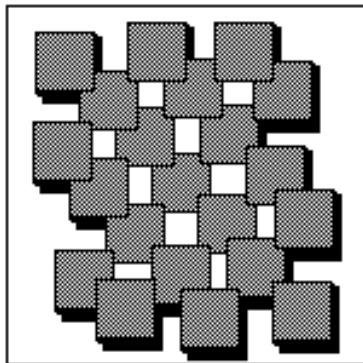


Caleidoscopio



Franco Cappi

La trasfusione di sangue: terapia a rischio

Centro Regionale per il Servizio Trasfusionale
Via Milazzo, 19/F
40121 Bologna

50

**Direttore Responsabile
Sergio Rassa**

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 83. 401
Stampato a Genova 1991.

Editoriale

La trasfusione di sangue omologo senza rischi è una meta oggi non realizzabile. Il rischio prevalente è la trasmissione del virus dell'epatite non-A nonB (NANBV) di recente individuato e denominato virus dell'epatite C (HCV). Il rischio di trasmissione per unità di sangue è, in uno studio realizzato in Scandinavia, di 1:200. A ciò vanno aggiunti i rischi di trasmissione del virus dell'immunodeficienza acquisita che si calcola sia responsabile di una infezione per 100.000 trasfusioni nonostante i progressi fatti nella messa a punto dei tests diagnostici. Vanno ancora aggiunti altri rischi di infezione noti (cytomegalovirus, virus dell'epatite B etc), e che vengono ben evidenziati in questa monografia del dottor Cappi, ed altri ancora in via di chiarimento come la Lyme borreliosis.

Queste considerazioni diventano ancora più rilevanti se si considera che negli ultimi trenta anni il numero degli antigeni dei globuli rossi identificati è passato dagli iniziali ABO Rh a circa 400 che contribuiscono al rischio della trasfusione. Se a ciò si aggiunge che recenti studi hanno dimostrato che l'intervento chirurgico, l'anestesia e la trasfusione di sangue inducono una temporanea immunodeficienza acquisita si capisce bene come questa monografia debba essere letta con estrema attenzione perchè i problemi che pone non possono essere sottovalutati o affrontati superficialmente sia da parte di chi si occupa del sangue e degli emoderivati sia da parte di chi ne fa richiesta e che deve tener presente ancora altri rischi quali il sovraccarico circolatorio etc. Questo affinché venga scelta sempre la soluzione terapeutica più idonea e che comporti i rischi minori.

Il punto di osservazione del dottor Cappi su questi temi è quanto mai privilegiato e competente. Dopo aver conseguito il Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna, ha conseguito il Diploma in Specializzazione in "Malattie del sangue" presso l'Università di Modena. Ha quindi percorso tutte le tappe di Assistente ed Aiuto fino ad assumere la carica di Direttore del Centro trasfusionale AVIS Provinciale di Bologna e quindi di Primario del Centro Regionale per il Servizio Trasfusionale USL 27 di Bologna. Autore di numerose pubblicazioni nel campo dell'immunoematologia, ha curato anche un volume su "La metodica immunoematologica nel Servizio Trasfusionale". Sono sicuro che questa monografia potrà offrire utili punti di riflessione a tutti i medici che vorranno sottoporsi a queste interessanti sollecitazioni.

Sergio Rasso

Introduzione

Il sangue è sempre stato visto come simbolo della vita, della energia, ed è in questo senso mitico che si è cercato di trasmetterne le virtù restauratrici in uomini depauperati ancor prima di conoscerne le proprietà reali. Tuttavia è oggi noto che le trasfusioni di sangue possono trasmettere malattie infettive e virali, determinare reazioni emolitiche acute potenzialmente letali, causare reazioni febbrili ed allergiche. Scopo di questo lavoro è quello di attivare un'opera di sensibilizzazione al problema, informare i medici sui principi razionali dell'uso del sangue, degli emocomponenti e plasmaderivati, illustrare pericoli e controindicazioni. Grazie al progresso delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, è stato possibile diminuire notevolmente i rischi (ottenendo vantaggi non solo sul piano della qualità, ma anche dei costi) con l'impiego della "terapia mirata"

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-Si trasfonde la componente ematica più idonea a correggere il deficit.-Si ottengono livelli terapeutici efficaci senza pericolo di sovraccarico del circolo-Una singola unità viene utilizzata a beneficio di più pazienti-Si ottengono notevoli quantitativi di plasma da inviare al frazionamento. |
|--|

Tabella 1. Vantaggi della terapia mirata.

(Tab. 1)

L'obiettivo fondamentale, oggi come ieri, è l'esigenza che il sangue ed i suoi componenti siano terapeuticamente impiegati in un contesto di corretta valutazione del rapporto costo/beneficio, senza dimenticare i costi dei quali le complicità fanno parte integrale. Il medico che decide di impiegare la terapia trasfusionale ha la responsabilità della valutazione del rapporto rischio/beneficio di questo intervento troppo spesso utilizzato senza la doverosa conoscenza dei pericoli ad esso connessi. E' purtroppo noto come il sangue venga ancora usato con eccessiva larghezza anche quando trattamenti farmacologici diversi porterebbero allo stesso effetto. La necessità di procedere ad una trasfusione di sangue è spesso più apparente che reale; al fine di ridurre i rischi è soprattutto indispensabile l'impiego selettivo delle singole componenti ematiche. Un consulto con l'immunoematologo potrà essere utile per affrontare in modo corretto questo problema. L'uso di concentrati eritrocitari trova piena indicazione in quasi tutti i trattamenti trasfusionali sia in campo medico che chirurgico, mentre l'uso del sangue intero è quasi esclusivo nelle emorragie acute con perdite superiori al 20% del volume ematico totale. L'uso del sangue intero in medicina ed in quasi tutti gli interventi di chirurgia elettiva è uno spreco che impedisce da un lato di praticare una corretta terapia trasfusionale e dall'altro la possibilità di avviare il plasma alla produzione di frazioni plasmatiche. E' importante far notare che la responsabilità del Servizio Trasfusionale riguarda la selezione del donatore, nonché la corretta conservazione e l'assegnazione di sangue immunologicamente compatibile. Incombe invece sul medico di reparto la corretta esecuzione della trasfusione, rispondendo anche dell'operato degli ausiliari, e della mancata valutazione delle eventuali controindicazioni all'esecuzione della trasfusione.

I rischi dell'uso del sangue intero e dei suoi componenti

Rischi della trasfusione omologa

La trasfusione di sangue intero o di uno qualsiasi dei suoi componenti può comportare un rischio per il ricevente, rischio legato alla comparsa di reazioni non desiderate sia immediate che tardive. In considerazione dei possibili rischi, non sempre prevedibili, la terapia trasfusionale deve essere prescritta solo dopo una attenta analisi dei rischi e dei benefici ad essa collegati non dimenticando che la trasfusione di cellule del sangue deve considerarsi, dal punto di vista immunologico, un vero e proprio trapianto con possibilità di reazioni di rigetto anche molto dannose per il ricevente. Le reazioni trasfusionali emolitiche sono quelle certamente più gravi perchè possono mettere in pericolo la vita del ricevente, ma quelle più frequenti sono le reazioni febbrili ed allergiche che generalmente si manifestano già durante la trasfusione. La gravità, i segni ed i sintomi delle reazioni trasfusionali possono presentarsi, clinicamente, in modo diverso. E' per questo che i pazienti devono essere attentamente seguiti al fine di cogliere, fin dall'inizio, i segni di una possibile reazione. I rischi della trasfusione omologa possono essere riassunti in: reazioni collaterali immediate, alloimmunizzazioni, trasmissione di malattie, reazioni tardive e ultime, ma non meno importanti, quelle legate ad errori di assegnazione (Tab. 2).

Reazioni collaterali immediate <ul style="list-style-type: none">-da pirogeni-emolitiche-da contaminazione batterica-allergiche-da sovraccarico circolatorio-da squilibrio acido-base-da intossicazione da citrato-da intossicazione da potassio	Trasmissione di malattie <ul style="list-style-type: none">-epatite-AIDS-malaria-lue-infezioni da citomegalovirus-altre
Alloimmunizzazioni <ul style="list-style-type: none">-eritrocitarie-leucocitarie-piastriniche-proteiche-GVHS	Reazioni tardive <ul style="list-style-type: none">-malattie emolitiche-emosiderosi Rischio di errori <ul style="list-style-type: none">-nei Servizi Trasfusionali-nei Reaparti di degenza e terapia

Tabella 2. Rischi della trasfusione omologa.

Le reazioni trasfusionali emolitiche

Si parla di reazione trasfusionale emolitica quando le emazie trasfuse vanno incontro ad una precoce distruzione nel circolo del ricevente oppure quando sono le emazie del ricevente ad essere distrutte in seguito alla trasfusione. La precoce distruzione di origine immunologica delle emazie è dovuta alla presenza di anticorpi antieritrocitari nel sangue del ricevente od in quello del donatore, distruzione che rappresenta la causa più comune delle reazioni trasfusionali emolitiche. Se la distruzione immunologica avviene immediatamente dopo la trasfusione con una sintomatologia più o meno grave e talvolta mortale, si parla di reazione "immediata", mentre si riserva la denominazione di "ritardata" o tardiva a quella in cui i segni dell'iperemolisi compaiono solo dopo un periodo di tempo che va da alcuni giorni (3-10) fino a qualche settimana dalla trasfusione. Nella prima la distruzione delle emazie avviene in modo acuto nel sangue circolante con l'intervento del sistema del complemento e con l'attivazione dell'intera sequenza complementare con conseguente lisi e liberazione di emoglobina in circolo (emolisi intravascolare). Nella seconda, invece, la distruzione delle emazie avviene attraverso un meccanismo di sequestro delle emazie ricoperte da anticorpi, con o senza frazioni del complemento, da parte dei macrofagi del sistema reticolo endoteliale. In realtà le due modalità di eritrodistruzione spesso coesistono nei singoli pazienti con prevalenza ora dell'una ora dell'altra, principalmente in rapporto alla natura dell'anticorpo in causa (classe immunoglobulinica e capacità di fissare il complemento) ed in rapporto al suo titolo.

Il meccanismo delle reazioni emolitiche acute aiuta a spiegare diverse importanti manifestazioni. Innanzitutto la comparsa dei sintomi avviene generalmente immediatamente dopo l'inizio della trasfusione in quanto la formazione dei complessi antigene-anticorpo è rapida. Ciò comporta la necessità di infondere lentamente il sangue nei primi 10-15 minuti osservando attentamente l'insorgenza di eventuali sintomi: infatti la gravità della reazione è in funzione del quantitativo di sangue trasfuso.

I segni ed i sintomi di una iniziale reazione trasfusionale emolitica quali: febbre, brividi, vampate di calore, dolore lombare, ipotensione, nausea, devono essere immediatamente affrontati sospendendo la trasfusione per evitare che compaiano i segni più gravi che possono portare alla insufficienza renale che si manifesta con: dispnea, emoglobinuria, oliguria, dolore toracico, shock, coagulazione intra vasale disseminata (C.I.D.) ed anemia.

La comparsa di questi eventi comporta generalmente il trasferimento del paziente in un reparto di terapia intensiva.

