrato con diagnosi di SCD, si deve ipotizzare la malattia in caso di manifestazioni quali:

Tabella 7.1 - Criteri di *depistage* in pazienti con nota o sospetta SCD

| | ELEMENTO | NOTE |
|---|---|---|
| Anamnesi | anemia emolitica cronica<br>dolori senza causa apparente<br>infezioni ricorrenti<br>episodi di priapismo<br>sindrome mani-piedi nei primi 5 anni di vita | Le localizzazioni tipiche sono dolori ossei, addominali, polmonari. |
| Esame obiettivo | pallore della cute e delle mucose<br>sub-ittero o ittero franco<br>splenomegalia, dolore | |
| Possibile presentazione clinica confondente | crisi aplastica<br>osteomielite<br>broncopolmonite<br>stroke<br>splenomegalia<br>dolore | Queste manifestazioni possono costituire l'esordio della SCD |

Come descritto, le manifestazioni della falcemia in acuto sono *tempo-dipendenti* e quindi al paziente con SCD che si presenta al Triage di PS deve essere considerato ad **alta priorità assistenziale** e deve essere assegnato un **codice arancione, azzurro o rosso**, in relazione alle condizioni cliniche del paziente, al fine di garantire la tempestiva presa in carico e l'attivazione del percorso diagnostico-terapeutico dedicato. Anche nei casi inizialmente paucisintomatici, infatti, il quadro clinico può evolvere rapidamente verso complicanze potenzialmente fatali (Figura 1)

### Raccomandazione n.1. Triage del paziente con SCD in Pronto Soccorso

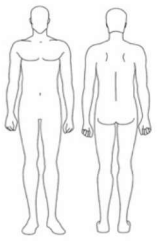
Nei pazienti con SCD, nota o sospetta, che accedono al Pronto Soccorso si raccomanda l'assegnazione di un codice di priorità arancione, azzurro o rosso, in relazione alle condizioni cliniche del paziente, con contestuale attivazione di un percorso diagnostico-terapeutico dedicato, al fine di garantire una tempestiva presa in carico e ridurre il rischio di evoluzione verso complicanze acute tempo-dipendenti.

*Classificazione metodologica*
**Tipo di processo: ADAPTATION**.
**Documento sorgente principale:** Royal College of Emergency Medicine. *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.

**Fonti integrative:** Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca della letteratura ha identificato nuove evidenze organizzative e assistenziali recepite nella linea guida RCEM 2024.
**Decisione del panel:** Sulla base dell'aggiornamento delle evidenze e dell'analisi comparativa dei documenti di riferimento, il panel ha adattato la raccomandazione al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale, confermando l'attribuzione di un codice di priorità coerente con la gravità clinica e l'attivazione di un percorso diagnostico-terapeutico dedicato.

## 7.1 Checklist all'ingresso in PS del sintomo dolore

Il dolore rappresenta il sintomo cardine della SCD in fase acuta ed è spesso il motivo principale di accesso in Pronto Soccorso. Una valutazione sistematica del dolore, comprendente sede, qualità, intensità, andamento temporale e fattori scatenanti, è fondamentale per un corretto inquadramento clinico e per l'avvio tempestivo di un trattamento analgesico appropriato.

| | | |
|---|---|---|
| **Sede del dolore** | ☐ Diffuso<br>☐ Localizzato →_____<br>☐Multisede<br>☐ Eventuale migrazione: ☐ sì ☐ no |  |
| **Intensità del dolore** | Scala VAS (0–10): _____<br>Classificazione:<br>☐ Lieve (3–4)<br>☐ Moderato (5–7)<br>☐ Severo (8–10) | |
| **Sintomi associati** | ☐ Febbre<br>☐ Dolore toracico<br>☐ Dispnea<br>☐ Cefalea<br>☐ Sintomi neurologici<br>☐ Altro: _____ | |
| **Terapie già assunte per il dolore** | Farmaci: _____<br>Risposta: ☐ efficace ☐ parziale ☐ inefficace<br>Eventi avversi: _____ | |
| **Temporalità** | Insorgenza: _____<br>Modalità: ☐ improvvisa ☐ graduale<br>Andamento: ☐ continuo ☐ intermittente<br>Evoluzione: ☐ stabile ☐ in peggioramento ☐ in miglioramento | |
| **Fattori scatenanti e modificanti** | Evento scatenante: _____<br>Fattori aggravanti: _____<br>Fattori allevianti: _____<br>Attività al momento dell'esordio: _____ | |
| **Caratteristiche del dolore** | Tipologia: ☐ trafittivo ☐ pulsante ☐ crampiforme ☐ gravativo ☐ urente ☐ altro: _____<br>Irradiazione: ☐ assente ☐ presente_____<br>Estensione ad altre sedi: ☐ sì ☐ no_____<br>Confronto con episodi precedenti: ☐ simile ☐ diverso ☐ primo episodio | |

## Valutazione del dolore mediante scale validate

La valutazione del dolore rappresenta un passaggio cruciale nella gestione del paziente con SCD. L'adeguata misurazione consente di adattare tempestivamente il trattamento analgesico e di monitorarne l'efficacia.

La Scala analogica per la valutazione del dolore (VAS) è uno strumento unidimensionale che quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore; considerando una scala da 0 a 10 in cui, 0 corrisponde ad assenza di dolore e 10 il massimo dolore percepito (Figura 3A).

Per i pazienti pediatrici in età prescolare [16]o stranieri con difficoltà linguistiche in assenza di mediatore culturale è possibile utilizzare la Scala delle espressioni facciali (**Wong-Baker FACES)**[17]con questa scala si chiede al bambino di individuare nelle diverse espressioni delle faccine quella che rappresenta il suo attuale livello di dolore (Figura 3B).

Nei bambini (1-2 anni o non collaboranti), usare le scale di etero valutazione (FLACC)[18] che permettano di valutare l'intensità del dolore attraverso la misurazione di segni obiettivi come pianto e/o agitazione.

La scala di valutazione del dolore permette di classificare gli eventi dolorosi acuti nei pazienti con SCD in lievi (VAS 3–4), moderati (VAS 5–7) e severi (VAS 8–10).

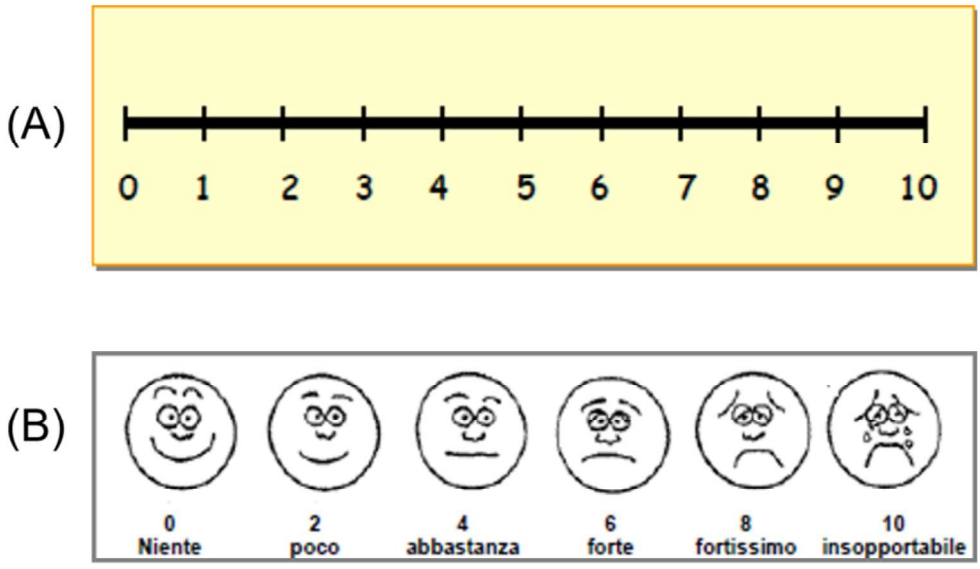



**Figura 3 - Scala del dolore: (A) Scala analogica visiva (VAS), (B) Scala delle espressioni facciali (Wong-Baker FACES)**

Il monitoraggio deve essere ripetuto a intervalli regolari fino a stabilizzazione clinica.

### Raccomandazione n.2. Valutazione del dolore nel paziente con SCD

Nei pazienti SCD si raccomanda la valutazione sistematica del dolore mediante scale validate (VAS, Wong-Baker FACES o FLACC, in relazione all'età e alle caratteristiche del paziente), con rivalutazioni periodiche durante la permanenza in Pronto Soccorso, al fine di guidare il trattamento analgesico e monitorarne l'efficacia.

*Classificazione metodologica*
**Tipo di processo: ADOPTION.**
**Documento sorgente principale:** Brandow AM, Carroll CP, Creary S, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. Blood Adv.* 2020;4(12):2656-701.
**Fonti integrative:** Royal College of Emergency Medicine. *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
National Institute for Health and Care Excellence. *Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital*. NICE guideline CG143. 2012 (updated 2022).
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
**Aggiornamento delle evidenze:** L'aggiornamento sistematico della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare la raccomandazione originaria. Le più recenti linee guida internazionali confermano l'importanza della valutazione iniziale del dolore mediante scale validate e della rivalutazione seriale durante il percorso assistenziale.
**Decisione del panel:** Sulla base dell'aggiornamento delle evidenze e della valutazione della trasferibilità al contesto assistenziale nazionale, il panel ha adottato integralmente la raccomandazione della linea guida ASH 2020, confermandone l'applicabilità nel Servizio Sanitario Nazionale. Le raccomandazioni RCEM 2024, NICE CG143 e AIEOP 2023 sono state considerate a supporto dell'implementazione operativa della valutazione e del monitoraggio seriale del dolore in Pronto Soccorso.

Il trattamento del dolore nei pazienti SCD deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque entro 30 minuti dall'ingresso in PS, compreso il tempo di attesa in triage, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali, Figura 2.

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

### Raccomandazione n.3. Trattamento analgesico precoce nel paziente con SCD

Nei pazienti con SCD che accedono al Pronto Soccorso per una crisi dolorosa acuta, si raccomanda di iniziare la terapia analgesica entro 30 minuti dall'arrivo, incluso il tempo trascorso in triage, senza attendere la definizione eziologica del dolore e tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta, al fine di ottenere una riduzione di almeno il 50% dell'intensità del dolore entro le prime 2 ore dall'accesso.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION**.
**Documento sorgente principale:** Brandow AM, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Pain*. 2020.
**Fonti integrative:** Royal College of Emergency Medicine (RCEM). *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
Mekontso Dessap A, et al. *Guidelines for the Management of Emergencies and Critical Illness in Pediatric and Adult Patients with Sickle Cell Disease*. *Ann Intensive Care*. 2025.
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
**Aggiornamento delle evidenze:** L'aggiornamento della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare le raccomandazioni della linea guida sorgente.
**Decisione del panel:** Sulla base dell'aggiornamento delle evidenze e dell'analisi comparativa dei documenti di riferimento, il panel ha adattato la raccomandazione al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale, integrando indicazioni operative relative alla tempestività della somministrazione della terapia analgesica e al monitoraggio iniziale della risposta al trattamento, al fine di favorire un'applicazione uniforme della raccomandazione nella pratica clinica.

## 8. Fasi di triage[19]

**Valutazione oggettiva**

In fase di triage, alcuni segni e sintomi assumono un rilevante significato clinico-prognostico e devono essere attentamente rilevati:

- tachipnea/polipnea,
- tosse (che nel bambino può rappresentare l'unico sintomo di ACS),
- posizione antalgica con quantificazione del dolore (scala VAS),
- tumefazione articolare dolente,
- *functio laesa* e/o segni di deficit neurologico focale,
- dolore addominale e/o segni suggestivi di sequestro splenico o epatico,
- ittero franco,
- ematuria macroscopica,
- ipotensione,
- priapismo di durata superiore alle 4 ore.

**Nota bene**

Nei bambini fino ai 6 anni può manifestarsi la *sindrome mano-piede* (dattilite), caratterizzata da dolore intenso da vaso-occlusione, edema loco-regionale e segni infiammatori alle estremità (arti superiori e inferiori).

**Monitoraggio e rivalutazione**

- Rivalutare dolore e parametri vitali 20 minuti dopo la somministrazione della prima dose di analgesico;
- successivamente ripetere la rivalutazione ogni 30 minuti (o secondo evoluzione clinica) fino al controllo del dolore.

- Incoraggiare tecniche di distrazione e rilassamento.

**Presa in carico del paziente**

Dopo un periodo di osservazione di circa 8 ore, il paziente può essere indirizzato verso:

- osservazione prolungata,
- ricovero,
- dimissione protetta.

**Dimissione protetta**

La dimissione di pazienti con codice arancione/azzurro affetti da VOC non complicata è possibile previa:

- prescrizione di adeguata terapia antalgica orale,
- rivalutazione clinica entro 24 ore.

**Se il paziente è già seguito presso un Centro specialistico, è necessario contattare tempestivamente il medesimo Centro per consulenza e programmare rivalutazione entro 24 ore dalla dimissione dal Pronto Soccorso.**

**Se il paziente non era in precedenza seguito da un Centro specialistico, è necessario inviarlo ad un Centro specialistico.**

### Raccomandazione n.4. Monitoraggio clinico e continuità assistenziale nel paziente con SCD

Nei pazienti con **SCD** che accedono al Pronto Soccorso si raccomanda di effettuare una **rivalutazione seriale del dolore e dei parametri vitali**, di incoraggiare, quando appropriate, tecniche di distrazione e rilassamento come supporto alla terapia analgesica e, nei pazienti già seguiti presso un Centro specialistico, di contattare tempestivamente il Centro di riferimento al fine di condividere il percorso assistenziale e programmare la rivalutazione entro le 24 ore successive alla dimissione dal Pronto Soccorso.

*Classificazione metodologica*
**Tipo di processo: ADAPTATION**.
**Documento sorgente principale:** Royal College of Emergency Medicine. *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Fonti integrative:** Mekontso Dessap A, et al. *Guidelines for the Management of Emergencies and Critical Illness in Pediatric and Adult Patients with Sickle Cell Disease*. *Ann Intensive Care*. 2025.
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
**Aggiornamento delle evidenze:** L'aggiornamento della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare le raccomandazioni del documento sorgente.
**Decisione del panel:** Sulla base dell'aggiornamento delle evidenze e dell'analisi comparativa dei documenti di riferimento, il panel ha adattato la raccomandazione al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale, integrandola con indicazioni finalizzate a garantire la continuità assistenziale attraverso il tempestivo

coinvolgimento del Centro specialistico di riferimento e la programmazione della rivalutazione dopo la dimissione dal Pronto Soccorso.

## 9. FASE DIAGNOSTICA

La gestione precoce e appropriata di questi eventi richiede la valutazione diagnostica sistematica per identificare rapidamente la gravità del quadro clinico, guidare l'approccio terapeutico e prevenire complicanze iatrogene.

*Se diagnosi di SCD sospetta chiedere, se possibile, in urgenza:*

- dosaggio di HbS tramite HPLC o elettroforesi capillare da richiedere in loco o presso centri specializzati piu' vicini[13,20]. Esistono test rapidi attualmente disponibili in Italia (es.: Gazelle™).

*Se diagnosi SCD nota/confermata:*

- Esami emato-chimici e strumentali di base da richiedere per valutare la gravità dell'evento acuto nel paziente SCD e mirati in base ai sintomi.
- Valutare FC, PAO, $SpaO_2$, emocromo completo (conta neutrofili), profilo biochimico epato-renale, coagulazione, PCR, LDH e reticolociti(quando possibile), e concordare invio della richiesta di gruppo sanguigno, IAT (Test di Coombs indiretto) e prove di emo-compatibilità.

