

# Medicina trasfusionale felina

In medicina felina la trasfusione ematica è impiegata principalmente nel trattamento dei pazienti anemici. Poiché i gatti possiedono anticorpi preformati nei confronti degli eritrociti di differente gruppo sanguigno, prima di ogni trasfusione è necessario stabilire l'emocompatibilità tra donatore e ricevente, tramite la determinazione del gruppo sanguigno. La trasfusione deve avvenire solo tra soggetti con sangue dello stesso gruppo sanguigno (A, B e AB) e deve essere preceduta dall'esecuzione delle prove crociate di compatibilità. La conoscenza del gruppo sanguigno è importante anche nei riproduttori per evitare l'insorgenza dell'isoeritrolisi neonatale. I donatori di sangue devono avere determinati requisiti fisici ed essere negativi per le malattie infettive trasmissibili per via ematica. L'unità standard di sangue intero nel gatto è di circa 60 ml e, se correttamente prelevata e conservata, mantiene la vitalità dei globuli rossi per 35 giorni. La somministrazione di sangue compatibile e controllato limita l'insorgenza delle reazioni trasfusionali.



Eva Spada \*  
Med Vet, PhD

## INTRODUZIONE

La somministrazione di sangue rappresenta una terapia salvavita ed è diventata una pratica molto diffusa anche in medicina felina.

Il trattamento dell'anemia di varia origine rappresenta l'indicazione principale per l'esecuzione di una trasfusione ematica nel gatto<sup>1-6</sup>.

In seguito all'emanazione da parte del Ministero della Salute della *Linea guida relativa all'esercizio delle attività sanitarie riguardanti la medicina trasfusionale in campo veterinario* ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_852\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_852_allegato.pdf))<sup>7</sup> che indica le modalità di raccolta, conservazione e utilizzo di unità di sangue intero appartenenti alla specie canina, felina ed equina, anche in Italia sono nati centri trasfusionali e banche del sangue veterinarie che rendono disponibili unità di sangue controllato e sicuro.

Per ottimizzare l'efficacia della trasfusione e limitare l'insorgenza di reazioni trasfusionali, è importante conoscere le peculiarità del gruppo sanguigno e dei metodi di raccolta, conservazione e somministrazione delle unità ematiche nella specie felina.

## GRUPPI SANGUIGNI

Nel gatto è riconosciuto un principale sistema di gruppo sanguigno chiamato AB all'interno del quale i gatti possono essere di gruppo sanguigno A, B o AB. La com-

ponente principale dell'antigene eritrocitario di gruppo sanguigno A è l'acido *N*-glicolilneuraminico (NeuGc), mentre negli eritrociti di gruppo B è l'acido *N*-acetilneuraminico (NeuAc). I gatti di gruppo sanguigno AB hanno la stessa quantità di entrambi gli acidi negli antigeni di superficie dei loro eritrociti<sup>8,9</sup>.

Geneticamente nella definizione dei gruppi sanguigni A, B e AB del



Daniela Proverbio  
Med Vet, PhD

**La maggior parte dei gatti di qualsiasi razza è di gruppo sanguigno A, mentre sono più rari i gatti di gruppo sanguigno B e AB.**

gatto sono coinvolti tre alleli: *A*, *b* e *a<sup>ab</sup>*. L'allele *A* è dominante sull'allele *b* e *a<sup>ab</sup>*, l'allele *b* recessivo rispetto agli alleli *A* e *a<sup>ab</sup>*, e l'allele *a<sup>ab</sup>* è recessivo rispetto a *A* e dominante rispetto a *b*. Quindi i gatti di gruppo sanguigno A saranno geneticamente *A/A*, *A/b* o *A/a<sup>ab</sup>*, i gatti di gruppo B geneticamente potranno essere solo omozigoti *b/b* e un gatto di gruppo sanguigno AB avrà genotipo *a<sup>ab</sup>b* oppure *a<sup>ab</sup>a<sup>ab</sup>*.<sup>10</sup>

Reparto di Medicina Emotrasfusionale Veterinaria (REV)

<http://users.unimi.it/rev>

Dipartimento di Scienze Veterinarie per la Salute, la Produzione Animale e la Sicurezza Alimentare (VESPA)

Università degli Studi di Milano

Via G. Celoria, 10 - 20133 Milano - Italia

\* Corresponding author ([eva.spada@unimi.it](mailto:eva.spada@unimi.it))

Ricevuto: 25/05/2015 - Accettato: 14/10/2015

**Tabella 1 - Studi epidemiologici relativi al gruppo sanguigno A, B e AB effettuati in gatti comuni europei in Italia**

Anno	Autori	Provenienza dei gatti	Metodo	n. gatti testati	Risultati (%)		
					A	B	AB
1992	Continanza et al.	Centro Italia	Agglutinazione su vetrino	363	87,1	12,9	0
2007	Cavana et al.	Nord Italia	Agglutinazione su cartina	122	86,9	7,4	5,7
2011	Proverbio et al.	Nord Italia	Agglutinazione su colonna di gel	140	90,7	7,1	2,1
2014	Spada et al.	Nord e Centro Italia	Immunocromatografia	195	92,3	5,1	2,6

Il gruppo sanguigno A è quello con maggior prevalenza nella popolazione felina e nei gatti di razza comune europea, come riportato dagli studi finora effettuati in Italia (Tabella 1)<sup>11-14</sup>. In alcune razze valutate in Italia, quale il Maine Coon, è prevalente il gruppo A<sup>14,15</sup>. Il gruppo B ha una maggiore prevalenza nelle razze British Shorthair, Birmano, Devon e Cornish Rex, Abissino, Somalo e Angora Turco<sup>16</sup>. Il gruppo AB è molto raro<sup>17</sup> e le prevalenze più elevate (fino al 16%) sono riportate in Italia in gatti di razza Ragdoll<sup>18</sup>.

Nel 2007 è stato identificato un nuovo antigene eritrocitario di gruppo sanguigno denominato Mik, la cui diffusione nella popolazione felina non può essere valutata per mancanza di test specifici. L'assenza di questo antigene eritrocitario può essere associata alla presenza di anticorpi anti-Mik responsabili di reazioni trasfusionali emolitiche acute anche in caso di trasfusioni compatibili del sistema di gruppo AB<sup>19</sup>.

**Nel gatto anche la prima trasfusione di sangue può provocare reazioni trasfusionali mortali per la presenza di anticorpi nei confronti degli antigeni eritrocitari di diverso gruppo sanguigno.**

Nella specie felina sono presenti anticorpi naturali preformati (alloanticorpi) nei confronti degli antigeni eritrocitari del gruppo sanguigno diverso da quello del soggetto. Questi alloanticorpi si formano dall'età di pochi mesi per cross-reazione con antigeni comunemente presenti nell'ambiente. Sono presenti in circa un terzo dei gatti di gruppo sanguigno A nei quali sono rappresentati da immunoglobuline a basso titolo (1:2), con debole azione emolizzante rivolta nei confronti dell'antigene eritrocitario di gruppo B. Gli alloanticorpi sono invece presenti in tutti i soggetti di gruppo sanguigno B nei quali sono rappresentati da immunoglobuline ad alto titolo (da >1:32 fino a 1:2048) con azione emolizzante (IgG e IgM) e agglutinante (IgM) nei confronti dell'antigene eritrocitario di gruppo A. Gli alloanticorpi non sono invece presenti nei gatti di gruppo AB<sup>20-22</sup>.

La conoscenza del gruppo sanguigno nel gatto è importante sia in medicina trasfusionale per prevenire le reazioni trasfusionali da incompatibilità ematica, sia in

ambito riproduttivo, per prevenire l'insorgenza della malattia emolitica neonatale (MEN) o isoeritrolisi neonatale (IN).

A causa della presenza degli alloanticorpi, nel gatto anche la prima trasfusione di sangue può provocare reazioni trasfusionali mortali. Per questo nel gatto si deve sempre verificare l'emocompatibilità tra donatore e ricevente prima di somministrare una trasfusione tramite la determinazione del gruppo sanguigno e l'esecuzione delle prove di compatibilità crociata (cross-matching). I gatti devono essere trasfusi con sangue dello stesso gruppo sanguigno. Solo nei gatti di gruppo AB, in caso di irreperibilità di sangue del raro gruppo AB, è possibile trasfondere il concentrato di globuli rossi di gruppo A, evitando in questo modo di trasfondere la componente plasmatica che potrebbe contenere alloanticorpi nei confronti dell'antigene B presente sui globuli rossi di gruppo AB del ricevente.

