

# IL SANGUE, I DONATORI, L'A.V.I.S.

## IL SANGUE TESSUTO ESSENZIALE PER LA VITA DELL'UOMO

Se si tentasse di immaginare una enorme ed incredibile città, abitata da 50-60 miliardi di persone, nessuna delle quali volesse lasciare la propria abitazione, ci si renderebbe solo vagamente conto di quanto complesso dovrebbe essere il servizio domiciliare di consegna e ritiro beni di ogni genere.

Ebbene ogni essere umano è costituito da un analogo numero di cellule ed *il sangue* è l'intermediario che le nutre, le fa respirare, le tiene pulite e le difende. Esso infatti *trasporta* alle cellule l'ossigeno, le



New York: 11.000.000 di abitanti

sostanze nutritive, principi vitaminici ed ormonali, *asporta* da esse le sostanze di rifiuto, cataboliti, prodottesi nell'organismo, le *difende* dall'aggressione di microrganismi estranei quando fagocita ed uccide i batteri con i globuli bianchi, neutralizza batteri e virus con gli anticorpi specifici prodotti dai linfociti, le mantiene in un pH ottimale mediante la sua funzione di *sistema tampone*; il sangue infine si autotutela da perdite accidentali con le piastrine ed i vari fattori della coagulazione che regolano il meccanismo dell'*emostasi*.

Il sangue, pompato dal *ventricolo sinistro*, entra nell'aorta e da qui si distribuisce per mezzo delle *arterie* a tutti gli organi del corpo, dove, passando attraverso vasi sempre più sottili, arriva al *letto capillare* che permette lo scambio sangue-interstizio-cellule e viceversa, i capillari, dove passa a stento un globulo rosso alla volta, confluiscono attraverso *vene* via via di calibro maggiore, fino alla vene cave, inferiore e superiore, che ritornano al cuore destro e, attraverso il battito del *ventricolo destro*, viene forzato attraverso i capillari polmonari, dove cede l'anidride carbonica e assume ossigeno per ricominciare il circolo.

Il sangue di passaggio dall'*intestino* e dal *fegato* viene caricato delle sostanze nutritive provenienti dall'alimentazione, mentre il fegato stesso ed i *reni* provvedono a ripulirlo di tutti i rifiuti che cedono le cellule, filtrando tutto il sangue circa 60 volte al giorno.

### La composizione del sangue

<sup>(1)</sup>Il sangue è composto da una porzione corpuscolata (*globuli del sangue*) e da una porzione liquida (*plasma*). La massa sanguigna totale rappresenta circa 1/13 del peso corporeo ed è quindi attorno ai 5-6 litri. La massa corpuscolata costituisce circa il 45% di tutto il volume e tale percentuale rappresenta il *valore ematocrito*.

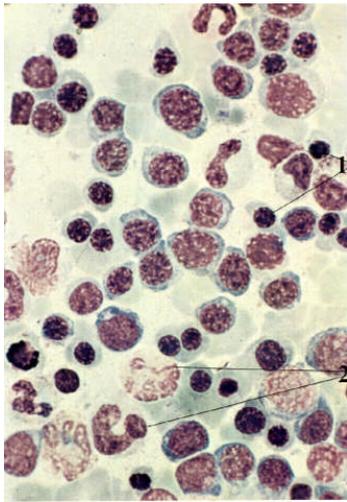
La **componente corpuscolata** del sangue consta normalmente di cellule di vario tipo: *globuli rossi* (o eritrociti o emazie); *globuli bianchi* (leucociti), tra cui figurano granulociti neutrofilii, eosinofili e basofili, linfociti e monociti; *piastrine* (o trombociti).

Il **plasma** comprende il *siero* ed il *fibrinogeno*: il primo è prevalentemente formato da acqua, proteine, elettroliti, proteine di diversa natura (albumina, globuline), ormoni, vitamine, metaboliti,

<sup>1</sup> Mauri C.: "Malattie del sangue e degli organi emopoietici". In Teodori U.: "Trattato di Patologia Medica", Società Editrice Universo, Roma, 1984, Vol. 3, pp. 1445-1697.

e cataboliti vari. Il plasma fuoriuscito dai vasi si rapprende in un coagulo, dovuto alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina.

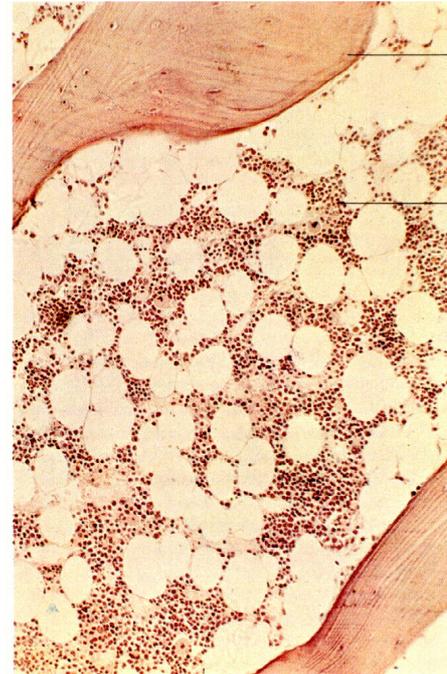
Le cellule ematiche originano negli *organi emopoietici*; il principale di questi è il *midollo osseo*, in cui si formano eritrociti, granulociti, piastrine e monociti, che provengono tutti da cellule staminali totipotenti, utilizzabili per il trapianto di midollo in particolari situazioni. I linfociti si riproducono nei *linfonodi*, nella *milza*, in formazioni linfatiche disseminate nei vari apparati, come tonsille palatine e linguali, adenoidi, placche intestinali, nonché, soprattutto nei bambini, nel *timo* e nel midollo osseo.



Midollo osseo umano. 1, eritroblasti; 2, granuloblasti

La produzione di cellule ematiche negli organi emopoietici e la loro immissione in circolo sono soggette ad una precisa regolazione, sicché la quota di cellule che va incontro a fisiologica distruzione alla periferia è di norma perfettamente bilanciata da una neoproduzione. Il

controllo della produzione di eritrociti avviene principalmente ad opera di una sostanza ormonale, l'*eritropoietina* (EPO o ESF, Erythropoietic Stimulating Factor), sintetizzata dal rene in base alla disponibilità di ossigeno trasportato al tessuto tramite l'emoglobina eritrocitaria. Da qui i benefici effetti del soggiorno in



Midollo osseo umano.

alta montagna.

