

# TRALI – Transfusion-Related Acute Lung Injury

Felix Buddeberg<sup>a</sup>, Regula Erb<sup>b</sup>, Johanna Burger<sup>c</sup>, Clemens Caspar<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden, <sup>b</sup> Departement Perioperative Medizin, Kantonsspital Baden, <sup>c</sup> Blutspendedienst Aarau

## Summary

### TRALI – Transfusion-related acute lung injury

*Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a life-threatening adverse effect of transfusion. With increasing viral safety it has become a leading cause of transfusion-related death in the past few years. We describe two cases of serologically confirmed TRALI, discuss the pathophysiological mechanisms and outline the implications for therapy and prevention.*

## Einleitung

Das Krankheitsbild einer akuten bluttransfusionsassoziierten Schädigung der Lunge wurde erstmals 1951 durch Barnard beschrieben [1]. Die Diagnose wird klinisch und radiologisch anhand international festgelegter Kriterien gestellt [2]:

- neu und plötzlich im Zusammenhang mit einer Transfusion aufgetretene Hypoxämie:  $\text{PaO}_2$  [mm Hg]/ $\text{FiO}_2 < 300$  mm Hg oder  $\text{SaO}_2 < 90\%$  bei Umgebungsluft,
- bilaterales Lungenödem im Thorax-Röntgenbild,
- Symptombeginn innerhalb von sechs Stunden nach Transfusion (meist jedoch während oder kurz nach der Transfusion).

Hinsichtlich der Pathophysiologie der TRALI geht man von zwei (möglichen) Mechanismen aus [3]:


1. Im Spenderplasma vorhandene Antikörper binden an Granulozyten des Empfängers, aktivieren diese und führen so zu einer Schädigung der Lungenkapillaren, in denen ein Pooling der aktivierten Granulozyten stattfindet (Immune TRALI). In einer grossen Serie von TRALI-Fällen wurden bei 89% der Spender Granulozyten-Antikörper gegen HNA (human neutrophil antigen) und bei 72% der Spender Leukozyten-Antikörper gegen HLA (human leukocyte antigen) gefunden [4]. Letztere werden in die Untergruppen HLA-Klasse I und HLA-Klasse II unterteilt, wobei HLA-Klasse-I-Antikörper auch Granulozyten zu stimulieren vermögen. Die Mehrzahl der involvierten Spender mit HNA- oder HLA-Antikörpern waren Frauen, welche nach mehreren Schwangerschaften Antikörper gegen fötale HNA oder HLA gebildet hatten [5]. Tierexperimentell konnte eine schwere alveolokapilläre Permeabilitätsstörung nach Infusion von entsprechenden Anti-Granulozyten- oder

Anti-Leukozyten-Antikörpern nachgewiesen werden [6].

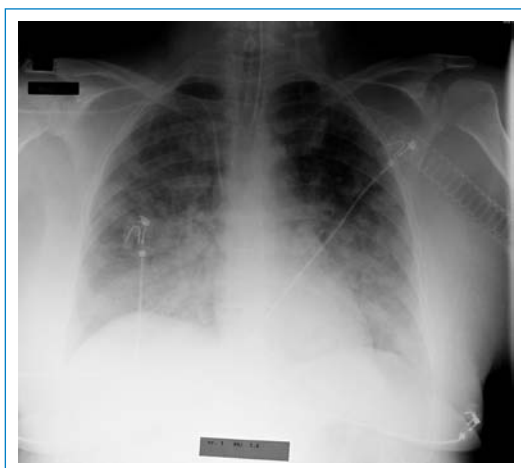
2. Andererseits wird ein zweizeitiger Mechanismus postuliert, bei dem primär eine allgemeine Stimulierung des Immunsystems, insbesondere der Granulozyten und der pulmonalen Endothelzellen, z.B. durch eine Sepsis, eine Operation oder ein Trauma vorliegt. Eine sekundäre Aktivierung der Granulozyten wird durch Lipide und/oder Zytokine vermittelt, die durch Zelluntergang während der Lagerung der Blutprodukte entstanden waren (Non-immune TRALI) [7]. Diese aktivierten Granulozyten adhären dann auf den aktivierten pulmonalen Epithelien und schädigen diese. Dadurch liessen sich auch TRALI-Fälle nach Erythrozytentransfusionen (ohne Plasmaanteil) erklären. Vermeiden lassen sich diese TRALI durch eine möglichst kurze Lagerung der Blutprodukte.

Beiden Mechanismen ist gleich, dass aus aktivierten Granulozyten Proteasen und Sauerstoffradikale freigesetzt werden. Diese führen über eine endotheliale Schädigung zu einer Permeabilitätssteigerung und konsekutivem Lungenödem.

## Fallbeschreibung

Patient 1: Bei einer 65jährigen Patientin wurde wegen kreislaufrelevanter Blutung aus einem Angiomyolipom der rechten Niere eine Nierenteilresektion durchgeführt. Wegen grossen Blutverlusts (rund 4500 ml) wurden neun Erythrozytenkonzentrate und sechs Einheiten frisch gefrorenes Plasma (FGP) transfundiert. Wenige Minuten nach Verabreichung des letzten FGP kam es zu einem akut einsetzenden, radiologisch gesicherten bilateralen Lungenödem mit schwerer Hypoxämie (Abb. 1 ). Es bestanden keine Zeichen einer Volumenüberlastung. Bei der noch intubierten Patientin mussten wegen Kreislaufinstabilität Vasopressoren eingesetzt werden. Wegen der TRALI erfolgte das Weaning verzögert mit Extubation am zehnten postoperativen Tag. Die Patientin erholte sich ohne bleibende Nachteile.

