

REAZIONI TRASFUSIONALI: PREVENZIONE, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Fabio Benini

Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

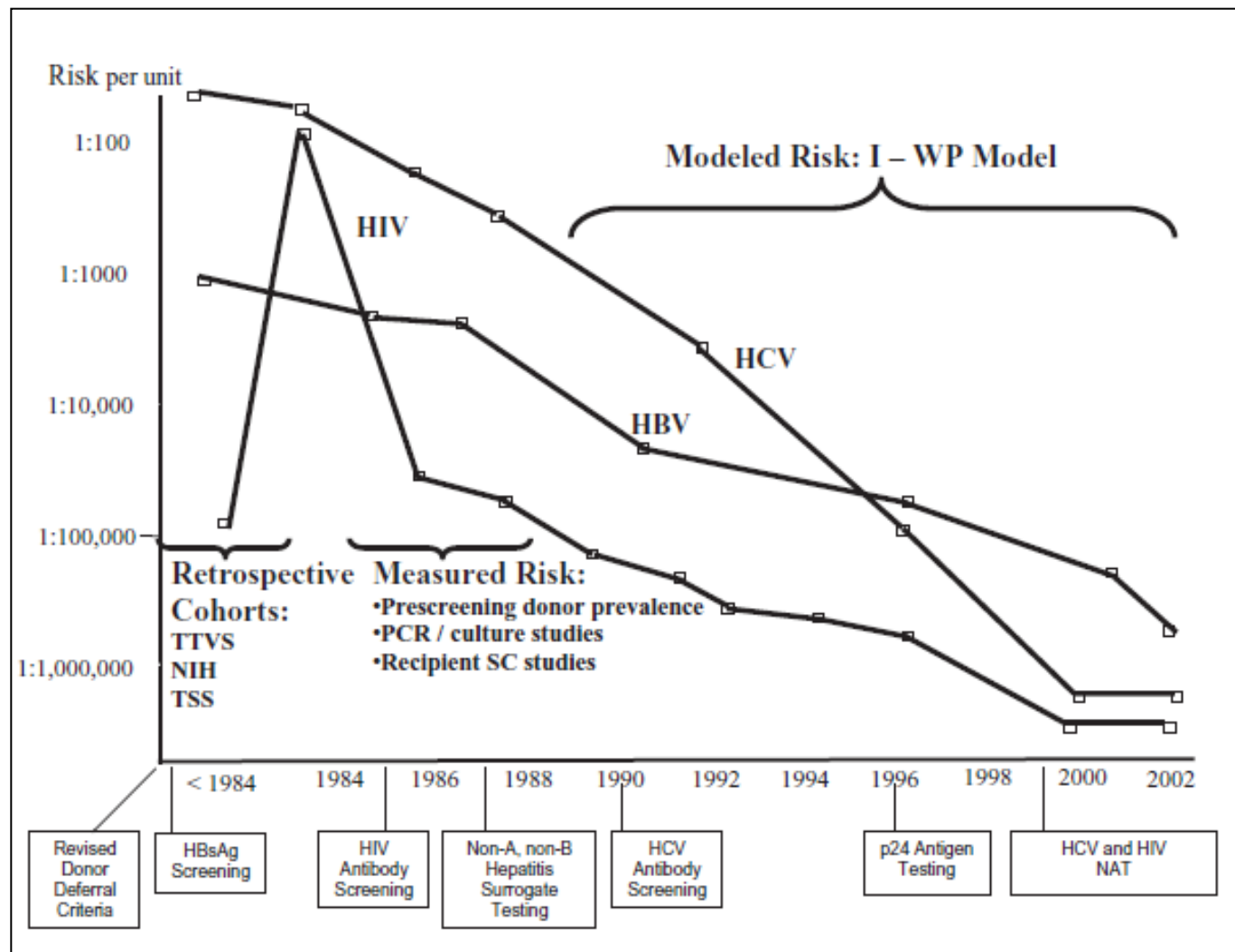


EVENTI AVVERSI DI TIPO INFETTIVO

PRINCIPALI INFEZIONI ASSOCIATE ALLA TRASFUSIONE

VIRUS	1. HBV, HCV, HIV 2. CMV, EBV 3. Altri virus ed infezioni emergenti: <i>Hepatitis A (HAV), Hepatitis E (HEV), Human Herpes virus, WNV, Parvovirus, Chikungunya, Dengue fever virus (DFV), Human papilloma virus (HPV), SARS virus, Simian foamy virus (SFV)</i>
BATTERI	1. Flora cutanea (<i>S. epidermidis, Micrococcus, Sarcina, Diphtheroids</i>) 2. Ambiente (<i>Pseudomonas, Flavobacterium, Bacillus</i>) 3. Batteriemia donatore (<i>Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Streptococcus viridans, Bacteroides, Staphylococcus aureus</i>) 4. <i>Treponema pallidum</i>
PROTOZOI	1. <i>Plasmodium Malariae</i> 2. <i>Babesia sp., Plasmodium sp., Leishmania sp., Trypanosoma Cr.</i>
PRIONI	1. CJD, vCJD

