

RACCOMANDAZIONI PER LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE

**della Società Italiana Talassemie
ed Emoglobinopatie - SITE**

**e della Società Italiana Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia - SIMTI**

Gruppo di lavoro SIMTI - SITE

**Dott. Piero Bonomo, Dott.ssa Maria Paola Carta,
Dott. Gian Luca Forni, Dott. Daniele Prati, Dott. Paolo Rigano
Dott.ssa Aurora Vassanelli**

"Blood pure and Eloquent"

1. Introduzione generale e metodologica	pag.	9
1.1 Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione	pag.	9
2. Obiettivi della terapia trasfusionale	pag.	11
2.1 Talassemia major e talassemia intermedia trasfusione dipendente ...	pag.	11
2.2 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)	pag.	11
2.3 Sindromi falcemiche (SCD)	pag.	12
3. Indicazioni alla terapia trasfusionale	pag.	13
3.1 Introduzione	pag.	13
3.2 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente	pag.	13
3.3 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente	pag.	13
3.4 Sintomi falcemiche (SCD)	pag.	13
4. Caratteristiche degli emocomponenti	pag.	15
4.1 Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi	pag.	17
4.2 Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva	pag.	17
5. Assegnazione / selezione dell'emocomponente	pag.	18
5.1 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente	pag.	18
5.2 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente	pag.	19
5.3 Sindromi falcemiche (SCD)	pag.	19
6. Test pre-trasfusionali	pag.	21
7. Gestione della struttura riservata alla terapia trasfusionale	pag.	22
7.1 Gestione e caratteristiche della struttura	pag.	22
7.2 Gestione del personale	pag.	22
7.3 Gestione degli accessi vascolari	pag.	23
7.4 Gestione delle apparecchiature	pag.	24
7.5 Gestione delle complicanze, delle reazioni avverse e degli eventi avversi	pag.	24

8. Management della terapia trasfusionale	pag.	25
8.1 Introduzione	pag.	25
8.2 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente	pag.	25
8.3 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)	pag.	25
8.4 Sindromi falcemiche (SCD)	pag.	26
8.4.1 Management degli eventi clinici acuti nelle sindromi falcemiche	pag.	27
8.4.2 Management dei principali quadri clinici delle sindromi falcemiche	pag.	28
9. Gestione e prevenzione delle reazioni avverse	pag.	29
9.1 Reazioni avverse	pag.	29
9.1.1 Gestione delle reazioni avverse immediate	pag.	29
9.1.2 Gestione delle reazioni avverse ritardate	pag.	30
9.2 Prevenzione delle reazioni trasfusionali	pag.	35
9.2.1 Prevenzione degli errori trasfusionali da scambio di identificazione	pag.	35
9.2.2 Prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche	pag.	36
9.2.3 Prevenzione delle reazioni trasfusionali allergiche	pag.	36
10. Allegati	pag.	37
Allegato 1 (da Standard SIMTI) - Resa trasfusionale	pag.	37
Allegato 2 - Ruolo dell'Antigene Duffy	pag.	38
Allegato 3 - Indicazioni alla terapia trasfusionale nelle sindromi falcemiche e management dei principali quadri clinici	pag.	39
Bibliografia	pag.	51

Per quanto le terapie alternative alla trasfusione (trapianto di midollo, farmaci, terapia genica etc) trovino oramai sempre più ampia applicazione nel trattamento della talassemia major, della talassemia intermedia e della drepanocitosi la terapia di gran lunga più praticata rimane quella trasfusionale.

È verosimile che in futuro si potrà prescindere forse anche totalmente dalla trasfusione, ma è certamente vero che ciò non sarà possibile in tempi brevi. La Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) e la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia (SIMTI) hanno quindi, insieme, ritenuto opportuno ricercare un consenso sulle migliori pratiche trasfusionali al fine di garantire un trattamento di elevata qualità e standardizzato su tutto il territorio nazionale.

Sono riportati in modo rigoroso le indicazioni alla terapia trasfusionale, il target di emoglobina da mantenere nelle diverse condizioni cliniche e gli obiettivi da raggiungere, nonché il management della terapia trasfusionale stessa, ponendo particolare attenzione al supporto trasfusionale nella drepanocitosi per la quale viene indicato quando ricorrere alla trasfusione semplice e quando allo scambio eritrocitario.

Il tutto supportato da evidenze scientifiche, ove documentate, e da raccomandazioni o dal parere di esperti oggi disponibili.

Infine ampio spazio viene dedicato alla gestione e alla prevenzione delle reazioni trasfusionali, al loro riconoscimento, al loro trattamento.

Le Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie che SITE e SIMTI hanno predisposto costituiscono un esempio di grande collaborazione tra le società scientifiche che, attraverso la condivisione di conoscenze, protocolli e procedure terapeutiche, pongono all'attenzione del mondo professionale e dei pazienti un progetto terapeutico la cui gestione richiede un importante impegno multidisciplinare con alti livelli di professionalità.

Il Presidente SITE
Maria Domenica Cappellini

Il Presidente SIMTI
Claudio Velati

1. INTRODUZIONE GENERALE E METODOLOGICA

1.1 Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

I livelli di evidenza e raccomandazione utilizzati nella stesura del documento sono stati redatti in accordo allo strumento stilato e recentemente aggiornato dall'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Level of Evidence* (Marzo 2009) (consultabile all'indirizzo web <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) e sono riportati nelle tabelle I e II.

Per molti aspetti la letteratura è limitata a casistiche unicentriche, a case report con revisione della letteratura su singoli aspetti, o a studi non controllati. In questi casi il grado di raccomandazione è definito come "studi caso controllo individuali" (**Livello 3, Grado di Raccomandazione B**).

Tabella I - GRADI DI RACCOMANDAZIONE

A	Studi livello 1, omogenei
B	Studi livello 2 o 3, omogenei o estrapolati da studi di livello 1
C	Studi livello 4 o estrapolati da studi livello 2 o 3
D	Studi livello 4 o 5 o studi di ogni livello con risultati non affidabili o non conclusivi

Tabella II

Livelli	Terapia/ Prevenzione/ Eziologia/Diagnosi	Prognosi	Diagnosi	Diagnosi differenziale/ sintomi studi di prevalenza	Analisi economiche e decisionali
1a	RS (con omogeneità) degli RCT	RS (con omogeneità) di studi di coorte iniziali; CDR validate in popolazioni differenti	RS (con omogeneità) di studi diagnostici di livello 1; CDR con studi 1b provenienti da differenti centri clinici	RS (con omogeneità) di studi di coorte prospettici	RS (con omogeneità) di studi economici di livello 1
1b	RCT individuali (con intervalli di confidenza stretti)	Studi di coorte iniziali con >80% del follow-up; CDR validate in una singola popolazione	Studi di coorte di validazione con un buon reference standard o CDR testato in un centro clinico	Studio di coorte prospettico con un adeguato follow-up	Analisi basata sui costi clinicamente sensati; revisioni sistematiche di evidenza che includano analisi di sensibilità multimodali
1c	Studi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none"^^	Serie di casi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none"^^	SpPins o SnNouts ^o assoluti	Serie di casi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi "All or none"^^	Analisi di migliore o peggiore scenario

(Segue)

INTRODUZIONE GENERALE E METODOLOGICA

Livelli	Terapia/ Prevenzione/ Eziologia/Diagnosi	Prognosi	Diagnosi	Diagnosi differenziale/ sintomi studi di prevalenza	Analisi economiche e decisionali
2a	RS (con omogeneità) di studi di coorte	RS (con omogeneità) di studi di coorte retrospettivi o con un gruppo non controllato in un RCT	RS (con omogeneità) di studi diagnostici di livello >2	RS (con omogeneità) di studi 2b o studi con evidenza maggiore	RS (con omogeneità) di studi economici di livello >2
2b	Studi individuali di coorte (inclusi RCT di bassa qualità, ad esempio con follow-up <80%)	Studi di coorte retrospettivi o follow-up di controlli non trattati in un RCT; derivati da CDR** o sample parziali validati	Studi di coorte esplorativi con un buon reference standard; CDR dopo derivazione o validate solo su campioni o database parziali	Studi di coorte retrospettivi o con follow-up inadeguati	Analisi basata su costi o alternative cl clinicamente sensibili; revisioni di evidenza o singoli studi, inclusa un'analisi di sensitività multimodale
2c	Ricerca di risultato; studi ecologici	Ricerca di risultato	-	Studi ecologici	Audit o ricerca di risultato
3a	RS (con omogeneità) di studi caso-controllo	-	RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità	RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità	RS (con omogeneità) di studi di evidenza 3b o di miglior qualità
3b	Studi caso controllo individuali	-	Studi non-consecutivi o in cui il reference standard non sia stato applicato omogeneamente	Studi non-consecutivi o popolazioni molto limitate	Analisi basata su alternative o costi limitati; stime dei dati di bassa qualità ma che includano analisi di sensitività che incorporano le variazioni clinicamente rilevanti.
4	Serie di casi (coorti o studi caso controllo di bassa qualità)	Serie di casi (e studi prognostici di bassa qualità)	Studi caso-controllo, reference standard di scarsa qualità o non indipendente	Serie di casi o reference standard inadeguati o rimpiazzati da altri	Analisi senza analisi di sensitività
5	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base	Opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia o su ricerca di base

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Legenda

RCT: *randomized clinical trial*; RS: *systematic review*; CDR: *clinical decision rules*;
 °SpPins: test con alta Specificità, se Positivo ("rule in") conferma la diagnosi;
 °SnNouts: test con alta Sensibilità, se Negativo ("rule out") esclude la diagnosi; ^
 "All or none": studi con risultati totalmente positivi o totalmente negativi.

2. **OBIETTIVI DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE**

Ogni richiesta di trasfusione di sangue deve essere preceduta da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e dalla consapevolezza del rischio intrinseco ad ogni atto trasfusionale, che deve seguire protocolli riconosciuti dalla comunità scientifica e garantire standard di qualità elevati.

2.1 **Talassemia major e talassemia intermedia trasfusione dipendente.**

Per i pazienti con *talassemia major* e *talassemia intermedia trasfusione dipendente*, la trasfusione rappresenta una scelta terapeutica obbligata: il regime trasfusionale, ormai standardizzato, si ripete periodicamente per tutta la vita del paziente, a partire dalla prima infanzia, assicurando al paziente una crescita ed uno sviluppo regolari ed una buona qualità della vita.

Obiettivo: miglioramento dell'anemia, soppressione dell'eritropoiesi inefficace e riduzione dell'assorbimento del ferro intestinale (1, 2, 3).

2.2 **Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)**

Nei pazienti con *talassemia intermedia non trasfusione dipendente*, denominata anche NTDT da "Non Trasfusion Dependent Thalassemia", il quadro clinico differisce molto dalla talassemia major, la trasfusione rappresenta una procedura da utilizzare occasionalmente, in momenti particolari della malattia (interventi chirurgici, complicanze acute o croniche, processi infettivi, gravidanza, ecc.) o su indicazioni cliniche anche indipendenti dai valori di Hb e finalizzate alla prevenzione di complicanze quali ipertensione polmonare, cardiopatia, focolai di eritropoiesi extramidollare, ulcere malleolari, fatigue, o ad essi conseguenti (4, 5, 6, 7, 8).

Obiettivi: miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti, soppressione dell'eritropoiesi inefficace, che in questa patologia può essere enormemente incrementata (4, 5), e riduzione del rischio trombotico, elevato soprattutto nei pazienti splenectomizzati (6, 7, 9).

