

**Società Italiana di
Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia**



Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia

Gruppo di Redazione

**Stefano Antoncetti, Anna Maria Casadei,
Antonio Del Vecchio, Gabriella Girelli, Paola Isernia,
Mario Motta, Daniela Regoli, Costantino Romagnoli,
Gino Tripodi, Claudio Velati**

Edizione 2014

in collaborazione con



SIN
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEONATOLOGIA

TESTO ONLINE

© Copyright SIMTI Servizi Srl - Via Desiderio, 21 - 20131 Milano

Nessuna parte (testi, tabelle, figure) di questo volume può essere riprodotta o fotocopiata senza autorizzazione scritta dell'Editore

Presentazione

I progressi della medicina in ambito neonatale hanno contribuito alla sopravvivenza di neonati di età gestazionale e di peso alla nascita molto bassi.

Tipica di tali neonati è l'inevitabile insorgenza di uno stato anemico che, nella maggior parte dei casi, è iatrogeno, dovuto alla quantità di prelievi ematici che a scopo diagnostico sono necessari per una corretta assistenza neonatale. Pertanto la maggior parte dei neonati prematuri viene sottoposto ad almeno una trasfusione di concentrato eritrocitario durante la degenza ospedaliera.

D'altro canto le evoluzioni scientifiche e tecnologiche della medicina trasfusionale sono state tali da consentire la produzione di emocomponenti adeguati, in termini di quantità e di qualità, alle necessità di questa particolare tipologia di pazienti.

Lo sviluppo di Linee Guida in ambito neonatologico e trasfusionale recanti indicazioni per la trasfusione e per la selezione del prodotto più appropriato, ha contribuito a migliorare l'assistenza ematologica dei piccoli pazienti e a ridurre sensibilmente il numero di trasfusioni effettuate e a limitare il rischio di reazioni avverse ad esse correlate, dimostrando ancora una volta l'importanza della interdisciplinarietà nell'ottimizzazione assistenziale.

Facendo seguito a quanto già messo in atto negli anni passati, SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia) e SIN (Società Italiana di Neonatologia), consapevoli della necessità di una revisione che tenesse conto delle più recenti evidenze scientifiche, hanno redatto una nuova versione delle "Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia", frutto di una revisione sistematica della letteratura e della competenza degli esperti di settore, con l'obiettivo di fornire ai neonatologi italiani e ai trasfuzionisti una guida semplice, di facile consultazione e aggiornata alle ultime conoscenze nel campo.

Nasce così questa nuova versione delle Raccomandazioni che SIMTI e SIN offrono agli operatori del settore affinché possano utilizzarle e apprezzarle, senza tuttavia avere la pretesa di sostituirsi al giudizio clinico sul singolo paziente.

Ringraziamo tutti coloro che si sono adoperati nella redazione del documento e tutti coloro che, applicando in pratica le Raccomandazioni suggerite, vorranno segnalarci come poterle migliorare in futuro.



Costantino Romagnoli
Presidente SIN



Claudio Velati
Presidente SIMTI

TESTO ONLINE

Glossario dei termini e delle sigle

BT:	bilirubina totale
CMV:	Cytomegalovirus
EC:	emazie concentrate
ECMO:	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>
EG:	età gestazionale
ELBW:	<i>extremely low birth weight</i>
ET:	exsanguinotrasfusione
GB:	globuli bianchi
GR:	globuli rossi
GvHD:	<i>Graft-versus-Host Disease</i>
Hb:	emoglobina
Hct:	ematocrito
HLA:	<i>human leucocyte antigen</i>
HPA:	<i>human platelet antigen</i>
IGEV:	immunoglobuline per via endovenosa
IVH:	<i>intraventricular haemorrhage</i>
MCA-PSV:	<i>middle cerebral artery peak systolic velocity</i>
MEFN:	malattia emolitica feto-neonatale
MEN:	malattia emolitica neonatale
MPV:	<i>mean platelet volume</i>
NEC:	enterocolite necrotizzante
PFC:	plasma fresco congelato
PLT:	piastrine
PT:	tempo di protrombina
PTT:	tempo di tromboplastina parziale
rHuEPO:	eritropoietina umana ricombinante
TAD:	test dell'antiglobulina diretto
TAI:	test dell'antiglobulina indiretto
TIP:	trasfusione intraperitoneale
TFIU:	trasfusione fetale intrauterina
TFM:	trasfusione feto-materna
TFT:	trasfusione feto-fetale
TIU:	trasfusione intrauterina
TIV:	trasfusione intravascolare
UTIN:	Unità di Terapia Intensiva Neonatale
VEN :	volume ematico del neonato
VLBW:	<i>very low birth weight</i>

Indice

Glossario dei termini e delle sigle	5
Introduzione e obiettivi	8
1. Criteri generali	9
1.1 Donatore di sangue e di emocomponenti	9
1.2 Leucodeplezione	9
1.3 Profilassi dell'infezione da Cytomegalovirus	9
1.4 Profilassi della <i>Graft-versus-Host Disease</i>	10
2. Test pre-trasfusionali	12
2.1 Indagini sierologiche	12
2.2 Prove di compatibilità pre-trasfusionali	12
2.3 Precauzioni e considerazioni	13
3. Trasfusione fetale intrauterina	14
3.1 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la trasfusione fetale intrauterina	15
3.1.1 Emazie concentrate	15
4. Trasfusioni in epoca neonatale	17
4.1 Exsanguinotrasfusione	17
4.1.1 Indicazioni	17
4.1.2 Modalità di esecuzione e raccomandazioni	17
4.1.3 Caratteristiche del sangue intero ricostituito	18
4.1.4 Exsanguinotrasfusione "parziale"	19
4.2 Trasfusione di emazie concentrate	20
4.2.1 Impiego di emazie concentrate nell'anemia del nato pretermine di peso estremamente basso alla nascita	20
4.2.2 Impiego di emazie concentrate nelle anemie neonatali post-emorragiche, emolitiche e da ridotta o alterata produzione di globuli rossi	23
4.2.3 Caratteristiche delle emazie concentrate	24

4.3	Trasfusione di plasma fresco congelato	27
4.3.1	Trasfusione di plasma fresco congelato	27
4.4	Trasfusione di concentrati di piastrine	31
4.4.1	Caratteristiche dei concentrati di piastrine	34
4.5	Concentrati granulocitari	34
5.	Condizioni particolari	35
5.1	Attivazione T	35
	Appendice I	36
	Appendice II	37
	Bibliografia	38

Introduzione e obiettivi

Le indicazioni alla terapia trasfusionale in epoca neonatale richiedono una specifica conoscenza dei vari aspetti relativi a questo particolare periodo della vita, quali l'interazione dinamica dell'unità madre-placenta-feto/neonato, le alterazioni fisiopatologiche peculiari del periodo peri- e neonatale e le profonde modificazioni dei parametri ematologici tipiche delle prime settimane di vita. La fisiologica immaturità dei vari organi e sistemi può esporre inoltre il neonato e in particolare il nato pretermine (*very low birth weight*, VLBW - Appendice I) ad alterazioni metaboliche, conseguenti alla trasfusione dei vari emocomponenti e degli additivi ivi contenuti, a rischi infettivologici o immunologici, quali la *Graft-versus-Host Disease* (GVHD).

Questo comporta la necessità di una stretta e costante collaborazione tra Pediatri-Neonatologi e Medici Trasfusionisti al fine di ottenere emocomponenti "dedicati", sia sotto il profilo qualitativo sia quantitativo, in grado di soddisfare le peculiari necessità del neonato, soprattutto in considerazione dell'aumentata sopravvivenza dei nati pretermine di peso estremamente basso (*extremely low birth weight*, ELBW).

Il neonato di peso estremamente basso alla nascita e il neonato "critico" rappresentano infatti le categorie di pazienti con fabbisogno trasfusionale più elevato, anche se il numero di trasfusioni ricevute nell'ultima decade dai neonati pretermine è gradualmente diminuito. È comunque 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 basate su solidi livelli di evidenza e con gradi di raccomandazione elevati. Inoltre, è necessario tener presente che la medicina trasfusionale neonatale, come accade in ogni altro settore scientifico, 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 l'adozione di pratiche trasfusionali uniformi. 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 sono presi in considerazione i test pre-trasfusionali, le indicazioni alla trasfusione di emocomponenti, le caratteristiche degli emocomponenti e le modalità di somministrazione (per i dettagli sul livello di evidenza e sul Grado di raccomandazione vedi Appendice II).

