

Terapie trasfusionali nelle emergenze pediatriche

G. CARAMIA¹, M. VENDEMMIA²

TRANSFUSIONS IN PAEDIATRIC EMERGENCIES

The interest in pathological emergencies and their therapeutical options has underscored the need for immediate, precise and evidence based criteria in the administration of blood products. Infact these often are an extremely important therapeutical option, above all for children less than 3 years old. Therefore our work pointed out a precise and easy to follow diagnostic and therapeutic alghoritm as already done for other clinical emergencies. We tried to supply all the indications for the correct use of whole blood, red packed cells, platelets, granulocytes, plasma and albumin. This alghoritm includes the history, the ethiological and clinical aspects, the domiciliary interventions, the indications to the admission, the diagnostic investigations, the therapeutical aspects and the indications to the discharge. Starting from our assigned aims and following the above mentioned alghoritm, we also try to give some practical updated and evidence based hints to face the difficult situations arisen by the anxious attentions of the relatives. Infact these can sometimes be cause of mistakes. Medicine is, however, a ever changing science. The new knowledges and technologies and the changes according to the new acquisitions are at the basis of the continuous development of new diagnostic and therapeutical approaches. Our aim was therefore to provide a state of art in this field

Pervenuto il 12 gennaio 2004.
Accettato l'1 settembre 2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. Dr. G. Caramia, Via Enrico Toti 1, Ancona. E-mail: caramiagm@libero.it

¹Dipartimento di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno-Infantile G. Salesi
Ancona, Italia

²Sevizio di Neonatologia
e Rianimazione Neonatale
Ospedale La Timone Enfants
Università degli Studi di Marsiglia
Marsiglia, Francia

using the data published in the most recent and authoritative literature.

Key words: **Albumin - Erythrocytes - Ggranulocytes - Blood platelets - Plasma - Blood transfusions.**

Dopo la scoperta della circolazione sanguigna nel 1628 ad opera di W. Harvey, il medico, filosofo e matematico J.B. Denys nel 1667 per primo trasferì del sangue, vale a dire immise 9 gocce di sangue di pecora nella circolazione di un ragazzo prostrato da continui salassi, come si usava a quel tempo. Il ragazzo pare sia migliorato ma i tentativi trasfusionali fatti successivamente su numerose altre persone da vari studiosi portarono a morte molti pazienti, tanto che, verso la fine del XVII secolo, una bolla papale mise fuori legge le trasfusioni. Le prospettive di impiego delle trasfusioni si ampliarono notevolmente quando, nel 1901, Karl Landsteiner (1868-1943) scoprì il sistema dei gruppi sanguigni ABO nell'uomo e durante la seconda guerra

mondiale il servizio sanitario dell'esercito americano istituì le prime banche del sangue.

Le trasfusioni anche oggi non sono senza rischio e vanno effettuate solo quando è indispensabile correggere un grave deficit, primitivo o secondario ad altra condizione patologica, di una o più componenti del sangue, soprattutto nei pazienti in cui non è possibile praticare trasfusioni di sangue autologo che riducono i rischi di natura allogenica ¹.

La maggior parte delle trasfusioni pediatriche viene effettuata in bambini sotto i 3 anni di età e i principi per effettuare la trasfusione sono particolari nei neonati e nei lattanti mentre nei bambini e negli adolescenti sono, in linea di massima, simili a quelli per gli adulti.

In tale ambito, vista la necessità di disporre di indirizzi e di comportamenti diagnostico-terapeutici largamente condivisi, omogenei, basati sull'esperienza e scientificamente corretti, si è ritenuto opportuno affrontare il tema delle trasfusioni di emocomponenti, per correggere una grave anemia, un'ipotensione o uno shock, una piastrinopenia o una leucocitopenia sfruttando, quando possibile, tutte le più recenti tecnologie in attesa di evoluzioni tecnologiche più avanzate ^{2, 3}.

Trasfusione di emazie

Aspetti generali

Attualmente, in ambito pediatrico, le emergenze cliniche nelle quali si profila l'indicazione all'infusione urgente di emocomponenti, in particolare di emazie, non sono particolarmente frequenti. Nei casi di emergenza estrema, si ricorre dapprima alla somministrazione di colloidi o cristalloidi per ristabilire almeno parzialmente la volemia, e, se necessario, dopo aver determinato il gruppo ABO del paziente ed effettuato le prove di compatibilità con l'esecuzione del cross-match, si trasfondono le quantità adeguate di sangue.

Obiettivi

Gli obiettivi da raggiungere sono:

— aumento della capacità di trasporto dell'ossigeno, riducendo così l'ipossia e l'instabilità

TABELLA I. — *Livelli ematici corrispondenti alle varie fasce d'età. Modificata da Madon et al.*⁴

Età	Concentrazione Hb (g/dL)
Neonato (1° giornata)	18±4,5
2 mesi	11,5±2,5
6 mesi	12,6±1,5
1-5 anni	12,4±0,9
5-10 anni	13±0,7
10-14 anni	13,4±1
Adulti F	13,4±0,8
Adulti M	15,3±0,7

clinica del soggetto, secondarie all'anemia grave;

— aumento dei livelli ematici di emoglobina (Hb) e dell'ematokrito (Hct) fino ai livelli normali per l'età (Tabella I) ⁴;

— aumento della volemia;

— prevenzione dello shock ipovolemico.