A causa della presenza di alloanticorpi e dell'esistenza di gruppi sanguigni non identificabili come il gruppo Mik, verso il quale è documentata la presenza di anticorpi in alcuni gatti di gruppo A<sup>19</sup>, nel gatto è fondamentale, oltre alla determinazione del gruppo sanguigno, l'esecuzione del test cross-matching prima della trasfusione. Questo test consente di valutare in vitro (su vetrino o in provetta) eventuali reazioni provocate dal contatto tra il plasma del ricevente e i globuli rossi del donatore (prova major) e il plasma del donatore con i globuli rossi del ricevente (prova minor) (Box 1).

La malattia emolitica neonatale o isoeritrolisi neonatale insorge nei gattini di gruppo sanguigno A o AB che nascono da madri di gruppo B, quando nelle prime 24 di vita assorbono a livello intestinale con il colostro gli alloanticorpi della madre di diverso gruppo sanguigno diretti contro i loro antigeni eritrocitari, con conseguente emolisi e insorgenza di anemia emolitica. La gravità dei sintomi clinici nel gattino dipende dalla quantità e qualità di colostro assunto. In genere questi gattini nascono sani ed energici e i sintomi compaiono da ore a giorni dopo l'ingestione del colostro. Alcuni muoiono in poche ore dall'assunzione del colostro senza mostrare sintomi, altri smettono di allattarsi a pochi giorni di vita e mostrano segni e sintomi di emolisi intravascolare (letargia, mucose pallide, itteriche, tachicardia e tachipnea, urine scu-

**BOX 1** - Esecuzione del test cross matching major e minor<sup>48</sup>. Per il test di cross matching major:

- Centrifugare (1000-1500 g per 5-10 minuti) 0,5-1 ml di sangue in anticoagulante del donatore (o dell'unità ematica) e del ricevente.
- Dal campione del donatore eliminare il plasma e il buffy coat.
- Aggiungere soluzione salina (NaCl 0,9%) per risospendere gli eritrociti.
- Centrifugare, eliminare il surnatante e aggiungere nuovamente soluzione salina.
- Ripetere il lavaggio per tre volte.
- Al termine dei lavaggi risospendere i globuli rossi lavati fino per ottenere una sospensione di eritrociti al 4% (0,2 ml di eritrociti lavati in 4,8 ml di soluzione salina)
- Mettere una goccia di sospensione di eritrociti del donatore su vetrino e aggiungere una goccia di plasma del ricevente, miscelare rapidamente.
- Far ruotare il vetrino e valutare macroscopicamente entro due minuti la comparsa di agglutinazione.
- Entro cinque minuti valutare il vetrino anche microscopicamente (in immersione a 100x).

Per la prova cross-matching minor eseguire la stessa procedura, ma utilizzando il sangue del ricevente e il plasma del donatore (o dell'unità ematica).

re, collasso) e morte entro la prima settimana di vita. I gatti che sopravvivono sviluppano necrosi delle estremità di solito verso la terza settimana di vita, in particolare a livello di coda, dita (Figura 1), o padiglioni auricolari, dovuta all'azione di agglutinine fredde (IgM) che determinano insorgenza di agglutinazione, microcoaguli e ischemia con necrosi delle zone maggiormente fredde del corpo. La malattia emolitica neonatale è considerata la prin-

cipale causa della "Fading Kitten Syndrome" ovvero della mortalità neonatale nel gatto. La prevenzione può avvenire evitando di accoppiare madri di gruppo sanguigno B con padri A o AB, oppure testando il gruppo sanguigno dei neonati (utilizzando poche gocce di sangue raccolte dal cordone ombelicale) ed evitando che i gattini di gruppo A o AB nati da una madre di gruppo sanguigno B assumano il colostro nelle prime 24 ore di vita<sup>23-27</sup>.

## DETERMINAZIONE DEL GRUPPO SANGUIGNO

In medicina felina la prova considerata "gold standard" per la determinazione del gruppo sanguigno (ovvero il test dotato della maggiore sensibilità e specificità nel-



**Figura 1a**



**Figura 1b**

**Figura 1** - Malattia emolitica (isoeritrolisi) neonatale: **a**) necrosi del dito e **b**) perdita dell'estremità necrotica della coda in un gattino persiano di gruppo sanguigno A di 3 settimane di vita nato da madre di gruppo B.

l'identificazione dei gruppi sanguigni A, B e AB) è la prova di *agglutinazione in provetta*, che utilizza come antisiero per l'identificazione degli eritrociti di gruppo A, il plasma di un gatto di gruppo B e come antisiero degli eritrociti di gruppo B, la lectina del *Triticum vulgare*<sup>28,29</sup>. Nonostante la maggiore sensibilità e specificità rispetto ad altri test disponibili, questa metodica ha alcuni svantaggi e limitazioni rappresentati dalla difficile reperibilità dei reagenti e dai lunghi tempi di esecuzione (circa 45 minuti). Per questi motivi è una tecnica il cui impiego è limitato ai laboratori di diagnostica specializzata o ai centri trasfusionali.

Negli ultimi decenni sono stati realizzati kit a uso ambulatoriale per la determinazione del gruppo sanguigno,

rapidi (dai 2 ai 15 minuti) e di più facile esecuzione e interpretazione rispetto al test di agglutinazione in provetta. Si tratta dei test di *agglutinazione su cartina* (RapidVet H, Feline A, B, AB Agrolabo) (Figura 2a) e di *immunocromatografia* (RapidVet-H IC, Feline Blood Typing Agrolabo, Figura 2b, Quick e Lab test A+B Alvedia, Figura 2c). Questi test rapidi hanno mostrato buona sensibilità e specificità nella determinazione del gruppo sanguigno nel gatto<sup>13,28-32</sup>.

