

Ostra potransfuzyjna niewydolność oddechowa związana z przetoczeniem preparatu immunoglobulin ludzkich

Transfusion-related acute lung injury associated with intravenous infusion of human immunoglobulin

Kamila Skwierawska,¹ Dariusz Piotrowski,³ Edyta Ułasiewicz,³ Anna Waszczuk-Gajda,^{1,2} Grzegorz W. Basak^{1,2}

¹ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak

² Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny; kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak

³ Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Warszawie; dyrektor: lek. Dariusz Piotrowski

Streszczenie. Ostra potransfuzyjna niewydolność oddechowa lub ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) jest bardzo ważnym, obciążonym dużą śmiertelnością, często niedoszacowanym problemem współczesnej transfuzjologii. Powikłanie to może się pojawić po przetoczeniu każdego składnika krwi, jak również preparatu krwiopochodnego, jakim są immunoglobuliny ludzkie. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa związanego z tematyką TRALI, obrazem klinicznym, przyczynami, profilaktyką i sposobem postępowania w tym powikłaniu.

Słowa kluczowe: TRALI, immunoglobuliny ludzkie, ostra niewydolność oddechowa.

Abstract. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a very important and often underestimated problem of modern transfusion medicine, also burdened with a high mortality rate. This complication may occur after a transfusion of any blood component as well as plasma-derived blood products such as human immunoglobulins. The article reviews the literature related to the subject of TRALI: its clinical picture, causes, prophylaxis and treatment.

Key words: acute lung injury, human immunoglobulins, TRALI

Nadesłano: 17.04.2019. Przyjęto do druku: 6.09.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (4): 353–356

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Kamila Skwierawska
Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersyteckie Centrum Medyczne Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: kskwierawska@o2.pl

Wstęp

Ostra potransfuzyjna niewydolność oddechowa lub ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*transfusion-related acute lung injury* – TRALI) definiowana jest jako pojawienie się ostrej niewydolności oddechowej (*acute lung injury* – ALI) podczas przetoczenia lub do 6 godzin po transfuzji krwi, niewyjaśnionej innym ryzykiem ostrego uszkodzenia płuc [1]. Powikłanie to może wystąpić po przetoczeniu każdego składnika krwi i produktów krwiopochodnych: osocza, koncentratu krwinek

czerwonych, krwinek płytkowych, krioprecypitatu, ale również preparatu immunoglobulin ludzkich.

Objawami sugerującymi TRALI są: duszność, hipoksemia <90% wysycenia tlenem krwi tętniczej, obustronny niekardiogeny obrzęk płuc, hipotensja lub wzrost ciśnienia tętniczego, gorączka. W badaniu rentgenowskim klatki piersiowej stwierdza się obustronne zmiany śródmiąższowe, zwykle ustępujące po 5–7 dniach.

Patogeneza

Mimo że to powikłanie zostało po raz pierwszy opisane ponad 30 lat temu (w 1985 r.) przez amerykańskich lekarzy, to nadal jego patogeneza wydaje się nie do końca poznana [2].

W 2004 r. panel ekspertów kanadyjskiej konferencji ustalił kryteria określające rozpoznanie TRALI. Wówczas mianem **TRALI** określano **ostre uszkodzenie płuc (ALI)** pojawiające się do 6 godzin po przetoczeniu składników krwi lub produktów krwiopochodnych bez poprzedzających czynników ryzyka ostrego uszkodzenia płuc. Natomiast mianem **prawdopodobnego TRALI** określano ostre uszkodzenie płuc pojawiające się w ciągu 6 godzin od przetoczenia, ale z obecnością jednego lub większej liczby czasowo powiązanych czynników ryzyka ostrego uszkodzenia płuc. Samo **ALI** definiuje się: nowym początkiem wystąpienia niewydolności oddechowej z hipoksemią $SpO_2 < 90\%$ lub $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, z obustronnymi zmianami śródmiąższowymi w radiogramie klatki piersiowej [3]. Dla prawidłowego ustalenia rozpoznania TRALI i prawdopodobnego TRALI należy wykluczyć hydrostatyczny obrzęk płuc.