*Se TC >38°C:*

- emocolture, PCR, Procalcitonina
- ECG (nel bambino solo su indicazione clinica).

*Se dolore toracico e/o dispnea broncospasmo e/o neutrofilia eseguire:*

- ECG (nel bambino su indicazione specifica), EGA, radiografia standard del torace e se quest'ultima fosse negativa, nell'adulto eseguire Angio-TAC polmonare, dopo opportuna idratazione, per prevenire possibili complicanze iatrogene.
- Nel bambino radiografia toracica (addensamenti prevalentemente ai lobi superiori e medi) da ripetere entro 24-48 ore ed eventualmente ad intervalli di 24-48 ore in assenza di miglioramento clinico. Ecografia toracica, se disponibile con operatore formato, utile eseguirla.

*Se dolore addominale e/o anemizzazione:*

- esame obiettivo, stick urine, eventuale ecografia addome e, se indicazione, eventuale TAC addominale con mdc, solo dopo opportuna idratazione (nell'adulto per via parenterale almeno 1000 cc di soluzione salina per prevenire possibili complicanze legate all'iperviscosità) per escludere sequestro splenico o epatico.

Informare il Servizio Immuno-Trasfusionale e concordare eventuale Fenotipo eritrocitario completo.

### Raccomandazione n.5. Valutazione diagnostica iniziale del paziente con SCD

Nei pazienti con SCD che accedono al Pronto Soccorso si raccomanda di eseguire una valutazione diagnostica tempestiva e sistematica, comprendente esami clinici, laboratoristici e strumentali modulati in base alla presentazione clinica, al fine di identificare precocemente le complicanze acute e orientare il percorso terapeutico.

*Classificazione metodologica*
**Tipo di processo: ADAPTATION**
**Documento sorgente principale:** Royal College of Emergency Medicine. *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Fonti integrative:** National Institute for Health and Care Excellence. *Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital*. NICE guideline CG143. 2012 (updated 2022).
Mekontso Dessap A, Habibi A, Razazi K, et al. *Management of critically ill adult patients with sickle cell disease: guidelines from the French Intensive Care Society and the French Reference Center for Sickle Cell Disease*. *Ann Intensive Care*. 2025;15:74.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni del documento nazionale SITE 2019 relativamente alla valutazione diagnostica iniziale del paziente con SCD. Le evidenze disponibili confermano l'importanza di un inquadramento clinico, laboratoristico e strumentale precoce, modulato sulla presentazione clinica e finalizzato all'identificazione tempestiva delle principali complicanze acute.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle più recenti linee guida internazionali (RCEM 2024, NICE CG143 e Mekontso Dessap et al. 2025), confermando la necessità di una valutazione diagnostica tempestiva e sistematica, adattata al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale, al fine di favorire il riconoscimento precoce delle complicanze acute e orientare il successivo percorso terapeutico.

### Raccomandazione n.6. Coinvolgimento del Servizio Immunotrasfusionale

Nei pazienti con SCD nei quali sia prevedibile la necessità di supporto trasfusionale si raccomanda di informare tempestivamente il Servizio Immunotrasfusionale, richiedendo il gruppo sanguigno, la ricerca degli anticorpi irregolari (IAT), le prove di compatibilità e, quando indicato, il cross match eritrocitario esteso, al fine di garantire la disponibilità dell'emocomponente più appropriato e ridurre il rischio di complicanze immunoematologiche.

*Classificazione metodologica*
**Tipo di processo: ADAPTATION**
**Documento sorgente principale:** Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM). *Transfusion strategies in hemoglobinopathies*. *Blood Transfus.* 2025;23(6):536-554.

**Fonti integrative:** National Institute for Health and Care Excellence. *Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital*. NICE guideline CG143. 2012 (updated 2022).
Royal College of Emergency Medicine. *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni dell'algoritmo SITE 2019. Le evidenze disponibili confermano l'importanza del coinvolgimento precoce del Servizio Immunotrasfusionale, dell'esecuzione della ricerca degli anticorpi irregolari, della caratterizzazione immunoematologica del paziente e della selezione di emazie fenotipicamente compatibili per ridurre il rischio di alloimmunizzazione e di reazioni emolitiche trasfusionali.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle linee guida NICE e RCEM con le più recenti raccomandazioni nazionali sulla medicina trasfusionale elaborate congiuntamente da SITE, SIMTI e SIdEM, confermando il coinvolgimento tempestivo del Servizio Immunotrasfusionale quale elemento essenziale del percorso assistenziale dei pazienti con SCD nei quali sia prevedibile la necessità di supporto trasfusionale e recependo le indicazioni più aggiornate sulla caratterizzazione immunoematologica e sulla selezione degli emocomponenti.

## 10. FASE TERAPEUTICA

La riduzione efficace del dolore è il primo obiettivo in paziente SCD in corso di eventi acuti. Questo prevede la somministrazione della prima dose di analgesico entro 30 minuti, incluso il tempo trascorso in Triage, dall'accesso in ospedale, tenendo conto di eventuale terapia instaurata a domicilio.[21,22]

Il trattamento deve essere associato al monitoraggio clinico, alla rivalutazione seriale del dolore mediante scale validate, a un'adeguata idratazione e, quando indicato, all'attivazione del percorso trasfusionale. Gli algoritmi riportati nelle sezioni seguenti costituiscono un supporto operativo per la gestione del paziente adulto e pediatrico.

Gli schemi terapeutici riportati rappresentano protocolli operativi condivisi dal panel, da adattare alle caratteristiche cliniche del paziente e alle procedure organizzative locali.

## 10.1 Fase Terapeutica (Adulti) - Codice Arancione/Azzurro VAS 5 – 7

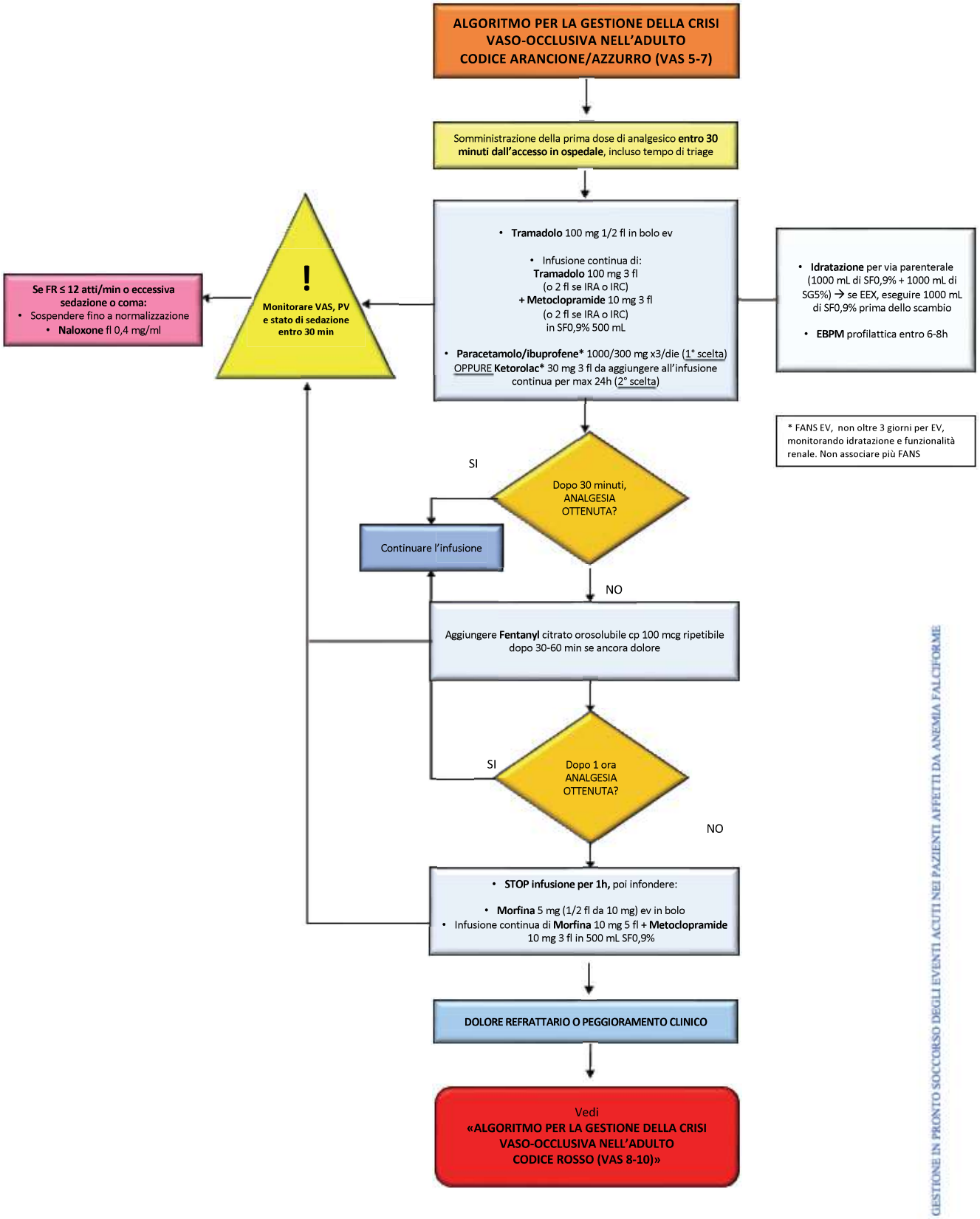



**Figura 6 – Adulti - Codice Arancione/Azzurro**

Nei pazienti adulti con SCD che si presentano in PS con una crisi vaso-occlusiva caratterizzata da dolore di intensità moderata (VAS 5–7), l'obiettivo terapeutico è ottenere un rapido controllo del dolore mediante un approccio analgesico multimodale. La prima dose di analgesico deve essere somministrata entro **30 minuti** dall'accesso in PS, incluso il tempo trascorso in triage, tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta a domicilio.

La terapia iniziale prevede l'associazione di un analgesico non oppioide con tramadolo in infusione continua e terapia antiemetica. La scelta dello schema terapeutico dipende dall'eventuale assunzione di FANS prima dell'accesso e dalla presenza di insufficienza renale acuta o cronica (IRA/IRC) (Tabella 10.1).

Tabella 10.1. Terapia analgesica iniziale nell'adulto con VAS 5–7

| Scenario clinico | Trattamento raccomandato |
|---|---|
| **Paziente che non ha assunto FANS** | Paracetamolo/Ibuprofene 1000/300 mg × 3/die oppure Ketorolac 0,9 mg/kg/die + Tramadolo 7,2 mg/kg/die in infusione continua + Metoclopramide 0,57 mg/kg/die |
| **Paziente che ha già assunto FANS** | Tramadolo 50 mg EV in bolo seguito da infusione continua di Tramadolo + Metoclopramide; mantenere la terapia analgesica di base secondo lo schema previsto |
| **IRA/IRC** | Evitare FANS; utilizzare Tramadolo + Metoclopramide + Paracetamolo EV secondo lo schema dedicato |

Gli schemi di preparazione delle infusioni e le velocità di somministrazione sono riportati nelle Tabelle 10.2 e 10.3.

Tabella 10.2. Schema di preparazione dell'infusione continua

| | Peso in kg | Velocità d'infusione (cc/h)* |
|---|---|---|
| Ad esempio: - Soluzione fisiologica 0,9% 500 mL:<br>Tramadolo 100 mg - 3 fiale<br>Metoclopramide 10 mg - 3 fiale | 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 | |

Tabella 10.3. Schema in caso di insufficienza renale

| | Peso in kg | Velocità d'infusione(cc/h)* |
|---|---|---|
| Soluzione fisiologica 0,9% 500 mL<br>Tramadolo 100 mg - 2 fiale<br>Metoclopramide 10 mg - 2 fiale | 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 | |

Il dolore deve essere rivalutato mediante scala VAS dopo **20 minuti** dalla somministrazione della prima dose di analgesico e successivamente ogni **30 minuti**, associando il monitoraggio periodico dei parametri vitali.

Qualora dopo **1 ora** dall'inizio del trattamento il dolore rimanga invariato, è possibile ricorrere al **fentanil citrato orosolubile** (uso off-label nella SCD), ripetibile dopo 30–60 minuti se il controllo della sintomatologia risulta ancora insufficiente.

Nei pazienti che non ottengano un adeguato controllo del dolore nonostante l'analgesia multimodale e il successivo impiego di fentanil, è indicata l'escalation terapeutica con morfina secondo lo schema riportato nella Tabella 10.4.

Tabella 10.4. Escalation terapeutica

| Fase | Trattamento |
|---|---|
| **VAS invariata dopo 1 ora** | Fentanil citrato orosolubile 100 µg (off-label), ripetibile dopo 30–60 minuti |
| **Dolore persistente** | Morfina 5 mg EV in bolo, seguita da infusione continua di morfina e metoclopramide secondo lo schema riportato |

La preparazione dell'infusione continua di morfina e le relative velocità di infusione sono riportate nella tabella seguente.

Tabella 10.5. Schema di preparazione dell'infusione continua Morfina

| | | |
|---|---|---|
| Ad esempio: Soluzione fisiologica 0,9% 500 mL<br>Morfina 10 mg - 5 fiale<br>Metoclopramide 10 mg - 3 fiale | 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 | |

**Terapia di supporto**

La terapia analgesica deve essere associata a un'adeguata terapia di supporto.

- **Idratazione**; idratazione orale o EV evitando l'iperidratazione; utilizzare soluzione fisiologica prima dell'eventuale scambio eritrocitario, se indicato.
- **Profilassi tromboembolica**; EBPM a dose profilattica, quando indicata.

**Monitoraggio**

- Parametri vitali, stato di sedazione e frequenza respiratoria.

**Gestione degli eventi avversi da oppioidi**

- In caso di depressione respiratoria o eccessiva sedazione, sospendere la somministrazione degli oppioidi e somministrare naloxone secondo il seguente schema:

- Naloxone 0,4 mg EV (durata d'azione circa 1 ora).
- La dose può essere ripetuta ogni 2–3 minuti in assenza di miglioramento.
- Se la depressione respiratoria persiste dopo 2–3 somministrazioni (FR ≤8 atti/min), contattare tempestivamente il medico rianimatore.
- Qualora, dopo circa 1 ora, ricompaiano segni di depressione respiratoria, ripetere la somministrazione di naloxone.

### Raccomandazione n.7. Trattamento della crisi dolorosa acuta nell'adulto

Negli adulti con **SCD** che presentano una crisi dolorosa di intensità moderata-severa (codice arancione/azzurro; VAS 5–7), si raccomanda di iniziare tempestivamente un trattamento analgesico multimodale, tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta dal paziente e seguendo un approccio progressivo secondo l'algoritmo terapeutico riportato in Figura 6.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION**.
**Documento sorgente principale:** Brandow AM, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Pain*. 2020.
**Fonti integrative:** Royal College of Emergency Medicine (RCEM). *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE). *Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli eventi acuti nei pazienti con Sickle Cell Disease*. 2019.
**Aggiornamento delle evidenze:** L'aggiornamento della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare le raccomandazioni del documento sorgente.
**Decisione del panel:** Sulla base dell'aggiornamento delle evidenze e dell'analisi comparativa dei documenti di riferimento, il panel ha adattato la raccomandazione al contesto assistenziale del Servizio Sanitario Nazionale, integrando le indicazioni della linea guida ASH con le raccomandazioni organizzative e operative disponibili a livello nazionale per la gestione farmacologica del dolore acuto nel paziente adulto con crisi vaso-occlusiva in Pronto Soccorso.

