

I parametri critici in Medicina Trasfusionale

Massimo Franchini, Giuseppe Lippi.

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera di Verona e Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Morfologiche, Università di Verona, Verona.

Introduzione

Lo scopo di questa rassegna è offrire un'analisi breve e sintetica ed una valutazione critica di alcuni parametri ematologici e biochimici, da un'ottica prevalentemente trasfusionale (1-4). I principali parametri trattati sono riassunti nella Tabella 1, accanto ai relativi intervalli di riferimento. Come illustrato in tabella, saranno analizzati i parametri che caratterizzano gli emocomponenti labili (globuli rossi concentrati, piastrine, plasma) o i plasmaderivati labili (albumina, concentrati dei fattori della coagulazione) (5-6). La scelta di includere i fattori della coagulazione è motivata dal fatto che in Italia molti Centri Trasfusionali si occupano anche di terapia dell'emofilia.

Tabella 1. Intervalli di riferimento di alcuni valori ematici di interesse trasfusionale.

Parametro	Intervallo di riferimento	
Ematocrito (%)	Maschi	37-49
	Femmine	35-45
Emoglobina (g/dL)	Maschi	13-17
	Femmine	12-15
Globuli Rossi ($10^6/\mu\text{L}$)	Maschi	4,4-5,8
	Femmine	4,2-5,4
Leucociti ($10^3/\mu\text{L}$)	4,3-10	
Piastrine ($10^3/\mu\text{L}$)	150-400	
Albumina (g/L)	35-50	
IgA (g/L)	0,9-4,3	
IgG (g/L)	6-17	
IgM (g/L)	0,6-2,5	
APTT (ratio)	0,85-1,17	
PT (INR)	0,90-1,11	
Fibrinogeno (mg/dL)	150-400	
Tempo di emorragia (min.)	<6	
Fattore XII (%)	50-150	
Fattore XI (%)	50-150	
Fattore IX (%)	50-150	
Fattore VIII (%)	50-150	
Fattore VII (%)	70-130	
Fattore di von Willebrand (%)	60-150	
Cofattore ristocetinico (%)	40-145	

In questo lavoro ci proponiamo di evidenziare come gli intervalli di riferimento, così importanti in medicina di laboratorio, in medicina trasfusionale abbiano un valore relativo e debbano essere integrati da tutta una serie di considerazioni cliniche e biochimiche che esporremo di seguito.

La trasfusione di globuli rossi concentrati

L'indicazione principale alla trasfusione di globuli rossi è quella di ripristinare o mantenere la capacità di trasportare una quantità di ossigeno sufficiente alle richieste dei tessuti (7-11).

La definizione di anemia come quel livello di emoglobina al di sotto di 13 g/dL (o 39% di Ht) per l'uomo, e 12 g/dL (o 36% di Ht) per la donna assume un valore relativo se osservata da un'ottica trasfusionale. Infatti la misurazione della concentrazione dell'emoglobina o l'ematocrito non sono parametri sufficienti per guidarci nelle scelte trasfusionali dal momento che non rappresentano una misura diretta del grado di ossigenazione dei tessuti. Ne consegue che in medicina trasfusionale è più corretto considerare il rapporto tra disponibilità e richieste di ossigeno da parte dei tessuti.

I tessuti a riposo hanno una richiesta costante di ossigeno che ricavano dall'emoglobina e dal plasma. La quantità di ossigeno contenuta nel sangue (mL O_2 /mL di sangue) è determinata dalla concentrazione di emoglobina (Hb), il coefficiente di legame dell'ossigeno per l'emoglobina, la percentuale di saturazione di ossigeno dell'emoglobina e la quantità di ossigeno presente nel plasma, secondo la seguente formula: contenuto di O_2 del sangue (mL O_2 /mL di sangue) = (Hb x 1,39 x % sat.) + (pO_2 x 0,003). Il consumo di ossigeno da parte dei tessuti è dato dalla differenza tra l'ossigeno presente nel sangue arterioso e quello presente nel sangue venoso: consumo di O_2 (mL O_2 /min) = gettata cardiaca x Hb x 1,39 x (% sat._{arteriosa} - % sat._{venosa}). La percentuale di saturazione di ossigeno dell'emoglobina del sangue arterioso e venoso dipende dalla pressione parziale del-