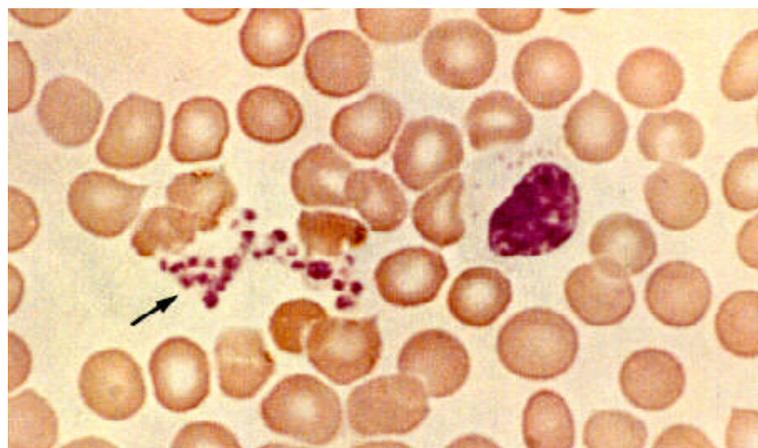
Altri fattori ormonali partecipano pure alla regolazione dell'eritropoiesi, quali il *testosterone* e gli *ormoni tiroidei*.

### **Globuli rossi**

Sugli strisci gli **eritrociti** appaiono come piccoli dischi biconcavi privi di nucleo. La particolare morfologia della cellula, unitamente alla viscosità del suo contenuto e alle caratteristiche della membrana conferiscono all'eritrocito spiccata *deformabilità*, tale da consentirgli il passaggio attraverso capillari di minimo calibro (3 $\mu$ m).

I **reticolociti** sono globuli rossi giovani, contenenti nel loro interno un reticolo blu di RNA residuo, che continua la sintesi proteica per alcuni giorni ancora.

Il nucleo dell'eritrocita viene espulso, proprio per renderlo piccolo e deformabile, appena è stato raggiunto il numero di mitosi (13-14) che porta alla maturazione e dopo il completamento della sintesi dell'*emoglobina*, che rappresenta il contenuto principale del globulo. L'emoglobina è



Striscio di sangue umano. Globuli rossi ed un linfocito. La freccia indica un raggruppamento di piastrine.

costituita da quattro catene proteiche, globina, di forma pressoché sferica, che avvolgono al loro interno quattro gruppi *eme*, ognuno con un atomo di *ferro*, in grado di legare ossigeno; aminoacidi idrofobi circondano l'eme impedendogli di venire a contatto con l'acqua, che lo ossiderebbe facendogli perdere la funzione di legare l'ossigeno.

Mentre l'eme è uguale per tutte le specie animali, le globine hanno una diversa sequenza di aminoacidi: l'emoglobina A è costituita da 2 catene  $\alpha$  e 2  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ); l'emoglobina A<sub>2</sub>, presente nell'adulto in proporzione inferiore al 3%, ha due catene  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ); l'emoglobina F (fetale), presente nell'adulto normale in tracce è  $\alpha_2\gamma_2$ ; l'emoglobina embrionale, infine, ha struttura del tutto particolare ed è nei primissimi tempi costituita dalla Gower<sup>I</sup>  $\epsilon_4$ , poi dalla Portland  $\zeta_2\epsilon_2$  o dalla Gower<sup>II</sup>,  $\alpha_2\epsilon_2$ . Esistono poi globine errate nella loro sequenza per sostituzione di uno o più aminoacidi.

La diversa sequenza degli aminoacidi conferisce ai vari tipi di emoglobina proprietà chimico fisiche peculiari per quanto riguarda la loro stabilità (possono precipitare, cristallizzare e quindi deformare e rompere i globuli rossi) e la capacità di liberare ossigeno nei tessuti: l'emoglobina più efficiente è quella A. Il morbo di Cooley o Talassemia maior è caratterizzato dall'incapacità di sintetizzare la catena  $\beta$  ( $\beta$ -talassemia), esistono poi innumerevoli altri errori genetici, come l' $\alpha$ -talassemia, l'anemia falciforme, ecc.

La complessa composizione chimica delle cellule costituenti l'eritrone richiede ovviamente la disponibilità di numerose sostanze, quali aminoacidi, minerali (ferro, rame, zinco, cobalto), vitamine (B12, B6, B2, C, folati, acido pantotenico, niacina).

La massa eritrocitaria totale circolante è di circa 2,5 litri, nell'uomo gli eritrociti sono da 4.500.000 a 5.800.000 per mm<sup>3</sup> e nella donna da 4.000.000 a 5.200.000 per mm<sup>3</sup>, la durata media di vita eritrocitaria è di soli 120 giorni, a causa del progressivo deterioramento delle residue attività metaboliche, non rinnovabili per l'assenza di nucleo ed indispensabili al mantenimento dell'integrità di membrana. Il globulo si gonfia e va incontro a distruzione (*emocateresi*) principalmente nella milza.

### Struttura antigene degli eritrociti. I gruppi sanguigni.

La membrana globulare è costituita da sostanze con proprietà antigene, cioè capace di stimolare la produzione di anticorpi; ne sono note circa 400, articolate in oltre 20 sistemi geneticamente determinati, i più importanti, ai fini trasfusionali, sono il sistema AB0, l'Rh ed il Kell.

**Sistema AB0.** Nel 1901 il medico viennese Karl Landsteiner scoprì che sulla superficie dei globuli rossi dell'uomo sono presenti delle sostanze chiamate agglutinogeni e che nel plasma ci sono degli anticorpi "naturali", cioè che esistono indipendentemente da ogni stimolazione antigenica conosciuta, chiamati isoagglutinine. Sulla base di queste scoperte il dottor Landsteiner distinse nella specie umana tre *gruppi sanguigni* che vennero chiamati A,B,0 (zero). Nel 1902 i professori Von Decastello e Sturli scoprirono il quarto gruppo, molto raro, AB.

Il sistema è geneticamente determinato da tre alleli principali, A, B, e 0; di A è nota oggi una serie di varianti, di cui A<sub>1</sub> (79%) e A<sub>2</sub> (20%) sono i più frequenti, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, A<sup>m</sup>, A<sub>x</sub>, A<sup>end</sup>, A<sup>el</sup> sono molto rari.

Ogni individuo eredita due geni, uno da ciascun genitore, con il cromosoma 9; il gene 0 è recessivo rispetto a tutti, A<sub>2</sub> è recessivo solo rispetto ad A<sub>1</sub>, quest'ultimo e B sono codominanti:

dal genitore 1	dal genitore 2	gruppo figlio	dal genitore 1	dal genitore 2	gruppo figlio
A <sub>1</sub>	0	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>
A <sub>2</sub>	0	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>
B	0	B	B	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B
0	0	0	0	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub>
A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	B	A <sub>1</sub> B
A <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B	A <sub>2</sub> B
B	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> B	B	B	B
0	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0	B	B

La distribuzione antropologica dei gruppi 0-A-B-AB non è uguale per tutte le popolazioni: il gruppo 0 sfiora il 95% fra le popolazioni del Centro e Sud America, il gruppo B, rarissimo in America, aumenta dall'Europa all'Asia, in Africa sono molto frequenti i gruppi B e 0, in Italia vi è questa ripartizione:

