

Reazione trasfusionale emolitica (RTE)

Insorgenza di sintomi in clinica e in laboratorio di una distruzione accelerata degli eritrociti dopo la trasfusione. Causa: incompatibilità immunologica tra il donatore e il ricevitore. In genere una delle concause è data dalla presenza nel ricevitore di anticorpi diretti contro gli antigeni eritrocitari.

L'emolisi può avvenire a livello **intravasale** o **extravasale** e la reazione può essere **acuta (immediata)** o **ritardata**.

Reazione acuta: insorgenza entro 24 ore dalla trasfusione, l'emolisi perlopiù intravasale (mediana di 90 minuti dall'inizio della trasfusione alla prima comparsa dei sintomi)

Reazione ritardata: insorgenza da 1 ora a 28 giorni dopo la trasfusione, l'emolisi perlopiù extravasale

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febbre ▪ Brividi / crampi ▪ Malessere, inquietudine, nausea e vomito, diarrea ▪ Dolori (zona renale, torace, ventre, testa e sito di iniezione) ▪ Calo di pressione (fino allo shock) e / o tachicardia ▪ (Dispnea) pallore, ittero ▪ Urina scura ▪ Emorragia profusa ▪ Complicanze: insufficienza renale (oligo-anuria), CID (coagulazione intravasale disseminata)
Risultati del laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emoglobinemia ▪ Emoglobinuria ▪ Abbassamento dell'aptoglobina ▪ Aumento della bilirubina ▪ Aumento del LDH e dell'ASAT ▪ Abbassamento dell'emoglobina
Accertamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Controlli della verifica dei documenti (esclusioni di scambio /errore trasfusionale) 2. Immunoematologia: gruppo sanguigno(AB/D), test di Coombs, test per la ricerca e l'identificazione di anticorpi e test della compatibilità (nella prova pre- e post-trasfusionale, gruppo sanguigno anche nel prodotto, test di compatibilità con tutti CE trasfusi) Se test di Coombs positivo, eluzione, 3. Emolisi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calo o insufficiente aumento dell'emoglobina dopo la trasfusione ▪ LDH, bilirubina totale (aumentata), aptoglobina (abbassata) ▪ Emoglobina libera nel plasma, emoglobina nell'urina ▪ Eventualmente funzione renale ▪ Calo dell'emoglobina o aumento insufficiente dopo la trasfusione CE 4. Batteriologia: colture del sangue del paziente e del prodotto (esclusione di contaminazione)
Conferma	Presenza di anticorpi o incompatibilità gruppo sanguigno comprovate (test di compatibilità positivo), test di Coombs positivo

Reazione trasfusionale febbrile non emolitica (RTFNE)

Insorgenza di uno o più sintomi durante o entro 4 ore dalla trasfusione 4 (-6) ore dall'inizio della trasfusione (mediana 80 minuti) senza prova di una diversa causa clinica. I sintomi possono essere osservati tipicamente verso la fine della trasfusione.

L'accertamento della RTFNE comprende l'esclusione di altre reazioni trasfusionali febbrili, in particolare emolisi e febbre/sepsi a seguito di contaminazione batterica.

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febbre (> 38°C e aumento di ≥1°C rispetto alla temperatura iniziale) ▪ Brividi (anche isolati) ▪ Crampi ▪ Sensazione di freddo / malessere ▪ Eventualmente mal di testa e nausea
Accertamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Controlli verifica dei documenti (esclusioni di scambio / errore trasfusionale) 2. Immunoematologia: gruppo sanguigno(AB/D), test di Coombs, test per la ricerca e l'identificazione di anticorpi e test della compatibilità (nella prova pre- e post-trasfusionale, gruppo sanguigno anche nel prodotto, test di compatibilità con tutti CE trasfusi). Se test di Coombs positivo, eluzione, 3. Emolisi (cercare o escludere): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calo o insufficiente aumento dell'emoglobina dopo la trasfusione ▪ LDH, bilirubina totale (aumentata), aptoglobina (abbassata) ▪ Emoglobina libera nel plasma, emoglobina nell'urina ▪ Eventuale funzione renale 4. Batteriologia: colture del sangue del paziente e del prodotto (esclusione di contaminazione)
Conferma	Tutto negativo e nessun'altra spiegazione per i sintomi osservati