Sono escluse da questa trattazione le indicazioni relative all'impiego di emoderivati e alcune tecniche ad alta specializzazione peculiari di emergenze "salva-vita" quali l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) e il *bypass cardiopolmonare* (BPC).

1. Criteri generali

1.1 Donatore di sangue e di emocomponenti

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

1.2 Leucodeplezione

L'utilizzo di emocomponenti leucodepleti offre i seguenti e ormai indiscussi vantaggi:

- prevenzione di reazioni febbrili non emolitiche;
 - riduzione del rischio di alloimmunizzazione;
 - riduzione del rischio di trasmissione di infezione da Cytomegalovirus (CMV).
- Pertanto, tutti gli emocomponenti cellulari utilizzati in epoca neonatale, tranne i granulociti, che tuttavia non possono al momento attuale essere considerati una terapia standard al di fuori di studi clinici, devono essere leucodepleti [globuli bianchi (GB) $<1 \times 10^6$ /unità], preferibilmente alla raccolta (*prestorage*)^{5,6} **(Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C)**.

1.3 Profilassi dell'infezione da Cytomegalovirus

I soggetti a maggior rischio d'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 staminali ematopoietiche. È raccomandato, pertanto, di utilizzare emocomponenti CMV-*safe* nelle situazioni specificate di seguito:

- trasfusione intrauterina (TIU) di globuli rossi (GR) e di 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 (GB $<1 \times 10^6$ /unità) sono da considerarsi

CMV-safe (**Livello di evidenza II b, Grado di raccomandazione B**). Comunque, né la donazione da parte di donatori CMV negativi né la leucodeplezione, anche combinate, 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'infezione⁷.

Il plasma fresco congelato (PFC) non trasmette l'infezione da CMV e può essere somministrato senza tenere conto della sierologia del donatore. L'acquisizione passiva degli anticorpi può determinare risultati falsamente positivi, dando luogo ad una pseudo-sieroconversione del paziente.

1.4 Profilassi della *Graft-versus-Host Disease*

Al fine di prevenire la GvHD è necessario irradiare i globuli rossi e le piastrine (non necessita di irradiazione il PFC) nelle situazioni sotto elencate⁸⁻¹⁰ (**Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B**):

- trasfusione intrauterina (TIU) di GR e PLT;
- trasfusione di GR [anche exsanguinotrasfusione (ET)] e PLT dopo TIU;
- trasfusione di GR e PLT in neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o EG ≤ 30 settimane;
- donazione di sangue da parente di I e II grado*, o HLA (*human leucocyte antigen*) simile;
- neonati con immunodeficienza congenita o acquisita;
- riceventi di cellule staminali ematopoietiche.

Gli emocomponenti devono essere irradiati con una dose che varia da 25 a 50 Gray (2.500-5.000 rad). Le unità da destinare alla trasfusione del neonato devono essere scelte tra quelle raccolte entro 5 giorni dalla donazione. Una volta irradiati i GR vanno trasfusi entro 24 ore; se ciò non fosse possibile, si rende necessario lavarli con soluzione fisiologica, al fine di rimuovere l'eventuale eccesso di potassio, possibilmente con un circuito chiuso, per limitare la contaminazione batterica. Una volta lavati, i GR devono essere trasfusi al più presto e, comunque, non oltre le 24 ore dalla preparazione. Costituisce buona pratica trasfusionale irradiare l'emocomponente subito prima dell'evento trasfusionale¹.

* Il ricorso a donazione da parente deve essere un'evenienza eccezionale e, tuttavia, da disincentivare.

L'irradiazione non modifica la scadenza dei concentrati piastrinici¹.

In caso di trasfusione di piccoli volumi è opportuno irradiare al bisogno la sola frazione destinata alla trasfusione piuttosto che l'intera unità (**Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C**).

Si sottolinea che la procedura di irradiazione delle sub-unità residue deve avvenire al massimo entro 14 giorni dal prelievo dell'unità madre¹.

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, quando eccezionalmente prodotti, devono essere sempre irradiati, trasfusi il prima possibile e, comunque, entro 24 ore¹ (**Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B**).

2. Test pre-trasfusionali

2.1 Indagini sierologiche

I test iniziali devono comprendere quanto precisato di seguito.

Test da eseguire sulla madre (se disponibile):

- determinazione fenotipo ABO/Rh;
- ricerca di anticorpi irregolari antieritrocitari con test dell'antiglobulina indiretto (TAI).

Test da eseguire sul neonato:

- determinazione fenotipo ABO/Rh, (da confermare su un secondo campione);
- test dell'antiglobulina diretto (TAD) e, se positivo, eluizione ed identificazione dell'anticorpo eluito;
- ricerca nel siero neonatale di anticorpi irregolari antieritrocitari. Tuttavia, è buona norma eseguire i test di ricerca e identificazione della specificità anticorpale sul sangue materno; pertanto il ricorso all'esecuzione di tali test sul neonato deve essere limitato ai casi in cui non sia disponibile il campione di sangue materno.

2.2 Prove di compatibilità pre-trasfusionali

Per la ricerca degli anticorpi irregolari antieritrocitari e/o la prova crociata, è raccomandato l'uso del siero/plasma materno al primo evento trasfusionale¹; ove essi non fossero disponibili, i test pre-trasfusionali possono essere condotti con il solo siero/plasma del neonato; tuttavia, in caso di TAD positivo, è preferibile impiegare l'eluato ottenuto dai globuli rossi invece del siero/plasma neonatale¹¹. Nei casi in cui il TAD e/o la ricerca degli anticorpi irregolari siano positivi, devono sempre essere eseguite le prove crociate, mediante TAI, utilizzando siero/plasma della madre (al primo evento trasfusionale) e/o eluato dai globuli rossi del neonato e/o siero/plasma del neonato **(Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C)**.

Se il siero materno contiene un anticorpo clinicamente significativo, al neonato devono essere trasfusi eritrociti privi dell'antigene verso cui l'anticorpo è rivolto. Tale comportamento deve essere mantenuto fino a quando l'anticorpo non scompare dal circolo del neonato¹².

La prova crociata è obbligo di legge in caso di trasfusioni successive al primo evento trasfusionale, anche quando il TAD e/o la ricerca degli anticorpi irregolari erano inizialmente negativi. In questo caso, deve essere utilizzato il siero/plasma del neonato.

2.3 Precauzioni e considerazioni

In età neonatale, come in ogni altra epoca della vita, devono essere adottate tutte quelle misure atte ad evitare errori di identificazione delle unità di emocomponenti e del ricevente, scambi di campioni, errori di etichettatura.

La determinazione del fenotipo ABO in epoca neonatale si basa soltanto sull'identificazione degli antigeni eritrocitari, poiché le isoagglutinine anti-A/-B sono assenti.

Errori nella tipizzazione gruppo-ematica possono derivare, seppur raramente, dalla scarsa espressività degli antigeni eritrocitari sulle emazie del neonato o dalla presenza di anticorpi di origine materna in grado di mascherare gli antigeni corrispondenti (Malattia Emolitica Feto Neonatale RhD)¹¹.

3. Trasfusione fetale intrauterina

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un progressivo declino dell'impiego di questa tecnica. Un'indagine conoscitiva effettuata da SIMTI nel 2010 in circa il 60% delle Strutture Trasfusionali operanti in Italia ha dimostrato come la trasfusione fetale intrauterina (TFIU) venga ormai praticata solo raramente nei Centri Specializzati di Medicina Materno-Fetale¹³.

In alternativa, l'impiego della plasmaferesi associata all'infusione di immunoglobuline per via endovenosa (IGEV) sembra costituire un'efficace trattamento prenatale nei casi di grave malattia emolitica fetoneonatale (MEFN)^{14,15}.

