

Anna Łata<sup>1</sup>, Jolanta Korsak<sup>1</sup>, Tomasz Chojnacki<sup>2</sup>, Piotr Rzepecki<sup>2</sup>

## Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) – opis przypadku

### Transfusion-related acute lung injury (TRALI) – a case report

<sup>1</sup> Zakład Transfuzjologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM, Zakład Transfuzjologii Klinicznej WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 206, faks: +48 261 817 247, e-mail: zt@wim.mil.pl

<sup>1</sup> Department of Clinical Transfusiology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor of the Military Institute of Medicine Jolanta Korsak, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Internal Diseases and Haematology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Piotr Rzepecki, MD, PhD

Correspondence: Professor of the Military Institute of Medicine Jolanta Korsak, MD, PhD, Department of Clinical Transfusiology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 206, fax: +48 261 817 247, e-mail: zt@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc definiowane jest jako ostra niewydolność oddechowa pojawiająca się w trakcie przetaczania składnika krwi lub w ciągu następnych 6 godzin u chorych bez czynników ryzyka zaburzeń układu oddechowego. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i poprzez wykluczenie innych przyczyn ostrej niewydolności oddechowej. Jednoznaczne rozpoznanie zespołu jest trudne. Ważną rolę w badaniach laboratoryjnych odgrywa poszukiwanie przeciwciał przeciwko antygenom leukocytarnym i/lub granulocytarnym u dawców, czasem u biorców. Niewykrycie u dawców lub u biorcy przeciwciał nie wyklucza poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc, co nie zwalnia z wykonywania badań przeciwciał antyleukocytarnych. Jest to bowiem niezwykle istotne dla profilaktyki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc. Sposobami zapobiegania ostremu poprzetoczeniowemu uszkodzeniu płuc są: dyskwalifikacja dawców krwi z przeciwciałami antyleukocytarnymi/antygranulocytarnymi, badania przeglądowe przeciwciał u kobiet wieloródek i u osób po przebytych przetoczeniach krwi, modyfikacja warunków przygotowania składników krwi oraz ograniczenie przetaczania składników krwi w praktyce klinicznej. W artykule przedstawiono przypadek 38-letniej kobiety hospitalizowanej w Klinice Chorób Wewnętrznych i Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego z powodu ostrej białaczki szpikowej w celu wykonania kolejnych kursów chemioterapii. W czasie leczenia chorej kilkakrotnie przetaczano koncentraty krwinek czerwonych i koncentraty krwinek płytkowych bez reakcji poprzetoczeniowych. Po 8 dniach od podania ostatniego kursu chemioterapii z powodu liczby płytek krwi  $14 \times 10^3/\text{ml}$  i wysokiej temperatury ciała chorej ponownie zlecono przetoczenie koncentratu płytek krwi. Około 1 godziny po przetoczeniu pojawiły się ból w klatce piersiowej i duszność. Pacjentka wymagała tlenoterapii. W wykonanym badaniu rentgenowskim płuc obraz obrzęku płuc bez objawów niewydolności lewokomorowej. Po wykluczeniu innych przyczyn ostrej niewydolności płuc rozpoznano ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc.

**Słowa kluczowe:** TRALI, przeciwciała HLA/HNA, diagnostyka, zapobieganie ostremu poprzetoczeniowemu uszkodzeniu płuc

#### Abstract

Transfusion-related acute lung injury is defined as acute respiratory failure which develops during or within 6 hours after transfusion of a blood component in a patient with no risk factors for respiratory insufficiency. Transfusion-related acute lung injury is diagnosed based on clinical manifestation and by excluding other causes of acute lung injury. Unambiguous diagnosis is difficult. Looking for anti-HLA and/or anti-HNA antibodies in donors and sometimes in recipients plays an important role in lab tests. Negative antibody findings, either in a donor or in a recipient, do not exclude transfusion-related acute lung injury, which, however, does not exempt from performing leukocyte antibody tests since they are extremely important for transfusion-related acute lung injury prophylaxis. The ways to prevent this reaction include: disqualifying donors with anti-HLA/HNA antibodies, screening for antibodies in multiparous women and in individuals after transfusion, modifying the way blood components are prepared and limiting blood transfusion in clinical practice. The paper presents a case of a 38-year-old woman with acute myeloid leukaemia, hospitalised at the Department of Internal Diseases and Haematology of the Military Institute of Medicine for subsequent courses of chemotherapy. During treatment, the patient had red cells and platelets concentrates transfused several times with no transfusion-related reactions. Eight days after the

last chemotherapy infusion, the patient developed high temperature and her platelet count was  $14 \times 10^9/\text{mL}$ . Therefore, the patient received a platelet concentrate again. About 1 hour after transfusion, the patient complained about chest pain and dyspnoea. She needed oxygen therapy. Chest X-ray revealed lung oedema with no signs of left ventricular failure. Once other causes of acute lung injury were excluded, transfusion-related acute lung injury was diagnosed.