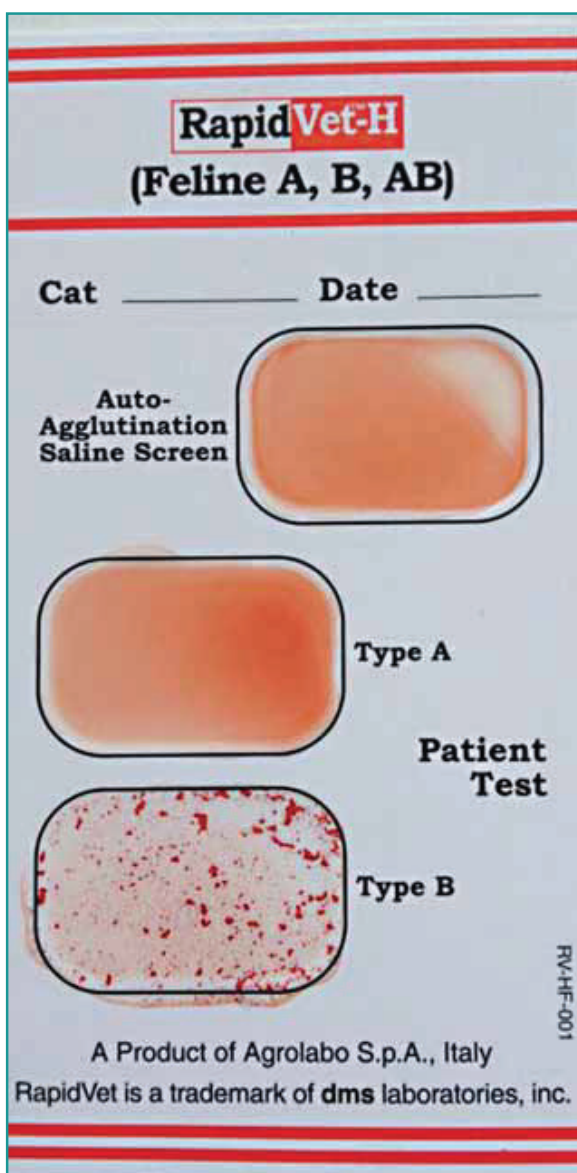


Figura 2a

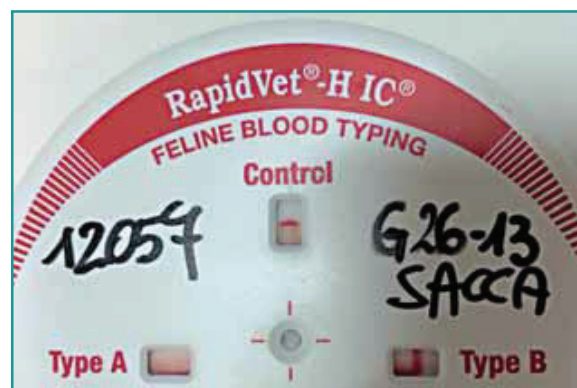


Figura 2b

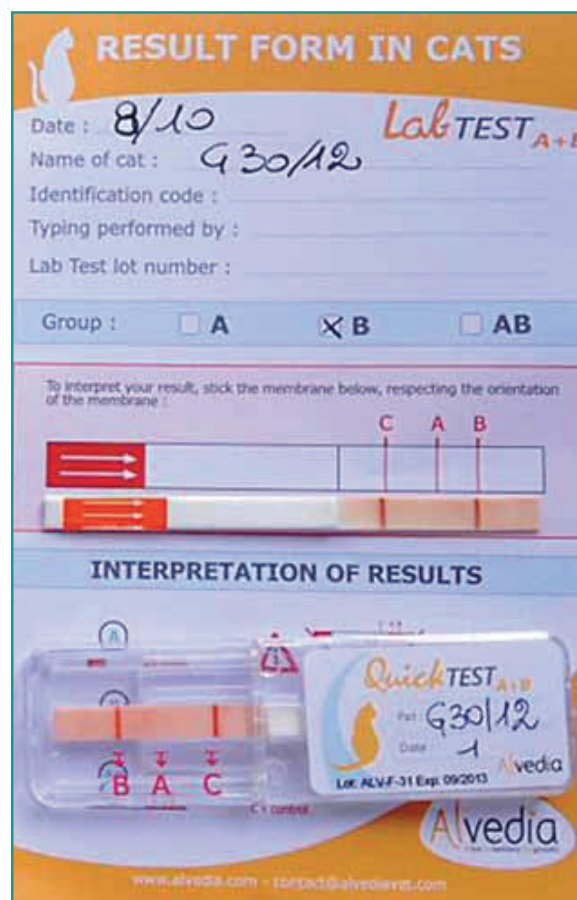


Figura 2c

**Figura 2** - Campione di gruppo sanguigno B identificato con la tecnica di agglutinazione su cartina (2a Rapid Vet-H, Feline A, B, AB Agrolabo) e con tecniche di immunocromatografia (2b RapidVet-H IC, Feline Blood Typing Agrolabo; 2c Quick e Lab test A+B Alvedia).

Alcune problematiche emerse nei lavori di confronto tra questi test e la tecnica gold standard di agglutinazione in provetta sono rappresentate da un debole grado di agglutinazione o di intensità di colorazione della banda corrispondente al gruppo A nei soggetti di gruppo AB, con conseguente errata identificazione dei gatti di gruppo AB come B. Per questo motivo è sempre consigliabile confermare la positività al gruppo B o AB con metodiche dotate di maggiore specificità, come l'agglutinazione in provetta<sup>29</sup>, oppure eseguendo il test di back typing<sup>13</sup>. Questo test ricerca gli alloanticorpi, sempre presenti nei gatti di gruppo sanguigno B e assenti nei gatti di gruppo AB. Il plasma dei gatti di gruppo sanguigno B o AB viene messo a contatto con eritrociti di gruppo A. Nel caso si tratti di plasma appartenente a un gatto di gruppo B si verifica una forte agglutinazione tra gli anticorpi plasmatici e gli antigeni eritrocitari, che è invece assente nel caso in cui il plasma appartenga a un gatto di gruppo AB (Figura 3).

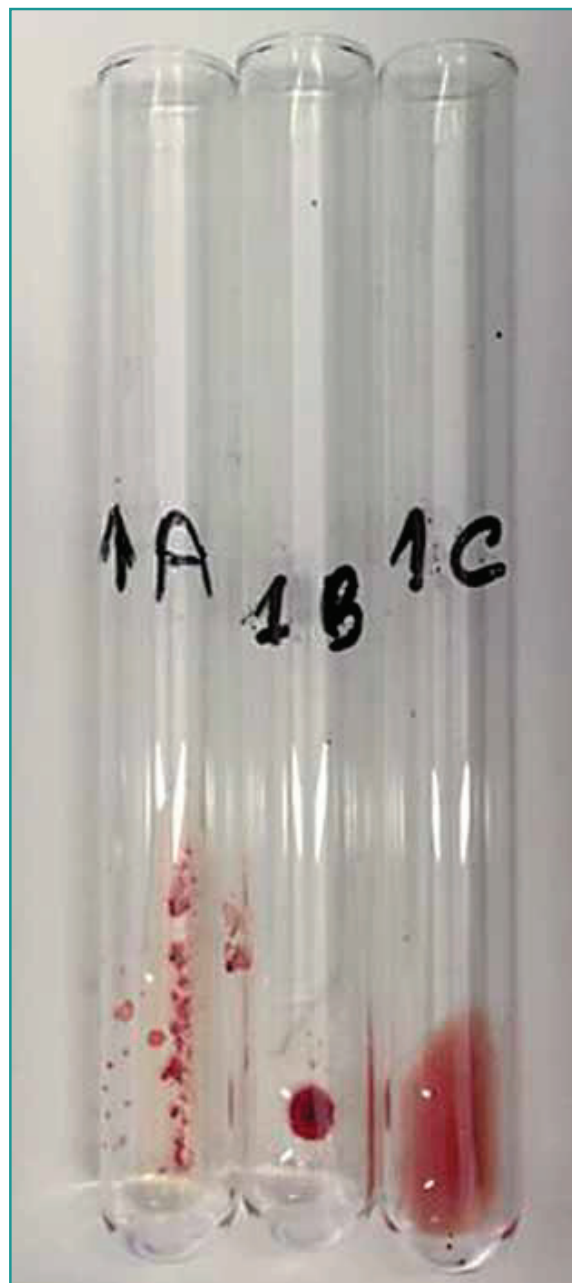
È possibile distinguere i soggetti di gruppo A e B e la loro composizione allelica con il test genetico<sup>10</sup>, che ha il vantaggio di poter essere eseguito in campioni diversi dal sangue, come le cellule della mucosa orale raccolte con tamponi buccali e di potere identificare i portatori dell'allele *b* e quindi di poter prevedere la nascita di soggetti di gruppo B da genitori di gruppo A. Il test genetico ha mostrato di non essere in grado di identificare i rari gatti di gruppo AB<sup>10</sup> e di dare in alcuni casi risultati discordanti rispetto al fenotipo<sup>33</sup>. Per questo è sempre consigliabile completare l'indagine genetica con i test sierologici, in modo da avere informazioni sia sul genotipo sia sul fenotipo del gatto, soprattutto nel caso di soggetti riproduttori.

**I test rapidi hanno dimostrato buona sensibilità e specificità nella determinazione del gruppo sanguigno nel gatto.**

## DONAZIONE DI SANGUE

Con la nascita di numerosi centri trasfusionali sempre più gatti rispetto al passato donano sangue. Per essere idonei alla donazione di sangue i gatti devono avere determinate caratteristiche e requisiti, indicati nell'Allegato 2 della linea guida ministeriale (Tabella 2)<sup>7</sup>.

Nell'Allegato 1 della linea guida sono elencati gli esami da eseguire nel donatore a ogni donazione di sangue (Tabella 3)<sup>7</sup>. I donatori devono essere testati per le infezioni trasmissibili per via ematica come quelle sostenute dai retrovirus FIV e FeLV e dai micoplasmi emotropi che sono in grado di sopravvivere fino a una settimana negli eritrociti delle unità ematiche conservate<sup>34</sup>. Una recente linea guida del gruppo ABCD (European Advi-



**Figura 3** - Risultato della prova di back typing in un campione di plasma di gruppo sanguigno B fatto reagire con una sospensione di globuli rossi di gruppo A nel quale compare agglutinazione di elevato grado (3+, provetta 1A e 4+, provetta 1B) e in un campione di plasma di gruppo AB nel quale non vi è agglutinazione (provetta 1C).

sory Board on Cat Diseases), relativa alla prevenzione del rischio di trasmissione di malattie infettive tramite la trasfusione, ha incluso nello screening dei patogeni trasmissibili per via ematica di qualsiasi gatto donatore anche *Bartonella* spp<sup>35</sup>. In base all'epidemiologia delle malattie infettive può essere necessario testare i donatori per altri agenti infettivi potenzialmente trasmissibili per via

**Tabella 2 - Caratteristiche di idoneità per la donazione di sangue nella specie felina indicate dalla linea guida ministeriale<sup>7</sup>**

