

TRALI er en overset alvorlig komplikation i forbindelse med blodtransfusion

Thure Mors Haunstrup¹, John Baech¹, Kim Varming¹, Bodil Steen Rasmussen² & Kaspar René Nielsen¹

Transfusionsterapi med blodkomponenter er i Danmark generelt en sikker behandling med lille risiko for alvorlig komplikation. Den hyppigste årsag til transfusionsrelateret mortalitet og alvorlig morbiditet i den vestlige verden i dag anses for at være immunmedieret *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) [1-3]. Klinisk udvikler lidelsen sig typisk dramatisk med respirationsinsufficiens under eller op til seks timer efter transfusionen. TRALI skyldes en granulocytmedieret skade på lungevævet, oftest udløst af antistoffer fra blodkomponenten rettet mod vævs-typeantigener (*human leukocyte antigens*, HLA) og granulocytantigener (*human neutrophil antigen*, HNA). Popovskiy & Moore introducerede termen TRALI i 1985 for at fremhæve den patofysiologiske lighed med *acute lung injury* (ALI) [4]. TRALI formodes at være stærkt underdiagnosticeret.

PATOGENESE/PATOFYSIOLOGI

Neutrofilocyter er et grundelement i patogenesen ved TRALI; ingen neutrofilocyter – ingen TRALI. Bux & Sachs introducerede i 2007 *the threshold model* [5], som er den model, der bedst favner den viden, man har på området i dag. I modellen angives det, at en given tærskelværdi skal overskrides for at inducere TRALI. Overskridelse af tærskelværdien afhænger dels af antistoffernes evne til cellulær aktivering, dels af patientens individuelle prædisposition. Visse antistoffer kan således inducere TRALI hos en i øvrigt sund og rask recipient. Modsat vil en patient med komorbiditet, f.eks. sepsis- eller traumerelateret aktivering af det pulmonale endotel, kunne få overskredet tærskelværdien og få udløst TRALI ved transfusion med blodkomponenter, der indeholder antistoffer med en lille evne til neutrofil aktivering [5]. Regulatoriske T-lymfocytter og bioaktive lipider har været foreslået involveret i patogenesen, men deres betydning er langt fra entydig [6].

Selv under fysiologiske omstændigheder er den neutrofile transittid påvirket af de snævre forhold i lungerne, idet 50% af de pulmonale kapillærer har et mindre lumen (2-15 mikrometer) [7] end diameteren af en sfærisk formet neutrofil (6-8 mikrometer) [8]. Herved opstår der en ophobning af neutrofilocyter i de pulmonale kapillærer og desuden en tæt kon-

takt mellem neutrofilocyter og endotelet [9]. Samlet betyder det, at den neutrofile passage gennem lungerne er særlig sårbar (Figur 1A). Antistofaktiverede neutrofilocyter opnår hyperreaktivitet til i øvrigt subliminale stimuli og bliver rigide pga. en polymerisering af aktinfilamenter i cytoskelettet [5]. Herudover har visse TRALI-antistoffer, der samtidig medfører de alvorligste tilfælde af TRALI, evnen til at danne egentlige neutrofilagglutiner. Rigide neutrofilocyter og neutrofilagglutiner bliver mekanisk indfanget i lungekapillærerne. Disse neutrofilocyter bliver proadhæsive (øget differentieringskompleks-11b-ekspression), secernerer proinflammatoriske mediatorer (interleukin-8), producerer cytotoxiske frie iltradikaler og frigiver toksiske enzymer (f.eks. elastase og azurocidin) ved degranulation [5]. Specielt azurocidin øger den vaskulære permeabilitet med en eksudation af proteinrig væske og medvirker til et nonkardiogent lungeødem [10] (Figur 1B).

