

## Οξεία βλάβη των πνευμόνων σχετιζόμενη με τη μετάγγιση

Γιαννάκου-Πεφτουλίδου Μαρία MD, PhD

### ABSTRACT

#### Transfusion related acute lung injury (TRALI)

Giannakou-Peftoulidou M

Transfusion related acute lung injury (TRALI), first described as a clinical entity in 1983, is characterized by **acute non cardiogenic pulmonary oedema** with hypoxia occurring within few hours of receiving blood products. It accounts for 1:5000 of all known transfusion reactions and is one of the leading causes of transfusion related death, approximately 5%. TRALI is thought to be under-recognised and under-reported. Suspected cases should be reported to the blood bank so any other products from the particular donor may be quarantined. The pathophysiology of TRALI involves increased permeability of pulmonary capillaries and elevated levels of protein in pulmonary effusions. Increased permeability of pulmonary capillaries may be due to the leukocyte antibodies in the donor blood, neutrophil priming activity by cytokines and lipids contained in the donor sample, or a combination of both mechanisms. Management of TRALI is primarily supportive. Most patients show dramatic clinical improvement within 48 hours and radiographic clearing of oedema within 4 days.

### Ορισμός

Η ονομασία TRALI (σχετιζόμενη με τη μετάγγιση οξεία βλάβη των πνευμόνων) δόθηκε για πρώτη φορά από τους Popovskey και συν το 1983 για να περιγράψει το **μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που εμφανίζεται κατά τη μετάγγιση αίματος**[1].

### Επιδημιολογία

Το 2% των μεταγγιζόμενων προϊόντων αίματος προκαλούν αντιδράσεις εντός 24 ωρών

Οι συνηθέστερες αντιδράσεις είναι ήπιες και μη απειλητικές για τη ζωή και διαιρούνται σε δύο κύριες κατηγορίες: τις λοιμώδεις και τις μη λοιμώδεις επιπλοκές (πίνακες 1,2)

Η σχετιζόμενη με τη μετάγγιση προϊόντων αίματος οξεία βλάβη των πνευμόνων αποτελεί

μια σοβαρή επιπλοκή, η οποία συχνά παραμένει αδιάγνωστη και «υποαναφερόμενη».

Είναι η τρίτη κυριότερη αιτία θανάτου από μετάγγιση, μετά την ασυμβατότητα ABO και

#### Πίνακας 1: Συνήθεις λοιμώδεις επιπλοκές

- Ηπατίτις B, C
- CMV
- HIV
- Βακτηριακές λοιμώξεις (*Staph. Aureus*, *Yesinia enterocolitica*)

#### Πίνακας 2: Οξείες (εντός 24ωρών) μη λοιμώδεις επιπλοκές

- Υπόταση
- Αιμόλυση
- TRALI
- Υπερφόρτωση κυκλοφορικού
- Μη ανοσολογική αιμόλυση
- Εμβολή αέρα
- Υπασβεστιαμία

Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος,  
Αναπληρώτρια-Διευθύντρια ΕΣΥ  
ΜΕΘΑ Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

την ηπατίτιδα[2,3].

Η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τα προϊόντα αίματος που έχουν μεταγγισθεί είναι:

- ❖ Αιμοπετάλια: 1/432 μονάδες
- ❖ Προϊόντα πλάσματος: 1/2000 μονάδες
- ❖ Αίμα και ερυθρά: 1/5000 μονάδες
- ❖ FFP: 1/7900 μονάδες

Το TRALI εμφανίζεται κυρίως σε χώρους, όπως είναι το χειρουργείο και η ΜΕΘ. Καταστάσεις που συμβάλλουν στην εμφάνιση της είναι:

- ❖ Η χειρουργική επέμβαση
- ❖ Η σήψη
- ❖ Το τραύμα
- ❖ Η μαζική μετάγγιση

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της είναι οι κακοήθειες αιματολογικές νόσοι και τα καρδιακά νοσήματα. Επίσης ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου.

Η αναφερόμενη θνητότητα από TRALI ανέρχεται σε 5-8% των περιπτώσεων ενώ η θνητότητα από ALI/ARDS ανέρχεται σε 30-50%.

### Παθοφυσιολογία:

Για την εμφάνιση TRALI ενοχοποιούνται δύο μηχανισμοί [2,4]:

- 1- παθητική μετάγγιση αντισωμάτων που συνδέονται με ειδικά αντιγόνα ευαισθητοποιημένων ουδετεροφίλων και προκαλούν απελευθέρωση οξειδωτικών –προϊόντων, τα οποία καταστρέφουν το ενδοθήλιο των πνευμόνων με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος από αυξημένη διαπερατότητα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλών επιπέδων λευκώματος στο πνευμονικό εξίδρωμα.
- 2- παρουσία βιολογικά ενεργών λιπιδίων στο αίμα του δότη. Τα προαναφερθέντα λιπίδια (λυσοφωσφατιδυλγολίνες) είναι προϊόντα διάσπασης των κυτταρικών μεμβρανών τα οποία συσσωρεύονται σε παλαιούς ασκούς αίματος και ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα.