EVOLUZIONE DEL RISCHIO PER HBV, HCV, HIV 1-2



Busch MP. Transfusion 2006; 46: 1624-1640

RISCHIO INFETTIVO RESIDUO

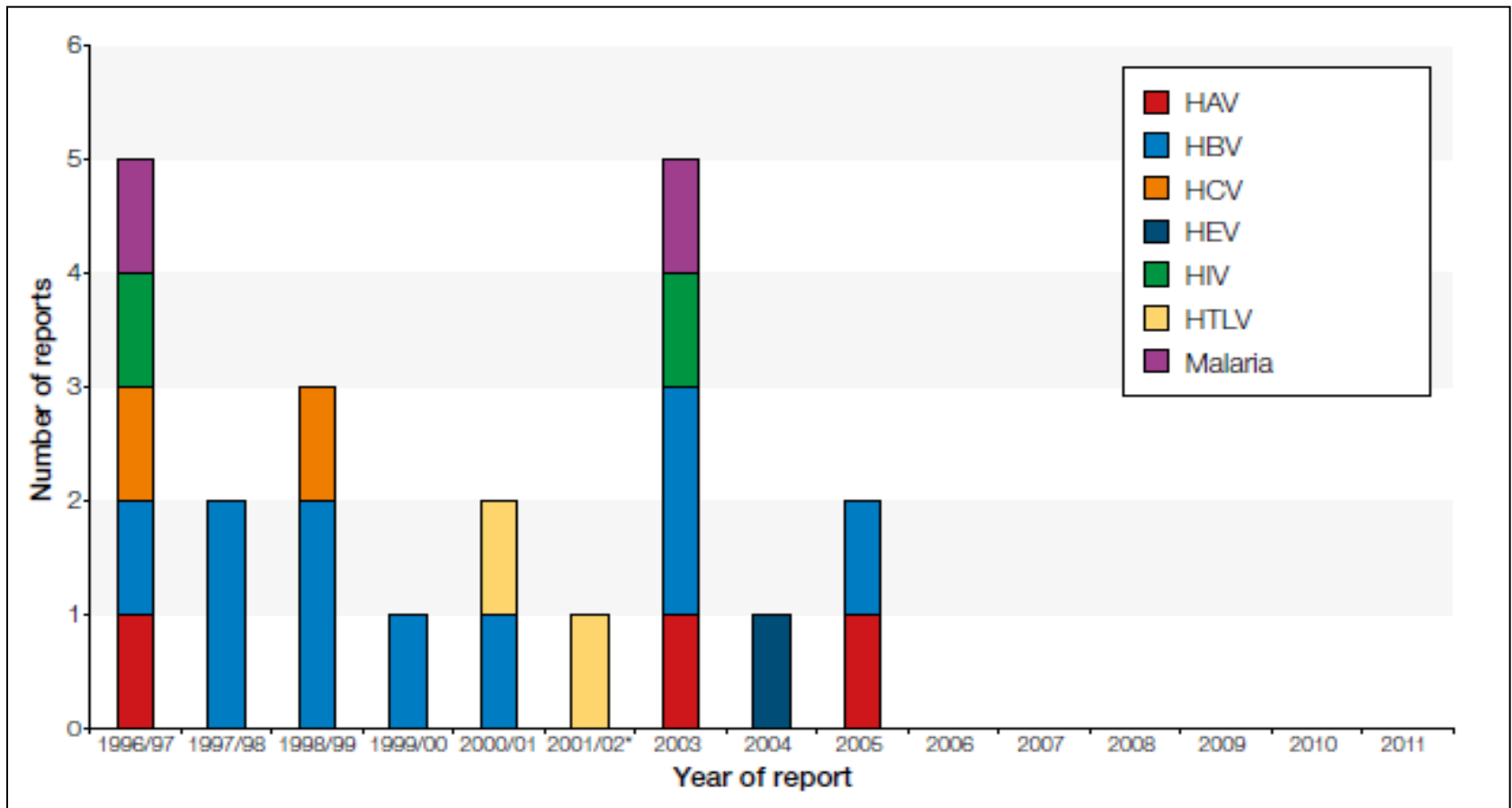
Valutazione del rischio residuo (n/10⁶) per HCV, HIV e HBV in Italia calcolato dal 2004 al 2009

	2004	2005	2006	2007	2008 nuovo metodo	2009
HCV	0,3 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)
HIV	1,9 (0,6-3,9)	1,8 (0,8-2,8)	1,4 (0,7-2,1)	1,3 (0,7-1,9)	0,8 (0,6-1,6)	0,7 (0,5-1,6)
HBV			1,6 (0,3- 1,8)	1,9 (0,9- 2,7)	1,6 (0,6- 2,1)	1.6 (0,6- 2,1)



Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia – Settore Ricerca & Sviluppo
Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione

EMOVIGILANZA: ANNUAL SHOT REPORT 2011



Numero di infezioni virali e parassitarie riportate nel sistema di Emovigilanza del Regno Unito

Serious hazards of transfusion. Source: www.shotuk.org

EVENTI AVVERSI DI TIPO NON INFETTIVO

REAZIONI TRASFUSIONALI IMMEDIATE

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
1. Reazione emolitica acuta 2. Reazione febbrile non emolitica 3. Reazioni allergiche 4. Shock anafilattico 5. TRALI	1. Ipotensione, Ipertensione 2. Sovraccarico cardio-circolatorio 3. Emolisi non immunologica 4. Ipocalcemia, Iperkaliemia 5. Ipotermia

REAZIONI TRASFUSIONALI RITARDATE

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
1. Reazione emolitica ritardata 2. TA-GvHD 3. Porpora Post-Trasfusionale 4. Alloimmunizzazione eritrocitaria 5. Alloimmunizzazione HLA	1. Sovraccarico marziale

EVENTI AVVERSI DI TIPO NON INFETTIVO

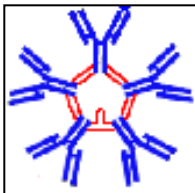
INCIDENZA DEGLI EVENTI AVVERSI NEI RICEVENTI

Tipo	Incidenza riportata
Reazione febbrile non emolitica	➤ 0,35% per i globuli rossi, 4% per le piastrine * dati riferiti a trasfusione di emocomponenti non leucodepleti
Reazioni allergiche minori	➤ 0,1% per i globuli rossi, 0,5% per il plasma
Shock anafilattico	➤ 1: 20.000 – 50.000 trasfusioni
Sovraccarico cardio-circolatorio	➤ 1: 20.000 – 40.000 trasfusioni * dati ricavati da Emovigilanza; possibile sottostima
Reazione emolitica ritardata	➤ 1: 10.000 – 50.000 trasfusioni
TRALI	➤ 1: 5.000 – 190.000 trasfusioni * Secondo i dati riportati in Letteratura: * Emovigilanza : 1: 150.000-250.000 trasfusioni negli anni 2010-2011
TA-GvHD	➤ Riportati casi sporadici
Porpora Post-Trasfusionale	➤ Riportati casi sporadici
Reazione emolitica acuta da trasfusione di emazie ABO incompatibili	➤ Rischio di reazione emolitica : 1:160.000 trasfusioni ➤ Rischio di decesso: 1: 1.000.000 trasfusioni * Rischio di trasfusione "errata": 1:30.000 – 40.000 trasfusioni

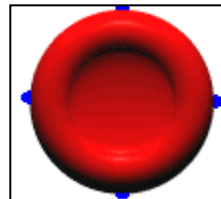
REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