LEUKOCYTANTISTOFFERNES ROLLE

Antistoffer, der kan udløse TRALI, er rettet mod HLA og HNA [11, 12]. I den caseserie, hvor man oprinde-



FAKTABOKS

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) er karakteriseret ved transfusion og efterfølgende lungeødem (som ikke skyldes cirkulatorisk overfyldning).

TRALI er en transfusionskomplikation med høj dødelighed.

TRALI udløses oftest af *human leukocyte antigens* eller *human neutrophil antigen*-antistof i donorblodproduktet.

Tilstanden forværres modsat hydrostatisk lungeødem af diuretika.

Ved TRALI-mistanke kontaktes den lokale blodbank, som sørger for det videre forløb. Herunder identificering af og blodprøver fra de involverede donorer samt en blodprøve fra patienten. In vitro har granulocytterne kort levetid, hvorfor det er vigtigt at aftale tid til analyserne med laboratoriet inden prøvetagning hos patienten, og at forsendelsen sker som ekspresbrev.

Donorprøver skal helst sendes samtidig med patientprøver efter koordination med den lokale blodbank.

Serologisk udredning af TRALI foretages i Danmark på Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

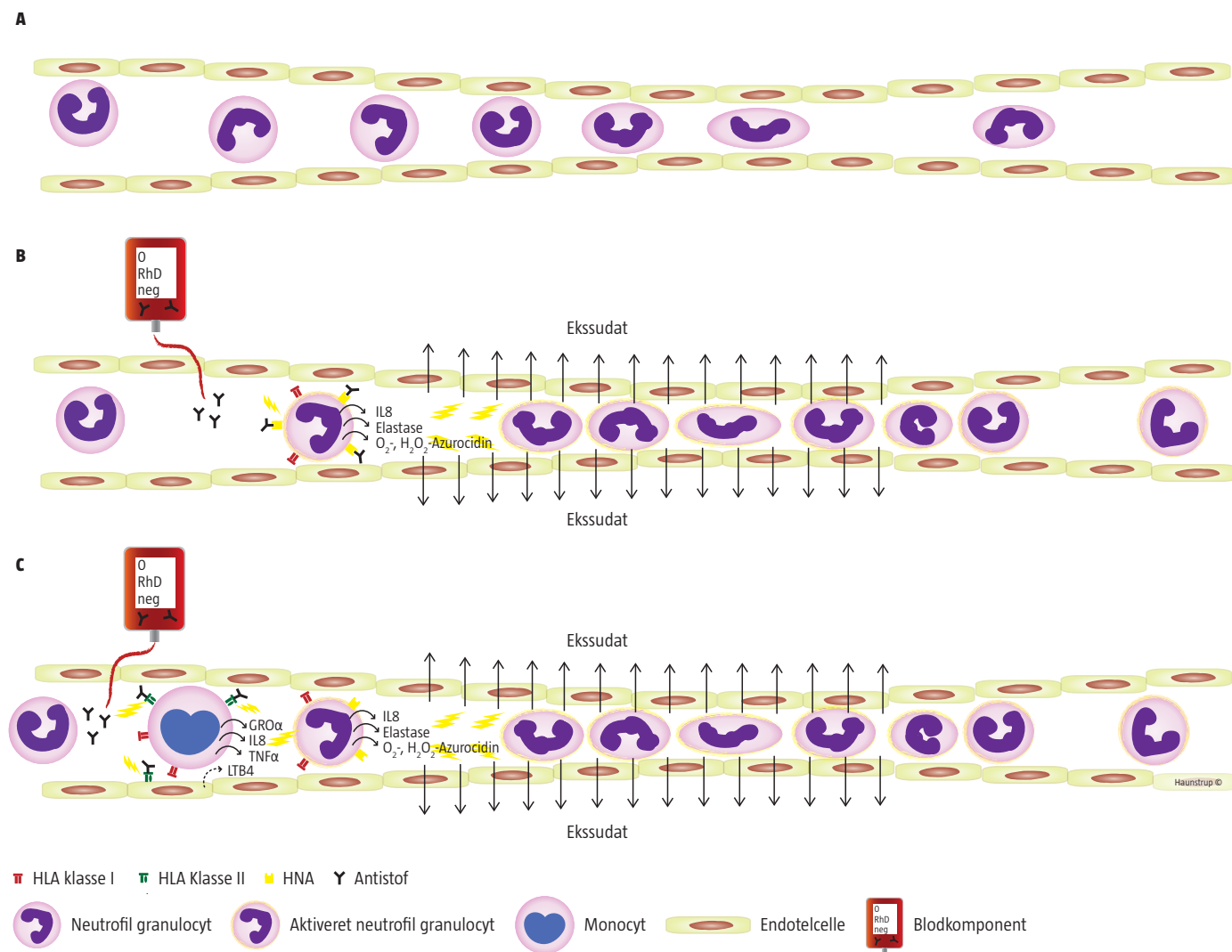
STATUSARTIKEL

1) FBE Klinisk Immunologi, Aalborg Universitetshospital
2) Anæstesiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02130102

FIGUR 1

Patofysiologi ved immunmedieret *transfusion-related acute lung injury*. Skitse af neutrofil passage gennem lungekapillær. **A.** Fysiologisk passage. Neutrofile granulocytter må deformeres for at kunne passere en gennemsnitlig lungekapillær. Herved sker en prækapillær neutrofil ophobning. **B.** *Human neutrophil antigen* (HNA)-antistof indeholdt i transfunderet blodprodukt. Antistoffet bindes til de neutrofile granulocytter, som aktiveres til at frigive proinflammatoriske cytokiner og superoxider. Dette medfører et eksudativt lungeødem. **C.** *Human leukocyte antigen* (HLA) klasse II-antistof i det transfunderede blodprodukt bindes til monocytter, der via cytokiner aktiverer de neutrofile granulocytter til reaktion som i B.



