

Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia

SOCIETÀ ITALIANA DI NEONATOLOGIA E GRUPPO DI STUDIO DI EMATOLOGIA NEONATALE

Motta M, Casadei AM, Casani A, Chirico G, D'ajello L, Del Vecchio A, Frusca T, Muratori C, Perrone S, Pinto L, Radicioni M, Rugolotto S, Santilli T, Testa M, Anzoni R e Buonocore G

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TRASFUSIONALE E IMMUNOEMATOLOGIA

Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, Girelli G, Isernia P, Marini M, Perugini L, Pupella S, Reali G, Salvaneschi L, Tiburzi A e Bonomo P

Corrispondenza:

Dott. Mario Motta,
Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale,
Spedali Civili – Brescia,
Pzz. le Spedali Civili, 25123 Brescia.
E-mail: lvmott@tin.it

Negli ultimi anni la ricerca in campo medico e biologico ha prodotto una tale quantità di conoscenze da rendere non sempre facile l'adozione di decisioni cliniche, che siano sicuramente appropriate.

I tradizionali manuali di medicina, per i tempi tecnici che ne caratterizzano la redazione e la pubblicazione, non sono oramai strumenti in grado di assicurare una tempestiva diffusione delle conoscenze.

Per rispondere a queste esigenze di trasferimento del sapere, si sono sviluppate Linee- Guida, conferenze di consenso, e i rapporti di *technology assessment* allo scopo di produrre raccomandazioni utili ad orientare la pratica clinica, razionalizzando l'uso di risorse e migliorando, nel contempo, anche la qualità degli esiti clinici.

Tutti concordano sul fatto che i requisiti minimi di una raccomandazione sono almeno tre:

- a) multidisciplinarietà,
- b) valutazione sistematica della letteratura come base delle deliberazioni assunte,
- c) graduazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono.

Per le raccomandazioni in tema di terapia trasfusionale nel neonato, si è proceduto partendo dal coinvolgimento delle due società scientifiche di riferimento, la SIMTI per gli aspetti di immunoematologia e di medicina trasfusionale e la SIN per gli aspetti clinici propri dell'epoca neonatale.

Di comune accordo, abbiamo individuato degli esperti, ai quali esprimiamo la nostra più sincera gratitudine: tutti loro hanno collaborato, coniugando un attento lavoro di revisione della letteratura con l'esperienza da essi maturata presso importanti Ospedali e Policlinici Universitari in Italia.

Il risultato è questo elaborato, che riteniamo un utile e aggiornato strumento per aiutare i medici ad adottare una terapia trasfusionale appropriata, in specifiche situazioni cliniche riguardanti il neonato.

La continua evoluzione della medicina trasfusionale ci impone, comunque, di programmare da subito successive edizioni, aggiornate attraverso una revisione sistematica della letteratura da parte del gruppo degli esperti.

Ci auguriamo, pertanto, che questo sia stato solamente l'inizio di una proficua collaborazione tra le due Società Scientifiche.

Claudio Fabris
Presidente SIN



Pietro Bonomo
Presidente SIMTI



Indice

Introduzione e obiettivi

1. Raccomandazioni particolari

- 1.1 Donatore
- 1.2 Leucodeplezione
- 1.3 Profilassi infezione da Citomegalovirus
- 1.4 Profilassi della Graft-versus-Host Disease

2. Test pre-trasfusionali

- 2.1 Test pre-trasfusionali per neonati e lattanti con meno di quattro mesi di età
- 2.2 Prove di compatibilità pre-trasfusionali (prove crociate)
- 2.3 Particolari precauzioni e considerazioni

3. Trasfusione intrauterina

- 3.1 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la trasfusione intrauterina
 - 3.1.1 Emazie Concentrate
 - 3.1.2 Concentrato di Piastrine

4. Trasfusione in epoca neonatale

- 4.1 Exsanguino-trasfusione e trasfusione di grandi volumi
 - 4.1.1 Indicazioni e scopo
 - 4.1.2 Principi
 - 4.1.3 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure
 - 4.1.3.1 Sangue intero ricostituito
 - 4.1.3.2 Sangue intero fresco
 - 4.2 Trasfusione di piccoli
 - 4.2.1 Emazie
 - 4.2.1.1 Impiego di emazie concentrate nei nati Very Low Birth Weight
 - 4.2.1.2 Impiego di emazie concentrate nelle anemie neonatali post-emorragiche, emolitiche e da ridotta o alterata produzione di globuli rossi
 - 4.2.1.2.1 Anemie gravi a insorgenza prenatale
 - 4.2.1.2.2 Anemie neonatali precoci
 - 4.2.1.2.3 Anemie neonatali “tardive”
 - 4.2.2 Plasma Fresco Congelato
 - 4.2.3 Crioprecipitato
 - 4.2.4 Concentrati piastrinici
 - 4.2.5 Concentrati granulocitari
 - 4.2.6 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure
 - 4.2.6.1 Emazie concentrate
 - 4.2.6.2 Plasma fresco congelato
 - 4.2.6.3 Concentrati di piastrine
 - 4.2.6.4 Concentrati granulocitari

5. Indicazioni speciali

- 5.1 ET parziale per policitemia
- 5.2 Impiego di albumina umana
- 5.3 Enterocolite Necrotizzante e attivazione T
- 5.4 Insufficienza epatica
- 5.5 Deficit congeniti dei fattori della coagulazione
 - 5.5.1 Indicazioni per la correzione dei deficit coagulativi
 - 5.5.1.1 Crioprecipitato
 - 5.5.1.2 Fattori della coagulazione plasmaderivati e ricombinanti
 - 5.5.1.2.1 Fattore VII attivato ricombinante
 - 5.5.1.2.2 Fattore VIII nella malattia di von Willebrand
 - 5.5.1.2.3 Concentrato di complesso protrombinico
 - 5.6 Deficit congeniti e acquisiti degli inibitori fisiologici della coagulazione

Appendice I

Appendice II

Tabella I a

Tabella I b

Tabella II

Tabella III

Tabella IV

Tabella V

Tabella VI

Tabella VII

Abbreviazioni

Bibliografia

Introduzione e obiettivi

Il neonato “critico” e il neonato di peso estremamente basso alla nascita (vedi Appendice I) rappresentano una delle categorie di pazienti con fabbisogno trasfusionale più elevato. Per questo motivo, è di fondamentale importanza stabilire criteri trasfusionali appropriati. I contributi scientifici riguardanti la medicina trasfusionale in epoca neonatale derivano soprattutto da un consenso di opinioni più che da studi clinici controllati e la mancanza di una chiara evidenza scientifica rende difficile, pertanto, formulare delle raccomandazioni precise. Tale difficoltà è aumentata, inoltre, dal fatto che la medicina trasfusionale neonatale è una disciplina in continua evoluzione.

Queste Raccomandazioni, che rappresentano l’opinione degli Autori e che includono dati basati sull’evidenza, quando esistenti, sono state formulate per facilitare una pratica trasfusionale uniforme. La loro elaborazione non vuole fornire indicazioni assolute, ma vuole essere una “guida” che garantisca comunque ai singoli operatori una libertà decisionale nelle diverse situazioni cliniche.

In questo documento vengono presi in considerazione i test pretrasfusionali, le indicazioni alle trasfusioni, le caratteristiche degli emocomponenti e le modalità di somministrazione. (per i dettagli sul livello di evidenza e sul grado di raccomandazione, vedi l’Appendice II)

1 Raccomandazioni particolari

1.1 Donatore

La scelta del donatore può contribuire a ridurre il rischio di trasmissione di malattie infettive; è raccomandato, pertanto, di utilizzare emocomponenti ottenuti da *donatori periodici*, come peraltro definito dalle disposizioni di legge vigenti in Italia¹⁻⁴.

