

Società Medico Chirurgica di Ferrara

Sabato 3 Maggio 2005

Aula Magna

Buon uso del sangue

**L'uso del sangue e degli emoderivati
nelle malattie ematologiche**

Prof. Antonio Cuneo MD, PhD
Director of the Hematology Unit
S. Anna University Hospital,
University of Ferrara, Italy.



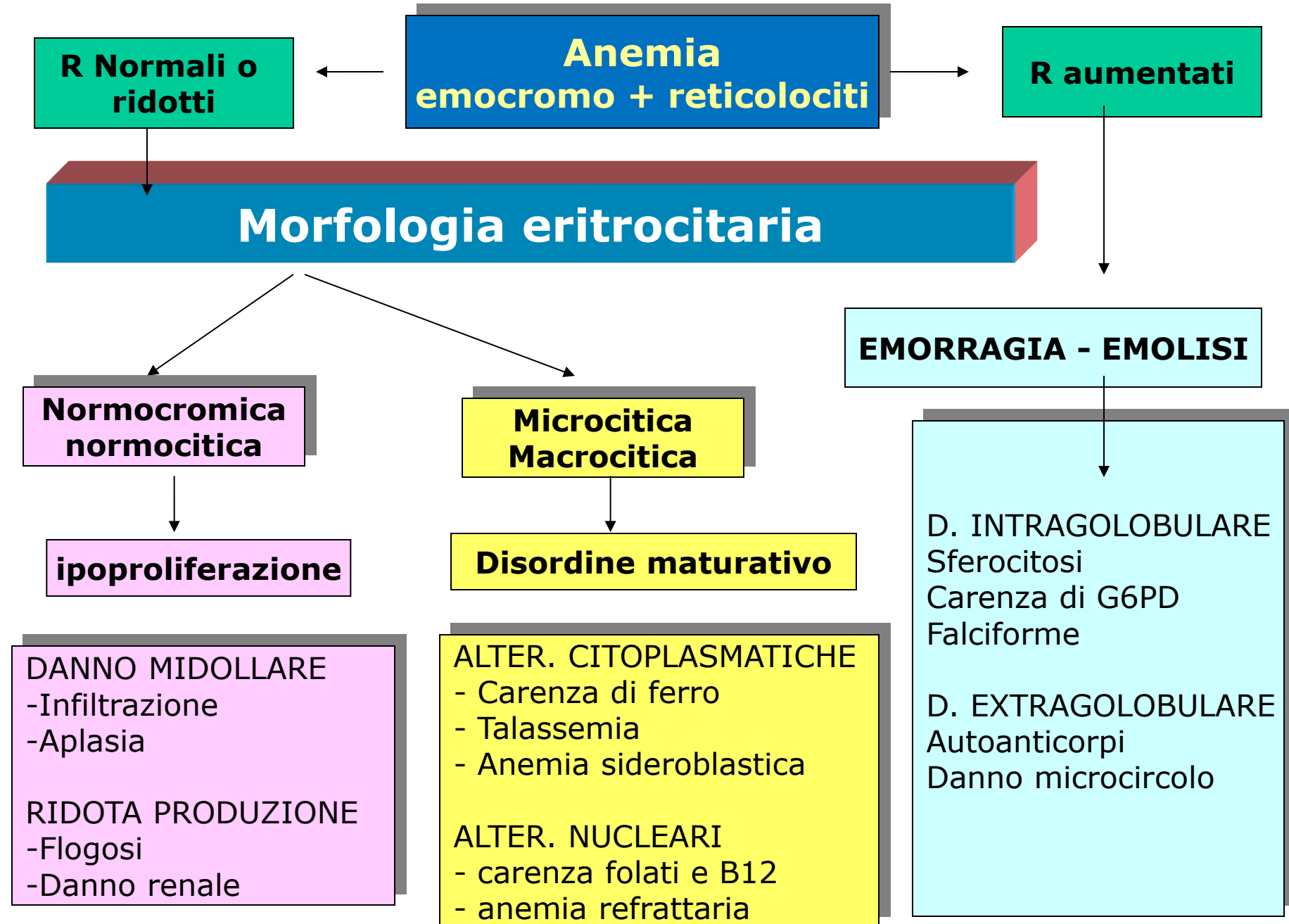
Dipartimento di Scienze Mediche

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE E DEI PLASMADERIVATI

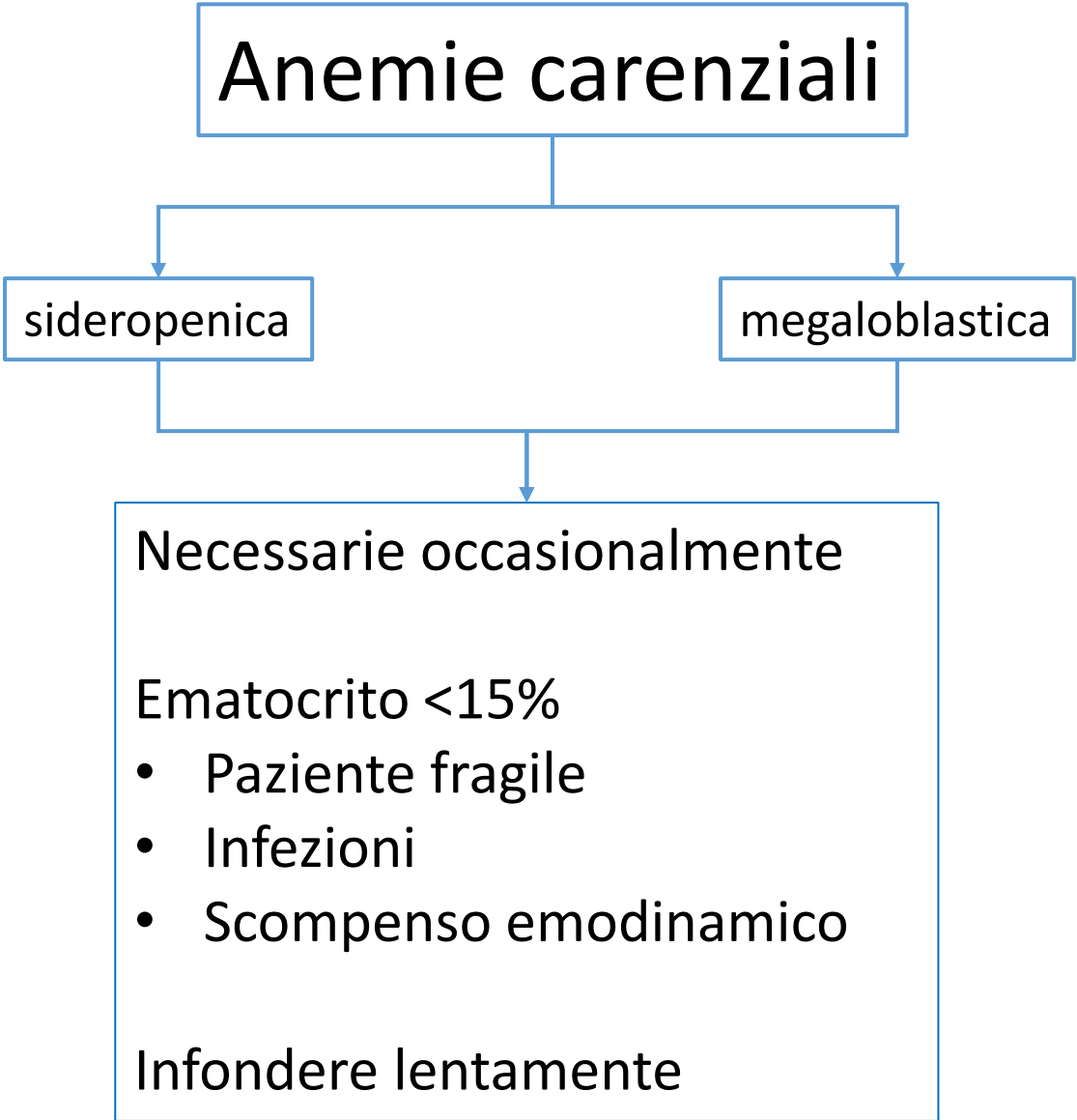
- I globuli rossi
- Il plasma fresco congelato
- Le piastrine
- Plasmaferesi terapeutica
- Plasmaderivati
- Albumina umana
- Immunoglobuline umane
- I concentrati di complesso protrombinico