lig beskrev TRALI, kunne der i næsten 90% af tilfældene påvises leukocytantistoffer i serum, primært hos en eller flere af de implicerede donorer og i en mindre andel på 6% af patienterne [4]. Hovedparten af de antistofpositive donorer var flergangsfødende kvinder [11, 13]. Der findes ingen danske opgørelser over den relative fordeling af de udløsende antistoffer. I **Tabel 1** ses fordelingen opgjort i et tysk studie, hvor man inkluderede TRALI-tilfælde, der levede op til diagnosekriterierne fra The European Haemovigilance Network (EHN) [14]. I en stor del af tilfældene fandt man antistoffer rettet mod HLA klasse II, hvil-

ket er lidt overraskende, idet HLA klasse II normalt ikke udtrykkes på neutrofilocytter. HLA klasse II-antistoffer kan indirekte aktivere neutrofilocytter ved at bindes til monocytter, der derved frigiver neutrofile *primings*- eller aktiveringscytokiner [15, 16] (Figur 1C). HLA klasse I-antistoffer indgår sjældnere end forventet i TRALI-reaktioner i forhold til deres hyppighed blandt kvindelige donorer, der har gennemført mindst én graviditet [14, 17]. Dette kan forklares ved, at HLA klasse I-antigen udtrykkes på alle kerneholdige celler og findes som opløseligt antigen i plasma, hvorfor kun en brøkdel af tilførte donor HLA



TABEL 1

Specificiteten af antistoffer ved *transfusion-related acute lung injury* [14].

Specificitet af antistof	Tilfælde, n (%)	Fatale tilfælde, n
HLA klasse I	4 (11)	0
HLA klasse I + II	3 (8)	1
HLA klasse II	17 (47)	3
HNA-1a	1 (3)	0
HNA-2a	1 (3)	0
HNA-3a	10 (28)	6
Total	36 (100)	10

HLA = *human leukocyte antigen*; HNA = *human neutrophil antigen*.

klasse I-antistoffer binder sig til recipientens monocytter og neutrofilocytter. Inden for HNA-systemet er særligt HNA-3a interessant, idet HNA-3a-antistofferne ud over at være hyppigt impliceret i TRALI synes at udløse de svære og fatale tilfælde af TRALI [18, 14]. Dette er en vigtig observation, idet 96% af den danske befolkning er HNA-3a-positive [19] og i forbindelse med blodtransfusion er i risiko for at få den alvorlige HNA-3a-udløste TRALI.