1.2 Leucodeplezione

L’utilizzo di emocomponenti leucodepleti offre i seguenti vantaggi⁵:

- prevenzione di reazioni febbrili non-emolitiche,
- riduzione del rischio di alloimmunizzazione nei confronti di antigeni HLA,
- riduzione del rischio di trasmissione di infezione da citomegalovirus (CMV).

Pertanto, tutti gli emocomponenti cellulari utilizzati in epoca neonatale, tranne i granulociti, devono essere leucodepleti ($<1 \times 10^6$ /unità) preferibilmente alla raccolta (*prestorage*) o, comunque, entro le 72 ore dalla stessa⁶. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

1.3 Profilassi dell’infezione da Citomegalovirus

I soggetti a maggior rischio di infezione tramite trasfusione sono: il feto, il neonato con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o con età gestazionale (EG) ≤ 30 settimane (indipendentemente dalla sierologia materna), neonati con immunodeficienza congenita o acquisita oppure che ricevono cellule staminali⁷⁻¹¹. È

raccomandato, pertanto, utilizzare emocomponenti CMV-*safe* nelle situazioni specificate di seguito.

- Trasfusione intrauterina (TIU) di globuli rossi (GR) e piastrine (PLT).
- Neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o EG ≤ 30 settimane.
- Neonati con immunodeficienza congenita o acquisita.
- Riceventi o candidati sieronegativi di allo-trapianto.
- Donne in gravidanza.

Possono essere considerati CMV-*safe* gli emocomponenti ottenuti da donatori CMV negativi o con un residuo di leucociti $<5 \times 10^6$ /unità. Pertanto, gli emocomponenti leucodepleti ($< 1 \times 10^6$ /unità) sono da considerarsi CMV-*safe*^{6,12-15}. (**Livello di evidenza II b, grado di raccomandazione B**). Comunque, né la singola procedura né la combinazione delle due sono in grado di azzerare il rischio di trasmissione dell’infezione da CMV, per la possibilità di casi occasionali di viremia nello stadio iniziale dell’infezione⁶.

Il plasma fresco congelato (PFC) non trasmette l’infezione da CMV e può essere somministrato senza riguardo alla sierologia del donatore. L’acquisizione passiva degli anticorpi può determinare risultati falsamente positivi, dando luogo a una pseudo-sieroconversione del paziente¹⁶.

1.4 Profilassi della Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Al fine di prevenire la GvHD è necessario irradiare GR e PLT (non necessita di irradiazione il PFC) nelle situazioni sottoelencate^{7,17,18}. (**Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B**).

- Trasfusione intrauterina (TIU) di GR e PLT.
- Trasfusione di GR e PLT (anche ET) dopo TIU.
- Trasfusione di GR e PLT in neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o EG ≤ 30 settimane.
- Donazione da parente di I e II grado*, o HLA simile.
- Neonati con immunodeficienza congenita o acquisita.
- Riceventi di trapianto di midollo osseo o di cellule staminali periferiche.

*Il ricorso a donazione da parente, non essendo prevista dalla legge, deve essere un’evenienza eccezionale.

Gli emocomponenti devono essere irradiati con una dose che varia da 25 a 50 Gray (2.500-5.000 rad). L’irradiazione delle emazie deve avvenire entro 14 giorni dalla raccolta; una volta irradiati i GR vanno trasfusi entro 48 ore, oppure entro 28 giorni dalla raccolta, avendo cura di rimuovere, con mezzi idonei, l’eventuale eccesso di potassio e/o citochine¹⁶.

L’irradiazione non modifica la scadenza dei concentrati piastrinici¹.

In caso di TIU o trasfusione di grandi volumi (ET) gli emocomponenti devono essere irradiati entro 5 giorni

dalla raccolta e utilizzati entro 24 ore dal momento dell'irradiazione.

In caso di trasfusione di piccoli volumi può essere opportuno irradiare la sola frazione destinata alla trasfusione (*al bisogno*) piuttosto che l'intera unità. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**). Per garantire un supporto trasfusionale ottimale, conviene attuare un rapido *turn-over* delle unità irradiate, riservando ai neonati, per quanto possibile, le unità più fresche e irradiate da minor tempo (meglio se nello stesso giorno dell'utilizzo).

I concentrati granulocitari devono essere sempre irradiati e trasfusi il prima possibile. (**Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B**)

2 Test pre-trasfusionali

2.1 Test pre-trasfusionali per neonati e lattanti con meno di quattro mesi di età

I test iniziali devono comprendere quanto precisato di seguito^{12,19}.

Per quanto riguarda la madre:

- determinazione di gruppo ABO/Rh;
- ricerca di anticorpi irregolari antieritrocitari con test indiretto all'antiglobulina (TIA).

Per quanto riguarda il neonato/lattante:

- determinazione di gruppo ABO/Rh, (quando possibile, da confermare su un secondo campione);
- test diretto all'antiglobulina (TDA) e, se positivo, eluizione ed identificazione dell'anticorpo eluito;
- ricerca nel siero neonatale di anticorpi irregolari antieritrocitari, quando non è disponibile il campione di sangue materno.

Quando il neonato/lattante deve essere sottoposto a ripetute trasfusioni di piccoli volumi di EC e gli esiti del TDA e della ricerca di anticorpi irregolari sono negativi, la ripetizione dei test suddetti può essere omessa fino al compimento dei quattro mesi di vita del bambino e l'assegnazione delle unità può avvenire senza ulteriori indagini. Infatti, raramente i neonati e i bambini di età <4 mesi di vita sono in grado di produrre anticorpi irregolari anti-emazie: ciò può avvenire quando siano sottoposti a ripetute trasfusioni di considerevoli quantità di sangue²⁰⁻²². (**Livello di evidenza II b, grado di raccomandazione B**).

2.2 Prove di compatibilità pre-trasfusionali (prove crociate)

Le prove crociate (con test indiretto all'antiglobulina) utilizzando siero/plasma della madre e/o del neonato/lattante, sono necessarie, per ogni unità di emocomponente assegnata a partire dalla prima, prima di una trasfusione di EC o di sangue intero in tutti i casi in cui il TDA o la ricerca degli anticorpi irregolari siano positivi. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

È raccomandato l'uso del siero/plasma materno. Esclusivamente in sua mancanza, la prova crociata può essere condotta con il solo siero/plasma del neonato/lattante ed eventualmente, con l'eluato ottenuto dalle sue emazie¹².

La prova crociata è, comunque, consigliabile in caso di trasfusioni multiple e/o di considerevoli quantità di sangue per ogni richiesta successiva alla prima, anche quando il TDA o la ricerca degli anticorpi irregolari erano inizialmente negativi. In questo caso, deve essere utilizzato il siero/plasma del neonato/lattante.

2.3 Particolari precauzioni e considerazioni

La trasfusione nel neonato e nel lattante, non prescinde dal far uso di tutte le possibili precauzioni atte ad evitare, come per l'adulto, errori grossolani (scambi di campioni, errori di etichettatura, errori di identificazione delle unità o del ricevente e similari), che comportano gravi e inevitabili conseguenze.

D'altra parte, errori di tipizzazione gruppo-ematica possono derivare dalla scarsa espressività degli antigeni eritrocitari sulle emazie del neonato, dalla presenza di anticorpi di origine materna in grado di mascherare gli antigeni corrispondenti. In particolare, i campioni ottenuti dal cordone possono essere inquinati da sangue materno.