- Leucemia acuta mieloide
- Mielodisplasie
- Mielofibrosi
- Le neoplasie linfoidi
- Le anemie



Anemie carenziali



```
graph TD; A[Anemie carenziali] --> B[sideropenica]; A --> C[megaloblastica]; B --> D["Necessarie occasionalmente<br/>Ematocrito <15%<br/>• Paziente fragile<br/>• Infezioni<br/>• Scompenso emodinamico<br/>Infondere lentamente"]; C --> D;
```

sideropenica

megaloblastica

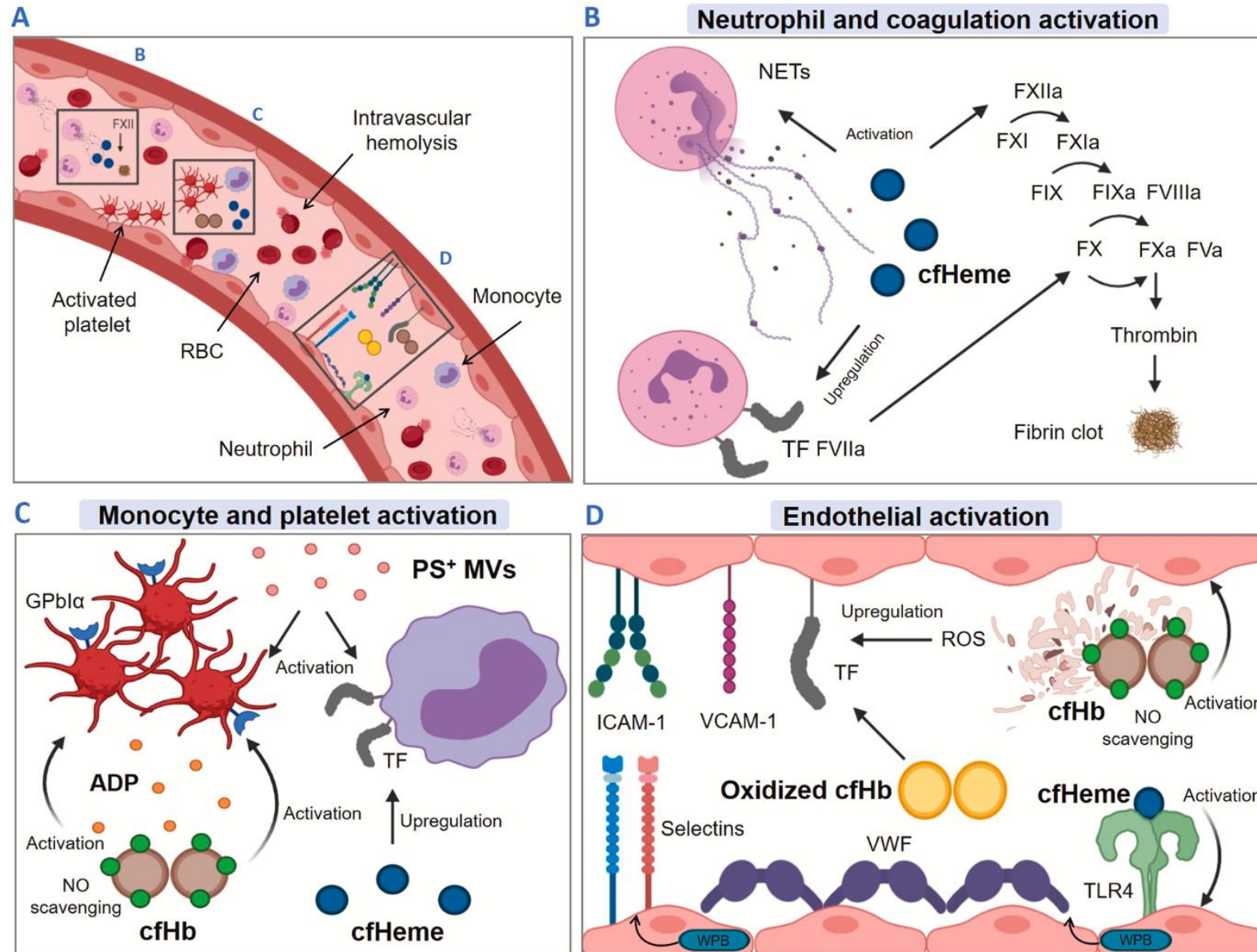
Necessarie occasionalmente

Ematocrito <15%

- Paziente fragile
- Infezioni
- Scompenso emodinamico

Infondere lentamente

Anemia immunoemolitica e attivazione della coagulazione



Anemie immunoemolitiche

```
graph TD; A[Anemie immunoemolitiche] --> B[Atc caldi]; A --> C[Atc freddi]; B --> D[Trasfusioni indicate o necessarie in caso di]; C --> D;
```