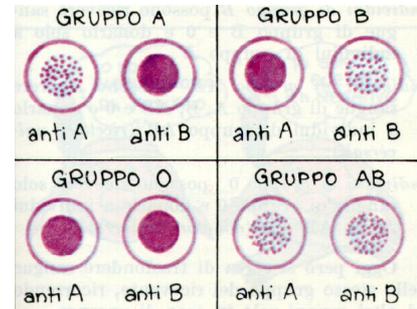
Assenti alla nascita, in tutti i soggetti si formano, nei primi anni di vita, degli anticorpi, isoagglutinine, selezionati in base allo schema genetico: il gruppo 0 possiede anticorpi anti A, anti B e anti A,B; il gruppo A possiede anticorpi anti B; il gruppo B anticorpi anti A; il gruppo AB non possiede anticorpi. 0 si comporta come gene amorfo, cioè non induce alcun antigene contro il quale

GRUPPI SANGUIGNI	0	A	B	AB
Italia Settentrionale	40%	44%	11%	5%
Italia Centrale	39%	45%	12%	4%
Italia Meridionale	41%	19%	28%	12%
Media sull'intero territorio	40%	36%	17%	7%

venga sviluppata una reazione anticorpale.

I soggetti di gruppo A possono ricevere globuli rossi dello stesso gruppo o del gruppo 0; quelli del gruppo B possono ricevere globuli rossi di gruppo B, o 0; i soggetti di gruppo AB possono ricevere globuli rossi del proprio gruppo, di gruppo A, B e 0, sono i *riceventi universali*. I soggetti di gruppo 0 possono ricevere soltanto sangue 0, mentre possono donarlo anche a tutti gli altri tre gruppi, sono i *donatori universali*.

La determinazione del gruppo sanguigno si effettua mettendo a contatto il sangue da esaminare con i sieri anti A ed anti B: quando l'anti A trova l'antigene A sulla parete dei globuli rossi determina "l'agglutinazione", cioè la formazione di piccoli aggregati di globuli che si separano dal plasma.



**Fattore Rh.** Nel 1940, durante la 2<sup>a</sup> guerra mondiale, i ricercatori Wiener e Landsteiner scoprirono che sieri ottenuti immunizzando conigli con eritrociti di *Macacus Rhesus* agglutinavano le emazie dell'85% degli uomini (Rh positivi o Rh<sup>+</sup>), mentre il restante 15% non subiva agglutinazione (Rh negativi o Rh<sup>-</sup>). Questo nuovo fattore era responsabile di incidenti trasfusionali, che si producevano in soggetti che avevano già subito più trasfusioni e plurigravide.

Secondo Fisher sullo stesso cromosoma esisterebbero tre loci estremamente vicini e pertanto con rari episodi di crossing over: primo locus = D o d; secondo locus = C o c; terzo locus = E o e; sono state poi identificate numerose, ma rare varianti antigeniche. Tutti i geni sono codominanti, e condizionano la presenza di antigeni sulle emazie, che possono essere evidenziati con l'uso di anti sieri specifici, tranne il d (identificato per esclusione di D), che è quindi ritenuto amorfo. Da un punto di vista clinico solo il D ha mostrato quella capacità antigenica spiccata che ha condizionato molti errori trasfusionali; per cui nelle sacche di sangue viene indicato fattore Rh (D) (pos/neg), e solo in caso di negatività viene fatta la ricerca di antigeni C ed E.

	Rh <sup>+</sup>	Rh <sup>-</sup>
<b>Gruppo 0</b>	79%	21%
<b>Gruppo A</b>	76%	24%
<b>Gruppo B</b>	89%	11%
<b>Gruppo AB</b>	97%	3%
<b>TOTALE</b>	<b>85%</b>	<b>15%</b>

**Sistema Kell.** È strutturato, analogamente al sistema Rh, in tre loci strettamente legati: K o k; Kp<sup>a</sup> o Kp<sup>b</sup>; Js<sup>a</sup> o Js<sup>b</sup>.

Genotipo	Fenotipo	Frequenza
kk	K <sup>-</sup> k <sup>+</sup>	91%
Kk	K <sup>+</sup> k <sup>+</sup>	8,8%
KK	K <sup>+</sup> k <sup>-</sup>	0,2%

Ad un livello più semplificato, considerando solo il primo antigene, i soggetti Kell negativi (kk) rappresentano il 91%, e

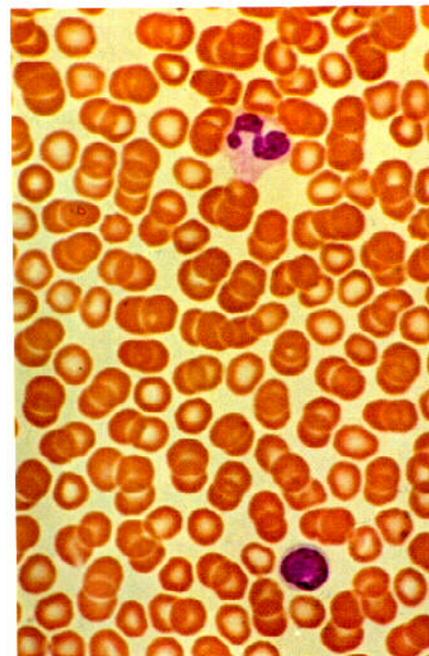
sviluppano facilmente anticorpi anti Kell; i rari soggetti omozigoti KK possono immunizzarsi contro l'antigene k (Cellano).

### Globuli bianchi

La *concentrazione leucocitaria totale*, comprendente tutti i globuli bianchi, è da 4.000 a 10.000 per mm<sup>3</sup>; solitamente viene indicata la distribuzione percentuale, la cosiddetta *formula leucocitaria*, in base alla quale si può risalire ai valori assoluti dei singoli tipi.

### Granulociti neutrofili

Rappresentano il 40-70% di tutti i globuli bianchi. Il loro nome deriva da caratteristici granuli che stipano il citoplasma, colorati in un tenue rosa dal M.G.G. (granuli neutrofili). Vengono interamente sostituiti 2-3 volte al giorno, pertanto la loro vita media non supera le 8-12 ore.



Striscio di sangue umano. In alto un granulocito neutrofilo, in basso un linfocito.

Una delle proprietà più importanti è la loro capacità di spostarsi, deformarsi, attraversare le pareti dei capillari e penetrare negli interstizi dei tessuti, sedi di lesioni o di infezione, rispondendo alla liberazione in queste zone di molteplici sostanze di origine batterica o leucocitaria.

