



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
**FEDERICO II**

# **URGENZE IN EMATOLOGIA**

## cosa fare?

Scuola di Specializzazione in Pediatria

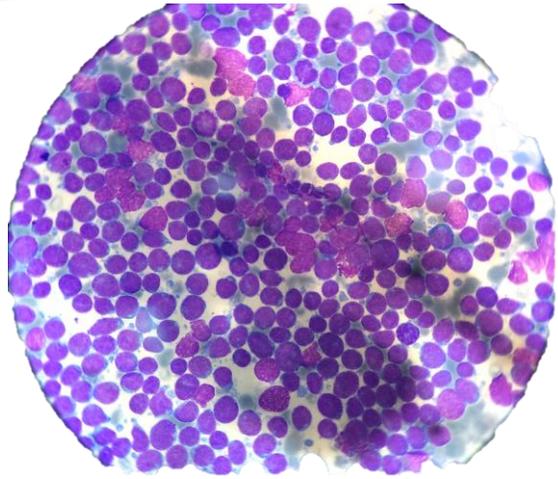
**TUTOR**

Dott. Giuseppe Menna

**AIF**

Dott.ssa Antonia De Matteo

# Possibili urgenze ematologiche in pediatria ospedaliera



Iperleucocitosi



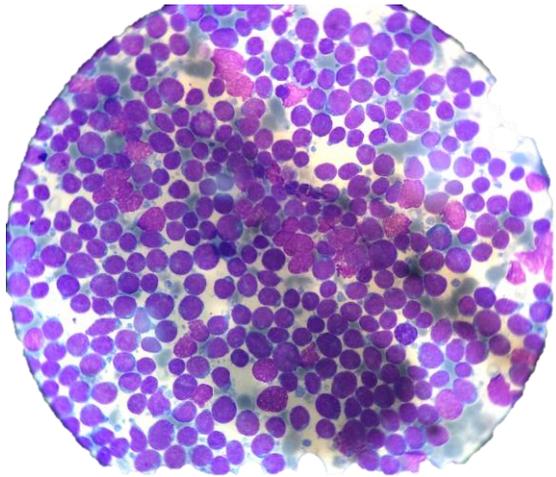
Trombosi

Anemia

Emergenze  
da masse  
tumoriali



# Possibili urgenze ematologiche in pediatria ospedaliera



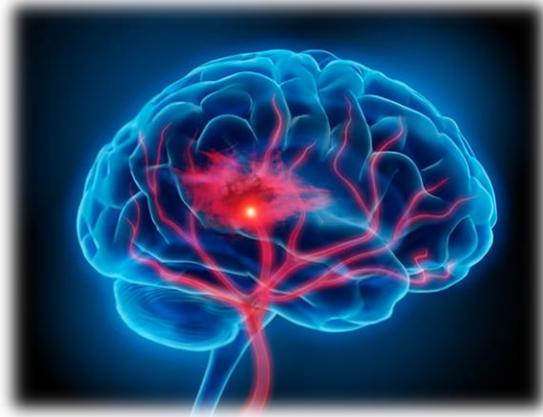
Iperleucocitosi

Leucostasi e  
sindrome da  
iperviscosità

Sindrome da  
lisi tumorale

Coagulazione  
intravascolare  
disseminata

# Possibili urgenze ematologiche in pediatria ospedaliera



Emorragia

Da deficit  
coagulativi

CID

Da deficit  
piastrinico

Difetto di  
funzione o  
di numero

Perdita

Acuta

Emolisi

Immunologica

Anemia

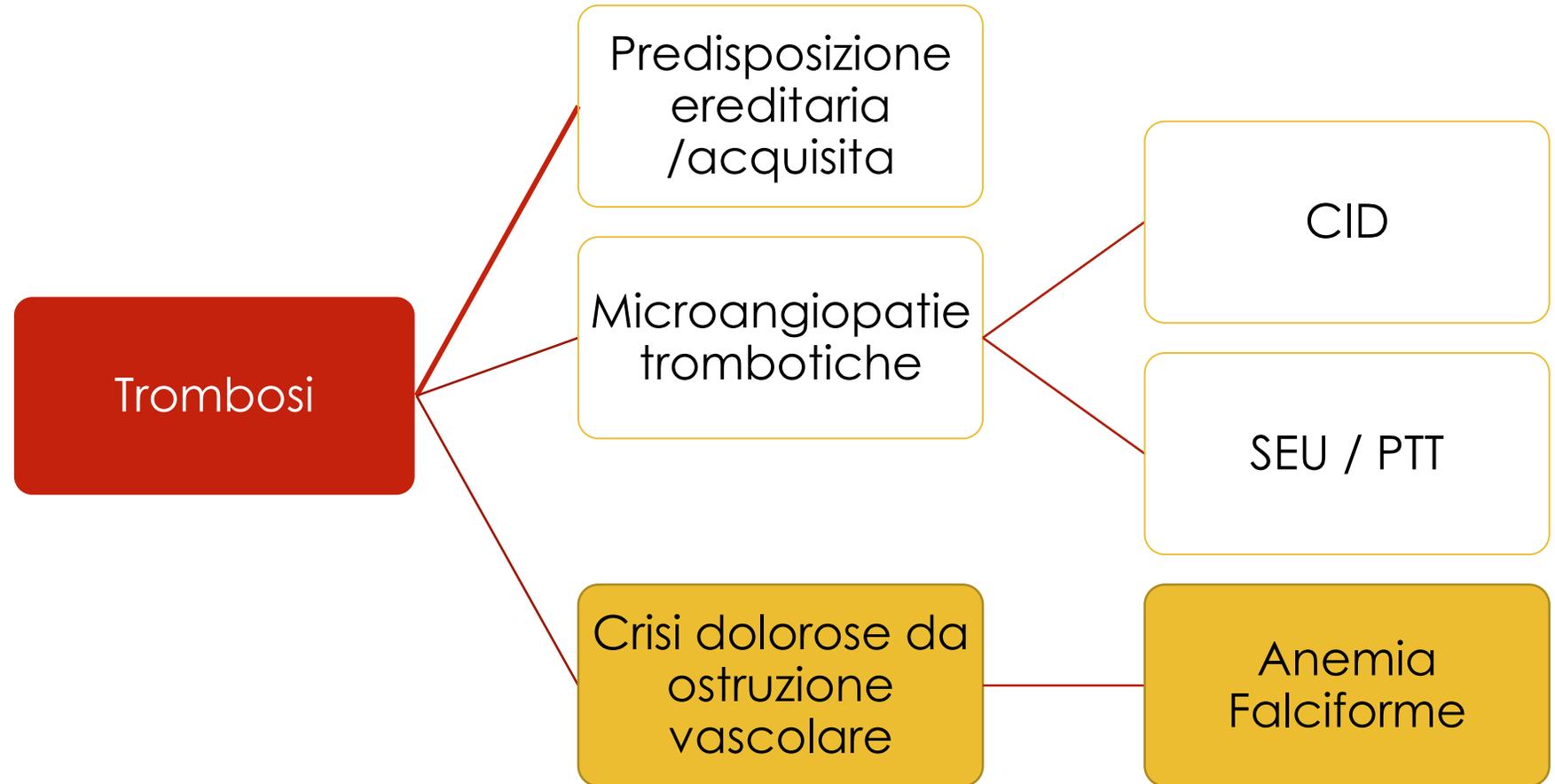
Cronica

Non è  
un'urgenza

Non immunologica



# Possibili urgenze ematologiche in pediatria ospedaliera



# IPERLEUCOCITOSI

Hyperleukocytosis is defined as a peripheral white blood cell (WBC) count exceeding 100,000/ mm<sup>3</sup>. It is typically related to hematological malignancies, particularly acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML). It is of prognostic importance as it is associated with an increased risk of early mortality [1].