Contaminazione batterica del sangue o dei suoi componenti e trasmissione di malattie

Il sangue raccolto per uso trasfusionale può essere responsabile della trasmissione di batteri, protozoi o virus in quantità tale da non determinare reazioni immediate nel ricevente, ma da indurre, dopo adeguata latenza la malattia corrispondente. Forme post-trasfusionali di sifilide, salmonellosi e brucellosi sono state sporadicamente segnalate in aggiunta a forme di leishmaniosi, tripanosomiasi, malaria, ma queste ultime, almeno nei paesi occidentali non sembrano costituire un problema trasfusionale. Di maggiore importanza sono invece le malattie da virus citomegalico e la toxoplasmosi post-trasfusionale, ed è significativo il fatto che i soggetti con leucosi acuta in terapia di induzione siano quelli più frequentemente esposti al rischio, oltre che per la diminuzione delle resistenze immunitarie, anche a causa delle frequenti trasfusioni di concentrati eritrocitari e piastrinici di supporto. Relativamente frequenti sono state nel passato le reazioni trasfusionali immediate, per lo più gravi, causate da trasfusione di sangue o derivati contaminati da batteri di tipo gram negativo capaci di moltiplicarsi e di produrre endotossine alla temperatura di conservazione del sangue in frigoemoteca. Di frequente riscontro sono batteri come *pseudomonas*, *cytobacter* e *klebsiella*, ma anche batteri gram positivi specie da quando è stato generalizzato l'uso di concentrati piastrinici conservati a 22°C e fino a 72 ore. In caso di contaminazione moderata, dopo una latenza di 45-60 minuti, la sintomatologia è limitata ad una reazione febbrile con cefalea, mialgie, nausea e vomito; rara è una franca ipotensione, mentre è costante una neutrofilia con aumento dei polimionucleati. Una contaminazione massiva può risultare fatale a causa dell'insorgenza di shock endotossinico di grado notevole.

E' un tipo di shock con caratteristiche del tutto diverse da quello ipovolemico: la cute si presenta calda e secca in contrasto alla cute fredda ed umida che si osserva nello shock ipovolemico. La terapia delle reazioni da inquinamento, sia febbrili che con shock endotossinico, è del tutto sintomatica, essendo pressochè inutili gli antibiotici a meno che non sia dimostrata la presenza di sepsi nel ricevente.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche dopo trasfusioni di sangue o di plasma sono abbastanza frequenti e sono dovute soprattutto all'introduzione di allergeni ai quali i pazienti sono sensibili. La più frequente espressione di reazione allergica è l'orticaria che si manifesta con prurito e comparsa di pomfi; raramente può comparire asma bronchiale o edemi al viso. Queste complicanze possono insorgere rapidamente durante o dopo la fine della trasfusione ma comunque entro cinque-sei ore.

Quando la reazione allergica compare durante il trattamento e si manifesta solo con prurito ed orticaria, non è indispensabile sospendere la trasfusione, mentre questa,

dovrà essere interrotta se compaiono segni più gravi. Le caratteristiche di queste reazioni allergiche sono: l'assenza di febbre e sintomi limitati generalmente alla pelle con manifestazioni di prurito ed eritema. Nei pazienti per i quali sia nota una frequente comparsa di reazioni allergiche, si potranno somministrare antiistaminici a scopo preventivo.

Sovraccarico circolatorio

Questa complicanza può seguire una trasfusione massiva; tuttavia anche la trasfusione di relativamente piccole quantità di sangue a pazienti con alterazioni della funzionalità miocardica può condurre ad uno scompenso congestizio acuto o subacuto, specie nei pazienti che presentino contemporaneamente disturbi della redistribuzione dei liquidi da alterazione della funzionalità renale. Un'altra causa predisponente è costituita dalla presenza di uno stato anemico grave di lunga durata (talassemia). In queste condizioni è buona norma impiegare globuli rossi concentrati trasfondendo lentamente ed associando eventualmente farmaci diuretici e digitalici. E' anche buona norma impiegare eritrociti freschi: la trasfusione di sangue vecchio contenente microaggregati capaci di microembolizzare il circolo polmonare, provocando il peggioramento della perfusione tissutale e degli scambi gassosi, potrebbe dar luogo ad una "emorragia funzionale" capace di far precipitare una condizione cardiaca instabile.

La trasfusione massiva e le sue complicanze

Il sangue conservato sia in acido citrico-citrato-destrosio che in citrato-fosfato-destrosio ha un deficit basico valutato tra i 15 ed i 35 mEq/l ed un pH inferiore a 7. Nel plasma vi è un eccesso di potassio di 2-7 mEq/U di sangue, che si accompagna a diminuzione del calcio ionizzato ed a massiccio aumento dell'acido citrico. Anche se la maggior parte dei riceventi tollera senza difficoltà il carico di potassio e di citrato, esistono condizioni in cui la sua tossicità può risultare aumentata come ad esempio nelle alterazioni della funzionalità epatica e renale. Segni di tossicità da citrato possono essere considerati i tremori muscolari, la diminuzione della contrattilità cardiaca fino all'arresto per fibrillazione ventricolare, l'allungamento del tratto ST e l'alterazione dell'onda T. E' impressione generale che i rischi dell'intossicazione da citrato-iperpotassiemia siano stati esagerati: è comunque buona norma procedere alla sua prevenzione utilizzando, in corso di trasfusioni massive (vedi exanguino del neonato), 10 ml di calcio gluconato al 10%, per litro di sangue, impiegando possibilmente sangue preriscaldato, conservato da non oltre una settimana, per diminuire l'apporto esogeno di potassio. Fra le possibili complicanze della trasfusione massiva deve essere ricordata la microembolizzazione polmonare da aggregati leuco-piastrino-fibrinici che ostruiscono la mi-

croccircolazione polmonare. In corso di trasfusioni massive è bene usare filtri per microaggregati, anche in considerazione del fatto che l'eventuale ostruzione del microcircolo polmonare può contribuire ad aggravare le condizioni cardiache di un paziente che ha subito uno shock, con intossicazione da citrato, e pertanto predisposto all'arresto cardiaco od allo scompenso cardiaco acuto con edema polmonare. Un altro problema da non sottovalutare nei soggetti sottoposti a trasfusione massiva con sangue conservato è l'aumento di consumo energetico richiesto all'organismo di individui che generalmente sono in stato di shock e pertanto con una ridotta disponibilità di energia. L'aumento del fabbisogno energetico è in funzione del consumo di una certa quantità di energia per la rigenerazione della composizione eritrocitaria, per l'allontanamento dal plasma di prodotti di degradazione, per la normalizzazione del pH e della capacità di trasporto dell'ossigeno da parte dei globuli rossi. L'introduzione, con la trasfusione massiva, di una richiesta supplementare di energia, diminuisce la disponibilità energetica per le funzioni vitali di altri organi con il risultato di creare problemi al metabolismo energetico e determinare l'allungamento del tempo di guarigione della lesione primaria che aveva determinato la necessità della trasfusione. In base a questo concetto, in questi soggetti è necessaria un'adeguata nutrizione parenterale ed un'efficace supporto metabolico.

Reazioni alla trasfusione di leucociti

Alloanticorpi antileucocitari, prodotti in seguito ad adeguata stimolazione immunologica, rappresentano la più frequente causa di reazione trasfusionale febbrile. La reazione febbrile, caratterizzata da brivido, febbre, nausea e malessere durante o verso la fine della trasfusione, è un'evenienza piuttosto frequente con incidenza di circa l'1%. Di norma la reazione termina spontaneamente entro 1-3 ore od in seguito alla somministrazione di aspirina o di steroidi. Sono descritti casi in cui la reazione è particolarmente grave e complicata da dispnea, collasso, fibrinolisi. Durante l'episodio febbrile si può osservare una leucopenia transitoria dovuta alla marginazione dei polinucleati. La frequenza con cui anticorpi antileucocitari si sviluppano a seguito di terapia trasfusionale è alta e dipende, oltre che dalla costituzione genetica e dalla reattività individuale, dalla frequenza della stimolazione, dalla modalità di trasfusione e dall'entità numerica delle cellule immunizzanti trasfuse. La prevenzione dell'immunizzazione antileucocitaria è possibile e può essere tentata con diverse procedure; è comunque buona norma trasfondere concentrati eritrocitari poveri di leucociti in grado almeno di prevenire, nella quasi totalità dei casi, la reazione trasfusionale febbrile nei pazienti immunizzati.

Reazioni secondarie alla trasfusione di piastrine

Anche in occasione della trasfusione di sangue "in toto" o di concentrati piastrinici sono relativamente frequenti le reazioni trasfusionali di tipo febbrile, determinate dalla

presenza nel ricevente di anticorpi con specificità verso antigeni HLA o verso antigeni propri piastrinici. Queste reazioni non differiscono clinicamente da quelle determinate dalla trasfusione di leucociti e spesso è difficile una differenziazione anche in considerazione del fatto che, nella maggior parte dei casi, l'inquinamento leucocitario dei preparati piastrinici è massiccio ed inevitabile. In assenza di segni clinici di reazione a piastrine incompatibili, spesso l'unico segno dell'avvenuta reazione è un mancato od inadeguato incremento della conta piastrinica del ricevente con diminuita sopravvivenza delle piastrine. Questo fenomeno può essere anche osservato in pazienti con coagulopatia da consumo o stati settici in cui, per ottenere un adeguato incremento trasfusionale delle piastrine, è necessario utilizzare cellule in quantitativi 3 o 4 volte superiori a quelli teoricamente necessari per il trattamento della sola piastrinopenia.

Embolia

Sebbene durante la trasfusione possano verificarsi vari tipi di embolizzazione (frustoli di gomma, microemboli di piastrine, leucociti, fibrinogeno, etc.) l'unico rischio embolico effettivo è stato quello rappresentato dall'embolia gassosa che poteva insorgere con l'abitudine di trasfondere il sangue a pressione positiva mediante insufflazione di aria in flaconi di vetro. Per determinare l'embolia gassosa è necessario che sia introdotta in circolo una quantità d'aria che può variare, a seconda degli individui, da 10 a 40 cm³. La sintomatologia consiste nella comparsa improvvisa di tosse, cianosi, dispnea, senso di soffocamento. Questo rischio è praticamente scomparso con l'introduzione delle sacche da prelievo in plastica e delle relative metodiche di infusione rapida.

Infusione rapida di sangue freddo

L'infusione rapida e massiva di sangue a 4°C può produrre ipotermia nel ricevente. Questo si può verificare per lo più durante l'intervento chirurgico d'urgenza, ma soprattutto durante l'exanguinotrasfusione neonatale. L'ipotermia indotta può essere causa di aritmia ventricolare e di arresto cardiaco, forse per una ipotermia selettiva del cuore destro combinata con gli effetti di depressione cardiaca determinati dalla riduzione del calcio ionizzato secondaria alla rapida infusione di anticoagulante. In caso di trasfusione rapida e massiva sembra quindi necessario impiegare sangue riportato a temperatura corporea mediante serpentina di infusione od altri mezzi idonei. Fra questi non sembrano consigliabili sistemi a microonde od elettromagnetici, per i quali sono stati segnalati sia casi di inefficacia che di surriscaldamento con emolisi secondaria, ed il cui uso va limitato al solo sangue intero.