3 Trasfusione intrauterina (TIU)

La TIU viene praticata soltanto in Centri di Medicina Materno-Fetale specializzati.

La TIU con globuli rossi è indicata per correggere l'anemia fetale secondaria ad alloimmunizzazione nei confronti di antigeni gruppoematici presenti sugli eritrociti fetali (gli antigeni più frequentemente coinvolti sono Rh-D, seguito da Rh-c e da K); meno comunemente viene impiegata in corso di infezione fetale da Parvovirus B19.

La TIU con concentrato di piastrine è indicata per correggere la trombocitopenia fetale secondaria ad alloimmunizzazione verso antigeni specifici delle piastrine o HPA (*Human Platelet Antigens*)

Gli obiettivi della TIU con emazie concentrate sono due: (a) prevenire o trattare l'idrope fetale prima della nascita, (b) permettere alla gravidanza di raggiungere un'epoca gestazionale che consenta al neonato la maggiore probabilità di sopravvivenza. La TIU può essere effettuata attraverso due tecniche: la trasfusione intravascolare o la trasfusione intraperitoneale.

Trasfusione intravascolare (TIV): le emazie concentrate vengono infuse attraverso la vena ombelicale; per i limiti tecnici della funicolocentesi, la prima trasfusione non potrà avvenire prima di 20-22 settimane di gestazione.

Trasfusione Intraperitoneale (TIP). Le emazie vengono infuse nella cavità peritoneale del feto e riassorbite lentamente in circolo; pertanto la correzione dell'anemia è più graduale e tardiva. (Utilizzata attualmente in caso di insuccesso della tecnica precedente o in epoche gestazionali precoci).

Il rischio di interruzione di gravidanza è significativo (5%).

L'obiettivo finale della TIU è quello di correggere l'anemia raggiungendo un ematocrito finale tra 0,40 e 0,50 in modo tale da prolungare al massimo gli intervalli tra le trasfusioni successive e rendere il programma trasfusionale intrauterino meno invasivo. Questo è possibile per i feti con anemia severa ma in

assenza di ascite, in cui la trasfusione di emazie concentrate rende attuabile la correzione dell'anemia senza determinare un eccessivo sovraccarico di volume.

Considerando che ci si attende approssimativamente una riduzione di ematocrito giornaliera di un punto percentuale, la procedura andrà ripetuta a intervalli di circa 2-3 settimane.

Nel caso di anemie fetali estreme, generalmente associate alla presenza di idrope fetale, l'ematocrito post-trasfusione non deve superare lo 0,25 e, comunque, non deve superare di 4 volte l'ematocrito iniziale, per permettere al sistema cardiovascolare fetale di compensare il cambiamento acuto della viscosità ematica. Solo con una seconda trasfusione ripetuta a distanza di qualche giorno si potrà eseguire una correzione completa dell'anemia fetale.

3.1 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la TIU

3.1.1 Emazie concentrate

Devono essere:

- gruppo O e Rh (D) negativo in caso di Malattia Emolitica Feto-Neonatale (MEFN) anti-D; è comunque, possibile utilizzare emazie omogruppo quando è noto il gruppo sanguigno del feto e non vi è incompatibilità ABO/Rh con la madre;
- compatibili con il siero materno e, quindi, prive dell'antigene verso cui la madre ha prodotto alloanticorpi;
- possibilmente lavate con fisiologica;
- preparate entro 5 giorni dalla raccolta;
- leucodeplete;
- CMV-*safe*;
- irradiate;
- ematocrito compreso fra 0,75 – 0,85.

Il volume da trasfondere può essere calcolato con la seguente formula²³:

$$(Hct\ desiderato - Hct\ fetale) / (Hct\ unità\ GR - Hct\ desiderato) \times volume\ ematico\ fetoplacentare$$

La trasfusione va eseguita alla velocità di 5–10 mL/min, in rapporto all'EG.

3.1.2 Concentrato di Piastrine

Nel caso di trombocitopenia alloimmune devono essere ricercate, nel più breve tempo possibile, piastrine compatibili.

Il prodotto dovrà avere le seguenti caratteristiche:

- piastrine prive dell'antigene HPA verso cui la madre ha prodotto specifici anticorpi: in mancanza di donatori tipizzati per i principali antigeni HPA, possono essere impiegate le piastrine materne, ottenute per aferesi, lavate e irradiate;
- rispettare, se possibile, la compatibilità ABO ed Rh (in caso contrario assicurarsi che vi sia un basso titolo di agglutinine naturali o lavare il concentrato);
- preferibilmente ottenute per aferesi;
- leucodeplete;
- CMV-*safe*;
- irradiate;

- concentrate fino ad una resa di almeno $2 \times 10^{12}/L$.

Il volume da trasfondere si determina con la formula seguente:

$$incremento\ piastrinico\ desiderato / conta\ piastrinica\ del\ concentrato \times volume\ ematico\ fetoplacentare$$

La trasfusione deve avvenire alla velocità di 1-5 mL/min (più lentamente rispetto ai concentrati eritrocitari a causa del maggior rischio di stasi circolatoria fetale e di asistolia).

4 Trasfusioni in epoca neonatale

4.1 Exsanguino-trasfusione (ET) e trasfusione di grandi volumi

4.1.1 Indicazioni e scopo

L'ET con EC può essere utilizzata per trattare l'anemia grave alla nascita, particolarmente se associata a scompenso cardiaco congestizio (anemia da MEFN; anemia post-emorragica feto-materna cronica o feto-fetale). Questi casi sono contraddistinti dall'aumento della Pressione Venosa Centrale (PVC).

L'ET con sangue intero "ricostituito" è indicata per il trattamento dell'iperbilirubinemia grave. In caso di MEFN, lo scopo è di rimuovere sia gli anticorpi adesi ai globuli rossi sia l'eccesso di bilirubina. Altre indicazioni controverse, quali malattie metaboliche, setticemia e coagulopatia intravasale disseminata (CID), rimangono indicazioni secondarie, in quanto non sono state ancora sottoposte a valutazione clinica adeguata.

L'ET è una procedura particolare, gravata dal rischio di effetti collaterali gravi; deve essere, pertanto, effettuata solamente da personale esperto.

- Nel trattamento dell'anemia severa (Hb <8g/dL), già presente alla nascita, associata a scompenso cardiaco congestizio viene impiegata la tecnica dell'ET "parziale" utilizzando EC con Hct \approx 0,80. (volume di EC = 25 → 80 mL/kg fino ad ottenere un'Hb "centrale" di circa 12 g/dL). Se la PVC è elevata, effettuare uno "scambio-deficit" (sottrarre 15-20 mL e trasfondere 10 mL), fino a normalizzazione della PVC; poi procedere 10 mL vs 10 mL.
- Nel trattamento dell'iperbilirubinemia è indicato uno scambio doppio volume (160-200 mL/kg) con "sangue intero ricostituito" (Hct \approx 50%). In caso di iperbilirubinemia secondaria a MEFN non associata a scompenso cardiaco, l'ET con scambio a doppio volume, utilizzando sangue "ricostituito", ha lo scopo sia di ridurre l'iperbilirubinemia sia di rimuovere gli allo anticorpi e correggere contemporaneamente l'anemia.

4.1.2 Principi

Il componente più indicato per l'ET (non parziale) sembra essere il *sangue intero ricostituito* (globuli rossi concentrati e filtrati risospesi in plasma fresco congelato, preferibilmente "safe" con un Hct compreso

fra 0,50-0,60. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**). Il sangue *in toto* (non ricostituito) presenta numerosi inconvenienti (ematocrito basso, assenza dei fattori della coagulazione) e il suo uso è da proscrivere.