Curr. Treat. Options in Oncol. (2016) 17: 7  
DOI 10.1007/s11864-015-0387-8

BLOOD, 21 MAY 2015 •  
VOLUME 125, NUMBER 21

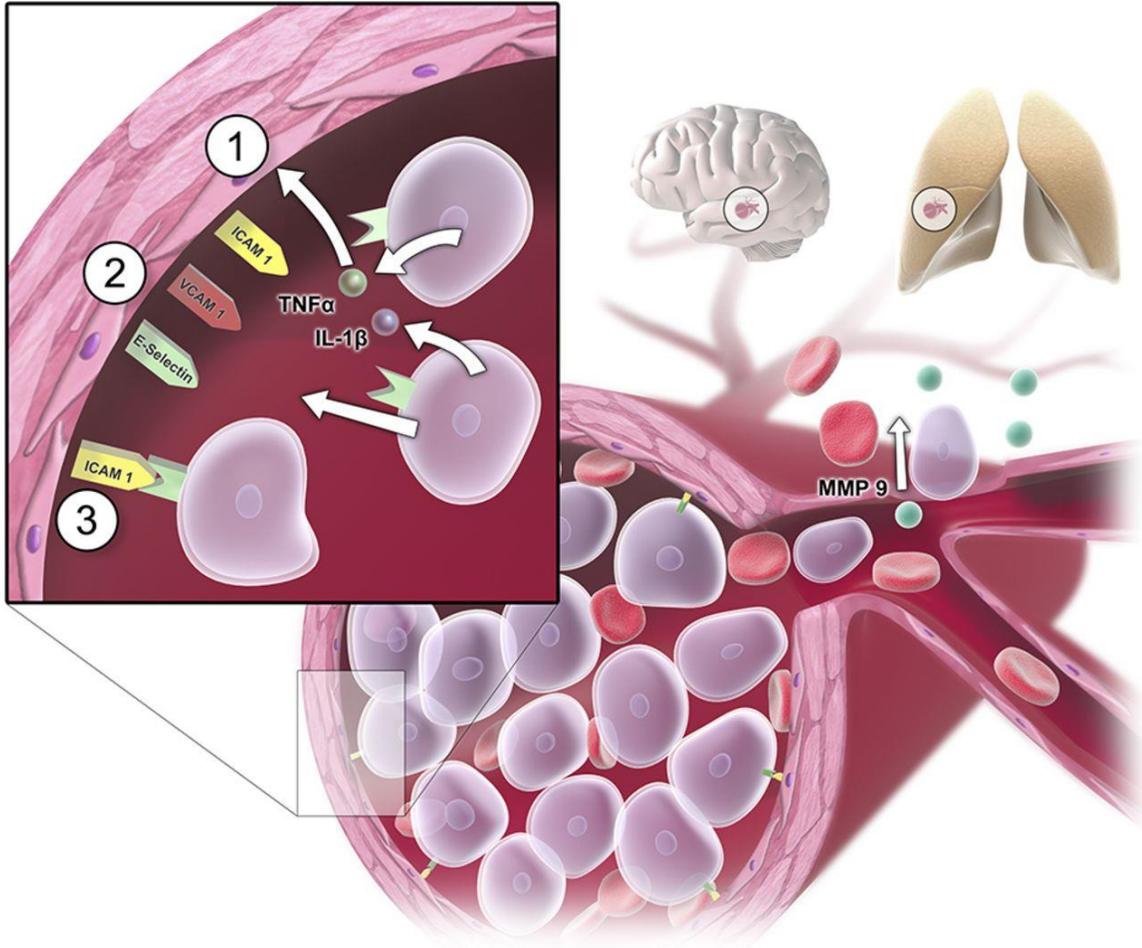
Two main pathogenetic factors are responsible for the development of HL: first, a rapid blast proliferation leading to a high leukemic tumor burden; second, disruption in normal hematopoietic cell adhesion leading to a reduced affinity to the bone marrow.<sup>17</sup> **The high number of leukocytes may cause 3 main complications: disseminated intravascular coagulation (DIC), tumor lysis syndrome (TLS), and leukostasis.**

# IUPERLEUCOCITOSI E LEUCOSTASI

## Meccanismo patogenetico controverso

- meccanismo reologico legato all'iperviscosità

- organospecificità citochine mediata dai blasti



# Manifestazioni cliniche della leucostasi

## Symptoms of leukostasis

Organ	Symptoms
Lung	Dyspnea, hypoxemia, diffuse alveolar hemorrhage, respiratory failure
Central nervous system	Confusion, somnolence, dizziness, headache, delirium, coma, focal neurologic deficits
Eye	Impaired vision, retinal hemorrhage
Ear	Tinnitus
Heart	Myocardial ischemia/infarction
Vascular system	Limb ischemia, renal vein thrombosis, priapism

### Diagnosi differenziale

Reazione leucemoide in corso di pertosse o infezione da *S.aureus*

NB di solito  $WBC < 100.000/mm^3$

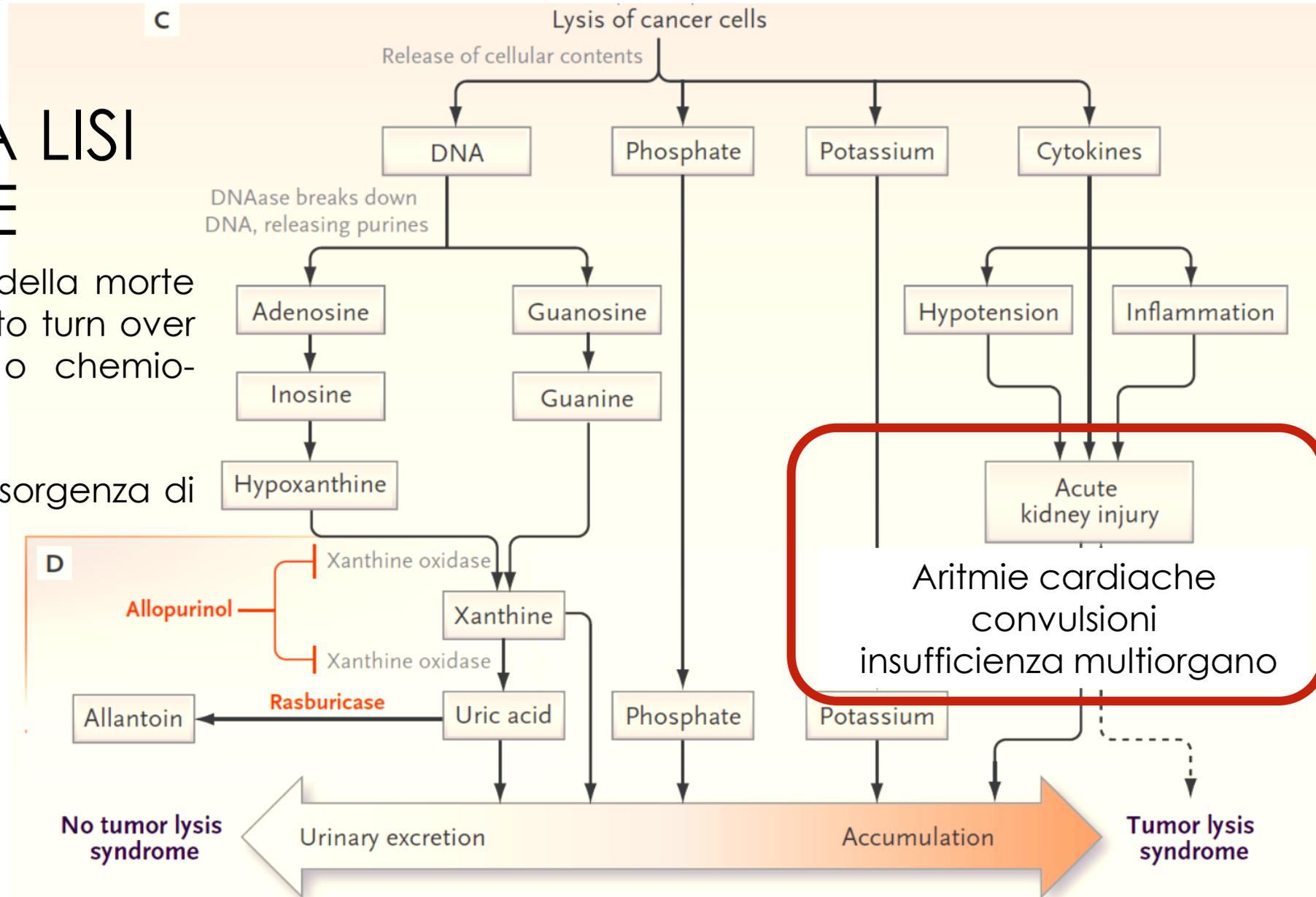
For patients presenting with 1 or more of these symptoms not attributable to preexisting or coexisting medical conditions, leukostasis is highly probable.<sup>39,40,60</sup>

# SINDROME DA LISI TUMORALE

Emergenza medica risultato della morte cellulare, spontanea (per l'alto turn over delle cellule neoplastiche) o chemio-indotta.