Flebiti

Nel soggetto sottoposto a terapia trasfusionale prolungata, il rischio di tromboflebite è un evento sempre possibile. Infatti le ripetute trasfusioni eseguite sempre nella stessa vena possono determinare una trombosi, seguita da tromboflebite, per l'azione traumatica dell'ago sulla parete della vena stessa e questa complicanza è correlata, oltre al tipo di ago usato, al calibro della vena, alla durata di permanenza, alla natura del liquido infuso ed alle difese organiche del paziente. Sono noti alcuni decessi da tromboflebite embolica secondaria ad inserzioni di cateteri nelle vene cave.

Epatite post-trasfusionale

Tra le molte possibili forme di virusi che possono venire trasmesse con la trasfusione di sangue, e che sono capaci di provocare epatiti, vengono citate, come più frequenti, quelle sostenute dai seguenti virus: A, B, non-A non-B (NANB), citomegalico (CMV) e di Epstein-Barr (EBV). I contributi della letteratura ed i risultati di vari studi indicano che, nonostante lo screening dei donatori di sangue per HBsAg, la comparsa di epatite, come complicanza tardiva della somministrazione di emocomponenti, è una evenienza che si manifesta con una frequenza media dell'ordine del 10-20%. Solo una minima quota di queste epatiti (1-3%) è imputabile al virus B, probabilmente in rapporto all'impiego di sangue proveniente da portatori di HBV anche se HBsAg negativi. In una percentuale più consistente di casi (10-20%) l'eziologia della malattia è verosimilmente da ricondurre al virus citomegalico.

Ulteriori studi sono comunque necessari per determinare la reale responsabilità della trasfusione nell'infezione da CMV; infatti quest'ultima, rivelata dalla comparsa o dall'aumento degli anticorpi specifici, non è sempre accompagnata da epatite e talora può essere connessa, invece che all'infettività del donatore, alla semplice riattivazione del virus in condizioni di stress chirurgico o dopo trasfusioni massive. Nel restante 80-90% dei casi l'eziologia dell'epatite post-trasfusionale è da attribuire ad agenti trasmissibili, tuttora non identificati e definiti, per esclusione, nonA-nonB. Recentemente è stato portato un contributo alla soluzione delle epatiti nonA nonB mediante la sintesi di una proteina corrispondente ad un antigene associato ad un RNA-virus dell'epatite non A nonB e ribattezzato virus C.

Mediante questa proteina è stato possibile allestire un test diagnostico specifico per gli anticorpi circolanti anti virus C. L'impiego sistematico nello screening dei donatori permetterà di ridurre l'incidenza di epatite nonA nonB trasfusionale, garantendo una maggiore sicurezza per il paziente. Ciononostante si desidera sottolineare come solo un corretto e ponderato uso del sangue consenta di ottenere risultati importanti nel ridurre la comparsa di epatiti post-trasfusionali.

Sovraccarico marziale

Il sovraccarico marziale è una complicanza ritardata ma inevitabile della terapia trasfusionale protratta. Ogni unità di globuli rossi contiene infatti circa 250 mg di ferro, a fronte di un'escrezione giornaliera di 1-2 mg. Si comprende così, facilmente, come nei malati politrasfusi si possa giungere a gradi imponenti di siderosi tessutale che interessa quasi tutti gli organi, in particolare fegato e milza. L'accumulo di ferro deve essere contrastato mediante somministrazione continua di desferossamina associata a Vitamina C, anche se questo farmaco è di limitata utilità nel prevenire il sovraccarico marziale almeno sino a che non sia stato raggiunto un carico critico di ferro (16-20 grammi equivalenti a 100-150 unità di sangue) da parte del paziente. L'effetto terapeutico della desferossamina si manifesta con una aumentata eliminazione del ferro sotto forma di ferriossamina che conferisce alle urine una tinta rossastra. La quantità di ferro eliminata varia dai 10 ai 90 mg pro die a seconda dell'affezione di base, della possibilità di mobilizzare il ferro organico e della dose di prodotto somministrata.

Riassumendo si può affermare che la maggior parte degli incidenti fatali associati alle trasfusioni è causata da errori di identificazione o di trascrizione: errori che possono e devono essere evitati. La prevenzione richiede che si ponga la massima attenzione nelle procedure di riconoscimento del paziente da trasfondere.

Le reazioni emolitiche ritardate non sono generalmente prevedibili e sono clinicamente poco evidenti manifestandosi spesso con diminuzione dei livelli di emoglobina.

Il riconoscimento di queste reazioni è importante per evitare problemi nel caso di trasfusioni successive.

Le reazioni febbrili non emolitiche sono provocate da anticorpi diretti verso gli antigeni leucocitari e non sono distinguibili dalle fasi precoci dell'emolisi acuta.

Eventuale sintomatologia acuta a livello polmonare può essere causata o da reazioni anafilattiche verso le immunoglobuline di tipo A oppure da embolizzazione del microcircolo polmonare da parte di aggregati leucocitari.

La concentrazione batterica del sangue trasfuso determina febbre elevata e stato di shock.

Un sovraccarico circolatorio è dovuto ad un eccessivo volume di liquido infuso. I sintomi sono riferibili all'edema polmonare che va stabilendosi. Sarebbe opportuno, specie in soggetti che non hanno sofferto di episodi emorragici acuti recenti, limitare la trasfusione di sangue a non più di due unità di concentrati eritrocitari nell'arco di 24 ore.

Le modificazioni biochimiche del sangue conservato

Il sangue intero viene mantenuto in frigorifero ad una temperatura di $+2^{\circ}$ $+4^{\circ}\text{C}$ ed ha un tempo di conservazione di 21 giorni se viene raccolto in conservante CPD (citrato-fosfato-destrosio) e di 35 giorni se raccolto in CPD-A (adenina). I globuli rossi durante la conservazione non si trovano in uno stato fisiologico di semplice sospensione metabolica. Come per altre forme di vita esistenti in natura, il mantenimento della massa eritrocitaria dipende da un delicato equilibrio biochimico fra alcuni fattori quali il glucosio, il pH, l'adenosin trifosfato (ATP) (Fig. 1) ed il 2,3 difosfoglicerato (Fig. 2).

Il sangue raccolto in CPD mantiene un pH che preserva il tasso di 2,3 DPG intra-eritrocitario; il CPD-A contiene inoltre adenina indispensabile per mantenere elevata la concentrazione di ATP nei globuli rossi. Detto equilibrio è inoltre influenzato dalle

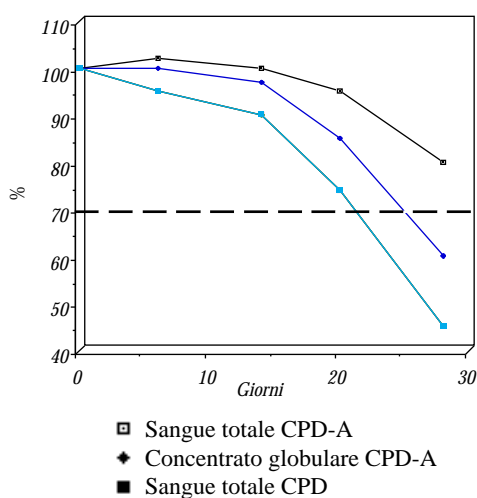


Figura 1. Diminuzione del tasso di ATP durante la conservazione a 4°C in sacca di plastica. Le modificazioni nel concentrato globulare CPD e nel sangue totale ACD sono parallele a quelle evidenziate per il sangue totale CPD.

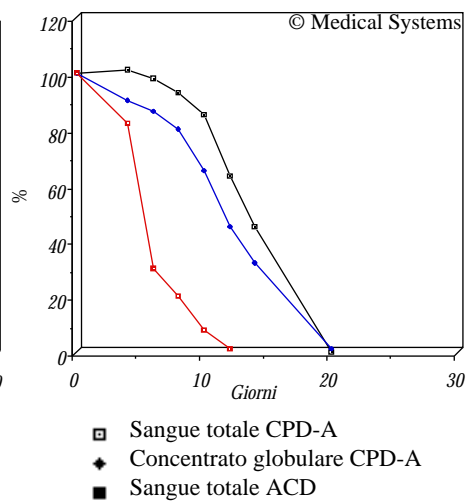


Figura 2. Diminuzione del tasso di 2,3 DPG durante la conservazione a 4°C in sacca di plastica. Le modificazioni nel concentrato globulare CPD sono parallele a quelle evidenziate per il concentrato globulare CPD-A.

condizioni di conservazione (temperatura) che devono essere tali da mantenere inalterata la funzione ossiforica dell'emoglobina e la vitalità dei globuli rossi. Pur intervenendo delle alterazioni, i globuli rossi possono essere efficacemente trasfusi grazie alla capacità del ricevente di riportarli ad uno stato normale. Infatti dopo la trasfusione le emazie rigenerano l'ATP ed il 2,3 DPG ritornando così ad un normale metabolismo energetico ed assicurando una normale funzione emoglobinica (capacità di trasporto dell'ossigeno). Le modificazioni cui vanno incontro i vari emocomponenti, sono evidenziati nella tabella 3.

Componente	Modificazione	Effetto
Eritrociti	Diminuzione ATP Diminuzione del 2,3 DPG	Minor deformabilità e vitalità
Leucociti	Microaggregati	Alterazioni polmonari
Piastrine	Scomparsa	Trombocitopenia
Plasma	Aumento del lattato e piruvato Aumento del potassio Aumento NH_4 Diminuzione dei FV e FVIII	Acidosi Riassorbimento negli eritrociti per attivazione pompa sodio/potassio Rischio solo per epatopatici gravi Turbe dell'emostasi

Tabella 3. Modificazioni degli emocomponenti.

Indicazioni e controindicazioni della terapia con sangue e suoi componenti

La trasfusione di sangue è una pratica terapeutica largamente diffusa sia in medicina che in chirurgia. Il suo ruolo, fondamentalmente sostitutivo, è stato svolto per molti anni dal sangue “intero” che veniva infuso come tale ai pazienti. Con l’introduzione delle sacche multiple in plastica è stato possibile procedere alla separazione del sangue nei suoi vari componenti e, di conseguenza, alla attuazione di una terapia trasfusionale più razionale ed efficace. Il sangue infatti è un insieme di diversi elementi, plasmatici e cellulari, con funzioni ben precise e con diverse esigenze di preparazione e conservazione. Poiché la maggior parte degli ammalati, per attuare una terapia trasfusionale, non ha bisogno di tutti questi elementi contemporaneamente, esaminiamo singolarmente le indicazioni, i rischi e le controindicazioni dei singoli componenti.

Sangue intero

Il sangue intero può essere definito, in base al tempo di conservazione, come:

- sangue intero “fresco”, cioè raccolto da meno di 24 ore
- sangue intero “conservato”.

L’uso del sangue intero fresco è scientificamente poco giustificato e scarsamente disponibile a causa del tempo necessario per la esecuzione dei controlli indispensabili per il giudizio di idoneità. Il sangue intero conservato ha la sua principale indicazione nei soggetti con emorragia in atto e con perdita di sangue superiore al 20% del volume totale (Tab. 4). Esso inoltre non contiene piastrine e granulociti vitali e presenta una notevole diminuzione, sino ad essere praticamente nulla, della concentrazione dei fattori V e VIII.