**Key words:** transfusion-related acute lung injury (TRALI), HLA/HNA antibodies, diagnostics, TRALI prevention

Zespół TRALI – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*transfusion related acute lung injury*) – opisany jest po przetoczeniu każdego składnika krwi, szczególnie składników zawierających osocze, takich jak świeżo mrożone osocze i koncentraty krwinek płytkowych<sup>(1)</sup>. Charakteryzuje się niekardiogenym obrzękiem płuc, niedotlenieniem, dusznością oraz niewydolnością oddechową, wymagającą często mechanicznej wentylacji. Można wyróżnić postać wczesną i późną. We wczesnym zespole TRALI objawy pojawiają się po 2–6 godzinach, w większości przypadków po przetoczeniu 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Postać ta występuje z częstością 1 na 5000 przetoczeń. Objawy zazwyczaj ustępują po 48–96 godzinach. Śmiertelność wynosi 5–10%. Za przyczynę tej postaci zespołu uważa się występowanie przeciwciał antyleukocytarnych<sup>(2)</sup>. Późny zespół TRALI pojawia się po 6–72 godzinach, przeważnie u chorych z posocznicą, po urazach i oparzeniach, zwykle po przetoczeniu kilku jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Występuje u 5–35% chorych przebywających na oddziałach intensywnej terapii oraz u 40–47% pacjentów po masowych przetoczeniach. Zależy od aktywacji prozapalnych cytokin<sup>(2,3)</sup>. Stopień nasilenia TRALI bywa różny, a łagodnie przebiegające TRALI może nie zostać prawidłowo rozpoznane<sup>(3,4)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoosmioletnia chora z ostrą białaczką szpikową (*acute myeloid leukaemia*, AML) (A.W., nr historii choroby 2013-2820) została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Hematologii w celu kontynuowania leczenia choroby podstawowej. Przy przyjęciu skargi na nudności, zawroty głowy oraz ogólne osłabienie trwające od kilku dni. Wywiad medyczny nie wyróżniał się niczym istotnym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bladość skóry, poza tym bez odchyłeń od stanu prawidłowego. Stan ogólny chorej określono jako dobry. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu: WBC  $0,80 \times 10^9/\text{l}$ ; RBC  $2,67 \times 10^{12}/\text{l}$ ; Hb 7,8 g/dl; HCT 22%; MCV 8,4 fl; MCH 29,3 pg; MCHC 35,0 g/dl; RDW 15,1%; PLT  $20 \times 10^9/\text{l}$ . Z uwagi na zgłaszaną nietolerancję wysiłku chorej zlecono przetoczenie 2 j. ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych po zgodnej próbie serologicznej. Krwinki czerwone przetoczono bez reakcji ubocznych. W czasie kolejnych dni pobytu w Klinice z powodu liczby płytek krwi  $19 \times 10^9/\text{l}$  i planowanego wklucia do żyły centralnej chorej przetoczono koncentrat krwinek płytkowych z aferezy, napromieniowany, zawieszony w PAS (*platelet additive solution* – roztwór

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) can occur after transfusion of every blood component, particularly if it contains plasma, such as fresh frozen plasma or platelet concentrate<sup>(1)</sup>. It is characterised by non-cardiogenic pulmonary oedema, hypoxia, dyspnoea and respiratory failure, frequently requiring mechanical ventilation. It has an early and late form. In early TRALI, symptoms develop after 2–6 hours, mostly after transfusion of 1 unit of red cells concentrate (RBCs). This form is observed in 1 per 5,000 transfusions. The symptoms usually subside within 48–96 hours. The mortality rate is 5–10%. This form of TRALI is believed to be caused by the presence of anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies<sup>(2)</sup>. Late TRALI occurs after 6–72 hours, usually in patients with sepsis, after trauma and burns, and typically after transfusion of several red cell units. It is observed in 5–35% of patients hospitalised at intensive care units and in 40–47% of patients after massive transfusions. It depends on the activation of proinflammatory cytokines<sup>(2,3)</sup>. The severity of TRALI varies, and mild forms may not be diagnosed correctly<sup>(3,4)</sup>.