2.3 Sindromi falcemiche (SCD)

Le *Sindromi falcemiche*, denominate anche SCD da "Sickle Cell Disease" o *drepanocitosi*, sono caratterizzate da quadri clinici insidiosi, talora severi, imprevedibili e drammaticamente evolutivi; è importante che il paziente non sia mai sottovalutato e che vengano garantiti tempi brevi sia per la valutazione che per il trattamento. La terapia trasfusionale costituisce uno dei cardini della terapia, che, in occasione di alcune complicanze acute della malattia, è da considerarsi "salva vita".

Obiettivo: in presenza di occlusioni vascolari: prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare, mediante *diluizione* (se si effettua trasfusione semplice, (10,11,12) o *sostituzione* (se si effettua scambio eritrocitario) (13) delle emazie patologiche circolanti contenenti emoglobina S (HbS) con emazie normali contenenti emoglobina A (HbA); riduzione nel numero di emazie HbS circolanti, se si effettua scambio eritrocitario (11, 12); riduzione delle complicanze emolitiche (12) e aumento dell'apporto di ossigeno (13); mantenendo:

1) la concentrazione di HbS < 30% perché il rischio che questi pazienti sviluppino crisi vaso-occlusive quando HbS è inferiore al 30-40% è significativamente ridotto (12, 14);

2) l'ematocrito (Ht) del paziente intorno al 30% perché valori più alti comportano un aumento della viscosità ematica che può essere controproducente (15).

3. INDICAZIONI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

3.1 Introduzione

Nell'anemia cronica si assiste all'aumento del contenuto di 2,3 - DPG nei globuli rossi, con spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'Hb, della gittata cardiaca e della frequenza respiratoria. Per questo motivo è rara la necessità trasfusionale in pazienti con valori di Hb > 8 g/dL (**Grado di raccomandazione: 1A**) (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

3.2 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente

Richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale (**Grado di raccomandazione: 2C+**) (2, 16, 17, 20, 23, 31, 32, 33).

3.3 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente

La trasfusione rappresenta una procedura da utilizzare occasionalmente, e trova indicazioni in occasione di interventi chirurgici, di complicanze acute di patologia d'organo, processi infettivi, gravidanza o su indicazioni cliniche anche indipendenti dai valori di Hb e finalizzate alla prevenzione alla comparsa di complicanze quali ipertensione polmonare, cardiopatia, focolai di eritropoiesi extramidollare, ulcere malleolari, fatigue o ad essi conseguenti (4, 5, 6, 7, 8) (**Grado di raccomandazione: 3B**).

3.4 Sindromi falcemiche (SCD)

Le indicazioni alla terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari sono: - l'anemia, - le occlusioni vascolari e le loro complicanze maggiori - tra cui la *Acute Chest Syndrome* e lo *Stroke* (14, 34) - la patologia d'organo cronica (14).

La terapia trasfusionale nella drepanocitosi non è di norma indicata per valori di Hb > 7 g/dL (**Grado di raccomandazione: 2C+**) (15, 16, 17, 21, 23, 31) a meno di concomitante presenza di un evento acuto.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

SCD- INDICAZIONI PER LA TERAPIA TRASFUSIONALE NEGLI EVENTI ACUTI	
Esacerbazioni acute di anemia	(12,34)
Crisi vascolare acuta, crisi vaso-occlusiva, crisi dolorosa	(35,36)
Sindrome Polmonare acuta (Acute chest syndrome)	(10,12,34,37)
Deficit neurologico acuto (Stroke)	(12,34,38)
Colestasi intraepatica	(39,40)
Multiorgan failure	(10)
Gestione pre-operatoria (Preoperative management)	(34,41,42)

SCD - INDICAZIONI PER TRASFUSIONE REGOLARE A LUNGO TERMINE	
Crisi vascolare acuta, crisi vaso-occlusiva, crisi dolorosa, non responsiva all'Idrossiurea	(12,14)
Sindrome polmonare acuta ricorrente, non responsiva all'Idrossiurea	(10,11,34,37)
Stroke (prevenzione primaria e secondaria)	(12,14,34,43)
Multiorgan failure in evoluzione	(12)
Ipertensione polmonare	(10,11,12,44)
Cardiopatía	(10,11,12)
Complicanze renali	(12,14)

SCD - Altre indicazioni	
Sequestrazione splenica ricorrente	(12)
Gravidanza	(12,34,45,46,47)
Coinvolgimento oftalmico	(14)

SCD - Indicazioni controverse	
Priapismo	(12,14)
Ulcere cutanee	(12,14)
Necrosi asettica della testa del femore	(14)

4. CARATTERISTICHE DEGLI EMOCOMPONENTI

Le indicazioni sotto riportate sono applicabili sia alle **talassemie trasfusione-dipendenti (talassemia major e intermedia trasfusione dipendente)**, sia alle **talassemie non trasfusione dipendenti (NTDT)**, sia infine alle **sindromi falcemiche**.

Per ciascuna di queste patologie, in un regime trasfusionale appropriato, la selezione del concentrato eritrocitario da assegnare al paziente dovrebbe tener conto delle caratteristiche e delle specifiche di prodotto di seguito descritte. (vedi anche allegato 1) (16, 17, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59).

Le raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario, leucodepleto o risospesa in soluzione additiva, sono riassunte nella Tabella III: **(Grado di raccomandazione: 3B)**:

Tabella III: Raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario

1.	utilizzare concentrato eritrocitario leucodepleto ottenuto secondo una delle seguenti modalità di produzione:
	concentrato eritrocitario da aferesi
	concentrato eritrocitario ottenuto da filtrazione in linea pre-storage del sangue intero, successiva centrifugazione e rimozione del plasma
	concentrato eritrocitario ottenuto con filtrazione in linea (pre-storage)
2.	utilizzare un concentrato eritrocitario con durata di conservazione < 14 giorni . Nei casi di anemizzazione acuta, in particolare per le sindromi falcemiche, utilizzare concentrati eritrocitari con durata di conservazione possibilmente < 7 giorni
3.	Mantenere l'unità di concentrato eritrocitario nella sua integrità , senza effettuare manipolazione (concentrazione) finalizzata alla concentrazione emoglobinica
4.	Mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità , senza effettuare lavaggio delle emazie, a meno che non ci si trovi in uno dei casi descritti oltre, al punto e) In caso si renda indispensabile procedere a lavaggio delle emazie, utilizzare modalità automatizzata, a circuito chiuso
5.	non utilizzare unità irradiate a meno che il paziente non sia un candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

L'emocomponente ideale per il supporto trasfusionale del paziente trasfusione-dipendente con anemia cronica, dovrebbe avere le caratteristiche indicate nella Tabella IV:

CARATTERISTICHE DEGLI EMOCOMPONENTI

Tabella IV: Caratteristiche del concentrato eritrocitario ideale

a)	<p><i>Il più alto contenuto emoglobinico possibile, in modo da ridurre il numero di unità trasfuse, limitare l'esposizione immunologica del ricevente agli antigeni eritrocitari del donatore e ottimizzare il numero di accessi ospedalieri finalizzati alla terapia trasfusionale.</i></p> <p>Il contenuto emoglobinico delle unità è più elevato nelle unità ottenute da aferesi multicomponente e nelle unità ottenute da filtrazione in linea (pre-storage) del sangue intero e successiva centrifugazione con rimozione del plasma (dalle quali non viene ottenuto il buffy coat per la produzione di concentrato piastrinico).</p>
b)	<p><i>Il più basso contenuto di leucociti, per minimizzare le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche e l'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari.</i></p> <p>La massima rimozione di globuli bianchi si ottiene dalla filtrazione in linea, che consente di ottenere un valore di 1×10^5 cellule / unità.</p>
c)	<p><i>Il più basso contenuto di citochine per minimizzare i rischi di reazioni trasfusionali non emolitiche.</i></p> <p>La filtrazione in linea pre-storage del sangue intero o dei concentrati eritrocitari rimuove precocemente i leucociti dall'unità e minimizza la degranolazione delle cellule e la liberazione di citochine.</p>
d)	<p><i>Il minimo intervallo temporale dal prelievo e comunque non superiore a 14 giorni, compatibilmente con la disponibilità di concentrati eritrocitari dal fenotipo più appropriato, per ottimizzare la resa trasfusionale e la cessione di ossigeno ai tessuti del ricevente</i></p> <p>In caso di supporto trasfusionale da anemizzazione acuta, le unità assegnate dovrebbero avere una durata di conservazione possibilmente <7 giorni; nel caso in cui, per ragioni di match immunologico le unità da assegnare abbiano >21 giorni, se il ricevente presenta segni di insufficienza renale, il lavaggio delle unità per rimuovere il potassio extracellulare previene il rischio di iperpotassiemia.</p>
e)	<p><i>La più bassa concentrazione di plasma/unità (< 0,5 gr proteine/unità).</i></p> <p>Questo requisito risulta critico per una limitata categoria di pazienti (10-15% dei pazienti), in presenza di una delle seguenti problematiche:</p> <ul style="list-style-type: none">- Deficit di IgA- Reazioni allergiche ricorrenti non sensibili agli antistaminici- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete- Pazienti con insufficienza renale che ricevono emazie con durata di conservazione >21 giorni assegnate loro per rispettare il match immunologico. In questi casi, la rimozione del plasma del donatore, pur presente in quantità molto limitata nel concentrato eritrocitario (pari a poche decine di ml), è finalizzata alla eliminazione del K⁺ extracellulare e si può garantire mediante lavaggio delle unità. <p>Si raccomanda lavaggio delle unità con modalità automatizzata e a circuito chiuso.</p>

Tali caratteristiche vengono garantite dai seguenti prodotti ematici (16, 17, 48, 49):

4.1 Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi

Definizione. Si tratta di globuli rossi ottenuti da un donatore mediante una raccolta effettuata utilizzando un separatore cellulare automatico.

Proprietà. Da una procedura di aferesi è possibile ricavare una o due unità di globuli rossi, il cui contenuto di Hb è standardizzato. Il contenuto medio di Hb nelle emazie da aferesi supera costantemente i 50 g ed è prossimo ai 60 g di Hb per unità e ciò a prescindere dall'Hb del donatore in quanto è il separatore a concentrare e standardizzare il prodotto. L'Ht dell'emocomponente è pari a 65 - 70%, ma è ridotto a 50 - 70% se le emazie sono risospese in soluzione additiva.

4.2 Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva

Definizione. Si tratta di un emocomponente ottenuto da sangue intero filtrato prima della conservazione mediante centrifugazione e rimozione del plasma, con susseguente risospensione del concentrato eritrocitario in soluzioni nutritive (salina-adenina-glucosio-mannitolo, SAG-M).

La rimozione dei leucociti può essere ottenuta mediante:

- filtrazione in linea del sangue intero (*pre-storage*), successiva centrifugazione e rimozione del plasma;
- filtrazione in linea del concentrato eritrocitario (*pre-storage*).

Proprietà. La conta leucocitaria, nel rispetto degli standard, è inferiore a 1×10^6 per unità. Si possono raggiungere anche conteggi medi pari a $0,05 \times 10^6$. Il contenuto emoglobinico deve essere almeno di 40g per unità ma nella realtà si ottiene un contenuto di Hb sempre superiore a 50g e spesso vicino ai 60g soprattutto se le emazie sono state prelevate a donatori di sesso maschile. L'Ht dell'emocomponente è intorno al 60%.