l'ossigeno plasmatico. In condizioni normali, la pO_2 scende da 100 mm Hg nel sangue arterioso a 40 mm Hg nel sangue venoso e la percentuale di saturazione dell'emoglobina passa da circa il 100% nelle arterie al 75% nelle vene. Ne consegue che, in condizioni fisiologiche basali, l'emoglobina cede solo il 25% del suo ossigeno ai tessuti. Invece, quando le richieste da parte dei tessuti aumentano o quando si riduce la disponibilità di ossigeno, i tessuti estraggono più ossigeno dal plasma e dall'emoglobina con una conseguente riduzione della pO_2 venosa e della saturazione di ossigeno del sangue venoso. In condizioni di riposo l'organismo ha una notevole disponibilità di ossigeno rispetto alle richieste. In un adulto, mediamente sono disponibili per i tessuti circa 1000 mL O_2 /min e ne vengono consumati solamente 250 mL O_2 /min, come si può vedere dalle seguenti formule:

$$\text{disponibilità di ossigeno} = \text{gettata cardiaca} \\ \times \text{contenuto di } O_2 \text{ del sangue arterioso}$$

$$= 5 \text{ L/min} \times [(14 \times 1,39 \times 100\%) + (100 \times 0,003)] \\ = 5 \text{ L/min} \times 200 \text{ mL } O_2/\text{L} \\ = 1000 \text{ mL } O_2/\text{min}$$

$$\text{consumo di ossigeno} = \text{gettata cardiaca} \times \\ (O_2 \text{ sangue arterioso} - O_2 \text{ sangue venoso})$$

$$= 5 \text{ L/min} \times (200 \text{ mL } O_2/\text{L} - 150 \text{ mL } O_2/\text{L}) \\ = 5 \text{ L/min} \times 50 \text{ mL } O_2/\text{L} \\ = 250 \text{ mL } O_2/\text{min}$$

Queste formule sono molto utili per calcolare in maniera molto accurata il grado di ossigenazione dei tessuti e rappresentano un indicatore più fisiologico della necessità della trasfusione rispetto alla misurazione della sola concentrazione di emoglobina. Tuttavia esse sono complesse e difficili da utilizzare nella normale pratica clinica e risultano applicabili solamente nelle unità di terapia intensiva dove è possibile misurare direttamente la gettata cardiaca e l'ossigenazione sistemica.

Tuttavia esse ci mostrano come sia più corretto parlare, da un punto di vista trasfusionale, del grado di ossigenazione dei tessuti piuttosto che della sola concentrazione di emoglobina. L'ipossia tissutale si verifica quando la richiesta di ossigeno dell'organismo supera la disponibilità. La disponibilità di ossigeno è condizionata dal flusso sanguigno, e quindi dalla gettata cardiaca, dalla scambio dei gas a livello polmonare, dalla concentrazione dell'emoglobina, dall'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e dal fabbisogno di ossigeno da parte dei tessuti. La trasfusione di globuli rossi è un eccellente mezzo per migliorare l'ossigenazione tissutale: una unità di globuli rossi concentrati è in grado di aumentare i livelli di emoglobina di circa 1 g/dL e l'ematocrito di circa il 3%. Tuttavia, altri mezzi efficaci per incrementare la disponibilità di ossigeno in rapporto alle

richieste sono l'incremento della gittata cardiaca, l'aumento della saturazione di ossigeno dell'emoglobina e la riduzione del consumo tissutale di ossigeno. Inoltre, in condizioni di ipossia, i tessuti convertono il proprio metabolismo verso un metabolismo anaerobio con conseguente aumento della produzione di acido lattico ed acidosi metabolica. La riduzione del pH comporta uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina e dell' O_2 : in tal modo si riduce l'affinità dell'Hb per l' O_2 e quindi viene facilitato nei tessuti il rilascio di O_2 . Infine bisogna tenere presente che se da un lato una riduzione dell'ematocrito provoca una riduzione dell'ossigenazione tissutale, dall'altro provoca una diminuzione della viscosità ematica con un aumento della perfusione tissutale.