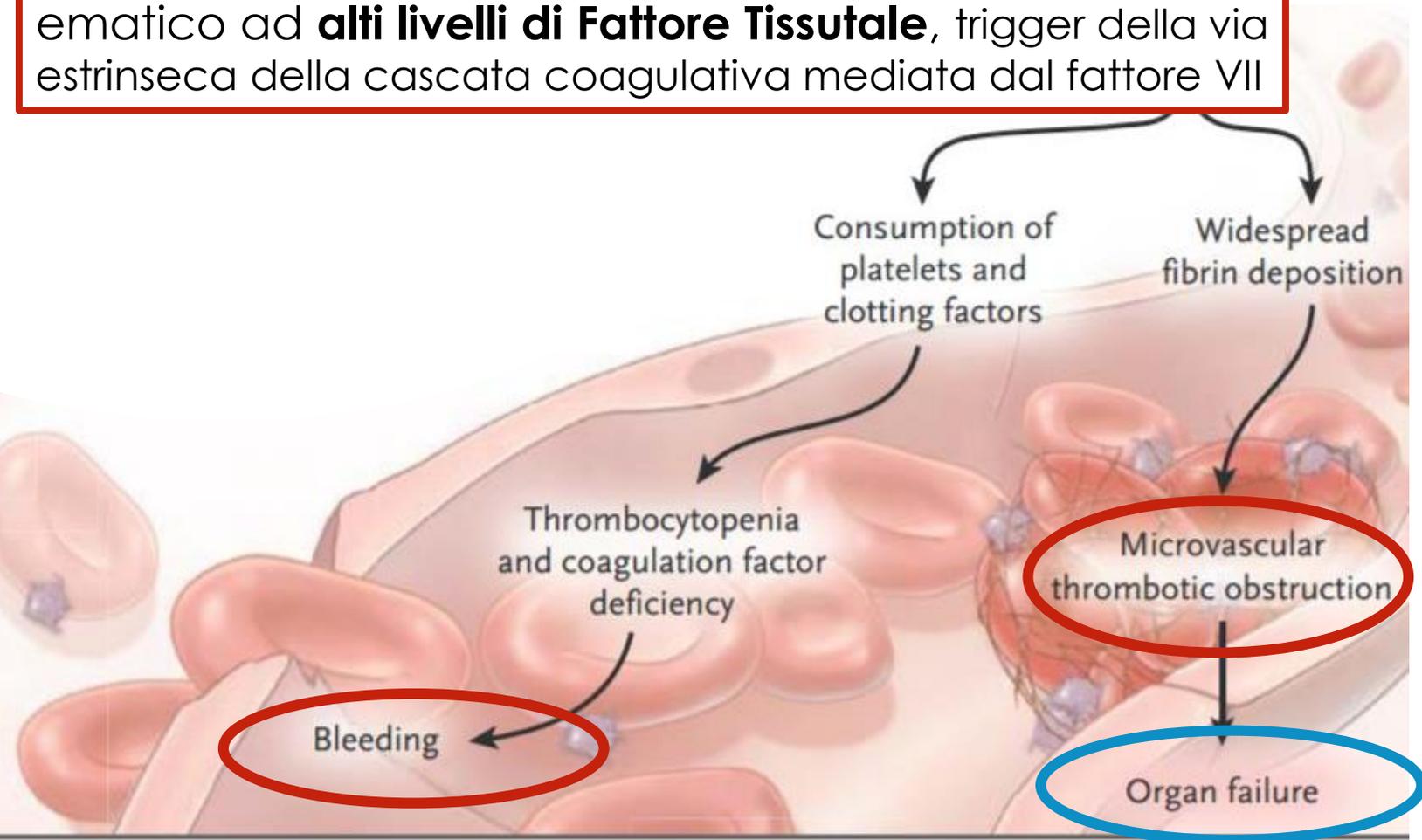
Caratterizzata dalla rapida insorgenza di

- **iperuricemia,**
- **Iperpotassiemia**
- **Iperfosfatemia**  
(con ipocalcemia secondaria)



# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID)

Coagulopatia causata **dall'elevato turnover delle cellule tumorali** che espone il circolo ematico ad **alti livelli di Fattore Tissutale**, trigger della via estrinseca della cascata coagulativa mediata dal fattore VII



Attivazione complesso FT-fattoreVII → trombina

Attivazione aggregazione piastrinica e fattori coagulativi

**Consumo degli anticoagulanti endogeni:** Antitrombina, Proteina C, Proteina S e downregolazione della trombomodulina e inibitore del fattore tissutale

**Aumentati livelli plasmatici dell'inibitore del plasminogeno tipo 1 (PAI-1)**

# International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Score

→ dati insufficienti sulla popolazione pediatrica

Step 1: Risk assessment	Does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?	If yes: proceed If no: do not use this algorithm
Step 2: Order global coagulation tests	PT, platelet count, fibrinogen, fibrin-related marker	
Step 3: Score the test results	<i>Platelet count</i>	
	>100×10 <sup>9</sup> /L	0
	<100×10 <sup>9</sup> /L	1
	<50×10 <sup>9</sup> /L	2
	<i>Elevated fibrin marker (eg, D-dimer, fibrin degradation products)</i>	
	No increase	0
	Moderate increase	1
	Strong increase	2
	<i>Prolonged PT</i>	
	<3 s	0
>3 s but <6 s	1	
>6 s	2	
Step 4: Calculate score	<i>Fibrinogen level</i>	
	>1 g/L	0
	<1 g/L	1
	≥5 compatible with overt DIC	Repeat score daily
	<5 suggestive for non-overt DIC	Repeat next 1–2 days

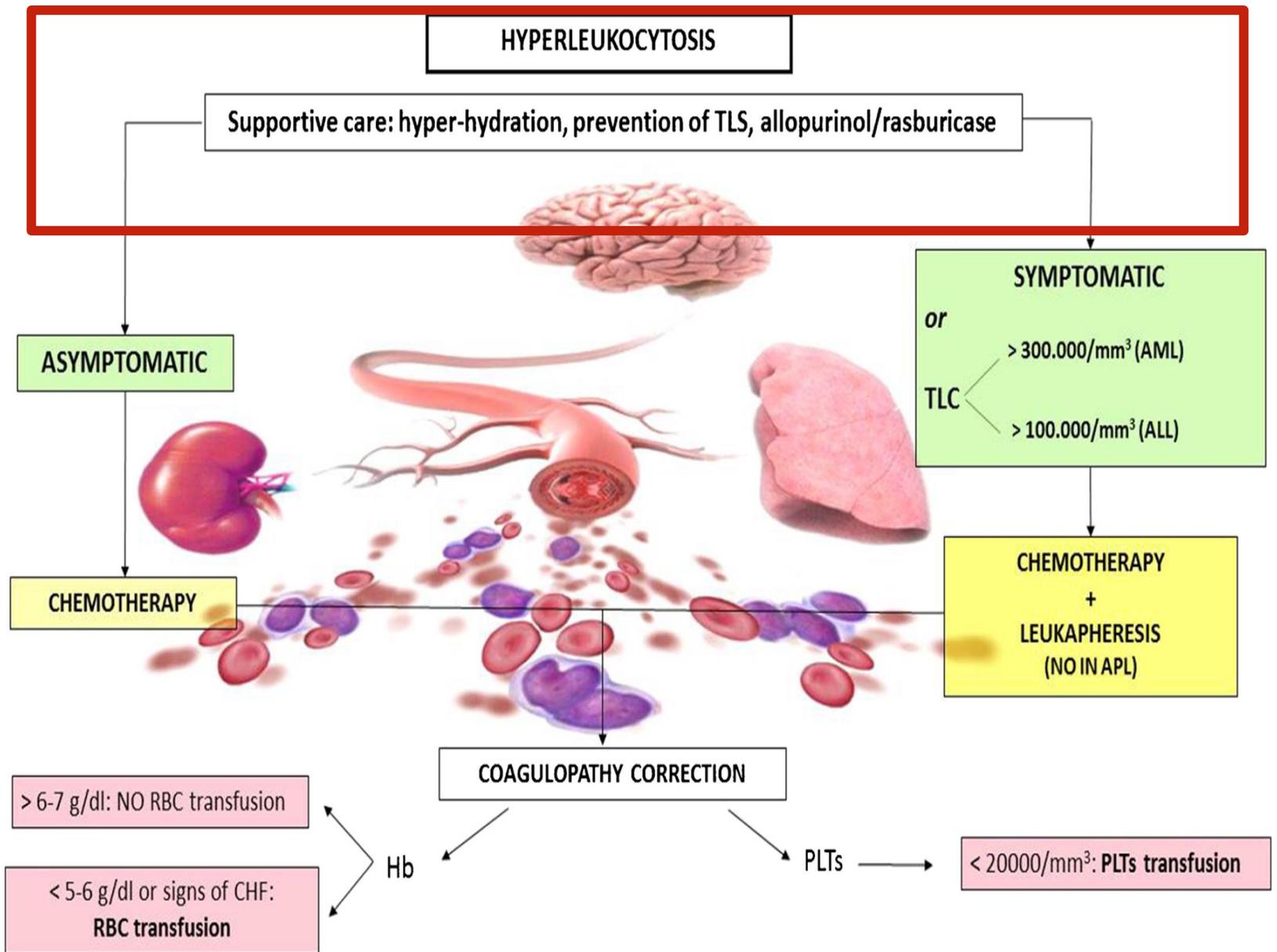


# MANAGEMENT IN URGENZA

- Iperidratazione
- Prevenzione della sindrome da lisi tumorale
- Prevenzione delle anomalie coagulative

Pediatria  
Ospedaliera

Pediatria  
Ematologica



**Fig. 1.** Therapeutic approach to acute hyperleukocytosis. *TLS* tumor lysis syndrome, *TLC* total leukocyte count, *AML* acute myeloid leukemia, *ALL* acute lymphoblastic leukemia, *APL* acute promyelocytic leukemia, *RBC* red blood cell, *Hb* hemoglobin, *PLTs* platelets, *CHF* congestive heart failure.

# IPERIDRATAZIONE

## Quanto infondere?

**2000-3000 ml/m<sup>2</sup>/die** (o 200 ml/kg/die per i pazienti con un peso sotto i 10 kg)

Mantenere una diuresi di almeno 4 ml/kg/h per i bambini più piccoli e 100 ml/m<sup>2</sup>/h per i più grandi (>10 kg)

## Cosa infondere?

**Soluzioni bilanciate o isotoniche**  
( es. Soluzione Fisiologica 0.9%)

## Quale velocità di infusione?

**Dipende** dalla conta leucocitaria, dal livello di Hb e da comorbidità cardiache.

- Non aggiungere mai potassio alla soluzione
- Monitoraggio della diuresi e del bilancio idrico
- Se Hb < 6 g/dl somministrare volume ridotto di liquidi
- I diuretici non sono indicati

# PREVENZIONE DELLA SINDROME DA LISI TUMORALE

## Iperidratazione

## Rasburicase

- Urato ossidasi ricombinante (Fasturtec™/Elitek™)
- **0.2 mg/kg/die in una dose ev in 30min per 3-5 giorni**

## Allopurinolo

- Inibitore competitivo della xantina ossidasi
- **10 mg/kg/die** per os in tre dosi per 3-8 giorni

## Gestione delle disionemie

Basso rischio di  
sindrome da lisi  
tumorale

L'alcalinizzazione delle urine con sodio bicarbonato non è più raccomandata perché non aumenta la solubilità dei metaboliti dell'acido urico e può favorire la precipitazione di fosfato di calcio a livello dei tubuli renali.