Nonostante ciò la TFIU rappresenta tuttora la pratica trasfusionale più efficace nel correggere rapidamente la grave anemia fetale¹⁶.

La TFIU con emazie concentrate è principalmente indicata per correggere l'anemia fetale secondaria all'azione emolitica di alloanticorpi diretti contro antigeni gruppo-ematici presenti sugli eritrociti fetali (gli antigeni più frequentemente coinvolti sono: D, c, E, K, Fy^a, Jk^a).

Altre indicazioni, meno frequenti, sono costituite dall'anemia fetale conseguente ad infezione da Parvovirus B19, ad alfa-talassemia omozigote, a trasfusione fetomaterna (TFM) "massiva" o a trasfusione fetofetale (TFF) nel gemello donatore^{11,17}.

Attualmente, l'indicazione alla TFIU viene fornita in maniera non invasiva attraverso la valutazione ultrasonografica del picco di velocità sistolica in arteria cerebrale media (*middle cerebral artery peak systolic velocity*, MCA-PSV), che permette di distinguere, in relazione all'età gestazionale, le zone a medio o elevato rischio di anemia in relazione all'età gestazionale¹⁸.

La TFIU può essere effettuata attraverso due tecniche: la trasfusione intravascolare o la trasfusione intraperitoneale.

La **trasfusione intravascolare (TIV)** costituisce attualmente la tecnica di scelta in particolare nei feti con idrope, nei quali viene riportata una sopravvivenza superiore al 70%¹⁹.

Si procede mediante inserimento per via transaddominale e sotto guida ecografica di un ago nella vena ombelicale vicino al punto d'inserzione del funicolo sulla placenta (funicolocentesi). Attraverso questo ago viene prelevata una piccola quantità di sangue fetale, che permette l'esatta valutazione del grado di anemia e, successivamente, vengono infuse emazie concentrate. La prima TIV può essere effettuata sin dalla 18^a settimana di età gestazionale, anche se il rischio di perdita fetale diminuisce qualora la tecnica venga effettuata dopo la 20^a settimana²⁰.

Il rischio di morte fetale entro 48 h dall'intervento è di circa il 2%¹⁶.

Con la **trasfusione intraperitoneale (TIP)** le emazie vengono infuse direttamente attraverso un ago posizionato nella cavità peritoneale del feto e riassorbite lentamente nel circolo ematico attraverso i vasi linfatici sottodiaframmatici. Questa tecnica, largamente impiegata in passato, consente soltanto una correzione graduale dell'anemia e, in presenza di ascite, si può verificare un alterato o ridotto passaggio delle emazie trasfuse. Tale procedura può tuttavia essere ancora utilizzata in caso di insuccesso della tecnica precedente. Considerando che ci si attende approssimativamente una riduzione giornaliera dell'ematocrito (Hct) di un punto percentuale, la procedura deve essere ripetuta ad intervalli di circa 2-3 settimane fino all'epoca stabilita per il parto.

Nel caso di anemia fetale molto grave, generalmente associata a idrope feto-placentare, l'Hct post-trasfusione non dovrebbe essere superiore di 4 volte rispetto all'Hct iniziale; infatti, il brusco aumento della viscosità ematica potrebbe eventualmente compromettere il sistema cardiovascolare.

Il parto, espletato mediante taglio cesareo, viene programmato generalmente a partire dalla 34^a settimana di età gestazionale, qualora abbia avuto successo la terapia trasfusionale intrauterina, previa induzione della maturità polmonare. L'impiego della TFIU permette di trattare con successo fino all'80% dei feti affetti da grave MEFN. Percentuali inferiori vengono riportate in caso di grave idrope feto-placentare¹⁹.

La **TIV di concentrati piastrinici** trova attualmente scarse indicazioni. È stato recentemente segnalato il suo impiego in un caso di grave piastrinopenia fetale associata ad anemia conseguente ad infezione da Parvovirus B19²¹.

Tale tecnica, invece, non riceve più consenso nel trattamento della piastrinopenia feto-neonatale alloimmune a causa del grave rischio emorragico conseguente alla funicolocentesi e dei buoni risultati ottenuti con il trattamento non invasivo, basato sull'impiego di IGEV e cortisonici²².

3.1 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la trasfusione fetale intrauterina

3.1.1 Emazie concentrate

Devono essere:

- di fenotipo O; Rh (D) negativo in caso di MEFN da alloanticorpi 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: ciò vale naturalmente sia per la MEFN da anti-D che per le MEFN da alloanticorpi diversi da quelli anti-RhD;
- preparate entro 5 giorni dalla raccolta;
- leucodeplete/CMV-safe;
- irradiate;
- con Hct ~80%.

Il volume da trasfondere viene calcolato con la seguente formula:

$$\frac{\text{Hct desiderato} - \text{Hct fetale}}{\text{Hct unità GR}} \times \text{volume ematico fetoplacentare (150 mL/kg)}$$

L'Hct desiderato è pari a circa 40-45%.

La trasfusione va eseguita alla velocità di circa 5 mL/min e ancora più lentamente nei feti idropici (2-3 mL/min)¹¹.

4. Trasfusioni in epoca neonatale

4.1 Exsanguinotrasfusione

4.1.1 Indicazioni

L'indicazione più frequente dell'exsanguinotrasfusione (ET) è rappresentata dall'**iperbilirubinemia marcata**, in quanto tale tecnica consente di ridurre rapidamente livelli di bilirubina ritenuti responsabili di danno neurologico (kernicterus). Le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) forniscono indicazioni sui livelli di bilirubina totale (BT) in base ai quali viene consigliata l'ET in caso di mancata risposta alla fototerapia. Tali livelli dipendono in primo luogo dall'età post-natale e dall'eventuale presenza di numerosi altri fattori di rischio quali MEFN, deficit di G6PD, prematurità, sepsi, acidosi, ipoalbuminemia, etc²³.

Altre indicazioni estremamente rare sono costituite da accumulo di metaboliti endogeni tossici o da occasionale sovradosaggio di farmaci. Recentemente è stata segnalata l'efficacia dell'ET nel trattamento di un caso di emocromatosi neonatale^{24,25}.

La principale indicazione all'ET è costituita tuttavia dalla **MEFN**, anche se il ricorso a questo trattamento è sempre più raro a causa della marcata riduzione dell'incidenza della MEFN anti-D, dell'impiego di IGEV e dell'efficacia dei moderni presidi utilizzati per la fototerapia^{26,27}. Il principale obiettivo dell'ET nella MEFN consiste nella rimozione di alloanticorpi liberi nel siero o adesi ai GR, in modo da correggere nello stesso tempo sia l'iperbilirubinemia sia l'anemia conseguente all'emolisi anticorpo-mediata.

ET "precoc" (entro 9-12 h dalla nascita) nella MEFN.

I criteri sono basati sul riscontro di:

- valori di Hb su sangue di cordone ≤ 8 g/dL;
- oppure livelli di BT su sangue di cordone >5.0 - 5.5 mg/dL e incremento dei valori di BT ≥ 0.5 - 1.0 mg/dL/ora, nonostante l'impiego di fototerapia intensiva¹¹.

Nei giorni successivi alla nascita le indicazioni all'ET si basano sui livelli di BT, come raccomandato dalle linee guida dell'AAP²³.

4.1.2 Modalità di esecuzione e raccomandazioni

L'ET viene effettuata impiegando *sangue intero ricostituito*, con la tecnica "*push-pull*", attraverso un unico accesso vascolare, rappresentato in genere dalla vena ombelicale. In casi eccezionali, qualora questo vaso non sia accessibile, l'ET può essere effettuata con una tecnica che richiede due accessi vascolari

attraverso i quali effettuare contemporaneamente la sottrazione e l'infusione del sangue intero ricostituito. In quest'ultimo caso sono necessari due operatori.

Il volume che viene scambiato di volta in volta deve essere pari a circa 5 mL/kg con una velocità non superiore a 2-3 mL/kg/min, al fine di evitare rapide fluttuazioni della pressione intracranica¹¹ (**Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C**).

Per ulteriori dettagli sulla tecnica dell'ET si rimanda ad altra pubblicazione²⁸.