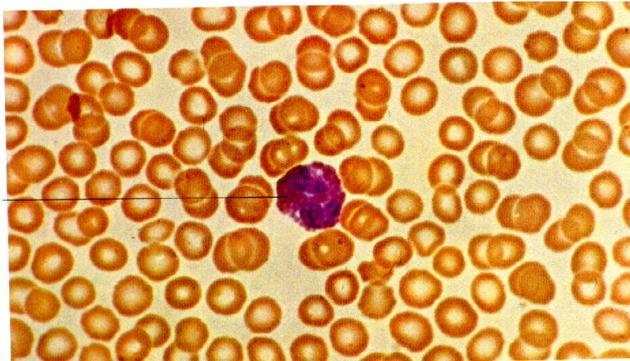
Il loro principale compito funzionale è la *fagocitosi di batteri* o di *piccole particelle* di tessuti morti o corpi estranei e di digerirli riversando su di essi gli enzimi ad *effetto microbicide* dei granuli. Il loro accumulo nei tessuti origina le raccolte di pus che si trovano nei foruncoli e negli ascessi.

La *neutrofilia* consiste in un aumento dei neutrofilici circolanti ed è tipica delle infezioni da batteri gram-positivi.

La *neutropenia* consiste in una riduzione dei neutrofilici circolanti, consegue ad una ridotta produzione di granulociti, ad esempio per uso di farmaci citostatici antitumorali.

### Granulociti eosinofili

Costituiscono l'1-4% di tutti i globuli bianchi, e nel loro citoplasma vi sono numerose grosse granulazioni che si colorano in un giallo rosato intenso con l'eosina. È una cellula essenzialmente midollare e tissutale, piuttosto che ematica, tanto che la massa circolante è solo 1/400 della massa totale degli eosinofili.



Striscio di sangue umano. Un granulocito eosinofilo.

Benché sia stata evidenziata un'attività fagocitante nei confronti di batteri, l'attività preponderante è la *fagocitosi* e l'*eliminazione* dei *complessi antigene-anticorpo*, in virtù di uno specifico recettore per quest'ultimo e la limitazione e modulazione degli effetti di numerosi mediatori dell'allergia, al fine di proteggere i tessuti (vasi, reni, fegato, ecc.) dai danni legati al deposito di complessi immuni ed attivazione del complemento (sistema che provoca lesioni delle membrane cellulari in prossimità dei complessi antigene-anticorpo, tendente

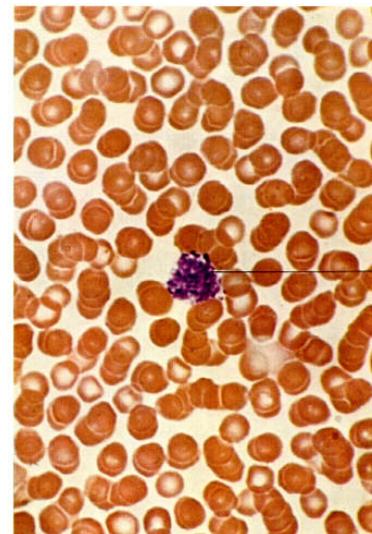
ad uccidere la cellula che ha scatenato la reazione dell'organismo, ma che potrebbe danneggiare anche cellule vicine. I granulociti eosinofili contribuiscono pertanto alla difesa dell'organismo nei confronti di agenti e sostanze estranee e soprattutto controllano localmente le reazioni di ipersensibilità.

*Eosinopenia* può essere causata da trattamenti a base di cortisonici e contraddistingue molte fasi acute di malattie infettive.

*Eosinofilia* è spesso secondaria a reazioni allergiche, a malattie autoimmuni, ad infestazioni elmintiche.

### Granulociti basofili

Costituiscono meno dell'1% di tutti i globuli bianchi, ed il loro citoplasma possiede grosse granulazioni colorate in violaceo cupo con il M.G.G. che contengono eparina, sicché questi granulociti sembra abbiano la funzione di ostacolare la coagulazione del sangue e la formazione di trombi nei focolai infiammatori, facilitando quindi sia l'arrivo delle altre cellule di difesa, sia il successivo riassorbimento di materiali necrotici. Le variazioni quantitative dei basociti hanno scarso rilievo.



Striscio di sangue umano.  
Granulocito basofilo.

### Monociti

Sono l'1-10% di tutti i globuli bianchi, al microscopio appaiono come grandi cellule con nucleo rotondeggiante. La loro emivita in circolo sembra essere, in condizioni normali, assai breve (meno di 10 ore) e l'abbandono del sangue circolante avviene a caso, non in rapporto ad un processo di senescenza.

La destinazione ultima dei monociti è rappresentata dai tessuti, dove sopravvivono per mesi ed assumono la forma e le funzioni di *macrofagi*. La loro funzione non è semplicemente la fagocitosi e la digestione di microrganismi e detriti cellulari, ma di *elaborare e presentare gli antigeni* degli elementi fagocitati e di indurre, mediante la *secrezione di numerosi mediatori chimici*, la risposta immunitaria da parte dei linfociti, diretta alla produzione di anticorpi.

### Linfociti

Le cellule linfoidi rappresentano il 20-45% di tutti i globuli bianchi, al microscopio appaiono come piccole cellule con un velo di citoplasma attorno ad un nucleo ovalare, e ad esse è affidato lo svolgersi dei processi immunologici dell'organismo secondo due modalità:

- 1) sintesi di *anticorpi* e loro secrezione in circolo (*immunità umorale*) da parte dei linfociti B, capaci di maturare in plasmacellule;
- 2) aggressione diretta ed inattivazione di cellule ed altri agenti estranei (*immunità cellulare*) da parte dei linfociti T.

Esistono numerose altre subpopolazioni linfatiche con compiti di *killer cellulari* (citolisi HLA-specifica, rigetti di trapianto) o di modulatori della risposta immunitaria di altri linfociti mediante induzione (L. helper) o soppressione (L. suppressor) delle reazioni; per quanto riguarda la durata della vita sono state evidenziate almeno due popolazioni, la prima con una vita relativamente breve (10-15 giorni), la seconda con una vita assai lunga, anche di diversi anni, capace di ricircolazione dal sangue ai linfonodi o alla milza e quindi di nuovo al sangue, alla quale sarebbe affidata la *memoria immunitaria*, cioè la capacità di produrre rapidamente anticorpi dopo una precedente infezione o vaccinazione.

### **Piastrine**

Sono dei frammenti di citoplasma di grandi cellule (megacariociti) prodotte nel midollo osseo. In numero di  $140-450 \times 10^9/L$ , si presentano come piccole formazioni citoplasmatiche rotonde od ovali (diametro 2-5  $\mu m$ ), senza nucleo e sopravvivono fino ad un massimo di 7 giorni. Esse hanno parte attiva nell'importante fenomeno dell'emostasi, cioè dell'arresto dell'emorragia, grazie alla loro adesività ai tessuti ed all'aggregabilità fra di loro, si comportano essenzialmente come dei cerotti che tamponano, almeno provvisoriamente, le rotture vascolari.

Subito dopo la loro adesione vengono liberate varie sostanze che provocano vasocostrizione, per ridurre il flusso ematico, innescano il processo della coagulazione del sangue e consolidano, rendendola irreversibile, l'aggregazione piastrinica stessa.

Quando il loro numero scende sotto  $50.000 \text{ mm}^3$ , diventa grave il pericolo di emorragie, anche per traumatismi lievi.