Furosemide 1-2 mg/kg ev se contrazione della diuresi



## CONTROINDICAZIONI ALL'USO



- Pregresse reazioni allergiche
- Deficit G6PD

# LEUCOAFERESI

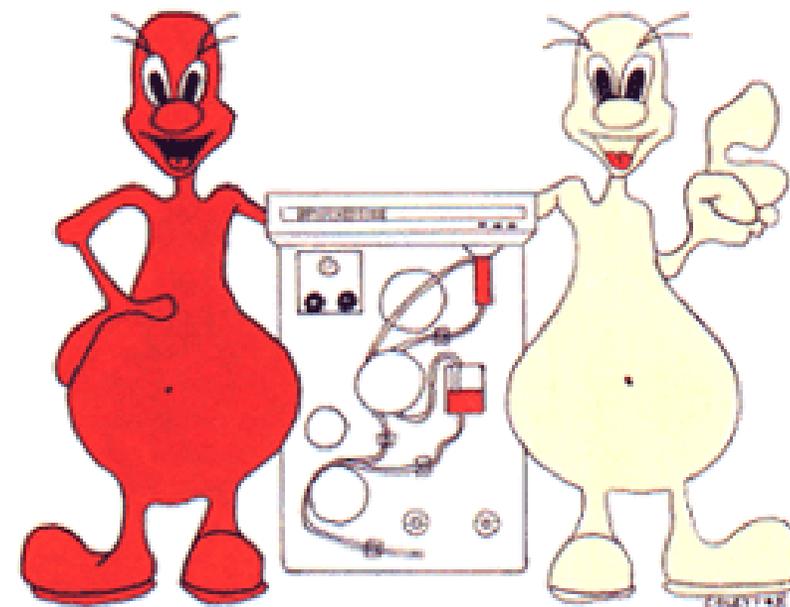
*Frequency of early adverse events secondary to hyperleukocytosis was not improved by the use of leukapheresis in ALL.*

*→ Role to decrease early death rates in AML*

Pediatr Blood Cancer 2016;63:1546–1551

**The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**

Rosa Nguyen, MD,<sup>1</sup> Sima Jeha, MD,<sup>1</sup> Yinmei Zhou, MS,<sup>2</sup> Xueyuan Cao, PhD,<sup>2</sup> Cheng Cheng, PhD,<sup>2</sup>  
Deepa Bhojwani, MD,<sup>3</sup> Patrick Campbell, MD, PhD,<sup>1</sup> Scott C. Howard, MD,<sup>4</sup> Jeffrey Rubnitz, MD, PhD,<sup>1</sup>  
Raul C. Ribeiro, MD,<sup>1</sup> John T. Sandlund, MD,<sup>1</sup> Tanja Gruber, MD, PhD,<sup>1</sup> Hiroto Inaba, MD PhD,<sup>1</sup> Ching-Hon Pui, MD,<sup>1</sup>  
and Monika L. Metzger, MD, MS<sup>1\*</sup>



**Radioterapia  
craniale  
d'emergenza:  
quale ruolo?**

# PREVENZIONE DELLE ANOMALIE COAGULATIVE



## Trasfusione di Piastrine

- **PLT < 20000/mmc** senza manifestazioni SNC e non in terapia anticoagulante
- **Sanguinamento attivo** viscerale o delle mucose
- Mantenere PLT **> 50000/mmc** nei pazienti in terapia anticoagulante

Non aumenta il rischio di leucostasi ma previene emorragie cerebrali

### FORMULE

Unità da trasfondere =  
**(1 unità di PLT da pool ogni 10 kg) +1**  
(es. 10 Kg = 2 unità)

NB. 1 aferesi piastrinica = 6-8 unità PLT da pool

# Trasfusione di Emazie Concentrate

- **Alto impatto sulla viscosità ematica**
  - Indicata in caso di condizioni cliniche critiche in paziente con severa anemia ed emorragie
- 
- Velocità di infusione molto lenta o durante la leucoaferesi
  - Non raggiungere **mai Hb >10 mg/dl**



# GESTIONE CID

Management delle  
condizioni cliniche alla  
base della CID

Ruolo  
controverso  
in pediatria

- Fibrinogeno
- AT III
- Proteina C attivata ricombinante
- Trombomodulina umana solubile ricombinante
- Fattore VII a ricombinante

Trasfusione  
di piastrine

- Indicata in pazienti con emorragie o ad alto rischio di sanguinamento (PLT < 20000-30000/mmc)

Anticoagulanti

- Infusione continua di eparina non frazionata nei pazienti con trombosi
- Eparina come profilassi nei pazienti senza emorragia

Plasma  
fresco  
congelato

- Indicato nei pazienti sanguinanti
- aPTT > 1,5 volte il limite superiore del valore normale
- **15-20 ml/Kg oppure 10 ml/kg ogni 8 ore**

Regolare  
sorveglianza  
clinica e  
laboratoristica

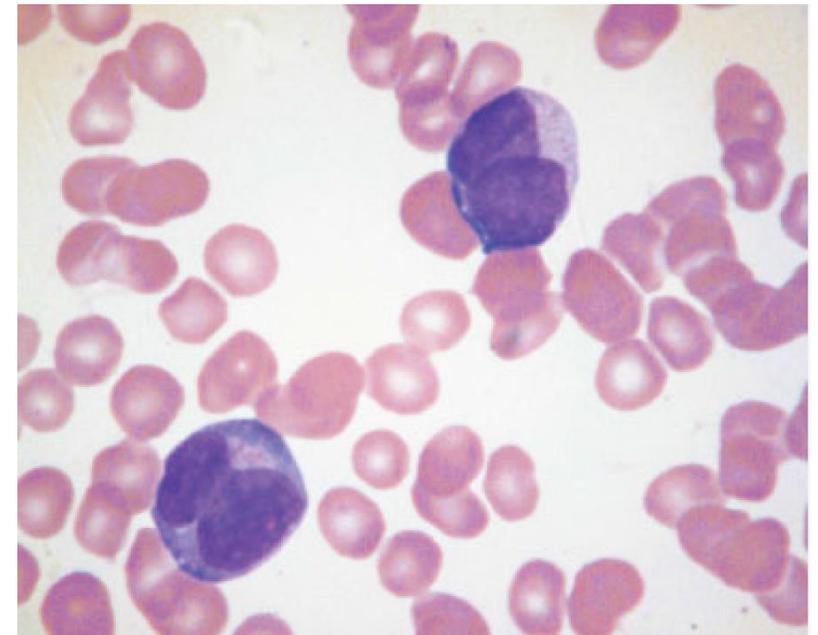
# UN CASO PARTICOLARE DI CID

Nella leucemia promielocitica acuta (APL) il più importante atto terapeutico della CID è l'induzione della differenziazione dei blasti mieloidi con **acido trans-retinoico (ATRA)**

IN UN PAZIENTE CON CID  
(indipendentemente  
dall'iperleucocitosi)



Striscio  
periferico



BLOOD, 21 MAY 2015 •

VOLUME 125, NUMBER 21

**Riccardo,**  
11 anni 11 mesi  
  
Kg 40  
Cm 150



Anemia

Piastrinopenia

Iperleucocitosi

PT	19 sec	
INR	<b>1.65</b>	0.8-1,2
aPTT	27.9 sec	
D-dimero	199 ng/ml	<250
AT III	63 %	80-120
Fibrinogeno	247 mg/dL	150-400

RBC 2.04 - [10<sup>6</sup>/uL]  
HGB 6.1 - [g/dL]  
HCT 18.8 - [%]  
MCV 92.2 + [fL]  
MCH 29.9 [pg]  
MCHC 32.4 [g/dL]  
RDW-SD 54.6 + [fL]  
RDW-CV 20.8 + [%]

PLT 49 - [10<sup>3</sup>/uL]  
MPV 8.4 [fL]  
P-LCR 13.9 [%]  
PDW 7.3 - [fL]  
PCT 0.04 - [%]

WBC 361.81 + [10<sup>3</sup>/uL]  
NEUT --- [%]  
LYMPH --- [%]  
MONO --- [%]  
EOSI 0.0 \* [%]  
BASO --- [%]  
NEUT --- [10<sup>3</sup>/uL]  
LYMPH --- [10<sup>3</sup>/uL]  
MONO --- [10<sup>3</sup>/uL]  
EOSI 0.12 \* [10<sup>3</sup>/uL]  
BASO --- [10<sup>3</sup>/uL]

IG% --- [%]  
IG# --- [10<sup>3</sup>/uL]  
NRBC [10<sup>3</sup>/uL]  
NRBC [100WBC]