Anamnesi

Occorre valutare i fattori che determinano una riduzione acuta della Hb e dell'Hct al di sotto dei valori normali per l'età (Tabella I):

— politraumi con lesioni vascolari ed emorragie acute in atto, interne ed esterne, che riducono l'apporto di ossigeno ai parenchimi;

— episodi di emolisi acuta da deficit di G6PD o da infezione malarica;

— sepsi o infezioni diffuse con anemizzazione grave e aumentata richiesta di ossigeno.

Interventi immediati e/o a domicilio

Tali interventi comprendono:

— valutazione accurata delle condizioni cliniche e delle possibili cause di anemizzazione acuta;

— valutazione corretta del grado di anemia controllando i valori dell'Hb e dell'Hct, tenendo presente che una perdita >30-40% della volemia richiede la trasfusione di emazie concentrate (EC);

— messa in atto di quei presidi terapeutici disponibili nella sede in cui si trova il paziente.

TABELLA II. — *Indicazione all'infusione di emazie nei neonati e nei lattanti fino a 4 mesi di vita. Modificata da Shannon et al.*⁵

1. Hct \leq 20% o Hb \leq 7 g/dl e con reticolociti $<$ 4% (in assoluto $<$ 100 000/ml)
2. Hct \leq 25% o Hb \leq 8 g/dl e una delle seguenti condizioni:
 - A. Apnea o bradicardia: \geq 10 episodi nelle 24 ore o \geq 2 episodi che abbiano richiesto la ventilazione con palloncino.
 - B. Tachicardia protratta ($>$ 180 bpm) o tachipnea protratta ($>$ 80 respiri al minuto) per 24 ore con una media di misurazioni ogni 3 ore.
 - C. Mancato incremento ponderale in 4 giorni (\leq 10 g/die con apporto calorico adeguato).
 - D. Distress respiratorio (*respiratory distress syndrome*, RDS) di media gravità con FiO₂ tra 0,25 e 0,35 in ventilazione forzata intermittente (*intermittent mandatory ventilation*, IMV) o in pressione respiratoria positiva continua per via nasale (*nasal continuous positive airway pressure*, NCPAP) con pressione respiratoria media (Paw) $>$ 6 cm H₂O.
3. Hct \leq 30% o Hb \leq 10 g/dl e con RDS moderato + FiO₂ $>$ 35% o NCPAP o IMV con Paw tra 6 – 8 cm H₂O.
4. Hct \leq 35% o Hb \leq 12 g/dl con RDS severo in ventilazione meccanica con FiO₂ $>$ 50% e Paw $>$ 8 cm H₂O o con grave cardiopatia congenita, cianosi e scompenso cardiaco.
5. Emorragia acuta con stato di shock.

Indicazioni al ricovero ospedaliero

Sono costituite da:

- condizioni cliniche compromesse;
- particolari condizioni cliniche e/o patologiche del paziente tali da richiedere un intervento trasfusionale (Tabelle II, III)^{5,6};
- grado di anemia tale da prevedere la possibilità-necessità di intervento trasfusionale o una possibile condizione di shock (Tabelle II, III).

Indicazioni trasfusionali

Le indicazioni all'infusione di emazie in età evolutiva sono determinate dai valori di Hb, isolati o associati a particolari condizioni clinico-patologiche (Tabelle II, III).

Aspetti clinici

I sintomi ingravescenti di anemizzazione acuta sono:

- dispnea acuta da a-cidosi con respiro rapido e difficoltoso;

TABELLA III. — *Indicazione all'infusione di emazie nei bambini e negli adolescenti (dai 4 mesi in poi). Modificata da Simon et al.*⁶

- Bambini e adolescenti* (dai 4 mesi in poi)
- Perdita acuta di sangue:
- Perdita $>$ 30-40%: richiede di trasfondere immediatamente EC
 - Hb $>$ 10 g/dl: considerare lo stato clinico del paziente
 - Hb tra 6-10 g/dl: la trasfusione dipende da fattori associati (ossigenazione tissutale, tachicardia, ipotensione, polipnea, polso rapido, agitazione, sudorazione, confusione mentale).
 - Hb $<$ 6 g/dl: trasfusione certa.
- Perdita cronica:
- Trattamento farmacologico appropriato (Vit. B12, acido folico, EPO ricombinante, ferro).
 - Trasfondere per minimizzare i sintomi dell'anemia se Hb è tra 5-8 g/dl.
 - Trattamento medico appropriato in caso di talassemia o anemia drepanocitica (chelazione del ferro per la talassemia, idratazione e analgesici nella crisi dolorosa, antibioticoprofilassi e vaccinazione antipneumococcica nella drepanocitosi).

- retrazione intercostale, sot-tocostale e soprasternale;
 - aumentato uso dei muscoli addominali a scopo respiratorio;
 - narici dilatate con alitamento delle pinne nasali;
 - polso periferico piccolo;
 - diminuita perfusione periferica (il tempo di riempimento dei capillari dopo schiacciamento supera i 2-3 secondi);
 - aumento della frequenza cardiaca;
 - epatomegalia;
 - stato psichico alterato.
- I sintomi ingravescenti di shock sono:
- tachicardia;
 - polso piccolo e rapido;
 - polipnea;
 - agitazione;
 - cute fredda, pallida e sudata;
 - ipotensione;
 - sete intensa;
 - unghie, labbra e mucose violacee;
 - confusione mentale e sonnolenza;
 - perdita di conoscenza;
 - coma.

Per i meccanismi compensatori messi in atto dall'organismo, i bambini sono in grado di tollerare livelli di Hb molto bassi con sin-

tomatologia modesta o assente, almeno per breve periodo.