<b>Peso corporeo</b>	5-7 kg
<b>Età</b>	2-8 anni
<b>Regolari vaccinazioni per</b>	calicivirosi, herpesvirosi, panleucopenia infettiva, clamidiosi, leucemia virale (queste due ultime vaccinazioni solo se il gatto è a rischio)
<b>Carattere</b>	Docile
<b>Quantità da prelevare</b>	1,5-2% del volume ematico corporeo ogni 9 settimane non superando i 10 ml/kg
<b>Identificazione</b>	Microchip registrato nella banca dati della struttura preposta al prelievo di sangue

**Tabella 3 - Esami da eseguire prima di ogni donazione nei gatti donatori di sangue riportati nella linea guida ministeriale<sup>7</sup>**

<b>Esame</b>	Analiti
<b>Gruppo sanguigno</b>	A, B e AB
<b>Esame emocromocitometrico</b>	RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC con formula leucocitaria, PLT, MPV Valutazione microscopica di uno striscio di sangue per la ricerca di <i>Mycoplasma haemofelis</i>
<b>Esami biochimici</b>	Proteine totali, albumina, urea, ALP, ALT
<b>Profilo coagulativo</b>	PT, aPTT, fibrinogeno
<b>Esami sierologici</b>	FIV, FeLV, FIP
<b>Esame delle urine</b>	Esame chimico-fisico e del sedimento
<b>Esame delle feci</b>	Esame parassitologico

ematica come per esempio *Rickettsia* spp, *Anaplasma* spp, *Ehrlichia* spp, *Cytauxzoon felis*<sup>36,37</sup> e *Leishmania* spp<sup>35</sup>. I gatti donatori dovrebbero essere sottoposti a visita cardiologica per escludere la presenza di miocardiopatia occulta<sup>38</sup>, che potrebbe essere la causa di gravi complicanze legate alla donazione<sup>2</sup>.

Rispetto al cane la specie felina pone maggiori problematiche relative alla donazione di sangue. Una prima problematica è legata alla ridotta taglia dei donatori che rende inutilizzabili le sacche per la raccolta di sangue a uso umano comunemente impiegate con successo nel cane e che consentono la raccolta tramite un sistema chiuso, ovvero un sistema che non consente il contatto del sangue raccolto con l'ambiente esterno. Per questi motivi in medicina trasfusionale felina vengono impiegati sistemi aperti per la raccolta di sangue rappresentati da una siringa da 60 ml (Figura 4) o da 2-3 siringhe da 20 ml, nelle quali viene caricata la soluzione ad azione anticoagulante-preservante delle cellule ematiche (di solito CPDA, ovvero una soluzione contenente citrato-fosfato-



**Figura 4** - Sistema utilizzato per la donazione di sangue nel gatto: una siringa da 60 ml è collegata tramite un raccordo a tre vie a un ago butterfly da 19 gauge e a una sacca transfer da 100-150 ml. È necessario aspirare l'anticoagulante (di solito CPDA1 preso da sacche sterili ad uso umano in rapporto con il sangue da 1:7 a 1:9) nella siringa prima di procedere al prelievo.

**A 35 giorni di conservazione a 4°C la vitalità post-trasfusionale dei globuli rossi re-infusi nel donatore, dopo 24 ore dalla trasfusione, è dell'85%.**

destrosio-adenina presa da sacche sterili singole umane). Negli USA è commercializzato un sistema chiuso costituito da una o due sacche da 100 ml raccordate sterilmente tramite un raccordo a tre vie a una siringa da 60 ml alla quale è collegato un ago butterfly da 19 Gauge per il prelievo venoso. In questo sistema l'anticoagulante deve essere caricato nella siringa immediatamente prima della raccolta del sangue e il sangue raccolto può essere trasferito in modo sterile nella sacca transfer senza venire a contatto con l'aria (100 ml Single Bag Syringe Set, Animal Blood Resources International, [www.ABRINT.net](http://www.ABRINT.net)). Anche in Italia è disponibile un sistema simile per la raccolta di piccoli volumi di sangue ([www.dyaset.com](http://www.dyaset.com)).

Una seconda problematica è legata all'indole della maggior parte dei felini che meno frequentemente rispetto al cane consente di realizzare una donazione di sangue senza l'impiego di anestetici o sedativi. Questo comporta un maggior rischio d'insorgenza di complicanze, come ipovolemia o, in rari casi, anche la morte dei donatori<sup>39</sup>. Quest'ultima grave complicanza è stata raramente segnalata in letteratura (1 caso su 134 gatti donatori) in popolazioni di gatti risultati idonei per la donazione, in seguito a una forma occulta e asintomatica di miocardiopatia dilatativa<sup>2</sup>.

Esistono differenti protocolli anestesiológicos impiegati per la donazione di sangue nel gatto. Tra questi gli autori utilizzano con buoni risultati un protocollo che prevede l'impiego dell'associazione di 2,5 mg/kg di tiletamina e 2,5 mg/kg di zolazepam (Zoletil, Virbac, Italia) e la donazione dalla vena giugulare, utilizzando un ago butterfly di 19 Gauge e 3 siringhe da 20 ml precaricate con CPDA1 in rapporto anticoagulante:sangue di 1:7, di 10 ml/kg di peso corporeo di sangue (fino a un massimo di 60 ml/gatto)<sup>40</sup>. In letteratura sono riportati anche protocolli che impiegano la combinazione di midazolam e ketamina, metedomidina e atipamezolo, acepromazina e butorfanolo oppure sevoflurano<sup>41-43</sup>. Il sangue raccolto viene trasferito dalle siringhe in una sacca transfer sterile vuota da 100 o 150 ml, etichettato (Figura 5) e usato entro 8 ore dalla donazione come sangue fresco oppure conservato in frigoemoteca con temperatura controllata tra 1-6°C fino a 35 giorni come sangue conservato. Uno studio effettuato nel gatto da Bücheler e Cotter nel 1994<sup>44</sup> su unità di sangue intero prelevate e conservate con anticoagulante-preservante CPDA1 ed uno studio effettuato su unità di sangue felino conservate con anticoagulante ACD (soluzione con citrato-destrosio)<sup>45</sup> hanno dimostrato che a 35 giorni di conservazione in frigoemoteca a 4°C la vitalità post-trasfusionale dei globuli rossi re-infusi nel donatore, dopo 24 ore dalla trasfusione, è dell'85%, valore che rientra nei livelli di tolleranza della vitalità post-trasfusionale delle emazie conservate destinate alla trasfusione in medicina umana.

Poiché il sistema di raccolta del sangue nel gatto è un sistema aperto o semichiuso che consente il contatto del sangue con l'ambiente esterno, con conseguente maggiore rischio di contaminazione, solo le unità sottoposte a emocoltura e risultate negative per la crescita di batteri aerobi e anaerobi devono essere destinate alla conservazione. Alcuni studi dimostrano che, anche se raccolte con sistemi aperti, le unità di sangue intero, prelevate con idoneo materiale e da personale esperto, possono essere idonee per la conservazione poiché negative per contaminazione batterica<sup>2,46,47</sup>.

Il *sangue intero fresco* (così definito se prelevato da meno di 8 ore), conservato a temperatura ambiente, mantiene la vitalità e la funzionalità di tutte le componenti cellulari del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) e di quelle plasmatiche (proteine, compresi i fattori della coagulazione stabili e labili), ed è quindi utile anche per il trattamento e la profilassi dei quadri di anemia causati da trombocitopenia e da emorragia in seguito a coagulopatie sia acquisite (per insufficienza epatica, neoplasie o per avvelenamento da rodenticidi anticoagulanti) sia congenite (emofilia A e B, malattia di von Willebrand). Dopo 8 ore dal prelievo il sangue può essere conservato a temperature di 1-6°C come *sangue intero conservato* e perde progressivamente la vitalità di piastrine e dei fattori



Figura 5 - Unità standard di 60 ml di sangue intero felino di gruppo sanguigno A.

della coagulazione, ma rimane utile fino a 35 giorni di conservazione per il trattamento di anemia e ipoproteïnemia (proteine totali <2,5 g/dl)<sup>22,48</sup>.

I fattori labili della coagulazione perdono progressivamente la loro attività con la conservazione del sangue. In particolare la perdita di funzionalità del fattore von Willebrand rende inutile l'impiego di sangue conservato per il trattamento dei pazienti affetti da malattia di von Willebrand (coagulopatia rara, ma descritta anche nella specie felina<sup>49,50</sup>), così come per il trattamento dei pazienti affetti da emofilia A che necessitano del fattore labile della coagulazione VIII. Quindi i fattori labili della coagulazione (fattore di von Willebrand e VIII) si trovano attivi e funzionali solo nel sangue intero fresco o nel plasma fresco congelato.