RET 1.02 [%] (m.f.0.7-2.8)  
RET 0.0208 - [10<sup>6</sup>/uL] (m.f.0.037-0.106)  
IRF 21.0 + [%] (m.f.7.3-30.3)  
LFR 79.0 - [%] (m.f.0-92)  
MFR 16.7 + [%] (m.f.0-20)  
HFR 4.3 + [%] (m.f.0-4)

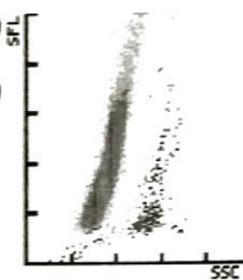
Valori Normali

(m.3.96-5.03 f.3.90-4.96)  
(m.10.7-13.4 f.10.6-13.2)  
(m.32.2-39.8 f.32.4-39.5)  
(m.f.74.4-87.6)  
(m.f.24.8-29.5)  
(m.f.31.8-34.9)  
(m.f.35.1-41.8)  
(m.f.12.2-14.4)

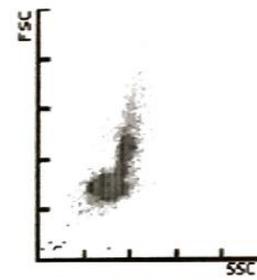
(m.f.199-369)  
(m.f.9.2-11.4)  
(m.f.15-40)  
(m.f.9-17)  
(m.f.0.19-0.38)

(m.f.4.27-11.40)  
(m.f.39.5-76.9)  
(m.f.13.1-45.2)  
(m.f.3.3-13.4)  
(m.f.0-4.8)  
(m.f.0-1.0)  
(m.f.2.0-7.8)  
(m.f.0.8-3.4)  
(m.f.0.3-0.9)  
(m.f.0-0.3)  
(m.f.0-0.2)

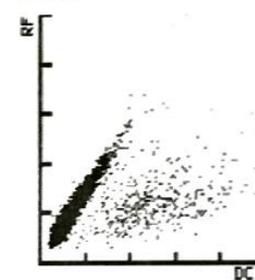
DIFF



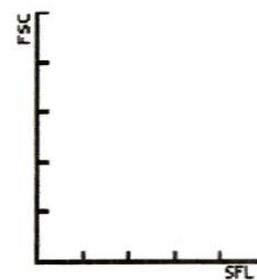
WBC/BASO



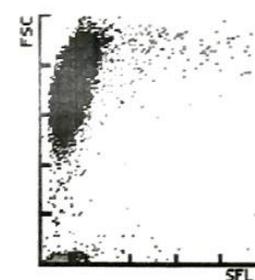
IMI



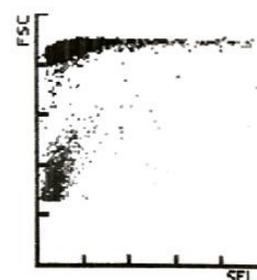
NRBC



RET



PLT-O



RBC



PLT



# Cosa avreste fatto con Riccardo?

1. Chiamare l'ematologo di riferimento
  2. Trasfondere emazie concentrate
  3. Iperidratare il piccolo in attesa di trasferimento in un reparto di Ematologia, somministrare Rasburicase ev
-

**Riccardo,**  
11 anni 11 mesi

Kg 40  
Cm 150



$$SC = \sqrt{\frac{\text{Peso (kg)} \times \text{Altezza (cm)}}{3600}} = 1.29$$

2000-3000 ml/m<sup>2</sup>/die di soluzione fisiologica

**Soluzione fisiologica 3000 ml** nelle 24 ore  
(circa 2300 ml/m<sup>2</sup>/die)

**Fasturtec 8 mg ev** in 30 min (0.2mg/kg/die)

RBC	2.04 -	[10 <sup>6</sup> /uL]
HGB	6.1 -	[g/dL]
HCT	18.8 -	[%]
MCV	92.2 +	[fL]
MCH	29.9	[pg]
MCHC	32.4	[g/dL]
RDW-SD	54.6 +	[fL]
RDW-CV	20.8 +	[%]

PLT	49 -	[10 <sup>3</sup> /uL]
MPV	8.4	[fL]
P-LCR	13.9	[%]
PDW	7.3 -	[fL]
PCT	0.04 -	[%]

WBC	361.81 +	[10 <sup>3</sup> /uL]
NEUT	---	[%]
LYMPH	---	[%]
MONO	---	[%]
EOSI	0.0 *	[%]
BASO	---	[%]
NEUT	---	[10 <sup>3</sup> /uL]
LYMPH	---	[10 <sup>3</sup> /uL]
MONO	---	[10 <sup>3</sup> /uL]
EOSI	0.12 *	[10 <sup>3</sup> /uL]
BASO	---	[10 <sup>3</sup> /uL]

IG%	---	[%]
IG#	---	[10 <sup>3</sup> /uL]
NRBC	---	[10 <sup>3</sup> /uL]
NRBC	---	[10 <sup>3</sup> /uL]

**NON TRASFONDERE  
EMAZIE CONCENTRATE**

Valori Normali

DIFF

WBC/BASO

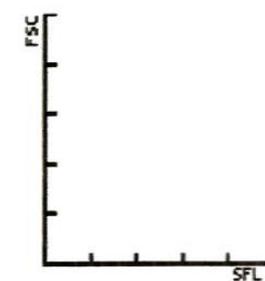
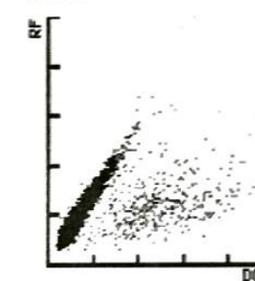
(m.f.35.1-41.8)  
(m.f.12.2-14.4)



(m.f.199-369)  
(m.f.9.2-11.4)  
(m.f.15-40)  
(m.f.9-17)  
(m.f.0.19-0.38)

IMI

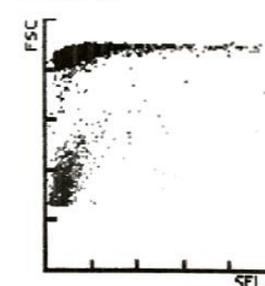
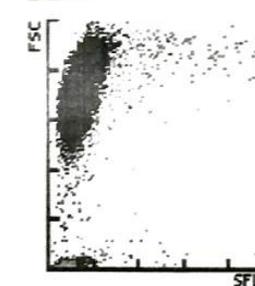
NRBC



(m.f.4.27-11.40)  
(m.f.39.5-76.9)  
(m.f.13.1-45.2)  
(m.f.3.3-13.4)  
(m.f.0-4.8)  
(m.f.0-1.0)  
(m.f.2.0-7.8)  
(m.f.0.8-3.4)  
(m.f.0.3-0.9)  
(m.f.0-0.3)  
(m.f.0-0.2)

RET

PLT-O



(m.f.0.7-2.8)  
(m.f.0.037-0.106)  
(m.f.7.3-30.3)  
(m.f.0-92)  
(m.f.0-20)  
(m.f.0-4)

RBC

PLT



Data	24/05/2014	25/05/2014
Leucociti x 10 <sup>3</sup> /μL	8.2	5.68
Eritrociti x10 <sup>6</sup> /μL	2.33	2.52
Emoglobina g/dL	<b>7.5</b>	9
Ematocrito %		24.1
MCV fl		91.3
Piastrine x10 <sup>3</sup> μL	<b>5</b>	12
Neutrofili x 10 <sup>3</sup> /μL	4.5	0.04
Linfociti x 10 <sup>3</sup> /μL	3.6	1.79
Monociti x 10 <sup>3</sup> /μL		2.45
PT (attività) %	40.9	61
APTT sec	34.9	28.7
Fibrinogeno mg/dl	<b>133</b>	69
AT III (%)	83	98.6
D-Dimero (ng/ml)	<b>984</b>	5974

## Giorgia

Età cronologica 10 anni, 4 mesi

Peso 47 kg

Altezza 135 cm

SC 1,35 m<sup>2</sup>

Aspetto sofferente

Ecchimosi diffuse

Anemia  
Piastrinopenia

Coagulopatia

Data	24/05/2014	25/05/2014
Leucociti x 10 <sup>3</sup> /μL	8.2	5.68
Eritrociti x10 <sup>6</sup> /μL	2.33	2.52
Emoglobina g/dL	<b>7.5</b>	<b>9</b>
Ematocrito %		24.1
MCV fl		91.3
Piastrine x10 <sup>3</sup> μL	<b>5</b>	<b>12</b>
Neutrofili x 10 <sup>3</sup> /μL	4.5	0.04
Linfociti x 10 <sup>3</sup> /μL	3.6	1.79
Monociti x 10 <sup>3</sup> /μL		3.45
PT (attività) %	40.9	61
APTT sec	34.9	28.7
Fibrinogeno mg/dl	<b>133</b>	<b>69</b>
AT III (%)	83	98.6
D-Dimero (ng/ml)	<b>984</b>	<b>5974</b>

## Il giorno dopo?

Anemia  
Piastrinopenia

Coagulopatia

Quale ipotesi diagnostica?



## ESAME MORFOLOGICO E CITOIMMUNOLOGICO DEL SANGUE PERIFERICO

MICROSCOPIA OTTICA.

Presenza di blasti mieloidi (promielociti atipici). Circa 40%

CITOMETRIA A FLUSSO.