5. ASSEGNAZIONE / SELEZIONE DELL'UNITÀ

I pazienti con **fabbisogno trasfusionale continuativo** sono particolarmente esposti al rischio di complicanze immunologiche delle trasfusioni, in particolare al rischio di alloimmunizzazione, dovuta all'esposizione del ricevente ad antigeni eritrocitari del donatore, che potrebbero essere per lui estranei (48, 60, 61, 62). In base al grado d'immunocompetenza del paziente e all'immunogenicità degli antigeni eritrocitari, il rischio di alloimmunizzazione varia (61). Si è stimato che in riceventi immunocompetenti, non selezionati, l'alloimmunizzazione si verifica con un rischio variabile dall'1% all'1,6%, (in altre casistiche 0,3% - 5%) (34, 63) per ogni unità di globuli rossi trasfusa, a condizione che ai riceventi RhD negativi siano state somministrate unità di emazie RhD negative (63, 64, 65). Nel paziente che ha sviluppato alloanticorpi irregolari è SEMPRE importante rispettare il match anche per l'antigene contro cui l'alloanticorpo è diretto (34, 56, 61), anche a distanza di tempo, quando l'anticorpo non fosse più rilevabile (anticorpo anamnestic) (66). In questi casi la trasmissione dell'informazione è importantissima, per il rischio che il mancato rispetto del match possa indurre una risposta immunitaria di tipo secondario e si manifesti una reazione trasfusionale emolitica.

5.1 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente.

I pazienti con talassemia major e talassemia intermedia trasfusione dipendente sono inevitabilmente sottoposti a regimi trasfusionali continuativi, che accompagnano il paziente fin dal 1-2 anno di vita. Probabilmente per questo motivo tali pazienti sviluppano una sorta di tolleranza immunologica, che porta ad una bassa incidenza di alloimmunizzazione.

La specificità degli alloanticorpi che si sviluppano, tuttavia, è quasi sempre legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente (12,67).

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando il match per i sistemi antigenici ABO, Rh, K. (match di livello 2) (10, 12, 60, 68).

5.2 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)

I pazienti con talassemia intermedia non trasfusione dipendente sono sottoposti a trasfusioni in modo irregolare e solo in determinate circostanze della loro vita, per lo più in età giovanile-adulta o adulta (4,5,6,7).

Non raramente inoltre si tratta di pazienti già splenectomizzati, che per questa ragione manifestano una maggiore suscettibilità a sviluppare alloanticorpi (6,66).

Anche per questi pazienti la specificità degli alloanticorpi che si sviluppa è per lo più legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente (12,67).

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando il match per i sistemi antigenici ABO, Rh, K. (*match di livello 2*) (10, 12, 60, 64, 66, 68).

E' infine consigliato, ove possibile, anche un match per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori [(Duffy, MNSs – (*match di livello 3*)] (56, 62, 68) in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile- adulta (6), e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo (53, 56, 60, 61, 64, 65, 67, 68).

5.3 Sindromi falcemiche (SCD)

In pazienti con sindrome falcemica che richiedono terapia trasfusionale, l'incidenza di alloimmunizzazione è elevata, con un range del 18 - 46% (11, 15, 37, 60); tale differenza è probabilmente legata a più elementi: differenze etniche tra i donatori ed i pazienti, regime trasfusionale generalmente irregolare e discontinuo e che raramente ha inizio nella prima infanzia (34), stato infiammatorio concomitante agli eventi di crisi vaso-occlusiva (56) e stato di asplenia funzionale o splenectomia (12, 53, 56, 60, 63, 69).

La specificità degli alloanticorpi che si sviluppano, quasi sempre legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente (12, 34, 64, 67), può interessare altri sistemi gruppo ematici (34, 53, 60, 66, 67). Inoltre non raramente l'alloimmunizzazione si manifesta con la presenza di miscele di

alloanticorpi, che rendono più difficoltoso il reperimento di unità compatibili (34, 64, 66, 67) e può accompagnarsi alla presenza di autoanticorpi (56, 60, 65, 66, 67).

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando almeno il match per i sistemi antigenici AB0, Rh, K (*match di livello 2*) (10, 34, 56, 64, 68): è dimostrato che questa strategia riduce il rischio di alloimmunizzazione del 50% (12, 37, 64).

E' infine consigliato, ove possibile, anche un match per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori [(Duffy, MNSs) (*match di livello 3*)] (56, 62, 68) in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta, affetti da sindrome falcemica e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo (53, 56, 60, 61, 64, 65, 67, 68).

Nel paziente con sindrome falcemica la terapia trasfusionale dovrebbe essere preceduta dalla valutazione del fenotipo antigenico eritrocitario oltre che per AB0, Rh e Kell almeno, se possibile, per gli antigeni Kidd, Duffy, MNS (53, 55, 56, 62, 67, 68) (alla prima visita se mai trasfuso, oppure a >2 mesi dall'ultima trasfusione, oppure con indagini molecolari, se recentemente trasfuso) (66).

Il ruolo dell'antigene Duffy è dettagliato nell'Allegato 2.

Per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare concentrati eritrocitari ottenuti da donatori NON portatori di HbS (53, 55, 67)

In caso di sindrome iperemolitica (vedi capitolo 9) è prudente **non trasfondere** e trattare con steroidi, se possibile.

Nei casi in cui comunque si ritenga indispensabile la trasfusione: è fortemente consigliato assegnare concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente, per il maggior numero di sistemi antigenici.

6. **TEST PRE - TRASFUSIONALI**

Per pazienti sottoposti a regimi trasfusionali continuativi, si raccomanda che l'assegnazione delle unità di concentrati eritrocitari avvenga sempre mediante i seguenti test pre-trasfusionali (10, 12, 16, 17, 60, 68):

- verifica del gruppo sanguigno AB-D del ricevente prima di ogni trasfusione;
- **cross-match per ogni unità trasfusa;**
- ricerca di anticorpi irregolari **prima di ogni seduta trasfusionale;**
- verifica del grado appropriato di match (**almeno per ABO-D, Rh, Kell**).

In caso di rilevazione di anticorpi irregolari (34, 56, 61, 66):

- verifica **dell'assenza dell'antigene corrispondente su ogni unità trasfusa;**
- assegnazione di concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente per il maggior numero di sistemi antigenici;
- diffusione dell'informazione della comparsa dell'anticorpo irregolare su tutta la documentazione sanitaria, perché sia disponibile e consultabile in ogni momento, rendendola fruibile anche per eventuali altri centri che dovessero prendere in cura il paziente occasionalmente.

In caso di documentazione di anticorpi irregolari in paziente proveniente da altra sede (34, 56, 61, 66):

- verificare la **presenza dell'anticorpo segnalato**, tenendo presente che potrebbe essere un **anticorpo anamnestic** (fenomeno dell'evanescenza dell'anticorpo), il cui titolo tende a diminuire progressivamente nei 5 anni successivi, e potrebbe quindi non essere più documentabile;
- riportare nella documentazione sanitaria del paziente lo stato attuale di rilevabilità dell'anticorpo;
- verificare **SEMPRE l'assenza dell'antigene corrispondente nelle unità trasfuse**, anche se la presenza dell'anticorpo è solo riferita.

7. GESTIONE DELLA STRUTTURA RISERVATA ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

La descrizione delle caratteristiche delle strutture riservate alla **terapia trasfusionale** si applica alla gestione della **talassemia major e intermedia trasfusione dipendente**, alla gestione della **talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)**, nelle situazioni in cui è indicata la terapia trasfusionale e nelle **sindromi falcemiche** qualora la terapia trasfusionale sia ritenuta indicata ed appropriata. Nella gestione dei pazienti con **sindromi falcemiche**, sottoposti a procedure di scambio eritrocitario eseguite con procedura automatizzata, è indispensabile che la struttura che ha in cura il paziente possa **avvalersi di una unità di aferesi terapeutica**.

L'unità di cura deve garantire una gestione multidisciplinare, un'assistenza specializzata e continuativa e facilitare l'aderenza del paziente ai protocolli di trattamento a lungo termine. (3, 4, 70, 71, 72, 73, 74)

7.1 Gestione e caratteristiche della struttura

La struttura deve prevedere delle aree adeguate per dimensioni, illuminazione, ed ossigenazione, riservate ed attrezzate per la terapia trasfusionale e, nei casi previsti, deve riferirsi ad una **unità di aferesi terapeutica**, dotata di aree riservate alle procedure aferetiche e di un numero adeguato di separatori cellulari. Qualora in uno stesso centro vengano seguiti bambini e adulti, è opportuno creare delle aree dedicate e separate, al fine di rispettare le diverse esigenze dei pazienti (arredi, sala giochi, animazione, volontariato, presenza dei genitori) ed è necessario che siano definiti i protocolli specifici per l'effettuazione delle procedure di scambio eritrocitario nel paziente pediatrico, in particolare se di basso peso (< 30Kg).

Devono inoltre essere previste aree separate per la gestione dei pazienti con eventi acuti (posti letto di terapia semi-intensiva all'interno del reparto di riferimento o aree separate della struttura stessa per eventuale ricovero ospedaliero).

7.2 Gestione del personale

La collaborazione tra équipe medico-infermieristica, paziente e famiglia è fondamentale per ottenere buoni risultati nel trattamento. Il personale medico ed infermieristico dovrebbe garantire una continuità assistenziale al

paziente dall'età pediatrica all'età adulta, pur con diverse modalità organizzative.

Per entrambe le tipologie di terapia di supporto trasfusionale (trasfusione semplice o scambio eritrocitario) l'unità operativa deve disporre di personale esperto nella gestione delle procedure trasfusionali o aferetiche (in particolare nelle procedure di scambio eritrocitario), garantendo la formazione e l'aggiornamento continuo degli operatori, definendo i requisiti formativi minimi che il personale deve avere e verificandone periodicamente il mantenimento delle competenze.

7.3 Gestione degli accessi vascolari

Deve essere data particolare attenzione all'addestramento del personale infermieristico nella gestione degli accessi venosi periferici e degli accessi vascolari centrali.

Il dispositivo da infusione per l'accesso vascolare periferico dovrebbe essere tale da consentire ritmi di flusso appropriati, senza recare danno alla vena; la scelta dipende dalle caratteristiche delle vene del paziente, dal volume, dal ritmo e dalla durata prevista della trasfusione, e dal tipo di supporto trasfusionale: trasfusione semplice, scambio eritrocitario manuale, o terapia aferetica. Utile può essere l'uso di ecografi per il reperimento ecoguidato degli accessi venosi profondi.

Le procedure aferetiche richiedono il posizionamento di un accesso vascolare periferico del maggior calibro possibile, per garantire un adeguato flusso ematico; una viscosità ematica elevata (come accade nel paziente sottoposto a scambio eritrocitario, in particolare con crisi falcemica in atto) può ostacolare fortemente il flusso ematico attraverso il separatore e rendere estremamente problematica la procedura. Per tale ragione è opportuno che il paziente sia **ben idratato** prima di ogni procedura (10-15 ml/Kg di soluzione salina nelle 2 ore precedenti, compatibilmente con lo stato di compenso emodinamico).

Nel paziente pediatrico e nel paziente privo di accessi vascolari adeguati, per il quale esiste indicazione a procedura aferetica urgente, deve essere valutata l'opportunità di posizionare un catetere venoso centrale. Eventuali cateteri venosi centrali (CVC) già presenti a dimora nel paziente possono

essere utilizzati anche per la terapia trasfusionale, ma richiedono una particolare attenzione da parte dell'operatore per la prevenzione delle complicanze legate alla manipolazione: contaminazione del punto di connessione con il deflussore, infezione dell'ostio cutaneo del CVC, embolia gassosa (al momento dell'apertura delle vie del CVC, o per rottura della linea esterna del CVC per clampaggio con pean o altri presidi inappropriati), ostruzione / occlusione del lume del CVC (per lavaggio inadeguato del lume del CVC alla chiusura) (75).