Atc caldi

Atc freddi

Trasfusioni indicate o necessarie in caso di

Rapida e severa emolisi ($HB < 7$ gr/dL) da valutare in rapporto a

- Paziente fragile
- Infezioni
- Scompenso emodinamico

- Infondere lentamente

- Monitorare per segni reazione emolitica trasfusionale

Un caso di anemia emolitica autoimmune moderata/severa

Donna di 73 anni

NOTE ANAMNESTICHE

19-1-2022: HB 10 – mcv 66 (microcitemia nota) –

30-1-2025 visita pneumologica per tosse insistente e febbre: infezione persistente vie aeree inferiori.
Terapia antibiotica a periodi da dicembre 2024

20-2-2025: GB 6,34 – N 3870 – HB 8.4 – mcv 74 – Pst 354 – ves 2 – PCR 0.47

29-3-2025: GB 6.570 – N 3700 – L 2190 – M 390 – HB 7.6 – mcv 72 – Pst 321

1-4-2025: GB 7.170 – N 5240 - HB 7.5 – reticolociti 5.73% - Pst 243 - crea 0.73 – bil tot 2,90 – diretta 0,53 – ldh 447 ast 312 – ferritina 118 – aptoglobina 2.2 – PCR 0.67 – COOMBS+ C3D

Un caso di anemia emolitica autoimmune moderata/severa

Donna di 73 anni

NOTE ANAMNESTICHE

19-1-2022: HB 10 – mcv 66 (microcitemia nota) –

30-1-2025 visita pneumologica per tosse insistente e febbre: infezione persistente vie aeree inferiori.
Terapia antibiotica a periodi da dicembre

20-2-2025: GB 6,34 – N 3870 – **HB 8.4** – mcv 74 – Pst 354 – ves 2 – PCR 0.47

29-3-2025: GB 6.570 – N 3700 – L 2190 – M 390 – **HB 7.6** – mcv 72 – Pst 321

1-4-2025: GB 7.170 – N 5240 - **HB 7.5** – reticolociti 5.73% - Pst 243 - crea 0.73 – **bil tot 2,90** – diretta 0,53 – **ldh 447** ast 312 –
ferritina 118 – **aptoglobina 2.2** – PCR 0.67 – **COOMBS+ C3D**

Lamenta lieve astenia, discrete condizioni. Moderata dispnea da sforzo Nessuna rilevante comorbidità.

Terapia: EBPM profilattica - Rituximab (in corso). Livelli HB stabili (monitoraggio emocromo) – NO TRASFUSIONI

Un caso di anemia emolitica autoimmune moderata/severa

Donna di 73 anni

NOTE ANAMNESTICHE

19-1-2022: HB 10 – mcv 66 (microcitemia nota) –

30-1-2025 visita pneumologica per tosse insistente e febbre: infezione persistente vie aeree inferiori.
Terapia antibiotica a periodi da dicembre

20-2-2025: GB 6,34 – N 3870 – **HB 8.4** – mcv 74 – Pst 354 – ves 2 – PCR 0.47

29-3-2025: GB 6.570 – N 3700 – L 2190 – M 390 – **HB 7.6** – mcv 72 – Pst 321

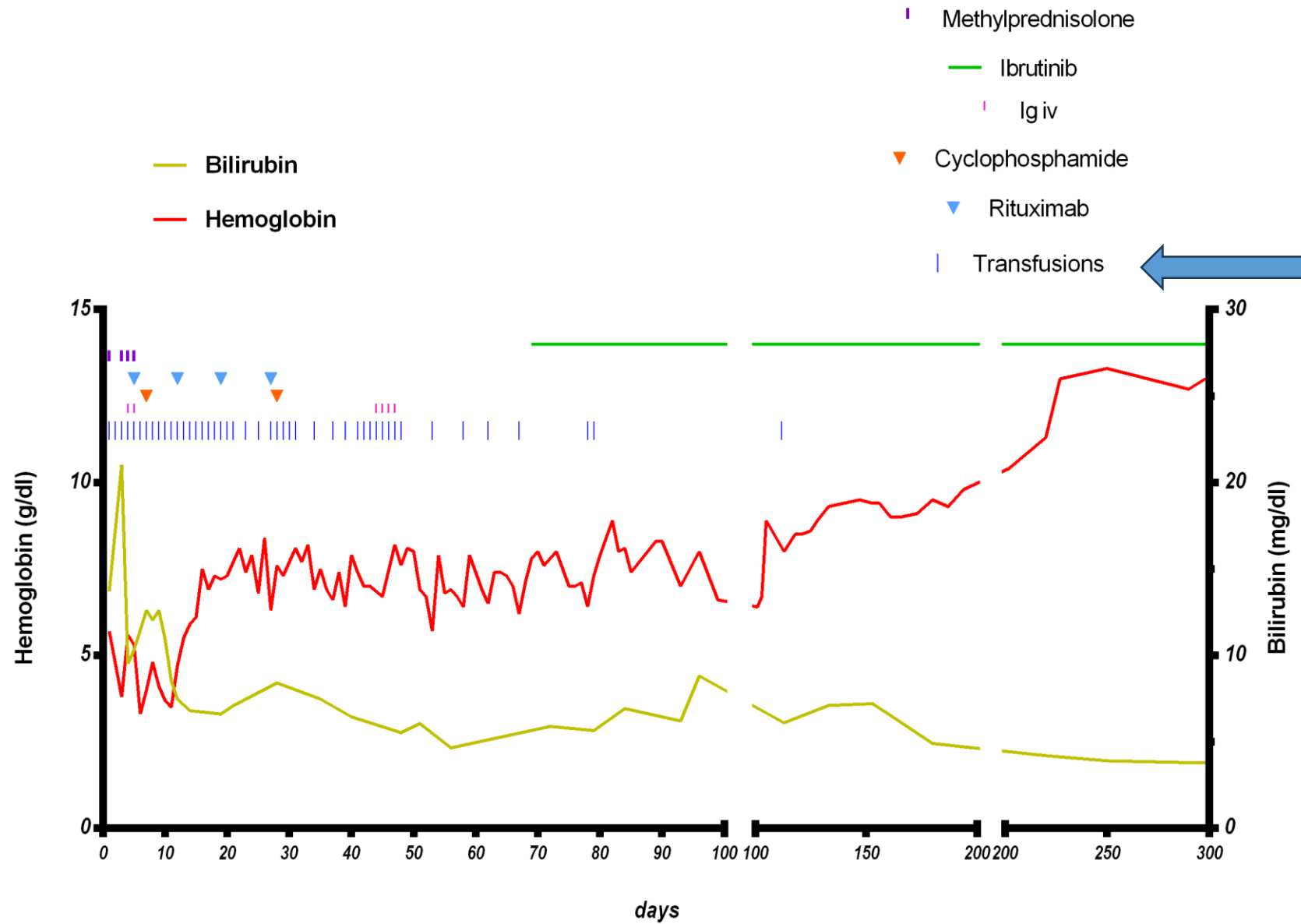
1-4-2025: GB 7.170 – N 5240 - **HB 7.5** – reticolociti 5.73% - Pst 243 - crea 0.73 – **bil tot 2,90** – diretta 0,53 – **ldh 447** ast 312 –
ferritina 118 – **aptoglobina 2.2** – PCR 0.67 – **COOMBS+ C3D**