La procedura di scambio a mono-volume (80-90 mL/kg) generalmente rimuove il 75% dei globuli rossi, mentre lo scambio a doppio-volume (160-200 mL/kg) ne rimuove il 90%. Lo scambio a doppio volume può rimuovere circa il 50% della bilirubina intravascolare pre-ET; a circa quattro ore dalla procedura, si può verificare un *rebound* del 60% circa.

Nel caso in cui si eseguano trasfusioni di grandi volumi (superiori a 20 mL/kg) non sono trascurabili gli effetti della conservazione sul sangue: rilascio del potassio intracellulare, riduzione della concentrazione di 2,3-DPG e tossicità da additivi. È raccomandato, pertanto, in queste situazioni, utilizzare sangue *fresco*, ovvero sangue con meno di 5 giorni dalla raccolta, e sottoposto ad opportune lavorazioni. In caso non sia possibile avere a disposizione sangue con meno di 5 giorni, si possono utilizzare prodotti più vecchi, previo lavaggio per allontanare i residui della conservazione.

È necessario controllare, a metà o alla fine della procedura, il numero delle piastrine per il possibile effetto *wash-out*. Inoltre, va somministrato calcio gluconato per neutralizzare l'anticoagulante. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

4.1.3 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

4.1.3.1 Sangue intero ricostituito

Si ottiene per ricostituzione con emazie concentrate e plasma fresco congelato. Tale procedura deve essere effettuata soltanto nei Servizi Trasfusionali, utilizzando formule predisposte per ottenere l'Hct desiderato.

Le emazie utilizzate devono essere (Tabelle I a e I b):

- omogruppo o di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato e con il plasma materno. In particolare:
 - Rh(D) negativo nella MEN Rh (D);
 - di gruppo O nella MEN ABO;
- prive degli antigeni verso cui sono diretti eventuali anticorpi irregolari (MEFN da anti-c, anti-K ecc) identificati nel siero/plasma materno o del neonato;
- fresche (meno di 5 giorni dalla raccolta);
- private dell'eventuale additivo aggiunto e del conservante, prima della ricostituzione;
- CMV-*safe* (se indicato);
- leucodeplete;
- riscaldate a 37 °C.

Per quanto riguarda il plasma:

- quando è possibile utilizzare sangue omogruppo è preferibile utilizzare il plasma (conservato congelato) proveniente dall'unità di sangue intero da cui è stato ottenuto il concentrato eritrocitario;
- oppure plasma di gruppo AB proveniente da altro donatore.

Il prodotto finale ottenuto deve essere:

- con ematocrito compreso tra 0,40 e 0,60;
- irradiato (se indicato);
- trasfuso entro 24 ore dalla produzione, se prodotto in circuito aperto e, comunque, entro 48 ore dall'irradiamento.

Il prodotto ha le stesse caratteristiche metaboliche ed emostatiche del sangue intero fresco, con l'eccezione di un numero scarso (o nullo) di piastrine. Se il neonato è piastrinopenico, dovrà essere supportato con concentrati piastrinici.

4.1.3.2 Sangue intero fresco

L'uso di sangue intero fresco non può essere, attualmente, contemplato. Tutte le strutture trasfusionali, cui viene deputata una ET, sono in grado di utilizzare sangue "ricostituito" con le caratteristiche segnalate nel paragrafo precedente

4.2 Trasfusione di piccoli volumi

La maggior parte delle trasfusioni in epoca neonatale sono costituite da piccoli volumi (10-20 mL/kg).

4.2.1 Emazie concentrate (Tabelle I a e I b)

4.2.1.1 Impiego di EC nei nati Very Low Birth Weight (VLBW)

È difficile produrre una chiara evidenza scientifica sui criteri da adottare per la somministrazione di EC in particolare per quel che riguarda il pretermine VLBW, che costituisce la categoria a più elevato fabbisogno trasfusionale^{24,25}. È stato dimostrato, tuttavia, che trasferire secondo criteri concordati limita sia il numero di neonati sottoposti a trasfusione che il numero di donatori cui è esposto ciascun neonato²⁵⁻²⁷. Viene raccomandata, pertanto, l'adozione di protocolli trasfusionali "locali" nelle varie Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN). (**Livello di evidenza I b, grado di raccomandazione A**)

I meccanismi che regolano l'equilibrio dinamico fra il trasporto sistemico di O₂ e il suo consumo sono complessi e ancora non del tutto conosciuti. I presupposti teorici farebbero ipotizzare che l'anemia isovolemica, come nel caso dell'anemia del pretermine, sia meglio tollerata rispetto all'anemia ipovolemica, come in caso di emorragia acuta, grazie ad una soglia critica sostanzialmente più bassa. Le ragioni di tale fenomeno si spiegherebbero esaminando i diversi fattori che influenzano il trasporto sistemico di O₂: regolazione della gittata cardiaca, grado di affinità dell'Hb per l'O₂, concentrazione di Hb, tensione arteriosa dell'O₂, frazione di estrazione dell'O₂ (FOE), consumo di O₂^{28,29}. Vista, quindi, la molteplicità dei fattori che regolano quest'equilibrio, sembra poco razionale assegnare all'Hb il ruolo di marcatore esclusivo per misurare la soglia critica del metabolismo ossidativo. Tuttavia, ad eccezione dei valori di Hb (o Hct), nessuno dei parametri finora proposti come *markers* specifici di anemia "funzionale" si presta a una rapida e semplice esecuzione nella pratica clinica quotidiana. Le attuali raccomandazioni relative alla trasfusione di EC in epoca neonatale rimangono, quindi, tradizionalmente legate ai valori di Hb (o Hct),

in relazione allo stato clinico del neonato e alla eventuale presenza di compenso eritropoietico midollare.

Sulla base dei protocolli trasfusionali adottati nei vari studi clinici effettuati per valutare l'efficacia del trattamento con eritropoietina ricombinante (rHuEPO) nei nati VLBW e, in particolare, di quello riportato nello studio di Shannon *et al.*³⁰, sono state elaborate da parte di Esperti di Medicina Neonatale e Trasfusionale delle Linee Guida, con lo scopo di uniformare i criteri trasfusionali impiegati nelle varie UTIN^{8,18,31}

Tali raccomandazioni, che derivano in gran parte da un consenso di opinioni più che da risultati scientifici basati sull'evidenza, hanno lo scopo di indicare dei valori "soglia", lasciando ampio margine decisionale al singolo operatore sull'appropriatezza della scelta in relazione alle diverse e specifiche situazioni cliniche.

Un esempio di raccomandazioni relative ai criteri trasfusionali nei nati VLBW viene riportato nella tabella II³².

4.2.1.2 Impiego di EC nelle anemie neonatali post-emorragiche, emolitiche e da ridotta o alterata produzione di GR

Il trattamento trasfusionale è in relazione all'epoca di comparsa e all'entità dell'anemia.

4.2.1.2.1 Anemie gravi a insorgenza prenatale

Le forme gravi a insorgenza prenatale, caratterizzate da valori di Hb <8g/dL alla nascita, richiedono un tempestivo trattamento trasfusionale, secondo quanto specificato di seguito.