KLINISK BILLEDE

Symptomer på TRALI opstår typisk inden for minutter til få timer efter påbegyndt transfusion. Tilstanden er karakteriseret ved nyopstået åndenød, hypoksæmi og ofte hypotension, takykardi og feber. Initialsymptomerne er udtryk for et begyndende eksudativt lungeødem, og røntgenundersøgelse af thorax vil afsløre bilaterale generaliserede lungeinfiltrater. Til tider er der bemærkelsesværdig kontrast mellem de manglende eller sparsomme stetoskopiske fund og de udtalte infiltrater, der ses på det radiologiske billede [20].

DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Definitionen af TRALI har tidligere ikke været helt skarpt afgrænset, men på baggrund af en definition fra EHN er man i Toronto i 2004 på The Canadian Consensus Conference blevet enige om flg. konsensusdefinition af TRALI [21, 3]: 1) åndenød inden for seks timer efter påbegyndelse af transfusion (EHN), 2) fravær af tegn på cirkulatorisk *overload* (EHN), 3) nyopståede radiologisk verificerede bilaterale lungeinfiltrater (EHN), 4) hypoksæmi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 40$ kPa, pulsoksimetri på $< 90\%$ på atmosfærisk luft eller andet klinisk bevis) og 5) ingen risikofaktorer for ALI. Hvis der findes andre ALI-risikofaktorer, anbefales det at bruge betegnelsen »mulig TRALI«.

Det er værd at bemærke, at diagnosen primært er en klinisk diagnose og ikke afhænger af serologisk udredning.

Det kan være vanskeligt at anvende konsensusdefinitionen i den kliniske hverdag. Differentialdiagnostisk er det specielt tilstande som kardiogent lungeødem eller transfusionsrelateret cirkulatorisk *overload*, som volder problemer. En klinisk tilgang til udredningen er skitseret i algoritmen i **Figur 2** [22]. Det er ikke klinisk muligt at skelne mellem TRALI og ALI, fraset en historik om nylig transfusion. Transfusion er én af de mange faktorer, der kan initiere udvikling af ALI [23]. Derfor udelukkes patienter med eksisterende ALI ofte i TRALI-studier [24]. Derved er der risiko for en betydelig underdiagnosticering af TRALI.

BEHANDLING

Akut behandling af TRALI er understøttende terapi i lighed med den behandling, der gives til andre former for ALI. Behandlingen er således primært symptomatisk og afhængig af sværhedsgrad. I milde tilfælde af TRALI er iltterapi oftest tilstrækkelig. I svære tilfælde kan respiratorstøtte være nødvendig, hvor høje tidalvolumina og forhøjet luftvejstryk bør undgås for at minimere risikoen for yderligere lungeska-

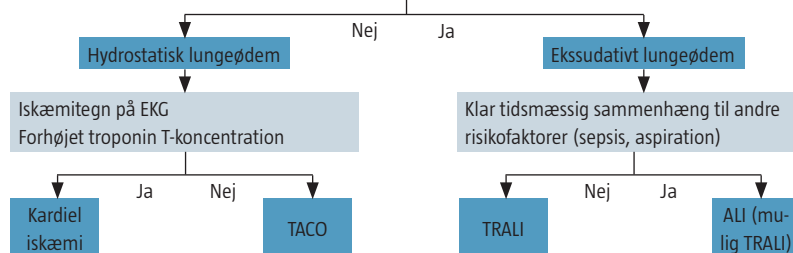


FIGUR 2

Klinisk tilgang til udredning af posttransfusionelt akut lungeødem. Kilde [22].