Nella pratica clinica quotidiana la decisione di trasfondere o meno globuli rossi concentrati non può prescindere da alcune considerazioni, sintetizzabili in tipologia e gravità della patologia richiedente la trasfusione, presenza di patologie cardiache e/o polmonari concomitanti ed età del paziente. I globuli rossi concentrati rappresentano l'emocomponente di scelta per il trattamento dell'anemia nei pazienti normovolemici; essi, infatti, sono in grado di aumentare la capacità di trasporto di ossigeno dell'organismo con un modesto sovraccarico circolatorio.

Un parametro fondamentale per la scelta trasfusionale è rappresentato dalla patologia per la quale il paziente viene trasfuso. Pazienti con anemia cronica tollerano meglio bassi livelli di emoglobina rispetto ai pazienti con un'anemia ad insorgenza acuta a causa del compenso cardiaco e dell'aumentata estrazione di ossigeno. Nei pazienti affetti da morbo di Cooley, il corretto regime trasfusionale è quello che mantiene i livelli di emoglobina costantemente al di sopra di 10 g/dL: in questo modo si previene l'ipossia con le sue conseguenze quali la cardiomegalia, l'insufficienza cardiaca e l'eritropoiesi midollare inefficace ed extramidollare responsabile dell'epatosplenomegalia e delle malformazioni ossee. In ambito chirurgico, invece, la decisione di trasfondere globuli rossi concentrati dipenderà da una serie di parametri quali la durata dell'anemia, l'entità dell'intervento chirurgico, la probabilità di perdite ematiche importanti, la presenza concomitante di patologie cardiache e/o polmonari oltre che da dati di laboratorio quali l'ossigenazione arteriosa, la saturazione del sangue venoso, la gettata cardiaca, l'estrazione di ossigeno, il volume ematico e la concentrazione di emoglobina. Per quanto riguarda quest'ultimo parametro, è bene tenere presente come regola generale che, in assenza di patologie cardiache, una concentrazione di emoglobina di 8 g/dL soddisfa adeguatamente le richieste di ossigeno tissutali della maggior parte dei pazienti.

Le condizioni cliniche e l'età dei pazienti sono gli ultimi due parametri importanti, spesso correlati, da valutare per la decisione di trasfondere globuli rossi. Infatti vi sono malati (per lo più giovani) che tollera-

no bene e senza rischi concentrazioni emoglobiniche di 5 g/dL, ed altri (per lo più anziani) che presentano dispnea, tachicardia, o segni elettrocardiografici di ischemia già a concentrazioni di Hb di 8 g/dL: tali pazienti possono pertanto richiedere, per controllare il quadro sintomatologico, concentrazioni di emoglobina fino a 12-13 g/dL.

La trasfusione di concentrati piastrinici

La trasfusione di concentrati piastrinici è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie nei pazienti piastrinopenici o affetti da deficit funzionali delle piastrine (12-16). La causa della trombocitopenia dovrebbe essere stabilita prima dell'intervento trasfusionale, in quanto l'efficacia della trasfusione piastrinica è strettamente collegata con la patologia di base. In assenza di patologie associate quali difetti funzionali piastrinici, difetti della coagulazione o alterazioni vascolari, generalmente valori di piastrine superiori a 100.000/ μ L sono sufficienti ad assicurare un'emostasi efficace in ogni circostanza. Va ricordato, comunque, che emorragie spontanee importanti sono infrequenti quando la conta piastrinica è superiore a 20.000/ μ L. Per quanto riguarda le piastrinopenie iporigenerative (Tabella 2), vi è ormai consenso unanime nel trasfondere profilatticamente concentrati piastrinici solamente nei pazienti con conte piastriniche inferiori a 10.000/ μ L. Eccezionalmente, in presenza di infezioni, iperpiressia (38,5 °C), alterazione della coagulazione, splenomegalia, rapida caduta della conta piastrinica, potenziali siti di sanguinamento dovuti ad interventi chirurgici, l'intervento trasfusionale può essere indicato anche per valori di conta piastrinica compresi tra 10.000 e 20.000/ μ L. Per quanto riguarda la profilassi per gli interventi chirurgici eseguiti in pazienti piastrinopenici, nella maggior parte dei casi è sufficiente portare la conta piastrinica sopra 50.000/ μ L. Per gli interventi chirurgici in siti critici quali encefalo ed occhio la conta piastrinica deve essere portata sopra 100.000/ μ L. Nei pazienti con deficit funzionali piastrinici la trasfusione di concentrati piastrini-

ci andrà presa in considerazione solo dopo la sospensione di eventuali farmaci ad attività antiplastrinica e la provata inefficacia della desmopressina. La dose ottimale di piastrine da infondere può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{Dose ottimale} = \text{IP} \times \text{VE} \times \text{F}$$