TRASFUSIONE DI EMAZIE ABO INCOMPATIBILI

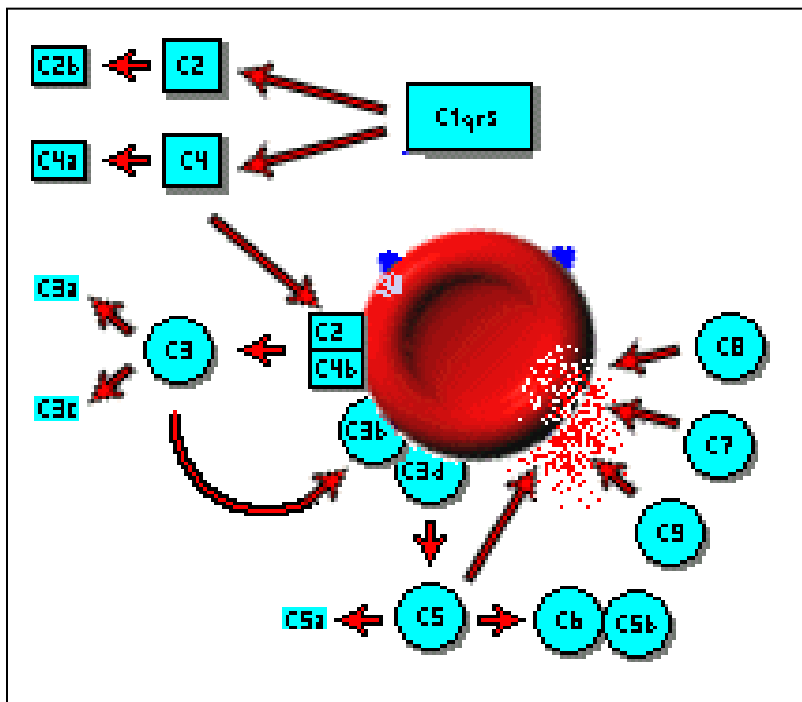
RICEVENTE
Anti A/B/AB



+



DONATORE
Emazie A/B/AB



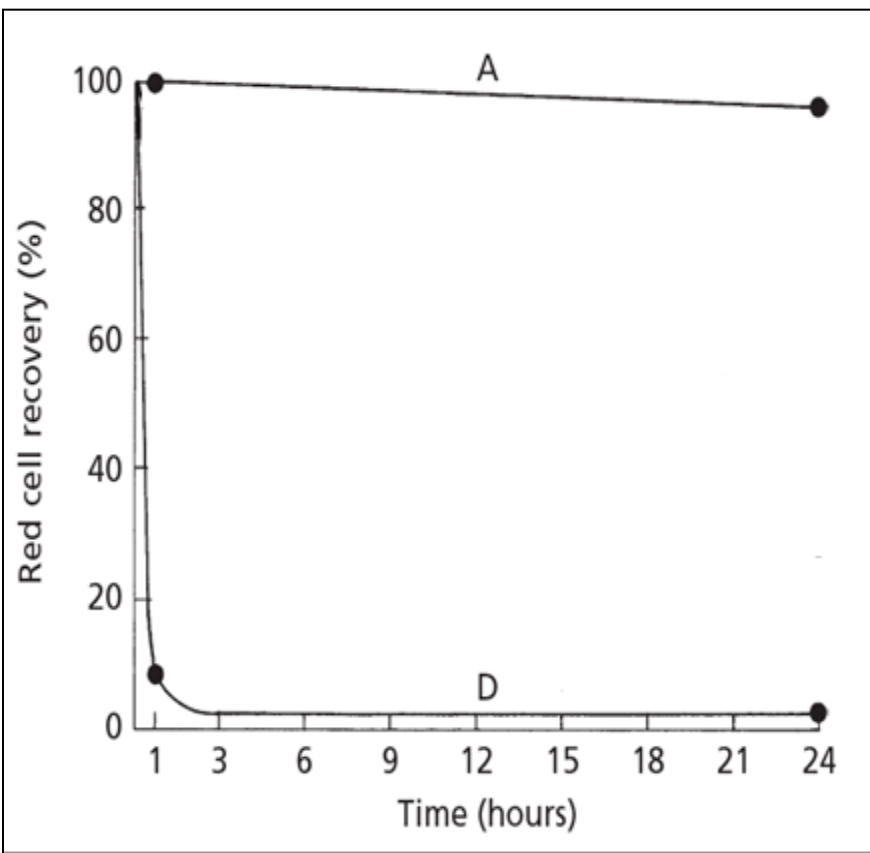
SEQUENZA DELI EVENTI

1. Attivazione del complemento con formazione del complesso C5-9: emolisi intravascolare delle emazie trasfuse
2. Liberazione di anafilotossine e di citochine con azione principalmente a livello del sistema cardiovascolare e respiratorio
3. Vasocostrizione renale prolungata, grandi quantità di Hb libera ed immunocomplessi: azione dannosa sull'emuntorio renale
4. Liberazione di stromi cellulari: attivazione della cascata coagulativa

REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

DISTRUZIONE INTRAVASCOLARE DELLE EMAZIE TRASFUSE

PERCENTUALE DI SOPRAVVIVENZA DELLE EMAZIE NELLE PRIME 24 ORE SUCCESSIVE ALLA TRASFUSIONE



A: SOPRAVVIVENZA NORMALE

- 60 minuti: sopravvivenza = 97-100%
- 24 ore: sopravvivenza = 95-100%

D: EMOLISI INTRAVASCOLARE

- Anticorpi fortemente emolitici / alto titolo
 - ✓ 60 minuti: sopravvivenza = 5-10%
 - ✓ 24 ore : sopravvivenza = 0-10%
- In presenza di anticorpi emolitici a titolo non elevato la sopravvivenza a 60 minuti e a 24 ore può essere nettamente superiore
- Fattori significativi per l'entità dell'emolisi
 - ✓ titolo anticorpale anti A / anti B
 - ✓ efficienza del sistema del complemento

REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

MANIFESTAZIONI CLINICHE E COMPLICAZIONI

EMOLISI INTRAVASCOLARE	Urine di colore rosso / rosso bruno Plasma rosa / rosso nelle prime ore Anemizzazione Ittero
ATTIVAZIONE COMPLEMENTO E LIBERAZIONE DI CITOCHINE	Brivido, flushing, orticaria, febbre, agitazione Dolore: sito di infusione, dorso, fianchi, torace, inguine Cefalea, nausea, vomito, tachicardia, aritmie Broncospasmo, dispnea, senso di costrizione toracico Ipotensione, shock ipovolemico
COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONE RENALE	Alterazione degli indici di funzionalità renale Oligo-anuria, IRA, IRC
ATTIVAZIONE DELLA COAGULAZIONE	Innesco della CID Sanguinamento anomalo Trombi nei microvasi: danni ischemici