W 2017 r. Toy i Kleinman zaproponowali zmianę w nomenklaturze TRALI na:

- **TRALI, w którym pośredniczą przeciwciała (immunizacyjny TRALI)** oraz
- **TRALI niezależne od przeciwciał (nieimmunizacyjny TRALI)**, uprzednio określane jako „**prawdopodobne TRALI**”, obecnie bardziej precyzyjny wydaje się termin **potransfuzyjny ARDS** [4].

W przypadku **TRALI immunizacyjnego** najczęściej stwierdza się obecność przeciwciał anty-HLA klasy I i II lub antygranulocytowych anty-HNA w przetaczanym składniku krwi, tym samym krążące we krwi dawcy. W tym przypadku oczywistą sytuacją jest obecność przeciwciał w osoczu dawczyń, które w wywiadzie podają przebyte ciąży (stymulacja antygenami płodu), ale dowiedziono, że surowice mężczyzn dawców również mogą zawierać przeciwciała anty-HLA i anty-HNA, nawet bez wywiadu alloimmunizacji spowodowanych transplantacją narządów czy transfuzją. W badaniach J. Nakamury dowiedziono, że w surowicy niektórych mężczyzn-dawców obecne są przeciwciała anty-HLA, które prawdopodobnie powstały w wyniku reakcji na czynniki środowiskowe (mikroorganizmy). Te przeciwciała nie występują w osoczu dawców-mężczyzn stale, w przeciwieństwie do dawczyń, u których są obecne dłuższy czas [5]. Antygeny środowiskowe (drobnoustrojów) stymulują organizm do wytworzenia przeciwciał poprzez podobieństwo epitopów ściany bakteryjnej z HLA. W przypadku dawczyń wytwarzanie przeciwciał antyHLA odbywa się przez obecność mikrochimeryzmu matczyno-płodowego, na który napotyka ją limfocyty matki [6].

Teorie powstania TRALI opiera się na hipotezie 2 „uderzeń”:

- u biorcy występują czynniki ryzyka sprzyjające adhezji neutrofilów do aktywowanego śródbłonka płuc (chorzy wentylowani mechanicznie, po operacjach kardiochirurgicznych),
- obecność przeciwciał anty-HLA klasy I i anty-HNA w preparacie aktywuje neutrofile, monocyty oraz makrofagi tkankowe i inicjuje kaskadę zapalenia; degranulacja neutrofilów powoduje uszkodzenie śródbłonka płuc; przeciwciała również mogą bezpośrednio przyłączać się do śródbłonka naczyń i tworzyć kompleksy odpornościowe, do których migrują krążące neutrofile [7,8]; dowiedziono również, że przeciwciała anty-HLA klasy II aktywują monocyty, a te stymulują neutrofile do produkcji aktywnych form tlenu (antygeny HLA klasy II nie występują na neutrofilach) [9].

W przypadku **nieimmunizacyjnego TRALI** czynnikami biorącymi udział w procesie są cytokiny i aktywne biologicznie lipidy (lizofosfatydylocholina) zawarte w długo przechowywanych preparatach krwiopochodnych [10]. W rezultacie wszystkich tych procesów, tak immunizacyjnych, jak i nieimmunizacyjnych, dochodzi do uszkodzenia śródbłonka naczyń płuc w wyniku aktywacji leukocytów i uwalniania mediatorów reakcji zapalnej w konsekwencji obrzęku płuc.

TRALI związane z przetoczeniem preparatu immunoglobulin ludzkich

Dożylny preparaty immunoglobulin ludzkich (*intravenous immune globulin* – IVIG) znalazły zastosowanie w leczeniu w wielu dziedzinach medycyny, m.in. w chorobach układu nerwowego, krwiotwórczego, w terapii chorób o podłożu immunologicznym, zaburzeniach odporności oraz po przeszczepieniach narządów i szpiku. Preparaty te są pozyskiwane przez frakcjonowanie dużej ilości (>10 tys. l) osocza dawców (od minimum 1000 do 100 tys. dawców), przebadanych na obecność wirusów typu C i B zapalenia wątroby, HIV, przechowywanych przez kilka miesięcy w temperaturze <-20°C [11,12]. Preparaty immunoglobulin zawierają IgG z różną ilością IgA, IgM, innych białek, cukrów i rozpuszczalników, które mogą wpływać na tolerancję preparatów [13].

Większość lekarzy kojarzy TRALI z powikłaniem przetoczenia krwi i jej składników, a preparaty immunoglobulin uważa za produkt leczniczy, nie wiążąc ich ściśle z dawcami krwi.