### **Il plasma**

È la parte liquida del sangue, costituita prevalentemente da acqua ed in continua fase di scambio con il liquido interstiziale che riempie gli spazi fra una cellula e l'altra e, attraverso i vasi linfatici, si riversa nuovamente nel sangue circolante. Il plasma quindi, direttamente o indirettamente arriva a contatto con tutte le cellule dell'organismo, ognuna delle quali vi riversa qualcosa: semplici sostanze di rifiuto, sostanze nutritive, piccole quote del contenuto citoplasmatico che sfuggono alla membrana cellulare, complesse sostanze proteiche, ormonali, anticorpali o di mediazione chimica sintetizzate appositamente dalla cellula.

Mediante gli esami effettuati sul plasma si può risalire al funzionamento di molti dei più importanti organi o accertare la presenza di malattie o monitorare gli effetti delle terapie.

Benché l'acqua rappresenti circa il 70% in peso del nostro organismo, non si trova libera nei vasi, nell'interstizio e nel citoplasma cellulare, ma è sempre legata, mediante deboli forze elettriche, a ioni minerali ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ) o alle cariche di proteine circolanti o intracellulari; paradossalmente le cellule non hanno sviluppato un meccanismo di controllo dell'acqua, ma regolano il loro contenuto idrico agendo direttamente sugli ioni: esistono delle vere "pompe" che espellono il  $\text{Na}^+$  ed il  $\text{Cl}^-$  con le molecole d'acqua ad essi legati mediante l'utilizzo di quantità rilevanti di energia (ATP).

Nel sangue circolante l'acqua, oltre che agli elettroliti, è legata alle proteine presenti ed in particolare all'albumina, le quali impediscono all'acqua di uscire da vasi a livello dei capillari, in quanto quasi impermeabili alle stesse, e contribuiscono a mantenere costante il volume del sangue.

Pertanto, in aggiunta a sali minerali (calcio, sodio, potassio, cloro, ferro, fosforo, rame, manganese, cobalto, zinco, ed altri in minima quantità), a sostanze nutritive (glucosio, aminoacidi, lipoproteine, acidi grassi, ecc.), a vitamine, ad ormoni, ad enzimi sfuggiti dalle cellule (transaminasi, amilasi, lipasi, fosfatasi, creatinfosfochinasi, ecc.), a sostanze cataboliche da eliminare (urea, creatinina, acido urico, ecc.), ai bicarbonati del sistema tampone, ed ai fattori dell'infiammazione, i principali componenti del plasma sono:

- 1) il fibrinogeno, gli altri 12 fattori della coagulazione, compresi il fattore VIII, antiemofilico A, ed il IX, antiemofilico B, e numerosi altri modulatori dei processi coagulativi come la prostaciclina ed il trombossano, i fattori antitrombinici I, II e III ed il plasminogeno;
- 2) l'albumina, essenziale per mantenere espanso il volume plasmatico;
- 3) le globuline e, fra queste, le immunoglobuline anticorpali (ed il sistema del complemento ad esse associato nei processi di difesa).

## **INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELLA TERAPIA CON IL SANGUE ED I SUOI COMPONENTI**

(<sup>2</sup>)La trasfusione di sangue è una pratica terapeutica largamente diffusa sia in medicina che in chirurgia. Il suo ruolo, fundamentalmente sostitutivo, è stato svolto per molti anni dal sangue “intero” che veniva infuso come tale ai pazienti. Oggi i costituenti del sangue vengono separati e si trasfonde al paziente solo l'elemento di cui necessita, in tal modo con una sola unità di sangue è possibile trattare più pazienti con diverse patologie, riducendo i costi globali ed evitando di sovraccaricare il paziente di componenti di cui non ha bisogno.

Il sangue e gli emocomponenti che si ottengono dalle donazioni vengono conservati presso le Strutture Trasfusionali a temperature e per una durata massima variabile da prodotto a prodotto. Temperature non idonee possono, infatti, alterare i diversi componenti: per questo motivo frigoemoteche e congelatori sono muniti di dispositivi di allarme acustico e visivo per il controllo della temperatura al loro interno (oltre al periodo massimo di conservazione il prodotto non offrirà più i vari requisiti funzionali attendibili e dovrà essere quindi eliminato).

<b>Condizione patologica</b>	<b>Preparato usato</b>
Anemia emorragica acuta con shock	> Sangue intero, plasma fresco congelato o normale
Shock senza emorragia	> Plasma normale, albumina umana, sostituti plasmatici
Shock da ustioni	> Plasma normale, albumina umana, sostituti plasmatici
Anemia in emodializzati	> Concentrato eritrocitario
Preparazione preoperatoria in anemici	> Concentrato eritrocitario
Circolazione extracorporea	> Sangue intero o Concentrato eritrocitario e plasma
Anemia iporigenerativa o carenziale	> Concentrato eritrocitario
Anemia emolitica congenita	> Concentrato eritrocitario
Anemia emolitica autoimmune	> Concentrato eritrocitario
Malattia emolitica del neonato	> Sangue intero, concentrato eritrocitario
Emoglobinuria parossistica notturna	> Eritrociti lavati
Piastrinopenia	> Concentrati piastrinici, sangue umano fresco
Emofilia	> Fattore VIII, Fattore IX estratti dal plasma o di ricombinazione

Le trasfusioni di sangue possono trasmettere malattie infettive, causare reazioni emolitiche, provocare reazioni febbrili ed allergiche è quindi

<b>Perdita di sangue</b>	<b>Cosa trasfondere</b>
sino al 20% del volume totale	→ solo sostanze macromolecolari
dal 20 al 40% del volume totale	→ concentrati eritrocitari
dal 40 al 60% del volume totale	→ concentrati eritrocitari e plasma
dal 60 all'80% del volume totale	→ sangue intero e concentrati piastrinici

opportuno evitare le trasfusioni inutili; anche in caso di emorragia può talvolta essere evitata la trasfusione

### **Sangue intero**

Il sangue intero può essere definito, in base al tempo di conservazione, come:

- sangue intero “fresco”, cioè raccolto da meno di 24 ore;
- sangue intero “conservato”.

<sup>2</sup> Cappi F.: “La trasfusione di sangue: terapia a rischio”. Caleidoscopio, MEDICAL SYSTEM S.P.A., Genova, 1991.

L'uso del sangue intero fresco è oggi poco giustificato. Il sangue intero e i concentrati di globuli rossi vengono conservati in appositi frigoriferi ad una temperatura compresa fra i +2°C ed i +6°C, per un massimo di 35/42 giorni a seconda della soluzione additiva presente nella sacca. Il sangue intero conservato ha la sua principale indicazione nei soggetti con emorragia in atto e con perdita di sangue superiore al 20% del volume totale.

### Concentrati eritrocitari

Si ottengono dal sangue intero separando il plasma in modo tale da ottenere un concentrato di emazie con un ematocrito di circa il 70%. Essi sono particolarmente indicati nelle anemie croniche di tipo emolitico o da insufficiente produzione.