- Severità quadro dipende da: mL di CE trasfusi, titolo anticorpale del ricevente, comorbidità
- Mortalità complessiva per trasfusione di emazie ABO incompatibili: 10 – 20% casi
- Rischio elevato: trasfusione > 50-100 mL GR, e/o titolo anticorpale > 64

REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

TRATTAMENTO DEI CASI CON EMOLISI

MANIFESTAZIONI MINIME	Attento monitoraggio in ambiente adeguato Terapia sintomatica
TERAPIA VASODILATAZIONE / SHOCK	Infusione di liquidi: fisiologica e/o glucosata 5% Dopamina: 2-5 µg/Kg/min
PREVENZIONE/TRATTAMENTO DANNO RENALE	Infusione di liquidi e alcalinizzazione urine Furosemide: 40-80mg Mannitolo 20% Dialisi, Ultrafiltrazione renale
TRATTAMENTO DELLA CID	Plasma fresco congelato: limitato a casi con emorragia attiva Concentrati piastrinici: limitati a casi con emorragia attiva Eparina: uso controverso

Modificato da: Rossi's. Principles of Transfusion Medicine. Fourth Edition



REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

PREVENZIONE DEGLI ERRORI TRASFUSIONALI

PUNTI CRITICI DEL PROCESSO TRASFUSIONALE

<u>Reparto</u>	<u>Servizio TASFUSIONALE</u>	<u>Reparto</u>
➤ Compilazione richiesta trasfusionale ➤ Prelievo campioni ematici ➤ Etichettatura campioni ematici	➤ Selezione emocomponente ➤ Esecuzione test pre-trasfusionali ➤ Consegna emocomponente	➤ Identificazione ricevente ➤ Effettuazione della trasfusione ➤ Monitoraggio della trasfusione

STESURA E RISPETTO TASSATIVO DELLE PROCEDURE OPERATIVE

<u>Reparto</u>	<u>Servizio TASFUSIONALE</u>	<u>Reparto</u>
➤ Richiesta gruppo e TAI ➤ Richiesta emocomponenti ➤ Prelievo campioni ematici	➤ Accettazione richieste e campioni ➤ Esecuzione test pre-trasfusionali ➤ Assegnazione e consegna sangue	➤ Controlli pre-trasfusione ➤ Trasfusione emocomponenti ➤ Monitoraggio ricevente

REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

PREVENZIONE DEGLI ERRORI TRASFUSIONALI

ESEMPIO DI ERRORE NEL PROCESSO TRASFUSIONALE

Errore al momento del prelievo del campione per i test pre-trasfusionali

1. Due pazienti in attesa di valutazione: Shirley Bloggs e Lara Croft
2. Il sanitario chiede di vedere Lara Croft
3. Entra in ambulatorio Lara Croft con la cartella di Shirley Bloggs
4. Vengono eseguiti i prelievi per il gruppo e le prove di compatibilità
5. Il campione di sangue di Lara Croft viene etichettato come Shirley Bloggs
6. Shirley Bloggs, di gruppo O, riceve 2 unità di gruppo A
7. Emolisi intravascolare acuta