## 10.2 Fase Terapeutica (Bambini) – Codice Arancione/Azzurro VAS 5 – 7

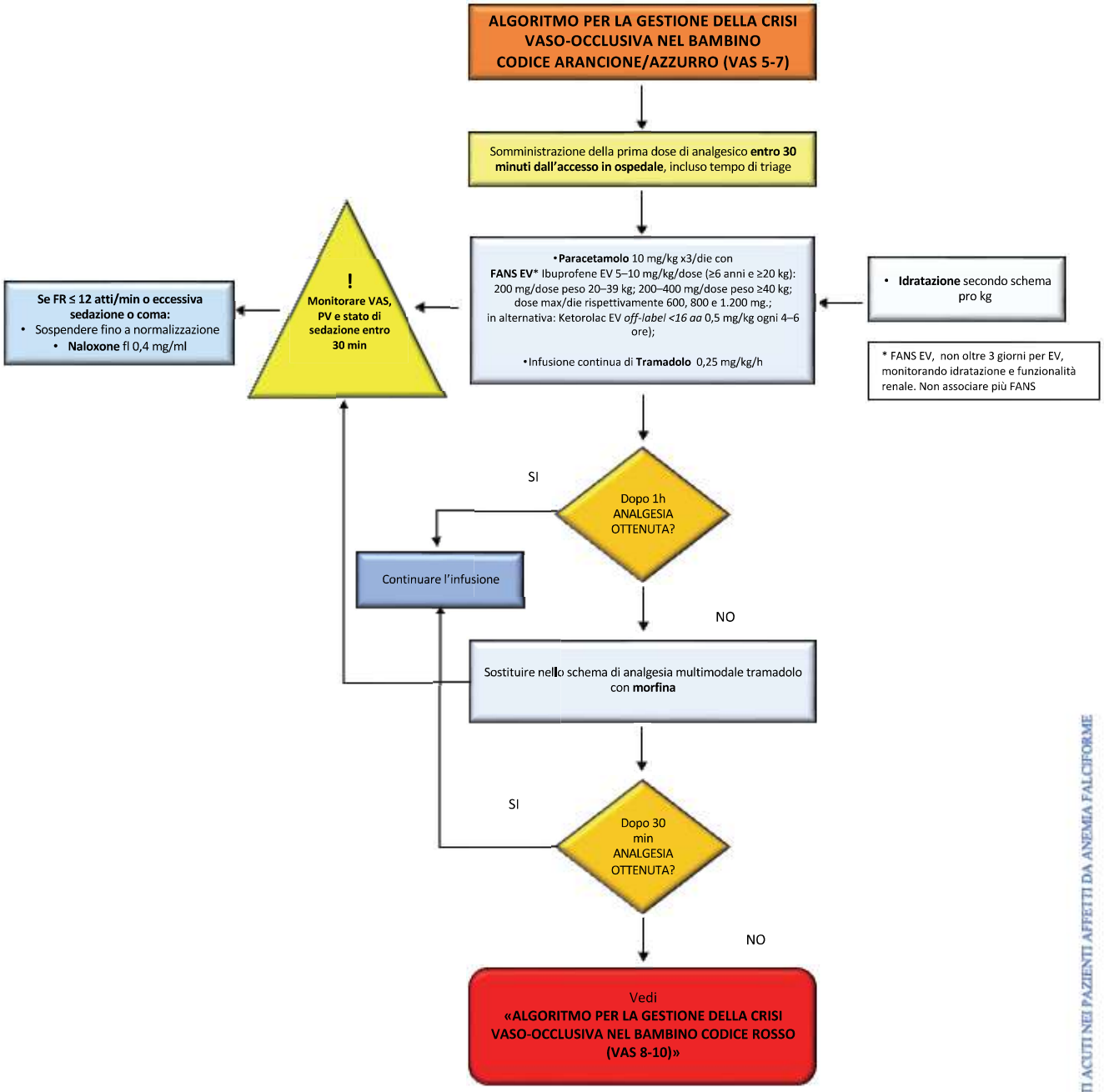





**Figura 7 - Bambini – Codice Arancione/Azzurro**

Nei bambini con **SCD** che presentano una crisi dolorosa di intensità moderata (VAS 5–7), l'obiettivo terapeutico è ottenere un rapido controllo del dolore mediante un approccio analgesico multimodale, iniziando il trattamento entro 30 minuti dall'accesso in PS, incluso il tempo trascorso in triage, tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta a domicilio.

Qualora l'accesso venoso risulti difficoltoso, è preferibile, ove possibile, la somministrazione della terapia per via orale. L'idratazione deve essere adeguata al peso corporeo e, se effettuata per via endovenosa, deve seguire lo schema riportato di seguito, evitando condizioni di iperidratazione (Tabella 10.6).

Tabella 10.6. Idratazione nel bambino

| Peso | Soluzione fisiologica |
|---|---|
| < 10 kg | 100 mL/kg/24ore |
| 11-20 kg | 1000 mL + 50 mL/kg/die per ogni kg sopra a 10 kg |
| >20 kg | 1500 mL + 20 mL/kg/die per ogni kg sopra a 20 kg |

La scelta della terapia analgesica dipende dall'eventuale assunzione di FANS prima dell'accesso in PS (Tabella 10.7).

Tabella 10.7. Terapia analgesica iniziale nel bambino con VAS 5–7

| **Scenario clinico** | **Trattamento raccomandato** |
|---|---|
| Non ha assunto FANS | Paracetamolo EV ± FANS EV (Ibuprofene; Ketorolac *off-label <16 aa*) vedi schema riportato in Figura 7; se risposta insufficiente dopo 1 ora, Tramadolo EV 1–2 mg/kg (max 50 mg) |
| Ha già assunto FANS | Tramadolo EV 1–2 mg/kg (max 50 mg), seguito da Paracetamolo EV ± FANS EV (Ibuprofene; Ketorolac *off-label <16 aa*) |

**Terapia di supporto**

- **Idratazione**, idratazione di mantenimento adeguata al peso corporeo, evitando l'iperidratazione.

**Monitoraggio**

L'intensità del dolore deve essere rivalutata mediante scala VAS ogni **20 minuti** durante la prima ora di trattamento. L'obiettivo iniziale è ottenere una riduzione di almeno il **50% del punteggio VAS**. Qualora tale obiettivo non venga raggiunto, è indicato procedere secondo il protocollo terapeutico previsto per il **Codice Rosso (VAS 8–10)**.

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.

### Raccomandazione n.8. Trattamento della crisi dolorosa acuta nel bambino

Nei bambini con SCD che presentano una crisi vaso-occlusiva con dolore di intensità moderata (codice arancione/azzurro; VAS 5–7), si suggerisce di iniziare tempestivamente il trattamento analgesico, tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta a domicilio e seguendo un approccio terapeutico progressivo secondo l'algoritmo riportato in Figura 7, al fine di ottenere un rapido controllo del dolore e prevenire la progressione del quadro clinico.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION**
**Documento sorgente principale:** Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
**Fonti integrative:** Brandow AM, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Pain*. 2020.
Royal College of Emergency Medicine (RCEM). *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze di elevata qualità tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni dell'algoritmo SITE 2019 relative alla gestione della crisi vaso-occlusiva di intensità moderata in età pediatrica. Le evidenze disponibili confermano l'importanza della somministrazione precoce dell'analgesia, dell'utilizzo di un approccio multimodale e della rivalutazione clinica e del dolore a intervalli regolari.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle linee guida AIEOP 2023, ASH 2020 e RCEM 2024, confermando un approccio analgesico precoce, progressivo e multimodale nella gestione della crisi vaso-occlusiva in età pediatrica e adattando il percorso terapeutico al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale.

## 10.3 Fase Terapeutica (Adulti) - Codice Rosso VAS 8-10

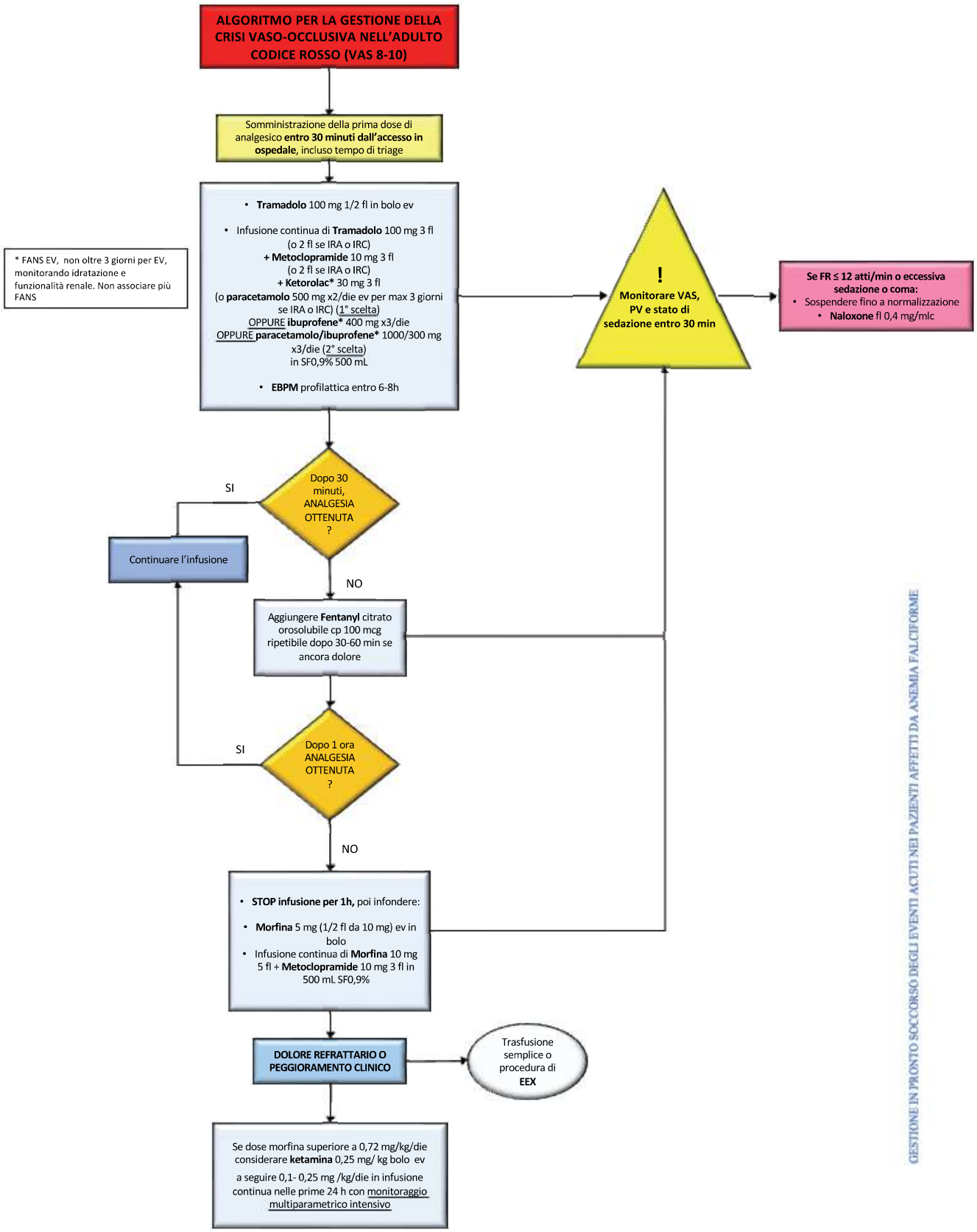



**Figura 8 - Adulti – Codice Rosso**

Nei pazienti adulti con SCD che si presentano con una crisi vaso-occlusiva caratterizzata da dolore severo (VAS 8–10), la terapia analgesica deve essere iniziata entro **30 minuti** dall'accesso in PS. Il trattamento si basa su un approccio multimodale con progressiva escalation terapeutica nei pazienti che non raggiungono un adeguato controllo del dolore.

Tabella 10.8. Terapia analgesica iniziale nell'adulto con VAS 8–10

| Fase | Trattamento |
|---|---|
| Bolo iniziale | Tramadolo 50 mg EV |
| Analgesia di base | Ketorolac EV oppure Ibuprofene oppure Paracetamolo/Ibuprofene |
| Infusione continua | Tramadolo + Metoclopramide |

Nei pazienti con IRA/IRC è raccomandato utilizzare il seguente schema terapeutico:

Tabella 10.9. Terapia analgesica iniziale nell'adulto con VAS 8–10 in caso di IRA/IRC

| Scenario | Trattamento |
|---|---|
| IRA/IRC | Tramadolo + Metoclopramide + Paracetamolo EV |

Gli schemi di preparazione delle infusioni e le velocità di somministrazione sono riportati nelle Tabelle 10.10 e 10.11.

Tabella 10.10. Schema di preparazione dell'infusione continua

| | Peso in kg | Velocità d'infusione (cc/h)* |
|---|---|---|
| Ad esempio: Soluzione fisiologica 0,9% 500 mL:<br>Ketorolac 30 mg - 3 fiale<br>Tramadolo 100 mg - 3 fiale<br>Metoclopramide 10 mg - 3 fiale | 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 | |

Tabella 10.11. Schema in caso di IRA/IRC

| | **Peso in kg** | **Velocità d'infusione (cc/h)*** |
|---|---|---|
| Ad esempio: Soluzione fisiologica 0,9% 500 mL:<br>Tramadolo 100 mg - 2 fiale<br>Metoclopramide 10 mg - 2 fiale<br>In associazione: Paracetamolo 1000 mg EVx 3/die. | 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 | |

Il dolore deve essere rivalutato dopo **20 minuti** e successivamente ogni **30 minuti**, associando il monitoraggio periodico dei parametri vitali.

Tabella 10.12. Escalation terapeutica

| Situazione | Trattamento |
|---|---|
| VAS invariata dopo 1 ora | Fentanil citrato orosolubile 200 µg (off-label), ripetibile dopo 30–60 minuti |
| Dolore persistente | Morfina EV in bolo seguita da infusione continua |
| Dolore refrattario | Ketamina EV secondo lo schema riportato |

La preparazione dell'infusione continua di morfina e le relative velocità di infusione sono riportate nella tabella seguente.

Tabella 10.13. Schema di preparazione Morfina

| | Peso in kg | Velocità d'infusione (cc/h)* |
|---|---|---|
| Ad esempio: Morfina 5 mg EV in bolo (1/2 fiala da 10 mg)<br>A seguire infusione continua in 500 mL di soluzione fisiologica:<br>Morfina fiala 10 mg - 0,72 mg/kg/die (0,03 mg/kg/h)<br>Metoclopramide 10 mg - 0,57 mg/kg/die (0,02375 mg/kg/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 | |

Quando la crisi si dimostra refrattaria prendere in considerazione lo scambio eritrocitario.

Quando il dosaggio di morfina necessario per controllare il dolore supera la dose di 0.72 mg/kg/die, può essere impiegata la KETAMINA in bolo al dosaggio di 0.25 mg/kg EV seguita da un'infusione continua di KETAMINA al dosaggio compreso tra 0.1-0.25 mg/kg/h per le prime 24 ore.[12,23]**

** In caso di infusione di ketamina è necessario un attento monitoraggio perché può associarsi ad Eventi avversi (AE) importanti quali ipertensione arteriosa, tachicardia ed allucinazioni. La sospensione del farmaco porta a risoluzione di tale sintomatologia. L'impiego di esketamina previene quasi completamente gli effetti allucinatori.[24,25]

**Terapia di supporto**

- Idratazione di mantenimento adeguata al peso corporeo, evitando l'iperidratazione.

Monitoraggio

- Parametri vitali, frequenza respiratoria e stato di sedazione.

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. Se dovessero comparire segni

di depressione respiratoria (se 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 fiale EV e quindi riprendere la somministrazione degli oppioidi a dosaggio ridotto.