Dove IP è l'incremento piastrinico desiderato espresso per μ L calcolato sottraendo alla conta post-trasfusionale desiderata quella pre-trasfusionale, VE è il volume ematico del paziente in μ L (superficie corporea in $\text{m}^2 \times 2,5 \times 10^6$) e F è un fattore di correzione di 1,5 (per il sequestro splenico). Si otterrà in tal modo il numero di piastrine necessarie all'intervento trasfusionale e quindi il numero di unità da utilizzare sapendo che una unità di piastrine random contiene mediamente $0,5 \times 10^{11}$ piastrine e che una unità da aferesi contiene mediamente $3,5 \times 10^{11}$ piastrine. Tuttavia, questa formula appare complessa e di difficile impiego; pertanto, nella pratica trasfusionale si usa trasfondere 1 unità di concentrati piastrinici da separazione ogni 10 Kg di peso.

Un altro parametro molto importante è il monitoraggio dell'efficacia della trasfusione piastrinica: esso viene eseguito rilevando la conta piastrinica pre-trasfusionale, dopo 1 ora dalla trasfusione e dopo 24 ore e calcolando il cosiddetto incremento corretto (IC):

$$\text{IC (plts}/\mu\text{L)} = \frac{\text{IP} \times \text{SC}}{\text{N}^\circ \text{ plts trasfuse (} \times 10^{11}\text{)}}$$

Dove IP indica l'incremento piastrinico ottenuto (plts/ μ L) e SC la superficie corporea in m^2 . L'incremento corretto deve aggirarsi intorno a 15.000 alla 1^a ora ed intorno a 13.000 alla 24^a ora. Un incremento corretto normale alla 1^a ora e ridotto alla 24^a ora è in genere imputabile a ridotta sopravvivenza piastrinica indotta da febbre, sepsi, splenomegalia, sanguinamento importante. Un incremento corretto nettamente ridotto già alla 1^a ora è in genere correlato alla presenza di alloimmunizzazione del paziente verso antigeni del sistema HLA presenti sui leucociti e sulle piastrine trasfusi.

La trasfusione di plasma

Il plasma intero è impiegato in terapia sotto forma di plasma fresco (*fresh frozen plasma* o FFP) che è quello separato dal sangue e congelato entro 6 ore dalla raccolta. In questi ultimi anni l'utilizzo del FFP in terapia è aumentato notevolmente, spesso in maniera ingiustificata. Nel 1992 il *British Committee for Standards in Hematology* ha fissato le linee guida per l'impiego del plasma fresco congelato (Tabella 3). Il FFP trova la sua indicazione principale nei pazienti con sanguinamento in atto dovuto a coagulopatia da diluizione per trasfusione massiva o a carenze multiple dei fattori della coagulazione se-

Tabella II. Valori di conta piastrinica al di sotto dei quali è indicata la trasfusione di concentrati piastrinici.

	Conta piastrine (μ L)
Profilassi delle emorragie	
- paziente non complicato	10.000
- paziente complicato (infezioni, febbre, splenomegalia, alteraz. coagulazione)	20.000
Profilassi per interventi chirurgici	
- chirurgia generale	50.000
- chirurgia in particolari distretti (encefalo, occhio)	100.000

Tabella III. Linee guida per l'utilizzo del plasma fresco congelato.**Indicazioni consolidate all'uso di FFP**

- 1) Terapia sostitutiva dei singoli fattori della coagulazione negli stati di deficit, qualora non siano disponibili i relativi concentrati
- 2) In associazione alla vitamina K e.v. per la correzione immediata dell'anticoagulazione da warfarin in presenza di gravi emorragie e quando non siano disponibili i concentrati del complesso protrombinico
- 3) Coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta
- 4) Porpora trombotica trombocitopenica