La linea guida ministeriale relativa all'esercizio delle attività sanitarie riguardanti la medicina trasfusionale<sup>7</sup> che in ambito veterinario, diversamente da quanto accade in medicina umana, considera gli emocomponenti come emoderivati, e come tali quindi regolamentati dalla legge del farmaco veterinario, non ha permesso fino ad oggi in Italia la produzione e l'utilizzo, come avviene in molti Paesi del resto del mondo, degli emocomponenti di origine felina. Gli emocomponenti derivano dalla semplice separazione fisica del sangue nelle sue componenti, cellulare e plasmatica, che può essere accelerata dalla cen-

trifugazione delle unità di sangue intero in centrifughe refrigerate. In particolare con la centrifugazione si possono facilmente e rapidamente ottenere il concentrato di eritrociti (PRBC, packed red blood cell) e la componente plasmatica, considerata fresca (FFP, fresh frozen plasma) se separata dalla componente cellulare e utilizzata o congelata entro 8 ore dalla raccolta del sangue oppure conservata (FP, frozen plasma) dopo 8 ore dalla raccolta e/o separazione dagli eritrociti o dopo un anno di congelamento del FFP. La possibilità di utilizzare gli emocomponenti in medicina trasfusionale offre indubbi vantaggi tra i quali la possibilità di:

- 1) ottimizzare la donazione di sangue, poiché da una donazione si possono ottenere come minimo due emocomponenti che saranno utili per trattare due pazienti;
- 2) instaurare una terapia più specifica e mirata della patologia da trattare con la trasfusione: il concentrato di eritrociti trova la principale indicazione per il trattamento delle anemie normovolemiche, mentre le componenti plasmatiche per il trattamento di coagulopatie, ipoproteinemie e deficit immunitari. Occorre sottolineare che i fattori labili della coagulazione mantengono la loro funzionalità nel plasma fresco congelato per un anno, mentre tutti gli altri fattori della coagulazione, l'albumina e le immunoglobuline sono stabili fino a 5 anni di congelamento;
- 3) ridurre il rischio e l'incidenza delle reazioni trasfusionali poiché somministrando solo eritrociti o solo plasma si riduce il carico antigenico dell'unità trasfusa che potenzialmente potrebbe indurre reazioni avverse nel ricevente.

## TRASFUSIONE EMATICA

La trasfusione non rappresenta quasi mai la terapia definitiva della patologia, ma una terapia di supporto del paziente nell'attesa di raggiungere una diagnosi definitiva e instaurare la terapia specifica.

Il trattamento dell'anemia è la principale indicazione per la somministrazione di una trasfusione ematica nel gatto e le cause di anemia descritte in letteratura trattate con la trasfusione sono rappresentate da<sup>1-6</sup>:

- 1) aumentata perdita di sangue in seguito a emorragie per traumi, interventi chirurgici, rotture spontanee di masse neoplastiche (emangiosarcomi, linfomi), emorragie gastroenteriche, coagulopatie (epatopatie, emofilia, malattia di von Willebrand, avvelenamento da rodenticidi, coagulopatia intravasale disseminata) e forme iatrogene dovute a prelievi ematici ripetuti in tempi brevi;
- 2) insufficiente produzione di eritropoietina per processi infiammatori cronici, insufficienza renale cronica o acuta, ipoplasia, aplasia e neoplasia midollare, infezioni da FIV e FeLV, peritonite infettiva felina, neoplasie (principalmente linfoma e leucemia), fenomeni

di farmacotossicità (per esempio in seguito ad impiego di farmaci neoplastici o immunosoppressori);

- 3) aumentata distruzione degli eritrociti in seguito a forme di anemia emolitica autoimmune primaria (forme idiopatiche) o secondaria a processi infiammatori e/o infettivi (infezioni da FIV, FeLV, micoplasmosi ematiche).

**Il trattamento dell'anemia è la principale indicazione per la somministrazione di una trasfusione ematica nel gatto.**

Nel gatto, oltre che per l'anemia, la trasfusione di sangue intero o di plasma è risultata utile anche per il trattamento di quadri di ipoproteinemica (in corso di parvovirosi o insufficienza epatica) e a scopo profilattico per prevenire emorragie nei pazienti affetti da trombocitopenia, coagulopatia acquisita o congenita<sup>1-6</sup>.

Parametri da considerare per decidere quando eseguire una trasfusione sono: 1) il valore di ematocrito (<10-15% oppure <20% in caso di emorragia acuta), 2) la velocità di insorgenza dell'anemia (le forme croniche sono tollerate meglio rispetto alle forme a insorgenza acuta o iperacuta), 3) la presenza di sintomi clinici legati all'anemia (letargia, debolezza, tachicardia, polso debole, dispnea, aumento del tempo di riempimento capillare)<sup>39,48</sup>.

Prima di procedere alla trasfusione di sangue vanno sempre eseguiti i test di emocompatibilità che nel gatto sono la determinazione del gruppo sanguigno e i test di compatibilità crociata (cross-matching) (Box 1 e Figura 6), fondamentali sia per prevenire reazioni trasfusionali immunologiche acute, sia per garantire la massima sopravvivenza delle cellule trasfuse<sup>3,51</sup>.

**Prima di procedere alla trasfusione di sangue vanno sempre eseguiti i test di emocompatibilità che nel gatto sono la determinazione del gruppo sanguigno e i test di compatibilità crociata.**

Dopo aver stabilito l'emocompatibilità tra ricevente e donatore o unità ematica si può procedere alla somministrazione della trasfusione. Le unità di sangue intero conservato dovrebbero essere capovolte delicatamente per qualche minuto per risospendere cellule ematiche, plasma e anticoagulante. Il riscaldamento delle unità ematiche conservate in emoteca a 1-6°C è necessario solo nei soggetti ipotermici, nei neonati oppure nel caso si debbano infondere elevati volumi di sangue in tempi brevi (trasfusioni massive con volumi di sangue >60 ml/kg nelle 24 ore o >30 ml/kg in 3 ore)<sup>5</sup>. In questi casi il riscaldamento può avvenire tramite immersione in ba-





**Figura 6** - Cross matching major positivo (presenza di agglutinazione su vetrino di sinistra) e prova minor negativa (assenza di agglutinazione su vetrino di destra). In questo caso il sangue del donatore non è compatibile con il ricevente.

gno caldo dell'unità opportunamente sigillata (per evitare l'inquinamento degli accessi destinati ai deflussori) o con riscaldamento in incubatori, a temperatura  $\leq 37^\circ\text{C}$ . Un eccessivo riscaldamento può determinare emolisi, proteolisi oppure accelerare un'eventuale crescita batterica. Le unità aperte e parzialmente utilizzate dovrebbero essere impiegate entro 24 ore per il rischio di contaminazione e proliferazione batterica<sup>39,48</sup>. Per calcolare l'aumento dell'ematocrito (Hct) in seguito alla somministrazione dell'unità ematica si può utilizzare la seguente formula<sup>52</sup>:

$$\Delta \text{Hct (\%)} = \frac{\text{volume da trasfondere (ml)}}{2 \times \text{peso corporeo (kg)}}$$

Nel caso invece si voglia conoscere il volume di sangue da trasfondere per raggiungere un determinato valore di Hct la formula è:

$$\text{Volume da trasfondere (ml)} = \text{aumento di Hct desiderato (\%)} \times \text{peso corporeo (kg)} \times 2$$

In pratica per ogni 2 ml di sangue intero trasfuso per kg di peso corporeo del ricevente l'Hct dovrebbe aumentare dell'1%. Sebbene questa risulti la formula più precisa per calcolare l'aumento di Hct in seguito alla trasfusione di sangue intero nel gatto, può comunque so-

vra- o sottostimare dell'8% circa il valore di Hct finale<sup>52</sup>. L'accesso venoso per la somministrazione della trasfusione può essere la vena cefalica dell'avambraccio, la vena femorale mediale oppure la vena giugulare. Il catetere impiegato per la somministrazione di sangue dovrebbe essere del maggior calibro possibile per ridurre il rischio di emolisi dei globuli rossi durante la trasfusione. Se non è disponibile alcun accesso venoso si può procedere con la somministrazione per via intraossea utilizzando la fossa trocanterica, utile nei soggetti con collasso vascolare o di piccola taglia. Nei soggetti pediatrici si può utilizzare anche la somministrazione intraperitoneale: il 50% dei globuli rossi trasfusi entrerà nel circolo sanguigno entro 24 ore, mentre il 70% in 48-72 ore, ma questi eritrociti saranno caratterizzati da una più breve emivita<sup>39,48</sup>.