REAZIONE TRASFUSIONALE EMOLITICA IMMEDIATA

PREVENZIONE DEGLI ERRORI TRASFUSIONALI

ESEMPIO DI ERRORE NEL PROCESSO TRASFUSIONALE

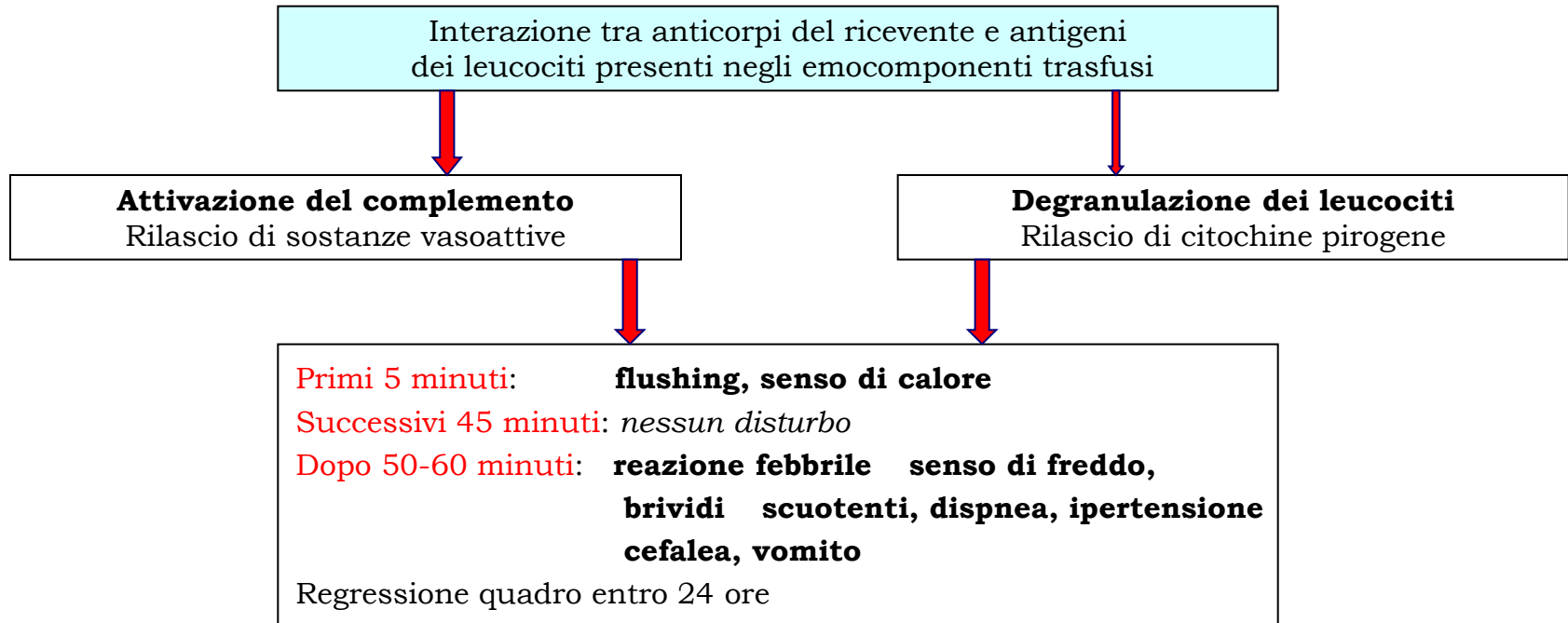
Errore al momento dell'effettuazione della trasfusione

1. Due pazienti ricoverati presso una Unità operativa: Ron Biggs e Reg Biggins
2. Il sanitario chiede di trasfondere Ron Biggs
3. Viene consegnato il sangue preparato per Reg Biggins
4. Non viene effettuato il controllo al letto del paziente
5. Viene erroneamente trasfuso a Ron Biggs il sangue preparato per Reg Biggins
6. Fortunatamente il sangue è ABO compatibile
7. Nessuna reazione emolitica



REAZIONE FEBBRILE NON EMOLITICA

ASPETTI FISIOPATOLOGICI E CLINICI



TRATTAMENTO	PREVENZIONE
1. Sospendere immediatamente la trasfusione 2. Somministrare antipiretici (paracetamolo) 3. Escludere altre cause di febbre (emolisi, sepsi)	1. Utilizzo di emocomponenti leucodepleti 2. Eventuale utilizzo emocomponenti leucodepleti e deplasmizzati

REAZIONE TRASFUSIONALE DI TIPO ALLERGICO

ASPETTI FISIOPATOLOGICI E CLINICI

Sostanze solubili presenti nel plasma del donatore

+

IgE legate alla mast cellule nel ricevente allergico



Attivazione mast cellule



Rilascio di Istamina e altre sostanze vasoattive

CUTE	APPARATO RESPIRATORIO	APPARATO GASTROENTERICO	APPARATO CARDIOVASCOLARE
------	--------------------------	----------------------------	-----------------------------

Forme lievi	Forme intermedie	Reazioni Anafilattiche
1. Comparsa immediata (lenta nelle forme più lievi) 2. Lesioni orticarioidi ± pruriginose al tronco o al collo 3. Angioedema 4. Assenza di febbre o altri disturbi	1. Comparsa immediata (lenta nelle forme più lievi) 2. Tosse, raucedine, sibili, dispnea, oppressione retrosternale 3. Nausea, vomito, diarrea 4. Ipotensione, tachicardia, aritmie	1. Comparsa immediata (dopo infusione di pochi ml) 2. Quadro severo: ipotensione, orticaria, dispnea, agitazione, perdita di coscienza, shock 3. Es. deficit congenito IgA

TRATTAMENTO	PREVENZIONE
1. Sospendere immediatamente la trasfusione 2. Antistaminici: (es. <i>clorfenamina fl 10 mg IM/SC/EV</i>) 3. Corticosteroidi (<i>Idrocortisone fl 100 -500 mg EV</i>)	1. Antistaminici: (<i>clorfenamina cpr 4 mg os</i>) 2. Corticosteroidi (<i>Idrocortisone 100 -500 mg EV</i>) 3. Eventuale utilizzo emocomponenti deplasmizzati

TRALI (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY)

DEFINIZIONE, ASPETTI CLINICI E RADIOLOGICI

Edema polmonare acuto non cardiogeno che si sviluppa a seguito della trasfusione di plasma fresco congelato o di emocomponenti contenenti plasma.