Reazione trasfusionale allergica

Suddivisione secondo il grado di gravità in:

- reazione allergica lieve (sintomi cutanei lievi)
- reazione anafilattoide reazione moderata (anafilattoide) (con coinvolgimento di altri organi, come sistema cardiocircolatorio, respiratorio, gastrointestinale;
- orticaria)
- reazione anafilattica (shock), angioedema)

I sintomi si manifestano di regola durante la trasfusione o entro 1-2 ore, perlopiù entro 24 ore dall'inizio della trasfusione (mediana 45 minuti).

Sintomi: allergica lieve	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomi cutanei: prurito, esantema, edema locale, orticaria circoscritta ▪ Non pericoloso per la vita, rapido miglioramento con terapia sintomatica
anafilattoide	<p>Ulteriori sintomi respiratori, gastrointestinali o cardiovascolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ difficoltà di deglutizione, edema laringeo (stridore), raucedine ▪ dispnea, tosse, broncospasmo ▪ nausea, vomito, diarrea ▪ ipotensione, tachicardia ▪ Miglioramento dei sintomi con trattamento a base di antistaminici e/o steroidi
anafilattica	<p>Reazione acuta pericolosa per la vita</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grave calo di pressione difficilmente trattabile (shock), eventualmente ▪ Arresto cardiovascolare ▪ incoscienza ▪ Altri sintomi supplementari della reazione allergica (vedi sopra)
Accertamento	<p>Nessun accertamento necessario per la reazione allergica lieve</p> <p>Reazione moderata (anafilattoide): esclusioni di altre reazioni / cause dei sintomi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dispnea: radiografia del torace, eventualmente emogasanalisi (DD: TACO, TRALI) ▪ Ipotensione/shock: parametri dell'emolisi, emocolture (DD: reazione trasfusionale emolitica acuta, setticemia) <p>Reazione anafilattica, grave reazione anafilattoide ripetuta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Accertamento di carenza di IgA, anti-IgA ▪ Triptasi (conferma la diagnosi di una reazione allergica se aumentata)

TRALI, insufficienza respiratoria acuta associata a trasfusione

(Transfusion-related acute lung injury)

Diagnosi di esclusione per i pazienti che prima della trasfusione non presentano ALI (acute lung injury) e al contempo non hanno ulteriori fattori di rischio di ALI.

2 tipi:

- TRALI immune (gli anticorpi HNA o HLA con specificità leucocitaria reagiscono con i leucociti del ricevitore)
- TRALI non immune (attivazione di granulociti neutrofili mediante sostanze biologicamente attive come ad es. lipidi nel prodotto del sangue)

Sintomi / risultati	<p>Insorgenza di ALI (insufficienza respiratoria acuta) durante o entro 6 ore dall'inizio della trasfusione con</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ insufficienza respiratoria acuta ▪ ipossia: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg oppure saturazione di ossigeno $< 90\%$ nell'aria dell'ambiente o altri segni di un'ipossia <u>e</u> ▪ infiltrati polmonari bilaterali nella radiografia toracica <u>e</u> ▪ mancanza di segni di sovraccarico ventricolare sinistro. <p>Classificazione</p> <p>Probabile TRALI: risultati di cui sopra soddisfatti e nessuna correlazione temporale con un altro fattore di rischio di ALI (cfr. sotto)</p> <p>Possibile TRALI: risultati di cui sopra soddisfatti e chiara correlazione temporale con un altro fattore di rischio di ALI</p>
Fattori di rischio di ALI	<p>Danno polmonare diretto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aspirazione, pneumonia, inalazione di sostanze tossiche, contusione polmonare, semi-annegamento <p>Danno polmonare indiretto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ setticemia grave, shock, politrauma, ustione
Accertamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prova degli anticorpi con specificità leucocitaria (HNA/HLA) per il donatore e l'antigene leucocitario corrispondente per il ricevitore oppure ▪ Cross-match positivo con granulociti del ricevitore. ▪ Eventualmente BNP (limitazione al TACO)

Alloimmunizzazione

Prova post-trasfusionale di alloanticorpi clinicamente rilevanti contro gli antigeni delle cellule ematiche (antigeni eritrocitari, antigeni HLA, antigeni HPA) non noti prima della trasfusione (non disponibili / non evidenziabili) **senza** segni di emolisi in clinica o in laboratorio.