Accertamenti diagnostici

Tali accertamenti sono costituiti da:

- riconoscimento precoce del grado delle lesioni vascolari ed eventuali lesioni vascolari interne: se necessario occorre definirne la gravità mediante diagnostica per immagini;
- valutazione del grado di anemia mediante l'emocromo completo;
- individuazione della presenza di emopatie o altre patologie (ad esempio emolisi), che siano all'origine dell'anemizzazione acuta;
- prelievo dei campioni ematici per la determinazione dell'emogruppo ed esecuzione di cross-match per l'assegnazione di emazie in regime di urgenza.

Aspetti terapeutici

Gli aspetti terapeutici consistono nel:

- reperire un accesso venoso per le terapie;
- posizionare il paziente in modo tale da facilitare la ventilazione. Somministrare ossigeno, se necessario;
- trattare eventuali condizioni cliniche patologiche associate;
- rivalutare, prima di iniziare la terapia trasfusionale, le condizioni cliniche, per una conferma della sua necessità e dei precisi valori di partenza ed eseguire la terapia trasfusionale secondo le indicazioni riportate nelle Tabelle II, III.
- infondere la quantità di emazie necessarie a stabilizzare la situazione clinica: di solito 10 ml/kg di EC fanno aumentare l'Hct del 10%;
- usare apparecchi da trasfusione che permettano di controllare flusso e volume del sangue infuso in quanto i bambini possono facilmente soffrire di sovraccarico circolatorio;
- velocità di infusione delle emazie: 2-5 ml/kg/ora mediante pompa di infusione, al fine di evitare un sovraccarico circolatorio;
- trattare il sovraccarico circolatorio o lo scompenso cardiaco con diuretici: furosemide 2 mg/kg *per os* o 1 mg/kg EV fino a un massimo di 20 mg nelle 24 ore;

— nel caso di anemia acuta da malaria, trattare la malattia e ogni sua complicazione entro 48 ore per poter salvare la vita al paziente;

— evitare, quando possibile, l'esposizione a più donatori mediante l'infusione di unità pediatriche derivate dalla medesima sacca madre per ridurre il rischio infettivo (sifilide, HBV, HCV, Parvovirus B19, virus Epstein-Barr, HIV, CMV) ^{7, 8};

— durante l'infusione monitorare la sintomatologia relativa a: scompenso cardiaco, scompenso respiratorio e a reazioni trasfusionali acute emolitiche e non, quali cefalea, dolore lombare e precordiale, dispnea, febbre con brivido, rash cutaneo, senso di soffocamento da edema della glottide, emorragie dovute a coagulazione intravascolare disseminata, shock;

— rivalutare Hb, Hct e le condizioni cliniche del paziente dopo la trasfusione e, in caso di livelli critici di Hb, effettuare una seconda trasfusione di 5-10 ml/kg di concentrato eritrocitario (CE) o 10/15 ml/kg di sangue intero;

— vanno sempre rispettate, nelle varie manipolazioni, le norme di asepsi per evitare episodi infettivi ^{9, 10}.

Calcolo della quantità di EC da trasfondere

Vol EC da trasfondere (ml) = Peso (kg) × VE × (Hct desiderato - Hct paziente) / Hct sacca

VE = volume ematico × kg peso

Volume ematico:

- 85 ml/kg nel neonato a termine
- 100 ml/kg nel neonato pretermine
- 70-75 ml/kg nel paziente >3 mesi di vita
- bambini-adolescenti 70-75 ml/kg.

Il valore dell'Hct viene stimato moltiplicando × 3,03 i valori di Hb in g/dl.

La crasi ematica circolante è pari all'8-9% del peso corporeo cioè 80-85 ml/kg di peso corporeo ¹¹.

Indicazioni alla dimissione

Consistono in:

- controllo clinico per valutare la remissione del quadro clinico relativo all'anemizzazione acuta;

— controllo del grado di anemia con la determinazione di Hb e Hct.

Caratteristiche delle unità di emazie

CE

Aspetti generali. — Il CE è un preparato di eritrociti di 150-200 ml, ottenuto dal sangue intero per centrifugazione delle sacche e allontanamento del plasma soprannatante. Il contenuto di Hb è circa 20-22 g/dl mentre l'Hct è 70%.

Le unità non devono contenere meno di 45 g per unità.

Il preparato non è né sterile né sterilizzabile, quindi capace di trasmettere agenti infettivi contenuti nel sangue del donatore, non svelati ai test di screening. Come per le trasfusioni di sangue intero, vanno tenuti sempre presenti i rischi di reazioni emolitiche, allergiche, febbrili.

Deve essere conservato tra +2 °C e +6 °C, in frigoriferi approvati, muniti di registratori della temperatura e di allarme. Durante la conservazione possono intervenire alterazioni nella composizione in rapporto al metabolismo delle emazie. La trasfusione dovrebbe iniziare entro 30 minuti dall'uscita della sacca dal frigorifero.

Attualmente non vengono più utilizzati, in quanto quasi totalmente sostituiti dai concentrati eritrocitari in soluzione additiva ¹².

Indicazioni. — Consistono nel:

— reintegrare il patrimonio eritrocitario in pazienti anemici, eventualmente associato a soluzioni cristalloidi o colloidali per reintegro della volemia nelle emorragie acute;

— preferire il CE al sangue intero, in particolare nei pazienti a rischio di sovraccarico circolatorio e scompenso cardiaco.

Somministrazione. — È necessaria un'assoluta compatibilità ABO e Rh D con il ricevente ¹³.

La necessità trasfusionale va stabilita soprattutto sulla base delle condizioni cliniche, piuttosto che su valori fissi di Hct o di Hb (Tabelle II, III) ¹⁴.