Dosaggio Naloxone:

- 0,4 mg EV (durata d'azione circa 1 h) ripetibili dopo 2-3 minuti. Se non miglioramento o se persistono sintomi di depressione respiratoria dopo 2-3 somministrazioni, contattare la Rianimazione (se FR ≤ 8 atti/min). Se somministrazione efficace, ma dopo 1 h ricomparsa di tali sintomi, ripetere somministrazione di Naloxone.

Contattare il Servizio Trasfusionale all'inizio del trattamento in modo che sia pronto per organizzazione eventuale trasfusione o Scambio Eritrocitario entro 6-8 ore dal Triage, se indicati.

### Raccomandazione n.9. Trattamento della crisi dolorosa severa nell'adulto

Negli adulti con SCD che presentano una crisi vaso-occlusiva con dolore severo (codice rosso; VAS 8–10), si raccomanda di iniziare tempestivamente un trattamento analgesico multimodale, tenendo conto dell'eventuale terapia analgesica già assunta a domicilio e seguendo un approccio terapeutico progressivo secondo l'algoritmo riportato in Figura, al fine di ottenere un rapido controllo del dolore e prevenire la progressione delle complicanze acute.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION**
**Documento sorgente principale:** Brandow AM, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Pain*. 2020.
**Fonti integrative:** Royal College of Emergency Medicine (RCEM). *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni dell'algoritmo SITE 2019 relative alla gestione della crisi vaso-occlusiva con dolore severo nell'adulto. Le evidenze disponibili confermano l'importanza della somministrazione tempestiva di analgesici appropriati, dell'impiego di un approccio multimodale, della rivalutazione clinica e del dolore a intervalli regolari e del monitoraggio degli eventuali effetti avversi della terapia.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle linee guida ASH 2020 e RCEM 2024, confermando un approccio analgesico precoce, multimodale e progressivo, considerando l'opzione trasfusionale, nella gestione della crisi vaso-occlusiva con dolore severo nell'adulto e mantenendo l'organizzazione del percorso assistenziale prevista nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale.

## 10.4 Fase Terapeutica (Bambini) - Codice Rosso VAS 8-10

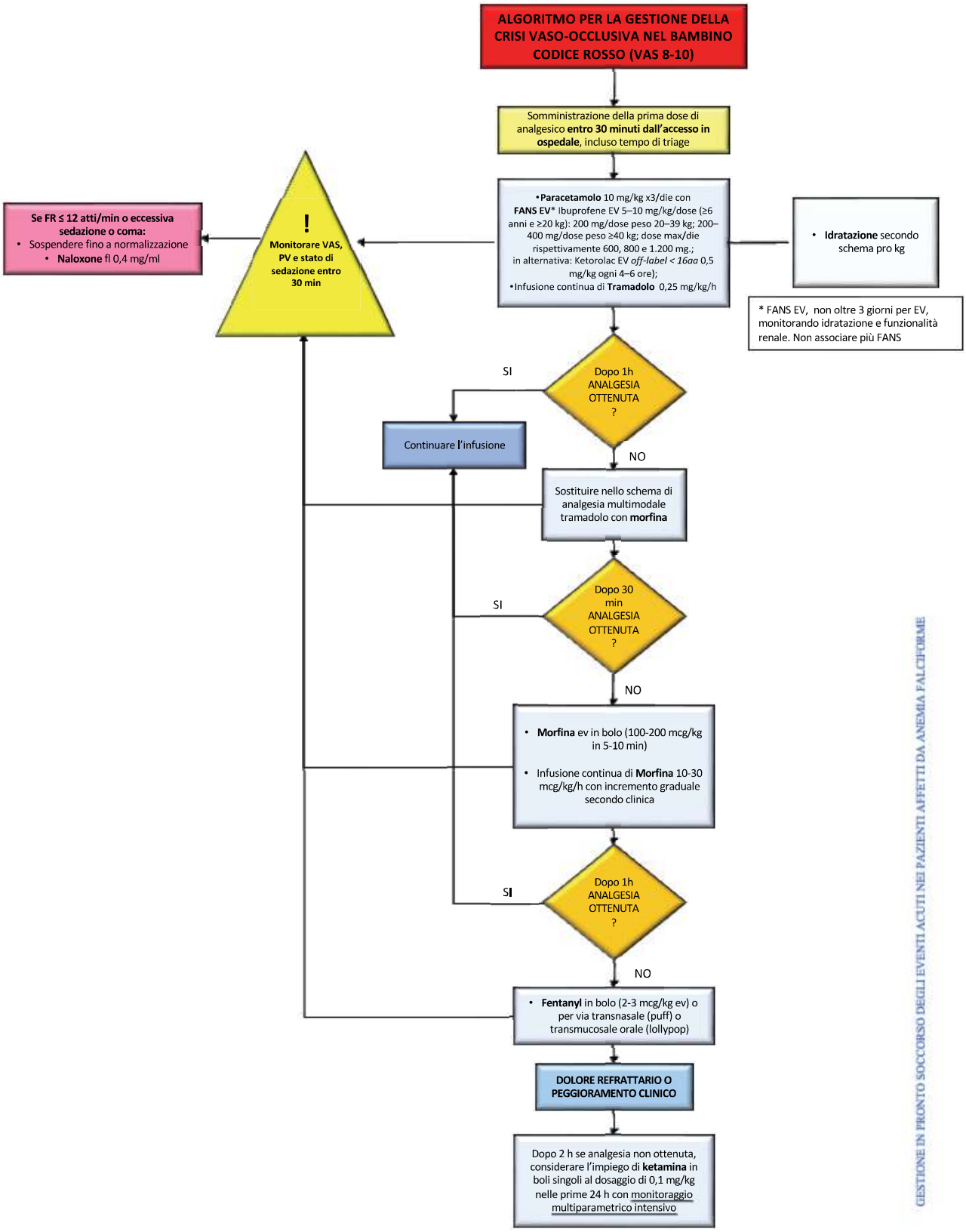



**Figura 9 - Bambini – Codice Rosso**

Nei bambini con SCD che presentano una crisi vaso-occlusiva caratterizzata da dolore severo (VAS 8–10), la terapia deve essere iniziata entro **30 minuti** dall'accesso in PS. È raccomandato un approccio multimodale associato a un'adeguata idratazione di mantenimento, evitando condizioni di iperidratazione.

Tabella 10.14. Idratazione

| Peso | Soluzione fisiologica |
|---|---|
| <10 kg | 100 mL/kg/24 ore |
| 11–20 kg | 1000 mL + 50 mL/kg/die per ogni kg oltre i 10 kg |
| >20 kg | 1500 mL + 20 mL/kg/die per ogni kg oltre i 20 kg |

La terapia analgesica iniziale è riportata nella Tabella 10.15**.**

Tabella 10.15. Terapia analgesica iniziale

| Fase | Trattamento |
|---|---|
| Bolo iniziale | Tramadolo 1 mg/kg EV (max 50 mg) |
| Analgesia multimodale | Tramadolo + Paracetamolo ± FANS (Ibuprofene; Ketorolac *off-label <16 aa*), vedi Figura 9. |

Qualora il controllo del dolore risulti insufficiente, è indicata l'escalation terapeutica con morfina secondo lo schema riportato nella Tabella 10.16**.**

Tabella 10.16. Escalation terapeutica

| Situazione | Trattamento |
|---|---|
| Controllo insufficiente | Morfina EV in bolo seguita da infusione continua |
| Persistenza del dolore | Incremento progressivo della dose di morfina |
| Dolore refrattario | Fentanyl intranasale o transmucosale (off-label) |
| Mancato controllo | Ketamina EV secondo schema |

Lo schema di preparazione e diluizione della morfina è riportato di seguito.

- Schema diluizione morfina*: morfina cloridrato 1 fiala da 1mL = 10mg = 10.000 mcg (1mg = 1000mcg);* 1 fiala da 1 mL in 50 mL, *ottenendo così una diluizione in cui 0,05mL=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

*Esempio: per trattare un bambino di 10 kg è indicato somministrare 0,01 mg/kg/h di Morfina ottenuta diluendo 1 fiala 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 10 kg); 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 se si volesse aumentare a 0,03 mg/kg/h portare la velocità a 1,5 mL/h (=0,5 moltiplicato 3) e così via.*

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.

**Terapia di supporto**

- Idratazione di mantenimento adeguata al peso corporeo, evitando l'iperidratazione.

**Monitoraggio**

Valutare il paziente dopo 20 min e se analgesia inadeguata o diffusione del dolore associare IBUPROFENE (5-10 mg/kg x 3 die fino ad un max 40 mg/kg/die) o Ketorolac *off-label <16 aa* (Ketorolac 0,5 mg/kg ogni 4–6 ore) e secondo età, peso e controindicazioni; in alternativa aumentare i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose.

Nei casi di dolore severo non adeguatamente controllato dalla morfina, può essere considerato l'impiego di fentanyl per via intranasale, alla dose di 1–2 µg/kg per somministrazione (dose massima 100 µg), come trattamento analgesico di salvataggio (rescue analgesia), con adeguato monitoraggio clinico e respiratorio.23,27

In letteratura, è stato descritto l'impiego di fentanyl citrato per via transmucosale orale (Actiq®, pastiglia su applicatore o lollipop, da applicare sulla mucosa buccale). Le evidenze pediatriche disponibili riguardano prevalentemente l'ambito oncologico e non consentono di raccomandarne l'utilizzo routinario nelle crisi vaso-occlusive. L'eventuale impiego fuori indicazione richiede una valutazione specialistica individuale, nel rispetto delle controindicazioni autorizzative, e una posologia specifica, non sovrapponibile a quella intranasale.

Quando la crisi si dimostra refrattaria prendere in considerazione lo scambio eritrocitario.

Qualora queste strategie non controllassero ancora il dolore in modo efficace considerare l'impiego di KETAMINA in boli singoli al dosaggio di 0.1 mg/kg**[6]

** In caso di infusione di ketamina è necessario un attento monitoraggio perché può associarsi ad AE eventi avversi importanti quali ipertensione arteriosa, tachicardia ed allucinazioni. La sospensione del farmaco porta a risoluzione di tale sintomatologia. L'impiego di esketamina previene quasi completamente gli effetti allucinatori.[24,25]

### Raccomandazione n.10. Trattamento della crisi dolorosa severa nel bambino

Nei bambini con SCD che presentano una crisi vaso-occlusiva con dolore severo (codice rosso; VAS 8–10), si raccomanda di iniziare tempestivamente un trattamento analgesico multimodale, tenendo conto dell'eventuale

terapia analgesica già assunta a domicilio e seguendo un approccio terapeutico progressivo secondo l'algoritmo riportato in Figura 9, al fine di ottenere un rapido controllo del dolore e prevenire la progressione del quadro clinico.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION (aggiornamento di documento nazionale).**
**Documento sorgente principale:** Brandow AM, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Pain*. 2020.
**Fonti integrative:** Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
Royal College of Emergency Medicine (RCEM). *Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Best Practice Guideline*. 2024.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni dell'algoritmo SITE 2019 relative alla gestione della crisi vaso-occlusiva con dolore severo in età pediatrica. Le evidenze disponibili confermano l'importanza della somministrazione tempestiva dell'analgesia, dell'impiego di un approccio multimodale, della rivalutazione clinica e del dolore a intervalli regolari e del monitoraggio degli eventuali effetti avversi della terapia.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle linee guida ASH 2020, AIEOP 2023 e RCEM 2024, confermando un approccio analgesico precoce, multimodale e progressivo, considerando l'opzione trasfusionale, nella gestione della crisi vaso-occlusiva con dolore severo in età pediatrica e adattando il percorso terapeutico al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale.

## 11. Anemizzazione acuta, sindrome iperemolitica e sequestro splenico

L'anemizzazione acuta può essere indipendente o concomitante a importante splenomegalia (ingravescente in caso di sequestrazione splenica), a epatomegalia (da sequestrazione epatica) o ad infezioni da Parvovirus B19 (ma anche CMV ed EBV)[28], configurandosi come crisi aplastica.

La crisi aplastica e l'anemia da sequestro costituiscono le cause più frequenti di anemizzazione acuta nei pazienti giovani-adulti con 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.

**NB: Anche in occasione di crisi vaso-occlusiva severa si può arrivare a livelli di anemizzazione grave.**[28]

Se il paziente SCD presenta un quadro di anemizzazione acuta a genesi emolitica va sempre verificata una possibile recente trasfusione (in particolare se avvenuta in altra sede), nel sospetto di una reazione trasfusionale emolitica tardiva o di una sindrome iperemolitica.[13,29,30] Tale diagnosi differenziale è molto importante per indirizzare la possibile terapia di supporto trasfusionale, che nei casi di sindrome iperemolitica è ad elevatissimo rischio e NON deve possibilmente essere attuata. [19,32,]

Al fine della diagnosi e della terapia di queste emergenze si rimanda alle *Strategie Trasfusionali nelle Emoglobinopatie* SITE-SIMTI-SIdEM e *Linee guida per la gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica* - AIEOP 2023 .[13].

In tutti i casi va allertato al più presto il Servizio Trasfusionale, fornendo tutte le informazioni disponibili.

Nei bambini/adolescenti affetti da SCD il dolore addominale e l'anemizzazione acuta possono essere causati da sequestro splenico acuto, descritto in una percentuale variabile dal 7 al 30% dei casi in età compresa tra i 3 mesi e i 5 anni. Il sequestro splenico si presenta come aumento rapido delle dimensioni della milza con calo dell'Hb di 2 g/dl rispetto al basale associato a reticolocitosi con rischio di ipovolemia improvvisa che può provocare schock[7]. Il rischio di ricorrenza è elevato e la mortalità varia dal 7 al 30% con percentuali ancora maggiori se si tratta di episodi ricorrenti. Il sequestro splenico può essere associato ad infezione virale o batterica oppure ad ACS. Meno frequentemente, una crisi aplastica transitoria da parvovirus B19 può complicarsi con sequestro splenico; in questo caso alla caratteristica reticolocitosi si sostituisce la reticolocitopenia. Il precoce riconoscimento ed il conseguente tempestivo inizio del trattamento determina una significativa riduzione della mortalità.