Porpora post-trasfusionale

Insorgenza di una trombocitopenia entro 5 -12 giorni dalla trasfusione di prodotti del sangue cellulari con prova di anticorpi anti-trombocitari (anti-HPA) per il ricevitore.

Accertamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conteggio dei trombociti ▪ Stato della coagulazione ▪ Prova degli anticorpi, di regola anti-HPA-1a, nel sangue del ricevitore ▪ Antigene HPA corrispondente per il donatore o cross-match positivo
--------------	---

GvHD associata a trasfusione

Sindrome clinica, insorgenza entro 1-6 settimane dalla trasfusione senza altre spiegazioni

Sintomi / risultati	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febbre ▪ Eruzione cutanea ▪ Diarrea ▪ Insufficienza epatica, ittero ▪ Pancitopenia ▪ <u>e</u> cambiamenti patognomonic istologici
Accertamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istologia (biopsia cutanea ed epatica) ▪ Tipizzazione HLA ▪ Prova di chimerismo a sostegno della diagnosi

Ipervolemia, TACO (Transfusion associated circulatory overload)

Insorgenza di sintomi di sovraccarico circolatorio durante o entro 6 ore dall'inizio della trasfusione (mediana 90 minuti). Dovrebbero manifestarsi almeno quattro dei seguenti sintomi.

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insufficienza respiratoria acuta ▪ Tachicardia, tachiaritmia ▪ Iperensione ▪ Edema polmonare acuto o crescente nella radiografia toracica ▪ Bilancio dei liquidi positivo ▪ Altri: dolori/pressioni nella regione toracica, tosse, mal di testa, cianosi ▪ Febbre in circa il 30% dei casi
Accertamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiografia toracica ▪ BNP (aumento del BNP a sostegno della diagnosi clinica)

Dispnea associata a trasfusione, TAD (Transfusion associated dyspnoea)

Sintomo di un'insufficienza respiratoria entro 24 ore dalla trasfusione che non soddisfa i criteri di TRALI, TACO o di una reazione allergica.

L'insufficienza respiratoria non dovrebbe essere spiegata con la malattia di base del paziente.

Reazione ipotensiva

Calo di pressione come singolo sintomo o sintomo principale dopo l'esclusione di un'altra reazione trasfusionale o malattie di base che spiegano l'ipotensione

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calo della pressione sistolica e/o diastolica ad almeno 30 mm Hg rispetto alla pressione prima della trasfusione. ▪ Calo della pressione durante o entro 1 ora dall'inizio della trasfusione (mediana 15 minuti) ▪ Insorge perlopiù subito dopo l'inizio della trasfusione (nell'arco di pochi minuti, in alcuni casi come fenomeno «on-off» in caso di interruzione e ripresa della trasfusione) ▪ Rapido recupero una volta interrotta la trasfusione e inizio del trattamento di sostegno
---------	---

Emosiderosi associata a trasfusione

Ferritina nel siero $\geq 1000 \mu\text{g/l}$, con o senza danno agli organi nei pazienti che hanno ripetutamente ricevuto trasfusioni di concentrati eritrocitari.

Iperkaliemia associata alla trasfusione

Aumento patologico del potassio nel siero ($> 5\text{mmol/l}$ oppure crescita di $\geq 1.5 \text{mmol/l}$) nell'arco di un'ora dalla trasfusione.

Infezione trasmissibile per via trasfusionale, TTI (Transfusion-transmitted infection)

Prova di un'infezione inseguito a una trasfusione, che non era individuabile o non era nota prima della trasfusione e non è accertabile per altre fonti di infezione.

Il sospetto di un'infezione trasmessa a seguito di una trasfusione è soggetto a obbligo di notifica e deve essere segnalato a Swissmedic tramite il modulo TR.