- Nell'anemia grave associata a scompenso cardiaco congestizio (da immuno-emolisi, emorragia fetomaterna cronica o fetofetale) il trattamento più idoneo è l'ET "parziale" con EC allo scopo di correggere l'anemia evitando il sovraccarico di volume.
- Nell'anemia grave con shock ipovolemico (placenta previa, *abruptio placentae*, rottura di cordone ecc.), occorre ripristinare il volume intravascolare e correggere l'anemia secondo le modalità riportate in tabella III.

4.2.1.2.2 Anemie neonatali precoci

Per le anemie che si manifestano dopo la nascita o nel corso della prima settimana di vita, in cui i valori di Hb sono moderatamente ridotti, il trattamento trasfusionale si impone in presenza di gravi affezioni cardiopolmonari, per mantenere l'Ht >0,35-0,40.

4.2.1.2.3 Anemie neonatali "tardive"

Anemie a insorgenza dopo la prima settimana di vita. Nella valutazione di queste forme è essenziale tener presente gli intervalli di riferimento dei valori di Hb (o Hct) in relazione all'età post-natale (Tabella IV)³³ e all'eventuale presenza di sintomi suggestivi di inadeguata ossigenazione tissutale, quali apatia, difficoltà nella suzione, scarso accrescimento, tachicardia ecc. Particolarmente importante è, inoltre, la valutazione dell'entità della risposta reticolocitaria, in quanto il riscontro di una conta di reticolociti >100.000/ μ L è indice di un efficace compenso

midollare. Neonati sottoposti a ET nel corso della prima settimana di vita, possono tollerare, a causa dell'elevata quota di HbA, livelli di Hb anche molto bassi (\approx 6-7 g/dL).

4.2.2 Plasma fresco congelato

Le indicazioni accettate del plasma fresco congelato (PFC), nei neonati sono estremamente limitate. Il suo uso nelle sepsi o come plasma expander, ammesso in passato, non è più considerato appropriato^{8,31}. Inoltre, la somministrazione come strategia di prevenzione dell'emorragia intracranica non ha dimostrato avere benefici e, pertanto, non è indicata³⁴. (**Livello di evidenza I b, grado di raccomandazione A**) Il PFC non deve essere utilizzato nel trattamento della policitemia a meno che non sia presente una concomitante coagulopatia.

Il PFC trova alcune indicazioni nei disturbi della coagulazione. Sottolineiamo che i tempi di coagulazione nel neonato, mediamente più lunghi rispetto all'adulto, non sono necessariamente correlati ad un rischio di sanguinamento (Tabella V). Questo è vero a maggior ragione nel neonato pretermine; pertanto le sole alterazioni dei test di coagulazione, a meno che non siano particolarmente significative, in assenza di sintomatologia o di rischio emorragico, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC^{8,18}.

Il PFC è indicato nel sanguinamento indotto da deficit di vitamina K e nel sanguinamento (o nel grave rischio di sanguinamento) da coagulazione intravascolare disseminata^{37,38}. Inoltre il PFC può essere utilizzato nel trattamento delle deficienze congenite di un singolo fattore della coagulazione per il quale non sia disponibile il relativo emoderivato. Comunque in letteratura sono disponibili pochi dati sul PFC trasfuso ai neonati e ancora meno sugli effetti clinici³⁸.

Il PFC dovrebbe preferenzialmente essere "safe", ovvero inattivato o quarantato. In letteratura è ben documentata l'efficacia emostatica del plasma sottoposto a inattivazione virale³⁹.

Nei casi in cui è consigliato (Tabella VI), il PFC deve essere trasfuso alla dose di circa 15 mL/kg. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

4.2.3 Crioprecipitato

Il crioprecipitato è la frazione crioglobulinica del plasma. Si ottiene scongelando una singola frazione di PFC a 4 °C + o -2 °C e risospendendo il precipitato in 20-40 mL di PFC. A parità di volume rispetto al PFC, il crioprecipitato ha una concentrazione maggiore di fattori VIII, XIII, vW e di fibrinogeno ed è particolarmente utile alla dose di 5-10 mL/Kg in caso di deficit di fibrinogeno (< 0,8-1,0 g/L)^{8,18}.

4.2.4 Concentrati di piastrine

La trombocitopenia è un'evenienza comune nel neonato pretermine *critico* ed è associata a rischio di grave emorragia intraventricolare (IVH)⁴⁰. La somministrazione di piastrine in caso di piastrinopenia moderata (50-100 x 10⁹/L) non sembra, comunque, ridurre la gravità del sanguinamento⁴¹.

In assenza di studi clinici controllati e randomizzati, le indicazioni alla trasfusione di piastrine in questa

categoria di bambini si basano sull'esperienza clinica^{42,43}.

Nel neonato sano a termine, il rischio di sanguinamento è basso se i livelli di piastrine vengono mantenuti al di sopra di $20-30 \times 10^9/L$.

Nei neonati pretermine, è raccomandato un livello più alto, particolarmente nei primi giorni di vita, periodo in cui il rischio di IVH è elevato, o quando sia presente una concomitante coagulopatia. È consigliato, pertanto, mantenere un livello di piastrine non inferiore a $50 \times 10^9/L$ nei pretermine nel corso della prima settimana di vita (**peso <1.000g; EG <28 w**), in neonati *critici* (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante), o in caso di procedure invasive. Nei neonati con sanguinamento in atto, è consigliato mantenere un livello non inferiore a $100 \times 10^9/L$. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

In tabella VII sono riassunte le indicazioni alla trasfusione di concentrato piastrinico.

4.2.5 Concentrati granulocitari

Indicazioni: neonati con sepsi e neutropenia grave che non rispondono alla terapia antibiotica.

I dati fino ad oggi disponibili sembrerebbero indicare un miglioramento della prognosi nella sepsi neonatale con la trasfusione di concentrati granulocitari. Tuttavia, viste le difficoltà nella modalità di raccolta, preparazione e somministrazione e considerato il rischio di effetti collaterali (trasmissione di infezioni) occorrerebbero studi più ampi per definire meglio le indicazioni all'utilizzo di questo emocomponente.

In corso di sepsi neonatale e neutropenia è possibile utilizzare anche i fattori di crescita ricombinanti granulocitari: rG-CSF, rGM-CSF. Non è però ancora definito quale sia l'approccio più efficace; comunque, visto il minor rischio di effetti collaterali, quest'ultimo sembrerebbe preferibile^{44,45}.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori di crescita ricombinanti granulocitari si rimanda ai test specifici.

4.2.6 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

4.2.6.1 Emazie concentrate (10-20mL/Kg)

Nel neonato VLBW viene considerata una buona pratica quella di dedicare aliquote da una singola donazione di EC per consentire trasfusioni sequenziali dallo stesso donatore.

Le EC devono essere:

- omogruppo o di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato/lattante e con il siero/plasma materno;
- anche prive degli antigeni verso cui siano diretti eventuali anticorpi irregolari identificati nel siero/plasma materno o del neonato/lattante; pertanto, devono risultare negative alle prove di compatibilità con il siero/plasma materno;
- di ematocrito finale compreso tra 0,50 e 0,70;
- leucodeplete;
- CMV-*safe* (se indicato);

- irradiate (se indicato);
- raccolte il più recentemente possibile, e comunque utilizzate entro i 35 giorni dalla raccolta se conservato in SAG-M o additivi simili, oppure entro i 28 giorni se conservate in CPD-A. (**Livello di evidenza I a, grado di raccomandazione A**)

4.2.6.2 Plasma fresco congelato (10-20mL/Kg)

È raccomandabile suddividere una singola unità in più frazioni di adeguato volume da dedicare ad un unico neonato. Il PFC deve essere:

- gruppo ABO compatibile, o AB
- standard oppure inattivato per i patogeni
- preferibilmente da aferesi.