## CASE REPORT

A 38-year-old female patient with acute myeloid leukaemia (AML) (A.W., medical case record number 2013-2820) was admitted to the Department of Internal Diseases and Haematology for continuation of treatment of the underlying disease. After admission, the patient complained about nausea, dizziness and general weakness experienced for several days. The medical history was unremarkable. On physical examination, skin paleness was observed. Apart from this, no other abnormalities were noted. The general condition was assessed as good. The results of laboratory tests at admission: WBC  $0.80 \times 10^9/\text{L}$ ; RBC  $2.67 \times 10^{12}/\text{L}$ ; Hb 7.8 g/dL; HCT 22%; MCV 8.4 fl; MCH 29.3 pg; MCHC 35.0 g/dL; RDW 15.1%; PLT  $20 \times 10^9/\text{L}$ . Due to reported intolerance of physical exercise, transfusion of 2 units of leukodepleted red cells concentrate was ordered after ensuring compatibility in a cross-matching test. RBCs were transfused without any adverse reactions. In the subsequent days of hospitalisation, transfusion of apheresis, irradiated platelets suspended in PAS (platelet additive solution) was performed due to platelet count ( $19 \times 10^9/\text{L}$ ) and planned central venous catheterisation. The transfusion proceeded without complications. On the third day of hospitalisation, the patient received chemotherapy (Ida+Vep+Ara-C regimen). On the seventh day after chemotherapy, complete

wzbogacający); bez powikłań. W trzecim dniu pobytu w szpitalu chorej podano chemioterapię w schemacie Ida+Vep+Ara-C. Siódmego dnia po chemioterapii obserwowano obniżenie parametrów morfologicznych: Hb 6,9 g/dl; HCT 19%; RBC 2,18 g/dl i płytki krwi  $7 \times 10^9/l$ . Zdecydowano o kolejnych przetoczeniach 2 j. koncentratu krwinek czerwonych po zgodnej próbie serologicznej i koncentratu krwinek płytkowych zlewanych z 5 j. krwinek pochodzących z krwi pełnej, ubogoleukocytarnego i po redukcji czynników patologicznych. Przetoczenie bez reakcji ubocznych. Trzy dni po przetoczeniu i w ósmym dniu po chemioterapii chora zagorączkowała do 38°C, ponadto stwierdzono uszkodzenie błony śluzowej dziąseł. Do leczenia włączono Biotum i wankomycynę, zalecono nystatynę i Dentosept do płukania jamy ustnej. Pobrano krew do badania bakteriologicznego, wymieniono wkłucie centralne i wykonano posiew z końcówki wymienianego cewnika. Wszystkie posiewy jałowe. Trzeciego dnia antybiotykoterapii z powodu utrzymującej się gorączki do 38°C i dreszczy odstawiono Biotum i włączono do leczenia Tienam. Chora nadal gorączkowała do 38°C, dodatkowo skarżyła się na ból w rzucie krtani/dolnej części gardła, nasilający się podczas przełykania, oraz uczucie pieczenia powiek. W badaniu przedmiotowym: pacjentka w stanie ogólnym dość dobrym, nadal gorączkująca mimo modyfikacji leczenia. Ciśnienie tętnicze 120/80 mm Hg, czynność serca miarowa 89/min, saturacja O<sub>2</sub> 99%; szmer pęcherzykowy prawidłowy nad oboma polami płuc, bez świstów, furczenia. W badaniu rentgenowskim (RTG) stwierdzona płytka niedodmy u podstawy prawego płuca. W badaniach laboratoryjnych Hg 8,8 g/dl; HCT 25%; RBC  $3,10 \times 10^{12}/l$ ; WBC  $0,46 \times 10^9/l$ ; płytki krwi  $14 \times 10^9/l$ . Z powodu niskiej liczby krwinek płytkowych i dodatkowo utrzymującej się wysokiej temperatury ciała oraz ryzyka krwawienia zlecono przetoczenie 1 preparatu koncentratu krwinek płytkowych. Do przetoczenia przygotowano krwinki płytkowe z aferezy, napromieniowane i po redukcji czynników patogennych. Około 1 godziny po rozpoczęciu przetoczenia chora zgłosiła nagły ból w klatce piersiowej i duszność. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedotlenienie z saturacją O<sub>2</sub> 65%, obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości nieznaczalnych, tachykardię – 120 uderzeń/min. W badaniu elektrokardiograficznym bez świeżych zmian niedokrwiennej, brak również objawów niewydolności serca, początkowo brak też zmian osłuchowych nad polami płucnymi. W wykonanym RTG płuc obserwowano rozlane zmiany śródmiąższowe w obu płucach, bez powiększenia sylwetki serca. Po zastosowaniu tlenoterapii, nawodnieniu oraz podaniu Hydrocortisonum i amin presyjnych objawy stopniowo się wycofały. Zgłoszono reakcję poprzetoczeniową do Zakładu Transfuzjologii Klinicznej WIM, postępując według przyjętej procedury. Dodatkowo pobrano próbki krwi do badania w kierunku przeciwciał antyleukocytarnych i antygranulocytarnych. Zgłoszono również podejrzenie TRALI do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku w celu wykonania badań u dawcy przetoczonego