I concentrati eritrocitari poveri o privi di leucociti, vengono preparati mediante la rimozione del "buffy coat", lo strato sopraeritrocitario formato da leucociti e piastrine. I metodi utilizzati sono centrifugazione, lavaggio automatico di concentrati eritrocitari oppure, oggi, impiego di filtri per microaggregati. Essi trovano utilizzazione nei soggetti con intolleranza al plasma, anemie emolitiche autoimmuni, emoglobinuria parossistica notturna o che presentino reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche o per prevenire l'immunizzazione anti-HLA, indotta dagli antigeni leucocitari e piastrinici quando sia prevedibile un lungo trattamento trasfusionale e nei candidati al trapianto d'organo.

I globuli rossi, previamente trattati con un crioprotettore (glicerolo) possono essere congelati a -80°C e conservati fino a 10 anni se può essere garantito il mantenimento corretto della temperatura inferiore a -65°C.

### Concentrati piastrinici

I concentrati piastrinici possono essere preparati o da unità di sangue di singolo donatore o con l'utilizzo di un separatore cellulare e possono essere conservati, a temperatura ambiente (+20/22°C), con particolari accorgimenti, per un periodo massimo di 5 giorni. Il concentrato contiene almeno  $4 \times 10^{11}$  piastrine. La trasfusione di piastrine ha permesso di ridurre notevolmente le complicazioni emorragiche in pazienti trombocitopenici.

### Concentrati leucocitari

La trasfusione di granulociti è in grado di ridurre la mortalità di pazienti neutropenici (pochi globuli bianchi neutrofili), affetti da sepsi gram-negative, che non rispondono adeguatamente alla terapia antibiotica. Per ottenere un effetto terapeutico sono necessari  $0,7-3 \times 10^{10}$  granulociti. Per ottenere un numero così elevato da singolo donatore è indispensabile l'utilizzo di un separatore cellulare (leucaferesi); i concentrati di globuli bianchi devono essere usati entro 12 ore dalla preparazione e conservati a temperatura ambiente.

### Plasma

Indicazioni plasma conservato	Indicazioni plasma congelato
- Ustioni estese - Polmone da shock - Shock ipovolemico - Plasmaexchange	- Documentati difetti coagulativi - Emorragie del prematuro - Circolazione extra corporea - Trasfusioni massive

Il plasma fresco è preparato da una unità di sangue in toto; può essere congelato a temperatura inferiore a -30°C entro 6 ore dal

prelievo, per più di un anno. È particolarmente indicato nei pazienti con turbe coagulative per il suo alto contenuto di tutti i fattori della coagulazione, stabili o labili.

### Crioprecipitato di fattore VIII

Il crioprecipitato, ottenuto scongelando a 4°C una unità di plasma fresco congelato, raccogliendo per centrifugazione le proteine precipitate. Può essere conservato a -20°C per circa un anno ed è particolarmente indicato nel trattamento emorragico dell'emofilia A nonché nella profilassi a breve termine in occasione di interventi chirurgici. È stato anche impiegato con successo nel morbo di Von Willebrand: esso infatti contiene il fattore Willebrand. Altre indicazioni sono: la carenza di fibrinogeno, di fattore XIII e la coagulazione intravasale disseminata (CID).

Indicazioni crioprecipitato	Contenuto del prodotto
- Emofilia A - Malattia di Von Willebrand - Stati infettivi gravi con carenza secondaria - Fibrinogenopenia	-Fibrinogeno -Fattore VIII -Fattore di Von Willebrand -Fattore XIII

### L'albumina

L'albumina, sintetizzata dal fegato, è una delle proteine plasmatiche, di peso molecolare notevolmente inferiore a quello delle globuline e del fibrinogeno, è costituita da 575 aminoacidi. Le proteine sono presenti nel plasma in ragione di 7,5 gr per 100 ml; di questi 4,5 gr sono rappresentati dall'albumina, 2,5 dalle globuline e 0,3-0,4 dal fibrinogeno.

È una molecola molto solubile con una carica elettrica nettamente negativa, ma che può legare sia anioni (molecole a carica negativa) che cationi (molecole a carica positiva) per cui trasporta praticamente tutti i metaboliti, gli aminoacidi, i farmaci, gli ormoni ed i prodotti di degradazione tossica.

Gli scambi tra liquido interstiziale e plasma sono governati da leggi fisiche e dipendono dalla differenza tra la pressione idrostatica nel sangue e la pressione osmotica (avidità di acqua) dei due liquidi. La pressione osmotica totale del plasma è di circa 7 atmosfere e, dato che la parete dei capillari è permeabile all'acqua ed agli elettroliti, la differenza di pressione osmotica è solo quella dovuta alle proteine e viene definita pressione "colloido-osmotica" corrispondente a 25 mm Hg, di cui per l'80% è attribuibile all'albumina.

Solo il 40% dell'albumina si trova normalmente nel plasma mentre il 60% si trova nei tessuti extraplasmatici: cute e muscoli in particolare.

Le indicazioni per la terapia con albumina sono suddivise in tre gruppi: assolute, relative.

Assolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Shock ipovolemico</li> <li>- Ustioni e dermatite esfoliativa</li> <li>- Fase acuta di perdita di proteine per via gastrointestinale</li> <li>- Sindrome nefrosica (riacutizzazione con ipovolemia)</li> <li>- Circolazione extracorporea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cirrosi epatica ascitogena</li> <li>- perdita cronica di proteine da sprue (morbo celiaco)</li> <li>- ipoalbuminemia dopo radioterapia all'addome</li> <li>- ipoalbuminemia dopo interventi chirurgici</li> </ul>

Nei casi di grave emorragia, l'organismo richiama liquidi dall'intestino e dall'interstizio cellulare verso la massa circolante, ma non riesce a ripristinare la primitiva concentrazione proteica con alterazioni dello scambio a livello capillare degli organi vitali e *shock ipovolemico*. In tali condizioni la somministrazione di albumina, sola o associata a sangue in toto, accelera la normalizzazione della situazione che si è instaurata.

Nello *shock traumatico* nel quale, oltre alle perdite di sangue ed alle perdite endogene di proteine plasmatiche, si ha anche una stasi capillare ed un addensarsi delle emazie all'interno dei vasi, l'albumina agisce contro l'aggregazione delle emazie, favorendo la ripresa della circolazione.