7.4 Gestione delle apparecchiature

Il personale infermieristico deve essere specificamente addestrato all'utilizzo di qualsiasi apparecchiatura presente presso la struttura: pompe da infusione, sistemi di erogazione di ossigeno, separatori cellulari (presso l'unità di aferesi terapeutica). Il manuale d'uso nella sua versione più aggiornata deve sempre essere disponibile per la consultazione. Ogni apparecchiatura deve essere sottoposta a periodica verifica della funzionalità.

Tutta la documentazione relativa a ciascuna apparecchiatura deve essere raccolta in un apposito dossier, disponibile per la consultazione da parte del personale infermieristico e medico, da parte del responsabile della struttura e da parte del personale tecnico addetto alle manutenzioni e alle verifiche.

7.5 Gestione delle complicanze, delle reazioni avverse e degli eventi avversi

Devono essere presenti presidi ed apparecchiature appropriate alla rilevazione dei parametri vitali e alla gestione di eventuali complicanze, reazioni avverse ed eventi avversi. Deve essere presente una procedura che definisca le modalità di intervento in caso di reazioni avverse gravi e di attivazione della terapia intensiva quando necessario (carrello delle emergenze, defibrillatore, numero di telefono per intervento di emergenza della terapia intensiva, ecc.).

Quando indicato, la procedura aferetica deve poter essere eseguita con monitoraggio continuo dei parametri vitali (tracciato ECG, frequenza cardiaca, saturazione O₂, pressione arteriosa).

8. MANAGEMENT DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

8.1 Introduzione

La gestione del paziente con emoglobinopatie richiede una formulazione organizzativa che soddisfi globalmente le necessità assistenziali di questi pazienti in tutte le fasce di età, che colleghi strettamente le strutture di riferimento con i centri periferici, che talora hanno accesso difficoltoso alle strutture specialistiche, e che faciliti la collaborazione fra le varie unità operative (es. con i dipartimenti di emergenza) sulla base di protocolli diagnostici e terapeutici comuni.

8.2 Talassemia major e intermedia trasfusione dipendente

Il regime trasfusionale, ormai standardizzato, prevede il mantenimento di un valore di emoglobina pre-trasfusionale tra 9 e 10,5 gr/dl (3). La terapia trasfusionale periodica infatti, eseguita in maniera corretta, assicura al paziente una crescita ed uno sviluppo regolari e una buona qualità della vita. Emoglobine pre-trasfusionali più elevate possono essere appropriate in pazienti con cardiopatia o con un'inadeguata soppressione del midollo (3). Il volume di sangue da trasfondere deve essere preferibilmente tra 10-15 ml/kg da somministrare in 3 ore circa (73). Nei pazienti con cardiopatia è consigliabile non superare i 5 ml/kg (73).

La migliore strategia trasfusionale prevede il mantenimento del target con il minor numero di accessi ospedalieri possibili.

8.3 Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)

Nelle situazioni cliniche che richiedono l'inizio di un supporto trasfusionale, il regime trasfusionale raccomandato è analogo a quello indicato per la talassemia major; in questi casi però trattandosi di un regime trasfusionale che ha inizio in età giovane o giovane adulta, e può essere occasionale, la scelta dell'emocomponente da assegnare segue le indicazioni definite per le sindromi falcemiche, cui si rimanda.

8.4 Sindromi falcemiche (SCD)

I punti chiave del management delle sindromi falcemiche sono: i) la buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, che porta alla scelta delle strategie terapeutiche più appropriate, allo stesso tempo curative e preventive, ii) il trattamento della patologia d'organo e iii) l'adozione delle modalità terapeutiche più semplici ed efficaci (14,76). La terapia di prima scelta per pazienti con crisi falcemiche frequenti (2-3 / anno) è rappresentata dall'Idrossiurea. I cardini del trattamento degli eventi acuti sono la terapia di supporto e la terapia trasfusionale, che possono condizionarne la sopravvivenza e la qualità di vita (11). La terapia trasfusionale è applicabile *come trasfusione semplice o come scambio eritrocitario*.

La **trasfusione semplice** è indicata in caso di livelli di Hb del paziente < 7 g/dL, (**Grado di raccomandazione: 2C+**) (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) ma non dovrebbe essere applicata in caso di Hb del paziente >11 g/dL (10).

Lo **scambio eritrocitario** è raccomandato (**Grado di Raccomandazione 3B**) nei casi in cui è necessario ridurre rapidamente la concentrazione di HbS senza aumentare l'ematocrito e la viscosità ematica o in caso di sintomi neurologici acuti (12), ed è efficace anche nel trattamento delle complicanze croniche (13). Il volume di scambio efficace è pari a 15-20 ml/Kg (10).

Al termine dello scambio eritrocitario il valore di Hb del paziente dovrebbe mantenersi < 10-11g/dL (10): valori più elevati contrastano con la necessità di ridurre la viscosità ematica, con un possibile peggioramento del quadro clinico o una più rapida evoluzione negativa (11). Qualora lo scambio avvenga con sangue intero, come nel caso dell'exanguino-trasfusione (applicabile nel paziente pediatrico di basso peso, < 20 Kg), il sangue utilizzato come scambio dovrebbe avere Hb ideale di 10-11 g/dL (10), corrispondente ad un Ht pari al 30%.

Lo scambio eritrocitario può essere eseguito manualmente o con separatore cellulare.

Lo scambio eritrocitario manuale (salasso e restituzione di plasma autologo con concentrato eritrocitario omologo) è da considerarsi una procedura di

rapida applicabilità in fase acuta ed in qualsiasi struttura, poiché non richiede strumentazione e personale specializzato. Può essere effettuato con un solo accesso vascolare o, preferibilmente, con due accessi vascolari distinti, uno per il prelievo del sangue autologo e l'altro per l'infusione del sangue di sostituzione (77).

Lo scambio eritrocitrario con separatore cellulare (eritrocitoaferesi) richiede una struttura autorizzata e personale esperto in procedure aferetiche. L'utilizzo di un separatore cellulare prevede inoltre la disponibilità di validi accessi vascolari periferici o di un accesso vascolare centrale, e questo può rappresentare un problema, in particolare nel paziente pediatrico (12).

Il regime trasfusionale può essere *occasionale* o *periodico*: il primo in genere viene praticato in occasione di complicanze acute della malattia mentre il secondo può essere praticato per prevenire alcune complicanze o la loro progressione. Le emazie trasfuse sono rimosse dal circolo entro i tre mesi dall'ultima trasfusione: ogni miglioramento documentato dopo questo periodo non può essere attribuito all'aumento di Hb o alla riduzione di HbS ottenuto con la trasfusione o con lo scambio eritrocitrario (11).

8.4.1 Management degli eventi clinici acuti nelle sindromi falcemiche:

Il quadro clinico può evolvere in un evento drammatico in poco tempo ed è importante che il paziente non sia mai sottovalutato e che vengano garantiti tempi brevi sia per la valutazione che per il trattamento. Ciò in particolare nel paziente che si presenta al Pronto Soccorso (PS) con crisi falcemica in atto: alla prima valutazione al paziente dovrebbe essere attribuito almeno un **codice giallo** e dovrebbe essere prontamente allertata la struttura trasfusionale di competenza (78), come indicato nella Tabella V;

Si procede al più presto alla determinazione della sede e della gravità del dolore, secondo le tabelle di quantificazione oggettiva del dolore (scala VAS - *Visual Analysis Score*), attribuendo un punteggio da 1 a 10, in cui 1 è il punteggio che corrisponde al minimo dolore e 10 il punteggio che rappresenta il dolore più intenso (79).

Tabella V: Triage del paziente falcemico

CODICE ROSSO	Compromissione di almeno una delle funzioni vitali (apparato respiratorio, cardiovascolare o stato di coscienza), cefalea acuta con segni neurologici associati, crisi psicotica acuta, segni di anemizzazione acuta, sintomatologia dolorosa con VAS > 8/10
CODICE GIALLO	Sintomatologia dolorosa anche indotta da traumatologia minore, febbre >39°C o persistente da almeno 2 giorni, infezioni, modesta sintomatologia cefalalgica non traumatica, riferite alterazioni del visus, ittero in apparente benessere senza anemizzazione.
CODICE VERDE	Patologie cutanee minori, patologie otorinolaringoiatriche (ORL) minori, modesto stato ansioso, ferite cutanee lievi, escoriazioni ed abrasioni, ustioni di primo grado.

Il trattamento del dolore deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque entro 30 minuti compreso il triage, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali (78, 80).

8.4.2 Management dei principali quadri clinici delle sindromi falcemiche

Per il trattamento dei principali quadri clinici e la prevenzione di nuovi episodi, si veda il dettaglio nell'Allegato 3.

9. GESTIONE E PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

9.1 Reazioni avverse

La terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari può causare una serie di effetti indesiderati e sfavorevoli o reazioni avverse (10, 11, 12, 56), che vengono classificati in base al meccanismo patogenetico e all'intervallo di tempo di insorgenza rispetto all'evento trasfusionale stesso (10, 59, 81, 82, 83, 84), come indicato nelle Tabelle VI e VII.

E' opportuno evitare la somministrazione di vaccini o altri farmaci, contemporaneamente alla terapia trasfusionale, per limitare la concomitanza di reazioni avverse dovute a diverse somministrazioni.

Tabella VI - Reazioni immediate

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Acuta	Contaminazione batterica/shock settico
Reazioni febbrili non emolitiche	Edema polmonare cardiogeno
Reazioni Allergiche (orticaria, anafilassi)	Emolisi non immunologica
Edema polmonare Acuto non cardiogeno	Squilibri metabolici (iperkaliemia, ipocalcemia)
TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)	Alteazioni emocoagulative e CID

Tabella VII - Reazioni ritardate

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Ritardata	Contaminazione batterica
	Trasmissione malattie virali o protozoarie
	Edema polmonare cardiogeno
	Sovraccarico di ferro

9.1.1 Gestione delle reazioni avverse immediate

Qualora *in corrispondenza* di una trasfusione compaiano segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale, la trasfusione **DEVE ESSERE IMMEDIATAMENTE SOSPESA**; deve essere garantita la **terapia di supporto necessaria**, comprese eventuali manovre rianimatorie e la terapia delle eventuali complicanze e deve essere inoltrata al Servizio Trasfusionale **immediata segnalazione** della reazione trasfusionale rilevata, per le indagini immunologiche necessarie a documentare la natura della reazione trasfusionale e l'imputabilità alla trasfusione (Tabella VIII).

9.1.2 Gestione delle reazioni avverse ritardate

Qualora a *seguito* di una trasfusione compaiano segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale, deve essere garantita la **terapia di supporto necessaria** e deve essere inoltrata al Servizio Trasfusionale **immediata segnalazione** della reazione trasfusionale rilevata, per le indagini immunologiche necessarie a documentare la natura della reazione trasfusionale e l'imputabilità alla trasfusione (Tabella IX).