Indicazioni <ul style="list-style-type: none">- anemia emorragica acuta con shock (perdita di sangue superiore al 20% del volume totale)- malattia emolitica neonatale (exanguinotrasfusione)- stato emorragico attivo dopo trasfusione di almeno 4 unità di concentrato eritrocitario.- circolazione extracorporea.	Rischi ed inconvenienti <ul style="list-style-type: none">- trasmissione di malattie infettive- aumento della volemia- aumento di elettroliti- pH acido Controindicazioni <ul style="list-style-type: none">- emoglobinuria parossistica notturna
--	--

Tabella 4. Sangue intero: indicazioni, rischi e controindicazioni.

Concentrati eritrocitari

I concentrati eritrocitari si ottengono dal sangue intero con l'allontanamento del plasma in quantitativo tale da ottenere un concentrato di emazie con un ematocrito di circa il 70%. Essi sono particolarmente indicati nelle anemie croniche di tipo emolitico o da insufficiente produzione (Tab. 5). Numerosi stati patologici possono condizionare una riduzione più o meno accentuata della sopravvivenza degli eritrociti trasfusi come, in particolare, nelle anemie da ipoplasia midollare o nelle splenomegalie di varia natura.

Abbastanza recentemente sono entrate in uso diversi tipi di soluzioni additive che, mediante l'aggiunta di varie sostanze quali adenina, inosina, glucosio e mannitolo, hanno lo scopo di mantenere più a lungo le funzioni dei globuli rossi prelevati in CPD (citrato-fosfato-destrosio) aumentandone i livelli di 2,3 DPG e/o di ATP. L'aggiunta di sostanze nutritive agli eritrociti consente migliori risultati se viene fatta dopo la rimozione del plasma e, studi recenti documentano come, emazie concentrate conservate per 42 giorni, presentino ancora una sopravvivenza media del $77,9 \pm 8,1\%$.

Indicazioni: <ul style="list-style-type: none">- anemia carenziale- anemia iporigenerativa- anemia emolitica congenita- anemia senza ipovolemia- perdita acuta di sangue superiore al 20% del volume totale- valore di emoglobina inferiore a gr. 8 o ematocrito inferiore a 24%	Rischi ed inconvenienti: <ul style="list-style-type: none">- trasmissione di malattie infettive Controindicazioni: <ul style="list-style-type: none">- shock da ustioni
--	--

Tabella 5. Concentrati eritrocitari: indicazioni, rischi e controindicazioni.

I concentrati eritrocitari poveri o privi di leucociti, vengono preparati mediante la rimozione del "buffy coat" formato da leucociti e piastrine. I metodi utilizzati sono diversi e vanno dalla semplice centrifugazione all'utilizzo di apparecchiature per il lavaggio automatico di concentrati eritrocitari oppure mediante l'uso di particolari filtri per microaggregati. Essi trovano la loro particolare utilizzazione (Tab. 6 e 7) nei soggetti che, precedentemente sensibilizzati verso questi elementi cellulari, presentino reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche o quando si voglia impedire la immunizzazione leucocitaria e piastrinica nei pazienti per i quali sia prevedibile un lungo trattamento trasfusionale e nei candidati al trapianto d'organo. Il lavaggio dei globuli rossi inoltre consente l'allontanamento anche delle frazioni del complemento con ulteriore vantaggio per il ricevente.

<p>Indicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anemia senza ipovolemia -Anemia in emodializzati -Per prevenire sensibilizzazioni leuco-piastriniche -Per prevenire reazioni febbrili -Malati con precedenti manifestazioni di istocompatibilità leuco-piastrinica 	<p>Rischi ed inconvenienti</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trasmissione di malattie infettive <p>Controindicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -shock da ustioni
---	---

Tabella 6. Concentrati eritrocitari poveri di leucociti: indicazioni, rischi e controindicazioni .

<p>Indicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intolleranza al plasma -Anemie emolitiche autoimmuni -Emoglobinuria parossistica notturna -Prevenzione di immunizzazione HLA 	<p>Rischi ed inconvenienti</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trasmissione di malattie infettive <p>Controindicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Shock da ustioni
--	---

Tabella 7. Concentrati eritrocitari lavati: indicazioni, rischi e controindicazioni.

Concentrati piastrinici

I concentrati piastrinici possono essere preparati o da unità di sangue di singolo donatore o con l'utilizzo di un separatore cellulare. La trasfusione di piastrine ha permesso di ridurre notevolmente le complicazioni emorragiche in pazienti trombocitopenici. I candidati a questo tipo di terapia sostitutiva sono i pazienti affetti da grave trombocitopenia (20.000 per mmc.) dovuta principalmente ad una insufficiente produzione, talvolta indotta dalla assunzione di farmaci, mentre non trovano indicazione quelli con trombocitopenie da prevalente distruzione periferica, come le forme immunologiche (Tab. 8).

<p>Indicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sanguinamento da trombocitopenia (piastrine inferiori a 20.000/mm³) -Pazienti da sottoporre ad intervento (piastrine inferiori a 40.000/mm³) -Trombocitopenia in pazienti con AIDS <p>Rischi ed inconvenienti</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trasmissione di malattie infettive -Immunizzazione 	<p>-Induzione di stato di refrattarietà a successive trasfusioni piastriniche</p> <p>Controindicazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Porpora trombocitopenica idiopatica -CID -Porpora trombotica-trombocitopenica
--	--

Tabella 8. Concentrati piastrinici: indicazioni, rischi e controindicazioni.

I concentrati piastrinici possono essere conservati, con particolari accorgimenti, per un periodo di 3-5 giorni in funzione del tipo di sacca utilizzato per il prelievo del sangue. Ai fini della vitalità delle piastrine assume notevole importanza la stabilità del pH che, nel corso della conservazione deve essere mantenuto ad un valore compreso tra 6 e 7,4. Durante la conservazione a +20°C sono numerosi i fattori che possono influenzare il pH (Fig. 3). La trasfusione di piastrine può determinare la comparsa di brividi, febbre e reazioni allergiche; la febbre non deve essere trattata con aspirina perché essa interferisce con la funzione piastrinica. E' opportuno che i concentrati piastrinici vengano somministrati con l'uso di un filtro.

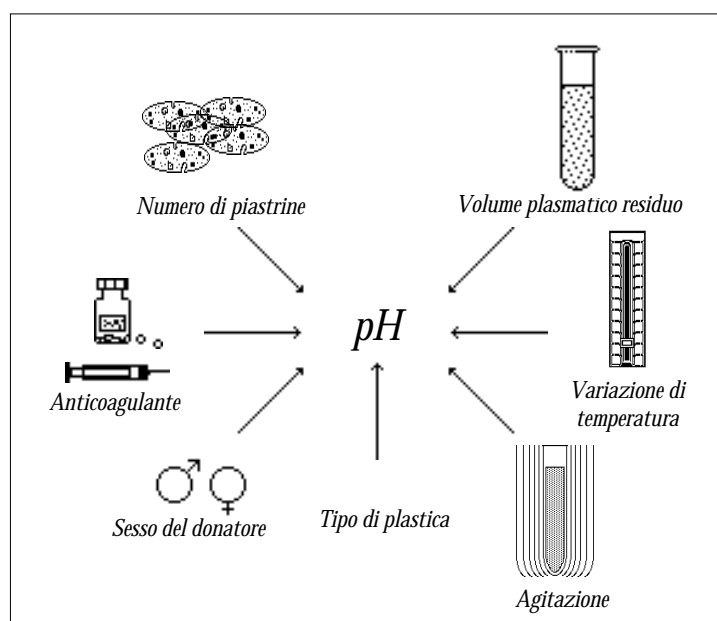


Figura 3. Parametri che influenzano il pH durante la conservazione dei concentrati piastrinici a 22°C.

Plasma conservato

Il plasma conservato contiene tutti i fattori stabili della coagulazione, ma presenta basse o nulle concentrazioni dei fattori labili V e VIII e quindi non può essere utilizzato per il trattamento di pazienti con deficit di questi fattori (Tab. 9). A causa del rischio di trasmissione di malattie, non deve essere utilizzato come espansore di volume.

Indicazioni -Ustioni estese -Polmone da shock -Insufficienza epatica acuta -Shock ipovolemico -Plasma exchange	Rischi ed inconvenienti -Trasmissione di malattie infettive -Sovraccarico di circolo -Immunizzazione a fattori eritrocitari e leucocitari Controindicazioni -Emoglobinuria parossistica notturna
--	---

Tabella 9. Plasma conservato: indicazioni, rischi e controindicazioni.

Plasma fresco congelato

Il plasma fresco viene congelato a -80°C entro 6 ore dal prelievo. E' particolarmente indicato nei pazienti con turbe coagulative per il suo alto contenuto di tutti i fattori della coagulazione, stabili o labili (Tab. 10).

Indicazioni -Documentati difetti coagulativi -Emorragie del prematuro -CEC -Trasfusioni massive	Rischi ed inconvenienti -Trasmissione di malattie infettive -Sovraccarico del circolo Controindicazioni -Emoglobinuria parossistica notturna
--	--

Tabella 10. Plasma fresco congelato: indicazioni, rischi e controindicazioni

Crioprecipitato di fattore VIII

Il crioprecipitato, ottenuto con mezzi fisici da plasma fresco congelato, è particolarmente indicato nel trattamento emorragico dell'emofilia A nonché nella profilassi a breve termine in occasione di interventi chirurgici. E' stato anche impiegato con successo nel morbo di von Willebrand: esso infatti contiene il fattore Willebrand. Altre indicazioni sono: la carenza di fibrinogeno, di fattore XIII e la coagulazione intravasale disseminata (CID) (Tab. 11).

Indicazioni - Emofilia A - Malattia di von Willebrand - Stati infettivi gravi - Fibrinogenopenia - Carenza temporanea secondaria	Contenuto del prodotto -Fibrinogeno -Fattore VIII -Fattore di von Willebrand -Fibronectina -Fattore XIII
--	--

Tabella 11. Crioprecipitato di fattore VIII: indicazioni e contenuto del prodotto.

Uso terapeutico del sangue e dei suoi componenti

Uso del sangue in caso di emorragie

Le trasfusioni di sangue possono trasmettere malattie infettive, causare reazioni emolitiche, provocare reazioni febbrili ed allergiche. Tutto questo deve sempre essere presente al medico che si accinge a prescrivere la terapia trasfusionale, in quanto la trasfusione di sangue costituisce un atto che mette in gioco la responsabilità, anche penale, del medico stesso. E' quindi opportuno evitare le trasfusioni inutili quali ad esempio quelle di un'unica unità di sangue che non può servire, in nessun modo, a modificare uno stato carenziale di componenti ematici o plasmatici. Quindi una perdita di sangue anche notevole, ma senza emorragia in atto, è opportuno venga corretta con la somministrazione di sostanze macromolecolari e solo per perdite di sangue oltre il 20% del volume totale si ricorrerà ad un trattamento che riguarderà l'uso di emocomponenti o sangue intero (Tab. 12).