Il volume totale di sangue intero ricostituito (mL) da scambiare viene calcolato come segue (scambio a "doppio volume"):

160 mL/kg nel nato a termine e 200 mL/kg nel nato pretermine.

Con lo scambio a "doppio-volume" viene rimosso circa l'80-90% dei GR del neonato e si ottiene una riduzione di circa il 50% della bilirubina intravascolare pre-ET²⁹. A circa quattro ore dalla procedura, si può verificare un *rebound* dei valori di BT di circa il 60%.

L'ET può essere complicata da una serie di effetti indesiderati quali piastrinopenia, alterazioni metaboliche (ipocalcemia, iper- o ipoglicemia, ipernatremia, iperpotassiemia), trombosi della vena ombelicale o esitare in una enterocolite necrotizzante (NEC)³⁰.

È necessario pertanto controllare, alla fine della procedura di scambio, il numero delle piastrine, per il possibile effetto *wash-out*.

Inoltre, sulla base dei valori di calcemia, può essere necessario somministrare calcio gluconato (**Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B**).

Nonostante i rischi associati a tale procedura la mortalità riportata è <0.6%, ma può essere più elevata nei nati pretermine o con gravi patologie¹¹.

4.1.3 Caratteristiche del sangue intero ricostituito

Si ottiene per ricostituzione con emazie concentrate (EC) e PFC. La procedura di ricostituzione deve essere effettuata soltanto nei Servizi Trasfusionali, utilizzando formule predisposte per ottenere l'Hct desiderato.

Caratteristiche delle emazie:

- omogruppo o di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato e con il plasma materno. In particolare:
 - Rh(D) negativo nella MEFN Rh(D);
 - di gruppo O nella malattia emolitica neonatale (MEN) ABO;
- prive degli antigeni verso cui sono diretti eventuali anticorpi irregolari (MEFN da anti-c, anti-K, etc.) identificati nel siero/plasma materno o del neonato;

- fresche (meno di 5 giorni dalla raccolta). In caso non sia possibile avere a disposizione sangue prelevato da meno di 5 giorni, si possono utilizzare prodotti di più protratta conservazione, ma sempre compatibili con l'irradiazione che, a norma di legge, deve avvenire entro 14 giorni dalla donazione, con procedura aggiuntiva di lavaggio per allontanare i residui della conservazione;
- private dell'eventuale additivo aggiunto e del conservante, prima della ricostituzione;
- leucodeplete, CMV-safe;
- riscaldate a 37 °C, se si hanno a disposizione apparecchiature dedicate.

Caratteristiche del plasma:

- viene impiegato PFC safe (quarantenato o inattivato);
- di fenotipo AB.

Il prodotto finale ottenuto deve essere:

- con Hct compreso tra 0,50 e 0,60;
- irradiato;
- trasfuso entro 24 ore dalla preparazione.

Il prodotto ha le stesse caratteristiche metaboliche ed emostatiche del sangue intero fresco, privo tuttavia di piastrine.

4.1.4 Exsanguinotrasfusione "parziale"

Viene impiegata nei casi di anemia grave alla nascita associata a scompenso cardiaco congestizio (MEFN con idrope; anemia post-emorragica feto-materna cronica o feto-fetale), al fine di correggere l'anemia senza aumentare il volume ematico.

Nell'ET "parziale" sono impiegati GR concentrati con Hct pari a circa 0,70. La quantità di EC (mL) viene ricavata dalla seguente formula:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Hct desiderato} - \text{Hct osservato}}{\text{Hct GR} - \text{Hct osservato}} \times \text{volume ematico del neonato (VEN)}$$

VEN stimato:

- ~ 100 mL/kg nato pretermine;
- ~ 80 mL/kg nato a termine.

L'ET "parziale" viene più comunemente impiegata nel trattamento della **policitemia o sindrome da iperviscosità**. Questa si manifesta quando l'Hct è >0.65-0,70 (prelievo venoso) ed è caratterizzata da sintomi quali

tachipnea, ipotonia, tremori, convulsioni, compromissione cardio-circolatoria o insufficienza renale. In tal caso è consigliato di procedere all'ET "parziale" al fine di ridurre il valore dell'Hct a circa 0,50. Non esistono dati clinici dimostranti benefici a breve e lungo termine della exsanguinotrasfusione parziale eseguita per policitemia (Hct>65%), qualora venga effettuata in neonati in condizioni cliniche stabili o con scarsi sintomi³¹. Un ulteriore dato a sfavore di questa procedura è costituito dalla possibilità, tra gli effetti indesiderati, di un maggior rischio di NEC. I dati riguardanti lo sviluppo neurologico a lungo termine sono inficiati da inadeguato follow-up e, pertanto, non possono a tale riguardo essere formulate indicazioni su benefici e rischi.

La correzione dell'Hct viene effettuata impiegando soluzioni cristalloidi al posto del plasma o dell'albumina, largamente usati in passato (**Livello di evidenza Ib; grado di raccomandazione A**)³².

Il volume di soluzione cristalloide da scambiare viene calcolato in base alla seguente formula:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Hct osservato} - \text{Hct desiderato}^*}{\text{Hct osservato}} \times \text{VEN}$$

Studi recenti effettuati sulla valutazione degli esiti a lungo termine in neonati policitemici sintomatici sottoposti a ET parziale non hanno dimostrato un evidente beneficio per quel che riguarda lo sviluppo neurocognitivo³³.

4.2 Trasfusione di emazie concentrate

4.2.1 *Impiego di emazie concentrate nell'anemia del nato pretermine di peso estremamente basso alla nascita*

I nati pretermine di peso estremamente basso (VLBW) presentano alla nascita e nelle prime settimane di vita, in conseguenza di molteplici fattori, livelli di Hct o emoglobina (Hb) più bassi rispetto a quelli del nato a termine (Tabella I)³⁴. Questo peculiare aspetto ematologico, definito anemia della prematurità, può ulteriormente aggravare il decorso clinico postnatale del nato pretermine, complicato spesso da disturbi cardiorespiratori, metabolici ed emorragici.

Pertanto, i nati VLBW, e in particolare quelli ELBW, costituiscono la categoria di neonati che più frequentemente viene sottoposta a terapia trasfusionale e che, proprio a causa dell'estrema immaturità dei vari organi e apparati, può essere soggetta a maggiori effetti indesiderati legati alle emotrasfusioni.

* in genere ~ 0.50

Tabella I - Concentrazione di Hb (g/dL) nei nati pretermine nelle prime 16 settimane di vita.

Età (settimane)	Peso alla nascita	
	1.000-1.500 g	1.501-2.000 g
2	16,3 (11,7-18,4)	16,8 (11,8-19,6)
4	10,9 (8,7-15,2)	11,5 (8,2-15,0)
8	8,8 (7,1-11,5)	9,4 (8,0-11,4)
12	9,8 (8,9-11,2)	10,2 (9,3-11,8)
16	11,3 (9,1-13,1)	11,3 (9,1-13,1)

Da Lundstrom U et al. 1977³⁴

Tuttavia i progressi ottenuti durante l'ultimo ventennio nell'ambito della Medicina Trasfusionale hanno permesso di ottenere la drastica riduzione del rischio infettivologico e degli eventi avversi legati all'emotrasfusione³⁵. Inoltre, la particolare attenzione rivolta a questa vulnerabile categoria di pazienti ha apportato ulteriori vantaggi tra i quali la riduzione di effetti collaterali e soprattutto del numero di donatori cui viene esposto ciascun neonato^{36,37}.

Gli studi effettuati a partire dai primi anni '90, mirati a valutare l'efficacia dell'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO) nell'anemia del nato pretermine, hanno contribuito nello stesso tempo alla stesura e all'applicazione di protocolli trasfusionali specifici, favorendo un miglior impiego delle emotrasfusioni nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN). È stato dimostrato, infatti, che trasfondere secondo criteri prestabiliti limita sia il numero di neonati sottoposti a trasfusione sia il numero di donatori cui è esposto ciascun neonato³⁸⁻⁴⁰.