Tabella VIII: Reazioni immediate

Reazioni emolitiche acute	Gestione delle reazioni emolitiche acute
<p>Sono rare evenienze, dovute a trasfusione di emazie incompatibili, generalmente da incompatibilità maggiore del sistema AB0, in seguito ad inosservanze di procedure o per errore umano.</p> <p>L'esordio può variare da pochi minuti fino a qualche ora dall'inizio della trasfusione ed è caratterizzato dall'insorgenza improvvisa di malessere, febbre, nausea, brividi, dolori lombari, dolore nella sede di venipuntura (se l'infusione è in corso), dispnea, emoglobinuria e shock. La reazione emolitica acuta può complicarsi con un quadro di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) e diventare fatale.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in:</i> Gestione delle reazioni avverse immediate.</p>

Reazioni febbrili non emolitiche	Gestione delle reazioni febbrili non emolitiche
<p>Uno dei meccanismi patogenetici responsabili delle reazioni febbrili non emolitiche (FNHTR) è il legame di anticorpi del ricevente (anti-HLA, anti HPA) con i corrispondenti antigeni leucocitari del donatore, che innesca la liberazione di citochine pro-infiammatorie e pirogeniche (IL1-b, IL-6, IL-8, TNF), denominate "biologic response modifiers" (BRM). Un'altra possibile causa di FNHTR è la contaminazione batterica dell'unità trasfusa. Si manifesta con rialzo febbrile superiore a 1°C rispetto al valore basale del paziente.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in:</i> Gestione delle reazioni avverse immediate.</p> <p>Le reazioni febbrili non emolitiche solitamente rispondono molto bene all'uso di antipiretici per os. Utile effettuare emocoltura del paziente e controllo microbiologico dell'unità.</p>
Reazione trasfusionale iperemolitica o sindrome da iperemolisi	Gestione delle sindromi iperemolitiche
<p>Si intende una severa sindrome emolitica intravascolare, che si manifesta, in assenza di elementi predittivi, (67) con febbre, emoglobinuria e talora dolore (10) in cui i valori di emoglobina post-trasfusionale scendono al di sotto di quelli pre-trasfusionali, reticolopenia, con distruzione sia dei globuli rossi del donatore che di quelli del ricevente (10, 34, 56, 67, 85, 86, 87, 88). Può essere acuta (entro 7 gg) o ritardata (dopo 7 gg) (10, 56). E' stata descritta in pazienti con anemia falciforme, in pazienti con talassemia (89) e in altri casi sporadici (86).</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in:</i> Gestione delle reazioni avverse immediate.</p> <p>In caso di reazione iperemolitica una nuova trasfusione può amplificare la reazione emolitica stessa con distruzione sia delle emazie allogeniche che delle emazie autologhe (10, 56, 87) e compromettere gravemente il quadro clinico del paziente (86). Quindi è prudente NON TRASFONDERE (10, 86) il paziente, instaurare terapia di supporto, somministrare immunoglobuline intravenose, steroidi, eritropoietina ricombinante e immunosoppressore (10, 34, 86, 87).</p>

Reazione ipotensione-tachicardia da ACE-Inibitori	Gestione delle reazioni ipotensione-tachicardia da ACE-Inibitori
<p>La presenza di chinine nell'emocomponente o l'attivazione della bradichinina per l'attività della pre-callicreina presente nella frazione proteica del plasma, potrebbe essere alla base di tale reazione nei pazienti che assumono ACE-inibitori, farmaci che interferiscono con il catabolismo della bradichinina.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</i></p> <p>In pazienti candidati a scambio eritrocitario automatizzato, la sospensione del trattamento da almeno 3 giorni può prevenire la comparsa di reazioni ipotensive. Se non è possibile sospendere l'ACE-inibitore, è prudente garantire il monitoraggio continuo dei parametri vitali per una adeguata diagnosi precoce.</p>
Reazioni allergiche	Gestione delle reazioni allergiche
<p>Sono dovute principalmente alle proteine plasmatiche presenti nell'emocomponente. Possono essere da lievi a gravi e manifestarsi sia immediatamente, sia a distanza dalla trasfusione.</p> <p>Le manifestazioni più lievi comprendono sintomi cutanei (orticaria, prurito) e sono generalmente mediate da IgE. Reazioni più gravi come vomito, diarrea, dolori addominali, angioedema, broncospasmo, ipotensione o altri sintomi di anafilassi possono verificarsi in pazienti con deficit di IgA e anticorpi anti IgA.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</i></p> <p>Reazioni allergiche occasionali di grado lieve sono responsive agli antistaminici per os.</p>

TRALI	Gestione della TRALI
<p>Si tratta di una grave complicanza, caratterizzata da un danno polmonare acuto trasfusione-correlato (Transfusion Related Acute Lung Injury): microemboli, lesioni endoteliali e aumento della permeabilità vasale, attribuibile a meccanismi immunologici (somministrazione passiva di anticorpi anti-HLA diretti contro i leucociti del ricevente) e non immunologici (predisposizione del paziente? presenza nell'unità di citochine).</p> <p>Il quadro clinico è caratterizzato da dispnea, tachicardia, febbre ed ipotensione che compaiono durante la trasfusione o entro sei ore dal termine. È presente ipossiemia e la radiografia del torace mette in evidenza infiltrati bilaterali tipici dell'edema polmonare, sebbene non vi sia un vero sovraccarico circolatorio.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate</i></p> <p>Il trattamento della TRALI richiede ossigenoterapia, somministrazione di steroidi e diuretici ed eventuali manovre rianimatorie, con ventilazione assistita.</p>
Sovraccarico circolatorio	Gestione del sovraccarico cardiocircolatorio
<p>Si può verificare in presenza di una disfunzione cardiaca già nota o misconosciuta o quando la velocità di infusione sia eccessivamente elevata. I segni e sintomi di sovraccarico cardiocircolatorio comprendono dispnea e tachicardia e la radiografia del torace mostra i segni classici dell'edema polmonare.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</i></p> <p>Il trattamento si basa sulla somministrazione di diuretici, ossigenoterapia ed eventuali inotropi positivi.</p>

Tabella IX: Reazioni ritardate

Reazioni emolitiche ritardate	Gestione delle reazioni emolitiche ritardate
<p>Si verificano 5 - 14 giorni dopo la trasfusione e sono caratterizzate da anemia, malessere e ittero. Queste reazioni possono dipendere da alloanticorpi non ancora identificati prima della trasfusione, dalla produzione di un nuovo anticorpo o da una risposta immunitaria secondaria da anticorpo anamnastico a basso titolo, presente ma non rilevabile prima della trasfusione.</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse ritardate.</i></p> <p>Su un campione ematico del paziente dovrebbe essere effettuata la ricerca di nuovi anticorpi e la ripetizione delle prove pre-trasfusionali sulle ultime unità somministrate.</p>
Anemia emolitica autoimmune	Gestione dell'anemia emolitica autoimmune
<p>E' una complicanza molto grave della terapia trasfusionale, dovuta alla comparsa di autoanticorpi diretti verso antigeni eritrocitari del ricevente, che solitamente non mostrano specificità per un particolare antigene; più raramente è documentabile la specificità dell'autoanticorpo verso antigeni eritrocitari (sistema Rh, sistema li...). Compare con un quadro di anemizzazione sub-acuta o cronica, con indici laboratoristici di emolisi intrasplenica e concomitante splenomegalia. Estrema prudenza deve essere posta nel trasfondere un paziente con anemia emolitica autoimmune, sia per la difficoltà nel rilevare eventuale concomitante alloimmunizzazione, sia per la possibilità che la trasfusione amplifichi la reazione emolitica in atto. L'anemia emolitica autoimmune si verifica più frequentemente in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età adulta o adulta-avanzata (90, 91).</p>	<p><i>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse ritardate.</i></p> <p>Gli steroidi, i farmaci immunosoppressori e le immunoglobuline e.v. sono usati per il trattamento di questa condizione (92). Lo scambio eritrocitario sembra offrire scarsi risultati in presenza di autoanticorpi caldi (92)</p>

Sovraccarico di ferro	Gestione del sovraccarico di ferro
<p>La trasfusione cronica è inevitabilmente associata con sovraccarico di ferro (11, 12), benché il pattern di siderosi è diverso tra la talassemia e le sindromi falcemiche, nelle quali in particolare il ferro si deposita soprattutto nel fegato e poco nel cuore (12).</p>	<p>Nei pazienti sottoposti a trasfusione cronica è importante effettuare adeguata ferrochelazione, per limitare il danno d'organo, in particolare il danno epatico (12), secondo quanto indicato in LG specifiche, cui si rimanda.</p>

9.2 Prevenzione delle reazioni trasfusionali

Una efficace prevenzione delle principali reazioni avverse si attua seguendo le indicazioni di seguito riportate (59):

- prevenzione degli errori trasfusionali da scambio di identificazione
- prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche
- prevenzione delle reazioni trasfusionali allergiche

9.2.1 Prevenzione degli errori trasfusionali da scambio di identificazione

Gli errori di identificazione possono essere evitati osservando le seguenti indicazioni:

- modalità di riconoscimento univoco del ricevente (braccialetto, barcode, parametri biometrici, ecc.)
- accurato controllo del campione dell'unità donata presso il centro trasfusionale
- prove di compatibilità tra un campione dell'unità da trasfondere e un campione ematico del paziente.
- applicazione di procedure standard per la ricerca di anticorpi e prove di compatibilità delle unità donate.
- identificazione ripetuta e controllata del paziente prima di trasfondere il sangue.

Controllo da parte di due operatori dell'identità della sacca e del ricevente prima di iniziare la trasfusione.

9.2.2 Prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche

Per prevenire le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche si raccomanda la somministrazione di concentrati eritrocitari leucodepleti (**Grado di raccomandazione: 3B**): rimuovendo i leucociti dall'unità, infatti è minimizzata nettamente la liberazione di citochine e prevenuta l'alloimmunizzazione leucocitaria.

Nei pazienti con reazioni febbrili ricorrenti può essere utile la premedicazione con paracetamolo per os, sostituibile con FANS (es. ibuprofene) nei pazienti intolleranti al paracetamolo. La premedicazione routinaria con antipiretici, tuttavia, non è incoraggiata perché può mascherare l'esordio di una reazione trasfusionale febbrile; non risultano peraltro mascherati gli altri eventuali segni o sintomi di emolisi, quali

10. ALLEGATI

Allegato 1 (da Standard SIMTI)

RESA TRASFUSIONALE

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di Concentrato Eritrocitario aumenta l'Hb di 1 g/dL e l'Htc di circa il 3%. Nella Tabella 8 sono riportati gli incrementi di Hb e Htc in funzione del peso e della volemia del paziente. Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 g/dL (16,17).

In caso di rese trasfusionali inferiori all'atteso, si suggerisce di valutare anche l'eventuale presenza di sanguinamento occulto, cause immunologiche primitive o secondarie, o splenomegalia (93).

Tabella X: Aumento medio di Hb e Ht 24 h dopo la somministrazione di 1 unità di concentrato eritrocitario.

	MASCHI			FEMMINE		
	Aumento			Aumento		
Peso (kg)	Volemia (mL)	Hb (g/dL)	Htc (%)	Volemia (mL)	Hb (g/dL)	Htc (%)
20	1.350	2,3	6,6	1.260	2,5	7,0
30	2.025	1,6	4,6	1.890	1,7	5,0
40	2.700	1,2	3,6	2.520	1,3	3,9
50	3.375	1,0	3,0	3.150	1,1	3,2
60	4.050	0,9	2,6	3.780	1,0	2,7
70	4.725	0,8	2,2	4.410	0,8	2,3
80	5.400	0,7	2,0	5.040	0,7	2,0
90	6.075	0,6	1,7	5.670	0,6	1,8
100	6.750	0,5	1,5	6.300	0,5	1,6

Modificata da: Terapia con gli emoderivati. AABB Press, 1969.