blood count parameters were observed to have decreased: Hb 6.9 g/dL; HCT 19%; RBC 2.18 g/dL and platelets  $7 \times 10^9/L$ . Decisions about further transfusions were made: 2 units of cross-matched RBCs concentrates as well as leukodepleted and pathogen-reduced platelets pooled from 5 units of whole blood. No adverse reactions occurred. Three days after transfusion and on the eighth day after chemotherapy, the patient developed temperature up to 38°C, and gingival mucosa lesions were observed. Treatment was extended to include Biotum and vancomycin, nystatin was recommended and Dentosept was given to rinse the oral cavity. Blood was sampled for bacteriological examination, the central catheter was changed and tip culture of the removed catheter was conducted. All cultures were negative. On the third day of antibiotic therapy, Biotum was discontinued and Tienam was started due to persisting temperature up to 38°C and shivers reported patient by the patient. Body temperature up to 38°C still persisted. Moreover, the patient complained about pain in the larynx/lower pharynx which intensified upon swallowing and eyelid burning sensation. On physical examination, the patient's condition was assessed as relatively good. Raised temperature persisted despite treatment modification. Blood pressure: 120/80 mm Hg, regular heart rate: 89/min, O<sub>2</sub> saturation: 99%; vesicular murmur was normal above both lung fields, without wheezing or crackles. Radiography revealed an atelectasis plate at the base of the right lung. Laboratory findings were as follows: Hg 8.8 g/dL; HCT 25%; RBC  $3.10 \times 10^{12}/L$ ; WBC  $0.46 \times 10^9/L$ ; platelets  $14 \times 10^9/L$ . Due to low platelet count, persisting high temperature and risk of bleeding, another transfusion of 1 platelet concentrate was ordered. Apheresis, irradiated and pathogen-reduced platelets were prepared. About 1 hour after transfusion, the patient complained about sudden chest pain and dyspnoea. Physical examination revealed hypoxia with O<sub>2</sub> saturation of 65%, decline in blood pressure to undetectable values and tachycardia of 120 beats per minute. Electrocardiography showed no fresh ischaemic changes and no signs of cardiac failure. Initially, lung field auscultation revealed no changes. Chest X-ray showed diffuse interstitial changes in both lungs without change of heart size and shape. Following oxygen therapy, hydration and administration of Hydrocortisonum and pressure amines, the symptoms gradually subsided. The transfusion-related reaction, as necessitated by the procedure, was reported to the Department of Clinical Transfusiology of the Military Institute of Medicine. Additionally, blood samples were drawn for anti-HLA and anti-HNA antibody analyses. A suspicion of TRALI was also reported to the Regional Blood Donation and Blood Transfusion Centre in Białystok, Poland, in order to conduct tests in the donor of the transfused product. On the next day, the patient presented haematuria and platelet count dropped to  $1 \times 10^9/L$ . The patient was given solumedrol and 1 apheresis, pathogen-reduced platelet concentrate was transfused without complications. In the morning hours, an episode of raised temperature up to

preparatu. Następnego dnia u chorej zaobserwowano krwimocz, a oznaczona liczba płytek krwi wynosiła  $1 \times 10^9/l$ . Pacjentce pod osłoną Solu-Medrolu przetoczono 1 preparat koncentratu krwinek płytkowych z aferezy i po redukcji patogenów; bez powikłań. W godzinach porannych zaobserwowano epizod wzrostu ciepłoty ciała do  $39^\circ C$ . Parametry hemodynamiczne stabilne. Skóra i śluzówki bez cech świeżej skazy. Nad polami płucnymi utrzymywały się trzeszczenia, szczególnie nasilone u podstawy obu płuc. Dziesięć dni po obserwowanej reakcji poprzetoczeniowej, z powodu liczby płytek krwi  $9 \times 10^3/\mu l$ , zdecydowano o kolejnym profilaktycznym przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych z aferezy i po redukcji patogenów. Następnego dnia chora w stanie stabilnym, z utrzymującym się suchym kaszlem. Badanie przedmiotowe: pacjentka wydolna krążeniowo i oddechowo. Nad polami płucnymi wysłuchiwane trzeszczenie u podstawy. Otrzymane wyniki badań w kierunku obecności przeciwciał antyleukocytarnych i antygranulocytarnych zarówno u dawcy, jak i biorcy ujemne.