Per tale motivo è raccomandata l'adozione nelle singole UTIN di protocolli trasfusionali "dedicati" a questa particolare categoria di neonati (**Livello di evidenza Ib, Grado di raccomandazione A**).

L'adozione negli ultimi anni di pratiche trasfusionali sempre più restrittive ha comportato di conseguenza la necessità di valutazioni sugli esiti a breve e lungo termine legati al ridotto regime trasfusionale⁴¹. La maggior parte degli studi sono concordi nel non rilevare differenze statisticamente significative per quello che riguarda gli esiti immediati quali la mortalità e quelli a lungo termine (deficit uditivi, visivi e psicocognitivi) nei neonati sottoposti a ridotto regime trasfusionale rispetto al gruppo dei neonati trattati con criteri più "liberali"^{42,43}.

Altri studi che hanno valutato gli *outcome* in età scolare riportano addirittura un migliore sviluppo neurocognitivo in neonati sottoposti a un ridotto regime trasfusionale rispetto al gruppo di neonati che avevano ricevuto un maggior numero di emotrasfusioni⁴⁴.

Inoltre, la possibile associazione tra emotrasfusioni ed eventi avversi, quali l'emorragia intraventricolare (*intraventricular haemorrhage*, IVH) e la NEC, segnalati sempre più frequentemente negli ultimi anni⁴⁵⁻⁴⁸, giustifica la tendenza attuale ad adottare livelli soglia di Hct (o Hb) per l'emotrasfusione sempre più bassi⁴⁹.

I criteri trasfusionali impiegati nei nati VLBW si basano più sul consenso di opinioni di "esperti" che su evidenze scientifiche. D'altronde i mezzi diagnostici che abbiamo a disposizione rendono difficile, se non impossibile, formulare attualmente delle motivate indicazioni (ad esempio: ridotta ossigenazione tissutale) sulla necessità di effettuare emotrasfusioni. In genere neonati VLBW, che nelle prime settimane di vita presentano patologie cardio-respiratorie o devono essere sottoposti a intervento chirurgico "maggiore", necessitano di un regime trasfusionale che mantenga livelli di Hb >12g/dL. Un approccio trasfusionale meno aggressivo viene invece raccomandato nei neonati che presentano condizioni cliniche "stabili", soprattutto nella fase di ripresa dell'accrescimento corporeo. Inoltre, il riscontro di una conta assoluta di reticolociti >75-100×10³/mL è indicativa di un rapido aumento dei valori di Hb, per cui, in presenza di condizioni cliniche stabili, la decisione di trasfondere può essere dilazionata⁵⁰.

Le indicazioni riportate nella Tabella II hanno lo scopo di fornire dei valori "soglia" di Hb ricavati dagli studi più recenti, lasciando ampio margine decisionale al singolo operatore sull'appropriatezza della scelta in relazione alle diverse e specifiche situazioni cliniche⁴².

Tabella II - Indicazioni alla trasfusione di Emazie Concentrate in neonati VLBW in base ai livelli di Hb (g/dL)*.

Età (giorni)	Tipo di prelievo	Neonati in assistenza respiratoria**	Neonati senza assistenza respiratoria
1-7	puntura cutanea	≤11,5	≤10,0
	centrale	≤10,4	≤9,0
8-14	puntura cutanea	≤10,0	≤8,5
	centrale	≤9,0	≤7,7
≥15	puntura cutanea	≤8,5	≤7,5
	centrale	≤7,7	≤6,8

Da Kirpalani et al. 2006⁴² (modificata)

* Tali raccomandazioni non sono valide in presenza di: intervento chirurgico "maggiore", sepsi, shock, sindrome emorragica o sintomi suggestivi di anemia (tachicardia, tachipnea).

** Comprende: ventilazione assistita o pressione positiva continua o somministrazione di O₂ a flusso libero.

4.2.2 Impiego di emazie concentrate nelle anemie neonatali post-emorragiche, emolitiche e da ridotta o alterata produzione di globuli rossi

4.2.2.1 Anemia presente alla nascita e nella 1^a settimana di vita

Nell'anemia grave (Hb <8g/dL) con shock ipovolemico (perdita del volume ematico >20%) conseguente a emorragia da placenta previa, *abruptio placentae*, rottura di cordone, etc. occorre ripristinare rapidamente il volume intravascolare e correggere l'anemia secondo le modalità riportate nella Tabella III (**Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C**).

Per le anemie che si manifestano nel corso della prima settimana di vita, in cui i valori di Hb sono moderatamente ridotti rispetto ai valori di riferimento per l'età post-natale (Tabella IV)⁵¹ e il neonato è in condizioni cliniche stabili, è giustificato un atteggiamento di attesa in relazione anche alla ripresa dell'attività eritropoietica (valutazione della conta reticolocitaria). Tuttavia il trattamento trasfusionale si impone in presenza di gravi affezioni cardio-polmonari o di intervento chirurgico per mantenere l'Hct >0,35.

Tabella III - Impiego di emazie concentrate alla nascita nell'anemia post-emorragica acuta con shock ipovolemico.

- **Correzione ipovolemia:** trasfondere in urgenza (20 mL/kg) soluzione fisiologica o soluzione "volume expander" oppure sangue ricostituito (se disponibile).
- **Correzione anemia:** (se non è stato impiegato sangue ricostituito per correggere l'ipovolemia, ristabilire un Hct di circa 0,35 senza eccedere il volume di 20 mL/kg) trasfondere EC secondo la seguente formula:

$$EC \text{ (mL)} = \frac{\text{Hct desiderato} - \text{Hct osservato}}{\text{Hct emazie concentrate}} \times \text{VEN}$$

4.2.2.2 Anemie neonatali "tardive" (dopo la 1ª 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)⁵¹ e all'eventuale presenza di sintomi suggestivi di inadeguata ossigenazione tissutale, quali apatia, difficoltà nella suzione, scarso accrescimento, tachicardia, tachipnea, etc. Particolarmente importante è, inoltre, la valutazione dell'entità della risposta reticolocitaria, in quanto il riscontro di una conta di reticolociti $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ è indice di un efficace compenso midollare. Neonati, sottoposti a ET nel corso della prima settimana di vita, possono tollerare nelle settimane successive, a causa dell'elevata quota di HbA, e quindi dell'aumentata cessione di ossigeno ai tessuti, livelli di Hb anche molto bassi ($\sim 6\text{-}7$ g/dL).

4.2.3 Caratteristiche delle emazie concentrate

Nel neonato VLBW viene considerata una buona pratica quella di dedicare piccole aliquote (*pedi-packs*) ottenute mediante connettore sterile e derivate da una singola donazione di EC, conservate per lo stesso neonato, quando è prevedibile l'impiego di più di una unità entro un determinato periodo di tempo, al fine di ridurre la "donor exposure" del neonato (**Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B**).

Tabella IV - Parametri eritrocitari nel neonato a termine nei primi 6 mesi di vita.

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

da Dallman PR et al. 1977⁵¹ (modificata).

Legenda

gg: giorni; sett: settimane; m: mesi.

Le EC devono essere:

- omogruppo o di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato e con il siero/plasma materno (Tabella Va e Vb);
- prive degli antigeni verso cui siano diretti eventuali anticorpi irregolari identificati nel siero/plasma materno o del neonato; pertanto, devono risultare negative alle prove di compatibilità con il siero/plasma materno o neonatale;
- di ematocrito finale di circa 0,70;
- leucodeplete/CMV-safe;
- irradiate, se indicato (paragrafo 1.4);
- utilizzate entro: 14 giorni dalla raccolta, se si rende necessaria l'irradiazione e trasfuse preferibilmente subito dopo l'irradiazione.

Nel **nato pretermine** la quantità di EC da somministrare varia da 10 a 20 mL/kg oppure può essere calcolata secondo la seguente formula:

$$EC \text{ (mL)} = \frac{\text{Hct desiderato} - \text{Hct osservato}}{\text{Hct EC}} \times \text{VEN}$$

Per la somministrazione di piccole quantità di EC non è necessario il pre-riscaldamento; la trasfusione deve essere completata in un periodo di 3-4 ore¹¹.