Lamenta lieve astenia, discrete condizioni. Moderata dispnea da sforzo Nessuna rilevante comorbidità.

Terapia: EBPM profilattica - Rituximab (in corso). Livelli HB stabili (monitoraggio emocromo) – NO TRASFUSIONI

TC torace: TEP. EBPM dosaggio terapeutico

Un caso di leucemia linfatica cronica con severa anemia emolitica autoimmune



Cavazzini, F., Lista, E., Quaglia, F. M., Formigaro, L., Cavallari, M., Martinelli, S., ... Cuneo, A. (2016). Response to ibrutinib of refractory life-threatening autoimmune hemolytic anemia occurring in a relapsed chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion. *Leukemia & Lymphoma*, 57(11), 2685–2688. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1154955>

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE E DEI PLASMADERIVATI

- I globuli rossi
- Il plasma fresco congelato
- **Le piastrine**
- Plasmaferesi terapeutica
- Plasmaderivati
- Albumina umana
- Immunoglobuline umane
- I concentrati di complesso protrombinico

Appropriatezza trasfusionale nell'uso delle piastrine

- La decisione di trasfondere CP non si basa esclusivamente sul conteggio piastrinico.
- Indicazione assoluta deve essere considerata una **severa piastrinopenia** accompagnata da **emorragie clinicamente rilevanti**.

INDICAZIONI IN PROFILASSI:

- **Per malattie onco-ematologiche in condizioni stabili e senza complicanze emorragiche, il valore soglia raccomandato è 10.000 PLT/ μ L**

la trasfusione ad un livello soglia più elevato (**20.000 PLT/ μ L**) è indicata:

- Nei pz con segni di **emorragia in atto**
- Nei pz con fattori detrimental (febbre elevata, infezione, **sepsi**, ...)
- In corso di trattamento chemioterapico
- In presenza di anomalie della coagulazione
- In pz che devono essere sottoposti a procedure invasive.

N.B. nella Leucemia Acuta Promielocitica la soglia sale a 30.000 – 50.000/ μ L per rischio di CID

Appropriatezza trasfusionale nell'uso delle piastrine

INDICAZIONI INAPPROPRIATE:

- **PTT** e altre microangiopatie (SEU e Sindrome HELLP) salvo presenza di emorragia a rischio di vita del pz
- **Trombocitopenia da Eparina**
- **Trombocitopenia autoimmune**
- CID "cronica" in assenza di sanguinamento
- Profilassi durante circolazione extracorporea
- Profilassi durante la trasfusione massiva
- Porpora post-trasfusionale

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

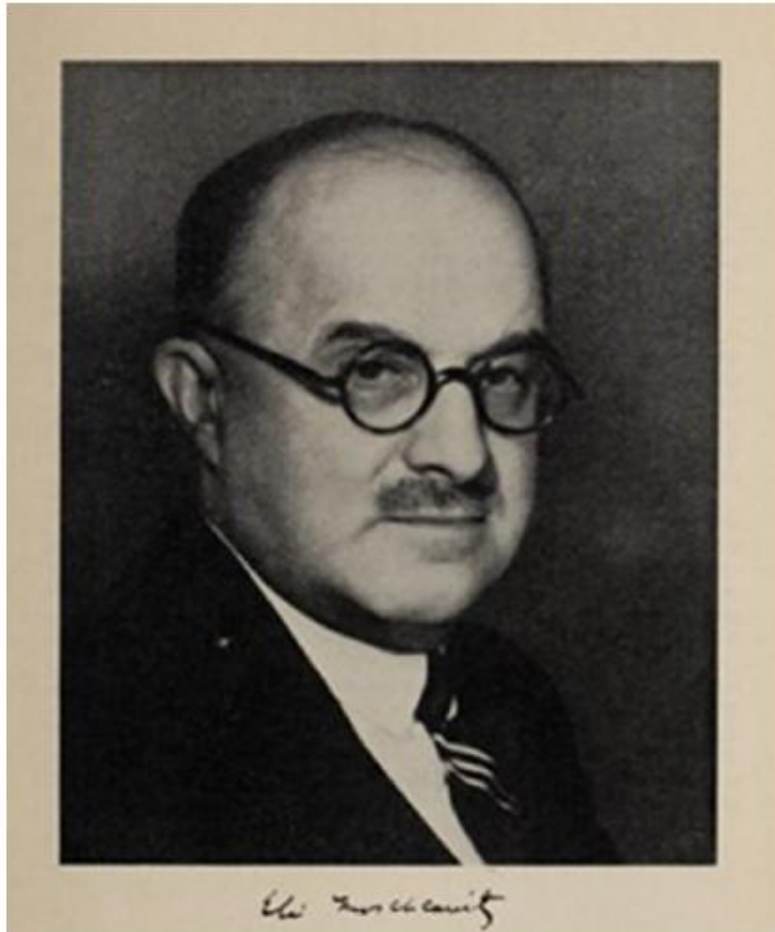
Recommendations for life-threatening bleeding