**L'unica soluzione che può essere somministrata contemporaneamente al sangue è la soluzione fisiologica (NaCl 0,9%).**

La somministrazione di sangue deve sempre avvenire con l'impiego di deflussori muniti di microfiltri in grado di rimuovere coaguli e detriti che potrebbero causare tromboembolismo nel ricevente. È possibile somministrare il sangue direttamente dalla siringa di raccolta impiegando una pompa siringa e un filtro pediatrico da 18  $\mu\text{m}$ , senza che si verifichi emolisi, con il vantaggio di poter regolare con maggior precisione velocità e tempi di somministrazione ed evitare il trasferimento del sangue donato nella sacca, riducendo la possibilità di contaminazione batterica<sup>53</sup>. In medicina canina l'impiego di pompe non specificatamente ideate per la somministrazione di sangue porta a emolisi dei globuli rossi e minor efficacia della trasfusione<sup>54</sup>. È possibile che questo si verifichi anche nella specie felina, quindi in mancanza di studi e per evitare l'emolisi è meglio somministrare il sangue per semplice gravità o con una pompa siringa.

L'unica soluzione che può essere somministrata contemporaneamente al sangue è la soluzione fisiologica (NaCl 0,9%). I fluidi contenenti calcio (soluzione di Ringer Lattato) possono determinare coagulazione del sangue, quelli contenenti destrosio (soluzione glucosata) emolisi degli eritrociti<sup>39,48</sup>.

La somministrazione di sangue dovrebbe avvenire molto lentamente nei primi 5 minuti (dose di prova: 1-3 ml in 5 minuti) e se non compaiono segni di incompatibilità e in base allo stato clinico del paziente si può aumentare la velocità di somministrazione: nei pazienti normovolemici può arrivare fino a 5-10 ml/kg/h (o anche superiore nei pazienti ipovolemici con anemia da emorragia), nei soggetti cardiopatici o a rischio di ipervolemia (per patologie renali o polmonari) rimane lenta (<5 ml/kg/ora)<sup>48</sup>.

**FOGLIO DI REGISTRAZIONE DATI E PARAMETRI TRASFUSIONE EMATICA**

Caso n. .... Nome..... Razza..... Sesso..... Età..... Peso (kg).....	Dati del RICEVENTE Gruppo sanguigno..... Precedente trasfusione SI/NO Dettagli..... Ht pretrasfusione..... Ht posttrasfusione.....	Dati del DONATORE Nome..... Gruppo sanguigno..... n. Scheda donatore..... Tipo di emoprodotto... FWB/SWB Ht.....
Motivo della trasfusione..... Medico..... Studente/assistente.....		

Data.....	Monitorare ogni 5'						Monitorare ogni 15'						
	0	5	10	15	20	25	30	45	1h	1,5h	2	2,5	3
Ora													
Temperatura													
Polso													
Frequenza respiratoria													
Sensorio													
Colore mucose													
Refill time													
Pressione sanguigna													

**POSSIBILI SEGNI DI REAZIONE EMOTRASFUSIONALE**

Ansia/abbattimento Vocalizzazioni Tachicardia Nausea/scialorrea/vomito	Febbre Edema facciale Tremori muscolari Convulsioni	Tachipnea/apnea Orticaria/prurito Incontinenza urinaria o fecale
---	--	--

**AL PRIMO SEGNO DI REAZIONE INTERROMPERE LA TRASFUSIONE**

**Figura 7** - Scheda di monitoraggio del paziente durante la trasfusione utilizzata presso il Reparto di Medicina Emotrasfusionale Veterinaria (REV) dell'Università degli Studi di Milano.

Il volume di sangue da trasfondere può andare da 10 a 22 ml/kg<sup>48</sup>. Il monitoraggio del paziente trasfuso dovrebbe avvenire ogni 5-10 minuti nella prima mezz'ora dall'inizio della trasfusione e in seguito ogni trenta minuti, valutando stato del sensorio, temperatura rettale, polso, frequenza cardiaca e respiratoria, tempo di riempimento capillare e colore delle mucose, eventuale aspetto macroscopico di plasma e urine. Può essere utile l'impiego di una scheda di monitoraggio come quella riportata nell'Immagine 7 utilizzata presso il Reparto di Medicina Emotrasfusionale Veterinaria (REV) dell'Università degli Studi di Milano. L'esame emocromocitometrico, e in particolare la valutazione dell'ematocrito, andrebbe eseguito prima, una e 12-24 ore dopo il termine della trasfusione. La trasfusione dovrebbe completarsi entro quattro ore per evitare la proliferazione batterica e l'alterazione delle cellule ematiche. L'emivita dei globuli rossi trasfusi è di 35-38 giorni in soggetti emocompatibili nei quali non vi sia aumentata distruzione o perdita delle cellule trasfuse<sup>55</sup>.

In letteratura è descritta la possibilità di xenotrasfusione di sangue canino in pazienti della specie felina, approccio terapeutico che ha come presupposto l'assenza nel gatto di anticorpi preformati nei confronti degli antigeni eritrocitari di cane<sup>57</sup>. Dalla revisione della letteratura l'emivita degli eritrociti canini trasfusi nel gatto non sembra essere superiore a 4 giorni. Diversamente da quanto ipotizzato, un recente lavoro<sup>58</sup> ha dimostrato come fino all'86% dei campioni provenienti da gatti di gruppo sanguigno A mostra incompatibilità con gli eritrociti canini di gruppo DEA 1 positivo (esito positivo del test di compatibilità maggiore) e che quindi un'elevata percentuale di gatti potrebbe avere reazioni trasfusionali in seguito a trasfusione con sangue canino.

### REAZIONI TRASFUSIONALI

Le reazioni trasfusionali sono classificate in immunologiche e non immunologiche e in acute o ritardate (Grafico 1).

Le reazioni emolitiche acute sono causate dalla distruzione degli eritrociti trasfusi dagli anticorpi del ricevente. Sono infrequenti nei gatti in cui è stata verificata l'emocompatibilità (gruppo sanguigno e cross-matching)<sup>1-3</sup>. Si verificano entro pochi secondi dalla somministrazione di pochi ml di sangue di gruppo A o AB in soggetti di gruppo B a causa della completa distruzione intra ed extravascolare di tutti gli eritrociti donati (che avranno emivita di 1-3 ore). Dopo pochi secondi o minuti dall'inizio della somministrazione di sangue incompatibile compaiono irrequietezza, vocalizzazioni, scialorrea, urinazione, vomito e diarrea, collasso, midriasi, ipotensione, bradicardia, aritmia, apnea o convulsioni. A causa dell'intensa emolisi intravascolare acuta compaiono emoglobinemia ed emoglobinuria. Queste reazioni possono portare a shock, CID e danno renale con conseguente morte<sup>1,20,51</sup>. Poiché nei gatti di gruppo sanguigno A gli alloanticorpi anti-B sono a basso titolo, la possibilità di insorgenza di reazioni emolitiche gravi in caso di somministrazione di sangue di gruppo B è rara, ma gli anticorpi riducono la sopravvivenza degli eritrociti trasfusi. L'aumentata distruzione extravascolare che si verifica a partire da pochi giorni dopo la trasfusione, porta a una ridotta emivita dei globuli rossi trasfusi (da 2 a 5 giorni invece che 35-38 giorni) e quindi a ridotta efficacia della trasfusione<sup>50-51</sup>. Una reazione emolitica acuta potrebbe anche essere causata da alloanticorpi rivolti nei confronti dell'antigene eritrocitario Mik<sup>19</sup>. Per questo è fondamentale eseguire i test