Tabella 11.2 - Management di pazienti SCD con sequestro splenico acuto

| **MANAGEMENT di PAZIENTI SCD CON SEQUESTRO SPLENICO ACUTO** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DI PAZIENTI SCD CON SOSPETTO SEQUESTRO SPLENICO ACUTO | NOTE |
| Emocromo completo e reticolociti (da ripetere ogni 6 ore), emocoltura, sierologie virali per parvovirus B19 (eventulamente anche ricerca genoma virale), funzionalità epato-renale. | Ricercare nell'anamnesi eventuali altri episodi di sequestro splenico e recuperare dai documenti del paziente le dimensioni della milza, i valori dell'emocromo e dei reticolociti in condizioni basali. |
| Criteri diagnostici: (tutte e tre devono essere soddisfatti)<br>Rapida anemizzazione, ↓Hb (≥2 g/dl) o ↓Hct (≥ 20%) rispetto ai valori basali;Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali);Splenomegalia rapidamente crescente (↑ ≥ 2cm, rispetto ai valori basali) | Altre caratteristiche cliniche:<br>Pallore, astenia, tachicardia<br>Distensione addominale e dolore quadrante superiore sinistro<br>Spesso segni di shock e collasso acuto<br>Spesso associato ad infezioni virali o batteriche<br>Talora piastrinopenia (≤150.000/dl)<br>Spesso febbre<br>Insorgenza nei lattanti e bambini piccoli (prescolari); nei pazienti HbSC e S/HbSβ+-Thal più tardiva<br>L'evoluzione può essere catastrofica è fondamentale la rapidità dell'intervento. |
| Valutazione Clinica:<br>Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura, palpazione della milza, VAS-dolore, scala espressioni facciali | I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2- 4 ore fino a miglioramento clinico<br>Emocromo e palpazione della milza vanno ripetuti ogni 4- 6 ore anche se il paziente è stabile. |
| TRATTAMENTO | NOTE |
| Reperimento immediato di accesso venoso stabile Supporto di emergenza (trattamento dell'eventuale shock)<br>Trasfusione d'emergenza: trasfondere 3-5 ml/kg<br>Antibiotici se febbre: prima scelta ceftriaxone (o cefotaxime) | La trasfusione deve essere eseguita in assoluta emergenza, dato l'elevato rischio di mortalità.<br>La trasfusione riduce il sequestro e mobilizza le emazie intrappolate nella milza, quindi il livello di Hb può essere più cospicuo di quanto |

| | |
|---|---|
| iv Monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente, delle dimensioni della milza e dell'emocromo ogni 4-6 ore | calcolato.<br>I genitori alla dimissione devono dimostrare di sapere palpare la milza e riconoscere i primi segnali di sequestro splenico, dato l'elevato rischio di ricorrenza |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>VAS: Scala Analogica Visiva; Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; Hct: ematocrito; HbSC: emoglobina S+C; HbSβ+: emoglobina S+beta-thal+; EV: intravenosa. | |

### Raccomandazione n.11. Gestione dell'anemizzazione acuta e del sequestro splenico

Nei pazienti con SCD che presentano un'anemizzazione acuta (riduzione dell'emoglobina ≥2 g/dL rispetto ai valori basali), con o senza splenomegalia rapidamente ingravescente, si raccomanda una tempestiva valutazione clinica e laboratoristica finalizzata a identificare la causa dell'anemia, escludere una sindrome iperemolitica o una reazione emolitica trasfusionale tardiva (DHTR) e riconoscere precocemente il sequestro splenico, coinvolgendo fin dalle fasi iniziali il Servizio Immunotrasfusionale.

*Classificazione metodologica*

**Tipo di processo: ADAPTATION (aggiornamento di documento nazionale).**
**Documento sorgente principale:** Chou ST, et al. *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: Transfusion Support*. 2020.
**Fonti integrative:** British Society for Haematology. *Guideline on Red Cell Transfusion in Sickle Cell Disease*.
Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM). *Transfusion Strategies in Hemoglobinopathies*. 2025.
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica*. 2023.
Mekontso Dessap A, et al. *Management of Critically Ill Adult Patients with Sickle Cell Disease: Guidelines from the French Intensive Care Society and the French Reference Center for Sickle Cell Disease*. *Ann Intensive Care*. 2025.
**Aggiornamento delle evidenze:** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nuove evidenze tali da modificare sostanzialmente le raccomandazioni dell'algoritmo SITE 2019. Le evidenze più recenti confermano la necessità di un rapido inquadramento eziologico dell'anemizzazione acuta, del riconoscimento precoce del sequestro splenico, della sindrome iperemolitica e della reazione emolitica trasfusionale tardiva, nonché del coinvolgimento tempestivo del Servizio Immunotrasfusionale per la pianificazione del supporto trasfusionale più appropriato.
**Decisione del panel:** Il panel ha aggiornato l'algoritmo SITE 2019 integrando le raccomandazioni delle linee guida ASH, British Society for Haematology, AIEOP e del documento congiunto SITE–SIMTI–SIdEM, confermando l'importanza di una valutazione clinica e laboratoristica tempestiva dell'anemizzazione acuta, del riconoscimento precoce delle principali complicanze ematologiche e del coinvolgimento del Servizio Immunotrasfusionale fin dalle prime fasi del percorso assistenziale, adattando le raccomandazioni al contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale.

## 12. Risoluzione dell'episodio VOC

Dopo 24 ore dalla scomparsa della sintomatologia dolorosa è possibile pianificare la dimissione del paziente; è comunque necessario continuare per almeno ulteriori 3 giorni la terapia antalgica con FANS (Ibuprofene cp 400mg -1 cp x 3/die; nei bambini10 mg/kg per 3 volte/die) e/o Paracetamolo (1gr- 1 cp x 3 die; nei bambini 15 mg/kg ogni 4 ore – dose massima 90mg/kg/die per 48 ore e poi 60 mg/kg/die) con graduale scalo e, negli adulti, Tramadolo 100mg-1cp x 3 die associato a Metoclopramide 10mg -1cp x310mg -1cp x3 die. Nel caso si siano utilizzati oppiodi per più di 4 giorni, eseguire *decalage* con riduzione giornaliera del 20%.

## 13. Management del paziente affetto da anemia falciforme in riferimento ad anestesia ed interventi chirurgici in acuto

Fase terapeutica: anestesia ed interventi chirurgici in pazienti affetti da anemia falciforme Ogni intervento di chirurgia maggiore o di chirurgia oculistica può complicarsi con una crisi vaso-occlusiva acuta o una sindrome polmonare acuta (ACS-Acute Chest Syndrome), che può comparire nel 40-50% dei pazienti che subiscono intervento chirurgico con concentrazioni di HbS elevata Il paziente può essere avviato all'intervento chirurgico dopo adeguata preparazione, portando la concentrazione di HbS<30%..* **

Secondo le Linee Guida Americane, il supporto trasfusionale pre-operatorio è raccomandato per tutti i pazienti con SCD per interventi di chirurgia maggiore (se la tecnica chirurgica prevede apertura delle fasce profonde - cavità toracica, addominale, articolare), oppure per tutti gli interventi che prevedano somministrazione di anestesia di durata >1 ora, ed è sempre indicato nella chirurgia oftalmica.

***Gestione del paziente nel pre-operatorio***

Nella preparazione di interventi chirurgici a rischio basso o intermedio può essere sufficiente la trasfusione semplice, mantenendo Hb del paziente 10-11g/dL. Nella preparazione di interventi chirurgici maggiori (in particolare chirurgia cardiotoracica, neurochirurgica, oftalmica) è raccomandato eseguire scambi eritrocitari, con l'obiettivo di portare HbS<30%, da eseguirsi nelle 24-72 ore precedenti l'intervento.

Negli interventi svolti in regime di urgenza / emergenza, se non è possibile eseguire adeguata preparazione, è indicata la trasfusione semplice pre-operatoria e intraoperatoria, associata ad idratazione se Hb < O UGUALE 10 g/dl. Richiedere comunque la determinazione di HbS pre-operatoria.

***Gestione del paziente intra-operatorio***

Nella gestione intraoperatoria, si raccomandano: adeguata idratazione per via sistemica, trasfusione semplice per compensare eventuali perdite ematiche, prevenzione dell'acidosi metabolica, prevenzione dell'ipotermia. Evitare posizioni con stenosi o compressione prolungata di segmenti scheletrici, evitare l'abbassamento eccessivo della temperatura e le ipotensioni.

***Gestione del paziente nel post-operatorio***

Nella gestione post-operatoria si raccomandano: adeguata idratazione, prevenzione dell'ipotermia, profilassi delle infezioni con terapia antibiotica a dosi piene e trasfusione per correggere eventuali perdite ematiche, mantenendo Hb 10-11g/dL.

Per interventi eseguiti in regime di urgenza, senza adeguata preparazione, può essere necessario programmare una procedura di scambio eritrocitario entro la II-III giornata, indipendentemente dal valore di HbS pre-operatorio. Procedure di scambio eritrocitario automatizzate eseguite prima della II giornata possono essere gravate da un rischio emorragico elevato: se necessario eseguire scambio manuale.

Mobilizzazione precoce. FKT respiratoria per ridurre atelectasie e sovrainfezioni polmonari (nei bambini indicazione all'incentive spirometry). EBPM a dose profilattica.

**Verificare se precedenti anamnestici di ACS, asma bronchiale o alterazione dei test di bronco reattività in spirometria. La presenza di una di queste condizioni può complicare l'andamento del post-operatorio con VOC ,ACS o sovra infezioni batteriche polmonari.*

*** Attenzione: la presenza in anamnesi di malattia polmonare o cerebrale correlata alla SCD o ricorrenti ospedalizzazioni aumentano il rischio operatorio per ACS e VOC*

## 14. Appendice

### 14.1 Management delle complicanze acute

Gli specialisti devono essere allertati all'ingresso del paziente in PS[31]. Qualora non fosse disponibile un centro specialistico che può farsi carico della gestione di queste complicanze a valle del Dipartimento di Emergenza è opportuno contattare il centro di riferimento regionale.

I pazienti affetti da SCD al PS con complicanze d'organo già sintomatiche o con VOC che evolvono in complicanze d'organo e/o multiorgano che contribuiscono significativamente a morbilità e mortalità e richiedono quindi un **management strutturato,** che va **oltre la fase di Pronto Soccorso**.

La presente Appendice offre un quadro pratico delle strategie operative adottate nei diversi contesti assistenziali.

### 14.2 Sindrome toracica acuta (ACS)[32–43]

La sindrome toracica acuta (ACS) può essere definita come un evento acuto con sintomatologia simile ad una polmonite (dispnea, dolore toracico, tosse, broncospasmo, febbre) associato al riscontro di infiltrato polmonare tramite radiografia toracica. La comparsa dell'infiltrato può avere una latenza di 24-48 ore dai sintomi respiratori riferiti dal paziente. (tosse, dolore toracico o dispnea).

L'ACS è il motivo frequente di ospedalizzazione ed è una causa rilevante di mortalità nei pazienti SCD giovani-adulti, ma con incidenza elevata anche in età pediatrica.

Nei bambini la causa più frequente è un'infezione delle vie respiratorie mentre nei giovani adulti si associa frequentemente a VOCs sostenute da una delle seguenti cause: infarto osseosterno-costale, 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* o *Chlamydia pneumonie* o *Streptococcuspneumoniae)*. È necessario considerare la possibilità di un evento trombo embolico polmonare acuto in diagnosi differenziale, nei giovani e negli adulti.

Altre condizioni favorenti lo 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 trombocitopenia, con possibile sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata con consumo piastrinico (prevalentemente in pazienti con shunt cardiaco sinistro e destro, forame ovale permanente pervio).

Sebbene il quadro clinico possa presentare una notevole variabilità interindividuale, il decorso e la prognosi nei bambini è migliore che negli adulti.

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

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

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

La Tabella 13.2.3 riepiloga il trattamento dell'ACS in pazienti giovani-adulti SCD, la Tabella 13.2.4 riepiloga il trattamento in pazienti pediatrici.

Tabella 13.2.3- Management di pazienti SCD giovani-adulti con sindrome toracica acuta (ACS)

| **MANAGMENT DI PAZIENTI SCD ADULTI CON SINDROME TORACICA ACUTA (ACS)** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DI PAZIENTI SCD DURANTE ACS | Note |
| FC, FR, PAO, $SpaO_2$ (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC | |
| Emocromo completo con formula (neutrofili), creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirubina totale), NT-proBNP, esami urine-stick urine, emocoultura se TC ≥ 38°C, reticolociti, assetto emoglobinico | |
| Saturazione ossigeno (o emogasanalisi arteriosa) e frequenza respiratoria<br>Temperatura Corporea<br>Pressione sistolica | |

| | |
|---|---|
| Valutazione clinica:<br>Auscultazione del torace:<br>Possibili minime variazioni della ventilazione (stadio precoce)<br>Ipofonesi plessica<br>Crepitii e rantoli polmonari (48-72 ore dopo i sintomi respiratori)<br>Valutazione addominale: possibile ileo paralitico | Rx torace<br>Ecografia toracica, se disponibile con operatore formato, utile eseguirla<br>Angio-TAC se ipossia con normocapnia.<br>ECG<br>BAL o espettorazione indotta (indicate in caso di sospetta infezione) |
| TRATTAMENTO DI ACS | Note |
| Valutare trasfusione o scambio eritrocitario | vedi *Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE SIMTI SIDEM* |
| Infusione soluzione fisiologica (2l/ 24 h)<br>Antibiotici: antibiotici ad ampio spettro EV, es. amoxicillina clavulanato 1 gr x 3/die iv (in caso di severe gravi manifestazioni cliniche considerare associazione con macrolide o in caso di allergia: eritromicina) o macrolide in combinazione con cefalosporine di terza generazione.<br>Ossigenoterapia per raggiungere $SpaO_2 > 95\%$<br>In base all'andamento clinico scambi eritrocitari o se Hb<7 g/dl trasfusione semplice con l'obiettivo di una riduzione in tempi brevi della HbS a valori 30-40% e mantenimento della Hb sopra a 9 g/dl.<br>Iniziare profilassi antitrombotica se non controindicata. | Evitare iperidratazione<br>Se tollerato, provare a sostituire cefalosporine con chinolonici (es. Ciprofloxacina o Levofloxacina)<br>Se $SpaO_2$ è al 91-96% effettuare PEP instaurare O2-terapia con CPAP e PEEP o ventilazione non invasiva per valutare/evitare difetti ventilatori polmonari<br>Considerare l'utilizzo di bronco dilatatori<br>Considerare fisioterapia respiratoria da iniziare il prima possibile |
| Prevedere il trasferimento in terapia intensiva se:<br>Peggioramento delle condizioni respiratorie<br>Segni di insufficienza multi-organo (reni, fegato, cuore, encefalo)<br>Segnali neurologici: stato confusionale, deficit motori<br>Dolore intrattabile o intolleranza agli oppiacei<br>Instabilità emodinamica<br>Anemia grave<br>Sepsi<br>Infezioni nosocomiali | |
| Legenda<br>ACS: sindrome toracica acuta; ECG: elettrocardiogramma; BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi *(ALT)* e aspartato aminotransferasi *(AST); LDH:* Lactate-dehydrogenasi; VAS: Scala Analogica Visiva; h: ore; HbS: emoglobina S; EV: intravenosa. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; PEEP: Positive End Expiratory Pressure | |

La tabella seguente riepiloga il trattamento di pazienti SCD pediatrici con sindrome toracica acuta, per il paziente con ACS è indicato il ricovero.