Perdita di sangue	Cosa trasfondere
sino al 20% del volume totale	solo sostanze macromolecolari
dal 20 al 40% del volume totale	concentrati eritrocitari
dal 40 al 60% del volume totale	concentrati eritrocitari e plasma
dal 60 all'80% del volume totale	sangue intero e concentrati piastrinici

Tabella 12. Come intervenire in caso di emorragia.

Calcolo teorico del sangue da trasfondere

Ogniqualevolta si renda necessaria una trasfusione di sangue, al fine di evitare da un lato inutili sprechi e dall'altro inutili pericoli per il ricevente, si dovrebbe sempre determinare con esattezza la quantità di sangue occorrente. E' intuibile che, tenendo conto del valore di emoglobina (Hb), la quantità di sangue da trasfondere è data dalla differenza fra il patrimonio di Hb che vorremmo raggiungesse il soggetto anemico ed il patrimonio

che egli ha al momento della richiesta, espresso in gr/100 ml di sangue secondo la formula:

$$\frac{(Hbd - Hba) \times P}{200} \text{ quantità di sangue (intero) espressa in litri*}$$

Hba= valore di Hb attuale

Hbd= valore di Hb desiderato

P= peso in Kg del soggetto

*da trasformare eventualmente in volume di concentrato eritrocitario considerando che una unità di sangue corrisponde a 350 ml.

Come stabilire la dose di concentrato piastrinico (CP)

Senza considerare il numero delle piastrine contenute nelle singole unità di CP, si può valutare che, in condizioni standard, una unità di CP determini un incremento effettivo di:

$$\frac{8000}{10000} \text{ piastrine circolanti/mm}^3$$

mq di superficie corporea

In pratica, dunque, se si vuole ottenere un incremento di circa 30.000 piastrine/mm³, è necessario transfondere, in condizioni basali, quattro unità di CP per metro quadro di superficie corporea, ovvero una unità di CP per 10 Kg di peso corporeo. I livelli soglia (piastrine/mm³) al di sotto dei quali il rischio di grave emorragia è significativamente aumentato, sono elencati nella tabella 13.

Se le piastrine scendono sotto tali valori soglia, la trasfusione di CP è indicata in via profilattica nella leucemia acuta, come terapia nell'anemia aplastica e soltanto in caso di emergenza nella trombocitopenia autoimmune. I concentrati piastrinici devono essere

Indicazioni	Piastrine mm³
Trombocitopenia autoimmune	5.000-10.000
Anemia aplastica	10.000-15.000
Leucemia acuta	15.000-20.000
Interventi chirurgici minori	50.000
Interventi chirurgici maggiori	80.000-100.000

Tabella 13. Relazione tra rischio di emorragia e numero delle piastrine.

AB0 ed Rh compatibili; la compatibilità AB0 va rispettata nei limiti del possibile in quanto antigeni solubili di tale sistema possono adsorbirsi sulla superficie piastrinica; la compatibilità Rh va rispettata in quanto, pur non essendo espressi sulle piastrine gli antigeni del sistema Rh, qualche emazia è sempre presente nel concentrato piastrinico. Il recupero in vivo, teoricamente previsto, delle piastrine trasfuse è espresso dalla seguente formula:

$$\text{Incremento di piastrine/mm}^3 = \frac{\text{Numero di piastrine trasfuse}}{\text{volume ematico del paziente (in mm}^3\text{)}} \times \frac{2}{3}$$

dove il volume ematico nell'uomo adulto=70 (nel bambino=80, nella donna=60)x peso corporeo espresso in Kg x 10³ mmc

ed il numero di piastrine trasfuse viene assunto essere pari a 0,7x10¹¹ in caso di una unità di CP preparato da una singola unità di sangue intero od a 2-6x10¹¹ in caso di CP preparato per piastrinoaferesi. Un terzo delle piastrine vengono sequestrate dalla milza non appena trasfuse e la quota aumenta proporzionalmente in caso di splenomegalia.

I fattori della coagulazione

I deficit dei fattori della coagulazione, sia acquisiti che ereditari, possono essere isolati o combinati. Il deficit più comune è quello del fattore VIII, deficit isolato su base ereditaria causa dell'emofilia A, mentre il deficit combinato più frequente interessa i fattori che dipendono, per la loro sintesi, dalla vitamina K. La carenza di questi fattori (protrombina, e fattori VII, IX e X) si manifesta molto frequentemente nei pazienti con malattie epatiche o negli stati carenziali di vitamina K. La correzione di deficit coagulativi può essere ottenuta utilizzando sia plasma liquido di pronto impiego, che plasma fresco congelato oppure crioprecipitato (Tab. 14).

E' quindi indispensabile ai fini di un trattamento ottimale, conoscere anche se approssimativamente, il contenuto dei fattori della coagulazione nei vari emocomponenti disponibili considerata la estrema labilità di alcuni di essi quali il FV ed il FVIII (Tab. 15 e 16).

Coagulopatia	Terapia sostitutiva
Afibrinogenemia Ipofibrinogenemia Disfibrinogenemia	Crioprecipitato, FFP, plasma di pronto impiego, concentrato liofilizzato di fibrinogeno
Deficienza di protrombina	Complesso protrombinico, plasma fresco congelato
Deficienza di FV	Plasma fresco congelato, concentrati piastrinici, sovratanante di crioprecipitato
Deficienza di FVII	Concentrato liofilizzato di FVII, complesso protrombinico contenente FVII, plasma fresco congelato
Emofilia A	Concentrato liofilizzato di FVIII, crioprecipitato, plasma fresco congelato, FVIII porcino
Malattia di Willebrand	Crioprecipitato, plasma fresco congelato
Emofilia B	Concentrato liofilizzato di FIX, plasma fresco congelato, complesso protrombinico attivato, plasma fresco congelato
Deficienza di FX	Complesso protrombinico, plasma fresco congelato
Deficienza di FXI	Plasma fresco congelato, plasma di pronto impiego, sovratanante di crioprecipitato
Deficienza di FXIII	Crioprecipitato, plasma fresco congelato, plasma di pronto impiego, liofilizzato di FXIII

Tabella 14. La terapia sostitutiva nelle coagulopatie congenite.

Emocomponente	Concentrazione dei fattori della coagulazione
Plasma fresco congelato	Fibrinogeno: 2-3mg/ml Fattori II, V, VIII, IX, X, XI, XII, XIII: 1 U/ml ca. (0,7-1,3 U/ml)
Plasma liquido di pronto impiego	Fibrinogeno: 2-3 mg/ml Fattore II, VII, IX, X, XI, XII, XIII: 1 U/ml ca. (0,7-1,3 U/ml) Fattori V e VIII: bassi livelli
Crioprecipitato	Fibrinogeno: 10-15 mg/ml Fattore VIII: 4 U/ml ca. Fattore Willebrand: 4 U/ml ca. Fattore XIII: 2-3 U/ml Fibronectina: 1-2 mg/ml
Sovranatante di crioprecipitato	Fattori II, V, VII, IX, X, XI: 1 U/ml ca.

Tabella 15. Concentrazione dei fattori emocoagulativi nel plasma e crioprecipitato.

Fattore		Stabilità
I	Fibrinogeno	Stabile
II	Protrombina	Stabile
V	Proaccelerina	Labile (il 50% è presente sino al 14 giorni)
VII	Proconvertina	Stabile
VIII	Globulina antiemofilica	Labile (il 25% presente per 24 ore)
IX	Fattore antiemofilico B	Stabile
X	Fattore Stuart	Stabile
XI	P.T.A.	Stabile
XII	Fattore Hageman	Stabile
XIII	Fattore fibrinostabilizzante	Stabile

Tabella 16. Stabilità dei fattori della coagulazione nel plasma liquido e nel sangue intero.

Indicazione della trasfusione di sangue e di emocomponenti

Abbiamo già visto quali sono le indicazioni e le controindicazioni dell'uso del sangue o dei suoi componenti. La tabella 17 riassume il comportamento in alcune situazioni particolari e non eccessivamente frequenti. Non si insisterà mai sufficientemente sul buon uso del sangue e sullo spreco che ne viene fatto utilizzando sangue intero quando vi è una elettiva indicazione per il concentrato eritrocitario o quando si utilizza il plasma al di fuori delle condizioni per le quali esiste una precisa indicazione clinica. E' infatti inaccettabile l'uso di plasma, sia fresco che conservato, come sorgente di proteine, ed in particolare di albumina, in quanto il plasma comporta ancora oggi, nonostante tutti i controlli di legge, un alto rischio di trasmissione di epatite.

Anemia emorragica acuta con shock	> Sangue umano fresco, sangue umano conservato, plasma umano fresco congelato, plasma umano normale
Shock senza emorragia	> Plasma umano normale, albumina umana, sostituti plasmatici
Shock da ustioni	> Plasma umano normale, albumina umana, sostituti plasmatici
Anemia in emodializzati	> Sangue umano fresco leucopenico
Preparazione preoperatoria in anemici	> Concentrato eritrocitario
Anemia iporigenerativa	> Concentrato eritrocitario
Anemia emolitica congenita	> Concentrato eritrocitario
Anemia emolitica autoimmune	> Eritrociti lavati
Malattia emolitica del neonato	> Sangue umano fresco, concentrato eritrocitario
Emoglobinuria parossistica notturna	> Eritrociti lavati
Piastrinopenia	> Concentrati piastrinici, sangue umano fresco

Tabella 17. Indicazioni della trasfusione di sangue e di emocomponenti. I prodotti sono elencati in base alla preferenza che deve essere loro accordata.

L'albumina

Considerazioni generali

L'albumina è una frazione delle proteine plasmatiche il cui peso molecolare, calcolato fra 66.300 e 69.000, è notevolmente inferiore a quello delle globuline e del fibrinogeno ed è costituito da 575 aminoacidi. Le proteine sono presenti nel plasma in ragione di 7,5 gr per 100 ml; di questi 4,5 gr sono rappresentati dall'albumina, 2,5 dalle globuline e 0,3-0,4 dal fibrinogeno. L'albumina contiene tutti gli aminoacidi tranne la glicocola. Dal punto di vista chimico la molecola dell'albumina è formata da catene polipeptidiche unite fra loro con 16-17 ponti disolfuro. E' una molecola molto solubile con una carica elettrica nettamente negativa, ma che può legare sia anioni che cationi. L'albumina trasporta praticamente tutti i metaboliti, gli anioni, gli aminoacidi, i farmaci, gli ormoni ed i prodotti di degradazione tossica. Essa è inoltre il principale regolatore della pressione osmotica plasmatica e le sue indicazioni all'uso clinico sono appunto in relazione alla sua azione. Gli scambi tra liquido interstiziale e plasma sono governati da leggi fisiche e dipendono dalla differenza tra la pressione idrostatica nel sangue e la pressione osmotica dei due liquidi. La pressione osmotica totale del plasma è di circa 7 atmosfere e, dato che la parete dei capillari è permeabile all'acqua ed agli elettroliti, la differenza di pressione osmotica è solo quella dovuta alle proteine e viene definita pressione "colloido-osmotica" corrispondente a 25 mm Hg. La pressione colloido osmotica è per l'80% attribuibile all'albumina. La concentrazione plasmatica di questa proteina è la risultante dei processi di sintesi, di degradazione e di distribuzione.