Blasti 44% (CD45dim, CD33. CD34 e HLA DR negativi)

**LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA**

# Luigi

Età cronologica 9 anni

Peso 47 kg

Altezza 127 cm

SC 1,28 m<sup>2</sup>

**Note anamnestiche:** Nato a 32 wks da gravidanza bigemellare (FIVET), RPSM di grado lieve

Giunge nel PS pediatrico del Presidio Ospedaliero locale per importanti ecchimosi diffuse ( occhio destro, bocca, torace)



WBC **236200** /  $\mu$ l  
N 225000  
L 6400  
M 4100  
Hb 9.1 g/dl  
PLT **9000** /  $\mu$ l

2400ml/24h

Stato soporoso  
Pupille  
isocoriche,  
miosiche  
**Sanguinamento  
cavo orale**

PLT Fasturtec

TC cranio  
urgente :  
**emorragia  
cerebrale**

Mannitolo Decadron

FC 180  
bpm  
**Sat O2 80%**

**Sat O2 60%**  
Asistolia  
**RCP**

00:57

04:02

08:30

09:18

10:00

11:00

11:45

12:30

WBC **237350** /  $\mu$ l  
N -  
L -  
M -  
Hb 9.2 g/dl  
PLT **23000** /  $\mu$ l

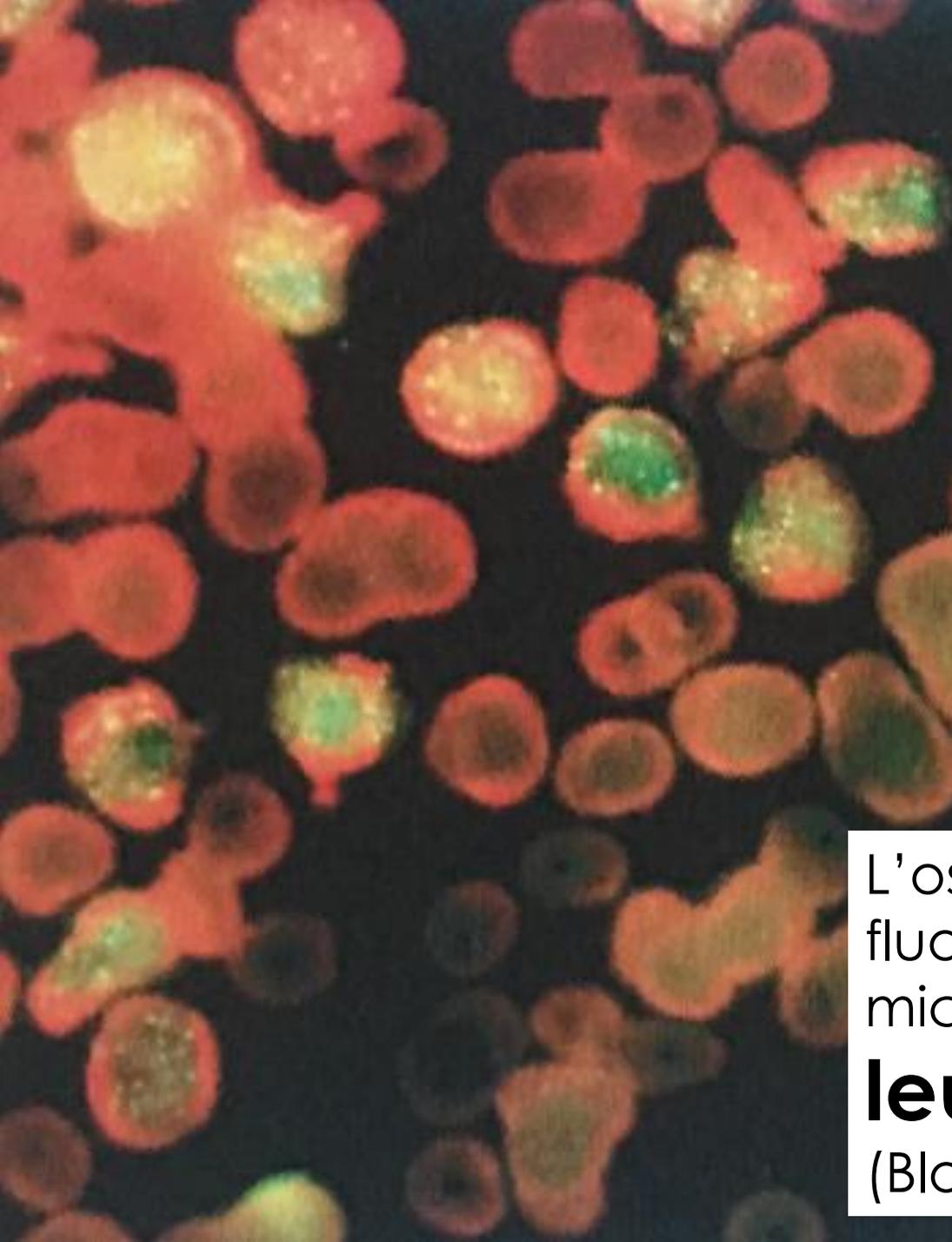
WBC **230300** /  $\mu$ l  
N -  
L -  
M -  
Hb 9.2 g/dl  
PLT **14000** /  $\mu$ l

INR 1.63 (0.8-1.2)  
D-dimero **2717** ng/dl  
Fibrinogeno **66**mg/dl (150-400)

INR 1.63  
D-dimero **3180**  
Fibrinogeno **76**

Stato soporoso.  
Anisocoria.  
Intubazione  
orotracheale.  
Perdita ematica  
dal cavo orale  
Trasferimento in  
NCH

Exitus



## ESAME MORFOLOGICO E CITOIMMUNOLOGICO DEL SANGUE PERIFERICO

### MICROSCOPIA OTTICA.

Elevata leucocitosi sostenuta da blasti mieloidi talora con corpi di Auer

Diversi elementi risultano binucleati

### CITOMETRIA A FLUSSO.

Blasti 95% (CD45dim, CD13, CD33, CD34±)

### CONCLUSIONI.

Quadro compatibile con diagnosi di LMA promielocitica

L'osservazione del campione al microscopio a fluorescenza indica la presenza di un pattern microgranulare compatibile con la diagnosi di

**leucemia promielocitica acuta**

(Blood, 1997; 90 (10): 4046-4053)

## **Riccardo**

Iperleucocitosi  
Anemia

ESORDIO LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA ACUTA

## **Giorgia**

Piastrinopenia  
Anemia  
CID

ESORDIO LEUCEMIA  
PROMIELOCITICA ACUTA

## **Luigi**

Iperleucocitosi  
Piastrinopenia  
Coagulopatia

ESORDIO LEUCEMIA  
PROMIELOCITICA ACUTA

**Pochi tra i futuri pediatri lavoreranno in un reparto di Ematologia Pediatrica, quasi tutti lavoreranno per poco o per molto in una Pronto Soccorso Pediatrico**

# IN UNA GUARDIA DI FINE AGOSTO...

## NOTE ANAMNESTICHE

Migrante giunto a Lampedusa in data 26/06/2016. Per febbre e trauma arto inferiore sinistro ricovero c/o Ospedale Pediatrico di Palermo con riscontro dei seguenti problemi clinici:

- Anemia falciforme (HbS 78.6%; variante emoglobinica Hb S<sup>o</sup> (omozigosi) associata ad eterozigosi IVS 2.745 (C>G)
- Complesso Primario Tuberculare (Mantoux positiva: circa 5 cm)

A fine agosto 2016 per trasferimento presso centri di accoglienza campani giunge in reparto dopo trasferimento da altra struttura per persistenza della febbre ed inquadramento clinico diagnostico in merito a TBC

Appena giunto in reparto Opeyemi lamenta dolore addominale. **Cosa fare???**

# ... IL PICCOLO OPEYEMI

## Esame obiettivo all'ingresso

**Età** 4 aa 8/12 **Peso** 16 Kg (10°-25°ct) **Altezza** 109 cm (50°-75°ct) **P/A** <5°ct

**TC** 37.7°C **FC** 130 bpm **SaO2** 94% in aria **FR** 40 apm

Condizioni cliniche generali discrete. Colorito cutaneo secondo etnia, subittero sclerale. Idratazione discreta. Attività cardiaca valida e ritmica.

Rientramenti al giugulo. Al torace ipofonesi ai campi medio-basali bilaterali dx>sx con sfregamenti. Addome trattabile, dolorabile alla palpazione per cui risultano mal valutabili gli OI. Ferita chirurgica trasversa al quadrante addominale inferiore dx pulita, non evidente trasudato. Assenti segni neurologici. Cavo orale in ordine, eccetto patina biancastra sulla lingua. Palpabili linfonodi laterocervicali e inguinali, mobili, non dolenti. Genitali esterni maschili normoformati, circonciso.