### Προτεινόμενα κριτήρια για τη διάγνωση TRALI:

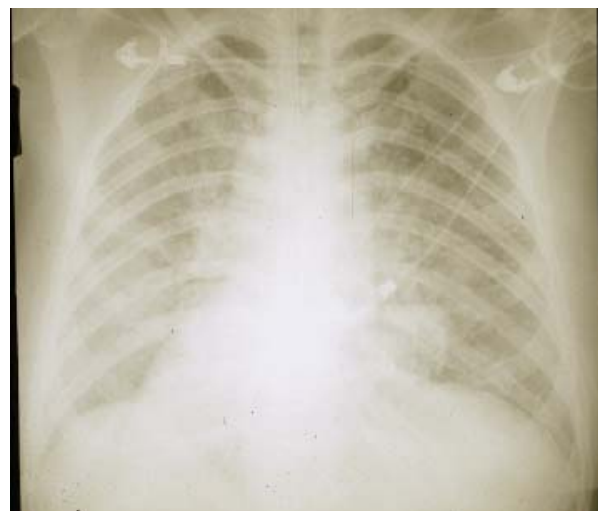
#### Κλινική εικόνα

- Έναρξη συμπτωμάτων συνήθως εντός 6 ωρών από τη μετάγγιση
- Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην Α/α θώρακος (εικόνα 1)
- $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$  ή  $SpO_2 < 90\%$
- Πίεση εξ ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP)  $< 18\text{mmHg}$  ή έλλειψη κλινικής επιβεβαίωσης υπέρτασης της αριστεράς καρδιάς.