Indicazioni all'uso di FFP condizionate dalla presenza di sanguinamento e di deficit della coagulazione documentato (APTT e/o PT > 1,4 ratio e/o INR)

- 1) Trasfusione massiva
- 2) Epatopatia
- 3) Procedure di scambio plasmatico

Controindicazioni all'uso di FFP

- 1) Ipovolemia
- 2) Supporto nutrizionale
- 3) Cirrosi con ascite, nefrosi, enteropatie
- 4) Stati di immunodeficienza
- 5) Nei deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia
- 6) A scopo profilattico in caso di circolazione extra-corporea o di transfusione massiva

condarie a epatopatia o a coagulazione intravascolare disseminata. Esso viene anche generalmente utilizzato nei pazienti con carenze congenite di fattori della coagulazione (Tabella 4) per i quali non siano disponibili i relativi concentrati (17). I concentrati sono da preferire al FFP sia per i processi di inattivazione virale cui vengono sottoposti sia per il minore volume. Infatti, dato che i fattori della coagulazione sono presenti nel FFP in concentrazioni pressoché normali (circa 1 unità/mL), il loro incremento post-trasfusionale è in parte limitato dalla capacità del paziente di tollerare il volume plasmatico infuso senza incorrere in un sovraccarico circolatorio. La dose di plasma fresco congelato da trasfondere è strettamente correlata alla condizione clinica del paziente: in genere, come dose di partenza, possono essere accettabili 10-15 ml/Kg. E' comunque fondamentale monitorare la risposta clinica e laboratori-

stica (PT, APTT, eventuale dosaggio dei singoli fattori). Infine, va ricordato che una delle principali e più utili indicazioni del FFP è quella dello scambio plasmatico nei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica.

L'infusione di albumina

L'albumina è una piccola proteina prodotta dal fegato composta da un'unica catena di 584 aminoacidi e con un peso molecolare di 66.3 kDa. E' la proteina plasmatica più abbondante, rappresentando circa il 60% del patrimonio proteico plasmatico. Essa svolge funzioni fisiologiche fondamentali quali una funzione emodinamica (è responsabile di circa l'80% della pressione oncotica del sangue), di trasporto (di acidi grassi, bilirubina, pigmenti, ioni, farmaci, or-

Tabella IV. Proprietà dei fattori della coagulazione

Fattore	Emivita (ore)	Range di riferimento	Minimo valore emostatico	Minimo Valore chirurgico	Concentrati disponibili
Fibrinogeno	100	150-450 mg/dL	100 mg/dL	100 mg/dL	sì
II	48-72	50-150 %	10-15 %	20-40 %	Sì (complesso protrombinico)
V	12-15	50-150 %	5-15 %	25%	no
VII	2-6	70-130 %	5-10 %	10-20 %	sì
VIII	8-12	50-150 %	10-40 %	50-100 %	sì
IX	18-24	50-150 %	10-15 %	15-25 %	sì
X	24-48	50-150 %	5-10 %	15-20 %	Sì (complesso protrombinico)
XI	60-80	50-150 %	10-20 %	15-25 %	sì
XII	40-50	50-150 %	-	-	no
XIII	120-240	50-150 %	1-5 %	1-5 %	NO (crioprecipitati)
Von Willebrand	24	60-150 %	20-50 %	75%	Sì (concentrati di fattore VIII)

Tabella V. Impiego clinico dell'albumina umana.**Indicazioni all'uso di albumina umana al 20%**

- 1) Ripristino volemico nello shock ipovolemico in caso di inefficacia dell'uso combinato di soluzioni cristalloidi e colloidali
- 2) Plasmaferesi terapeutica
- 3) Ipoalbuminemia grave e/o iperbilirubinemia grave nel neonato
- 4) Ustioni gravi
- 5) Sindrome di Lyell
- 6) Cirrosi epatica con paracentesi di almeno 4 litri
- 7) Sindrome nefrosica severa proteino-disperdente
- 8) Edema cerebrale
- 9) Ipoalbuminemia grave del neonato

Controindicazioni all'uso di albumina umana

- 1) Albumina plasmatica superiore a 25 g/L
- 2) A scopo nutritivo
- 3) Nelle ipoalbuminemie croniche da perdita o da ridotta produzione, in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
- 4) Nelle prime 24 ore dopo un'ustione
- 5) Per accelerare la guarigione delle ferite
- 6) Per mobilizzare l'ascite

moni metaboliti), di riserva proteica, di tampone (mantenimento del pH fisiologico).