Tabella Va - 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			
		<i>Eritrociti</i>	<i>Piastrine</i>	<i>Plasma</i>
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 Vb - Scelta del fenotipo ABO per la somministrazione di emocomponenti a neonati ABO incompatibili con la madre.

Fenotipo ABO del neonato	Fenotipo ABO della madre	Fenotipo ABO che può essere trasfuso		
		<i>Eritrociti</i>	<i>Piastrine</i>	<i>Plasma</i>
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	

4.3 Trasfusione di plasma fresco congelato

Le prove di efficacia sull'utilizzo del PFC nei neonati sono estremamente limitate⁵². Il suo uso nella sepsi o come espansore di volume nel neonato con ipotensione non è considerato appropriato⁵³. Inoltre, la somministrazione del PFC come strategia di prevenzione dell'emorragia intracranica non ha dimostrato avere benefici e, pertanto, non è indicata⁵⁴ (**Livello di evidenza Ib, Grado di raccomandazione A**).

L'utilizzo del PFC è raccomandato nel sanguinamento associato a coagulopatia (Tabella VI e VII). Si sottolinea che l'allungamento dei tempi di coagulazione nel neonato rispetto all'adulto non correla con un aumentato rischio di sanguinamento⁵⁵⁻⁵⁹. Questo è vero, a maggior ragione, nel neonato pretermine; pertanto le sole alterazioni dei test di coagulazione, in assenza di sanguinamento, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC (Tabella VII).

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 (Tabella VI).

Nei casi in cui è consigliato (Tabella VI), il PFC deve essere trasfuso alla dose di circa 15-20 mL/kg (**Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C**).

4.3.1 Caratteristiche del plasma fresco congelato

È raccomandabile che la Struttura Trasfusionale suddivida, prima del congelamento, una singola unità di plasma possibilmente prodotta mediante aferesi, in più frazioni di adeguato volume da dedicare ad un unico neonato.

Il PFC deve essere:

- ABO compatibile o AB;
- "safe", ovvero quarantenato o inattivato.

Tabella VI - Indicazioni alla trasfusione di plasma fresco congelato.

- Neonati con sanguinamento in atto e coagulopatia significativa.
- Neonati con coagulopatia significativa che devono essere sottoposti a procedura invasiva.
- Deficit congeniti dei fattori della coagulazione in assenza di fattore specifico.

Per coagulopatia significativa si intendono valori di PT e PTT al di sopra del limite superiore o valori di fibrinogeno al di sotto del limite inferiore rispetto agli intervalli di riferimento per età gestazionale e per età post-natale (Tabella VII).

Tabella VII - Definizione di coagulopatia in neonati pretermine e a termine, alla nascita (A) e in epoca post-natale (B) e interventi raccomandati.

(A) - Alla nascita				
Categoria	Fibrinogeno Limite inferiore	PT Limite superiore	PTT Limite superiore	
Neonato <28 settimane (1)	<71 mg/dL	>21 sec.	>64 sec.	
Neonato 28-34 settimane (1)	<87 mg/dL	>21 sec.	>57 sec.	
Neonato 30-36 settimane (2)	<150 mg/dL	>16 sec.	>79 sec.	
Neonato a termine (3)	<167 mg/dL	>16 sec.	>55 sec.	
Intervento raccomandato				
Intervento previsto in neonato senza sanguinamento	Osservazione (IIb/B)	Osservazione (IIb/B)	Osservazione (IIb/B)	
Intervento previsto in neonato con sanguinamento o sottoposto a procedura invasiva	Crioprecipitato* 5-10 mL/kg (IV/C)	PFC 15-20 mL/kg (III/B)	PFC 15-20 mL/kg (III/B)	

(Segue)

(B) - Periodo post-natale				
Categoria	Fibrinogeno Limite inferiore	PT Limite superiore	PTT Limite superiore	
Neonato 30-36 settimane (2) Età post-natale Giorno 5 Giorno 30 Giorno 90	<160 mg/dL <150 mg/dL <150 mg/dL	>15 sec. >14 sec. >15 sec.	>74 sec. >62 sec. >51 sec.	
Neonato a termine (3) Età post-natale Giorno 5 Giorno 30 Giorno 90	<162 mg/dL <162 mg/dL <150 mg/dL	>15 sec. >14 sec. >14 sec.	>60 sec. >55 sec. >50 sec.	
Intervento raccomandato				
Intervento previsto in neonato senza sanguinamento	Osservazione (IIb/B)	Osservazione (IIb/B)	Osservazione (IIb/B)	
Intervento previsto in neonato con sanguinamento o sottoposto a procedura invasiva	Crioprecipitato* 5-10 mL/kg (IV/C)	PFC 15-20 mL/kg (III/B)	PFC 15-20 mL/kg (III/B)	

Intervali di riferimento tratti da: (1) Christensen RD *et al.* 2014⁵⁵; (2) Andrew M *et al.* 1988⁵⁶; (3) Andrew M *et al.* 1992⁵⁷.

* Prodotto non facilmente standardizzabile e soggetto a preparazione manuale operatore e donatore dipendente, con range di concentrazione di fibrinogeno estremamente ampio. È attualmente disponibile il fibrinogeno, come plasmaderivato, senza, però, una sufficiente esperienza di utilizzo in epoca neonatale.

4.4 Trasfusione di concentrati di piastrine

La piastrinopenia è un'evenienza comune nel neonato pretermine (fino a 73% nei neonati con peso <1.000 g e fino a 85-90% in neonati con peso <750 g) ed è associata al rischio di grave IVH⁶⁰.

L'incidenza della piastrinopenia varia a seconda della definizione utilizzata; recentemente sono stati proposti nuovi intervalli di riferimento che prendono in considerazione l'effetto sulla conta piastrinica dell'età gestazionale alla nascita e dell'età post-natale (Figura 1 e Figura 2)⁶¹.

Alla luce dei nuovi "range" di riferimento è stato proposto di abbandonare anche la classificazione della piastrinopenia in lieve, moderata e severa, se non per assegnare alla piastrinopenia un rischio preliminare, poiché, per esempio, valori di conta piastrinica di 5.000/ μ L e 45.000/ μ L, pur compresi nella stessa categoria "piastrinopenia severa", presentano problemi clinici molto differenti tra loro.

La somministrazione di piastrine in caso di piastrinopenia moderata (50.000-100.000/ μ L) non sembra, comunque, ridurre la gravità del sanguinamento⁶².

In assenza di studi clinici controllati e randomizzati, le indicazioni alla trasfusione di piastrine in questa categoria di bambini si basano sull'esperienza clinica^{63,64}.

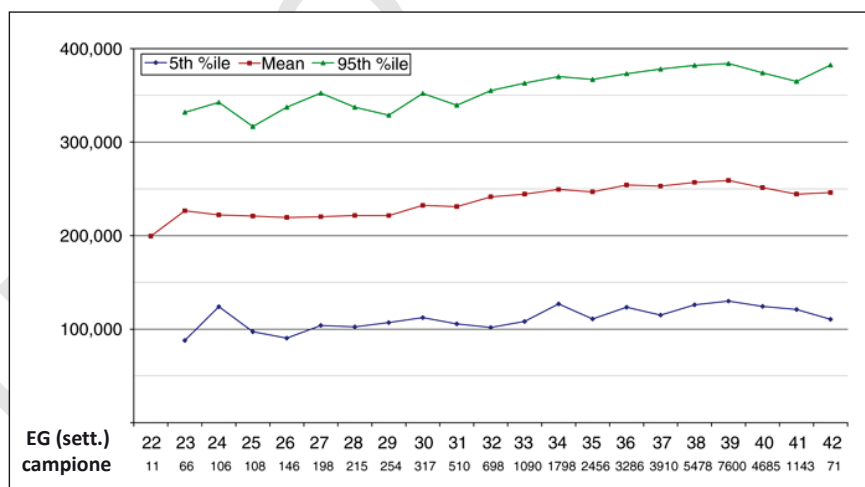


Figura 1 - Intervallo di riferimento della conta delle piastrine alla nascita in neonati con età gestazionale compresa tra 22 e 42 settimane.