4.2.6.3 Concentrati di piastrine (10-20mL/Kg)

Le piastrine devono essere:

- gruppo ABO/Rh identico o compatibile;
- HPA-compatibili in caso di trombocitopenia alloimmune;
- leucodeplete;
- CMV-*safe* (se indicato);
- irradiate (se indicato).

4.2.6.4 Concentrati granulocitari

I concentrati granulocitari devono essere:

- gruppo ABO/Rh compatibile,
- irradiati (se indicato),
- provenienti da donatore CMV sieronegativo (se indicato),

Vanno infusi alla dose di $1-2 \times 10^9$ granulociti/kg (**Livello di evidenza II a, grado di raccomandazione B**)

5 Indicazioni speciali

5.1 ET parziale per policitemia

La sindrome da iperviscosità è associata ad un maggior rischio di trombosi e scompenso cardiaco. La riduzione dell'ematocrito con l'ET parziale non sembra sia direttamente correlata a una diminuzione della morbilità; comunque in caso di sindrome da iperviscosità sintomatica tale procedura potrebbe essere indicata. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

Come liquido di scambio, le soluzioni cristalloidi sono efficaci, mentre l'utilizzo del PFC o dell'albumina non ha dimostrato benefici aggiuntivi. (**Livello di evidenza I b, grado di raccomandazione A**)

Solamente se il bambino risulta ipoalbuminemico è indicato utilizzare albumina al 5%.

La quantità di sangue da scambiare si ottiene dalla seguente formula:

$$\text{Volume in mL da scambiare} = VE \times (\text{Hct del neonato} - \text{Hct desiderato}) / \text{Hct del neonato.}$$

(dove VE significa volume ematico)

Il VE del neonato oscilla fra 80-100 mL/kg in base all'età gestazionale, dove il neonato pretermine ha un VE maggiore rispetto al neonato a termine.

5.2 Impiego di albumina umana

Le soluzioni di albumina umana sono state generalmente utilizzate nel neonato *critico* per ripristinare un deficit di volume. Comunque, non esistono benefici aggiuntivi rispetto all'utilizzo di soluzioni cristalloidi⁴⁶.

Le soluzioni di albumina umana, in epoca neonatale, talora vengono utilizzate in presenza di ipoalbuminemia con edema periferico; l'efficacia di tale pratica però non è ancora supportata da studi clinici convincenti.

Viste queste considerazioni e visto l'aumento di mortalità nei pazienti adulti critici trattati con albumina, se ne sconsiglia l'utilizzo nella pratica di routine^{31,47}.

5.3 Enterocolite Necrotizzante e Attivazione T

Le principali glicoproteine di membrana delle emazie, le glicoforine A, B e C, contengono molecole di oligosaccaridi (tetrasaccaridi) coniugati con acido sialico. Se le molecole di acido sialico vengono rimosse viene esposto un antigene denominato T. Questo fenomeno si chiama: **Attivazione T**.

Le emazie che evidenziano questo antigene sono poliagglutinabili da parte degli anticorpi anti-T IgM, naturalmente e costantemente presenti nel plasma degli adulti. Questi anticorpi naturali sembrano essere il prodotto dell'esposizione alla flora intestinale batterica contenente strutture antigenicamente simili ai "cripto-Ag" eritrocitari.

L'attivazione dell'antigene T sulle emazie può verificarsi quando queste vengono a contatto con alcuni enzimi (neuroaminidasi) in grado di rimuovere i residui di acido sialico, prodotti da batteri aerobi ed anaerobi (*Clostridium species*). Tale fenomeno è stato descritto in corso di enterocolite necrotizzante (NEC) o sepsi neonatale (da Gram-negativi), con una frequenza variabile fra 11-28% rispetto al 0,6% nei soggetti adulti normali.

La trasfusione passiva di anticorpi anti-T, sotto forma di plasma fresco congelato, emazie concentrate non lavate o concentrati piastrinici, in soggetti T-attivati può indurre una reazione trasfusionale emolitica di gravità variabile⁴⁸⁻⁵⁰.

Nel neonato questo fenomeno deve essere sospettato in presenza di:

- reazione emolitica trasfusionale con emolisi intravascolare ed emoglobinuria e/o,
- mancato raggiungimento post-trasfusionale dei valori di Hb attesi (aumentato fabbisogno trasfusionale inatteso).

Tutti i pazienti con NEC e/o infezione sistemica che sviluppano emolisi devono essere indagati sulla causa di questa (considerare l'attivazione T).

Il trattamento prevede l'utilizzo di emocomponenti derivati da donatori con basso titolo di anti-T e/o utilizzo di emocomponenti lavati.

Plasma fresco congelato e crioprecipitati vanno trasfusi solo in caso di chiara indicazione.

Ad oggi è ancora controversa sia l'utilità di effettuare un test pre-trasfusionale di screening sul neonato sia la ricerca di donatori (di PLT o PFC) con basso titolo anti-T.

In assenza di dati definitivi, ogni Centro dovrebbe istituire un protocollo per la messa a punto della diagnosi e del trattamento di questa situazione. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

Nota Bene: evitare di trasfondere emocomponenti in bambini con attivazione T potrebbe determinare un inadeguato trattamento trasfusionale, soprattutto nei pazienti che richiedono supporto emostatico. (**Livello di evidenza II o III, grado di raccomandazione B**)

5.4 Insufficienza epatica

Neonati e/o bambini con insufficienza epatica grave possono sviluppare deficit emocoagulativi (per esempio, ipofibrinogenemia). Fino al momento del recupero della funzione epatica o del trapianto d'organo, potrebbe essere necessaria terapia con PFC o con crioprecipitato (se il fibrinogeno è a valori inferiori a 0,8-1,0 g/L).

Gradi meno importanti di insufficienza epatica senza sintomatologia emorragica potrebbero non richiedere terapia con PFC a meno che non siano necessarie procedure invasive. La biopsia epatica generalmente è considerata una procedura sicura quando il PT espresso in INR è inferiore a 1,4. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

Una conta piastrinica di almeno $50 \times 10^9/L$ è raccomandata in caso di biopsia epatica; in particolare, è preferibile un valore superiore a $70 \times 10^9/L$, se esiste una coagulopatia sottostante.

5.5 Deficit congeniti dei fattori della coagulazione

Il trattamento del sanguinamento, in pazienti con documentato deficit congenito di un fattore della coagulazione deve essere effettuato utilizzando i concentrati specifici dei fattori della coagulazione. Quando disponibile, deve essere preferito l'utilizzo del fattore ricombinante. (**Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B**)

Solamente nelle situazioni in cui tali fattori non siano disponibili, può essere utilizzato il plasma fresco congelato.

In situazioni di emergenza, o qualora si sia nell'impossibilità di identificare il fattore carente, deve essere utilizzato plasma fresco congelato ai dosaggi abituali.

E' comunque buona norma vaccinare contro l'epatite B tutti i pazienti che richiedono trattamenti continuativi. (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**)

5.5.1 Indicazioni per la correzione di deficit coagulativi:^{18,34,51,52}

Le indicazioni per l'utilizzo del PFC sono riportate nel paragrafo 4.2.2 e in Tabella VI.

5.5.1.1 Crioprecipitato

Il crioprecipitato può essere impiegato per:

- deficit dei fattori coagulazione (F.VIII, F.IX, F.XIII e F.vonWillebrand), in corso di sanguinamento o di procedura invasiva, in assenza di fattori ricombinanti o estrattivi specifici;

- ipo o disfibrinogenemia, in presenza di emorragie o procedure invasive.