Nelle *ustioni gravi*, con la perdita di siero dalla cute, si verifica la diminuzione del volume plasmatico, l'aumento della viscosità del sangue ed un peggioramento della circolazione capillare con conseguente ipossia: oltre alla somministrazione di grossi volumi di soluzioni colloidali, verranno usati plasma ed albumina in adeguati quantitativi al fine di ristabilire una concentrazione di quest'ultima a livelli fisiologici

## I fattori della coagulazione

Sono proteine la cui sequenza di aminoacidi è alterata, con compromissione totale o parziale dell'attività; tali alterazioni sono su base ereditaria e quella più comune riguarda il fattore VIII, causa dell'emofilia A; molto più raramente è interessato il fattore IX (emofilia B); esistono poi situazioni acquisite di deficit combinati di più fattori, la cui sintesi è vitamina K dipendente (malattie epatiche o carenze di vitamina). La carenza di questi fattori (protrombina, e fattori VII, IX e X) si manifesta molto frequentemente nei pazienti con malattie epatiche o negli stati carenziali di vitamina K. La correzione di deficit coagulativi può essere ottenuta utilizzando sia plasma liquido di pronto impiego, che plasma fresco congelato oppure crioprecipitato ad alta concentrazione di fattori.

Oggi è sempre più disponibile fattore VIII, ottenuto mediante ricombinazione genetica, che al di là dei costi e pur avendo effetti collaterali suoi propri, è esente dai rischi tipici delle trasfusioni di emoderivati.

## I RISCHI DELL'USO DEL SANGUE INTERO E DEI SUOI COMPONENTI

### Rischi della trasfusione omologa

(<sup>2</sup>)La trasfusione di sangue intero o di uno qualsiasi dei suoi componenti può comportare un rischio per il ricevente, legato alla comparsa di reazioni non desiderate sia immediate che tardive.

Reazioni immediate	Trasmissione di malattie	Alloimmunizzazioni
<ul style="list-style-type: none"> <li>- emolitiche</li> <li>- febbrili non emolitiche</li> <li>- da contaminazione batterica</li> <li>- allergiche</li> <li>- da sovraccarico circolatorio</li> <li>- da squilibrio acido-base</li> <li>- da intossicazione da citrato</li> <li>- da intossicazione da potassio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-epatite</li> <li>-AIDS</li> <li>-malaria</li> <li>-lue</li> <li>-infezioni da citomegalovirus</li> <li>-altre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-eritrocitarie</li> <li>-leucocitarie</li> <li>-piastriniche</li> <li>-proteiche</li> <li>-GVHS</li> </ul>
	Reazioni tardive	Rischio di errori di assegnazione
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-malattie emolitiche</li> <li>-emosiderosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-nei Servizi Trasfusionali</li> <li>-nei Reparti di degenza e terapia</li> </ul>

Le *reazioni trasfusionali emolitiche* sono quelle certamente più gravi perché possono mettere in pericolo la vita del ricevente, le *reazioni febbrili ed allergiche* sono quelle più frequenti e generalmente si manifestano già durante la trasfusione, senza peraltro richiederne l'interruzione.

La maggior parte degli *incidenti fatali* associati alle trasfusioni è causata da *errori di identificazione* o di *trascrizione*. La prevenzione richiede che si ponga la massima attenzione nelle procedure di riconoscimento del paziente da trasfondere sia nei Servizi Trasfusionali, sia nei reparti di degenza.

Le *reazioni febbrili non emolitiche* sono provocate da anticorpi diretti verso gli antigeni leucocitari, prodotti in seguito a ripetute stimolazioni immunologiche (politrasfusi di concentrati ematici non filtrati o di concentrati piastrinici), e non sono distinguibili dalle fasi precoci dell'emolisi acuta.

La più frequente espressione di *reazione allergica* è l'orticaria che si manifesta con prurito e comparsa di pomfi; rari sono l'asma bronchiale o gli edemi al viso di Quinck.

Eventuale sintomatologia acuta a livello polmonare può essere causata o da *reazioni anafilattiche* verso le immunoglobuline oppure, soprattutto in caso di *trasfusione massiva*, da *embolizzazione del microcircolo polmonare* da parte di aggregati leuco-piastrino-fibrinici.

La *contaminazione batterica*, oggi assai rara, del sangue trasfuso determina febbre elevata e stato di shock che può risultare fatale.

Un *sovraccarico circolatorio* è dovuto ad una trasfusione massiva o a trasfusioni ripetute per correggere di uno stato anemico grave di lunga durata (talassemia). I sintomi sono riferibili all'edema polmonare da scompenso congestizio per alterata funzionalità cardiaca. Sarebbe opportuno, specie in soggetti che non hanno sofferto di episodi emorragici acuti recenti, limitare la trasfusione di sangue a non più di due unità di concentrati eritrocitari nell'arco di 24 ore.

Poiché il sangue conservato è troppo acido ( $\text{pH} < 7$ ) e contiene un eccesso di *potassio*, che si accompagna a diminuzione del calcio ionizzato ed a massiccio aumento dell'*acido citrico*, contenuto nella soluzione anticoagulante, la *trasfusione massiva* può mettere in difficoltà la funzionalità epatica e renale. Considerando poi la temperatura di conservazione ( $4^{\circ}\text{C}$ ) si può verificare *ipotermia* nel ricevente per lo più durante interventi chirurgici d'urgenza e durante l'exanguinotrasfusione (sostituzione totale de sangue) neonatale.

Le ripetute trasfusioni eseguite sempre nella stessa vena possono determinare una trombosi, seguita da *tromboflebite*, per l'azione traumatica dell'ago sulla parete della vena stessa e del liquido infuso.

Nonostante lo screening dei donatori di sangue, la comparsa di *epatite A, B, C, citomegalica (CMV) e di Epstein-Barr (EBV)*, o di altre infezioni, fra le quali quella temutissima da *HIV*, come complicanza tardiva della somministrazione di emocomponenti, è una evenienza che si manifesta ancora, in piccola percentuale.

Il *sovraccarico di ferro* è una complicanza ritardata, ma inevitabile della terapia trasfusionale protratta. Ogni unità di globuli rossi contiene infatti circa 250 mg di ferro, a fronte di un'escrezione giornaliera di 1-2 mg. Si comprende così, facilmente, come nei malati politrasfusi si possa giungere a gradi imponenti di "siderosi" tessutale che interessa quasi tutti gli organi, in particolare fegato e milza. L'accumulo di ferro viene contrastato mediante somministrazione continua di desferossamina associata a Vitamina C, che aumenta l'eliminazione del ferro urinario.

Le *reazioni emolitiche ritardate* non sono generalmente prevedibili e sono clinicamente poco evidenti manifestandosi spesso solo con diminuzione dei livelli di emoglobina.

## L'autotrasfusione

I casi di trasmissione di malattie con la trasfusione hanno imposto la massima cautela sull'uso del sangue ed emocomponenti ed incentivato la pratica dell'autotrasfusione, quando possibile. Questa tecnica consiste nel ricevere il proprio sangue precedentemente donato o recuperato dal chirurgo, con l'aiuto di una speciale macchina.