Tilfælde af hypoksæmi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 40$ kPa eller arteriel oxygenmætning $< 90\%$ på atmosfærisk luft
Rtg. af thorax viser nye eller forværrede bilaterale infiltrater forenelige med pulmonalt ødem
Symptomdebut inden for 6 timer efter transfusion

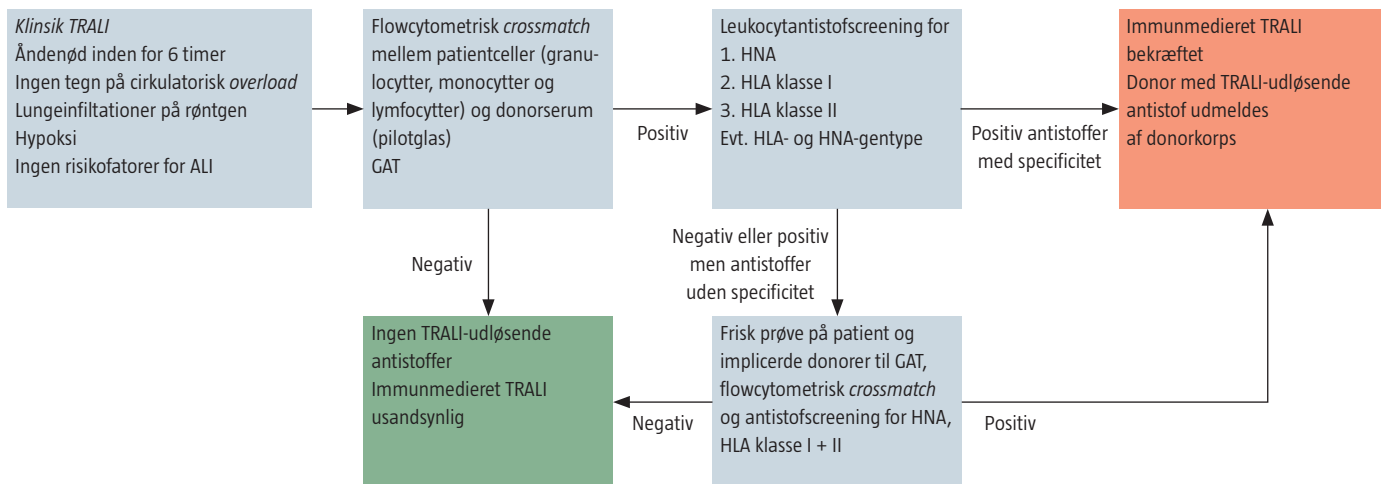
Lungeødem-/plasmaproteinkoncentrationsratio $> 0,65$ eller
Pulmonalt kiletryk < 18 mmHg eller
BNP-koncentration < 250 pg/ml (72 pmol/l) eller
Præ-/posttransfusions-BNP-koncentrationsratio $< 1,5$ eller
Manglende hurtig bedring ved volumen (*preload*)-reduktion eller
To af følgende:
I. Systolisk *ejection fraction* $> 45\%$ og ingen alvorlig hjerteklapsygdom
II. Systolisk blodtryk på < 160 mmHg
III. Vaskulær pedikelbredde på < 65 mm og kardio-thorax-ratio på $< 0,55$



ALI = *acute lung injury*; BNP = *B-type natriuretic peptid*; TACO = *transfusion-associated circulatory overload*; TRALI = *transfusion-related acute lung injury*.

FIGUR 3

Forslag til serologisk udredning af *transfusion-related acute lung injury* (TRALI). Se tekst.