Jeśli mowa o TRALI, które pojawia się po przetoczeniu immunoglobulin ludzkich, to dotyczy jedynie immunizacyjnego TRALI. Nieimmunizacyjny TRALI dotyczy jedynie długo przechowywanych koncentratów

krwinek czerwonych ze zwiększoną zawartością aktywnych biologicznie lipidów.

Postępowanie

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych IVIG postępowanie jest objawowe, rzadko wymaga agresywnego leczenia, z wyjątkiem rzadkich reakcji anafilaktycznych lub powikłań sercowo-naczyniowych albo oddechowych. Działania niepożądane związane z dożylnym podaniem IVIG występują u mniej niż 5% pacjentów [14]. Najczęściej występują łagodne reakcje w ciągu pierwszych 30 minut od rozpoczęcia wlewu i właściwym postępowaniem jest zmniejszenie szybkości infuzji lub tymczasowe jej zatrzymanie [15]. Działania niepożądane są szczególnie prawdopodobne u pacjenta, który nie otrzymał IVIG wcześniej lub u którego niedawno wystąpiło zakażenie bakteryjne [16]. Aby zapobiec tym reakcjom, można zastosować leki antyhistaminowe, kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne albo zmienić drogę podawania immunoglobulin z zastosowaniem preparatów podskórnych (*subcutaneous immunoglobulin* – SCIG). Frakcjonowanie IVIG z tysięcy donacji osocza zwiększa ryzyko obecności alloprzeciwciał, które mogą okazać się reaktywne w organizmie biorcy i spowodować wystąpienie TRALI. Eliminacja dawców z potwierdzoną obecnością przeciwciał i stosowanie preparatów ubogoleukocytarnych zmniejszyły ryzyko wystąpienia TRALI po przetoczeniu preparatów krwi. W niektórych krajach, m.in. w Kanadzie, używane jest osocze świeżo mrożone od dawców będących mężczyznami, natomiast osocza pochodzące od dawczyń używa się do frakcjonowania w celu produkcji czynników krzepnięcia osoczopochodnych, albumin, immunoglobulin, globulin antyRhD. Natomiast efekt pulowania tysięcy jednostek osocza ma za zadanie rozcieńczenie i zmniejszenie miana przeciwciał antyHLA i antyHNA, ale może nieść za sobą ryzyko synergistycznego działania tych przeciwciał i wywołać TRALI u niektórych osób [17].

TRALI jest rzadko występującym powikłaniem poprzetoczeniowym i wyjątkowo rzadko opisywano wystąpienie TRALI po przetoczeniu IVIG (zaledwie u kilku pacjentów). W literaturze można znaleźć kilka przykładów TRALI po przetoczeniu IVIG, zwłaszcza u chorych, u których są one często stosowane z powodu wrodzonych lub nabytych zaburzeń odporności [17-22]. We wszystkich przypadkach objawy nagle rozwijającej się niewydolności oddechowej pojawiały się w związku czasowym z przetoczeniem dożylnym preparatów immunoglobulin ludzkich i wymagały stosowania tlenoterapii z typowymi zmianami w obrazie RTG płuc (obustronny mi śródmiąższowymi i pęcherzykowymi zmianami), bez zmian w wielkości sylwetki serca i śródpiersia. W obrazie CT możliwe jest uwidocznienie zmian typu „szkła

mlecznego”. W badaniach nie obserwuje się zwiększenia stężenia NTproBNP ani zaburzeń kurczliwości w badaniu echo, co odróżnia TRALI od poprzetoczeniowego przeciążenia krążenia (*transfusion associated circulatory overload* – TACO) [23].

Zapobieganie i leczenie TRALI związanego z przetoczeniem IVIG

Różne nasilenie hipoksemii wymaga natychmiastowego włączenia tlenoterapii, a nawet zastosowania wentylacji mechanicznej. Nadal TRALI wiąże się z dużą śmiertelnością, sięgającą ponad 20% przypadków. W postępowaniu przeciwwskazane jest stosowanie diuretyków, które wykazują skuteczność w TACO; nieskuteczne jest również stosowanie kortykosteroidów [24].