Tabella 13.2.4 - Management di pazienti SCD bambini con sindrome toracica acuta (ACS)

| **MANAGMENT di PAZIENTI SCD BAMBINI CON SINDROME TORACICA ACUTA** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DI PAZIENTI SCD DURANTE ACS | NOTE |
| Emocromo completo, reticolociti, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH, bilirubina), esami urine – stick urine, emocoltura, sierologie virali (incluso Mycoplasma), emogasanalisi da confrontare con i valori precedenti | Emocromo, reticolociti, PCR, emogasanalisi da ripetere quotidianamente<br>Elettroliti, funzionalità renale ed epatica da ripetere secondo necessità |
| Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca<br>Pressione arteriosa<br>Temperatura Corporea<br>VAS-dolore, scale delle espressioni facciali | I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2- 4 ore fino a miglioramento clinico |
| Valutazione clinica:<br>Palpazione toracica: identificare infarti costali/vertebrali<br>Auscultazione del torace:<br>Possibili minime variazioni della ventilazione (stadio precoce)<br>Rantoli e segni di consolidamento (48-72 ore dopo i sintomi respiratori)<br>Valutazione addominale: considerare possibile ileo paralitico | Radiografia toracica (addensamenti prevalentemente ai lobi superiori e medi) da ripetere entro 24- 48 ore ed eventualmente ad intervalli di 24- 48 ore in assenza di miglioramento clinico<br>Ecografia toracica, se disponibile con operatore formato, utile eseguirla.<br><br>Nota bene: È opportuno effettuare una attenta valutazione clinica, tenendo conto che l'obiettività può essere completamente |

| | |
|---|---|
| | negativa, soprattutto nei bambini al di sotto dei tre anni. e che ii segni obiettivi di ACS possono insorgere in pazienti ricoverati per altri motivi (febbre, crisi dolorose) |
| TRATTAMENTO DI ACS | NOTE |
| Infusione di liquidi: infondere le perdite dei liquidi + 2/3 del mantenimento calcolato.<br>come segue: bambini <10 Kg 100 ml/Kg/24 ore; bambini 11-20 Kg 1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg; bambini >20 Kg 1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg.<br>Antibiotici: prima scelta l'associazione di ceftriaxone (o cefotaxime) iv + macrolide Ossigenoterapia: per mantenere una saturazione ossigeno periferica superiore al 95% (96- 98%).<br>Incentive spirometry: 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e anche di notte se il paziente è sveglio, attraverso uno spirometro portatile adatto all'età | Evitare iperidratazione, se possibile, è sempre preferibile una idratazione orale.<br>Gli antibiotici vanno somministrati sempre anche in assenza di febbre o di accertata causa infettiva. Valutare l'opportunità di aggiungere vancomicina (o antibiotici attivi contro i gram+meticillino-resistenti) in base al quadro clinico<br>Considerare l'utilizzo di broncodilatatori in caso di anamnesi positiva per wheezing, se l'ACS si presenta con wheezing, oppure in caso di calo progressivo della saturazione di O2 o per peggioramento del quadro clinico anche in assenza di wheezing.<br>Prevedere il trasferimento del paziente in terapia intensiva per:<br>diminuzione progressiva della saturazione di O2;<br>aumento della necessita di O2 oltre i 6 L/min per mantenere saturazioni del 98% o incapacità di raggiungere tali livelli;<br>aumento della tachipnea-dispnea;<br>peggioramento del dolore;<br>peggioramento del quadro radiografico;<br>diminuzione del livello di coscienza. |
| In ACS grave o in peggioramento → scambi eritorcitari. Se Hb <8 g/dL, trasfusione semplice prima dell'EEX. Target: Hb 9–10 g/dL; con HbS <30%. | vedi *Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE SIMTI SIDEM Linee guida per la gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica - AIEOP 2023.* |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>ACS: sindrome toracica acuta; BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi *(ALT)* e aspartato aminotransferasi *(AST);* LDH: Lactate-dehydrogenasi; VAS: Scala Analogica Visiva; EV: intravenosa. | |

## 14.3 Dolore addominale acuto relativo a disfunzioni del tratto biliare[44–48]

Nei pazienti SCD giovani-adulti il dolore addominale acuto è legato principalmente a disfunzioni e patologie del tratto biliare. I dati della letteratura evidenziano che il 60% dei pazienti SCD entro i 30 anni e più del 40% dei pazienti SCD entro i 20 anni sono affetti da disfunzioni del tratto biliare, prevalentemente rappresentate da colelitiasi o fango biliare. Si propongono in diagnosi differenziale l'ostruzione del dotto biliare, la colangite, la pancreatite acuta e la sepsi. La Tabella 13.2.5 riepiloga il management dei pazienti SCD con dolore addominale acuto relativo a disfunzioni del tratto biliare.

Tabella 13.2.5 - Gestione clinica dei pazienti adulti affetti da SCD con dolore addominale acuto e disfunzione del tratto biliare

| **GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SCD CON DOLORE ADDOMINALE ACUTO E DISFUNZIONE DEL TRATTO BILIARE** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON SCD | NOTE |
| FC, FR, PAO, $SpaO_2$ (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC | Particolare attenzione agli indici di stasi epatica, |

| | |
|---|---|
| Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, LDH), amilasi/lipasi, bilirubina totale e diretta, esami urine, emocoltura se TC> 38°C, reticolociti, assetto emoglobinico | |
| Valutazione clinica<br>Valutazione clinica addominale Ecografia addominale<br>RM del tratto biliare per escludere la presenza di calcoli biliari nel dotto comune | Considerare splenomegalia, epatomegalia, ileo paralitico<br>Considerare altre cause di dolore addominale riferibili a pielite, ulcere gastriche, infarto mesenterico (molto raro), polmonite con reazione pleuritica |
| Trattamento del dolore addominale acuto con disfunzione del tratto biliare in pazienti adulti affetti da SCD | Note |
| Infusione soluzione fisiologica<br>Antibiotici: antibiotici ad ampio spettro iv, come cefalosporine di terza generazione | Evitare iperidratazione |
| Valutare trasfusione o scambio eritrocitario | vedi *Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE SIMTI SIDEM* |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>BUN: azoto ureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi *(*ALT*)* e aspartato aminotransferasi *(*AST*);* LDH: Lactate-dehydrogenasi; VAS: Scala Analogica Visiva; h: ore; HbS: emoglobina S; EV: intravenosa; RM: risonanza magnetica. | |

## 14.4 Eventi cerebrovascolari acuti [49–59]

La vasculopatia cerebrale ischemica legata alla SCD è più frequente nelle prime due decadi di vita, mentre la vasculopatia cerebrale emorragica è più frequente nelle decadi successive e costituisce la manifestazione più grave e la complicanza più devastante della SCD. Le manifestazioni cliniche principali sono: (i) infarto cerebrale con ischemia (Ictus-Stroke) e attacchi ischemici transitori (TIA); (ii) emorragia intracranica (IH) e (iii) deterioramento delle funzioni cognitive relate ad infarti cerebrali silenti. La cefalea può rappresentare il sintomo d'esordio di una grave complicanza cerebrovascolare

Numerosi sono i fattori precipitanti l'infarto cerebrale o gli attacchi ischemici transitori, come ad esempio episodi di anemia acuta, reiterati episodi di VOCs o sepsi. Nei pazienti giovani-adulti l'emorragia intracranica è una delle cause principali di morte improvvisa la cui eziopatogenesi è principalmente riconducibile alla rottura di aneurisma cerebrale sub-aracnoideo o più raramente ad eventi emorragici intra-parenchimali o ventricolari come complicanze della malattia tipo Moyamoya.

La Tabella 13.2.6 la Flowchart I riepilogano il management di pazienti giovani-adulti affetti da SCD con manifestazioni neurologiche acute.

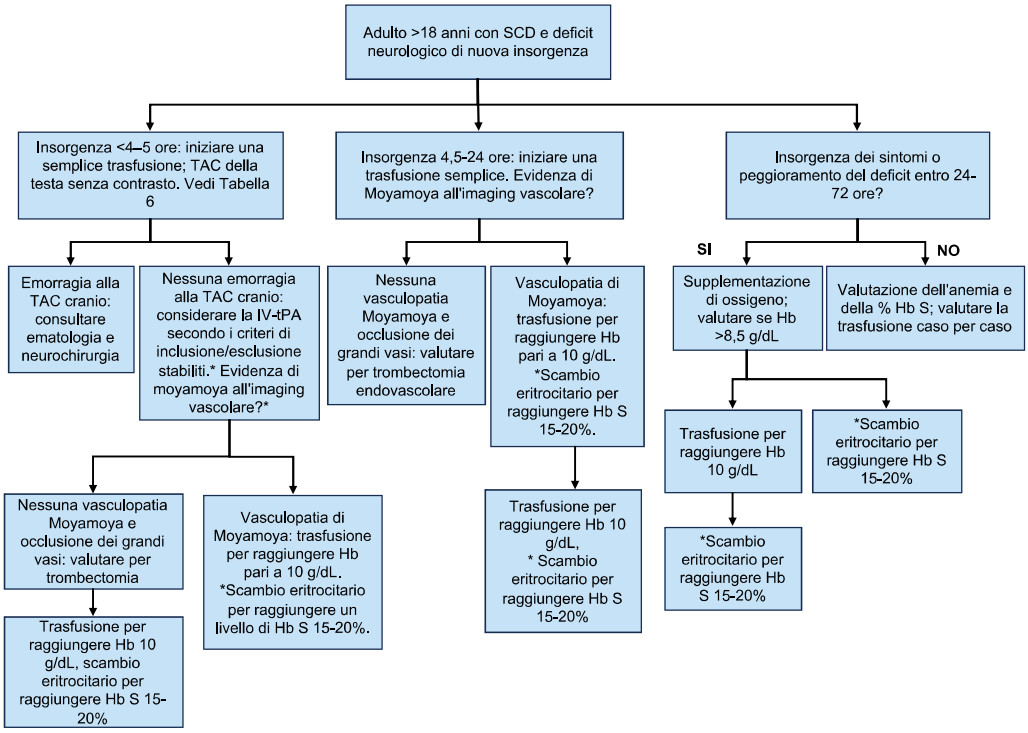
La Tabella 13.2.7 e la Flowchart II riepilogano il management di bambini affetti da SCD con manifestazioni neurologiche acute.

Tabella 13.2.6 - Management dei pazienti giovani/adulti affetti da SCD con manifestazioni cliniche neurologiche acute

| **MANAGEMENT DEI PAZIENTI GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA SCD CON MANIFESTAZIONI CLINICHE NEUROLOGICHE ACUTE** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON SCD | NOTE |
| FC, FR, PAO, SpaO2 (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC | Monitoraggio continuo se instabilità emodinamica; monitoraggio ogni 1-3 ore se stabilità clinica |
| Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, LDH), amilasi/lipasi, bilirubina totale e diretta, esami urine, emocultura se temperatura > 38°C | |
| TAC cranio senza contrasto o RM | Vedi Flowchart I<br>Se negativo, considera: ripetere TAC dopo 3 ore effettuare RM |
| TRATTAMENTO DELL'ICTUS IN PAZIENTI ADULTI CON SCD | NOTE |
| Vedi Flowchart I Terapia trasfusionale o scambio eritrocitario mandatoria | vedi *Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE SIMTI SIDEM* |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>VAS: Scala Analogica Visiva; HbS: emoglobina S; RM: risonanza magnetica; IV-tPA: Trombolisi con attivatore tissutale del plasminogeno per via endovenosa | |

**Flowchart I - Gestione dell'ictus ischemico acuto sospetto nei giovani/adulti con SCD.**

Modificato da *DeBaun MR et al., American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults, Blood Advances, 2020;4:1554–1588.*

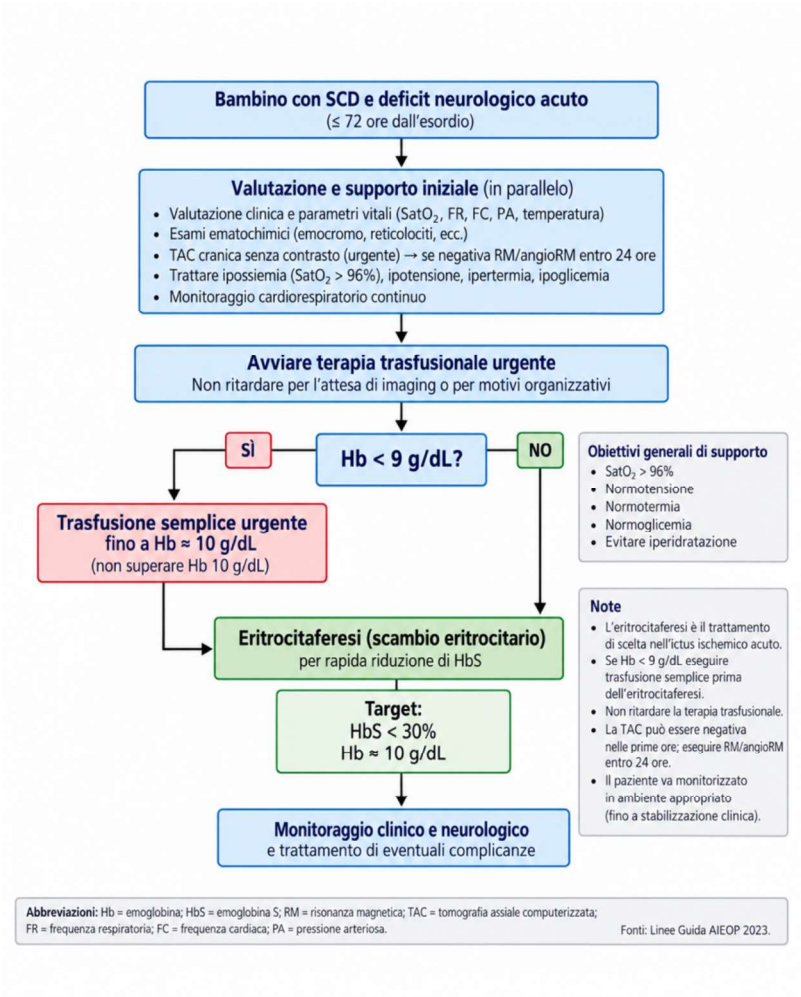


Nei bambini con SCD, l'insorgenza di cefalea acuta, deficit neurologici focali, crisi epilettiche, alterazione dello stato di coscienza o altri segni neurologici acuti deve far sospettare una complicanza cerebrovascolare (ictus ischemico, emorragia intracranica o TIA) e richiede un'immediata valutazione diagnostica e terapeutica

Tabella 13.2.7 - Bambini affetti da SCD con manifestazioni cliniche neurologiche acute e gestione

| **BAMBINI AFFETTI DA SCD CON MANIFESTAZIONI CLINICHE NEUROLOGICHE ACUTE E GESTIONE** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DI BAMBINI SCD DURANTE UN EVENTO CEREBROVASCOLARE ACUTO | NOTE |
| Emocromo completo, reticolociti, glicemia, creatinina, BUN, Ca, K, Na, Cl, bilirubina totale e frazionata, albumina, coagulazione, emocoltura se TC> 38°C.<br>Saturazione ossigeno (o emogasanalisi arteriosa) e frequenza respiratoria Temperatura Pressione arteriosa.<br>Tomografia assiale computerizzata (TAC) cranica senza contrasto RM/angioRM cerebrale senza contrasto (e angioRM cervicale se indicata) | TAC serve ad escludere emorragia o altre patologie cerebrali non ischemiche. La TAC può essere negativa nelle prime ore dall'evento ischemico.<br>Se negativa:<br>effettuare RM entro 24 ore utilizzando le sequenze DWI e ADC associando sempre angioRM senza contrasto. Valutare anche angioRM cervicale per escludere patologie dell'arteria carotide se sintomi evocativi. |
| Considerare monitoraggio cardiorespiratorio nelle prime 24 ore e fino a stabilizzazione clinica.<br>Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca Pressione arteriosa, Temperatura. | I parametri vitali vanno monitorizzati ogni 2 ore fino a miglioramento clinico.<br>Trattare l'ipertermia, l'ipotensione e l'ipossiemia (mantenere una SatO2 >96%) Mantenere la normoglicemia. |
| TRATTAMENTO DELL'ICTUS IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SCD | NOTE |
| Ictus ischemico acuto: indicato scambio eritrocitario per rapida riduzione di HbS; target HbS <30% e Hb ≈10 g/dL. Se Hb <9 g/dL → trasfusione semplice urgente, senza superare Hb 10 g/dL . | vedi *Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE SIMTI SIDEM, Linee guida per la gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica - AIEOP 2023.* |
| Infusione di liquidi: infondere liquidi per correggere eventuali perdite + il mantenimento calcolato come segue: bambini <10 Kg 100 ml/Kg/24 ore; bambini 11-20 Kg 1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg; bambini >20 Kg 1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg. | Evitare iperidratazione<br>In caso di stroke emorragico indicazione a scambio eritocitario manuale o trasfusione. |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>EEX: scambio eritrocitario; BUN: azoto ureico nel sangue; RM: risonanza magnetica; Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; Ht: ematocrito; iv: intravenosa. | |

**Flowchart II- Gestione dell'ictus ischemico acuto sospetto nei bambini con SCD.**
Modificato da *DeBaun MR et al., American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults, Blood Advances, 2020;4:1554–1588. Linee Guida AIEOP 2023*




## 14.5 Priapismo[60–65]

Il **priapismo** rappresenta una delle complicanze urologiche più gravi nei pazienti maschi affetti da **anemia falciforme (SCD).** Si tratta di un'erezione prolungata che si verifica più frequentemente nelle ore notturne. Nei pazienti maschi giovani-adulti affetti da SCD il priapismo è una grave complicanza.