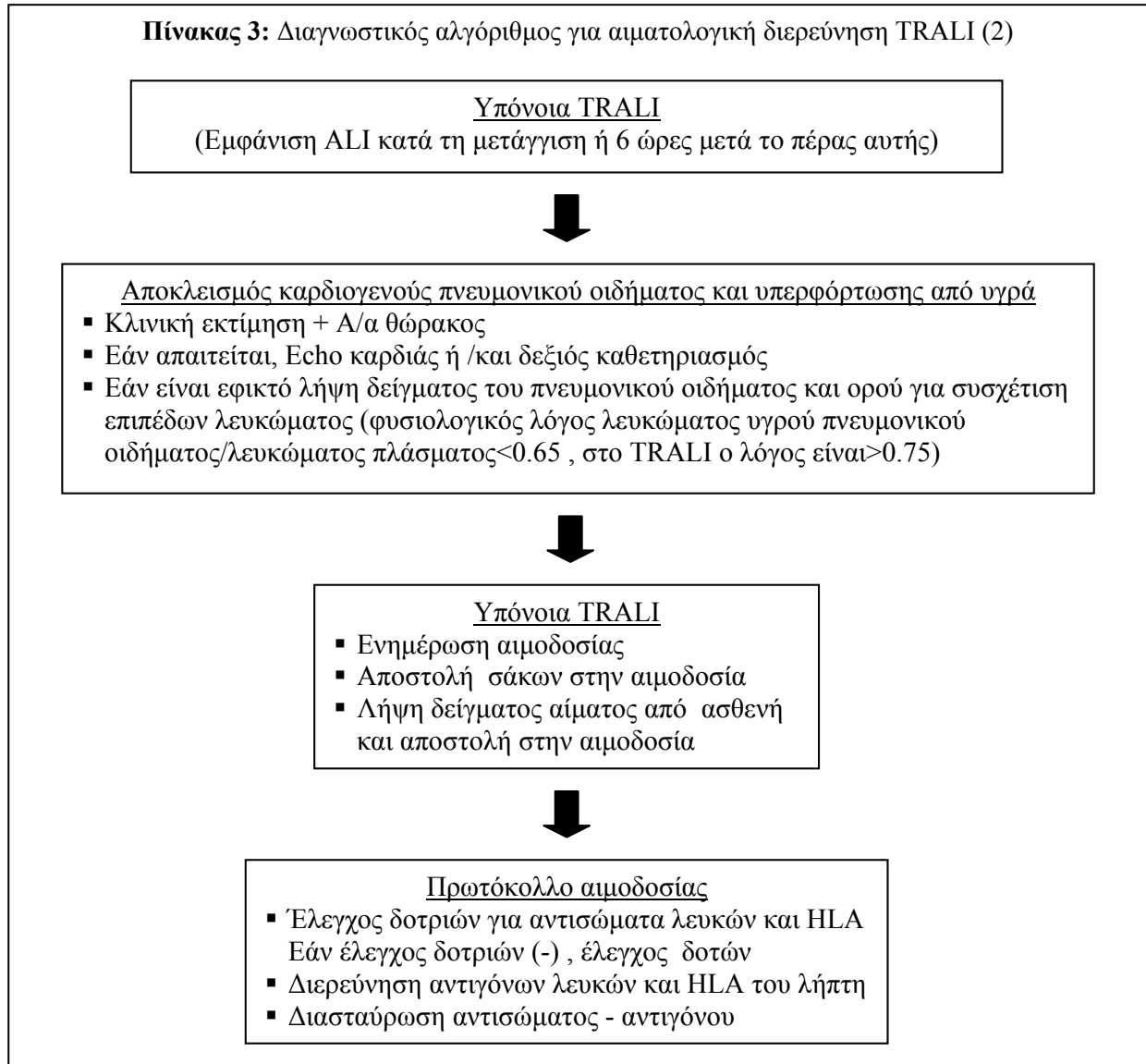
#### Εργαστηριακή διερεύνηση

- καμία ειδική εξέταση
- η λευκοπενία είναι η μοναδική εργαστηριακή εξέταση ρουτίνας, που σχετίζεται με την εμφάνιση TRALI. Η πρόσκαιρη αυτή λευκοπενία οφείλεται στον μαζικό εγκλωβισμό των λευκοκυττάρων στην πνευμονική κυκλοφορία.
- η θρομβοπενία αποτελεί επίσης ένα συχνό εύρημα
- υψηλή περιεκτικότητα του υγρού του πνευμονικού οιδήματος σε λεύκωμα. Ο λόγος λεύκωμα οιδήματος/λεύκωμα πλάσματος είναι  $> 0.75$  (πίνακας 3)
- η επιβεβαιωτική και αποδεικτική εξειδικευμένη εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση TRALI τίθεται με την εύρεση αντισωμάτων

Εικόνα 1: TRALI -Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις



**Πίνακας 3:** Διαγνωστικός αλγόριθμος για αιματολογική διερεύνηση TRALI (2)



τόσο στο αίμα του δότη όσο και του λήπτη. Η έλλειψη αντισωμάτων κατά των λευκοκυττάρων τόσο στο αίμα του δότη όσο και του λήπτη **αποκλείουν** τη διάγνωση TRALI.

Η διάγνωση της TRALI σε μεγάλο βαθμό θα πρέπει να βασίζεται και στον αποκλεισμό των συνηθέστερων αιτιών αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά από μετάγγιση.

Συνοδά συμπτώματα είναι ο πυρετός, η δύσπνοια και ο βήχας. Ανάλογα δε με την βαρύτητα της αντίδρασης μπορεί να εμφανιστεί υπόταση. Επί υπόνοιας TRALI συστήνεται αιματολογική διερεύνηση όπως αναφέρεται στον πίνακα 3.

#### Διαφορική διάγνωση

- Αναφυλακτική αντίδραση κατά τη μετάγγιση

- Υπερφόρτωση κυκλοφορικού
- Βακτηριακή επιμόλυνση
- Καρδιακή ανεπάρκεια

#### Κλινική πορεία

- Σε όλους τους ασθενείς με TRALI απαιτείται χορήγηση οξυγόνου και το 72% έχει ανάγκη από μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
- Το 81% των περιπτώσεων ιάται εντός 4 ημερών και το 17% εντός 7ημερών.
- Η αναφερόμενη θνητότητα ανέρχεται στο 6%, αν και σε ορισμένες μελέτες το ποσοστό είναι ακόμη μεγαλύτερο (14-25%).
- Πλήρης αποκατάσταση

## Αντιμετώπιση

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση TRALI είναι η ορθή διάγνωση.

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική, δηλαδή:

- ενυδάτωση
- εξασφάλιση ικανοποιητικής οξυγόνωσης
- επί μηχανικού αερισμού, προτιμώνται οι χαμηλές πιέσεις αερισμού και οι μικροί αναπνεόμενοι όγκοι

Η χρήση διουρητικών είναι αμφιλεγόμενη και δυνατόν να προκαλέσει μεγάλη αφυδάτωση [5,6]. Επίσης δεν έχει αποδειχτεί ότι τα στεροειδή προσφέρουν κάποιο όφελος[5,7].