Comunque il crioprecipitato può essere utilizzato in alternativa al plasma fresco congelato, quando si vuole ottenere un'emostasi efficace utilizzando un volume ridotto (5-10 mL/Kg).

Quando il plasma FC o il Crioprecipitato vengono somministrati per la correzione di un deficit di un singolo fattore in specie in condizioni di sanguinamento è preferibile valutare il recupero in vivo del fattore carente. Questo potrà guidare in una migliore correzione del deficit.(54).

5.5.1.2 Fattori della coagulazione plasmaderivati e ricombinanti

Per l'emofilia A (deficit fattore VIII) e B (deficit fattore IX), le due patologie più importanti e i più diffuse della coagulazione, abbiamo a disposizione plasmaderivati virus inattivati e fattori ricombinanti. Nei soggetti vergini è indicato esclusivamente l'utilizzo dei fattori ricombinanti, salvo situazioni di emergenza.

Indicazioni:

- prima di una procedura invasiva,
- trattamento di un sanguinamento in atto
- profilassi della malattia articolare cronica

Scarsamente reperibili in Italia, ma disponibili in Europa, esistono anche concentrati di fattore VII e fattore XI plasmaderivati.

5.5.1.2.1 Fattore VII attivato ricombinante

Nel prontuario farmaceutico è disponibile il Fattore VII attivato ricombinante con l'indicazione per i deficit di

fattore VII. Al momento in letteratura non vi è documentazione del suo utilizzo in neonatologia.

5.5.1.2.2 Fattore VIII nella malattia di von Willebrand

In caso di sintomi clinicamente significativi deve essere utilizzato un concentrato di fattore VIII plasmaderivato contenente i multimeri ad alto peso molecolare del F vWa.

A causa del rischio di iponatriemia e intossicazione "idrica", l'uso della desmopressina nella Malattia di von Willebrandt è controindicato in epoca neonatale (*Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C*).

5.5.1.2.3 Concentrato di complesso protrombinico (CCP)

Il CCP ha scarse indicazioni. Può essere impiegato in caso di sanguinamento nei deficit di Fattore II o X. Visto il rischio di trombosi, l'utilizzo di CCP in epoca neonatale deve essere fatto con cautela; una alternativa più sicura è il PFC. (*Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C*)

5.6 Deficit congeniti e acquisiti degli inibitori fisiologici della coagulazione

Le patologie trombotiche sono di difficile identificazione e inquadramento nel neonato, perché il più delle volte polifattoriali. Tuttavia, in caso di accertato deficit grave di uno degli inibitori fisiologici della coagulazione, esistono in commercio concentrati specifici di antitrombina III, proteina C e proteina S.

Le annotazioni riportate sono da intendersi come indicazioni di massima: per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori descritti si rimanda a testi e linee guida specifiche.

Appendice I

DEFINIZIONI

Neonato: bambino di età ≤ 28 giorni di vita;

LBW: neonato di basso peso alla nascita, < 2500 g;

VLBW: neonato di peso molto basso alla nascita, < 1500 g;

ELBW: neonato di peso estremamente basso alla nascita, < 1000 g.

Appendice II

La definizione del livello di evidenza e del grado di raccomandazione utilizzate in questa linea guida sono quelle generate dalla US Agency for Health Care Policy and Research.

Livello di evidenza

I a Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).

I b Evidenza ottenuta da almeno un RCT.

II a Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.

II b Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.

III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.

IV Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

Forza delle raccomandazioni

A (Livelli di Evidenza Ia, Ib) Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni.

B (Livelli di Evidenza IIa, IIb, III) Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.

C (Livello di Evidenza IV) Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

Tabella Ia – Scelta del fenotipo ABO per la somministrazione di emocomponenti a neonati ABO compatibili con la madre

Fenotipo ABO del neonato	Fenotipo ABO che può essere trasfuso			
		Eritrociti	Piastrine	Plasma
O	Prima scelta	O	O	O
	Seconda scelta	-	AB o A o B	AB o A o B
A	Prima scelta	A	A	A
	Seconda scelta	O	AB	AB
B	Prima scelta	B	B	B
	Seconda scelta	O	AB	AB
AB	Prima scelta	AB	AB	AB
	Seconda scelta	O o A o B	A o B deplasmato	-

Tabella Ib – Scelta del fenotipo ABO per la somministrazione di emocomponenti a neonati ABO incompatibili con la madre

		Fenotipo ABO che può essere trasfuso		
Fenotipo ABO del neonato	Fenotipo ABO della madre	Eritrociti	Piastrine	Plasma
O	A B	O	O	O o AB o A o B
A	O B	O	O deplasmato	A o AB
B	O A	O	O deplasmato	B o AB
AB	O	O	O deplasmato	AB
	A	O o A	A o O deplasmato	
	B	O o B	B o O deplasmato	

Tabella II - Indicazioni alla trasfusione di Emazie Concentrate in neonati VLBW, da Maier RF *et al.*³² (modificata)

<input type="checkbox"/>	Neonati in ventilazione meccanica o $FiO_2 > 0,4$	con valori di Hct $< 0,40$
<input type="checkbox"/>	Neonati in respirazione spontanea	
<input type="radio"/>	con età < 15 gg.	con valori di Hct $< 0,35$
<input type="radio"/>	con età $15 - 28$ gg.	con valori di Hct $< 0,30$
<input type="radio"/>	con età > 28 gg.	con valori di Hct $< 0,25$ *
<input type="checkbox"/>	Considerare la trasfusione, indipendentemente dal valore di Hct, in presenza di :	
<input type="radio"/>	sintomi clinici suggestivi di anemia	
<input type="radio"/>	ipovolemia	
<input type="radio"/>	intervento chirurgico	
	* associato a conta dei reticolociti $< 100.000/\mu L$	

* associato a conta reticolociti $< 100.000/\mu L$
 Da Maier RF *et al.*³² (modificata)

Tabella III - Impiego di Emazie Concentrate alla nascita nell'anemia post-emorragica acuta con shock ipovolemico

<input type="checkbox"/>	Correzione ipovolemia: trasfondere in urgenza (20 mL/Kg) Sol. Fisiologica o Sol. "Volume expander" oppure Sangue ricostituito (se disponibile)
<input type="checkbox"/>	Correzione anemia (se non è stato impiegato sangue ricostituito per correggere l'ipovolemia, ristabilire un Hct di circa 0,40, senza eccedere il volume di 20mL/kg): Trasfondere EC a un volume pari a 3 mL/kg per aumentare Hb di 1 g/dL oppure: peso (kg) \times incremento desiderato di Hct

Tabella IV - Parametri eritrocitari nel neonato a termine nei primi 6 mesi di vita, Da Dallman PR³³ (modificata)

Età	Hb g/dL		Hct %		GR $10^{12}/L$		MCV fL		MCH pg		MCHC g/dL	
	media	- 2 SD	media	- 2 SD	media	- 2 SD	media	- 2 SD	media	- 2 SD	media	- 2 SD
cordone	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 gg.	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 sett.	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 sett.	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 m.	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 m.	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3-6 m.	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30

Tabella V - Valori di riferimento dei test di coagulazione nei neonati a termine nei primi 6 mesi di vita, da Andrew M *et al.*⁵⁰ (modificata)