Evitare l'aggiunta ai CE di farmaci o soluzioni, ad eccezione della soluzione isotonica di cloruro di sodio (0,9%), per diluirli e faci-

litarne il flusso, in considerazione del rischio di sovraccarico circolatorio secondario alla somministrazione di liquidi. Rispettare le comuni norme di asepsi per evitare infezioni.

Completare la trasfusione entro 4 ore dall'inizio.

CE LAVATO

Aspetti generali. — Si tratta di CE lavato con soluzione fisiologica sterile che rimuove le piastrine (platelet, PLT), i detriti cellulari, quasi tutto il plasma (98%) e riduce il numero dei leucociti. I CE lavati non possono essere conservati per più di 24 ore a 1-6 °C, dato che il lavaggio avviene di solito in un sistema aperto.

Come i globuli rossi concentrati, dal momento che contengono leucociti vitali, non sono in grado di prevenire la malattia da reazione del trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GVHD), l'epatite o l'infezione da citomegalovirus (CMV).

La somministrazione di globuli rossi lavati fornisce al paziente una minore massa eritrocitaria per la perdita di una certa quota di globuli rossi durante il lavaggio; ciò può far sì che i pazienti trasfusi con questo emocomponente richiedano un maggior numero di trasfusioni per raggiungere l'Hct desiderato.

Indicazioni. — Il CE lavato è indicato per:

— soggetti con pregresse reazioni trasfusionali gravi o ricorrenti alle proteine plasmatiche e per i quali può essere determinante ridurre la quantità di proteine plasmatiche infuse: possono rappresentare un'alternativa ai globuli rossi filtrati e poveri anche di PLT;

— soggetti con emoglobinuria parossistica notturna;

— trasfusioni intrauterine o neonatali.

Somministrazione. — È identica a quella del CE.

CE CONGELATO E DEGLICEROLIZZATO

Aspetti generali. — I CE congelati vengono preparati aggiungendo glicerolo (agente crioprotettivo) al sangue. L'unità viene poi congelata a -65 °C o -200 °C (a seconda della concentrazione del crioprotettivo) e conservata

per alcuni anni. L'unità, una volta scongelata, viene lavata con soluzione salina-glucosio per rimuovere il glicerolo ed è, quindi, ricostituita con salina sterile, portandola, di solito, a un Hct del 70-80%. Può essere conservata a 1-6 °C per un tempo massimo di 24 ore dato che il lavaggio avviene normalmente in un sistema aperto. Tale preparato risulta privo di plasma, fattori del complemento, PLT, granulomonociti e pertanto di CMV; contiene, però, anche se in quantità ridotte, linfo-citi vitali; pertanto i rischi e i pericoli sono gli stessi del sangue intero o dei globuli rossi lavati e non si elimina il rischio di trasmissione di altre gravi malattie infettive (HIV, HBV, HCV).

L'alto costo e la complessità della tecnica limitano il ricorso alla creazione di scorte di gruppo raro.

Indicazioni. — Il CE congelato è indicato per:

— soggetti con intolleranza alle proteine plasmatiche con deficit di IgA e anticorpi anti IgA;

— soggetti con emoglobinuria parossistica notturna.

Somministrazione. — La somministrazione è identica a quella del CE.

CE IN SOLUZIONE ADDITIVA

Aspetti generali. — Si tratta di un CE, con minime quantità di plasma, cui vengono aggiunti 100 ml di soluzione fisiologica o soluzioni contenenti adenina, mannitolo, destrosio, sorbitolo, che consentono una migliore sopravvivenza delle emazie fino a 40 giorni. Tale procedimento permette il massimo recupero di plasma, riducendo l'Hct a 60%, e ne agevola l'infusione. È disponibile in unità di 150-200 ml e contiene circa 15 g/dl di Hb (non meno di 45 g/unità).

Ha un rischio infettivo simile a quello dei CE congelati e deve essere conservato e somministrato nella stessa maniera.

In genere, presenta un miglior flusso rispetto al CE.

Indicazioni. — È indicato negli stessi casi del CE.

Nella exanguino-trasfusione neonatale le emazie vanno integrate con plasma, con albumina o soluzione fisiologica.

Somministrazione. — È identica a quella del CE.

CE LEUCODEPLETO

Aspetti generali. — Si tratta di un CE o di un CE in soluzione additiva contenente $<5 \times 10^6$ leucociti, ottenuto per filtrazione. La leucodeplezione minimizza l'incidenza di immunizzazione verso antigeni leucocitari, consente di ridurre l'incidenza di reazioni febbrili non emolitiche e il rischio infettivo, nell'ambito del quale riveste particolare importanza quello legato al CMV, per incidenza e gravità della patologia¹⁵.

Se non si hanno a disposizione unità di CE leucodepleti, può essere usato un filtro per leucoriduzione all'atto della trasfusione (filtro *bedside*).

Non evita la comparsa di GVHD trasfusionale, derivante dai linfociti T vitali del donatore nei tessuti del ricevente: a tal fine i prodotti devono essere irradiati con raggi gamma utilizzando una sorgente di Cesio 137, alla dose di 25-30 Gys, che ha l'effetto di inibire le mitosi. In quest'ottica vanno sempre irradiati gli emocomponenti donati da consanguinei al fine di prevenire l'innesto di linfociti HLA aploidentici. La gamma irradiazione non sembra causare effetti negativi sulle cellule ematiche conservate, tuttavia si raccomanda il lavaggio delle emazie irradiate per ridurre gli elevati livelli di potassio plasmatico riscontrati in queste unità.