La sintesi dell'albumina avviene nel fegato ad opera di particolari strutture cellulari (ribosomi) in modo analogo a quello di altre proteine. Quando la sintesi viene completata, la molecola albuminica completa viene trasferita nel plasma epatico direttamente tramite le cellule epatiche o indirettamente seguendo la via linfatica. Il processo di sintesi e di liberazione della molecola richiede circa 20 minuti; considerando che questo tempo sia valido per tutto il periodo delle 24 ore, teoricamente la produzione media di albumina dovrebbe risultare due volte superiore alla quantità normalmente prodotta.

Quindi o la maggior parte delle cellule epatiche non producono (o non sono capaci di produrre) albumina in continuità, oppure la sintesi di albumina è capace di rapidi cambiamenti di velocità. In realtà gli studi istologici suggeriscono vera l'ipotesi che solo la metà o la terza parte degli epatociti normalmente sintetizzano la molecola albuminica. L'albumina è ampiamente distribuita non solo nel plasma e nel liquido interstiziale, ma in tutte le secrezioni organiche. La maggior parte dei dati disponibili indica che circa il 40% del pool dell'albumina scambiabile si trova normalmente nel plasma ed il 60% nei tessuti extraplasmatici. La cute ed i muscoli rappresentano il massimo deposito dell'albumina, mentre nei visceri interni e nel fegato le scorte sono molto ridotte: il fegato, ad esempio, contiene meno dell'1% dell'albumina scambiabile anche se è in questo organo che avviene la sintesi. In situazioni di stress (ustioni, traumi ed infezioni)

l'albumina extravascolare è rapidamente disponibile per l'aumento del pool plasmatico. Mentre molto si sa sulla sintesi dell'albumina ed abbastanza sulla sua distribuzione, assai poco si sa sulla sua degradazione. L'albumina sierica non è una proteina suicida e nel processo di trasporto, o di attività oncotica, non subisce trasformazioni significative che rendano possibile l'identificazione di suoi prodotti di degradazione, né è stato possibile indicare l'organo più importante della sua degradazione. Una piccola frazione della quantità totale di albumina degradata viene perduta normalmente con le feci od escreta dai reni o metabolizzata dal fegato. Ovviamente nelle malattie cutanee, nelle ustioni estese o nelle piaghe essudative, l'albumina sierica può essere perduta o soggetta a degradazione dell'area dell'essudato. Queste però, sono situazioni anomale ed il meccanismo mediante il quale l'albumina sierica viene degradata in condizioni normali è ancora completamente oscuro.

Ulteriori studi definiranno certamente la regolazione del suo metabolismo. I fattori interdipendenti che controllano la sintesi dell'albumina in vivo includono: la nutrizione, la situazione ormonale, le condizioni ambientali, le dimensioni del pool proteico, la concentrazione, la distribuzione, lo stato di malattia. Fra tutti questi il fattore più importante che ne regola la produzione è la nutrizione. Un adeguato apporto azotato è probabilmente essenziale per tutti i meccanismi coinvolti nella regolazione del metabolismo proteico e non solo dell'albumina sierica. La sintesi di quest'ultima è quasi istantaneamente ridotta quando si ha un ridotto apporto esogeno di aminoacidi o per la loro distruzione intestinale o per un loro alterato assorbimento, nonché per variazioni del flusso ematico al fegato.

La terapia con albumina

Le indicazioni talvolta troppo labili e lo spreco nella prescrizione di soluzioni proteiche sono le principali motivazioni che ci spingono a riesaminare un uso clinico ottimale dell'albumina. Le cause di ipoalbuminemia possono essere ricondotte ad una ridotta sintesi, un aumento del catabolismo, una perdita anormale, una distribuzione patologica (Tab. 18).

Si ritiene pertanto utile proporre degli indirizzi per l'uso terapeutico dell'albumina tenendo presente che:

- pochi casi specifici richiedono l'uso dell'albumina;
- esiste una serie di complicazioni patologiche che possono giustificare l'uso del tutto occasionale;
- per molte situazioni cliniche ci sono dati contrastanti ed incompleti sull'efficacia della terapia albuminica;
- vi sono casi di ipoalbuminemia in cui non si traggono vantaggi dall'uso dell'albumina.

Le indicazioni per la terapia con albumina sono suddivise in tre gruppi: assolute, (anche se talvolta occasionali); relative; dubbie (Tab. 19). Senza per ora entrare nel merito

<p>Ridotta sintesi</p> <ul style="list-style-type: none"> -Apporto insufficiente -Difettosa digestione -Assorbimento alterato -Lesioni epatiche <p>Aumento del catabolismo</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ipercortisonismo (S. di Cushing) -Ipertiroidismo -Infezioni -Tumori maligni -Traumi 	<p>Perdita anormale</p> <ul style="list-style-type: none"> -Shock -Emorragie -Perdita attraverso i reni (nefrosi) -Perdita attraverso il tratto gastrointestinale -Perdita attraverso la cute -Essudati e trasudati <p>Distribuzione patologica</p> <ul style="list-style-type: none"> -Carcinomi del peritoneo -Ustioni -Dopo interventi chirurgici -Dopo alte dosi terapeutiche di radiazioni ionizzanti dell'addome
---	--

Tabella 18. Cause di ipoalbuminemia

<p>Absolute</p> <ul style="list-style-type: none"> -Shock ipovolemico -Ustioni e dermatite esfoliativa -Fase acuta di perdita di proteine per via gastrointestinale -Sindrome nefrosica (riacutizzazione con ipovolemia) -Circolazione extracorporea <p>Relative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cirrosi epatica non compensata -Perdita cronica di proteine nella sprue -Distribuzione patologica -Dopo alte dosi terapeutiche di radiazioni 	<ul style="list-style-type: none"> ionizzanti all'addome -Ipoalbuminemia dopo interventi chirurgici <p>Dubie</p> <ul style="list-style-type: none"> -Coma e precoma epatico -S. nefrosica (fase cronica) -Malattie croniche con ipoalbuminemia -Malassorbimento, malnutrizione, ipercatabolismo -Insufficienza pancreatica -Inedia, inoltrata fase post-operatoria
--	---

Tabella 19. Indicazioni alla terapia con albumina.

delle malattie o sindromi individuali, è opportuno precisare che quei pazienti che rientrano nelle condizioni elencate come "assolute" saranno affidati alla terapia con albumina, mentre la stessa può non trovare una indicazione precisa in quelle del secondo gruppo (indicazioni relative); infatti molte di queste condizioni di deficit rispondono in modo soddisfacente ad altre forme di trattamento.

Sotto la classificazione "indicazioni dubbie" sono state collocate quelle situazioni per le quali non esiste una uniformità di vedute e nelle quali siamo fortemente dubbiosi sulla validità dell'uso dell'albumina. Molte condizioni cliniche sono collegate ad una modesta ipoalbuminemia che si accompagna talvolta ad un incremento delle IgG: la maggior parte di queste condizioni non richiedono uno speciale trattamento per correggere il

difetto, in particolare se si tratta di forme croniche comuni. Altre malattie croniche e post-operatorie possono manifestare una accentuata ipoalbuminemia che spesso è causata da una inadeguata somministrazione di proteine. Questa solitamente conduce ad una difettosa sintesi piuttosto che ad un aumento del metabolismo o ad una reale perdita e quindi il fattore determinante è una deficienza di aminoacidi. Una dieta carente di proteine può determinare una riduzione della sintesi albuminica: infatti nelle condizioni di grave denutrizione la sintesi scende sino al 25% del normale con riduzione del pool di albumina extravasale ed anche riduzione della concentrazione plasmatica. Ciò sta ad indicare la necessità di fornire l'organismo di aminoacidi allo scopo di favorire la sintesi di proteine. Tuttavia è da ricordare che, anche se la somministrazione di aminoacidi è garantita, il fegato può non sempre eseguire la sintesi di albumina con sufficiente rapidità. La massima aliquota di sintesi può essere infatti di 20-30 grammi al giorno per cui, nelle condizioni acute dove il pool intravascolare è basso, è importante che il paziente sia inizialmente trattato con albumina: in una seconda fase l'ammalato sarà trattato con aminoacidi e dieta appropriata.

Dopo queste premesse di ordine generale, vediamo di prendere in esame alcune delle principali indicazioni all'uso dell'albumina.

Shock ipovolemico

Nei casi di grave emorragia in cui si instaura uno stato di ipovolemia, l'organismo reagisce con diversi artifici compensatori tali da ripristinare la massa circolante (vaso-costrizione e richiamo dei liquidi dai tessuti), ma non riesce a ripristinare la primitiva concentrazione proteica; la conseguente graduale diminuzione della pressione colloidale-osmotica, per la perdita di albumina, altera i regimi di scambio a livello capillare. In tali condizioni la somministrazione di albumina, sola o associata a trasfusioni di sangue in toto, accelera la normalizzazione della situazione carenziale che si è instaurata. Nello shock traumatico nel quale, oltre alle perdite di sangue ed alle perdite endogene di proteine plasmatiche, si ha anche una stasi capillare ed un addensarsi delle emazie all'interno dei vasi, l'albumina trova un uso specifico dato che è stato dimostrato che essa agisce, al contrario delle altre frazioni proteiche plasmatiche, contro l'aggregazione delle emazie. Il periodo di somministrazione e la quantità di albumina necessaria verranno valutati volta per volta tenendo presente che, in assenza di emorragia in atto, non si dovrebbe superare la quantità teorica presente nel normale volume di plasma totale calcolata in 25 grammi per litro.

Ustioni

Le ustioni sono un tipico esempio di una situazione complessiva dove la sintesi, la degradazione e la distribuzione sono contemporaneamente colpite. Nelle ustioni gravi

si verificano in definitiva le stesse condizioni che si susseguono nello shock traumatico, cioè la diminuzione del volume plasmatico, l'aumento della viscosità del sangue ed un peggioramento della circolazione capillare con conseguente ipossia. Nel corso di ustioni gravi ed estese avvengono nell'organismo una serie di cambiamenti nella distribuzione dell'acqua, degli elettroliti e delle proteine per cui nelle prime 24 ore si ha un aumento della permeabilità del letto vascolare con perdita di acqua e di proteine nel compartimento extra-vascolare.

Le maggiori perdite di albumina a livello della cute lesa dalla ustione si verificano nella fase acuta; nelle fasi successive vi è un aumentato catabolismo che è la principale causa dell'ipoalbuminemia che si riscontra fino a 4-5 settimane dopo l'ustione. Una terapia immediata è diretta, durante le prime 24 ore, alla somministrazione di grossi volumi di soluzioni colloidali; solo dopo le 24 ore verranno usati plasma ed albumina in adeguati quantitativi al fine di ristabilire una concentrazione di quest'ultima a livelli fisiologici. Ciò si ottiene con l'uso di albumina al 20% per via endovenosa; nell'ustionato grave si potranno raggiungere dosi di somministrazione pari a 100 grammi di albumina umana pro die (500 ml di soluzione al 20%). E' opportuno ricordare che l'aumento della concentrazione di albumina sopra i 4 gr/100 ml aumenterebbe solamente la velocità del catabolismo della stessa e quindi non trova giustificazione pratica. Indicazioni assolute, anche se occasionali, all'uso di albumina sono la sindrome respiratoria acuta dell'adulto ed alcuni interventi operatori di by-pass cardio-polmonare. Nel primo caso i segni clinici caratteristici sono oltre alla diminuzione della pressione venosa centrale, alla minor gittata cardiaca, all'aumento della pressione sanguigna e della frequenza del polso, una ipoproteinemia e sovraccarico del volume di fluido.