ALI = *acute lung injury*; GAT = granulocyttagglutinationstest; HLA = *human leukocyte antigen*; HNA = *human neutrophil antigen*.

der [25]. TRALI-symptomer kan forveksles med akut lungeødem, men da patienterne ofte har ledsagende hypotension med behov for intravenøs væsketerapi, kan diuretika forværre den kliniske tilstand [26]. Ved akut lungeødem er diuretikabehandling ofte allerede forsøgt, inden TRALI-diagnosen er stillet, og i de tilfælde bør en manglende bedring eller forværring lede tankerne hen på TRALI som mulig diagnose. Der findes ikke nogen overbevisende data om effekten af behandling med statiner eller kortikosteroider [25]. Der er til dato ingen prospektive randomiserede undersøgelser af effekten ved forskellige behandlinger.

PROGNOSE

Den kliniske tilstand forbedres, i modsætning til ved ALI, sædvanligvis inden for de første 48 timer efter transfusionen, men kan i sjældne tilfælde persistere i op til syv døgn. Det ser ikke ud til, at der er varig lungeskade efter en overstået TRALI. Af de antistofmedierede TRALI-tilfælde er 70% respiratorkrævende, og 6-20% er fatale [4, 11, 14].

IMMUNOLOGISK UDREDNING VED TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY

Selvom TRALI-diagnosen stilles på kliniske kriterier, er den immunologiske udredning vigtig, idet diagnosen kan understøttes, og donorer med TRALI-udløsende antistoffer kan opspores. Med udgangspunkt i anbefalinger fra The International Society of Blood Transfusion [27] foreslår vi en immunologisk udredningsalgoritme, som er tilpasset danske forhold (Figur 3). Ved første led i udredningen undersøges

donorplasma (pilotglas eller ny prøve) og en frisk blodprøve fra patienten (7,5 ml ethylen-diamin-tetraacetat-blod og 9 ml blod uden tilsætning). Der foretages granulocyttagglutinationstest og flowcytometrisk *crossmatch* mellem patientleukocytter (monocytter, granulocytter og lymfocytter) og donorplasma. Disse to undersøgelser kan med høj sensitivitet afsløre, om donors blod indeholder antistoffer, der kan udløse en TRALI-reaktion hos patienten [1]. I tilfælde af positiv *crossmatch* undersøges leukocytantistoffernes specificitet ved en antistofscreening af donor for HNA-, HLA klasse I- og II-antistoffer.

Idet analyser, der er foretaget på prøvemateriale fra pilotglas, erfaringsmæssigt kan give falsk positive resultater med uspecifikke reaktioner, kan det være nødvendigt at gentage analysen på en frisk donorprøve.

HYPPIGHED OG FOREBYGGELSE

TRALI er en underdiagnosticeret og underrapporteret tilstand pga. den diagnostiske usikkerhed og problemer med udelukkelse af patienter med transfusionsrelateret cirkulatorisk *overload*, kardiogent lungeødem og ALI af andre årsager, f.eks. sepsis, pneumoni, traumer og stor kirurgi. Idet de udløsende TRALI-antistoffer overføres via plasma, er risikoen for TRALI højest ved transfusion med friskfrosset plasma, men såvel erythrocyt- som trombocytuspensioner indeholder tilstrækkeligt residualplasma til at udløse TRALI, om end med en noget lavere risiko.

Haemovigilance-opgørelser viser en incidens (tilfælde pr. transfunderede plasmaportioner) på

1:66.000 i Tyskland (2006-2007) [12] og 1:65.000 i Storbritannien (1999-2004) [11], hvilket i store træk svarer til antallet af rapporterede tilfælde i Danmark i samme periode [28]. Tallene dækker udelukkende over indrapporterede tilfælde. Hyppigheden er væsentlig større i opgørelser, hvor der screenes for TRALI. I et amerikansk studie påviste man ved en systematisk computerscreening en incidens på 1:2.400 og med inddragelse af »de mulige TRALI-tilfælde« en incidens på 1:1.000 [29].