Da Wiedmeier SE et al. 2009⁶¹ (modificata).

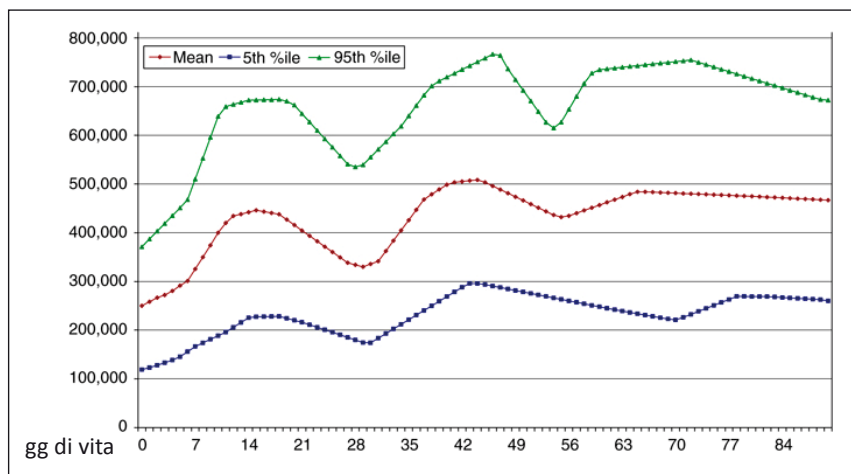


Figura 2 - Intervallo di riferimento nei primi 90 giorni di vita della conta delle piastrine di neonati con EG compresa tra 22 e 42 settimane.

Da Wiedmeier SE et al. 2009⁶¹ (modificata).

Nel neonato sano a termine, il rischio di sanguinamento è basso se i livelli di piastrine vengono mantenuti al di sopra di 20.000-30.000/ μ 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 50.000/ μ L nei pretermine nel corso della prima settimana di vita (peso <1.000g; EG <28 settimane), in neonati critici (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante) o in caso di procedure invasive. Nei neonati con sanguinamento in atto, è consigliato mantenere una conta di piastrine non inferiore a 100.000/ μ L (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**). Per determinare il rischio emorragico, la piastrinopenia dovrebbe essere valutata tenendo in considerazione il volume piastrinico medio (*mean platelet volume*, MPV), l'ematocrito, l'età gestazionale, l'età post-natale, l'uso di farmaci, la stabilità della pressione arteriosa, la presenza di altre condizioni morbose come la pervietà del dotto arterioso, la sepsi, lo shock, l'ipertensione polmonare^{65,66}.

Nella Tabella VIII sono riassunte le indicazioni e nella Tabella IX gli aspetti pratici della trasfusione piastrinica.

Tabella VIII - Indicazioni alla trasfusione di concentrati piastrinici.

-
- PLT $<30 \times 10^9/L$ - Considerare la trasfusione in ogni caso.
 - PLT $30-49 \times 10^9/L$ - Considerare la trasfusione nei seguenti casi:
 - in neonati con peso alla nascita ≤ 1.000 g nella prima settimana di vita;
 - pregressa IVH 3° grado/intraparenchimale (nelle precedenti 48-72 h);
 - coagulopatia concomitante;
 - neonato *critico* (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante);
 - in corso di procedura invasiva.
 - PLT $50-99 \times 10^9/L$ in neonati con sanguinamento.
 - Non trasfundere per valori $\geq 100 \times 10^9/L$.
-

Legenda

IVH: *intraventricular haemorrhage*.

Tabella IX - Trasfusioni di concentrati piastrinici: aspetti pratici.

-
- I concentrati piastrinici dovrebbero essere ritirati dal Centro Trasfusionale immediatamente prima della trasfusione.
 - La trasfusione dovrebbe essere iniziata immediatamente dopo l'arrivo del prodotto in reparto.
 - I concentrati piastrinici non devono essere conservati nel frigorifero del reparto.
 - Per l'infusione deve essere utilizzata una linea venosa dedicata.
 - I parametri vitali del neonato devono essere monitorati prima dell'inizio della trasfusione e durante la stessa.
 - È necessario iniziare con una velocità di infusione più lenta e poi aumentare tale velocità, se non ci sono reazioni, fino a completare la trasfusione entro un'ora.
 - I farmaci pretrasfusionali non sono indicati di routine.
 - Per valutare l'efficacia della trasfusione di piastrine, sarebbe necessario effettuare un emocromo dopo un'ora e dopo 24 ore dal termine della trasfusione.
-

4.4.1 Caratteristiche dei concentrati di piastrine

Non c'è alcuna evidenza che l'incremento della conta piastrinica sia maggiore trasfondendo 15-20 mL/kg invece di 10 mL/kg⁶⁷; la velocità d'infusione deve essere di 5-10 mL/kg/h (**Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B**).

L'incremento delle piastrine può essere misurato da 10 minuti a 3 ore dopo la trasfusione⁶⁸.

Le piastrine devono essere:

- di fenotipo ABO identico o compatibile;
- HPA-compatibili in caso di trombocitopenia alloimmune;
- leucodeplete/CMV-safe;
- irradiate, se indicato (paragrafo 1.4).

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 (*human platelet antigen*) 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, deprivate del plasma contenente gli anticorpi mediante procedura di lavaggio e irradiate;
- in mancanza di piastrine HPA compatibili, è necessario associare la somministrazione di IGEV ai concentrati piastrinici da donatore "random"⁶⁹.

4.5 Concentrati granulocitari

La trasfusione di concentrati granulocitari è stata proposta in passato nei neonati con neutropenia severa in presenza di grave sepsi resistente alla terapia antibiotica. I dati fino ad oggi disponibili non sembrano tuttavia giustificare tale trattamento, per cui allo stato attuale non esistono indicazioni precise a tale riguardo.

Uno studio di metanalisi, effettuato nei primi anni 2000, ha evidenziato infatti che non esistono differenze statisticamente significative relative alla morbosità e alla mortalità nei neonati trattati con concentrati granulocitari rispetto al gruppo sottoposto al trattamento "standard"⁷⁰.

Pertanto in considerazione dei potenziali gravi effetti collaterali (trasmissione di infezioni), l'atteggiamento attuale è quello di impiegare, in presenza di grave neutropenia, i fattori di crescita ricombinanti granulocitari (rG-CSF, rGM-CSF) (**Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C**).

Il concentrato deve essere ABO/Rh compatibile con il neonato e deve essere irradiato prima di essere trasfuso. Per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori di crescita ricombinanti granulocitari si rimanda ai test specifici.

5. Condizioni particolari

5.1 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 adulti⁷¹. Questi anticorpi naturali sembrano essere il prodotto dell'esposizione alla flora batterica intestinale contenente strutture antigenicamente simili ai "cripto-antigeni" eritrocitari.

L'attivazione dell'antigene T sulle emazie può verificarsi quando queste vengono a contatto con alcuni enzimi (neuroaminidasi) prodotti da batteri aerobi e anaerobi (*Clostridium species*), in grado di rimuovere i residui di acido sialico. Tale fenomeno è stato descritto in corso di sepsi neonatale da Gram-negativi e in particolare nella NEC⁷².

La trasfusione passiva di anticorpi anti-T, sotto forma di plasma fresco congelato, di emazie concentrate e/ o di concentrati piastrinici **non lavati**, in soggetti T-attivati può indurre una reazione trasfusionale emolitica di gravità variabile. Nel neonato questo fenomeno deve essere sospettato in presenza di: mancato raggiungimento post-trasfusionale dei valori di Hb attesi (aumentato fabbisogno trasfusionale inatteso); reazione emolitica trasfusionale con emoglobinuria da emolisi intravascolare.

Tutti i pazienti con NEC e/o infezione sistemica che sviluppano emolisi devono essere indagati sulla causa di questa, per la possibilità di attivazione T⁷³. Il trattamento prevede l'utilizzo di emocomponenti rigorosamente lavati e di plasma inattivato di produzione industriale⁷⁴.

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**).