Sebbene il pronto uso di diuretici ed il controllo del bilancio dei fluidi possano generalmente neutralizzare le condizioni acute, può avvenire una successiva caduta post-diuretica del volume effettivo del plasma. Ciò può essere trattato con sostanze macromolecolari o con albumina al 20%. Si è visto che, specie nei pazienti che hanno subito estesi interventi chirurgici addominali, la somministrazione di albumina per via venosa immediatamente dopo l'operazione migliora l'efficacia della ventilazione. Nel caso di by-pass cardiopolmonare è stato dimostrato che la riduzione della viscosità sanguigna per emodiluizione al momento del pompaggio di innescamento, può essere ben tollerata e porta anche ad una diminuzione di incidenza della insufficienza renale. E' evidente la raccomandazione che una pressione oncotica di 20 mmHg rappresenta una soglia critica al di sotto della quale aumenta il rischio di complicanze: in quest'ultimo caso si dovrebbe trattare il paziente con albumina e diuretici. Fra le indicazioni relative è opportuno ricordare la cirrosi epatica. In questi pazienti (con o senza ascite) possono apparire bassi livelli di albumina nel plasma. Purtroppo l'albumina totale è risultata invariata dal 50 al 33% dei casi nei quali, quindi, il basso livello di albumina è dovuto ad una diversa distribuzione più che ad una ridotta sintesi.

Qualora si abbia invece una ridotta sintesi è stato dimostrato che questa può normalizzarsi nei pazienti che si astengono dal bere alcolici e si nutrono adeguatamente. Un simile trattamento, in individui alcuni dei quali portatori di ascite e segni di ipertensione portale, ha dato come risultato una normalizzazione della sintesi od un miglioramento della stessa nel 70% dei casi. La rimozione di liquido ascitico può

richiedere la somministrazione di albumina solo se questa perdita supera i 1500 cc durante una singola paracentesi; d'altra parte è da ricordare che la rimozione del liquido ascitico in pazienti con metastasi maligne è generalmente ben tollerata anche per volumi superiori ai 1500 cc e non richiede di solito un rimpiazzo con albumina. Non sempre la somministrazione di albumina per rimuovere l'edema ascitico ottiene risultati positivi perché, in questi casi, l'ipoalbuminemia non è l'unico fattore che lo determina. Nei pazienti con nefrosi acuta talvolta si può notare un aumento della tendenza all'edema; tali casi possono rispondere ad una terapia combinata di un diuretico con 100 ml di albumina al 20%. Questa combinazione dovrebbe essere ripetuta giornalmente per 7-10 giorni per controllare lo stato edematoso. L'infusione di albumina per il trattamento dell'ipoalbuminemia negli stati di deplezione cronica quali la sindrome nefrosica e la cirrosi è invece abitualmente inefficace o solo temporaneamente efficace a causa del suo rapido turnover. I criteri e le condizioni per l'uso di soluzioni di albumina vengono elencati di seguito.

- Shock: da perdita ematica; da ipotensione sistolica <80 mmHg o pressione venosa centrale <6 mmHg. La somministrazione deve essere effettuata entro le prime due ore dall'emorragia. Infondere almeno un litro di soluzione tra il momento della diagnosi e la somministrazione di albumina.
- Ustioni: interessamento di oltre il 10% della superficie corporea; presenza di ustioni di 2° e 3° grado. La somministrazione deve essere effettuata dopo le 24 ore dalla ustione.
- Chirurgia retroperitoneale: per aneurisma aortico, innesto vascolare in addome, rottura o resezione del dotto toracico od ogni altro intervento che comporti dissezioni retroperitoneali.
- perdita o rimozione di oltre 1500cc di liquido ascitico.

Modalità di impiego dell'albumina

Da quanto esposto è chiaro che il trattamento più razionale per le condizioni morbose sopra citate è la somministrazione di plasma o di albumina; la somministrazione di plasma tuttavia espone a rischi quali epatiti post-trasfusionali, reazioni allergiche, eventi che con l'uso dell'albumina umana sono da considerarsi eccezionali. Il 60% delle proteine plasmatiche è rappresentato dall'albumina: 25 grammi di questa sono l'equivalente osmotico di circa 500 ml di plasma fresco congelato. L'albumina viene impiegata per l'uso clinico come siero albumina al 20% o al 5% oppure come frazione proteica plasmatica. Quest'ultima, meno costosa dell'albumina, fornisce un prodotto contenente il 5% di proteine e di queste l'88% è albumina.

Nelle svariate condizioni patologiche, per le quali è necessario ricostituire il pool intravascolare di albumina, la concentrazione della soluzione da iniettare deve essere quella indicata per le varie circostanze morbose. Infatti nel caso si tratti di una perdita globale di sangue la trasfusione di una soluzione di albumina umana dovrà avere una

concentrazione pari al 5%; invece quando ci si trovi di fronte ad una ipoalbuminemia che non si accompagni ad una riduzione del patrimonio idrico complessivo dell'organismo, ma solo ad uno squilibrio nella ripartizione dell'acqua nei diversi compartimenti del soggetto, sarà più indicato somministrare una soluzione concentrata di albumina al 20 o 25%.

Modalità di somministrazione delle soluzioni di albumina umana

Le soluzioni di albumina umana più correttamente in uso sono concentrate al 20% o al 25% esse devono essere conservate ad una temperatura di 2-5°C; tuttavia il mantenerle per breve tempo a temperatura ambiente non danneggia il preparato. La soluzione di albumina va somministrata, obbligatoriamente, per via endovenosa e di preferenza con l'aiuto di un dispositivo da trasfusione. Nella maggior parte dei casi la quantità da trasfondere è di 100 ml di una soluzione al 20%. L'infusione dovrà essere effettuata molto lentamente (90 minuti circa, cioè al ritmo di 1,5-1,7 ml/min) al fine di evitare un sovraccarico del circolo sanguigno. La rapidità dell'infusione è però in funzione dell'indicazione e, allorché si imponga una urgente correzione dell'ipovolemia, il trasferimento della soluzione nelle vene può essere fatto, eccezionalmente, in tempo più breve di quello sopra indicato e cioè 100 ml nello spazio di 30 minuti; ovviamente tali interventi debbono essere eseguiti sotto costante controllo medico.

Qualora si ritenga opportuno trasfondere una maggiore quantità di liquido, la soluzione di albumina può essere miscelata con le seguenti soluzioni:

- soluzione fisiologica al 9%
- soluzione glucosata isotonica al 5,5%
- soluzione glucosata al 10%

La mescolanza dovrà essere fatta nel tempo immediatamente precedente all'infusione; è opportuno di evitare la mescolanza di soluzioni di albumina con sostanze farmacologicamente attive. Fra le reazioni collaterali osservate, la cui incidenza come già si è detto è minima, si ritiene opportuno segnalare:

-sintomi di sovraccarico circolatorio i quali possono manifestarsi in soggetti anziani con miocardiosclerosi quando le infusioni siano state troppo rapide o troppo abbondanti;

-reazioni febbrili (con i preparati attualmente in commercio costituiscono una evenienza eccezionale);

-reazioni allergiche (anch'esse rare). Le manifestazioni sono di solito lievi e si verificano in pazienti ipersensibili che avevano già avuto analoghe reazioni in occasione di trasfusioni di sangue o di plasma. Nonostante la crescente disponibilità di plasma e la relativa semplicità di produzione dell'albumina, le proporzioni del suo impiego clinico hanno subito negli ultimi tempi incentivi tali da far sì che le richieste siano superiori ai quantitativi effettivamente disponibili. Tale situazione si verifica in campo internazionale e si ripete in Italia forse in proporzioni ancora maggiori. Il problema del rapporto costo-beneficio degli interventi terapeutici è oggetto di continue discussioni.

E' proprio considerando il notevole costo commerciale del prodotto che appare utile attenersi strettamente ad un uso appropriato dell'albumina.

L'autotrasfusione

L'unico sangue sicuro è il proprio. I casi di trasmissione di malattie con la trasfusione invitano a riflettere sull'uso del sangue a disposizione e ai rischi legati al ricevere cellule e plasma di altre persone. Un modo per ridurre tali rischi, almeno per quei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva, è a portata di mano da alcuni anni: è l'autotrasfusione. Questa tecnica consiste nel ricevere il proprio sangue precedentemente donato o recuperato dal chirurgo, con l'aiuto di una speciale macchina. Due motivi giustificano una iniziativa divulgativa sull'autotrasfusione. Il primo motivo, ed il più importante, è dato dalla consapevolezza sempre maggiore dei rischi infettivi delle trasfusioni omologhe, come la malaria post - trasfusionale riaffiorata a causa di donatori provenienti da paesi dove la malaria è endemica.

L'infezione da cytomegalovirus si dimostra un rischio trasfusionale potenziale per certi neonati e pazienti immunodepressi; l'epatite non-A non-B colpisce il 10% dei pazienti trasfusi e inoltre si è constatato che la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) viene propagata, come l'epatite B, attraverso la trasfusione di sangue. Da queste osservazioni deriva un aumento di interesse verso la scelta autologa. Nell'ambito delle tecniche tendenti a limitare l'uso di sangue omologo nella chirurgia d'elezione, particolare interesse rivestono l'emodiluzione isovolemica preoperatoria, l'autoemodonazione (o pre-deposito) autologo ed il recupero intraoperatorio. Pur con le differenze di ordine sia concettuale che pratico riguardanti le prime due tecniche, entrambe comportano una diminuzione dell'ematocrito e quindi un certo grado di emodiluzione con conseguente riduzione delle perdite di emoglobina nel corso dell'intervento.

Il concetto di base che giustifica la pratica dell'emodiluzione, è che la riduzione dell'ematocrito non determina significative alterazioni a carico del trasporto di ossigeno a condizione che sia mantenuta una volemia normale. E' logico pensare che a questo punto intervengano altri meccanismi di compensazione quali, ad esempio:

- aumento compensatorio della gittata cardiaca (principale meccanismo di compenso),
- aumento dell'estrazione di ossigeno (aumento della differenza artero-venosa),
- spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina. La constatazione che bassi valori di ematocrito comportano un maggiore trasporto di ossigeno ai tessuti grazie all'incremento del flusso ematico a livello di microcircolo, ha fatto sì che l'emodiluzione si configuri sempre più come misura terapeutica capace di condizionare favorevolmente il decorso intra e post-operatorio. I vantaggi delle tecniche di autotrasfusione verranno analizzati nella parte seguente.