Le preparazioni di albumina umana vengono ricavate dal plasma mediante un processo di frazionamento in etanolo freddo e successivo riscaldamento a 60 °C per 10 ore (pastorizzazione). In commercio, l'albumina umana è disponibile in 2 soluzioni: ad alta (20%) e bassa concentrazione (5%). La soluzione al 5% è, dal punto di vista oncotico ed osmotico, equivalente al plasma (determina una pressione oncotica di circa 20 torr), mentre la soluzione al 20% ha un potere osmotico ed oncotico 5 volte superiore a quello del plasma. La tabella 5 riporta le condizioni cliniche in cui è indicata o controindicata l'infusione di albumina. Va comunque sottolineato che un'ipoalbuminemia non complicata di per sé non costituisce indicazione all'infusione di soluzioni di albumina. Inoltre, nei pazienti con malattia epatica severa con ascite e coesistenza di ipoalbuminemia, frequentemente l'ascite viene attribuita erroneamente ai bassi valori di albumina e della pressione oncotica piuttosto che all'ipertensione portale. La dose di albumina da infondere può essere calcolata usando la seguente formula:

$$\text{Dose (g)} = (\text{RP} - \text{AP}) \times \text{VP} \times 2$$

Dove RP sta ad indicare le proteine totali desiderate (g/L), AP le proteine totali presenti (g/L) e VP il volume plasmatico in L (circa 0,04 L/Kg).

L'infusione di immunoglobuline

Le immunoglobuline sono generalmente preparate a partire da un *pool* di plasma umano proveniente da non meno di 1000 donatori per frazionamento a

freddo con etanolo e sono disponibili per somministrazione intramuscolare o endovenosa (18). Il loro consumo è enormemente aumentato in questi ultimi anni a causa del notevole ampliamento delle indicazioni cliniche. La tabella 6 riporta alcune delle principali condizioni cliniche in cui è indicato l'utilizzo delle immunoglobuline umane. Le applicazioni terapeutiche delle immunoglobuline sono essenzialmente due: la prima riguarda la loro attività anticorpale anti-infettiva ed è quella della terapia sostitutiva nelle immunodeficienze congenite ed acquisite; la seconda riguarda la loro capacità di modificare la risposta immunologica (attività immunomodulante). In quest'ultimo caso sono generalmente utilizzate ad alto dosaggio (0,4 g/Kg/die per 2-5 giorni). Vi sono poi le globuline iperimmuni, ottenute da donatori immunizzati o da donatori che hanno un titolo elevato di un anticorpo specifico. Sono ottenute con lo stesso metodo di frazionamento delle Ig polivalenti e sono disponibili per la immunoprofilassi delle seguenti malattie: epatite B, rabbia, varicella zoster, tetano, sensibilizzazione eritrocitaria da anti-D.

L'infusione di fibrinogeno

Il fibrinogeno umano trova indicazione nelle ipofibrinogenemie o afibrinogenemie congenite, nelle disfibrinogenemie congenite con tendenza a emorragie e nelle ipofibrinogenemie acquisite (ad esempio da chemioterapia da L-asparaginasi). Il dosaggio deve essere determinato in funzione del livello plasmatico di fibrinogeno del paziente. In caso di emorragie massive, interventi chirurgici o ferite è consigliabile un livello di fibrinogeno di almeno 100 mg/dL.

L'infusione dei concentrati dei fattori della coagulazione

Non è sicuramente scopo di questo lavoro descrivere i singoli concentrati dei fattori della coagulazione. Tuttavia va sottolineato che negli ultimi anni si sono resi disponibili nuovi prodotti per la cura dei deficit coagulativi (Tabella 5) e, con la sola esclusione dei fattori V e XIII, al giorno d'oggi è disponibile per ogni singolo deficit il relativo concentrato. Questo comporta essenzialmente la somministrazione di dosi maggiori di fattore carente con piccoli volumi ed, in ultima analisi, una migliore cura delle coagulopatie. Un ulteriore progresso è stato rappresentato dalla produzione dei fattori ricombinanti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante. Sono oggi disponibili i fattori VIII, IX e VII attivato ricombinanti. Quest'ultimo in particolare sta suscitando notevole interesse dal punto di vista terapeutico dal momento che, bypassando il sistema della coagulazione, risulta particolarmente efficace nei pazienti con inibitori contro i fattori della coagulazione.