La pratica certamente più conosciuta è il *predeposito* che consiste nel prelievo anticipato di una o più unità di sangue, prima di interventi chirurgici per i quali sia prevedibile il fabbisogno di. I vantaggi sono:

- nessun rischio di alloimmunizzazione verso antigeni cellulari o plasma-proteici
- nessun rischio di trasmissione di malattie infettive,
- nessuna reazione trasfusionale,
- precoca stimolazione dell'eritropoiesi nel midollo osseo,
- disponibilità di sangue per i pazienti quando non è reperibile, in emoteca, sangue compatibile.

L'*emodiluzione isovolemica preoperatoria* viene attuata mediante sottrazione di quantità prestabilite di sangue (predeposito) e contemporaneo reintegro con soluzioni colloidali o cristalloidi immediatamente prima dell'intervento, sfruttando il fatto che la modesta anemizzazione viene compensata da un incremento del flusso ematico a livello di microcircolo consentito dalla diminuzione della viscosità del sangue e dalla tachicardia riflessa.

Il *recupero perioperatorio* ed immediata trasfusione del sangue perso durante un intervento o un trauma, è indicato negli interventi che comportano considerevoli perdite di sangue senza rischi di contaminazione.

I limiti della metodica autotrasfusionale sono nella necessità di buone condizioni generali prima degli interventi e nel rischio di contaminazione del sangue in recupero perioperatorio, di gran lunga superiore al rischio di trasmissione di malattie con trasfusioni omologhe. La constatazione che solo una piccola percentuale di tutti gli ipotetici aveva poi realmente necessità di sangue e che la ripresa post-chirurgica è comunque assai più rapida negli emotrasfusi rispetto agli autotrasfusi, ha attualmente suggerito una forte contrazione della pratica autotrasfusionale.

## Il sangue artificiale

La ricerca è impegnata già dagli anni Cinquanta nello studio di modelli di sangue artificiale, ma i tentativi continuano a essere caratterizzati da scarso successo. Sono presenti sul mercato, o stanno per esservi introdotti, alcuni composti in grado di adempiere solo ad alcune funzioni del sangue naturale.

Questo perché un sostituto del sangue deve essere in grado di soddisfare contemporaneamente alcuni requisiti fondamentali. Deve essere privo di tossicità, sterile e facilmente trasportabile, non deve scatenare una risposta immunitaria, e deve essere in grado di sostituire tutti i tipi di sangue. Tale sostanza deve anche rimanere in circolo fino a quando l'organismo abbia ripristinato il proprio sangue e successivamente poter essere eliminata senza causare alcun effetto collaterale. Inoltre, la conservazione del sangue artificiale è molto difficile e dispendiosa, in quanto va mantenuto alla temperatura di 4 gradi Celsius e, ciò nonostante, conserva le sue caratteristiche al massimo per 42 giorni.

A causa del volume di sostanza che dovrebbe essere somministrata a ciascun paziente, i ricercatori devono inoltre considerare i problemi di sicurezza legati al dosaggio; la maggior parte dei farmaci è infatti somministrata in milligrammi, mentre i sostituti del sangue a base di emoglobina verrebbero forniti in dosaggi variabili da 50 a 100 grammi. Ciò è dovuto al fatto che i sostituti ematici sono anche utilizzati per ripristinare il volume di sangue circolante, oltre che per la loro proprietà di trasportare ossigeno.

Inoltre, non sono noti gli effetti a lungo termine di tali composti. Quelli in sperimentazione hanno mostrato tossicità nel breve periodo, causando ipertensione, blocco renale, tachicardia e dolori gastrointestinali. Poiché la maggior parte dei sostituti ematici verrebbe somministrata in situazioni di emergenza, sarà necessario dimostrare che i benefici immediati superino i rischi a lungo termine e quelli legati a un uso prolungato.

Ciascun tipo di sostituto del sangue presenta anche difficoltà intrinseche. I composti a base di perfluorocarburi possono provocare problemi di ritenzione e di tossicità, con un breve tempo di permanenza in circolo e con i rischi associati a un eccessivo rilascio di ossigeno. I derivati da sangue umano hanno l'inconveniente del reperimento del materiale di partenza.

L'emoglobina ricombinante ottenuta con metodi di ingegneria genetica dovrà essere prodotta in quantitativi enormi per soddisfare solamente il 10% del fabbisogno degli Stati Uniti; tale produzione richiede strutture grandi e costose. Infine, i sostituti di derivazione bovina comportano il rischio di trasmettere encefalopatia spongiforme e forse anche altre malattie.

Leggermente diverso è il problema di derivati del plasma. Infatti oggi l'ingegneria genetica consente di ottenere alcuni fattori della coagulazione di origine sintetica. In particolare sono stati ottenuti il Fattore VIII, il fattore di von Willebrand, il Fattore IX e il Fattore VII attivato. A fronte di un teorico vantaggio, in termini di riduzione dei possibili rischi di origine infettivologica, si contrappongono alcune difficoltà, quali l'elevato costo, la disponibilità limitata e, a quanto riportato in alcuni studi, una aumentata incidenza di inibitori del Fattore VIII superiore rispetto a quella rilevata nei pazienti trattati con plasmaderivati.

AVIS ritiene quindi che sia prematuro parlare di fabbriche del sangue, anche per quanto concerne le cellule staminali. Gli studi che aprono la strada a numerose prospettive terapeutiche, sono solo agli inizi e prima che tutto questo si concretizzi passeranno ancora parecchi anni. La principale preoccupazione di AVIS è che l'eccessiva enfasi con la quale vengono divulgate queste notizie, tenda a disincentivare i numerosi donatori a svolgere la loro fondamentale opera di volontariato che permette di salvare ogni anno tante vite umane.

## Le cellule staminali

Le cellule staminali emopoietiche sono in grado di dare origine alle cellule mature del sangue: globuli bianchi (o leucociti), globuli rossi (o eritrociti) e piastrine.

In altre parole le cellule staminali rappresentano le cellule progenitrici di tutti questi elementi che maturano e proliferano nel midollo osseo e confluiscono nel sangue periferico quando sono in grado di svolgere completamente la loro funzione. Le cellule staminali possiedono particolari proteine sulla loro membrana che le rendono riconoscibili; una di queste proteine è l'antigene CD 34. Con sistemi immunologici, che sfruttano la capacità di alcuni anticorpi di riconoscere l'antigene CD 34, è possibile isolare e concentrare le cellule staminali. Esistono ormoni e "fattori di crescita" che sono in grado di indirizzare una cellula staminale verso uno specifico prodotto finito: per esempio l'eritropoietina stimola fortemente la differenziazione verso la formazione dei globuli rossi.

Tale fenomeno è ben riproducibile in laboratorio: cellule progenitrici incubate con una miscela di fattori di crescita ed eritropoietina in breve tempo acquisiscono la capacità di sintetizzare emoglobina, la principale proteina di trasporto dell'ossigeno, e quando questo accade, i gruppi di cellule assumono una colorazione rossastra.

Una sfida per il futuro è ottenere in larga scala il maggior numero possibile di eritrociti attraverso procedimenti "di espansione" delle cellule staminali fino al raggiungimento di un prodotto utile al fine della trasfusione.