## OMÓWIENIE

Ostre uszkodzenie płuc jest mało specyficznym rozpoznaniem i może mieć bardzo różną etiologię. Przyczyną uszkodzenia zwykle bywa zaaspirowanie treści żołądkowej, zapalenie płuc, rozległy uraz, posocznica, ostre zapalenie trzustki, anafilaksja i przetaczanie składników krwi<sup>(5)</sup>.

Pojawienie się TRALI opisywane jest po przetoczeniach wszystkich składników krwi, szczególnie tych zawierających osocze. Częstość występowania TRALI ocenia się na 1/432 000 do 1/88 000 przetoczeń; występuje u 0,08–15,1% chorych, u których dokonano przetoczenia składników krwi, lub może wystąpić po przetoczeniu 0,01–1,12% jednostek krwi<sup>(6,7)</sup>. Różnice w ocenie częstości występowania wynikają z różnych definicji TRALI<sup>(6)</sup>. Aktualnie US National Heart, Lung, and Blood Institute definiuje go jako: 1) nagle pojawiające się ostre objawy; 2) hipoksemię ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  lub  $SpO_2 < 90\%$ ); 3) obustronne nacieki płuc w obrazie radiologicznym bez objawów niewydolności lewej komory i 4) brak innych czynników ryzyka ostrego uszkodzenia płuc<sup>(8)</sup>.

Patogeneza tej reakcji poprzetoczeniowej nie jest do końca poznana, lecz wiadomo, że kluczową rolę w jej powstaniu odgrywają granulocyty/neutrofile. W większej liczbie znajdują się one w płucach, pełniąc funkcję obronną przed mikroorganizmami. Neutrofile, których aktywność została zainicjowana, reagują bardzo silnie na kolejne bodźce. Na tej obserwacji opiera się model patogenezy TRALI. Przetoczona ze składnikami krwi przeciwciała antyleukocytarne reagują z granulocytami/neutrofilami chorego i aktywują je. W następstwie dochodzi do uwolnienia z granulocytów cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), enzymów proteolitycznych i reaktywnych związków tlenu, co doprowadza do uszkodzenia śródbłonna naczyń i przesiąkania naczyń włosowatych płuc<sup>(3,9)</sup>. Ten rodzaj TRALI nazywamy nieimmunologicznym. Z kolei TRALI o charakterze immunologicznym

$39^\circ C$  was observed. Haemodynamic parameters were stable. The skin and mucous membranes showed no signs of fresh changes. Rales above lung fields persisted; they were particularly intensive at the base of both lungs. Ten days after the transfusion-related reaction, it was decided to conduct another prophylactic apheresis and pathogen-reduced platelet transfusion due to platelet count of  $9 \times 10^3/\mu L$ . On the following day, the patient was stable with persisting dry cough. On physical examination, the patient was cardiovascularly and respiratorily stable with rales above the lung fields at the bases. The results of tests for anti-HLA and anti-HNA antibodies were negative in both the donor and recipient.

## DISCUSSION

Acute lung injury is a poorly specific diagnosis and its aetiology can vary. Injury is usually caused by aspiration of gastric contents, pneumonia, massive trauma, sepsis, acute pancreatitis, anaphylaxis and blood component transfusion<sup>(5)</sup>. TRALI has been reported to occur after transfusion of all blood components, particularly those containing plasma. The prevalence of TRALI is estimated at 1/432,000 to 1/88,000 transfusions. It is diagnosed in 0.08–15.1% of patients after blood component transfusion or after transfusion of 0.01–1.12% of blood units<sup>(6,7)</sup>. These differences result from various definitions of TRALI<sup>(6)</sup>. Currently, the US National Heart, Lung, and Blood Institute defines it as: 1) sudden acute symptoms; 2) hypoxaemia ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  or  $SpO_2 < 90\%$ ); 3) bilateral lung changes in an X-ray image with no signs of left ventricular failure; and 4) no other risk factors for acute lung injury<sup>(8)</sup>.