Indicazioni del CE leucodepleto. — Il CE leucodepleto è indicato per:

— pazienti politrasfusi che hanno presentato reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche, per ridurre il rischio di trasmissione del CMV;

— pazienti candidati a trapianti;

— pazienti in aplasia midollare o con neoplasie in trattamento chemioterapico;

— pazienti con alloimmunizzazione anti-HLA accertata (<http://cns.crocero.org/infosang/> e <http://xoomer.virgilio.it/gioatzen/index.htm>).

Indicazioni del CE leucodepleto e irradiato. — Il CE leucodepleto e irradiato è indicato per:

— neonati pretermine di basso peso alla nascita (< 1 200 g);
 — pazienti con immunodeficienza congenita sospetta o nota;
 — pazienti immunosoppressi sottoposti a chemioterapia;
 — trasfusioni o exsanguinotrasfusioni in utero;
 — riceventi di trapianto d'organo, se immunocompromessi (<http://cnts.crocerosa.org/infosang/> e <http://xoomer.virgilio.it/gioatzen/index.htm>).

Somministrazione. — È identica a quella del CE.

Trasfusione di piastrine

Aspetti generali

Le trasfusioni di PLT per correggere un loro disordine acuto quantitativo o qualitativo nelle condizioni di emergenza al Pronto Soccorso sono molto rare.

Una grave trombocitopenia con necessità di intervento di emergenza si può, però, verificare in seguito a notevoli perdite ematiche per ferite o in seguito a febbre, infezioni, coagulazione intravascolare disseminata o per anomalie qualitative delle PLT, ereditarie o acquisite (ad esempio nelle insufficienze renali o epatiche avanzate o a seguito di bypass cardiopolmonare ecc.) (Tabelle IV, V) ^{16, 17}.

In questi ultimi casi, le trasfusioni di PLT sono però giustificate solo se si verifica un significativo sanguinamento. Poiché la disfunzione piastrinica può essere presente a lungo e ripetute trasfusioni possono comportare l'alloimmunizzazione e la refrattarietà, le trasfusioni di PLT a scopo profilattico sono raramente giustificate. Per tale motivo, considerato l'aumento nel numero di trasfusioni di PLT, è necessario che i centri trasfusionali siano opportunamente attrezzati con apparecchiature di plasmaferesi in modo che il paziente abbia una trasfusione di PLT provenienti da un singolo donatore ¹⁸. Le unità di PLT da aferesi vanno conservate per 5 giorni a 22 °C in agitazione continua in emoteca termostata.

Un numero di PLT normali con tempo di

TABELLA IV. — Valori limite per le trasfusioni di piastrine (PLT) nei neonati. Modificata da Stegagno et al.¹⁶

— PLT < 100 000/μl in presenza di emorragia
— PLT < 70 000/μl prima di un intervento chirurgico
— PLT < 50 000/μl in neonato pretermine con patologia grave ma senza emorragia
— PLT < 30 000/μl in neonato, specie se pretermine, senza sintomi clinici

TABELLA V. — Valori limite per le trasfusioni di piastrine nei bambini e negli adolescenti. Modificata da Strauss¹⁷.

— PLT < 50 000/μl e sanguinamento
— PLT < 50 000/μl e procedura invasiva
— PLT < 20 000/μl e insufficienza del midollo osseo
— PLT < 20 000/μl e fattori di rischio di emorragia: difetto qualitativo delle PLT; sanguinamento o procedura invasiva

sanguinamento doppio rispetto al limite superiore della norma rappresenta un'evidenza diagnostica che esiste una disfunzione piastrinica. Questo, tuttavia, non è predittivo di rischio emorragico o di bisogno di trasfusione di PLT. In tali pazienti, per evitare la trasfusione di PLT, dovrebbero essere prese in considerazione terapie alternative, in particolare la desmopressina acetato.

Anamnesi

È necessario:

— accertare l'epoca e le modalità di comparsa della sintomatologia clinica, emorragie, ecchimosi, petecchie ecc.;

— accertare la presenza di episodi che facciano sospettare una patologia nella produzione, nella funzionalità o nel ciclo vitale delle PLT, primitiva o secondaria a farmaci, sostanze tossiche ecc.

Obiettivi

Gli obiettivi da raggiungere consistono nel:

— fermare l'eventuale sanguinamento primitivo e/o secondario a piastrinopenia;

— innalzare la conta PLT a valori >50 × 10⁹/l e, per i neonati, a valori >100 × 10⁹/l. Ciò può essere conseguito tramite infusione di 10 ml/kg di concentrati standard di PLT

fino a 30 kg. Per un peso superiore la dose appropriata va da 4 a 6 concentrati di unità di sangue intero provenienti da diversi donatori.

Aspetti clinici

Il quadro clinico varia a seconda della eziologia:

- quadro di anemia acuta da emorragie massive e conseguente piastrinopenia con ecchimosi, petecchie e porpora diffuse sulla cute e sulle mucose, spontanee o secondarie a traumatismi anche minimi;

- possibili emorragie del tratto gastroenterico;

- tachicardia, tachipnea, ipotensione secondarie all'anemia;

- ecchimosi, petecchie e porpora diffuse spontanee o secondarie a microtraumi sulla cute, sulle mucose e/o del tratto gastroenterico per piastrinopatie da alterata produzione e funzionalità primitiva e/o associata a infezioni, uso di farmaci ecc.

Interventi immediati e/o a domicilio

Tali interventi consistono nel:

- cercare di arrestare eventuali emorragie;
- evitare traumatismi anche minimi dovuti a visite ripetute;

- attivarsi per il ricovero d'urgenza al Pronto Soccorso, nel sospetto di una grave patologia;

- far conservare le feci per controllare l'eventuale presenza di sangue;

- valutare l'opportunità di iniziare una terapia antibiotica in caso di febbre.