1. A combination of initial treatments, including IV corticosteroids and, usually, IVIg, should be used in emergency situations in which there is an urgent need to increase the platelet count within 24 hours (Grade C recommendation). **Platelet transfusions may be helpful and must not be postponed in cases of life-threatening bleeding, especially intracranial hemorrhage (ICH).**
2. In the case of life-threatening bleeding and the absence of a significant response to IVIg and platelet transfusion in a patient on corticosteroids, the use of a TPO-RA should be considered.
3. Additional options may include IV anti-D, vincristine or vinblastine, antifibrinolytics in combination with other initial therapies (Grade C recommendation), and, rarely emergency splenectomy.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE E DEI PLASMADERIVATI

- I globuli rossi
- Il plasma fresco congelato
- Le piastrine
- Plasmaferesi terapeutica
- Plasmaderivati
- Albumina umana
- Immunoglobuline umane
- I concentrati di complesso protrombinico

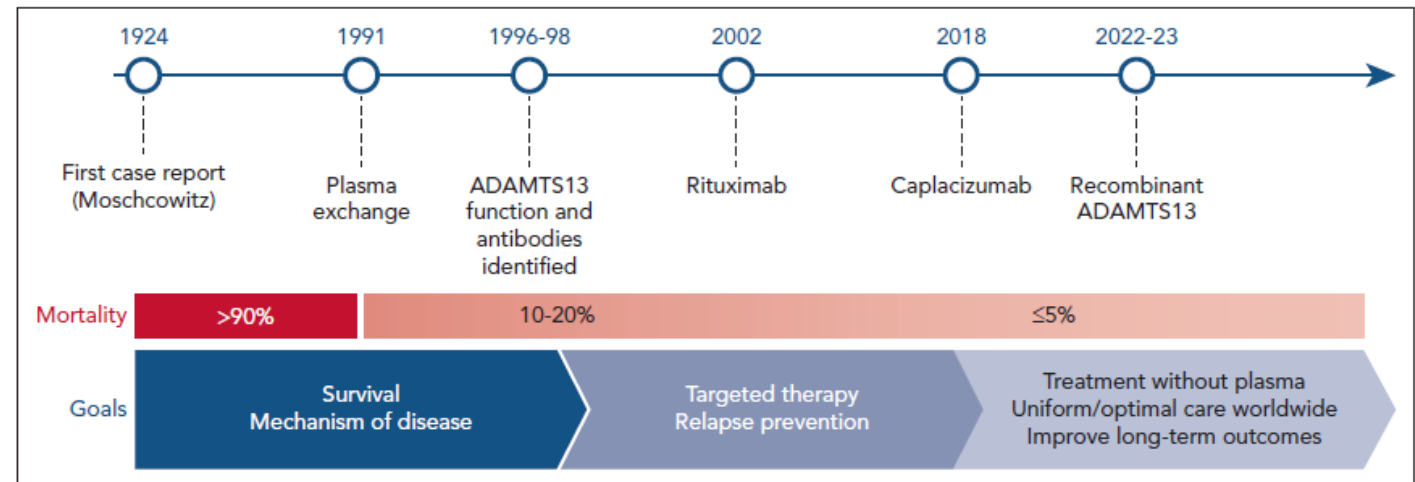
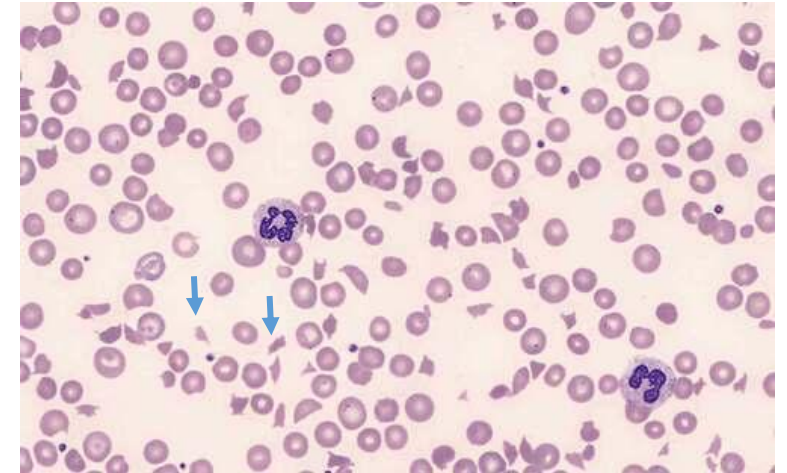
Thrombotic thrombocytopenic purpura Moschcowitz syndrome



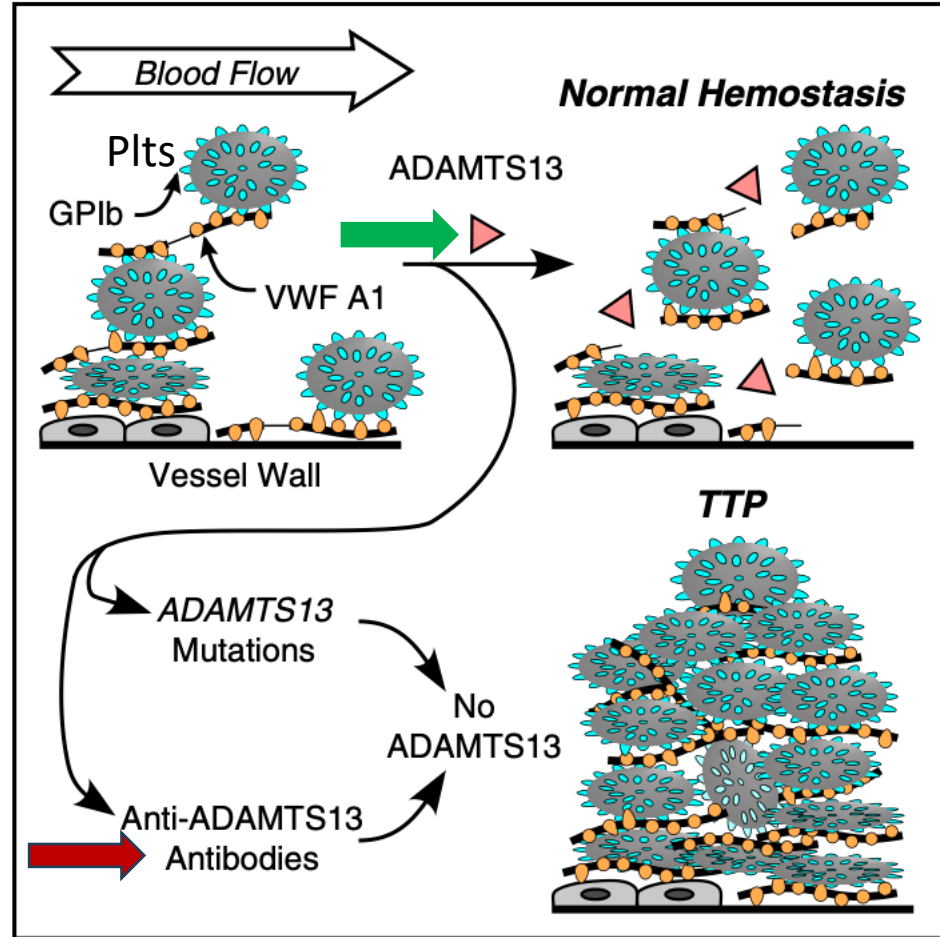
Eli Moschcowitz. Source: *Journal of The Mount Sinai Hospital*, volume 12, 1945 (<https://archive.org/details/journalofmountsi1219moun/page/n5/mode/2up>).
© 1945 The Mount Sinai Hospital. Licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