1. Esordio in relazione all'evento trasfusionale

- Inizio acuto durante la trasfusione o entro 6 ore dalla trasfusione
- In assenza di segni di sovraccarico cardiocircolatorio

2. Manifestazioni cliniche

- Senso di difficoltà respiratoria, respiro superficiale, tosse secca, nausea, brividi, malessere
- Ipotensione, tachipnea, tachicardia, febbre, copioso essudato tracheale, crepitii polmonari
- Ipossia e ipercapnia $\pm$ severe
- Ripresa della normale funzione respiratoria: dopo 6 ore (casi lievi), dopo 24 ore (casi severi)

3. Meccanismo patogenetico immunologico

- Prolungato tempo di transito dei neutrofili a livello del circolo polmonare
- Anticorpi del donatore si legano ai neutrofili del ricevente
- Degranulazione dei neutrofili, edema interstiziale ed intralveolare

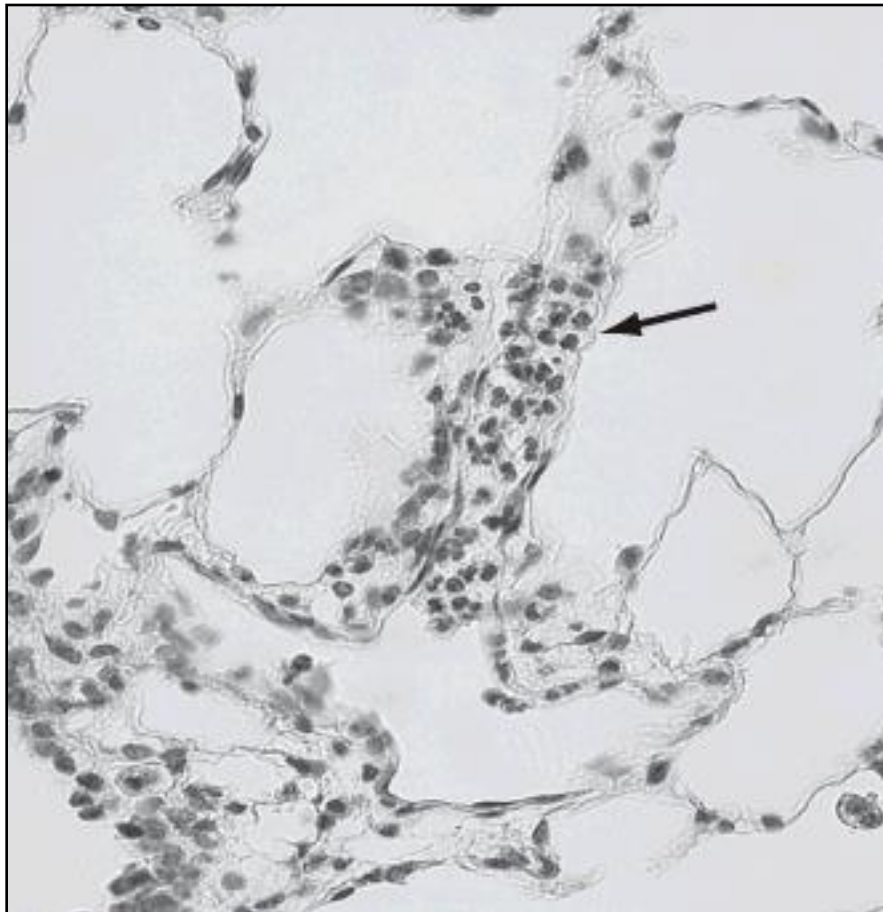
4. Aspetti radiologici

- Chiazze irregolari o nodulari periferiche localizzate prevalentemente agli apici e agli angoli costo frenici
- Rx torace: tipica ombreggiatura nodulare ("bat's wing pattern")



TRALI (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY)

ISTOPATOLOGIA E ASPETTO RADIOLOGICO



Rossi's. **Principles of Transfusion Medicine**. Fourth Edition

EMOVIGILANZA DIMT VERONA

ANNO 2013: TRASFUSIONI E REAZIONE AVVERSE

Trasfusioni effettuate presso il DIMT di Verona nel corso del 2013

Prodotto trasfuso	N° unità trasfuse	N° pazienti trasfusi
Globuli rossi	52.508	10.896
Plasma	14.856	2.436
Piastrine	4.553	795

Segnalazioni di Reazioni avverse nel DIMT di Verona nel corso del 2013

Numero totale di segnalazioni	141
Reazioni allergiche minori	64
Reazioni febbrili non emolitiche	31
Reazioni allergiche intermedie	4
Ipertensione	0
Ipotensione	2
Dispnea	0
Emolisi intravascolare acuta immunomediata	0
Emolisi intravascolare acuta non immunomediata	0
Anafilassi e reazioni anafilattoidi	0
Shock infettivo	0
TRALI	0
Sovraccarico cardiocircolatorio	3
Reazione emolitica ritardata	0
Porpora post-trasfusionale	0
35 segnalazioni: non classificate come reazioni trasfusionali	
<u>Trasfusa 1 unità di Emazie ABO incompatibili; no emolisi</u>	