Accertamenti diagnostici

Gli accertamenti diagnostici comprendono:

- prelievo del sangue e delle urine per opportuni esami: Hb, Htc, indici di flogosi, della funzionalità renale, pancreatica ed epatica, elettroliti sierici ed eventuali colture;

- ricerca di sangue occulto fecale caratteristico di emorragie intestinali;

- esame delle urine per fare uno screening di una patologia urinaria;

- diagnostica ecografica o Rx addome in

caso di emorragie dei parenchimi dell'addome o del tratto gastroenterico nel sospetto di eventuali complicazioni;

- eventuale consulenza chirurgica.

Aspetti terapeutici

Consistono nel:

- incannulare una vena periferica e somministrare soluzione fisiologica se l'aspetto è sofferente, in caso di tendenza al vomito, e se è presente febbre;

- iniziare un'adeguata terapia con cristalloidi o colloidi nel caso di emorragie massive;

- predisporre il ricovero urgente in Chirurgia se vi sono segni di addome acuto o se emergono dalle indagini elementi che impongono la terapia chirurgica;

- trasfondere i concentrati di PLT con un filtro attraverso una vena periferica nell'arco di 2 ore, monitorando la velocità di infusione per evitare rapide e non tollerabili modificazioni della volemia del paziente¹⁹;

- ricordare che l'infusione di 10 ml/kg di un concentrato piastrinico standard aumenta il numero delle PLT di 100 000/mm³ in assenza di distruzione piastrinica;

- ricorrere all'uso di concentrati piastrinici quando è necessario ridurre il volume da trasfondere. Ciò può comportare una perdita di circa il 10% delle PLT. Il tempo di conservazione, dopo la riduzione, non deve superare le 6 ore;

- ricordare che le trasfusioni non sono senza rischio e vanno effettuate solo quando è indispensabile: l'aferesi è, tuttavia, in grado di assicurare un concentrato piastrinico opportunamente deprivato di leucociti;

- tenere sempre presente il possibile rischio di reazioni trasfusionali non emolitiche, in particolare brividi, febbre, peraltro meno frequenti che nell'adulto, orticaria, reazioni emolitiche, alloimmunizzazioni ad antigeni eritrocitari o HLA, e la trasmissione di malattie infettive, sifilide, malattie protozoarie (malaria), malattie virali, nonostante l'accurata selezione dei donatori e corrette procedure di screening²⁰. Le reazioni sono meno frequenti e il risultato nell'incremento delle PLT è maggiore quanto minore è il conte-

TABELLA VI. — *Indicazioni per la trasfusione di granulociti. Modificata da Perugini et al.¹¹***Neonato**

- non esiste un valore limite al di sotto del quale si raccomanda la trasfusione di granulociti;
- infezioni batteriche neonatali gravi, associate ad antibiototerapia, in neonato neutropenico, in considerazione dell'inibizione midollare in corso di sepsi e dell'imaturità funzionale dei granulociti del neonato.

Bambini e adolescenti

- granulociti circolanti < 100/mm³ da almeno 5 giorni;
- febbre >38°C resistente ad appropriata terapia antibiotica, antimicotica e antivirale endovenosa in atto da 24-48 ore;
- midollo osseo con ipoplasia mieloide;
- impossibilità a usare *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) o citochine ricombinanti.

nuto in globuli bianchi e più fresco è il preparato trasfuso ²¹;

— ricordare che rare, ma pur sempre possibili, le sepsi per contaminazioni batteriche, in particolare da Gram negativi, dei preparati da trasfondere sono più frequenti rispetto alle trasfusioni di emazie.

Somministrazione. — È necessario:

- verificare l'assoluta compatibilità ABO e Rh D con il ricevente;
- evitare l'aggiunta di farmaci o soluzioni;
- rispettare le comuni norme di asepsi per evitare infezioni;
- completare la trasfusione entro 2 ore.

Trasfusione di granulociti

Aspetti generali

I concentrati di granulociti si ricavano da un singolo donatore mediante leucaferesi. Il preparato contiene 2×10^{10} cellule. È necessaria la compatibilità ABO e Rh per la presenza di emazie contaminanti. La durata di conservazione, a temperatura compresa tra 20 °C e 24 °C è al massimo di 12 ore, ma è preferibile trasfondere il più presto possibile dopo il prelevamento per la rapida perdita di funzionalità e di vita dei granulociti (se possibile entro le 4 ore dal prelevamento).

I potenziali inconvenienti sono l'attivazione dei leucociti durante la somministrazione

con rischio di leucoagglutinazione nei vasi polmonari e di alloimmunizzazione. In ogni caso si raccomanda l'irradiazione dei granulociti prelevati da un donatore CMV negativo ²² (Tabella VI) ¹¹.

Somministrazione

Deve essere rapida per la breve emivita *in vivo* del preparato.

Trasfusione di plasma

Aspetti generali

Il plasma fresco congelato (PFC), preparato dal sangue intero separando la parte corpuscolata, è costituito da acqua, proteine (6-8%), carboidrati e lipidi (2%). Si ottiene da un donatore sottoposto a plasmaferesi e congelato entro 6 ore dal prelievo, può essere conservato per 1-2 anni a -30 °C: la durata di conservazione si riduce a 2-3 mesi se la temperatura è compresa fra -18 e -25 °C. In queste condizioni di conservazione la perdita dei Fattori V e VIII (fattori labili della coagulazione), dell'inibitore della ATIII, delle proteine C e S (proteine con attività anticoagulante) è minima. Una volta scongelato a 30-37 °C deve essere trasfuso prima possibile, comunque entro 6 ore se utilizzato come fonte di fattori labili della coagulazione e mantenuto a una temperatura tra 1 °C e 6 °C ²³.