La notifica deve essere effettuata entro 15 giorni dall'insorgere del sospetto, senza attendere gli esiti della procedura di look back.

Virali	Le epatiti B e C legate alla trasfusione e il sospetto di infezione da HIV devono essere notificate a Swissmedic e all'UFSP. Tutte le altre trasmissioni di virus per via trasfusionale devono essere notificate a Swissmedic (ed eventualmente all'UFSP).
Batteriche	Prova di una batteriemia / setticemia inseguito a una trasfusione. Perlopiù i sintomi insorgono durante o poco dopo la trasfusione.
Sintomi di trasmissione batterica manifesta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febbre, tipicamente $> 39^{\circ}\text{C}$ e 2°C di aumento della temperatura ▪ Brividi ▪ Ipotensione, ipertensione, tachicardia ▪ Mal di testa, dolori toracici
Accertamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coltura proveniente dal prodotto del sangue (contenuto restante nel sacchetto) e sangue del paziente ▪ Eventualmente colorazione di Gram del derivato
Parassitosi	Ad es. malaria, T cruzi Prova degli stessi parassiti nel ricevitore e nel donatore oppure anticorpo specifico nel donatore
Prioni	Finora nessuna indicazione di trasmissione di prioni per via trasfusionale in Svizzera. Notificare i casi sospetti.

Errore trasfusionale (trasfuso derivato del sangue erroneo)

Tutti gli eventi in cui a un paziente è stato trasfuso un emocomponente che non era destinato o non era adatto allo stesso (ad es. destinato a un altro paziente, non irradiato, non CMV negativo).

La registrazione è indipendente dal fatto che sia o meno insorta una conseguenza dannosa in un paziente.

Nella notifica descrivere l'evoluzione dell'evento (come l'errore è accaduto, come è stato scoperto, l'analisi delle cause) nonché indicare eventuali misure adottate per impedire il ripetersi dell'evento. Si prega di utilizzare il formulario "Notifica Errore di trasfusione / Near Miss".

Near-miss (errore scoperto prima della trasfusione)

Ogni discordanza scoperta prima di procedere alla trasfusione e che non scoperta avrebbe potuto provocare un errore o una reazione trasfusionale (ad es. errore in merito all'identità dei pazienti, al tubetto del campione o alla prescrizione dei prodotti del sangue, alle divergenze di prescrizioni o direttive).

Gli eventi Near-miss possono insorgere nell'intero corso della catena trasfusionale e **possono essere evitati**. È particolarmente importante pertanto l'analisi delle cause e le relative misure di prevenzione.

Per la notifica di eventi Near-miss è disponibile un formulario separato (Notifica "Errore di trasfusione / Near Miss").

Eventi soggetti all'obbligo di notifica nei donatori

Gli eventi indesiderati gravi nel donatore, ovvero gli effetti collaterali del donatore che hanno comportato un trattamento medico o un ricovero ospedaliero, sono soggetti all'obbligo di notifica. A tal fine è disponibile un modulo di notifica separato (modulo «Notifica effetto collaterale di donazione»).

Grado di gravità della reazione trasfusionale

Il grado di gravità di una reazione trasfusionale è valutato a prescindere dalla possibile correlazione con la trasfusione (imputability).

Grado 1	Non grave
Grado 2	Grave / danno permanente
Grado 3	Pericolo di morte
Grado 4	Decesso del ricevente

Relazione eventuale con la trasfusione (imputability)

Non valutabile	
Escluso / improbabile	Causa alternativa presente
Possibile	La reazione è attribuibile sia alla trasfusione che a una causa alternativa
Probabile	La reazione non è attribuibile ad altra causa
Certa	Rapporto con la trasfusione certo

La classificazione del grado di gravità e l'imputability figurano nel formulario di notifica.

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autrice / tore)	Visto (sigla)
3.0	20.03.2018	Revisione completa, aggiornamento delle definizioni, notifica in caso di sospetta malattia infettiva trasmessa per via trasfusionale, notifica di RA donatore su modulo	aml
	15.09.2014	Numero di telefono e di fax nel piè di pagina aggiornati, nuova cronistoria delle modifiche nel documento inserita, denominazione del documento nell'intestazione adattata.	sel