<i>Test</i>	1 gg. media ± SD	5 gg. media ± SD	1 m. media ± SD	3 m. media ± SD	6 m. media ± SD
PT sec.	13,0 ± 1,43	12,4 ± 1,46	11,8 ± 1,25	11,9 ± 1,15	12,3 ± 0,79
APTT sec.	42,9 ± 5,8	42,6 ± 8,62	40,4 ± 7,42	37,1 ± 6,52	35,5 ± 3,71
Fibrinogeno mg/dl	283 ± 58	312 ± 75	270 ± 54	243 ± 68	251 ± 68

Tabella VI - Indicazioni alla trasfusione di plasma fresco congelato

- CID con sanguinamento in atto
- neonati con coagulopatia significativa e con le seguenti condizioni:
 - rischio di sanguinamento (pretermine con età gestazionale ≤ 28 settimane e/o intubati con pregressa IVH di 48/72 ore)
 - sottoposti a procedura invasiva
- Sanguinamento o procedura invasiva in concomitanza a deficit coagulativo vitamina K dipendente, o assenza di fattore specifico
- Deficit congeniti dei fattori della coagulazione in assenza di fattore specifico

Tabella VII - Indicazioni alla trasfusione di concentrato piastrinico

- PLT < 30 x 10⁹/L : considerare la trasfusione in ogni caso
- PLT 30 - 49 x 10⁹/L : considerare la trasfusione nei seguenti casi:
 - in neonati con peso alla nascita ≤ 1000g nella prima settimana di vita
 - pregressa IVH 3°/intraparenchimale (48-72 h)
 - coagulopatia concomitante
 - neonato *critico* (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante)
 - in corso di procedura invasiva
- PLT 50 -99 x 10⁹/L in neonati con sanguinamento
- Non trasfondere per valori ≥ 100 x 10⁹/L

Abbreviazioni

CCP: Concentrato di Complesso Protrombinico

CID: Coagulopatia Intravasale Disseminata

CMV: Citomegalovirus

CPD-A: *Citrat Pphosphate Dextrose-Adenine*

EC: Emazie Concentrate

EG: Età Gestazionale

ELBW: *Extremely Low Birth Weight*

ET: Exsanguino-Trasfusione

FEO: Frazione Estrazione Ossigeno

GR: Globuli Rossi

GvHD: *Graft versus Host Disease*

IVH: *Intraventricular Haemorrhage*

MEFN: Malattia Emolitica Feto-Neonatale

NEC: Enterocolite Necrotizzante

PFC: Plasma Fresco Congelato

PLT: Piastrine

PVC: Pressione Venosa Centrale

rHuEPO: Eritropoietina umana ricombinate

SAG-M: *Sodium chloride Adenin Glucose-Mannitol*

TDA: Test Diretto all'Antiglobulina

TIA: Test Indiretto all'Antiglobulina

TIP: Trasfusione Intra-Peritoneale

TIU: Trasfusione Intra-Uterina

TIV: Trasfusione Intra-Vascolare

VLBW: *Very Low Birth Weight*

Bibliografia

- 1) Decreto 3 Marzo 2005: Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. GU 13/04/2005 N. 85.
- 2) Decreto 3 marzo 2005: Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti. GU. 13/04/2005 N. 85.
- 3) Decreto 19 agosto 2005, n.191: Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. GU 22/09/2005 N. 221.
- 4) Legge 21 ottobre 2005, n.219: Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. GU 27/10/2005 N. 251.
- 5) British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfusion Med* 1998; **8** :59-71.
- 6) Council of Europe Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 11th edition. 2004 .Council of Europe Publishing, Strasbourg.
- 7) Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. *Neo Reviews* 2000; **1**:74-80.
- 8) British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;**124**: 433-53.
- 9) Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in neonates. A prospective study. *Transfusion* 1988; **28**: 205-9.
- 10) Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;**118**: 124-7.
- 11) Mussi-Pinhata MM, Pinto PC, Yamamoto AY, et al. Placental transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. *J Med Virol* 2003; **69**: 232-9.
- 12) American Association of Blood Banks. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 20th Edition. 2002. AABB, Bethesda.
- 13) Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-“safe” blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 2000; **14**: 112-36.
- 14) Laupacis A, Brown J, Costello B et al. Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction: a consensus statement. *Transfusion* 2001; **41**: 560-96.
- 15) International Forum. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leukoreduction or screening? *Vox Sang* 2002; **83**: 72-8.
- 16) American Association of Blood Banks. *Technical Manual*. 14th Edition. 2001. AABB, Bethesda.
- 17) British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma-irradiation of blood components for the prevention of Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease. *Transfusion Med* 1996; **6**: 261-71.
- 18) Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; **42**: 1398-413.
- 19) British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Med* 1996; **6**: 273-83.
- 20) Floss AM, Strauss RG, Goeken N, Knox L. Multiple transfusion fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986; **26**: 419-22.
- 21) Ludvigsen CW Jr, Swanson JL, Thompson TR, McCullough J. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. *Am J Clin Pathol* 1987; **87**: 250-1.
- 22) Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion* 2000; **40**: 1463-8.
- 23) Rodeck CH, Deans A. Red cell allo-immunisation. In: *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Rodeck CH, Whittle MJ (editors). Churchill Livingstone New York, 1999. p. 785-804.
- 24) Strauss RG. Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 34-44.
- 25) Ross MP, Christensen RD, Rothstein G et al. A randomised trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol* 1989; **9**: 246-53.
- 26) Pupella S, Girelli G, Casadei AM et al. Protocollo operativo per la terapia trasfusionale del neonato: risultati preliminari. *La Trasm del Sangue* 1999; **44**: 298-303.
- 27) Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight

- infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005; **88**: 107-13.
- 28) Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2001; **84**: F146-8.
 - 29) Wardle SP, Crawley E, Yoxall CW et al. Peripheral oxygenation and anaemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998; **44**:125-31.
 - 30) Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI *et al.* Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**: 1-8.
 - 31) Murray N A, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; **89**: F101-7.
 - 32) Maier RF, Obladen M, Kattner E et al. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; **132**: 866-70.
 - 33) Dallman PR: In: *Pediatrics*, 16th ed. Rudolph A (editor). New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p.1111.
 - 34) Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early freshfrozen plasma, gelatin or glucose in pre-term babies: outcome at 2 years. *Lancet* 1996; **348**: 229-32.
 - 35) Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns [review]. (ASH) *Hematology* 2001;358-74.
 - 36) British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; **119**: 295-309.
 - 37) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [review] *N Engl J Med* 1999; **341**: 586-92.
 - 38) Stanworth SI, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2004; **126**: 139-52.
 - 39) Santagostino E, Mancuso M E, Morfini M, et al. Solvent/detrnent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy, *Haematologica* 2006; **91**: 634-9.
 - 40) Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; **110**: 457-64.
 - 41) Andrew M, Vegh P, Caco C et al. Randomised controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; **123**: 285-91.
 - 42) Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; **41**: 803-8.
 - 43) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; **88**: F359-64.
 - 44) Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2003; **15**: 155-60.
 - 45) Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **(4)**: CD003956.
 - 46) So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **76**: F43-6.
 - 47) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human Albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; **317**: 235-40.
 - 48) Duguid JK, Minards J, Bolton-Maggs PH. Lesson of the week: incompatible plasma transfusions and haemolysis in children. *Br Med J* 1999; **318**: 176-7.
 - 49) Eder AF, Manno CS. Does Red Cell T activation matter? *Br J Haematol* 2001; **114**: 25-30.
 - 50) Ramasethu J, Luban NLC. T activation. *Br J Haematol* 2001; **112**: 259-63.
 - 51) Hambleton J, Leung LL, Levi L. Coagulation: consultative hemostasis. (ASH) *Hematology* 2002; 335-52.
 - 52) Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; **70**: 165-72.