The “pentad of TTP”

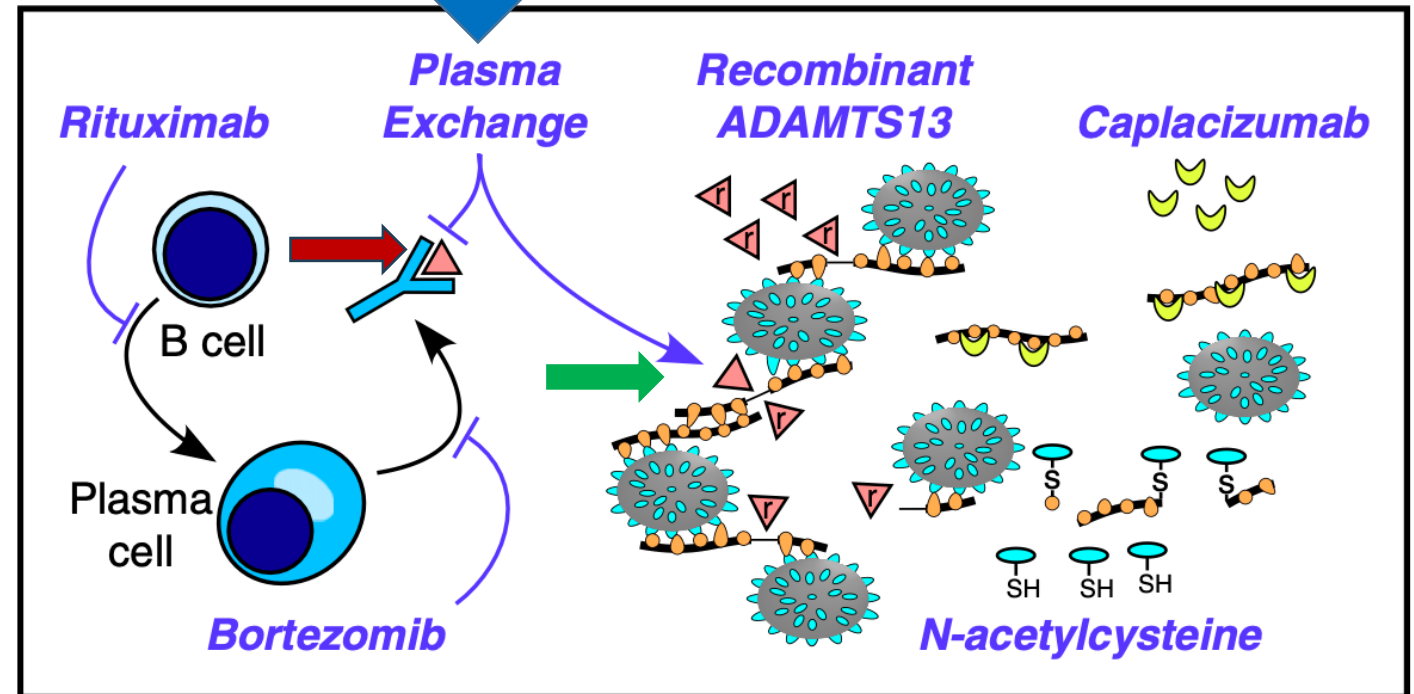
- thrombocytopenia,
- red cell fragmentation,
- neurologic injury
- renal injury
- fever



Patogenesi e terapia della porpora trombottica trombocitopenica - Sdr Moschcowitz