Deve essere usato mediante un deflussore provvisto di filtro per globuli bianchi e non può essere ricongelato.

È sempre presente il rischio di reazioni trasfusionali non emolitiche, in particolare brividi, febbre, orticaria e complicanze polmonari associate alla trasfusione riportate anche come edema polmonare non cardiogeno. Il rischio di malattie infettive secondarie a trasmissione è analogo a quello del sangue intero; molto ridotta è, invece, la possibilità che vengano trasmessi alcuni virus veicolati esclusivamente dai leucociti, quali, ad esempio, il CMV e il virus umano linfotropo di tipo 1 (HTLV-I). Particolare attenzione va, pertanto, posta alle trasfusioni di plasma anche perché, secondo alcuni, sono in aumento ²⁴.

Indicazioni

È opportuno tenere presenti le seguenti indicazioni:

- pazienti con sanguinamento in atto da deficit acuto e/o carenze multiple dei fattori della coagulazione;
- emorragia secondaria a deficit di vitamina K;
- coagulazione intravasale disseminata con sanguinamento;
- pazienti con carenze congenite di fattori per i quali non sono disponibili preparati commerciali, come le carenze di Fattore II, V, VII, X e XI. Di solito 15 ml/kg sono sufficienti per arrestare il sanguinamento dato che ogni ml di PFC contiene circa un'unità di fattore attivo;
- controindicato come equilibratore della volemia in assenza di deficit coagulativi. In tali situazioni sono più indicati l'albumina, le soluzioni colloidali;
- è indispensabile usare plasma ABO compatibile, o ottenuto da donatori di gruppo AB, anche se non è necessaria la prova di compatibilità. Il non rispetto di queste regole espone il ricevente a un'emolisi post trasfusionale per incompatibilità ABO.

Somministrazione

Dose di 10-20 ml/kg *e.v.* da somministrare in almeno 60 minuti, ripetibile ogni 8-12 ore.

Valutare dopo l'infusione lo stato coagulativo (PT, PTT, fibrinogeno e fattori della coagulazione) del paziente.

Trasfusione di albumina

Aspetti generali

Si tratta di una proteina di PM 69 000, fondamentale nella regolazione della pressione oncotica plasmatica, di sintesi epatica e dall'emivita di 17-18 giorni. La sua concentrazione ematica è di 4,8 g/dl.

Indicazioni

- È indicata per:
- ipoalbuminemia;
 - shock (II scelta).

Somministrazione

$$(D-A) \times 40 \text{ ml/kg} \times 2$$

D= g/L di albumina desiderata

A= g/L di albumina attuali

40 ml/kg= volume plasmatico per Kg di peso corporeo.

Albumina umana 5% (fl 50 e 250 ml 5%): 10-20 ml/kg *e.v.*, rapidamente in 2-4 ore, in somministrazione unica ripetibile al bisogno.

Conclusioni

Le trasfusioni di sangue e dei suoi derivati sono di estrema importanza in molte situazioni critiche e di emergenza. È, però, opportuno che tali prassi terapeutiche siano la conseguenza di indicazioni biochimiche e diagnostiche precise, standardizzate e comunemente accettate, onde ottenere il miglior risultato terapeutico ed evitare possibili effetti collaterali^{25, 26}.

Secondo alcuni Autori, infatti, nei prossimi anni molti aspetti diagnostici e riguardanti la sicurezza dei prodotti da infondere saranno rivisti rendendo più sicuri e disponibili le trasfusioni di sangue e dei suoi derivati²⁷. Non si possono, infatti, dimenticare le frequenti infezioni virali, batteriche e protozoarie trasmesse con le trasfusioni di sangue o derivati, osservate fino a qualche decennio fa, ridottesi drasticamente in seguito alla scoperta e alla tipizzazione dei virus dell'epatite B e C e dell'HIV. Le donazioni di sangue richiedono sempre la massima attenzione dato che nuovi agenti infettivi, come, ad esempio, il West Nile virus, possono essere trasmessi con esse.

La contaminazione batterica dei prodotti trasfusionali è relativamente frequente e, in particolare, quelli contenenti PLT sono considerati i più a rischio²⁸. Per ovviare a tale fenomeno, la refrigerazione dei globuli rossi e il congelamento del plasma rappresentano delle utili strategie. Per quanto concerne i preparati di PLT, l'American Association of Blood Banks (AABB) e il College of American Pathologists hanno proposto l'utilizzo di nuovi metodi per limitare e ricercare la contaminazione batterica, prassi che dovrebbe essere estesa a tutti i centri trasfusionali²⁹.

Infine il potere antigenico dei globuli rossi potrà essere attenuato, rendendo così i prodotti più sicuri e disponibili per un maggior numero di pazienti anche se la trasfusione di sangue e dei suoi derivati resterà sempre una procedura medica a rischio.

Riassunto

L'interesse verso le emergenze patologiche e le loro possibilità terapeutiche ha messo in evidenza l'importanza e la necessità di interventi immediati, razionali e precisi, basati sull'esperienza e scientificamente corretti, nella somministrazione del sangue o dei suoi derivati che rappresentano non raramente e, soprattutto nei bambini di età inferiore a 3 anni, un presidio terapeutico di notevole importanza.