Il priapismo può essere definito sulla base della durata in:

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

Il priapismo prolungato oltre le 4 ore se non trattato precocemente, può complicarsi con fibrosi del tessuto erettile e conseguente impotenza funzionale che si ripercuote sulla qualità di vita dei pazienti.

Negli adulti la terapia prevede:

- Idratazione (almeno 1500 mL di soluzione fisiologica).
- Analgesia (vedere Tabella relativa).

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 ci 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 h.

Tabella 13.5.1- Gestione clinica del priapismo in pazienti affetti da SCD

| **GESTIONE CLINICA DEL PRIAPISMO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCD** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON SCD CON PRIAPISMO | NOTE |
| FC, FR, PAO, $SpaO_2$ (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC | |
| Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), PT, PTT, Fibrinogeno, bilirubina totale e diretta, emocoltura se temperatura > 38°C | Contattare urologo |
| TRATTAMENTO DEL PRIAPISMO IN PAZIENTI GIOVANI-ADULTI CON SCD | NOTE |
| Infusione di soluzione fisiologica (1500 mL)<br>Se dura da più di 3 h: aspirazione peninea ed iniezione di etilefrina 10 mg nei corpi cavernosi<br>Scambi eritrocitari per ridurre rapidamente HbS (<30%) | Evitare iperidratazione<br>Monitorare la PAO Considerare:<br>Idrossiurea (HU) in caso di recidiva<br>Ricerca di desaturazioni durante il sonno (apnee) |
| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO | |
| Legenda<br>BUN:azotoureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi(ALT) e aspartato amino transferasi(AST);LDH:Lactate- dehydrogenasi; h: ore; HbS: emoglobina S; EV: intravenosa. | |

Di seguito il dettaglio del Protocollo di esecuzione dell'aspirazione/irrigazione dei corpi cavernosi in caso di priapismo in età pediatrica[12]

- Contattare l'urologo;
- Infiltrare sottocute 0,5 ml di lidocaina 1% nella superficie laterale del pene, poi più profondamente nella tunica albuginea;

- Utilizzare un ago 23 gauge per aspirare il sangue dai corpi cavernosi in una siringa da 10 ml attraverso un tre vie. Se possibile inviare il campione in laboratorio per la determinazione di pO2, pCO2, e pH;
- Diluire l'adrenalina nel seguente modo: 1 ml di adrenalina 1:1000 in 1000 ml di soluzione fisiologica, ottenendo una soluzione 1:1000.000;
- Irrigare i corpi cavernosi con una quantità fino a 10 ml di adrenalina diluita, mentre altro sangue viene aspirato con l'altra siringa, fino a detumescenza;
- Rimuovere l'ago e applicare una forte pressione per non più di 5 minuti al fine di evitare la formazione dell'ematoma;

Se necessario, ripetere cicli di aspirazione ed irrigazione ogni 5 minuti anche per un'ora, prima di dichiarare fallita la procedura.

Il pene può essere molto edematoso, ricordare che l'obiettivo finale della procedura è di eliminare la rigidità dell'organo e ridurre la tumefazione a meno del 50%.

### 14.6 Febbre in SCD[26,66,67]

La febbre nei pazienti affetti da SCD rappresenta una condizione clinica ad alto rischio, ogni ritardo nella somministrazione di antibiotico può aumentare drasticamente la mortalità; è quindi raccomandato iniziare antibiotico anche prima dell'esito degli esami microbiologici.

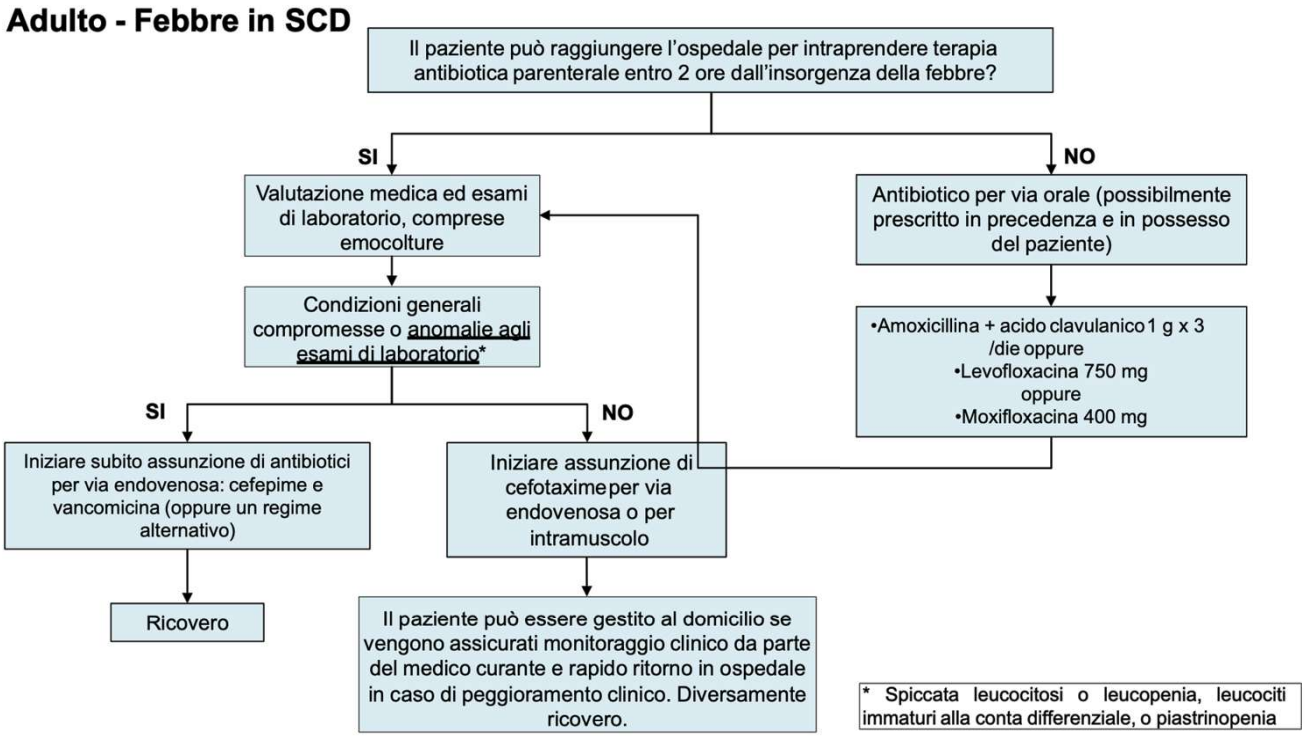
Negli adulti con SCD che presentano febbre, è fondamentale sapere se il paziente ha la possibilità di iniziare terapia antibiotica parenterale entro 2 ore dall'esordio febbrile anche prima dell'arrivo in PS.

Se condizioni generali compromesse o anomalie agli esami di laboratorio:

- Valutazione medica urgente
- Ricovero e inizio terapia antibiotica per via endovenosa (EV) cefepime o vancomicina o regime alternativo

Se condizioni generali stabili:

- Valutazione per possibile gestione domiciliare con terapia antibiotica orale ad ampio spettro (es. amoxicillina + acido clavulanico 1 g x 3, quindi 3 grammi /die g oppure levofloxacina 750 mg oppure moxifloxacina 400 mg/die)
- Sorveglianza clinica stretta con rivalutazione entro 24 ore



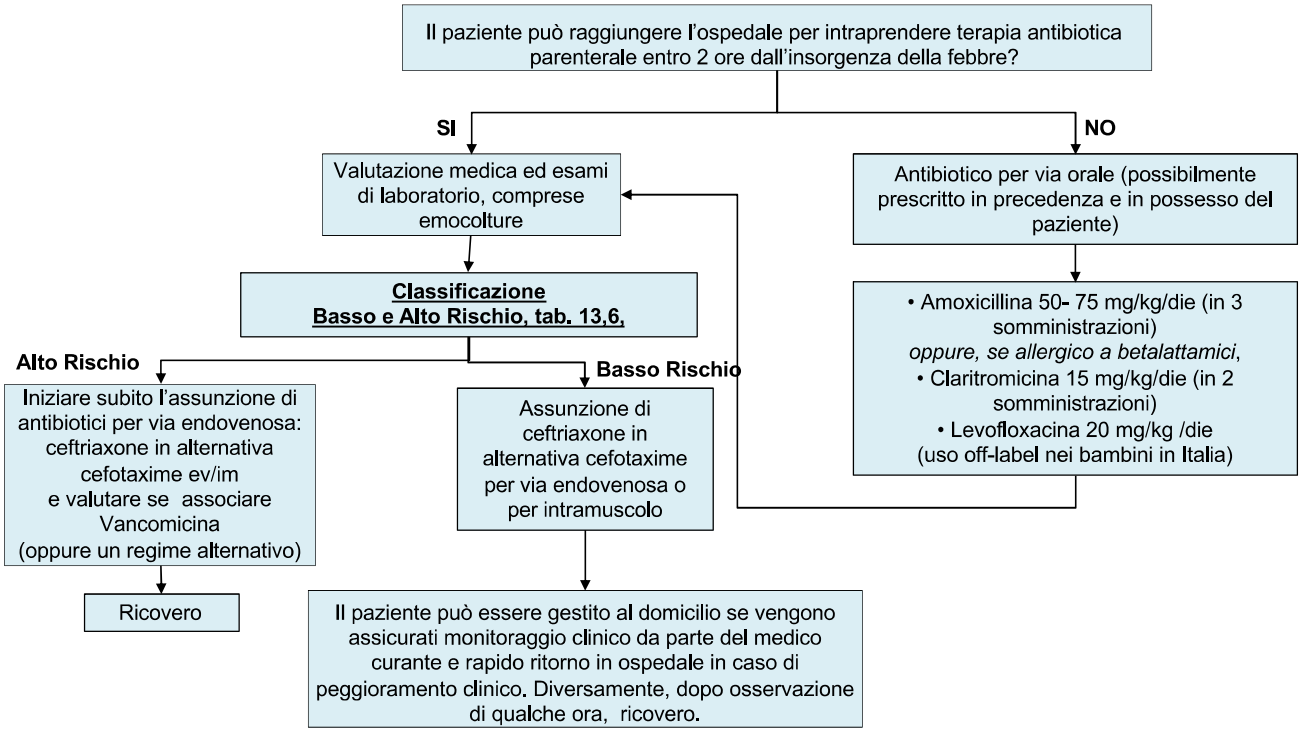

**Flowchart III - Adulto - Febbre in SCD**

Se bambino SCD con febbre, iniziare terapia con ceftriaxone EV e classificare il paziente: se alto rischio (Codice Rosso pediatrico) deve essere ricoverato; se basso rischio (Codice Arancione/Azzurro pediatrico) rimane in osservazione; se ACS vedi paragrafo dedicato.

Classificazione basso e alto rischio[26]:

Tabella 13.6.1 - Classificazione basso e alto rischio

| | Alto rischio (1 o più seguenti parametri) | Rischio standard (tutti i seguenti parametri) |
|---|---|---|
| Condizioni generali | Compromesse | Stabili |
| Temperatura | ≥ 40°C | ≥ 38.5°C e < 40°C |
| Tempo di refill | Aumentato | Normale |
| Stato di idratazione | Disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria | Normale |
| ACS | Si | No |
| Storia precedente di sepsi o infezione invasiva | Si | No |
| Allergia a penicillina e cefalosporine | Si | No |
| Pressione arteriosa | Ipotensione | Normale |
| Hb | < 5 g/dl | Riduzione ≤ 2 g/dl rispetto a basale |
| Globuli bianchi | ≥ 30000/mmc oppure <5000/mmc | Valore basale |
| Piastrine | < 100000/mmc | normali |




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

**Flowchart IV - Bambino - Febbre in SCD**

Una causa frequente di febbre e anemia acuta nei bambini con SCD, ma che può occorrere anche negli adulti, è la **crisi aplastica da Parvovirus B19.** In caso di febbre e anemizzazione acuta con reticolocitopenia, eseguire valutazione per Parvovirus B19 ed iniziare tempestivamente terapia trasfusionale se indicato

Tabella 13.6.2 - Gestione clinica dei bambini affetti da SCD con crisi aplastica da PARVOVIRUS

| **GESTIONE CLINICA DEI BAMBINI AFFETTI DA SCD CON CRISI APLASTICA DA PARVOVIRUS[16]** | |
|---|---|
| VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON SCD CON ANEMIZZAZIONE ACUTA E CRISI APLASTICA | NOTE |
| FC, FR, PAO, $SpaO_2$ (EGA arteriosa), VAS-dolore, TC | Eseguire valutazione dei reticolociti, soprattutto in pazienti con febbre.<br>Sierologia per Parvovirus B19, CMV, EBV |
| Emocromo completo con formula, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH), bilirubina totale, PT, PTT, Fibrinogeno, emocoltura se temperatura > 38°C | Considerare significativa una riduzione acuta dei livelli di Hb ≥ 2 g/dL rispetto ai valori usuali del paziente. |
| TRATTAMENTO DI ANEMIA APLASTICA | NOTE |
| Infusione di soluzione fisiologica<br>Trasfusione se necessaria<br>(Hb ≤ 5 g/dL oppure riduzione ≥ 2 g/dL rispetto valore basale): trasfondere complessivamente 5-8 ml/kg suddivisi in due aliquote a distanza di 12-24 ore (in 2-3 ore ciascuna) per minimizzare alterazioni di viscosità | Evitare iperidratazione<br>Hb-post trasfusionale, in acuto, non deve superare i 10 g/dl (Ht 30%). |

| Trattamento del dolore vedere TRIAGE CODICE ROSSO e CODICE ARANCIONE/AZZURRO |
|---|
| Legenda<br>BUN:azotoureico nel sangue; Alanina-aminotransferasi(ALT) e aspartato amino transferasi (AST);LDH: Lactate dehydrogenasi; Hb: emoglobina; EV: intravenosa |

## 14.7 Terapia Trasfusionale nella SCD – caratteristiche degli emocomponenti e delle procedure

Emocomponenti: concentrati eritrocitari leucodepleti, prelevati da non più di 14 giorni ( ideale in situazioni acute <7giorn) assegnati sulla base del gruppo AB0-Rh-Kell e degli antigeni minori(match livello 2)[30,68,69]. Nel paziente che ha sviluppato alloanticorpi irregolari è SEMPRE importante trasfondere emazie prive dell'antigene contro cui l'alloanticorpo è diretto.

a) Trasfusione semplice (vedi anche linee guida AIEOP e SITE)[30,68,69] è indicata su valutazione clinica di anemia ~~se~~ sintomatica o calo di -2 gr/dl dallo steady state e comunque in caso di Hb< 7g/dL (adulti) o Hb<5 gr/dL (bambini) ,in assenza di quadro immuno-ematologico suggestivo di sindrome iperemolitica; se Hb> 10-11 g/dL è consigliato lo scambio eritrocitario[70,71].

b) Procedura automatizzata di Scambio Eritrocitario (EEX) attuata per ottenere livelli di HbS<30%-50%, a seconda delle indicazioni-; da preferirsi alla trasfusione classica perché sostituisce 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[68]; richiedere la compatibilità di almeno 2-3 unità di concentrato eritrocitario nel bambino e almeno 3-6 unità nell'adulto.[68]

c) Scambio Eritrocitario manuale (MEEX) attuato mediante singolo accesso venoso. L'obiettivo consiste nella riduzione di HbS a 30-50% ottenibili in una o più procedure successive[28,71,72]. Le Linee Guida della Società Inglese di Ematologia e Trasfusionale[14] raccomandano che presso reparti di emergenza di Ospedali ai quali accedono pazienti SCD, il personale sia addestrato ad eseguire MEEX. Per il calcolo dei volumi da scambiare tramite scambio eritrocitario manuale è disponibile l'App "MEEXCalc" che prende come riferimento l'algoritmo riportato da Gianesin et al[15] ed è scaricabile gratuitamente dagli stores Android e IOS. La procedura consente di sostituire gli eritrociti patologici con globuli rossi normali, di ridurre la viscosità ematica, a fronte di minime variazioni pressorie e rimuove plasma contenente detriti cellulari e proteine plasmatiche di attivazione.