Allegato 2

RUOLO DELL'ANTIGENE DUFFY

Ruolo dell'antigene Duffy

La trasfusione agisce "diluendo" le cellule falcemiche (10) e può attenuare l'anomala attivazione delle molecole di adesione (10); l'apporto di antigeni Duffy può attenuare la risposta infiammatoria associata alla Sindrome polmonare acuta, legando chemochine, in particolare IL-8, attraverso il sito di legame del recettore delle chemochine dell'antigene (Ag) Duffy (10, 94, 95) L'Ag Duffy è allo stesso tempo un modulatore dell'infiammazione e il recettore per il plasmodio della malaria (10, 96); quest'ultimo ruolo ha reso il Duffy un antigene estremamente raro in Africa occidentale: approssimativamente il 70-95% degli Afro Americani è Duffy negativo (10, 96). Teoricamente l'apporto di emazie con antigene Duffy potrebbe attenuare il decorso della sindrome pomonare acuta, attraverso la sua azione sulle citochine, ma la trasfusione di emazie Duffy positive può portare ad alloimmunizzazione e può essere controproducente perché amplifica i fenomeni emolitici (10).

Benchè i pareri rimangono tuttora controversi (95, 97), sembrano esserci evidenze che pazienti con fenotipo Duffy negativo abbiano maggiore suscettibilità al danno d'organo, e quindi un maggior fabbisogno trasfusionale (94, 98, 99).

Allegato 3

INDICAZIONI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE NELLE SINDROMI FALCEMICHE E MANAGEMENT DEI PRINCIPALI QUADRI CLINICI

1. Anemizzazione acuta in atto

Per lo più da infezioni da Parvovirus B19 e sequestrazione splenica o epatica (12), benché anche in occasione di crisi vaso-occlusiva severa si possa arrivare a livelli di anemizzazione grave (12, 34).

- *Trattamento dell'evento acuto*

La trasfusione semplice è indicata in caso di livelli di Hb del paziente < 7g/dL, per aumentare i livelli di emoglobina al di sopra di 8-9 g/dL (12). Mantenere Hb del paziente < 10-11g/dL (10) trasfondendo lentamente (aliquote di 5 ml/Kg), per rilevare eventuali segni e sintomi precoci di rimobilizzazione delle emazie sequestrate nella milza, con conseguente sovraccarico e iperviscosità, in corrispondenza della risoluzione delle sequestrazione splenica. In caso di shock ipovolemico è appropriato trasfondere aliquote di 10 ml/Kg; in casi molto gravi valutare indicazione alla splenectomia, unico trattamento risolutivo (34). Nei casi non associati a sequestrazione splenica trasfondere sempre molto lentamente (aliquote di 5 ml/Kg) per prevenire la comparsa di scompenso cardiaco congestizio (34).

2. Infezioni

Rappresentano la maggior causa di morbidità e mortalità nel bambino, particolarmente suscettibile alle infezioni da batteri capsulati (pneumococco ed *Hemophilus*) (37), per lo stato di asplenia funzionale, il deficit di attivazione del complemento e l'ischemia tissutale (12, 37).

- *Trattamento dell'evento acuto*

Va applicata terapia antibiotica a dosaggio pieno, associata a idratazione e opportuna terapia di supporto per prevenirne l'evoluzione in crisi vaso-occlusiva o la sindrome polmonare acuta.

La trasfusione semplice è indicata in caso di concomitante anemizzazione con Hb < 7 g/dL.

Valutare l'opportunità di procedere a scambio eritrocitario, nei casi di maggior impegno clinico, con HbS elevato (> 60%).

3. Crisi dolorosa / Crisi vaso-occlusive senza complicanze

Si presenta con interessamento muscolo-scheletrico (arti e colonna lombo-sacrale), dolore, febbre, leucocitosi, segni d'infiammazione locale e, seppur con minore frequenza, infarti muscolari e osteonecrosi (35, 36).

- **Trattamento dell'evento acuto**

Si attua la terapia del dolore appropriata al grado di dolore rilevato (12,14,100), associando adeguata idratazione ed eventuale ossigenoterapia (14).

Obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50%.

- Se presente anemizzazione, con Hb < 7 g/dL: trasfusione semplice di concentrati eritrocitari.
- Se non è presente anemizzazione (oppure dopo la correzione dell'anemizzazione) e VAS >7: scambi eritrocitari (14, 101, 102, 103) (**Grado di raccomandazione: 2C+**) (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) con l'obiettivo di portare HbS <30%, mantenendo il valore di Hb del paziente <10-11g/dL (10, 12, 37). L'obiettivo secondario dello scambio eritrocitario è la prevenzione dell'evoluzione delle crisi vaso-occlusive in una sindrome polmonare acuta (14).

- **Prevenzione di nuovi episodi**

Dopo la risoluzione dell'evento acuto: valutare la terapia con idrossiurea per via orale, (12, 14, 104).

La ricorrenza delle crisi dolorose è associata ad aumento della mortalità nei pazienti di età > 20 anni (12). Efficace prevenzione della crisi vascolare acuta si ottiene **contrastando la disidratazione extracellulare ed evitando l'esposizione al freddo** (probabilmente responsabile della vasocostrizione periferica, che rallenta il flusso ematico distale e facilita i fenomeni di adesione tra le emazie e le pareti vascolari (14). La permanenza ad alta quota o il volo prolungato in aereo sono da evitare perché possono favorire fenomeni di disidratazione extracellulare (14).

Nei casi non responsivi al trattamento con Idrossiurea o non elegibili per tale trattamento farmacologico, è indicato supporto trasfusionale mediante scambio eritrocitario (14), per mantenere la concentrazione di HbS < 30% (10, 12, 37).

In pazienti che presentano >2 eventi gravi / anno (ACS, Stroke, CVO >7 VAS), oppure 2 ospedalizzazioni / anno, valutare l'opportunità di iniziare terapia con scambi eritrocitari a lungo termine, per la prevenzione di nuovi episodi. Valutare clinicamente il singolo paziente: se il paziente si mostra stabile, libero da eventi acuti, in benessere, per un lungo periodo, adottando adeguata terapia farmacologica di prevenzione con Idrossiurea, è possibile ridurre la frequenza degli scambi, fino alla loro interruzione; in caso di recidiva, è indicato riprendere il trattamento con scambio eritrocitario cronico.

4. Sindrome polmonare acuta (*Acute chest syndrome - ACS*)

È un quadro acuto caratterizzato dalla triade: febbre, distress respiratorio e nuovi infiltrati interstiziali documentati radiologicamente (37). La severità è varia: il 13% dei pazienti richiede ventilazione assistita, con una mortalità pari al 3% (12).

Dal punto di vista patogenetico è dovuta alla concomitanza di: infezione, embolismo grassoso da infarti del midollo osseo e vaso-occlusione dell'albero vascolare polmonare (10, 12, 37).

Nel 75% dei pazienti è preceduta da una crisi vaso-occlusiva acuta e può essere scatenata da infezione delle vie respiratorie (37). Può comparire come complicanza del 40-50% degli interventi chirurgici maggiori (41).

- *Trattamento dell'evento acuto*

Riduzione della concentrazione di HbS, mediante trasfusione semplice o scambio eritrocitario (10,13), terapia antibiotica ad ampio spettro, broncodilatatori e ossigeno (37).

Nei casi di sindrome polmonare acuta con livello di emoglobina del paziente al disotto del suo valore basale di oltre 1 g/dL, (13), comunque con Hb <10 g/dL (11) e ipossia lieve (37): trasfusione semplice (11).

Nei casi di sindrome polmonare acuta con valori di Hb >10 g/dL e ipossia lieve e in tutti i casi con ipossia moderata o severa: scambio eritrocitario, con l'obiettivo di ridurre la concentrazione di HbS <30% (10, 11, 12, 34, 37); nei casi più gravi da eseguire come procedura urgente (105).

- Prevenzione di nuovi episodi

E' importante adottare strategie a lungo termine che prevenano successivi episodi di ACS (37).

Ricorrenti episodi di ACS sono correlati a una "patologia polmonare da SCD" e a una precoce mortalità (10,11).

Nei pazienti con HbS omozigote che abbiano manifestato almeno un episodio di ACS: valutare trattamento con Idrossiurea (10), che riduce il rischio di ricomparsa di ACS del 50% e il fabbisogno trasfusionale del 30% (10). Una storia di ACS ricorrenti aumenta il rischio di stroke (10) e si è osservata una drammatica riduzione dell'incidenza di ACS in pazienti che ricevono terapia trasfusionale cronica dopo un primo episodio di stroke (10).

Nei pazienti che non rispondono a idrossiurea o che per varie ragioni non la assumono (10) è applicabile un regime trasfusionale periodico, sia con trasfusione semplice che scambio eritrocitario, per mantenere HbS <30% (10,12) e Hb <10-11 g/dL (11,34)

In pazienti che presentano >2 eventi gravi / anno (ACS, Stroke, CVO >7 VAS), oppure 2 ospedalizzazioni / anno valutare l'opportunità di iniziare terapia con scambi eritrocitari a lungo termine, per la prevenzione di nuovi episodi.

Valutare clinicamente il singolo paziente: se il paziente si mostra stabile, libero da eventi acuti, in benessere, per un lungo periodo, adottando adeguata terapia farmacologica di prevenzione con Idrossiurea, è possibile ridurre la frequenza degli scambi, fino alla loro interruzione; in caso di recidiva, è indicato riprendere il trattamento con scambio eritrocitario cronico.

5. Deficit neurologico acuto (*stroke*)

Dal punto di vista patogenetico si associa a vasculopatia a carico dell'arteria carotide interna distale e delle arterie cerebrali medie (12), che determina iperemia a causa di anomala regolazione del flusso ematico, danno endoteliale, ipossiemia, anemia e leucocitosi (12).

Si può manifestare con infarti silenti, che si associano a disturbi neurocognitivi, che tuttavia sono documentabili anche in assenza d'infarti cerebrali, suggerendo che possano essere attribuiti anche all'anemia e all'ipossiemia (12). La possibilità di prevenire questi infarti con terapia di supporto trasfusionale è dimostrata con trial clinici controllati (12, 38, 43). Lo *stroke* è stato associato a recenti episodi di ACS ricorrenti (nelle due settimane precedenti) (10). Può manifestarsi a tutte le età ma è più comune tra i 20 e i 30 anni (12)

- *Trattamento dell'evento acuto*

Nei casi di *stroke* ischemico o emorragico con livello di Hb del paziente al disotto del suo valore basale di oltre 1 g/dL, (13), comunque con **Hb <10 g/dL** (11): trasfusione semplice (12,13).

Nei casi di *stroke* con valori di **Hb >10 g/dL**: scambio eritrocitario, con l'obiettivo di ridurre la concentrazione di HbS <30% (10, 11, 12, 34 ,37). Nelle forme di *stroke* emorragico è applicabile la trasfusione semplice oppure lo scambio eritrocitario effettuato manualmente, o ancora l'exanguinotrasfusione. Non è applicabile lo scambio eritrocitario con separatore cellulare per il rischio emorragico indotto dalla terapia aferetica (ACD-A), che potrebbe peggiorare l'emorragia intracranica.

- *Prevenzione di nuovi episodi*

Il rischio di *stroke* ricorrente, ischemico o emorragico, è correlato all'esistenza di vasculopatia cerebrale (14), che può essere rilevata con doppler transcranico: lo studio STOP (Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia) (38), ha dimostrato che nei pazienti con velocità di flusso aumentata al doppler transcranico, mantenere valori di HbS <30% riduce il rischio di *stroke* del 90% (12, 14, 34). Una volta che lo *stroke* si è manifestato,

si è stimato che i pazienti hanno il 60% di probabilità che l'evento si ripresenti, e tale rischio è ridotto in modo sostanziale con l'inizio di un programma di trasfusione (12); in questi casi però interrompere il programma di scambio eritrocitario cronico porta al rischio di avere nuovi episodi di stroke (14), benché alcuni bambini manifestino una vasculopatia progressiva con la comparsa di sindrome di moyamoya e successivi episodi di stroke nonostante le trasfusioni (12).