Per tale motivo, il lavoro ha seguito un percorso diagnostico-terapeutico preciso, di rapida e facile consultazione, usato per altre condizioni clinico terapeutiche d'emergenza o di urgenza già descritte, cercando di fornire tutte le indicazioni per l'uso del sangue intero o dei vari tipi di emazie concentrate oggi disponibili, delle piastrine, dei granulociti, del plasma e dell'albumina.

Partendo dagli obiettivi da raggiungere e seguendo il suddetto percorso che comprende l'anamnesi, gli aspetti eziologici e clinici, gli interventi a domicilio, le indicazioni per l'eventuale ricovero, gli accertamenti diagnostici, gli aspetti terapeutici e le indicazioni alla dimissione, si intende anche proporre un aiuto pratico, scientificamente valido e aggiornato nelle difficoltà che, non raramente, si incontrano quando la premura, l'urgenza e la presenza ansiosa e incalzante dei familiari inducono facilmente in errore.

La medicina è, però, una scienza in continuo divenire con mutamenti sempre più rapidi, sia per l'avvento di nuove acquisizioni e di nuove tecnologie, sia per il modificarsi, in rapporto a nuove esperienze, dell'approccio diagnostico, terapeutico e assistenziale.

In questo lavoro si è pertanto cercato di riportare lo stato dell'arte attualmente delineato in base ai dati rilevati dalla più recente e autorevole letteratura.

Parole chiave: Albumina - Emazie concentrate - Granulociti - Piastrine - Plasma . Trasfusioni.

Bibliografia

1. Segal JB, Guallar E, Powe NR. Autologous blood transfusion in the United States: clinical and nonclinical determinants of use. *Transfusion* 2001;41:1539-47.
2. Moog R, Franck V, Pierce JA, Muller N. Evaluation of a concurrent multicomponent collection system for the collection and storage of WBC-reduced RBC apheresis concentrates. *Transfusion* 2001;41:1159-64.
3. Rock G, Moltzan C, Alharbi A, Giulivi A, Palmer D, Bormanis J. Automated collection of blood components: their storage and transfusion. *Transfus Med* 2003;13:219-25.
4. Madon E, Gabutti V, Miniero R. *Ematologia ed Oncoematologia Pediatrica*, Appendice, Ed McGraw-Hill, Milano 1998, pag 464.
5. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA *et al*. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocytes transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8.
6. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC *et al*. Practice parameter for the use of red blood cell transfusion: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the college of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
7. Allain JP. Transfusion risks of yesterday and of today. *Transfus Clin Biol* 2003;10:1-5.
8. Wang-Rodriguez J, Mannino FL, Liu E, Lane TA. A novel strategy to limit blood donor exposure and blood waste in multiply transfused premature infants. *Transfusion* 1996;36:64-70.
9. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB *et al*. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41:1493-9.
10. Dodd RY. Bacterial contamination and transfusion safety: experience in the United States. *Transfus Clin Biol* 2003;10:6-9.
11. Perugini L, Ferraris S. Terapia trasfusionale. In: Madon E, Gabutti V, Miniero R editors. *Ematologia ed Oncoematologia Pediatrica*. Milano: Ed McGraw-Hill; 1998. p. 393-421.
12. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives*. 2002. p. 129.
13. Rossi EG, Simon TL, Moss GS, Gould SA. *Principles of transfusion medicine*. Baltimora: Williams & Wilkins; 1996.
14. Carapella De Luca E, Pascone R, Regoli D, Carlucci F. Terapia trasfusionale nel bambino. *Prospettive in Pediatria* 1992;22:87-98.
15. Bordin JO, Heddle NH, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994;84:1703-21.
16. Stegagno M, Regoli D. Terapia trasfusionale. In: Mendicini M editor. *Neonatalogia*. Roma: Verduci Editore; 1999. p. 463.
17. Strauss RG. Trasfusione di sangue e dei componenti del sangue. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM editors. *Nelson Trattato di Pediatria*. XV edizione. Torino: Minerva Medica; 1997. p. 1375-9.
18. Omokawa S, Notoya T, Kumagai M, Takada G, Watanabe E, Echigoya Y *et al*. Status of platelet collection and platelet transfusion. *Ther Apher* 2001;5:17-21.
19. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Transfusions de plaquettes: produits, indications*. 2002. p. 57.
20. Couban S, Carruthers J, Andreou P, Klama LN, Barr R, Kelton JG *et al*. Platelet transfusions in children: results of a randomized, prospective, crossover trial of plasma removal and a prospective audit of WBC reduction. *Transfusion* 2002;42:753-8.
21. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, McCullough JJ, Woodson R, Slichter SJ *et al*. Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion* 2003;43:1545-52.

22. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de granulocytes: produits, indications. 2002. p. 14.
23. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications. 2002. p. 3.
24. Sullivan MT, McCullough J, Schreiber GB, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 1997. *Transfusion* 2002;42:1253-60.
25. Titlestad K, Georgsen J, Jorgensen J, Kristensen T. Monitoring transfusion practices at two university hospitals. *Vox Sang* 2001;80:40-7.
26. Novis DA, Miller KA, Howanitz PJ, Renner SW, Walsh MK. College of American Pathologists. Audit of transfusion procedures in 660 hospitals. A College of American Pathologists Q-Probes study of patient identification and vital sign monitoring frequencies in 16494 transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:541-8.
27. Corash L. Pathogen reduction technology: methods, status of clinical trials, and future prospects. *Curr Hematol Rep* 2003;2:495-502.
28. Palavecino E, Yomtovian R. Risk and prevention of transfusion-related sepsis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:434-9.
29. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). San Diego, California, 6-9 Dicembre 2003;575-89.