Distress  
respiratorio

Subttero

Dolore

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

Gian Luca Forni<sup>1</sup>, Manuela Balocco<sup>1</sup>, Maddalena Casale<sup>2</sup>, Paolo Cremonesi<sup>3</sup>, Gabriele Finco<sup>4</sup>, Giovanna Graziadei<sup>5</sup>, Silverio Perrotta<sup>2</sup>, Enrico Polati<sup>6</sup>, Paolo Rigano<sup>7</sup>, Giacomo Robello<sup>1</sup>, Alessandra Rosa<sup>1</sup>, Giovanna Russo<sup>8</sup>, Laura Sainati<sup>9</sup>, Vittorio Schweiger<sup>6</sup>, Aurora Vassanelli<sup>10</sup>, Pietro Bonomo<sup>11</sup>, Oliviero Olivieri<sup>12</sup>, Maria Domenica Cappellini<sup>5</sup>, Lucia De Franceschi<sup>12</sup>



**SITE**

**SOCIETA' ITALIANA TALASSEMIE ED EMOGLOBINOPATIE**

Scaricabile dal sito: [www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)  
release 2 (giugno 2015)

# TRIAGE

**Paziente SCD** con diagnosi accertata o **sospetta**

Si ritiene indispensabile che a tutti i pazienti SCD venga attribuito almeno codice giallo

La somministrazione della prima dose di un analgesico appropriato entro 30 minuti dall'accesso in ospedale

## CODICE ROSSO:

- Compromissione di almeno una delle funzioni vitali (app. respiratorio, cardio-vascolare o stato di coscienza)
- **Sintomatologia dolorosa** con **VAS**  $\geq 8$  (o dolore resistente alla terapia analgesica a domicilio)
- Segni di **anemizzazione** acuta (< 2gr/dl rispetto allo steady state o pallore marcato)
- Cefalea acuta con segni neurologici associati
  - Crisi psicotica acuta
  - Ittero severo

## CODICE GIALLO:

- **sintomatologia dolorosa** anche indotta da traumatologia minore
- **Febbre  $\geq 38$**  (**management adulti** – **management bambini**) o persistente da almeno 2 gg
  - Infezione documentata (es. vie urinarie o respiratorie)
- Modesta sintomatologia cefalalgica non traumatica
  - Riferite alterazioni del visus
  - Ittero in apparente benessere senza anemizzazione

## CODICE VERDE:

- Patologia cutanea minore
- Patologie ORL minori
- Modesto stato ansioso
- Ferite cutanee lievi
- Escoriazioni ed abrasioni
- Ustioni di primo grado

## CODICE BIANCO:

- Problematiche certificative
- Problematiche medico-legali
- Prescrizioni diagnostico-terapeutiche
- Richieste di consulenze non urgenti
- Richiesta di accertamento di stato gravidanza

**Management Complicanze Acute**

**Adulto**

**Bambino**

**Gestione ADULTI**

**Gestione BAMBINI**

**Gestione ADULTI**

**Gestione BAMBINI**

**Paziente con quadro chirurgico (es. addome acuto)**

# ANEMIA FALCIFORME: QUANDO SOSPETTARLA AL TRIAGE

<b>Anamnesi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gruppo etnico</li><li>• Anemia emolitica cronica</li><li>• Dolori ricorrenti</li><li>• Infezioni ricorrenti</li><li>• Episodi di priapismo</li><li>• Sindrome mani-piedi nei primi 5 anni di vita</li></ul>	Africa sub Sahariana, Nord-Africa, Albania, Grecia, Turchia, penisola Araba, Sud America, Cuba, Antille francesi. In Italia incidenza di HbS in Calabria 2-13 %
<b>Esame obiettivo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pallore cutaneo</li><li>• Febbre/ aspetto sofferente</li><li>• Subittero o ittero franco</li><li>• Splenomegalia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tosse / difficoltà respiratoria</li><li>• Cefalea / segni di deficit neurologico</li></ul>
<b>Possibile presentazione clinica confondente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crisi aplastica</li><li>• Osteomielite</li><li>• Broncopolmonite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stroke</li><li>• Sequestro splenico</li></ul>

# CRISI FALCEMICA

- Crisi vaso occlusive (VOC)
- Crisi emolitiche
- Crisi aplastiche
- Sequestro splenico

**DOLORE**

La somministrazione della prima dose di un analgesico appropriato è raccomandata entro 30 minuti dall'accesso in ospedale incluso il tempo trascorso in triage.

A tutti i pazienti con anemia falciforme attribuire almeno **CODICE GIALLO**

## CODICE ROSSO

- Dolore **VAS >8/10**  
(o resistente alla terapia domiciliare)
- Compromissione delle **funzioni vitali**
- Segni di **anemizzazione acuta** ( $\downarrow$  2 gr/dl rispetto allo steady state)
- Cefalea acuta con **segni neurologici**
- Crisi psicotica acuta
- Ittero severo

## CODICE GIALLO

- Dolore **VAS < 8/10**
- Febbre  $> 38^{\circ}\text{C}$  o persistente  $>2$  giorni
- Infezione documentata
- Cefalea non traumatica
- Alterazioni del visus
- Ittero in benessere senza anemizzazione

## CODICE VERDE

- Patologie cutanee e ORL minori
- Modesto stato ansioso
- Ferite lievi
- Ustioni di primo grado
- Escoriazioni/abrasioni

# GESTIONE CODICE GIALLO

Somministrazione della prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in ospedale

**Idratazione** (seguire schema pro kg)

Iniziare infusione

**KETOROLAC** (Toradol®) 0,17 mg/Kg/h (max 48 ore)

Oppure

**PARACETAMOLO** (Perfalgan ®) 7,5-15 mg/kg ev pro dose (ogni 4 ore)

e

< 10 Kg	10-33 Kg	33-50 Kg
7,5 mg/kg	15 mg/kg (max 2 gr/die)	15 mg/kg (max 3 gr/die)

**TRAMADOLO** (Contramal ®) 0,25 mg/kg/h in infusione continua

<u>Peso</u>	<u>Soluzione fisiologica</u>
0 -10 Kg	100 ml /Kg
10 – 20 Kg	1000 ml + 50 ml/Kg per ogni Kg >10
> 20 Kg	1500 ml + 20 ml/Kg per ogni Kg >20

\*somministrare max 2400 ml nelle 24 h

NB per i pazienti sovrappeso calcolare il fabbisogno per il peso ideale.

# GESTIONE CODICE ROSSO

Somministrazione della prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in ospedale

**Idratazione** (seguire schema pro kg)

Bolo ev **MORFINA** 10 mg da infondere a 100-200 mcg/kg ev in 5-10 min

Seguito da infusione continua

**MORFINA** 10-30 mcg /kg/ h con aumento graduale

## **Schema diluizione morfina**

1 fiala da 1 mL = 10 mg = 10000 mcg (1 mg = 1000 mcg) 1 fiala da 1 ml in 50 ml ottieni una diluizione in cui 0,05 mL = 0.01 mg di morfina)

Infondere soluzione di Morfina 0.01 mg (0.05 ml) / kg/ h

# COMPLICANZE ACUTE NEL BAMBINO AFFETTO DA SCD

**Sindrome  
toracica acuta**

**Anemizzazione e  
dolore addominale  
acuto relativo a  
sequestro splenico**

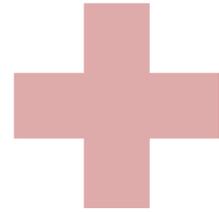
**Manifestazioni  
neurologiche**

**Priapismo**

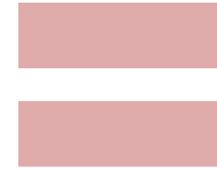
**Febbre**

**Crisi aplastica**

Febbre  
Dispnea  
Dolore  
toracico  
↓ Sat O2



Nuovo  
infiltrato  
all'Rx  
torace



*Sindrome  
toracica  
acuta*

- **Ossigenoterapia**
- **Incentive spirometry**
- **Trasfusione di emazie concentrate se Hb < 7 gr/dl /scambi eritrocitari**
- **Infusione di liquidi** (evitare iperidratazione)
- **Antibiotici** sempre anche in assenza di febbre o di accertata causa infettiva
  - I scelta Ceftriaxone + macrolide

# Quale approccio per Opeyemi?

1. Codice giallo
2. Codice rosso
3. Codice verde

Età

TC 37.7°C FC 130 bpm **SaO2** 94% in aria FR 40 apm

Condizioni cliniche generali discrete. Colorito cutaneo secondo etnia, subittero scler...

**CODICE GIALLO**

Rientramenti d

dx>sx con sfregar

cui risultano mal

addominale infer

neurologici. Cava

Palpabili linfo nod

esterni maschili non

- Dolore **VAS < 8/10**
- Febbre > 38°C o persistente >2 giorni
- Infezione documentata
- Cefalea non traumatica
- Alterazioni del visus
- Ittero in benessere senza anemizzazione

Distress  
respiratorio

Subttero

VAS < 8/10  
Hb 7.3 g/dl

# COSA FARE?

1. Ossigenoterapia

2. Idratazione ed Analgesia

3. 1+2

---

4. Trasfusione di emazie concentrate

5. Iniziare terapia con idrossiurea

# QUANDO TRASFONDERE?

Nei casi in cui si vuole rapidamente ridurre la quota di HbS o in caso di **anemizzazione acuta**:

- Crisi emolitica
- Anemia aplastica
- Anemizzazione acuta da sequestro splenico
- Sindrome toracica acuta o complicanze neurologiche
- **Dolore resistente alla terapia analgesica adeguata**

Una crisi vaso occlusiva dolorosa non complicata non necessita di trasfusione

Se Hb > 10 gr/dl  
necessario scambio  
eritrocitario  
automatizzato o  
salasso per evitare  
complicanze  
maggiori da  
iperviscosità

Anemizzazione acuta = ↓ 2 gr/dl rispetto ai valori usuali di Hb  
NB. Escludere sindrome iperemolitica post trasfusionale