The pathogenesis of this transfusion-related reaction is not entirely clear. It is known, however, that the key role is played by granulocytes/neutrophils. Their greater numbers are found in the lungs where they protect them against pathogens. Activated neutrophils react intensively to subsequent stimuli. This observation is the basis for the model of TRALI pathogenesis. Anti-HLA antibodies transfused with blood components react with patient's granulocytes/neutrophils and activate them. As a result, granulocytes release cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), proteolytic enzymes and reactive oxygen species, thereby leading to endothelial damage and pulmonary capillary leak<sup>(3,9)</sup>. This type is referred to as non-immune TRALI. Immune TRALI, however, is induced by antibodies in donor plasma<sup>(10)</sup>. In approximately 80% of transfusion-related lung injury cases, diagnostic tests show the presence of antibodies against leukocytes<sup>(11–13)</sup>. Moreover, it has also been reported that antibodies detected in patients which react with leukocytes in the transfused blood component also play a certain role. This mechanism is currently seen more rarely since leukodepleted products are more and more often used<sup>(6,10)</sup>.

Antibodies that participate in TRALI development can act against class I and II human leukocyte antigens (HLA) as well as against specific human neutrophil antigens

wywoływane jest przez przeciwciała znajdujące się w osoczu dawców<sup>(10)</sup>. W około 80% przypadków poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc badania diagnostyczne wykazują obecność przeciwciał do leukocytów<sup>(11–13)</sup>. Opisywano też udział przeciwciał, które wykryto u chorych, a które reagują z leukocytami obecnymi w przetoczonym składniku krwi. Ten ostatni mechanizm jest obecnie rzadziej spotykany, ponieważ coraz częściej w leczeniu stosuje się zubożone w leukocyty składniki krwi<sup>(6,10)</sup>.

Przeciwciała uczestniczące w powstaniu TRALI mogą być skierowane do antygenów leukocytarnych (HLA) klasy I, klasy II oraz do swoistych antygenów granulocytarnych (HNA). Aglutynują one komórki, które noszą odpowiednie antygeny lub przynajmniej się z nimi wiążą, co powoduje dalszą kaskadę zjawisk immunologicznych<sup>(3,10,12)</sup>. Autorzy nie wykazali, dlaczego przeciwciała o niektórych swoistościach, np. anti-HLA-A2, anti-HLA-B12 oraz anti-HNA-3a, częściej niż inne są odpowiedzialne za poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc<sup>(6,14)</sup>. Przeciwciała skierowane do antygenów HLA klasy II nie reagują z granulocytami z powodu braku tych antygenów na komórkach. Mogą jednak spowodować wystąpienie TRALI, ponieważ reagują z monocytami i aktywują je. Zaktywowane monocyty wydzielają prozapalne cytokiny, które z kolei aktywują granulocyty<sup>(12)</sup>.

TRALI rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i ich związku z przetoczeniem składnika krwi. Badania diagnostyczne mają na celu poszukiwanie przeciwciał antyleukocytarnych w przetoczonych składnikach krwi lub/i u biorcy krwi.

Testem do wykrywania przeciwciał anti-HLA wiążących dopełniacz jest test limfocytotoksyczny (*lymphocytotoxicity test*, LCT). Metodą tą wykrywane są przeciwciała klasy IgM i IgG skierowane do antygenów HLA, głównie klasy I. Zgodnie z zaleceniami International Society of Blood Transfusion (ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology) z testem limfocytotoksycznym powinno wykonać się test do wykrywania przeciwciał anti-HLA niewiążących dopełniacza<sup>(15)</sup>. Natomiast do wykrywania przeciwciał antygranulocytarnych rekomendowany jest test aglutynacji (*granulocyte agglutination test*, GAT) oraz test immunofluorescencyjny (*granulocyte immunofluorescence test*, GIFT)<sup>(15,16)</sup>. Wyniki dodatnie uzyskane w wymienionych testach powinny zostać potwierdzone przy użyciu testu immunoenzymatycznego (*monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens*, MAIGA)<sup>(15)</sup>. W praktyce klinicznej obecność przeciwciał antyleukocytarnych lub skierowanych przeciwko granulocytom potwierdza rozpoznanie TRALI o podłożu immunologicznym i wymusza w przypadku dalszych przetoczeń składników krwi odpowiedni ich dobór.

Zgodnie z postanowieniem ISBT Working Party on Haemovigilance, International Haemovigilance Network z 2011 roku do postawienia diagnozy TRALI nie jest konieczne wykrycie obecności przeciwciał antyleukocytarnych – powinna się ona opierać przede wszystkim na obrazie klinicznym<sup>(17)</sup>. Należy jednak podkreślić, że

(HNA). They agglutinate, or at least bind with cells that carry adequate antigens, thereby initiating a further cascade of immune phenomena<sup>(3,10,12)</sup>. Authors have not demonstrated why certain specific antibodies, e.g. anti-HLA-A2, anti-HLA-B12 and anti-HNA-3a, are responsible for transfusion-related lung injury more frequently than other antibodies<sup>(6,14)</sup>. Antibodies against HLA class 2 antigens do not react with granulocytes due to the lack of these antigens on cells. However, they can induce TRALI since they react with monocytes and activate them. Active monocytes release proinflammatory cytokines which, in turn, activate granulocytes<sup>(12)</sup>.