La presenza di anomalie al doppler transcranico persistenti durante il trattamento cronico con scambio eritrocitario rappresenta la principale indicazione al trapianto allogenico di CSE (14).

Un regime trasfusione periodico (trasfusione semplice o scambio eritrocitario), con l'obiettivo di mantenere HbS <30% (12) e Hb <10-11 g/dL (11) è accettabile sia come prevenzione primaria dello stroke (11) sia come prevenzione secondaria della sua ricorrenza (11,34), che riduce il rischio di emorragia intracranica (14).

6. Colestasi intraepatica

Si manifesta con ittero intenso anche senza dolore e senza anemizzazione: può evolvere acutamente e rapidamente in multiorgan failure. Questa è una indicazione allo scambio eritrocitario urgente (39, 40).

- *Trattamento dell'evento acuto*

Monitorare funzionalità epatica ed eseguire al più presto uno scambio eritrocitario con l'obiettivo di portare la concentrazione di HbS <30% (39, 40).

7. Multiorgan failure

In corso di crisi vaso occlusive, il midollo osseo va incontro a focolai infartuali, con diffusione di emboli di grasso midollare nell'organismo: nelle forme più gravi l'embolismo grassoso può coinvolgere cervello, rene e fegato e può portare a morte (10). L'elevata mortalità delle embolie grasse con disseminazione di emboli grassi e multiorgan failure è ridotta dalla trasfusione o dallo scambio eritrocitario (10).

- **Trattamento dell'evento acuto**

Ridurre HbS <30% mantenendo livelli di Hb 10 g/dL (12), mediante trasfusione semplice o scambio eritrocitario.

- **Prevenzione di nuovi episodi**

Il danno tissutale secondario a ripetute crisi vaso-occlusive e alle loro complicanze porta a progressiva insufficienza d'organo (12).

- **Ipertensione polmonare**

La "patologia polmonare da SCD", legata a episodi ricorrenti di sindrome polmonare acuta (10,11) è dovuta a danno diretto e a perdita di tessuto polmonare (11) ed è una complicanza in aumento, (con incidenza del 5%) (11) negli adolescenti e negli adulti (11,12): la pressione polmonare aumenta in modo importante durante le crisi vaso-occlusive e ancora di più durante la sindrome polmonare acuta: il 13% dei pazienti (44) manifesta insufficienza cardiaca destra, richiede frequentemente ventilazione meccanica ed è ad elevato rischio di morte (10, 11, 12), anche con ipertensione polmonare lieve (12).

- **Cardiopatía**

E' dovuta principalmente a disfunzione diastolica (12) ed è un fattore di rischio indipendente per la mortalità. (12), benché pazienti che presentano in associazione patologia polmonare vascolare e disfunzione diastolica hanno un rischio di morte particolarmente elevato (10, 11, 12).

- **Complicanze renali**

Il danno renale è pressoché inevitabile nella SCD: c'è una particolare tendenza dell'HbS a polimerizzare nella midollare renale a causa della bassa tensione parziale di ossigeno, del pH acido e dell'elevata osmolarità dovuta alla disidratazione eritrocitaria (12). L'emolisi che ne consegue (14) e il quadro vaso-occlusivo causano infarto renale con necrosi papillare, fibrosi midollare e glomerulosclerosi focale segmentale, a loro volta associati a iperfiltrazione glomerulare e disfunzione tubulare, anemia, aumento di sensibilità alle prostaglandine (12), microalbuminuria e infine proteinuria e insufficienza renale (14).

8. *Altre indicazioni*

8.1 **Coinvolgimento oftalmico**

Il coinvolgimento oftalmico, particolarmente severo nei pazienti con HbSC è associato in modo indipendente con l'età più avanzata e richiede un follow-up regolare per assicurare una prevenzione efficace del danno retinico con perdita del visus (14).

8.1 **Indicazioni controverse**

- **Priapismo**

La terapia del priapismo è poco codificata: è essenzialmente basata sulla riduzione della viscosità ematica (14) quando l'ematocrito è elevato; in caso di priapismo acuto, che può portare a sclerosi dei corpi cavernosi e impotenza secondaria, è importante non rimandare le iniezioni di epinefrina intracavernosa e l'aspirazione dei corpi cavernosi (12,14).

- **Ulcere cutanee**

Le ulcere cutanee hanno spesso una lunga guarigione e una frequente ricorrenza (14); non sono una controindicazione alla terapia con idrossiurea, ma richiedono un attento monitoraggio e una buona idratazione cutanea (12). In aggiunta al trattamento locale, che è indispensabile, brevi cicli di scambi eritrocitari possono accelerare la cicatrizzazione (14).

- **Necrosi asettica della testa del femore**

Sembra essere meno frequente in pazienti con terapia a lungo termine con idrossiurea (14). Uno screening precoce con risonanza magnetica nucleare può indirizzare verso chirurgia conservativa ed evitare la protesi d'anca (14).

9. **Gestione peri-operatoria (peri-operative management) prevenzione delle complicanze post-operatorie**

Ogni intervento di chirurgia maggiore o di chirurgia oculistica può complicarsi con una crisi vaso-occlusiva acuta o una sindrome polmonare acuta (106), che

può comparire nel 40-50% dei pazienti che subiscono intervento chirurgico con concentrazioni di HbS elevata (41, 42). Il paziente può essere avviato all'intervento chirurgico dopo adeguata preparazione, portando la concentrazione di HbS < 30%.

9.1 Gestione del paziente nel pre-operatorio

Nella preparazione d'interventi chirurgici a rischio basso o intermedio può essere sufficiente la trasfusione semplice, mantenendo Hb del paziente <10-11 g/dL (12,106).

Nella preparazione d'interventi chirurgici maggiori (in particolare chirurgia cardiotoracica, neurochirurgica, oftalmica) è raccomandato eseguire scambi eritrocitari, con l'obiettivo di portare HbS <30%, da eseguirsi nelle 24-72 ore precedenti l'intervento (12).

Il programma di predeposito per autotrasfusione è da considerarsi in questi pazienti SEMPRE CONTROINDICATO, indipendentemente dal livello di emoglobina del paziente.

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

9.2 Gestione del paziente intra-operatorio

Nella gestione intraoperatoria, si raccomandano: adeguata idratazione per via sistemica, trasfusione semplice per compensare eventuali perdite ematiche, prevenzione dell'acidosi metabolica, prevenzione dell'ipotermia.

Il programma di REPUPERO INTRAOPERATORIO del sangue autologo è da considerarsi in questi pazienti SEMPRE CONTROINDICATO.

9.3 Gestione del paziente nel post-operatorio

Nella gestione post-operatoria si raccomandano: adeguata idratazione, prevenzione dell'ipotermia, profilassi delle infezioni con terapia antibiotica a dosi piene e trasfusione per correggere eventuali perdite ematiche, mantenendo Hb <10-11 g/dL (12).

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

Per interventi chirurgici eseguiti in elezione, con adeguata preparazione del paziente, controllare il valore di HbS post-operatorio (in I - II giornata) e programmare scambi eritrocitari (in V - VII giornata) con l'obiettivo di mantenere HbS < 30%.

10. Gravidanza

La gravidanza nella paziente con sindrome falcemica è sempre da considerarsi a rischio (12,34), per la possibile insorgenza o l'aggravamento di complicanze tipiche della malattia (CVO, crisi di sequestro, retinopatia, ecc.), che hanno una maggiore frequenza in gravidanza (46%) e ricorrono soprattutto nel terzo trimestre (47); si associano ad un elevato rischio di insufficienza placentare (da infarti placentari), nascita di neonati con basso peso, mortalità fetale e perinatale (5-6%), pre-eclampsia, mortalità materna (<2%) e parto pretermine (45,46,47).

- Prevenzione delle complicanze materne e fetali

Fin dal 1° trimestre mantenere HbS <30% (12) e Hb 10-11 g/dL (11) mediante scambio eritrocitario o trasfusione semplice (se non è possibile effettuare scambi eritrocitari); prima di ogni procedura effettuata con metodica automatizzata effettuare valutazione ecografica mirata per

escludere eventuali segni di distacco placentare (unica controindicazione assoluta alla procedura aferetica).

Proseguire **fino al parto**, che può essere condotto con TC in elezione (vedi gestione peri-operatoria), oppure con parto spontaneo "protetto", in analgesia.

Proseguire nel **puerperio** e per i primi 6 mesi dal parto, o comunque fino alla fine dell'allattamento.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1- Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao, A, Galanello R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br Journal Haematol* 1995; **89**: 473-78
- 2- Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; **37**: 135-40.
- 3- Thalassaemia International Federation. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.thalassaemia.org.cy>. Ultimo accesso: 22/09/2014.
- 4- Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; **3**: 1-14
- 5- Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. -Thalassaemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**: 1-15
- 6- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E and Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013; **98**: 833-44
- 7- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellin MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassaemia intermedia. *Blood Reviews* 2012; **26S**: S24-S27
- 8- Pignatti M, Govoni M, Graldi G, Pacchioni L, De Santis G, Borgna C. Thalassaemia intermedia: the role of erythroexchange in the treatment of an indolent wound. *Blood Transfusion* 2013 on line DOI10.2450/2013.0181-13
- 9- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Saned M, Cesaretti C, Cappellini MD, Splenectomy and thrombosis: the case of talassaemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 2152-58
- 10- Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011; **117**: 5297-05
- 11- Cho G, Hambleton IR. Regular long-term red blood cell transfusion for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Rew. The Cochrane Collaboration* 2011; **9**: 1-10
- 12- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle Cell Disease. *Lancet* 2010; **376**: 2018-31

- 13- Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alashimi F, Dastgiri S. Blood transfusion for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease (Review), The Cochrane Collaboration 2011; 11: 1-12
- 14- Bartolucci P, Galactéros F. Clinical management of adult sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 149-55
- 15- Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guideline. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 118-33.
- 16- Società Italiana di Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia (SIMTI) Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Milano: Edizioni SIMTI; 2009.
- 17- Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendation for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfusion* 2009; 7: 49-64
- 18- American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47.
- 19- Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156 (Suppl 11): S1-24.
- 20- Simon TL, Alverson DC, Au Buchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 130-8.
- 21- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113: 24-31.
- 22- Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web:
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf.
Ultimo accesso 22/09/2014.

- 23- Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re. Ultimo accesso 22/09/2014.
- 24- Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD002042.
- 25- Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 187-99.
- 26- Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>. Ultimo accesso 22/09/2014.
- 27- Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001; **29**: 227-34.
- 28- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1230-6.
- 29- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients *JAMA* 2002; **288**: 1499-507
- 30- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; **292**: 1555-62.
- 31- Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. British Committee for Standards in Hematology Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004; **124**: 433-53
- 32- Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang* 2000; **79**,129-37.
- 33- Olivieri NF. The beta-thalassaemia. *N Engl Med* 1999; **341**: 99-109
- 34- Chou ST. Transfusione therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Blood* 2013; **122**: 439-46
- 35- Milner PF, Kraus AP, Sebes JI. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med*, 1991; **325**: 476-481

- 36- Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL: *Disorder of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management*. Cambridge University Press 2001; Section IV, Chapter 20-21-22-23
- 37- Laurie G.A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Internal Medicine Journal*, 2010; **40**: 372-80.
- 38- Abboud MR, Yim E, Musallam KM, Adams RJ; STOP II Study Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood* 2011; **118**: 894-98.
- 39- Sheehy TW et al. Exchange Transfusion for Sickle Cell Disease in intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med*. 1980; **140**: 1364-6.
- 40- Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell Hepatopathy: clinical presentation, treatment and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer*, 2005; **45**:184-90
- 41- Wales PW, Carver E, Crawford MW, Kim PC. Acute chest syndrome after abdominal surgery in children with sickle cell disease: is laparoscopic approach better? *J Pediatr Surg* 2001; **36**: 718-21
- 42- Firth PG . Anesthesia and hemoglobinopathies. *Anesthesiol Clin* 2009; **27**: 321-36
- 43- Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013; **11**: 1-31
- 44- Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**: 646-53
- 45- Schilirò G: *Clinica e terapia della malattia drepanocitica SEE*
- 46- Lottenberg R, Hassell KL: An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 58-65.