## Πρόληψη

*Η εφαρμογή των κατευθυντηρίων οδηγιών για τη μετάγγιση προϊόντων αίματος περιορίζει την εμφάνιση TRALI.*

- Περιορισμός μετάγγισης προϊόντων αίματος, ανοχή χαμηλού Hct[8]
- Προεγχειρητική προετοιμασία (ερυθροποιητίνη, αυτόλογη προκατάθεση)
- Cell salvaging διεγχειρητικά
- Ο ρόλος της λευκαφαίρεσης. Παρότι η λευκαφαίρεση μπορεί να ελαττώσει τους βιολογικά ενεργούς μεσολαβητές που οφείλονται στην παλαιότητα των ασκών, η συχνότητα εμφάνισης TRALI δεν φαίνεται να μειώνεται σημαντικά με την χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων[9]
- Αποκλεισμός πολύτοκων δοτριών[10]
- Προϊόντα πλάσματος από άρρενες δότες, όπως είναι το 90% αυτών των προϊόντων στο Ηνωμένο Βασίλειο[5,11]. Απομόνωση των μονάδων του δότη που έχουν ενοχοποιηθεί και αποκλεισμός αυτού από αιμοδοσία.
- Ο αποκλεισμός χορήγησης παραγώγων αίματος από «παλαιούς» ασκούς (>10ημ) προς αποφυγή μετάγγισης των βιολογικά ενεργών λιπιδίων και των κυτταροκινών δεν έχει απόλυτα τεκμηριωθεί.

Πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί υποτροπές TRALI[11]. Στις περιπτώσεις αυτές η αναγκαιότητα μετάγγισης θα πρέπει να αναθεωρηθεί με εξαιρετική προσοχή και παράλληλα να ληφθούν υπόψη όλα τα πιθανά φερόμενα μέτρα πρόληψης.

Το TRALI εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα και σύμφωνα με αναφορά του FDA για την περίοδο 2001-2003 για τα αίτια θανάτων σχετιζομένων με τη μετάγγιση το TRALI είναι το συχνότερο αίτιο (TRALI 16.3%, ABO/αιμόλυση 14.3%, Βακτηριακή επιμόλυνση 14.1%). Η συχνότητα είναι ακόμη μεγαλύτερη (18,6%) στη μελέτη SHOT στο Ηνωμένο Βασίλειο (Επί 172 περιστατικών TRALI, 32 θάνατοι)[10].

## Συμπέρασμα

Η οξεία βλάβη των πνευμόνων σχετιζόμενη με τη μετάγγιση προϊόντων αίματος:

### Παραμένει

-ένα σοβαρότατο πρόβλημα, δύσκολο στη διάγνωση ακόμη και συνήθως μη αναφερόμενο!

### Απαιτεί

- υψηλού βαθμού υπόνοια
- αποκλεισμό άλλων συχνότερων αιτιών Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας μετά από μετάγγιση
- στενή συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών και αιμοδοσίας

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Popovsky MA et al: Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. Am Rev Resp Dis 1983; 128:185-9
2. Looney MR, Gropper MA and Matthay MA: Transfusion related acute lung injury: a review. Chest 2004; 126:249-58
3. Khan H, Belsher J, et al: FFP and platelet transfusions are associated with development of TRALI in critically ill medical patients. Chest 2007; 131:1308-14

4. Bux J, Sachs UJH: The pathogenesis of transfusion related acute lung injury. Review Br J Haematol 2007; 136:788-99
5. Barrett NA, Kam PCA: TRALI: a literature review. Anaesthesia 2006; 61:777-85
6. Siliman C, Ambruso D, Boshkov L: Transfusion related acute lung injury. Blood 2005; 105:2266-73
7. Thompson BT: Glucorticoids and acute lung injury. CCM 2003; 31:5253-7
8. Hebert P, Wells G, Blajchman M et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Canadian critical trials group. NEJM 1999; 340:409-17
9. Wiliamson L: Leukocyte depletion of the blood supply-How will patients benefit? Br J Haematol 2000; 110:256-72
10. Wiliamson L: Serious hazards of transfusion scheme experience and the UK initiatives on TRALI prevention and their potential impact. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfusion Medicine Reviews 2005; 19:2-31
11. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR et al: Transfusion related acute lung injury: a clinical look-back investigation. JAMA 2002; 287:1968-71

---

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

**Γιαννάκου-Πεφτουλίδου Μαρία:** Ανασθησιολόγος-Εντατικολόγος, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Ανασθησιολογίας (ΜΕΘΑ) ΓΝΘ ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης  
Διεύθυνση: Ε. Καμπουρίδου 18, Πανόραμα 55236 Θεσσαλονίκη

τηλ. +302310341061

e-mail: [maryan@anesthesiology.gr](mailto:maryan@anesthesiology.gr)

**Λέξεις κλειδιά:** μετάγγιση αίματος, οξεία αναπνευτική ανεπάρκεια