I 2003 introducerede The English National Blood Service en politik om så vidt muligt at bruge plasma fra mandlige donorer. Selvom plasma fra kvindelige donorer stadig blev lagerført, har den foretrukne brug af mandlige donorer reduceret incidensen af rapporterede TRALI-tilfælde betragteligt til 1:310.000 i perioden 2005-2006 [3]. På alle blodcentre i Danmark er man i dag ophørt med at bruge kvindelige donorer til plasmakomponenter, og der er tillige indført leukocytfiltrering af erytrocyt- og trombocytuspensioner. Sidstnævnte må formodes at eliminere den mindre andel af TRALI-tilfældene, der skyldes recipientantistoffer mod donorleukocytter. Den præcise effekt af disse forebyggende tiltag i Danmark kendes dog ikke.

KONKLUSION

Enhver patient, som opfylder de diagnostiske kriterier for TRALI eller »mulig TRALI«, skal indrapporteres til den lokale blodbank med henblik på en immunologisk udredning af patienten og de implicerede donorer, hvorved diagnosen serologisk kan understøttes, og eventuelle donorer med TRALI-udløsende antistoffer kan udmeldes fra donorkorpset.

KORRESPONDANCE: Thure Mors Haunstrup, FBE Klinisk Immunologi, Aalborg Universitetshospital, Urbansgade 32, 9100 Aalborg. E-mail: thure@dadlnet.dk

ANTAGET: 3. juni 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. september 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Silliman CC, Fung YL, Ball JB et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 2009;23:245-55.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
- Bux J. Antibody-mediated (immune) transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2011;100:122-8.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
- Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007;136:788-99.
- Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2011;18:436-42.
- Weibel ER. Morphometrische Analyse von Zahl, Volumen und Oberfläche der Alveolen und Kapillaren der menschlichen Lunge. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1962;57:648-66.
- Schmid-Schönbein GW, Shih YY, Chien S. Morphometry of human leukocytes. *Blood* 1980;56:866-75.
- Huang Y, Doerschuk CM, Kamm RD. Computational modeling of RBC and neutrophil transit through the pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 2001;90:545-64.
- Gautam N, Olofsson AM, Herwald H et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med* 2001;7:1123-7.
- Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009;49:440-52.
- Keller-Stanislawski B, Reil A, Günay S et al. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury – German haemovigilance data (2006-2007). *Vox Sang* 2010;98:70-7.
- Middelburg RA, van Stein D, Zupanska B et al. Female donors and transfusion-related acute lung injury: a case-referent study from the International TRALI Unisex Research Group. *Transfusion* 2010;50:2447-54.
- Reil A, Keller-Stanislawski B, Günay S et al. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008;95:313-7.
- Nishimura M, Hashimoto S, Takanashi M et al. Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med* 2007;17:129-34.
- Sachs UJH, Wasel W, Bayat B et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011;117:669-77.
- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009;49:1825-35.
- Davoren A, Curtis BR, Shulman IA et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion* 2003;43:641-5.
- Nielsen KR, Koelbaek MD, Varming K et al. Frequencies of HNA-1, HNA-3, HNA-4, and HNA-5 in the Danish and Zambian populations determined using a novel TaqMan real time polymerase chain reaction method. *Tissue Antigens* 2012;80:249-53.
- Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006;34(suppl 5):S114-S117.
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-89.
- Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(suppl 5):S109-S113.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Toy P, Popovsky MA, Abraham E et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33:721-6.
- Goldberg AD, Kor DJ. State of the art management of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Curr Pharm Des* 2012;18:3273-84.
- Levy GJ, Shabot MM, Hart ME et al. Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema. *Transfusion* 1986;26:278-81.
- Bierling P, Bux J, Curtis B et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2009;96:266-9.
- Risom K, Taaning E, Sørensen B et al. DART, haemovigilancerapport for 2011, Rapport fra Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. www.haemovigilance.dk (10. jul 2013).
- Finlay HE, Cassorla L, Feiner J et al. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 2005;124:601-9.