Un discorso a parte meritano il complesso protrombinico e l'antitrombina. I concentrati di complesso protrombinico contengono i fattori II, IX e X della coagulazione (attivati o inattivati) e sono indicati nel trattamento (e nelle profilassi) delle emorragie nei pazienti con carenza di fattore II e/o X e nei pazienti con inibitore del fattore VIII, quando i livelli di inibitore sono tanto elevati da non consentire un trattamento efficace con concentrati di fattore umano e

porcino. Il concentrato di antitrombina viene preparato per frazionamento di grandi pool di plasma e poi trattato al calore (trattamento antivirale). Viene utilizzato nella profilassi e nel trattamento delle complicanze tromboemboliche, nei pazienti con deficit ereditario ed acquisito di antitrombina e, in via ancora sperimentale, nella profilassi e nella terapia della coagulazione intravascolare disseminata.

Emostasi e gruppi sanguigni

E' nota l'interferenza dei gruppi sanguigni ABO con l'emostasi primaria. Questo rapporto è particolarmente evidente per quanto riguarda il fattore di von Willebrand (vWF), dal momento che antigeni gruppoematici A, B e 0 sono legati con legame covalente agli N-glicani di questa proteina e che la rimozione degli antigeni A e B porta ad una riduzione della sua attività. Esistono, inoltre, numerosi studi che dimostrano che i livelli di fattore di von Willebrand (vWF) sono significativamente ridotti negli individui di gruppo 0 rispetto ai soggetti di gruppo differente (19-23). Poco si sa sul significato clinico di questa differenza. Alcuni ricercatori (20) hanno descritto un maggior rischio di complicanze emorragiche gastrointestinali in pazienti di gruppo 0; viceversa, altri (21) hanno descritto una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica e trombosi in pazienti di gruppo non-0. Alcuni recenti lavori (22, 23) hanno confrontato i livelli di vWF ed il tempo di emorragia *in vivo* ed *in vi-*

Tabella VI. Impieghi clinici delle immunoglobuline.

Immunodeficit congeniti

- 1) Ipogammaglobulinemia ed agammaglobulinemia;
- 2) Deficit selettivo anticorpale;
- 3) Deficit di sottoclassi di IgG con ricorrenti infezioni;
- 4) Immunodeficit combinati gravi;
- 5) Neonati prematuri.

Immunodeficit acquisiti

- 1) Neoplasie con deficit anticorpale ed infezioni ricorrenti (mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, macroglobulinemia di Waldenstrom);
- 2) Immunodeficit umorale indotto da farmaci o radiazioni (inclusa immunosoppressione post-trapianto di midollo osseo);

Profilassi o trattamento di infezioni batteriche o virali

- 1) Prevenzione delle infezioni batteriche e virali nell' AIDS pediatrico;
- 2) Sepsi neonatale;
- 3) Infezione da CMV nei riceventi di trapianti di midollo osseo.

Altre

- 1) Porpora trombocitopenica idiopatica;
 - 2) Sindrome di Guillan-Barrè syndrome;
 - 3) Inibitori acquisiti del fattore VIII;
 - 4) Porpora trombotica trombocitopenica;
 - 5) Porpora post-trasfusionale;
 - 6) Malattie autoimmuni e malattie infiammatorie sistemiche.
-

tro in pazienti di diverso gruppo sanguigno ed hanno riscontrato differenze significative, ma sempre nell'ambito dei range di normalità, nei pazienti di gruppo 0 rispetto ai pazienti di gruppo non-0. In definitiva, non è possibile trarre conclusioni sulla rilevanza biologica di questa variabilità gruppo-specifica dell'emostasi primaria: il parametro migliore per stabilire la tendenza emorragica di un individuo di gruppo 0 e livelli di VWF *borderline* rimane sempre l'anamnesi emorragica personale e familiare.