EMOVIGILANZA IN ITALIA (SISTRA)

ANNO 2011: TRASFUSIONI E REAZIONE AVVERSE

Trasfusioni effettuate in Italia nel 2011

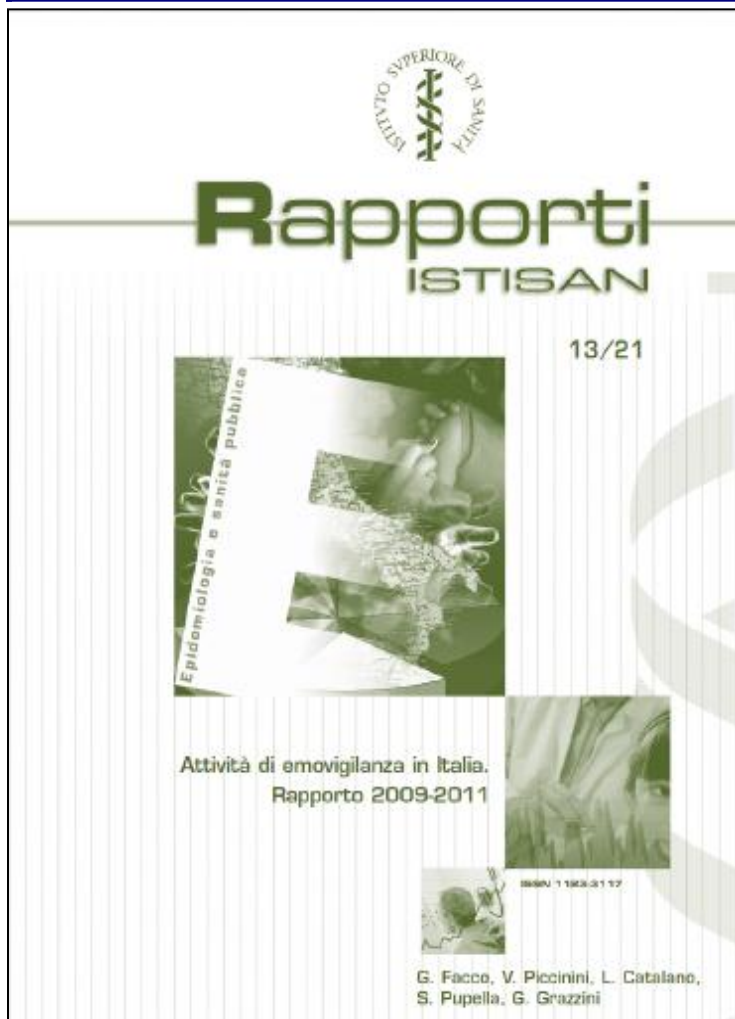
Prodotto trasfuso	N° unità trasfuse	N° pazienti trasfusi
Globuli rossi	2.535.224	667.332
Plasma	445.309	96.964
Piastrine	372.579	64.311

Segnalazioni di Reazioni avverse in Italia nel 2011

Numero totale di segnalazioni	1685
Reazioni allergiche	657
Reazioni febbrili non emolitiche	600
Altro	147
Dispnea	85
Ipotensione	37
Sovraccarico circolatorio	43
Anafilassi	25
Ipertensione	21
Reazione emolitica ritardata	6
TRALI	4
Reazione emolitica acuta da ABO	3
Shock anafilattico	3
Porpora post-trasfusionale	3
GvHD	0

EMOVIGILANZA IN ITALIA (SISTRA)

RAPPORTO 2009-2011: CONCLUSIONI E COMMENTI



Report sugli errori ABO in Italia

(da gennaio 2009 a dicembre 2012)

- 9.972.971 GR trasfusi
- 51 trasfusioni “errate” (1/195.548 trasfusioni)
- 36 ABO incompatibili, 15 ABO compatibili
- 4 decessi (1/2.493.242 trasfusioni)

1. Le seppur rare **reazioni emolitiche acute da incompatibilità ABO** (4 casi) che hanno avuto esito letale sono tutte scaturite da errori di identificazione del paziente prevalentemente al momento della trasfusione.
2. Questa evidenza impone la necessità di introdurre, anche mediante rigorose prescrizioni normative, procedure adeguate per l'identificazione del paziente in tutte le fasi del processo trasfusionale, condivise con tutti i soggetti coinvolti, e di valutare l'opportunità e la sostenibilità di introdurre strumenti barriera basati su tecnologie informatiche a supporto degli operatori.