TRALI is diagnosed on the basis of clinical signs and their relationship with blood component transfusion. The aim of diagnostic tests is to search for anti-HLA antibodies in transfused blood components and/or in the recipient.

A test used to detect complement-binding anti-HLA antibodies is a lymphocytotoxicity test (LCT). It is used to detect IgM and IgG antibodies against mainly HLA class I antigens. According to the recommendations of the International Society of Blood Transfusion (ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology), a lymphocytotoxicity test should be conducted together with a test to detect non-complement-binding anti-HLA antibodies<sup>(15)</sup>. Anti-neutrophil antibodies can be detected with a granulocyte agglutination test (GAT) and granulocyte immunofluorescence test (GIFT)<sup>(15,16)</sup>. Positive results of these tests should be verified using monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens (MAIGA)<sup>(15)</sup>. In clinical practice, the presence of anti-HLA or anti-HNA antibodies confirms immune TRALI and forces adequate selection of blood components in further transfusions.

According to the statement of the ISBT Working Party on Haemovigilance, International Haemovigilance Network from 2011, the detection of anti-HLA antibodies is not necessary to make a diagnosis of TRALI – the diagnosis should be primarily based on the clinical picture<sup>(17)</sup>. It must be emphasised, however, that published guidelines do not allow for not performing leukocyte antibody tests, which are significant in the prevention of transfusion-related reactions.

TRALI prophylaxis encompasses three aspects: 1) selecting blood and blood component donors; 2) modifying conditions in which blood components are prepared; and 3) limiting blood component transfusions in clinical practice.

Commonly disqualified donors are those that have been HLA immunized during their prior blood transfusions or pregnancy. The frequency of donor immunization after transfusion is 1–12%, and after pregnancy: 15–26%<sup>(18)</sup>. The American Association of Blood Banks (AABB), in their guidelines from 2014, recommend that plasma and whole blood should be collected from males and nulliparas or from pregnant women and multiparas in whom no anti-HLA antibodies are detected prior to donation<sup>(19,20)</sup>. Previous observations of such management demonstrated a reduction of TRALI cases from 2.57 in 2006 to 0.81 in 2009<sup>(12)</sup>.

opublikowane wytyczne nie zwalniają z wykonywania badań w kierunku obecności przeciwciał antyleukocytarnych, co jest istotne w profilaktyce reakcji poprzetoczeniowej.

Profilaktyka TRALI obejmuje trzy aspekty: 1) kwalifikację dawców krwi i jej składników; 2) modyfikację warunków przygotowania składników krwi; 3) ograniczenie przetoczeń składników krwi w praktyce klinicznej.

Powszechnie dyskwalifikowani są dawcy, którzy ulegli immunizacji antygenami HLA podczas przebytego w przeszłości przetoczenia krwi lub ciąży. Częstość immunizacji u dawców po przetoczeniu wynosi 1–12%, a w wyniku przebytej ciąży 15–26%<sup>(18)</sup>. American Association of Blood Banks (AABB) w wytycznych z 2014 roku zaleca, aby osocze i krew pełną pobierać od mężczyzn oraz kobiet, które nie rodziły, lub będących w ciąży i wieloródek, u których w badaniach wykonanych przed pobraniem nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HLA<sup>(19,20)</sup>. Wcześniejsze obserwacje takiego postępowania potwierdziły spadek liczby przypadków TRALI z 2,57 w 2006 do 0,81 w 2009 roku<sup>(12)</sup>. Wprowadzone standardy budzą kontrowersje, ponieważ selekcja dawców powodująca wykluczenie dawców, u których wykonano w przeszłości przetoczenia krwi, lub kobiet wieloródek może prowadzić do znacznego ograniczenia liczby donacji krwi<sup>(21)</sup>. Ponadto badania wskazują, że u 1–7% osób występują przeciwciała anti-HLA bez alloekspozycji na antygeny HLA. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana; prawdopodobnie może być ono wynikiem szczepień albo przebytych infekcji bakteryjnych lub wirusowych<sup>(22)</sup>.

Leukoredukcja prowadzi do zmniejszenia liczby leukocytów w składnikach krwi i zmniejsza syntezę cytokin prozapalnych. Ogranicza to możliwość wystąpienia TRALI o charakterze nieimmunologicznym, zmniejsza się bowiem ryzyko alloimmunizacji biorcy antygenami leukocytów i ekspozycję granulocytów na cytokiny<sup>(16)</sup>.