Appendice I

Definizioni

Neonato: bambino di età ≤ 28 giorni di vita

LBW: neonato di basso peso alla nascita, < 2.500 g

VLBW: neonato di peso molto basso alla nascita, < 1.500 g

ELBW: neonato di peso estremamente basso alla nascita, < 1.000 g

Appendice II

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

Livello di evidenza

- Ia** Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).
- Ib** Evidenza ottenuta da almeno un RCT.
- IIa** Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.
- IIb** 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.

Bibliografia

- 1) Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005: Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005.
- 2) Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005: Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005.
- 3) Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del DL 19 agosto 2005, n. 191, recante 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. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 19 del 23 gennaio 2008.
- 4) Legge n. 219 del 21 ottobre 2005: Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 251 del 27 ottobre 2005.
- 5) Josephson CD, Castillejo MI, Caliendo AM, et al. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in low-birth weight infants (≤ 1500 g) using cytomegalovirus-seronegative and leukoreduced transfusions. *Transfus Med Rev* 2011; **25**(2): 125-32.
- 6) Council of Europe. Guide to Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 17th ed, Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2013.
- 7) Ziemann M, Hennig H. Prevention of Transfusion-Transmitted Cytomegalovirus Infections: Which is the Optimal Strategy? *Transfus Med Hemother* 2014; **41**(1): 40-4.
- 8) Roback J, Grossman B, Harris T, Hillyer CD. *Technical Manual*. 17th ed. Bethesda MD: American Association of Blood Banks; 2011. p. 645-760
- 9) Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008; **95**: 85-93.
- 10) British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2011; **152**: 35-51.
- 11) Fasano RM, Luban NLC. Transfusion practices. In: De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD. *Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis and Management of Hematologic Problems*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. p. 303-27.
- 12) Price TH. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 25th ed. Bethesda MD: American Association of Blood Banks; 2008. p. 7-41.

- 13) Bennardello F, Curciarello G. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. *Blood Transfus* 2013; **11**: 518-27.
- 14) Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsoom MJ. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apher* 2008; **23** (6): 183-5.
- 15) Bellone M, Boctor FN. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludes the need for intrauterine transfusion. *Transfusion* 2014; **54**: 2118-21.
- 16) Birchenall KA, Illanes SE, Denbow M. Neonatal outcomes of pregnancies affected by haemolytic disease of the foetus and newborn and managed with intrauterine transfusion: a service evaluation. *Blood Transfus* 2013; **11**: 548-52.
- 17) Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, et al. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; **34**: 121-6.
- 18) Mari G for the Collaborative Group For Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Non invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9-14.
- 19) Altunyurt S, Okyay E, Saatli B, et al. Neonatal outcomes of foetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus Hemolytic Disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; **117**: 153-6.
- 20) Lindenburg ITM, van Kamp IL, van Zwet EW, et al. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013; **120**: 847-52.
- 21) Argoti PS, Bebbington M, Moise KJ. Serial intrauterine transfusions for a hydropic fetus with severe anemia and thrombocytopenia caused by Parvovirus: lessons learned. *AJP Rep* 2013; **3**(2): 75-8.
- 22) Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013; **161**: 3-14.
- 23) AAP Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; **114**: 297-316.
- 24) Pugni L, Riva E, Pietrasanta C, et al. Severe hypertriglyceridemia in a newborn with monogenic lipoprotein lipase deficiency: an unconventional therapeutic approach with Exchange Transfusion. *JIMD Rep.* 2014; **13**: 59-64.
- 25) Babor F, Hadzik B, Stannigel H, et al. Successful management of neonatal hemochromatosis by exchange transfusion and immunoglobulin: a case report. *J Perinatol* 2013; **33**: 83-5.

- 26) Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, **7**: CD007969.
- 27) Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, et al. Neonatal exchange transfusion in the 21st century: a single hospital study. *J Paediatr Child Health* 2013; **49**: 825-32.
- 28) Ramasethu J. Exchange transfusion. In: Macdonald MG, Ramasethu J, Rais-Bahrami K, editors. *Atlas of Procedures in Neonatology*. Philadelphia: Lippincott&Co; 2012. Fifth edition 2013. p. 315-322.
- 29) Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database System Rev* 2006, **18**: CD004592.
- 30) Smiths-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology* 2013; **103**: 141-7.
- 31) Ozek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **(1)**: CD005089.
- 32) de Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; **91**: F7-10.
- 33) Sarkar S, Rsenkratz TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity .*Semin Fetal Neonatal Med* 2008; **13**: 248-55.
- 34) Lundsrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low birth height infants? *J Pediatr* 1977; **91**: 882-6.
- 35) Bolton-Maggs PHB and Cohen H on behalf of the Serious Hazard of Transfusion (SHOT). Steering Group 2012. The 2011 Annual SHOT Report.
- 36) Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trend and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; **22**: 657-69.
- 37) Pupella S, Girelli G, Casadei AM, et al. Protocollo operativo per la terapia trasfusionale del neonato: risultati preliminari. *La Trasn del Sangue* 1999; **44**: 298-303.
- 38) Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birth weight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005; **88**: 107-13.
- 39) Motta M, Testa M, Tripodi G, Radicioni M. Changes in neonatal transfusion practice after dissemination of neonatal recommendations *Pediatrics* 2010; **125**: e810-7.

- 40) Baer VL, Henry E, Lambert DK, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion* 2011; **51**: 264-9.
- 41) Kasat K, Hendricks-Munoz H, Mally PV. Neonatal red blood cell transfusion: searching for better guidelines. *Blood Transf* 2011; **9**: 86-94.
- 42) Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of transfusion (PINT) study: a randomized controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; **149**: 301-7.
- 43) Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009; **123**: 207-213.
- 44) McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, et al. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol* 2011; **17**: 347-67.
- 45) Christensen RD. Association between "early" red blood transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2012; **36**: 283-9.
- 46) Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increase odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cell in premature infants. *Pediatrics* 2011; **127**: 635-41.
- 47) Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med* 2012; **22**: 332-7.
- 48) Sing R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011; **31**: 176-82.
- 49) Chirico G, Beccagutti F, Sorini A, et al. Red blood cell transfusion in preterm infants: restrictive versus liberal policy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24**(Suppl 1): 20-2.
- 50) Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *Neo Reviews* 2008; **9**(11): e526-33.
- 51) Dallmann PR. In: Rudolph A, editor. *Pediatrics*. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. p1111.
- 52) Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2012; **52**: 1673-86.

- 53) Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **2**: CD002055.
- 54) A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. *Eur J Pediatr* 1996; **155**: 580-8.
- 55) Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants. *Transfusion* 2014; **54**: 627-32.
- 56) Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; **72**: 1651-7.
- 57) Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; **80**: 1998-2005.
- 58) Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008; **93**(8): 1256-9.
- 59) Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, et al. Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; **99**: F303-8.
- 60) Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multi hospital healthcare system. *J Perinatol* 2006; **26**: 348-53.
- 61) Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009; **29**: 130-6.
- 62) Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. Randomised controlled trial of platelet transfusion in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; **123**: 285-91.
- 63) Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factor predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; **41**: 803-8.
- 64) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; **88**: F359-64.
- 65) Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; **25**: 93-6.
- 66) Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multi hospital healthcare system. *J Perinatol* 2007; **27**: 790-6.

- 67) Kline A, Mackley A, Taylor SM, et al. Thrombopoietin following transfusion of platelets in preterm neonates. *Platelets* 2008; **19**: 428-31.
- 68) Murray NA, Howarth LJ, MaCloy MP, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002; **12**: 35-41.
- 69) Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion* 2014; **54**: 640-5.
- 70) Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **(4)**: CD003956.
- 71) Ramasethu J, Luban NLC. T activation. *Br J Haematol* 2001; **112**: 259-63.
- 72) Osborn DA, Lui K, Pussell P, et al. T and Tk antigen activation in necrotizing enterocolitis: manifestations, severity of illness, and effectiveness of testing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; **80**(3): F192-7.
- 73) Eder AF, Manno CS. Does Red Cell T activation matter? *Br J Haematol* 2001; **114**: 25-30.
- 74) Boralessa H, Modi N, Cockburn H, et al. RBC T activation and hemolysis in a neonatal intensive care population: implications for transfusion practice. *Transfusion* 2002; **42**(11): 1428-34.