- 47- Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC: Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; **102**: 947-51.
- 48- Societa Italiana di Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale.* 2nd Ed. Milano: Edizioni SIMTI; 2010.
- 49- Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components,* 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 50- Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 85 del 13/04/05.*
- 51- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfus Med,* 1998; **8**: 59-71.
- 52- Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion,* 2001; **41**: 1310-9.
- 53- Sarode R, Altuntas F. Blood Bank Issues Associated With Red Cell Exchanges in Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Apheresis,* 2006; **21**: 271-73
- 54- Beutler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U, Editors *Williams hematology,* 6th ed. New York: McGraw-Hill. 2001; p. 1879-93.
- 55- Afeny-Annan A, Willis MS, Konrad TR, Lottenberg R. Blood Bank management of sickle cell patients at comprehensive sickle cell centers. *Transfusion,* 2007; **47**: 2089-97
- 56- Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red Blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood,* 2012; **120**: 528-37

- 57- Fidone et al. Clinical effects of different types of red cell concentrates in patients with thalassaemia *Blood transfusion* 2006, 4: 311-26.
- 58- Cabibbo S, Fidone C, Antolino A, Manenti OG, Garozzo G, Travali S, Bennardello F, Di Stefano R, Bonomo P. Clinical effects of different types of red cell concentrates in patients with thalassaemia and sickle cell disease. *Trans Clin Biol* 2008, doi 10.1016/j.tracbi.2008.03.006
- 59- LaSalle –Williams M, Nuss R, Le R, Cole L, Hassel K, Murphy JR, Ambruso DR. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of 14-year experience from a single center. *Transfusion*, 2011; 51: 1732-39
- 60- Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood*, 2008; 112: 2546-53
- 61- O'Suoji, Liem RI, Mack KA, Kingsberry P, Ramsey G, Thompson AA. Alloimmunization in Sickle Cell Anemia in the Era of Extended Red Cell Typing. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1487-91
- 62- Vichinsky E, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Discroll C, Pegelow CH, Adams RJ. Stroke Prevention Trait in Sickle Cell Anemia. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001; 41: 1086-92
- 63- Castro O, Sandler SG, Huston-Yu P and Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002; 42: 684-90
- 64- Nuss R. Red Cell Transfusions for Patients With Sickle Cell Disease: Do We Have More to Learn? *Pediatr Blood Cancer*, 2010; 54: 499-500
- 65- Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia: current status, future perspectives and potential role of molecular typing. *Vox Sanguinis* 2013;E-pub:1-12
- 66- Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies in sickle cell disease patients who received transfusions. *Transfusion*, 2002; 42: 37-43

- 67- Klapper E, Zhang Yi, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I, Bailey J, Epperson L, Tauscher C, Enriquez E, Hashmi G, Seul M. Toward estende phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. *Transfusion*, 2010; **50**: 536-46
- 68- Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag S, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched Blood. *New England Journal of Medicine*, 1990; **322**: 1617-21
- 69- Forni GL, Puntoni M, Boeri E, Terenzani L, Balocco M. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with talassemia major. *Am J Hematol* 2009; **84**: 317-18
- 70- Vichinsky EP, Ohene-Frempong K, Thein SL, Lobo CL, Inati A, Thompson AA, Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL, Swerdlow PS, Porter JB, Marks PW. Transfusion and Chelation Practices in Sickle Cell Disease: A Regional Perspective. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; **28**: 124-33
- 71- United Kingdom Thalassaemia Society. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK*. 2nd ed. 2008. Disponibile sul sito web: <http://sct.screening.nhs.uk/standardsandguidelines>. Ultimo accesso: 22/09/2014.
- 72- Technical Manual, American Association of Blood Bank. Ed. 2009
- 73- Gollo G, Savioli G, Balocco M, Venturino C, Boeri E, Costantini M, Forni GL. Changes in the quality of life of people with talassemia major between 2001 and 2009. *Patient Preference and Adherence*, 2013; **7**: 231-36
- 74- Rupp SM, Apffelbaum JL, Blitt C, Caplan RA, Conns RT, Domino KB, Fleisher LA, Grant S, Mark JB, Morray JP, Nickinovich DG, Tung A for American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. Practice guidelines for Central Venous Access. *Anesthesiology*, 2012, **116**: 539-73
- 75- Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood* 2013; **122**: 362-69
- 76- Carrara P, Balocco M, Pinto V, Olcese F, Solda' A, Strada P, Forni GL. Manual erythroexchange for chronic transfusion therapy in patients with sickle cell syndrome un responsi to hydroxyurea: A long-term follow-up. *American Journal of Hematology* 2010; **85**: 974

- 77- Forni GL, Balocco M, Cremonesi P, Finco G, Graziadei G, Perrotta S, Polati E, Rigano P, Robello G, Rosa A, Russo G, Sainati L, Scweiger V, Vassanelli A, Bonomo P, Olivieri O, Cappellini MD, De Franceschi L. Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli eventi acuti nei pazienti affetti da Anemia Falciforme. Disponibile all'indirizzo web: www.site.italia.org. Ultimo accesso 22/09/2014.
- 78- Chapman CR, Casey KL, Dubner R, foley KM, Gracely Rh, Reading AE.. Pain Measurement: an overview. *Pain* 1985; **22**: 1-31
- 79- *Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK*. London 2008. Disponibile all'indirizzo web: <http://sct.screening.nhs.uk/standardsandguidelines>. Ultimo accesso 22/09/2014.
- 80- Bennardello F, Fidone C, Bonomo P, et al. Use of an identification system based on biometric data for patients requiring transfusions guarantees transfusion safety and traceability. *Blood Transfus* 2009; **7**: 193-203.
- 81- Bennardello F, Fidone C, Spadola V, Cabibbo S, Travali S, Garozzo G, Antolino A, Tavolino G, Falla C, Bonomo P. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfusion*, 2013; **11**: 377-84
- 82- King KE, Shirey RS, Thoman SK. Universal leucoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; **44**: 25-9.
- 83- Stainsby D. ABO incompatible transfusions - experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme *Transfusions ABO incompatible*. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 385-8.
- 84- Bazin A. Recipients adverse reactions: guidance supports. *Transfus Clin Biol* 2010; **17**: 366-74.
- 85- Sirchia G, Morelati F, Rebulli P. The sickle cell disease hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997; **37**: 1098-99
- 86- Win N. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* 2009; **2**: 111-15

- 87- El-Husseini A, Sabry A. Fatal hyperhemolytic delayed transfusion reaction in sickle cell disease: A case report and literature review. *American Journal of Emergency Medicine* 2010; **28**: 1062.e5-e8
- 88- Chadebecq P, Habibi A, Nzouakou R, Bachir D, Meunier-Costes N, Bonin P, Rodet M, Chami B, Galacteros F, Bierling P, Noizat-Pirenne F. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood death. *Transfusion* 2009; **49**: 1785-92
- 89- Vagace Jm, Casado MS, Bajo R, Gervasini G. Hyperhaemolysis syndrome responsive to splenectomy in a patient with $\delta\beta$ -thalassemia: a discussion on underlying mechanisms. *Blood Transfusion* 2013 on line: DOI10.2450/2013.0059-13
- 90- Rebullà P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. Cooleycare Programme. *Lancet* 1991; **337**: 277-80
- 91- Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Zhang YT. Autoimmune hemolytic anemia in patients with β -thalassaemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; **29**: 235-40
- 92- Baron JM, Baron BW. Red cell Exchange is not effective for patients with sickle cell anaemia and coexisting warm autoantibody haemolysis. *Blood Transfusion* 2010; **8**: 303-06
- 93- Elzik ME, Dirschl DR, Dahners LE. Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. *Am J Hematol* 2006; **81**: 145-46.
- 94- Durpès MC, Hardy-Dessources MD, El Nemer W, Picot J, Lemonne N, Elion J, Decastel M. Activation State of $\alpha 4\beta 1$ Integrin on Sickle Red Blood Cells Is Linked to the Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC) Expression. *Journal of Biological Chemistry* 2011; **286**: 3057-64
- 95- Nebor D, Durpès MC, Mougènel D, Mukisi-Musaka M, Elion J, Hardy-Dessources MD, Romana M. Association between Duffy antigen receptor for chemokines expression and levels of inflammation markers in sickle cell anemia patients. *Clinical Immunology* 2010; **136**: 116-22
- 96- Langhi DM, Bordin JO. Duffy blood group and malaria. *Hematology* 2006; **11**: 389-98

- 97- Schnog JB, Keli SO, Pieters RA, Rojer RA, Duits AJ. Duffy phenotype does not influence the clinical severity of sickle cell disease. *Clin Immunol* 2000; **96**: 264-68
- 98- Afeny-Annan A, Combs MR, Orringer OP, Ashley-Koch A, Telen MJ. Lack of Duffy antigen expression is associated with organ damage in patients with sickle cell disease. *Transfusion* 2008; **48**: 917-24
- 99- Mecabo G, Hayashida DY, Azevedo-Shimmoto MM, Vicari P, de Almeida Santos Arruba MM, Bordin JO, Figueiredo MS. Duffy-negative is associated with hemolytic phenotype of sickle cell anemia. *Clinical Immunology* 2010; **136**: 458-59
- 100- De Franceschi L, Finco G, Vassanelli A, Zaia B, Ischia S, Corrocher R. A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain. *Haematologica* 2004; **89**: 1389-91
- 101- Haute Autorité de Santé. Long term disease n°10: sickle cell disease in adult. French guidelines; 2010;
- 102- Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P et al. Guidelines for management of adult sickle cell disease. *Rev Méd Interne* 2009; **30** (suppl 3): S162-S223;
- 103- The management of sickle cell disease. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) produced publications; 2004. NIH publication, 02-117,
- 104- Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al: Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1317-22
- 105- Schwartz J, Winter JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis (ASFA) : the sixth special issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013; **28**: 145-284
- 106- Howard J, Malfroy M, Llewelin C, Chao L, Hodge R, Johnson T, Purhoit S, Rees DC, Tillyer L, Walker I, Fijnvandraat K, Kirby-Allen M, Spackman E, Davies SC, Williamson LM. The Transfusion Alternative Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *The Lancet* 2013, online 23 January 2013. DOI 10.1016/S0140-6736(12)61726-7.

TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Al momento della stampa del presente volume
è in corso la procedura di registrazione per i diritti d'autore
presso la Società Italiana degli Autori ed Editori (S.I.A.E.).

È vietata la traduzione, la memorizzazione elettronica,
la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche ad uso interno o didattico.

Per eventuali ristampe contattare:

Segreteria S.I.T.E. - Symposia S.r.l.
Via Augusto Riboty, 21 - 00195 Roma
Tel. 06 39 72 55 40 - Fax 06 39 72 55 41
E-mail: segreteria@grupposymposia.it