Badania Sillimana i wsp. wykazały, że leukoredukcja tylko w niewielkim stopniu zmniejsza stężenie związków lipidowych, takich jak lizofosfatydylocholina (LPC), odpowiedzialnych za powstawanie TRALI. Wobec tego nie do końca zabezpiecza chorych przed nieimmunologiczną postacią reakcji<sup>(23)</sup>.

Ryzyko leczenia składnikami krwi jest trudne do ustalenia; często nie można go przewidzieć. Zależy ono od rodzaju przetaczanego składnika, jego objętości oraz stanu klinicznego chorego. Pozostaje niedoceniane przez wielu klinicystów. Z tych względów podstawową zasadą leczenia składnikami krwi jest ich stosowanie jedynie w sytuacjach koniecznych i uzasadnionych.

#### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

However, these standards are controversial since donor selection that excludes donors with histories of transfusion or multiple childbirths can lead to a considerable reduction in blood donation<sup>(21)</sup>. Moreover, studies indicate that 1–7% of people have anti-HLA antibodies without allo-exposure to HLA antigens. The cause of such a phenomenon is unknown. Perhaps, it can be associated with vaccination or previous bacterial or viral infections<sup>(22)</sup>.

Leukodepletion leads to a decrease in the number of leukocytes in blood components and restricts the synthesis of proinflammatory cytokines. This limits the risk of non-immune TRALI since the possibility of recipient HLA alloimmunization and exposure of granulocytes to cytokines reduces as well<sup>(16)</sup>.

The studies conducted by Silliman *et al.* have shown that leukoreduction only slightly decreases the concentration of lipid compounds responsible for TRALI, such as lysophosphatidylcholine (LPC). Therefore, it does not provide full protection against the non-immune form of TRALI<sup>(23)</sup>.

The risk of blood component therapy is difficult to estimate and, frequently, cannot be predicted. It depends on the type of blood component, its volume and patient's clinical condition. It still remains underestimated by many clinicians. That is why the basic principle in blood component therapy is its implementation only when absolutely necessary.

#### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

## Piśmiennictwo / References

1. Win N, Chapman CE, Bowles KM *et al.*: How much residual plasma may cause TRALI? *Transfus Med* 2008; 18: 276–280.
2. Toy P, Gajic O, Bacchetti P *et al.*: Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119: 1757–1767.
3. Bux J, Sachs UJ: The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Hematol* 2007; 136: 788–799.
4. Osterman JL, Arora S: Blood product transfusion and reactions. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 727–738.
5. Schmickl CN, Mastrobuoni S, Filippidis FT *et al.*: Male-predominant plasma transfusion strategy for preventing transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Crit Care Med* 2015; 43: 205–225.
6. Fung YL: TRALI Investigation Insights. *Vox Sang* 2011; 101 (Suppl 1): 66.
7. Vlaar AP, Juffermans NP: Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013; 382: 984–994.
8. Goldman M, Webert KE, Arnold DM *et al.*: Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 2–31.
9. Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP *et al.*: Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev* 2015; 29: 51–91.
10. Bux J: Antibody-mediated (immune) transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2011; 100: 122–128.
11. Curtis BR, McFarland JG: Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006; 34 (Suppl): S118–S123.
12. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B *et al.*: Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011; 117: 669–677.
13. Vlaar AP, Kuipers MT, Hofstra JJ *et al.*: Mechanical ventilation and the titer of antibodies as risk factors for the development of transfusion-related lung injury. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 720950.
14. Fung YL: Transfusion-related acute lung injury investigation insights. *ISBT Science Series* 2011; 6: 206–211.
15. ISBT Working Party on Granulocyte Immunology: 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: 266–269.
16. Maślanka K: Aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii, diagnostyki i zapobiegania TRALI. *Acta Haematol Pol* 2013; 44: 274–283.
17. International Haemovigilance Network: Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. 2011. Available from: [www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf](http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf) (accepted 2 March, 2012).
18. 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: 1825–1835.
19. American Association of Blood Banks: Standards for Blood Banks and Transfusion Services. Bethesda, 2014.
20. American Association of Blood Banks: TRALI risk mitigation for plasma and whole blood for allergenic transfusion. *Association Bulletin* 2014, January 29.
21. Vlaar AP: Transfusion-related acute lung injury: current understanding and preventive strategies. *Transfus Clin Biol* 2012; 19: 117–124.
22. Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ *et al.*: Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion* 2010; 50: 1328–1334.
23. Silliman CC, Moore EE, Kelher MR *et al.*: Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion* 2011; 51: 2549–2554.