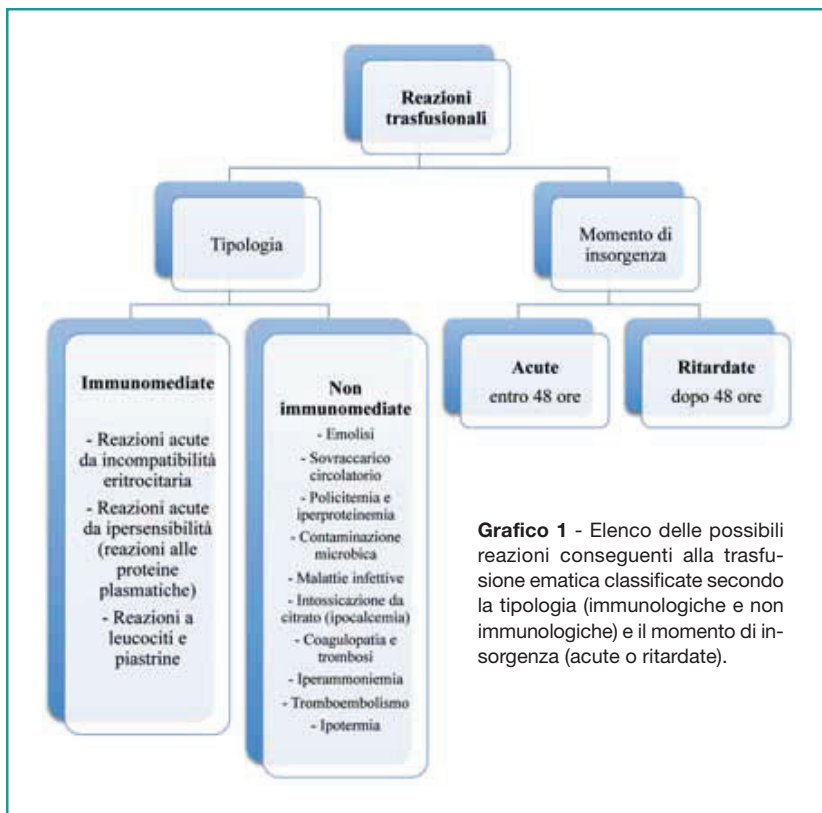
di compatibilità crociata anche nei soggetti compatibili per gruppo sanguigno di sistema AB<sup>19</sup>.

Le reazioni immunologiche non emolitiche acute sono spesso mediate da IgE e mastociti. I sintomi sono variabili e includono orticaria, prurito, eritema, edema, vomito e dispnea (secondaria a edema polmonare). Il trattamento

**Le reazioni trasfusionali emolitiche acute con esito fatale sono infrequenti nei gatti in cui è stata verificata l'emocompatibilità.**

prevede l'interruzione della trasfusione, la valutazione del paziente per emolisi e segni di shock e la somministrazione di steroidi (desametasone 0,5-1 mg/kg/EV) e antistaminici (difenidramina 1-2 mg/kg/IM ogni 12 ore oppure clorfeniramina 2-4 mg/gatto per OS ogni 12 ore). Se i sintomi regrediscono, la trasfusione può essere ripresa al 25-50% della velocità di somministrazione<sup>59</sup>. Le reazioni immunologiche febbrili (aumento della temperatura corporea >1°C) non accompagnate da emolisi sono frequenti<sup>1,2</sup>, spesso transitorie, possono durare fino a 20 ore dal termine della trasfusione e sono dovute a reazioni a leucociti e piastrine del donatore<sup>39,59</sup>. Le reazioni non immunologiche, tra le quali sovraccarico circolatorio, policitemia e iperproteinemia, infezione batterica per contaminazione microbica dell'unità trasfusa, trasmissione di malattie infettive, ipocalcemia per intossicazione da citrato, coagulopatia e tromboembolismo, iperammoniemia e ipotermia (Grafico 1), generalmente possono essere prevenute attraverso la corretta valutazione e scelta dei donatori e l'impiego di appropriati protocolli e tecniche di raccolta, conservazione e somministrazione delle unità ematiche.

Un sintomo comunemente segnalato in corso di reazione avversa alla trasfusione, sia di natura immunomediata sia non immunomediata, è il vomito. Può insorgere come conseguenza di un'eccessiva velocità di somministrazione o in seguito all'assunzione di cibo. In questi casi è utile rallentare la velocità di somministrazione ed evitare che il paziente mangi prima e durante la trasfusione. Se il vomito persiste è utile l'impiego di antiemetici ad azione centrale come metoclopramide o maropitant<sup>59</sup>.



**Grafico 1** - Elenco delle possibili reazioni conseguenti alla trasfusione ematica classificate secondo la tipologia (immunologiche e non immunologiche) e il momento di insorgenza (acute o ritardate).

## PUNTI CHIAVE

- Nel gatto anche la prima trasfusione può determinare reazioni trasfusionali mortali per la presenza di anticorpi preformati nei confronti dei globuli rossi di differente gruppo sanguigno.
- Per limitare l'insorgenza di reazioni trasfusionali mortali nel gatto è fondamentale trasfondere sangue dopo avere stabilito l'emocompatibilità tra donatore e ricevente tramite la determinazione del gruppo sanguigno e l'esecuzione dei test di compatibilità crociata.
- I metodi rapidi per la determinazione del gruppo sanguigno nel gatto hanno una buona sensibilità e specificità, ma i soggetti di gruppo B e AB andrebbero confermati con il test di agglutinazione in provetta e con la prova back-typing.
- La donazione di sangue nella specie felina è complicata dalle limitate dimensioni del donatore e dall'indole della maggior parte dei soggetti della specie felina che rende molto spesso necessario l'impiego dell'anestesia per realizzare una donazione.
- La principale indicazione per la somministrazione della trasfusione ematica nel gatto è l'anemia nei confronti della quale la trasfusione è raramente la terapia specifica bensì un trattamento di supporto.
- Il corretto monitoraggio del paziente durante la trasfusione è fondamentale per identificare e trattare eventuali reazioni trasfusionali.

## Feline transfusion medicine

### Summary

*Blood transfusion in cats is used primarily in the treatment of anemia. The presence of naturally occurring antibodies against the erythrocytes of different blood groups means that blood typing, to establish donor and recipient compatibility, is essential before blood transfusion and that cross-matching should be performed before each transfusion. It is also important to perform blood typing in breeding cats to prevent neonatal isoerythrolysis. Blood donors must have appropriate physical characteristics and be negative for infection diseases that might be transmitted by blood donations. The standard unit of whole blood in cats is approximately 60 ml and, if properly collected and preserved, red cell viability is maintained for 35 days. The risk of transfusion reaction can be reduced by administration of compatible blood collected under controlled conditions.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Castellanos I, Couto G, Gray TL. Clinical Use of Blood Products in Cats: A retrospective study (1997-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:529-532, 2004.
2. Weingart C, Giger U, Kohn B. Whole blood transfusion in 91 cats: a clinical evaluation. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6:139-148, 2004.
3. Klaser DA, Reine NJ, Hohenhaus AE. Red blood cell transfusions in cats: 126 cases (1999). *Journal of the American Animal Hospital Association* 226, 920-923, 2005.
4. Kohn B, Weingart C, Eckmann V *et al.* Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:159-166, 2006.
5. Roux FA, Deschamps JY, Blais MC *et al.* Multiple red cell transfusions in 27 cats (2003-2006): indications, complications and outcomes. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10:213-218, 2008.
6. Balakrishnan A, Drobatz KJ, Reineke EL. Development of anemia, phlebotomy practices, and blood transfusion requirements in 45 critically ill cats (2009-2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2015, DOI 10.1111/vec.12363.
7. Linea guida relativa all'esercizio delle attività sanitarie riguardanti la medicina trasfusionale in campo veterinario. *Supplemento ordinario alla G.U. n.32, 2008*. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_852\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_852_allegato.pdf)
8. Andrews GA, Chavey PS, Smith JE *et al.* N-glycolylneuraminic acid and N-acetylneuraminic acid define feline blood group A and B antigens. *Blood* 9:2485-2491, 1992.
9. Griot-Wenk M, Pahlsson P, Chisholm-Chait A *et al.* Biochemical characterization of the feline AB blood group system. *Animal Genetics* 24:401-407, 1993.
10. Bighignoli B, Niini T, Grahn RA *et al.* Cytidinemonophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH) mutations associated with the domestic cat AB blood group. *BMC Genetics* 8:27, 2007.
11. Continanza R, Lubas G, Gugliucci B. Determination of the prevalence of feline blood types AB in pedigree cats in Italy. *Proceedings of the XLVI SISVet Congress, Venice, Italy; September 30 - October 3, 1992: 1473-1477.*
12. Cavana P, Picco S, Bellino C *et al.* Frequencies of feline blood types in the Piemonte area (Italy). *Proceedings of the 55th SCIVAC National Congress, Milan, Italy; March 2-4, 2007; 267-268.*
13. Proverbio D, Spada E, Baggiani L *et al.* Comparison of gel column agglutination with monoclonal antibodies and card agglutination methods for assessing the feline AB group system and a frequency study of feline blood types in northern Italy. *Veterinary Clinical Pathology* 40:32-39, 2011.
14. Spada E, Miglio A, Proverbio D *et al.* Signalment and blood types in cats being evaluated as blood donors at two Italian University blood banks. *Veterinary Medicine International, Article ID 704836, 3 pages, 2014.*