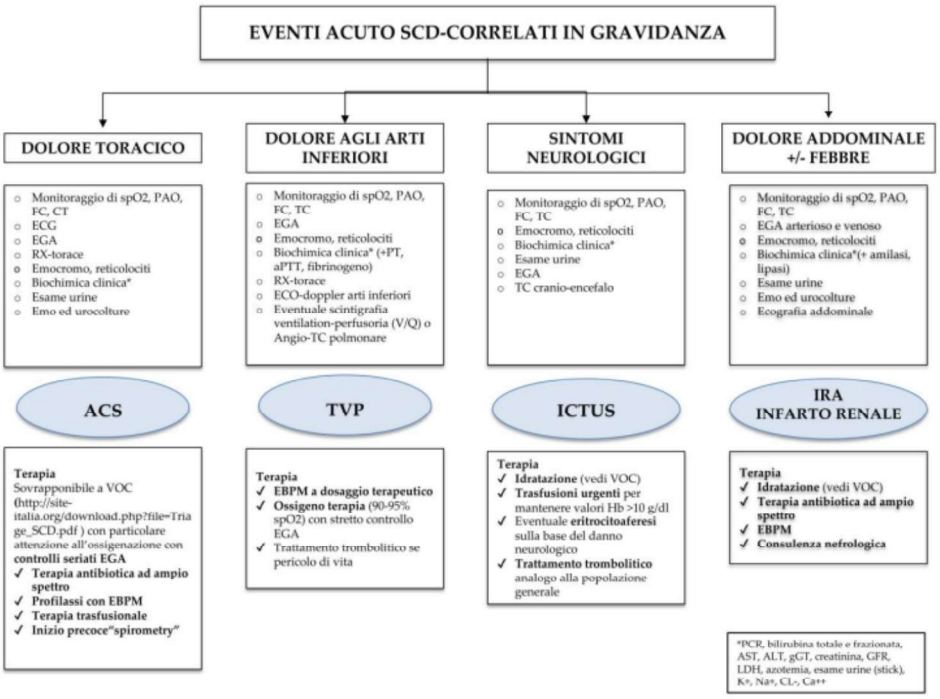
Le procedure a) e c) possono essere eseguite al letto del paziente dal medico di reparto. Al termine della procedura è necessaria rivalutazione clinica: PAO, FC, $SpaO_2$, VAS-dolore.

La procedura b) viene eseguita presso il Centro Trasfusionale. Al termine della procedura è necessaria rivalutazione clinica: PAO, FC, $SpaO_2$, VAS-dolore e programmare controlli ematochimici a 2-3 ore di distanza: emocromo, coagulazione, ionogramma, calcemia e controllo dei livelli di HbS post-procedura.

| Calcemia mg/dl | Calcium 1000 mg | Calcio gluconato ff in 100 cc di Soluzione Fisiologica* |
|---|---|---|
| > 8.5 | - | - |
| 8.0 – 8.5 | 2 (sera) 2 (mattina)** | 1 f* |
| < 8.0 | - | 2ff |
| * la velocità di somministrazione EV non deve superare i 50 mg al minuto<br>** 2 bustine la sera e 2 la mattina successiva oppure 1 f presso il DH | | |

## 14.8 Eventi acuti nella Donna con SCD in gravidanza

Si riporta quanto pubblicato nel documento Gravidanza ed Emoglobinopatie. Buone Pratiche SITE.[73]




*Flowchart IV.2 Donna con Anemia Falciforme: eventi acuti sickle-relati in gravidanza SpO2: saturazione periferica dell'ossigeno; BBP pressione arteriosa; CF: frequenza cardiaca; CT: temperature corporea; ECG: elettrocardiogramma; EGA: emogasanalisi arteriosa; ACS: sindrome polmonare acuta; VOC: crisi vasocclusiva; PT: tempo di protrombina; aPTT: tempo di protrombina parziale attivato; V/Q: ventilazione-perfusione; CT: tomografia computerizzata; VTE: tromboembolismo venoso; IRA: insufficienza renale acuta; CRP: proteina C reattiva; AST: aspartato transaminasi; ALT: alanina transaminasi; GGT: gamma glutamil transferasi; Ca 2+: calcio*

## 15. BIBLIOGRAFIA


1. Piel, F. B., Steinberg, M. H. & Rees, D. C. Sickle Cell Disease. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1561–1573 (2017).
2. Colombatti, R., Jastaniah, W., Makani, J. & Andemariam, B. Sickle cell disease. *Lancet* **407**, 1095–1111 (2026).
3. Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli eventi acuti nei pazienti affetti da Anemia Falciforme.
4. Brandow, A. M., Carroll, C. P., Creary, S., & others. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* **4**, 2656–2701 (2020).
5. Royal College of Emergency Medicine. Management of Acute Presentations of Sickle Cell Disease in the Emergency Department. (2024).
6. Mekontso Dessap, A. *et al.* Guidelines for the management of emergencies and critical illness in pediatric and adult patients with sickle cell disease. *Ann. Intensive Care* **15**, 74 (2025).
7. AIEOP Gruppo di Lavoro Patologie del Globulo Rosso. *Linee Guida per La Gestione Della Malattia Drepanocitica Pediatrica in Italia*. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) (2023).
8. *Indicazioni Metodologiche per La Stesura Di Raccomandazioni per Le Buone Pratiche Clinico Assistenziali GRADE*.
9. *Indicazioni Metodologiche per La Stesura Di Raccomandazioni per Le Buone Pratiche Clinico Assistenziali Consensus-Based*.
10. Gianesin B, Piel FB, Franceschi L, Forni GL, & Group IHNS. Incorporating national disease burden in GBD estimates of haemoglobinopathies in Italy. *Lancet Haematol* **(v**, (2025).
11. 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 2.
12. Casale, M. *et al. LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA*. (2018).
13. Forni, G. L., Vassanelli, A., De Franceschi, L., & others. Transfusion strategies in thalassemia and sickle cell disease SITE-SIMTI-SIdEM Good Practice. *Blood Transfus.* https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.1014 (2025) doi:10.2450/BloodTransfus.1014.

14. Davis, B. A. *et al.* Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br. J. Haematol.* **176**, 179–191 (2017).
15. Gianesin, B. *et al.* Manual erythroexchange in sickle cell disease: multicenter validation of a protocol predictive of volume to exchange and hemoglobin values. *Ann. Hematol.* **99**, 2047–2055 (2020).
16. The Assessment and Management of Acute Pain in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* **108**, 793–797 (2001).
17. Garra, G. *et al.* Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients. *Acad. Emerg. Med.* **17**, 50–54 (2010).
18. Crellin, D. J., Harrison, D., Santamaria, N., Huque, H. & Babl, F. E. The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *J. Pain* **19**, 862–872 (2018).
19. G.F.T. (Gruppo Formazione Triage). *Triage Infermieristico*. (2005).
20. Mandrile, G. *et al.* First and Second Level Haemoglobinopathies Diagnosis: Best Practices of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE). *J. Clin. Med.* **11**, 5426 (2022).
21. De Montalembert, M. *et al.* ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am. J. Hematol.* **86**, 72–5 (2011).
22. Daniels, S. E., Atkinson, H. C., Stanescu, I. & Frampton, C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clin. Ther.* **40**, 1765-1776.e5 (2018).
23. Rees, C. A. *et al.* Intranasal fentanyl and discharge from the emergency department among children with sickle cell disease and vaso-occlusive pain: A multicenter pediatric emergency medicine perspective. *Am. J. Hematol.* **98**, 620–627 (2023).
24. Zeng, Y., Zhang, Y., Wu, J., & others. Optimizing the Recovery of Pediatric Tonsillectomy: Application of Opioid-Free Anesthesia and Analgesia. *J. Perianesth. Nurs.* https://doi.org/10.1016/j.jopan.2024.11.013 (2025) doi:10.1016/j.jopan.2024.11.013.
25. Mion, G. & Himmelseher, S. Esketamine: Less Drowsiness, More Analgesia. *Anesth. Analg.* **139**, 78–91 (2024).
26. Wilimas, J. A. *et al.* A Randomized Study of Outpatient Treatment with Ceftriaxone for Selected Febrile Children with Sickle Cell Disease. *N. Engl. J. Med.* **329**, 472–476 (1993).

27. Paquin, H. *et al.* Evaluation of a clinical protocol using intranasal fentanyl for treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell patients in the emergency department. *Paediatr. Child Health* **25**, 293–299 (2020).
28. Rees, D. C., Williams, T. N. & Gladwin, M. T. Sickle-cell disease. *The Lancet* **376**, 2018–2031 (2010).
29. Talano, J.-A. M., Hillery, C. A., Gottschall, J. L., Baylerian, D. M. & Scott, J. P. Delayed Hemolytic Transfusion Reaction/Hyperhemolysis Syndrome in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics* **111**, e661–e665 (2003).
30. Yazdanbakhsh, K., Ware, R. E. & Noizat-Pirenne, F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* **120**, 528–537 (2012).
31. Davis, B. A. *et al.* Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br. J. Haematol.* **176**, 192–209 (2017).
32. Santoli, F. *et al.* Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur. Respir. J.* **12**, 1124–1129 (1998).
33. Bellet, P. S., Kalinyak, K. A., Shukla, R., Gelfand, M. J. & Rucknagel, D. L. Incentive Spirometry to Prevent Acute Pulmonary Complications in Sickle Cell Diseases. *N. Engl. J. Med.* **333**, 699–703 (1995).
34. Castro, O. SYSTEMIC FAT EMBOLISM AND PULMONARY HYPERTENSION IN SICKLE CELL DISEASE. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **10**, 1289–1303 (1996).
35. Castro, O. *et al.* The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* **84**, 643–9 (1994).
36. Powars, D., Weidman, J. A., Odom-Maryon, T., Niland, J. C. & Johnson, C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)* **67**, 66–76 (1988).
37. Quinn, C. T. & Buchanan, G. R. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J. Pediatr.* **135**, 416–422 (1999).
38. Vichinsky, E. *et al.* Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* **83**, 3107–12 (1994).
39. Vichinsky, E. P. *et al.* Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1855–1865 (2000).
40. Lottenberg, R. & Hassell, K. L. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology* **2005**, 58–65 (2005).

41. Godeau, B. *et al.* Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **153**, 1691–1696 (1996).
42. Ruhl, A. P. *et al.* Identifying Clinical and Research Priorities in Sickle Cell Lung Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **16**, e17–e32 (2019).
43. Munaretto, V. *et al.* Acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Data from a national AIEOP cohort identify priority areas of intervention in a hub-and-spoke system. *Br. J. Haematol.* **204**, 1061–1066 (2024).
44. Krauss, J. S., Freant, L. J. & Lee, J. R. Gastrointestinal pathology in sickle cell disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **28**, 19–23 (1998).
45. Akinola, N. O., Bolarinwa, R. A. & Faponle, A. F. The Import of Abdominal Pain in Adults with Sickle Cell Disorder. *West Afr. J. Med.* **28**, (2009).
46. Walker, T. M., Hambleton, I. R. & Serjeant, G. R. Gallstones in sickle cell disease: Observations from The Jamaican Cohort Study. *J. Pediatr.* **136**, 80–85 (2000).
47. Walker, T. M. & Serjeant, G. R. Biliary sludge in sickle cell disease. *J. Pediatr.* **129**, 443–445 (1996).
48. Ebert, E. C., Nagar, M. & Hagspiel, K. D. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Sickle Cell Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 483–489 (2010).
49. Schatz, J., Brown, R. T., Pascual, J. M., Hsu, L. & DeBaun, M. R. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* **56**, 1109–1111 (2001).
50. Nur, E. *et al.* Cerebrovascular reserve capacity is impaired in patients with sickle cell disease. *Blood* **114**, 3473–3478 (2009).
51. Ohene-Frempong, K. *et al.* Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* **91**, 288–94 (1998).
52. Adams, R. J. *et al.* Stroke in sickle cell disease. *J. Med. Assoc. Ga.* **75**, 271–4 (1986).
53. Adams, R. J. TCD in Sickle Cell Disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **18**, 331 (1996).
54. Adams, R. J. Big Strokes in Small Persons. *Arch. Neurol.* **64**, 1567 (2007).
55. Adams, R. J. *et al.* Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N. Engl. J. Med.* **339**, 5–11 (1998).

56. Balkaran, B. *et al.* Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J. Pediatr.* **120**, 360–366 (1992).

57. Williams, L. S., Garg, B. P., Cohen, M., Fleck, J. D. & Biller, J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* **49**, 1541–1545 (1997).

58. Kinney, T. R. *et al.* Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia: A Risk Factor Analysis. *PEDIATRICS* **103**, 640–645 (1999).

59. Bernaudin, F. *et al.* Multicenter Prospective Study of Children With Sickle Cell Disease: Radiographic and Psychometric Correlation. *J. Child Neurol.* **15**, 333–343 (2000).

60. Mantadakis, E., Cavender, J. D., Rogers, Z. R., Ewalt, D. H. & Buchanan, G. R. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **21**, 518–22 (1999).

61. Virag, R., Bachir, D., Floresco, J., Galacteros, F. & Dufour, B. [Ambulatory treatment and prevention of priapism using alpha-agonists. Apropos of 172 cases]. *Chir. Memoires Acad. Chir.* **121**, 648–52 (1997).

62. Walker, E. M. M. *et al.* Automated Erythrocytopheresis for Relief of Priapism in Sickle Cell Hemoglobinopathies. *J. Urol.* **130**, 912–916 (1983).

63. Dai, Y. *et al.* Adenosine Signaling, Priapism and Novel Therapies. *J. Sex. Med.* **6**, 292–301 (2009).

64. Okpala, I., Westerdale, N., Jegede, T. & Cheung, B. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br. J. Haematol.* **118**, 918–921 (2002).

65. Maples, B. L. & Hagemann, T. M. Treatment of priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **61**, 355–363 (2004).

66. Rubin, L. G. & Schaffner, W. Care of the Asplenic Patient. *N. Engl. J. Med.* **371**, 349–356 (2014).

67. EUCAST. Guidance Document on Cephalosporins for Staphylococcus aureus Infection. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Cephalosporins_for_Staphylococcus_aureus_Infections_20250224.pdf (2025).

68. Castro, O. *et al.* Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion (Paris)* **42**, 684–690 (2002).

69. LaSalle-Williams, M. *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): MINOR ANTIGEN MATCHING FOR SICKLE CELL DISEASE. *Transfusion (Paris)* **51**, 1732–1739 (2011).

70. Josephson, C. D., Su, L. L., Hillyer, K. L. & Hillyer, C. D. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus. Med. Rev.* **21**, 118–33 (2007).

71. Miller, S. T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* **117**, 5297–5305 (2011).

72. Laurie, G. A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Intern. Med. J.* **40**, 372–376 (2010).

73. Pinto, V. M. *et al.* Thalassemias and Sickle Cell Diseases in Pregnancy: SITE Good Practice. *J. Clin. Med.* **14**, 948 (2025).