# COME TRASFONDERE?

## **Sequestro splenico acuto**

3-5 ml/kg e non superare mai Hb post trasfusionale di 10 g/dl

## **Complicanze neurologiche**

Massimo 10 ml/kg se Hb < 9 gr/dl

## **Anemia aplastica**

5-8 ml/kg suddivisi in due aliquote a distanza di 12-24 ore (in 2-3 ore ciascuna) per minimizzare alterazioni di viscosità

# COSA TRASFONDERE?

Concentrati eritrocitari leucodepleti

**Iperidratazione**

**2-3 l/m<sup>2</sup>/die** o 200 ml/kg/die di soluzione isotonica

Monitoraggio della diuresi e del bilancio idrico (diuresi almeno 4 ml/kg/h per i bambini <10kg e 100 ml/m<sup>2</sup>/h se >10kg)

Non aggiungere potassio alla soluzione / No diuretici

Se Hb < 6 g/dl somministrare volume ridotto di liquidi

**Prevenzione della sindrome da lisi tumorale**

-Urato ossidasi ricombinante (Fasturtec™/Elitek™)

**0.2 mg/kg/die in una dose ev in 30min per 3-5 giorni**

-Allopurinolo (Zyloric) se basso rischio di lisi tumorale

**10 mg/kg/die** per os in tre dosi per 3-8 giorni

-iperidratazione e correzione disionemie

-Furosemide 1-2 mg/kg ev se contrazione della diuresi

NB. Prima di somministrare Fasturtec dosare G6PD

**Prevenzione anomalie coagulative**

-Trasfondere PLT se <20000 o se sanguinamenti attivi

Unità da trasfondere = **(1 unità di PLT da pool ogni 10 kg) +1**

NB. 1 aferesi piastrinica =6-8 unità PLT da pool

-Trasfondere RBC solo se strettamente necessario

-Se CID : Plasma fresco congelato **15-20 ml/Kg oppure 10 ml/kg ogni 8 ore**



## Web source

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie

<http://www.site-italia.org>

Associazione Italiana EmatoOncologia Pediatrica

<http://www.aieop.org>

## • Numeri utili

Servizio emergenza/urgenza AOU SUN di Napoli 0815665445

Reparto 0815665438 DH 0815665411

Prof.Silverio Perrotta 0815665421 [silverio.perrotta@unina2.it](mailto:silverio.perrotta@unina2.it)

Reparto Oncoematologia Ospedale Santobono Pausilipon 0812205442

Day Hospital 0812205404/5437

Ambulatorio 0812205496

Dott.Giuseppe Menna 0812205418





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
**FEDERICO II**

# **URGENZE IN EMATOLOGIA**

## cosa fare?

Scuola di Specializzazione in Pediatria

### **TUTOR**

Dott. Giuseppe Menna

### **AIF**

Dott.ssa Antonia De Matteo

## APPENDICI

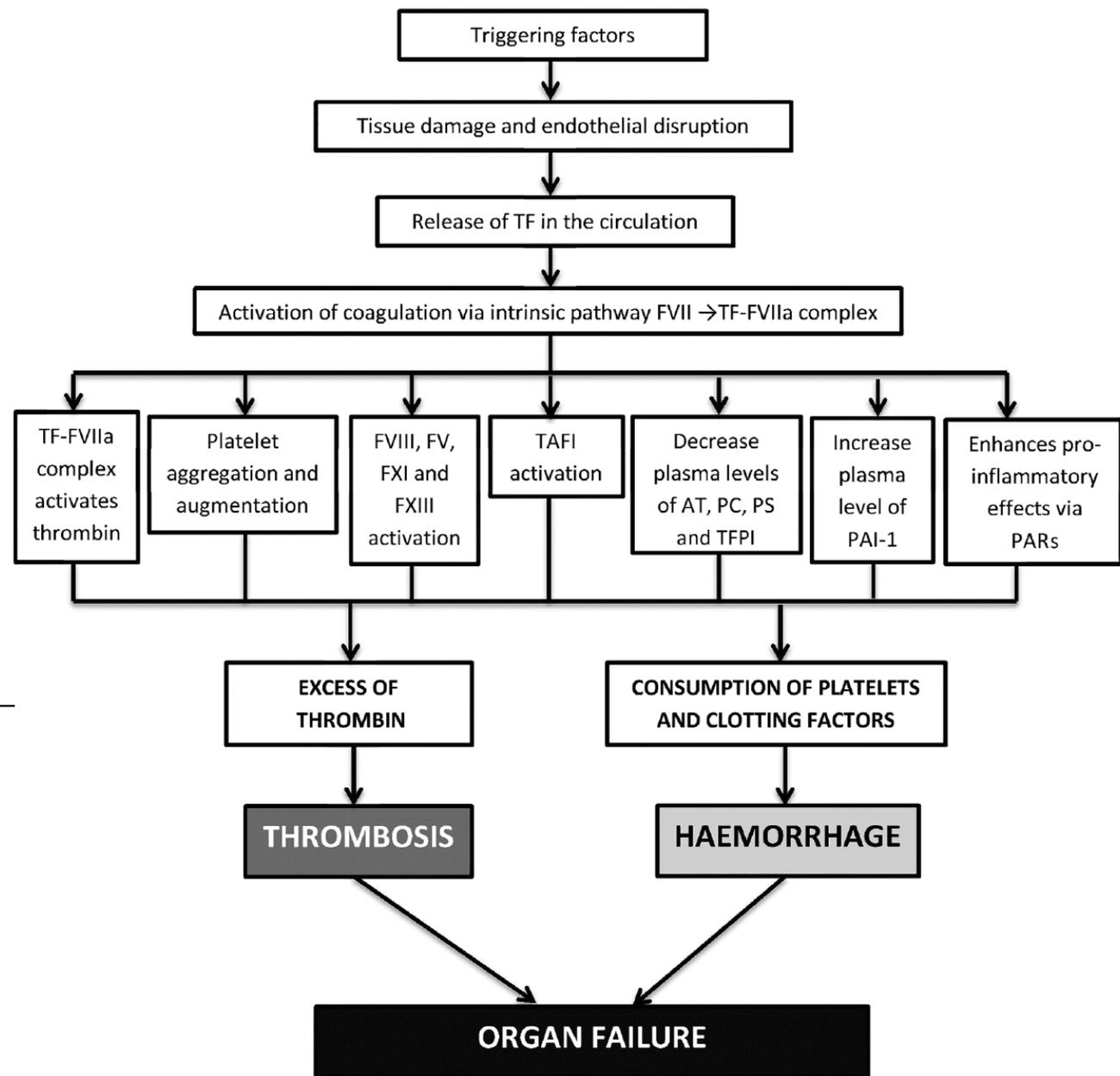
**Table 1. Definitions of Laboratory and Clinical Tumor Lysis Syndrome.\***

Metabolic Abnormality	Criteria for Classification of Laboratory Tumor Lysis Syndrome	Criteria for Classification of Clinical Tumor Lysis Syndrome
Hyperuricemia	Uric acid >8.0 mg/dl (475.8 $\mu$ mol/liter) in adults or above the upper limit of the normal range for age in children	
Hyperphosphatemia	Phosphorus >4.5 mg/dl (1.5 mmol/liter) in adults or >6.5 mg/dl (2.1 mmol/liter) in children	
Hyperkalemia	Potassium >6.0 mmol/liter	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperkalemia
Hypocalcemia	Corrected calcium <7.0 mg/dl (1.75 mmol/liter) or ionized calcium <1.12 (0.3 mmol/liter) <sup>†</sup>	Cardiac dysrhythmia, sudden death, seizure, neuromuscular irritability (tetany, paresthesias, muscle twitching, carpopedal spasm, Trousseau's sign, Chvostek's sign, laryngospasm, or bronchospasm), hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia
Acute kidney injury <sup>‡</sup>	Not applicable	Increase in the serum creatinine level of 0.3 mg/dl (26.5 $\mu$ mol/liter) (or a single value >1.5 times the upper limit of the age-appropriate normal range if no baseline creatinine measurement is available) or the presence of oliguria, defined as an average urine output of <0.5 ml/kg/hr for 6 hr

\* In laboratory tumor lysis syndrome, two or more metabolic abnormalities must be present during the same 24-hour period within 3 days before the start of therapy or up to 7 days afterward. Clinical tumor lysis syndrome requires the presence of laboratory tumor lysis syndrome plus an increased creatinine level, seizures, cardiac dysrhythmia, or death.

<sup>†</sup> The corrected calcium level in milligrams per deciliter = measured calcium level in milligrams per deciliter + 0.8 × (4 - albumin in grams per deciliter).

<sup>‡</sup> Acute kidney injury is defined as an increase in the creatinine level of at least 0.3 mg per deciliter (26.5  $\mu$ mol per liter) or a period of oliguria lasting 6 hours or more. By definition, if acute kidney injury is present, the patient has clinical tumor lysis syndrome. Data about acute kidney injury are from Levin et al.<sup>11</sup>



Rajagopal R, et al. *Arch Dis Child* 2016;0:1–7. doi:10.1136/archdischild-2016-311053

**Figure 1** Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC). AT, antithrombin; F, factor; FVIIa, activated factor VII; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PARs, protease-activated receptors; PC, protein C; PS, protein S; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.