15. Spada E, Antognoni MT, Proverbio D *et al.* Haematological and biochemical reference intervals in adult Maine Coon cat blood donors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, on line first, 2015.
16. Knottenbelt CM. The feline AB blood group system and its importance in transfusion medicine. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 4:69-76, 2002.
17. Griot-Wenk ME, Callan MB, Casal ML *et al.* Blood type AB in the feline AB blood group system. *American Journal of Veterinary Research* 57:1438-1442, 1996.
18. Proverbio D, Spada E, Perego R *et al.* Assessment of blood types of Ragdoll cats for transfusion purposes. *Veterinary Clinical Pathology* 42:157-162, 2013.
19. Weinstein NM, Blais MC, Harris K *et al.* A Newly Recognized Blood Group In Domestic Shorthair Cats: The Mik Red Cell Antigen. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:287-292, 2007.
20. Auer L, Bell K. The AB blood group system of the cats. *Animal Blood Groups Biochemical and Genetic* 12:287-297, 1981.
21. Bücheler J, Giger U. Alloantibodies against A and B blood types in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 38:283-295, 1993.
22. Giger U. Transfusion therapy. In: Silverstein DC, Hopper K. Eds. *Small Animal Critical Care Medicine*. Second edition. St Louis, Missouri: Elsevier, 2015, pp 327-332.
23. Casal ML, Peter FJ, Giger U. Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens. *American Journal of Veterinary Research* 57:1653-1658, 1996.
24. Giger U, Casal ML. Feline colostrum: friend or foe: maternal antibodies in queens and kittens. *Journal of Reproduction and Fertility*. 51:313-316, 1997.
25. Bridle KH, Littlewood JF. Tail tip necrosis in two litters of Birman kittens. *Journal of Small Animal Practice*. 39:88-89, 1998.
26. Silvestre-Ferreira AC, Pastor J. Feline neonatal isoerythrolysis and the importance of feline blood types. *Veterinary Medicine International*, article ID 753726, 8 pages, 2010.
27. Axnér E. A questionnaire on survival of kittens depending on the blood groups of the parents. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:781-787, 2014.
28. Stieger K, Palos H, Giger U. Comparison of various blood-typing methods for the feline AB blood group system. *American Journal of Veterinary Research* 66:1393-1399, 2005.
29. Seth M, Jackson KV, Giger U. Comparison of five blood-typing methods for the feline AB blood group system. *American Journal of Veterinary Research* 72:203-209, 2011.
30. Proverbio D, Spada E, Baggiani L *et al.* Assessment of a gel column technique for feline blood typing. *Veterinary Research Communication* 33(Suppl 1):201-203, 2009.
31. Hourani L, Weingart C, Kohn B. Evaluation of a novel feline AB blood typing device. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16:826-831, 2014.
32. Spada E, Proverbio D, Baggiani D *et al.* Evaluation of an immunochromatographic test for feline AB system blood typing. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, pubblicato online 11 Agosto 2015. DOI 10.1111/vec.12360.
33. Tasker S, Barker EN, Day MJ *et al.* Feline blood genotyping versus phenotyping, and detection of non-AB blood type incompatibilities in UK cats. *Journal of Small Animal Practice* 55:185-189, 2014.
34. Gary AT, Richmond HL, Tasker S. Survival of *Mycoplasma haemofelis* and 'Candidatus *Mycoplasma haemominutum*' in blood of cats used for transfusion. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8:321-326, 2006.
35. Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD *et al.* Blood transfusion in cats. ABCD guidelines for minimizing risks of infectious iatrogenic complications. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17:588-593, 2015.
36. Wardrop KJ, Reine N, Birkenheuer A *et al.* Canine and feline blood donor screening for infectious disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19:135-142, 2005.
37. Hackett TB, Jensen WA, Lehman TL. Prevalence of DNA of *Mycoplasma haemofelis*, 'Candidatus *Mycoplasma haemominutum*', *Anaplasma phagocytophilum*, and species of *Bartonella*, *Neorickettsia*, and *Ehrlichia* in cats used as blood donors in the United States. *Journal of American Veterinary Medical Association* 229:700-705, 2006.
38. Paige CF, Abbott JA, Elvinger F *et al.* Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 234:1398-1403, 2009.
39. Kohn B, Weingart C. Feline transfusion medicine. In: Day M, Kohn B Eds. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. Second Edition, 2012, BSAVA Publications, pp. 308-318.
40. Spada E, Proverbio D, Bagnagatti De Giorgi G *et al.* Clinical and haematological responses of feline blood donors anaesthetised with a tiletamine and zolazepam combination. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17:338-341, 2015.
41. Troyer HL, Feeman WE, Gray TL *et al.* Comparing chemical restraint and anesthetic protocols used for blood donation in cats: One teaching hospital's experience. *Veterinary Medicine* 100: 652-658, 2005.
42. Iazbik MC, Ochoa PG, Westendorf N *et al.* Effects of blood collection for transfusion on arterial blood pressure, heart rate, and PCV in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 1181-1184, 2007.
43. Killos MB, Graham LF, Lee J. Comparison of two anesthetic protocols for feline blood donation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37: 230-239, 2010.
44. Bücheler J, Cotter SM. Storage of feline and canine whole blood in CPDA-1 and determination of the posttransfusion viability. Abstract of the 12<sup>th</sup> Annual ACVIM Forum, 2 June 1994, San Francisco, CA, USA, pg 172, 1994.
45. Marion RS, Smith JE. Posttransfusion viability of feline erythrocytes stored in acid-citrate-dextrose solution. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183:1459-1460, 1983.
46. Spada E, Baretta S, Martino P *et al.* Valutazione microbiologica di unità di sangue felino prelevate con sistema aperto. *Rassegna di Medicina Felina*, 1:6-11, 2013.
47. Spada E, Proverbio D, Martino PA *et al.* Ammonia concentration and bacterial evaluation of feline whole blood and packed red blood cell units stored for transfusion. *International Journal of Health, Animal Science and Food Safety*, 1:15-23, 2014.
48. Abrams-Ogg A. Practical Blood Transfusion. In: Day M. *et al.* Eds. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA Publications, Gloucester, UK, pp. 263-303, 2000.
49. French TW, Fox LE, Randolph JR *et al.* A bleeding disorder (von Willebrand's disease) in a Himalayan cat. *Journal of American Veterinary Medical Association* 190:437-439, 1987.
50. Bebar KN, Sinnott V, Brooks MB. Recurrent hemorrhage caused by type 3 von Willebrand disease in a domestic long-haired cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 24:326-331, 2014.
51. Weltman JG, Fletcher DJ, Rogers C. Influence of cross-match on posttransfusion packed cell volume in feline packed red blood cell transfusion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24:429-436, 2014.
52. Reed N, Espadas I, Lalor SM, Kisielewicz C. Assessment of five formulae to predict post-transfusion packed cell volume in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16:651-656, 2014.
53. Heikes BW, Ruaux CG. Effect of syringe and aggregate filter administration on survival of transfused autologous fresh feline red blood cells. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 24:162-167, 2013.
54. McDevitt RI, Ruaux CG, Baltzer WI. Influence of transfusion technique on survival of autologous red blood cells in dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 21:209-216, 2011.
55. Giger U, Bücheler J. Transfusion of type-A and Type-B blood to cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198:411-418, 1991.
56. Auer L, Bell K. Transfusion reactions in cats due to AB blood group incompatibility. *Research in Veterinary Science* 35:145-152, 1983.
57. Bovens C, Gruffydd-Jones T. Xenotransfusion with canine blood in feline species: review of the literature. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 62-67, 2012.
58. Priolo V, Masucci M, Gulotta L, Pennisi MG. Naturally occurring antibodies against canine red blood cell antigens in cats and feline red blood cell antigens in dogs. *Atti del 25° Congresso ECVIM-CA*, 10-12 Settembre 2015, Lisbona, Portogallo.
59. Gibson G. Transfusion medicine. In King L, Boag A. Eds. *BSAVA Manual of canine and feline Emergency and Critical Care*, Second Edition, pp. 215-227, 2007.