Conclusioni

Malgrado il rischio biologico conseguente alla trasfusione di emocomponenti e plasmaderivati sia in costante declino, la percezione pubblica del potenziale infettivo sta indirizzando la medicina trasfusionale alla ricerca e, ove possibile, all'attuazione di tecniche alternative, più sicure ed altrettanto efficaci (24). Nell'immaginario collettivo, il rischio biologico è tradizionalmente associato all'HIV e, più recentemente, al virus dell'epatite C ed al prione dell'encefalopatia spongiforme bovina. Pertanto, pazienti che necessitano di terapia trasfusionale, sono sempre più frequentemente trattati con opzioni alternative alle tecniche tradizionali. Non essendo disponibile una panacea, è evidente che per ogni derivato del sangue esistono diverse alternative. In linea generale, i presidi terapeutici alternativi alla trasfusione oggi attuabili sono (I) il non trattamento, (II) la manipolazione dei prodotti già esistenti, al fine di ridurre al minimo il rischio di contagio (inattivazione, leucodeplezione, rimozione enzimatica, gel filtrazione), (III) la produzione di proteine ricombinanti, (IV) la stimolazione endogena alla produzione di cellule o proteine carenti (fattori di crescita), (V) l'impiego di regimi terapeutici alternativi (es. uso di inibitori della fibrinolisi o stabilizzanti della fibrina nelle coagulopatie ad impronta emorragica), (VI) terapia genica (24). Malgrado presumibilmente solo alcune tra le varie soluzioni proposte potranno essere impiegate efficacemente in medicina trasfusionale, l'impiego dell'eritropoietina per stimolare la produzione midollare di eritrociti e la somministrazioni di fattori della coagulazione ricombinanti nella terapia delle forme severe di emofilia hanno progressivamente sostituito la trasfusione di emocomponenti e rappresentano oggi la terapia elettiva nelle rispettive patologie.

Bibliografia

1. AABB. Blood transfusion therapy. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1993.
2. G. de Stasio. Il rischio trasfusionale. Milano: SIMTI Editore; 1995.
3. AABB. Technical Manual. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1996.

4. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. London: Blackwell Science; 1997.
5. Ascari E. Il laboratorio di ematologia. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 1993.
6. Zatti M, Lechi C. Medicina di laboratorio. Milano: edizioni Sorbona, 1995.
7. Olivieri N. Thalassemia: clinical management. Bailliere's Clin Haematol 1998; 11:147-62.
8. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. Semin Hem 1995; 32:162-8.
9. Spahn DR. Perioperative transfusion triggers for red blood cells. Vox Sang 2000; 78:163-166.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988; 260:2700-3.
11. Robertie PG, Gravlee GP. Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. Int Anesthesiol Clin 1990; 28:197-204.
12. Rebullà P. Trigger for platelet transfusion. Vox Sang 2000; 78:179-182.
13. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337:1870-5.
14. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 1998; 91:3601-6.
15. British Committee for standards in Haematology. Guidelines for platelet transfusions. Transfusion Med Rev 1992; 2:311-8.
16. Borzini P. Trasfusione piastrinica: terapia in costante evoluzione. In: Antoncicchi S, Lattanzio A, eds. Aggiornamenti di Medicina Trasfusionale, 1996-1999. Milano: Edizioni SIMTI; 2000. p65-72.
17. Mengoni A, Manzato F, Lippi G. Disordini congeniti rari dei fattori della coagulazione. Med Lab 1998; 6:1-9.
18. NIH consensus development conference. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. JAMA 1990; 264:3189-93.
19. Gill J, Endres-Brooks J, Bauer P, et al. The effect of the ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987; 70:895-904.
20. Horwich L, Evans D, McConnell R, Donohoe W. ABO blood groups in gastric bleeding. Gut 1966; 7:680-5.
21. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. Br Heart J 1991; 66:351-5.
22. Gastineau DA, Moore SB. How important are ABO-related variations in coagulation factor levels? Transfusion 2001; 41:4-5.
23. Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V. Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. Transfusion 2001; 41:56-60.
24. Prowse CV. Alternatives to standard blood transfusion: availability and promise. Transf Med 1999; 9:287-99.