Predeposito autologo

La pratica certamente più conosciuta è il predeposito che trova la sua indicazione nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva nei quali il fabbisogno di sangue è prevedibile (impiego di 2-4 unità di sangue), mentre non è consigliabile quando non sono previste forti perdite ematiche. Esso consiste nel prelievo di una o più unità di sangue, ad intervalli di tempo tali da consentire uno spontaneo ripristino della volemia ed una rigenerazione globulare quanto meno parziale, allo scopo di realizzare un "predeposito" ematico da utilizzare in caso di bisogno durante l'intervento chirurgico (autotrasfusione). I vantaggi sono:

- nessun rischio di alloimmunizzazione verso antigeni cellulari o plasma-proteici
- nessun rischio di trasmissione di malattie infettive,
- nessuna reazione trasfusionale,
- precoce stimolazione dell'eritropoiesi nel midollo osseo,
- si evitano errori tecnici e di trascrizione legati alla raccolta dei campioni,
- disponibilità di sangue per i pazienti quando non è reperibile, in emoteca, sangue compatibile.

Emodiluizione isovolemica preoperatoria.

L'emodiluizione isovolemica preoperatoria consiste nella intenzionale riduzione dell'ematocrito attuata immediatamente prima dell'intervento mediante sottrazione di quantità prestabilite di sangue e contemporaneo reintegro con soluzioni colloidali o cristalloidi. L'effetto primario è una diminuzione della viscosità del sangue intero, seguita da una riduzione secondaria della resistenza periferica. Le motivazioni per ottenere una bassa viscosità derivano da studi sperimentali che hanno dimostrato come la massima ossigenazione dei tessuti si ottenga durante l'emodiluizione, con ematocrito del 30% (Fig. 4).

Questo valore è sufficiente a prevenire un deficit di ossigenazione tissutale nei pazienti chirurgici. L'accettazione di questo principio può ridurre le richieste di sangue e proteggere i pazienti dalle complicanze delle trasfusioni di sangue omologo anche se il sottoporre ad un intervento chirurgico d'elezione un paziente intenzionalmente anemizzato può rappresentare un capovolgimento di mentalità.

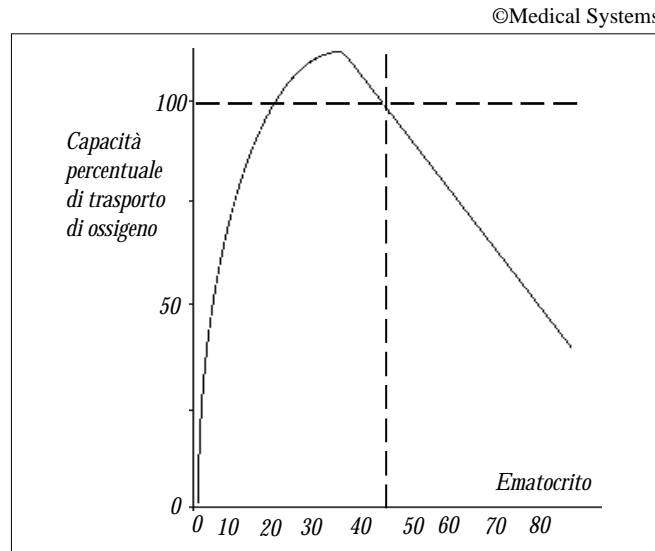


Figura 4. Effetto delle variazioni dell'ematocrito sulle capacità percentuali di trasporto di ossigeno, secondo Hint e Messmer.

Recupero perioperatorio

Il recupero e la trasfusione del sangue perso durante un intervento o un trauma, permettono un ulteriore approccio all'utilizzo del sangue. Esso è indicato negli interventi che comportano considerevoli perdite di sangue senza rischi di contaminazione. Questa tecnica trova la sua principale applicazione nelle seguenti situazioni:

- autotrasfusione intraoperatoria: particolarmente durante interventi a cuore aperto nella chirurgia vascolare ed ortopedica, ma potenzialmente durante ogni trattamento chirurgico in cui la perdita di sangue superi i 600 ml.
- recupero post-operatorio: dalle cannule toraciche dopo interventi a cuore aperto o da un emotorace (da trauma).

I vantaggi del recupero intraoperatorio sono:

- fornisce sangue immediatamente utilizzabile,
- richiede un investimento iniziale minimo in tempo e denaro
- riduce il carico di lavoro del servizio trasfusionale
- conserva le risorse di sangue
- è idoneo per la chirurgia elettiva e di emergenza.

È necessario il costante impegno di chirurghi, anestesisti e trasfusionisti per assicurare che le opportunità e i benefici delle procedure di autotrasfusione siano sempre più utilizzate e disponibili per appropriati candidati.

Bibliografi

- 1 Aisner J.: Platelet transfusion therapy. *Med. Clin. North America*, 61, 1133, 1977.
- 2 Baker R. J., Moinechen S. L., Nyhus L.M. : Transfusion reactions a reappraisal of surgical incidence and significance. *Ann. Surg.* 169, 684, 1969
- 3 Becker G.A. and Aster R.H.: Platelet transfusion therapy. *Med. Clin. North America*, 56, 81, 1972.
- 4 Berkman E.M., Eisenstaedt R.S. and Caplan S.N.: Supportive granulocyte transfusion in the infected severely neutropenic patient. *Transfusion*, 18, 693, 1978.
- 5 Birger Blomback, Lars A. Hanson. *Plasma proteins-1979*.
- 6 Birke G., Ericsson H.: Proteinrubbningar och proteinterapy. *Lakartidningen*, 65, 1968.
- 7 Brittingham T.E. and Chaplin H. Jr.: Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *J.A.M.A.* 165, 819, 1957.
- 8 Cash J.D.: *Clinics in Haematology. Blood Transfusion and blood products.* 1978.
- 9 Czear L.S.C., Shoemaker W.C.: Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. *Surg. Gynecol. Obstetr.* 147, 363, 1978.
- 10 Dahlke M.B., Keashen M.A., Alavi J.B., Koch P.A. and Okpara R.A.: Response to granulocyte transfusions in the alloimmunized patient. *Transfusion*, 20, 555, 1980.
- 11 De Stasio G.: L'incidente emolitico nella trasfusione del sangue *Tras. Sang.* 26, 127, 1981
- 12 Ford J.M., Lucey J.J., Cullen M.H., Tobias J.S. and Lister T.A.: Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet*, 2, 1167, 1976.
- 13 Gardner F.H.: Use of platelet transfusions. *Brit. J. Haemat.* 27, 537, 1974.
- 14 Goldfinger D.: Acute hemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 17, 85, 1977

- 15 Goldfinger D., Lowe C.: Prevention of adverse reactions to blood transfusion by the administration of saline washed blood cells. *Transfusion* 21, 277, 1981
- 16 Haddy T.B. and Fratantoni J.C.: Reaction in leukocyte donors. *New Engl. J. Med.*, 299, 833, 1978.
- 17 Mollison P.L.: *Blood transfusion in clinical medicine*. Blackwell Sci. Publ. Oxford, 568, 1983.
- 18 Rawstron R.E.: Pre-operative haemoglobin levels. *Anesth. Intensive Care*. 4, 175, 1976.
- 19 Schmidt P.J.: Red cells for transfusion. *New Engl. J. Med.*, 229, 1411, 1978.
- 20 Schmitdt P.J.: Transfusion reactions Status in 1982. *Clin. Lab*. 2, 221, 1982.
- 21 Sherman L.A.: Alterations in hemostasis during massive transfusion. In: *Massive transfusion 1978* American Association of Blood Bank, Washington D.C. 53, 1978.
- 22 Sirvergleid A.J.: Autologus Transfusions. Experience in a community blood center. *J.A.M.A.* 241, 1979.
- 23 Slichter S.J. and Harker L.A.: Preparation and storage of platelet concentrates. *Transfusion*, 16, 8, 1976.
- 24 Tullis J.L. Albumin. *J.A.M.A.*, 237, 355, 1977.
- 25 Zuck T.: Introduction in autologus transfusions. Washington, DC: American Association of Blood Banks, 1-2, 1976.
- 26 Albumina: *Biochimica e terapia*. Kabi-Lang. 1971.

Indice

Istruzioni per gli Autori.....	pag. 2
Editoriale.....	» 3
Introduzione.....	» 5
I rischi dell'uso del sangue intero e dei suoi componenti.....	» 6
I rischi della trasfusione omologa.....	» 6
Le reazioni trasfusionali emolitiche	» 7
Contaminazione batterica del sangue o suoi componenti e trasmissione di malattie	» 8
Reazioni allergiche.....	» 8
Sovraccarico circolatorio	» 9
La trasfusione massiva e le sue complicanze.....	» 9
Reazioni alla trasfusione di leucociti.....	» 10
Reazioni secondarie alla trasfusione di piastrine.....	» 10
Embolia.....	» 11
Infusione rapida di sangue freddo	» 11
Flebiti	» 12
Epatiti post-trasfusionali.....	» 12
Sovraccarico marziale.....	» 13
Le modificazioni biochimiche del sangue conservato.....	» 14
Indicazioni e controindicazioni della terapia con sangue e suoi componenti.....	» 16
Sangue intero	» 16
Concentrati eritrocitari	» 17
Concentrati piastrinici	» 18
Plasma conservato	» 19
Plasma fresco congelato	» 20
Crioprecipitato di fattore VIII	» 20
Uso terapeutico del sangue e dei suoi componenti	» 21
Uso del sangue in caso di emorragia.....	» 21
Calcolo teorico del sangue da trasfondere	» 21
Come stabilire la dose di concentrato piastrinico (CP).....	» 22

I fattori della coagulazione	»	23
Indicazione della trasfusione di sangue e dei suoi componenti	»	25
L'albumina.....	»	26
Considerazioni generali	»	26
La terapia con albumina.....	»	27
L'autotrasfusione	»	33
Predeposito autologo.....	»	34
Emodiluzione isovolemica pre-operatoria.....	»	34
Recupero peri-operatorio.....	»	35
Bibliografia	»	36
Indice	»	38
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio.....	»	40
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio Letterario	»	41
Volumi pubblicati nella collana Caleiscopio (Ed. Spagnola)	»	41
Concorso di Pittura "La Scoperta dell'America"	»	43
Collana videocassette Medical Systems	»	44
Tribuna Biologica e Medica.....	»	45

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluorimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allerge-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.

Caleidoscopio Letterario

1. Messina R.A.: *Vetri d'aria*. Novembre '90.
2. Pascarella S.: *Sui sentieri dell'anima*. Gennaio '91.



Caleidoscopio (Ed. Española)

- Piantino P. y Pecchio F.: *Marcadores tumorales en gastroenterologia*. Enero '91.
 Bolcato A.: *Alergia*. Abril '91.
 Cordido F., Peñalva A., De La Cruz L.F., Casanueva F.F. y Dieguez C.: *Hormona de Crecimiento*. Julio '91.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 8, numero 50

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. Fax e Modem (079) 270464

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater



Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

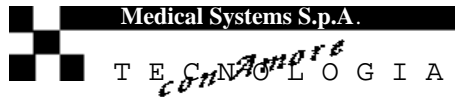
Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti

Marisa Pasquali
Giuseppe Gambetta

Editore

Medical Systems S.p.A.



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);

Telex 270310 Ideal I.

Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-
Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica,
The Medical Systems Voice.

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 90. Ristampato: Aprile 91

Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI

Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

"L'ECO DELLA STAMPA"

Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/
8/6 DPR 627/78)