W postępowaniu w razie wystąpienia TRALI po przetoczeniu preparatu krwi wypełniany jest protokół od czynu poprzetoczeniowego. Właściwe centrum krwiodawstwa zabezpiecza inne składniki krwi z donacji od tego dawcy oraz wykonuje badania u biorców i dawcy na obecność przeciwciał. W przypadku IVIG przebadanie ogromnej liczby dawców jest niemożliwe – wówczas można oznaczyć obecność przeciwciał w osoczu biorcy i o ile to możliwe przebadać preparat immunoglobulin z danej serii na obecność przeciwciał anty-HLA i anty-HNA.

Dyskusja

TRALI cechuje się dużą śmiertelnością, wynoszącą ponad 20%, ale jego występowanie nadal wydaje się niedoszacowane. W obrazie klinicznym istotne jest wystąpienie typowych objawów ostrej niewydolności oddechowej w ciągu 6 godzin od transfuzji. Jako że w patogenezie istotna jest obecność przeciwciał anty-HLA i anty-HNA pochodzących z osocza dawców, należy rozważyć rozpoznanie TRALI jako możliwą przyczynę wystąpienia powikłań oddechowych przetoczenia IVIG. Powikłanie to jest zaliczane do ciężkich – należy przerwać wlew immunoglobulin i go nie ponawiać, zastosować tlenoterapię, a w razie konieczności leczyć chorego w ramach oddziału intensywnej terapii.

Uświadomienie lekarzom stosującym wlewy immunoglobulin, że TRALI nie dotyczy tylko przetoczeń krwi, ale również preparatów immunoglobulin ludzkich, może istotnie wpłynąć na rokowanie w tym powikłaniu dzięki zastosowaniu odpowiedniego postępowania.

Piśmiennictwo

1. Toy P, Lowell C. TRALI-definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007; 21 (2): 183–193

2. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 1985; 25 (6): 573–577
3. 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 (12): 1774–1789
4. Toy P, Kleinman SH, Looney MR. Proposed revised nomenclature for transfusion-related acute lung injury. Proposed revised nomenclature for transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 2017; 57 (3): 709–713
5. Nakamura J, Nakajima F, Kamada H, et al. Males without apparent alloimmunization could have HLA antibodies that recognize target HLA specificities expressed on cells. *HLA*. 2017; 89 (5): 285–292
6. Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol*, 2010; 54 (2–3): 531–543
7. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, et al. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 2001; 41 (10): 1244–1248
8. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*, 2003; 43 (2): 177–184
9. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*, 2011; 117 (2): 669–677
10. Smoleńska-Sym G, Maślanka K, Michur H, et al. Bioactive lipids: is lysophosphatidylcholine generated during storage of blood components? *Vox Sanguinis*, 2010; 99 (supl. 1): P-0995–452
11. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006; 19: 3–25
12. Buchacher A, Iberer G. Purification of intravenous immunoglobulin G from human plasma – Aspects of yield and virus safety. *Biotechnol J*, 2006; 1: 148–163
13. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: Properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 206–218
14. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2015–2025
15. Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf*, 2007; 2: 9–18
16. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 525–553
17. Quest RG, Gaal H, Clarke G. Transfusion-related acute lung injury after transfusion of pooled immune globulin: a case report. *Transfusion* 2014; 54:3088–3091
18. Reddy DRS, Guru PK, Blessing MM, et al. Transfusion-related acute lung injury after IVIG for myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2015, 23: 259–261
19. Stoclin A, Delbos F, Dauriat G, et al. Transfusion-related acute lung injury after intravenous immunoglobulin treatment in lung transplant recipient. *Vox Sanguinis* 2013, 104, 175–178
20. Rizk A, Gorson KC, Kenny L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41: 264–268
21. Voulgari PV, Paschou S, Svarna E, et al. Images in rheumatology. Transfusion-related acute lung injury during intravenous immunoglobulin treatment. *J Rheumatol* (2010) 37(1):190–1
22. Gupta V, Gupta P, Yadav TP. Transfusion related acute lung injury with intravenous immunoglobulin. *Indian Pediatr* (2011) 48(10):807–8
23. Interna Szczeklika 2017, Gajewski P (red.). *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2017. ISBN 978-83-7430-517-4
24. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwipochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie II. Korsak J (red). Warszawa 2014. ISBN 978-83-937276-4-3. http://wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktywny_spis_treci.pdf