Procedura salvavita

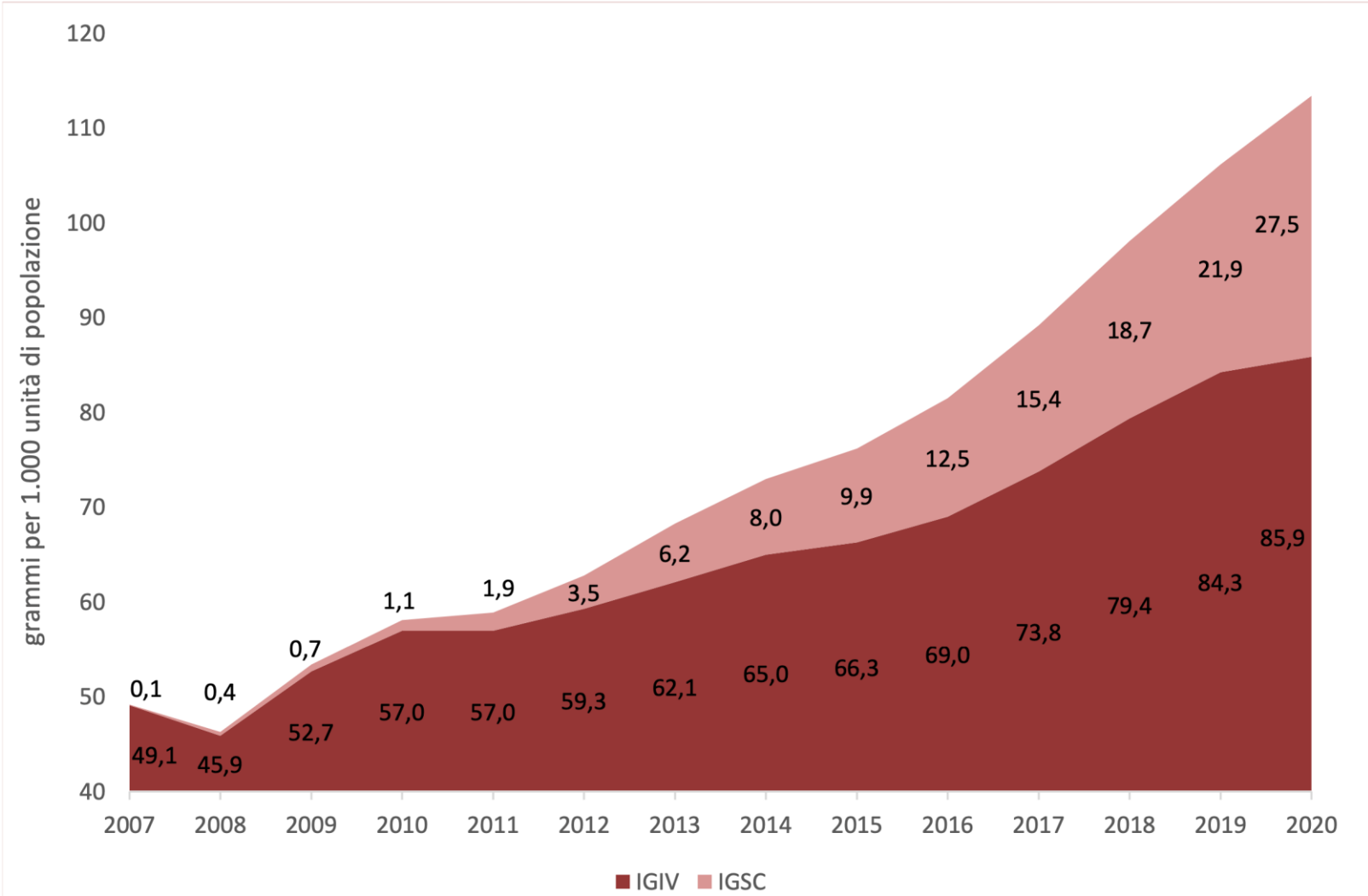


RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE E DEI PLASMADERIVATI

- I globuli rossi
- Il plasma fresco congelato
- Le piastrine
- Plasmaferesi terapeutica
- Plasmaderivati
- Albumina umana
- **Immunoglobuline umane**
- I concentrati di complesso protrombinico



Figura 1. Domanda totale di Immunoglobuline a uso endovenoso e a uso sottocutaneo/intramuscolare in Italia. Anni 2007 - 2020 (elaborazioni Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità su dati Ministero della Salute)



LEGENDA

	I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. Ridurre l'uso del 20-50%. • Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta. • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando: ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. • Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale.
	La carenza di IG è critica e prolungata. Ridurre l'uso di oltre il 50%. • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali: ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali. Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale.

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA
Trombocitopenia immune cronica	●● Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). ●● Prendere in considerazione terapie alternative (immunomodulatori, antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab) e in presenza di una delle seguenti condizioni: ○ conta piastrinica $<30 \times 10^9/L$ e vi è sanguinamento da moderato a severo; ○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica; ○ sanguinamento potenzialmente fatale. ●● Dosaggio: massimo 1g/kg/ x 1 dose.
Trombocitopenia immune durante la gravidanza	●● Fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi e in presenza di una delle seguenti condizioni: ○ conta piastrinica $<30 \times 10^9/L$ e/o sanguinamento da moderato a severo; ○ in preparazione al parto, per raggiungere una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ in caso di fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi; ○ sanguinamento potenzialmente fatale.

Le nuove frontiere dell'oncoematologia:

- **Terapie che utilizzano il sistema immunitario**

Prof. Antonio Cuneo, MD, PhD



Meccanismi d'azione degli anticorpi monoclonali tradizionali

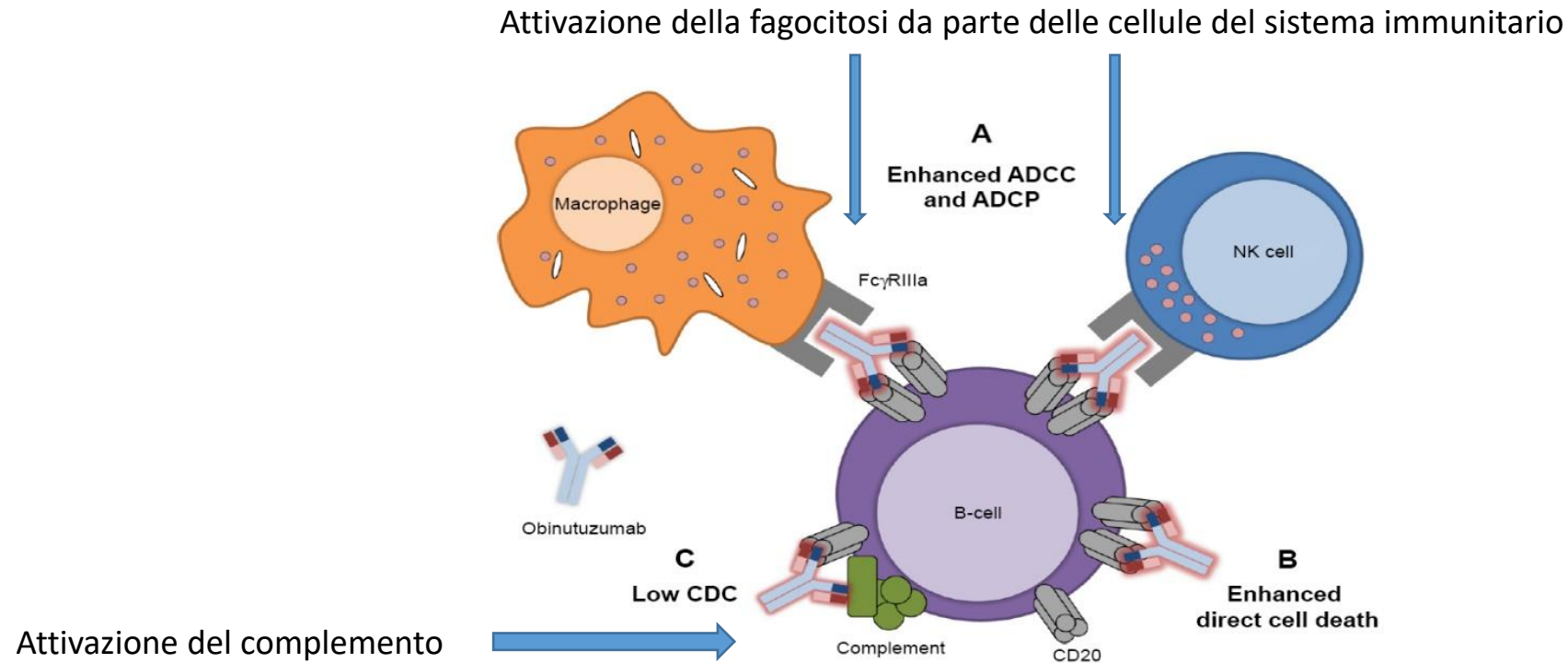


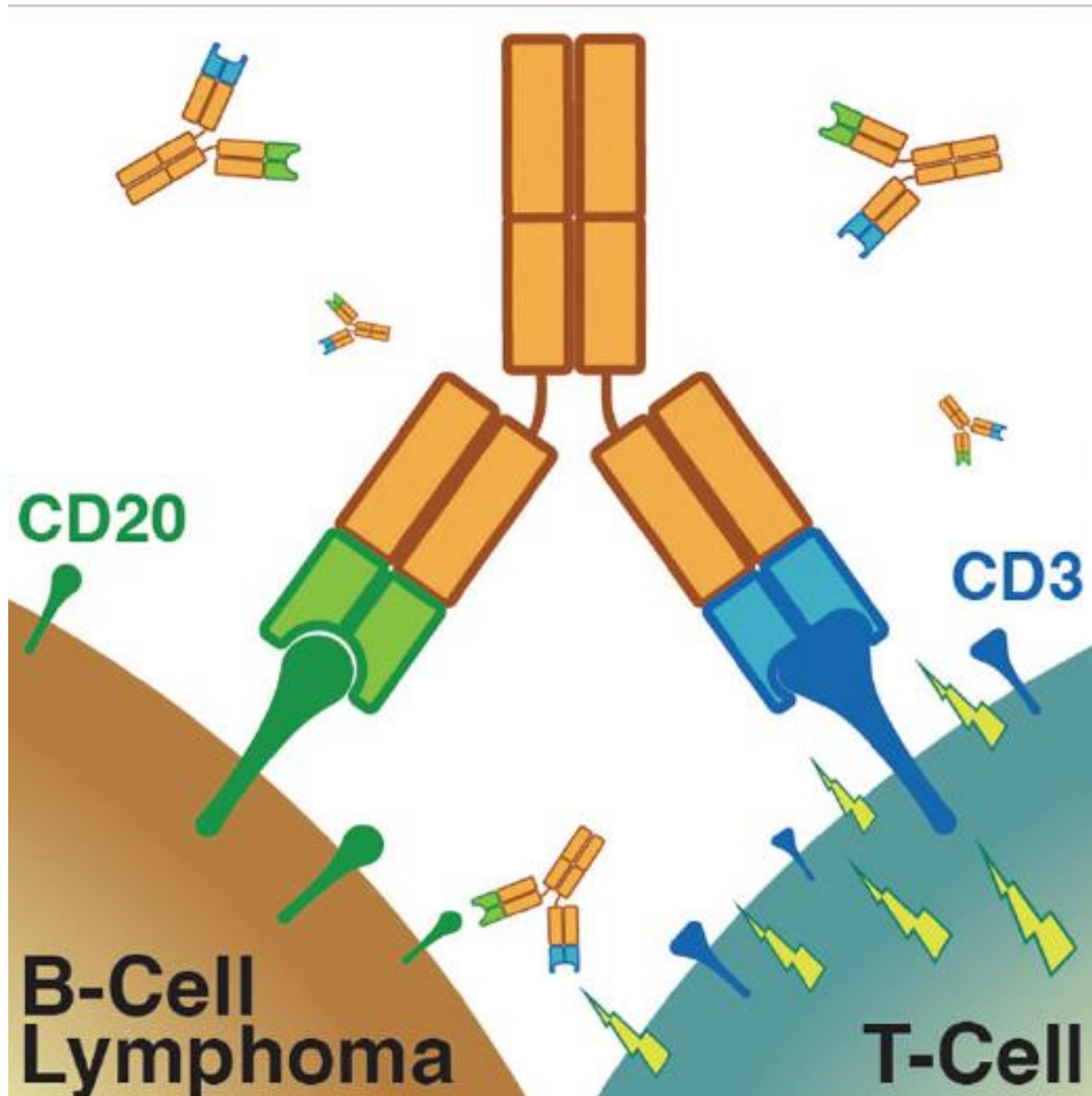
Figure 1 Mechanism of action of obinutuzumab.

Notes: (A) Modification of the glycan tree structure at the Fc fragment of obinutuzumab leads to an increased affinity to FcγRIII and thereby ADCC via NK cells as well as ADCP via macrophages is intensified. (B) Direct cell death is not dependent on immune effector cells and is mediated via induction of apoptotic pathways upon antibody binding as well as homotypic aggregation, ie, aggregation of malignant B-cells with subsequent nonapoptotic cell death without involvement of immune effector cells. (C) Obinutuzumab only induces weak CDC in comparison to type I antibodies such as rituximab and ofatumumab, mainly due to the lack of lipid raft formation upon antibody binding to CD20.

Abbreviations: ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis; CDC, complement-dependent cytotoxicity; NK, natural killer.

Drug Des Devel Ther. 2017 Jan 25;11:295-304. doi: 10.2147/DDDT.S104869. eCollection 2017.
Obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia: design, development and place in therapy.
Al-Sawaf O1, Fischer K1, Engelke A1, Pflug N1, Hallek M1, Goede V1.

Anticorpi monoclonali bispecifici



Leucemia acuta linfoblastica a B cellule

Mieloma dalla 4° linea in poi

Linfomi non hodgkin dalla 3° linea in poi

Criteria for immunoglobulin replacement therapy in myeloma-associated secondary antibody deficiency. Adapted from References 3 & 131.

Patient group	Criteria for IGRT consideration	IGRT Dose & Frequency
All patients with MM (irrespective of treatment history)	• Sustained hypogammaglobulinemia (non-paraprotein IgG <4 g/L) • Impaired vaccine response to polysaccharide antigens (e.g. 23-valent Pneumovax) • Significant bacterial infection burden despite <u>≥</u>3 months of antibiotic prophylaxis	0.2 to 0.4 g/kg every 3–4 weeks
Patients starting anti-BCMA BisAb treatment	• Non-paraprotein serum IgG <4 g/L • Consider IgRT at treatment inception	

Trends in various life expectancy measures of patients with chronic lymphocytic leukemia diagnosed in the Netherlands between 1989 and 2018