Die Spenderin des FGPs, unter welchem die TRALI aufgetreten war, war eine zum Zeitpunkt der Blutspende 68jährige Frau mit Status nach drei Schwangerschaften ohne vormalige Transfusionen. Die immunologischen Abklärungen ergaben deutlich positive Befunde für antigranulozytäre und HLA-Klasse-I-Antikörper.



**Abbildung 1**  
Thoraxbild pa nach Intubation mit bilateralem Lungenödem.

Nach Ausschluss einer anderen Ursache und bei entsprechendem Antikörpernachweis ist die FGP-Transfusion als Ursache der akut auftretenden Lungenschädigung gesichert. Auf den direkten Nachweis mittels Cross-match-Untersuchung wurde verzichtet. Die Spenderin wurde von weiteren Spenden plasmahaltiger Präparate ausgeschlossen.

Patient 2: Die 77jährige Patientin wurde notfallmässig hospitalisiert bei entgleistem Diabetes mellitus (Blutglucose 46,6 mmol/L) und begleitendem Volumenmangel sowie schweren Elektrolytstörungen (Na 120 mmol/L; K 2,3 mmol/L; Ca 1,7 mmol/L). Für das Volumen-, Blutzucker- und Elektrolytmanagement wurde die Indikation zur zentralvenösen Kathetereinlage gestellt. Die orale Antikoagulation sollte vorgängig mittels FGP aufgehoben werden. Während der Transfusion des zweiten FGPs kam es zu einer akuten respiratorischen Dekompensation ohne andere Zeichen einer Volumenüberlastung, weshalb die Patientin intubiert werden musste. Es entwickelten sich eine rasch progrediente respiratorische Insuffizienz und ein kardiogener Schock. Ein Kammerflimmern sprach nicht auf wiederholte Elektrokardioversionsversuche an, und die Patientin verstarb wenige Stunden nach Eintreffen auf der Notfallstation.

**Tabelle 1. Differentialdiagnose TRALI vs. TACO.**

	TRALI	TACO
Lungenödem/Plasma-Protein-Konzentration	>0,65	<0,65
Pulmonalarterieller Verschlussdruck	<18 mm Hg	>18 mm Hg
BNP-Werte (pre/post-transfusion ratio)	<1,5	>1,5

Wie im ersten Fall fanden sich in der persönlichen Anamnese der Spenderin drei Schwangerschaften. Im Spender-FGP, unter welchem die akute Lungenschädigung aufgetreten war, wurden Antikörper gegen HLA-Klasse-I- und HLA-Klasse-II-Antigene nachgewiesen. Mittels Genotypisierung konnte bei der Empfängerin des FGPs der entsprechende HLA-Klasse-I-Typ gefunden werden. Somit ist die Diagnose der transfusionsassoziierten akuten Schädigung der Lunge als Ursache für die akute respiratorische Dekompensation gesichert. Auch im zweiten Fall wurde die Spenderin von der Gabe plasmahaltiger Präparate ausgeschlossen.

**Diskussion**

Die akute Lungenschädigung mit Ödem als gefährliche Komplikation einer Plasma- oder selten auch Thrombozyten- bzw. Erythrozytentransfusion wird wohl unterdiagnostiziert. Die Zunahme der TRALI-Meldungen an Swissmedic in den letzten Jahren (Swissmedic, persönliche Mitteilung) ist wohl eher mit einem verbesserten Bekanntheitsgrad als mit einer gesteigerten Inzidenz zu erklären. Klinisch muss das TRALI von der transfusionsassoziierten Volumenüberlastung (TACO – Transfusion-Associated Circulatory Overload) abgegrenzt werden (Tab. 1 [8]).

Die Unterscheidung dieser beiden Krankheitsbilder ist von grosser klinischer Relevanz, nicht nur hinsichtlich der daraus resultierenden Therapie, sondern auch um die notwendigen Abklärungen einleiten und bei serologischer Bestätigung einer TRALI den Blutspender für weitere Spenden plasmahaltiger Blutprodukte ausschliessen zu können.

Bezüglich Therapie der TRALI finden sich in der Literatur keine kontrollierten prospektiven Studien. Insgesamt ist die Behandlung, wie bei allen mit einer Permeabilitätsstörung einhergehenden Lungenödem, supportiv. Meist müssen die Patienten im Verlauf intubiert und mechanisch beatmet werden. Die Mortalität der TRALI wird mit 6–10% angegeben. Patienten, welche die initiale Phase überstehen und innerhalb weniger Tage extubiert werden können, zeigen eine gute Prognose und erlangen meist wieder ihre vorgängige Lungenfunktion.

Um Immune-TRALI zu verhindern, werden in der Schweiz wie auch in anderen Ländern seit 2007 in der Regel nur noch Männer zur Spende für nicht gepoolte Plasmaprodukte zugelassen.

Wir danken PD Dr. med. U. Schanz, dem Stellvertretenden Leiter der Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, für die Durchsicht des Manuskripts.

## Schlussfolgerung

Die Therapie bei TRALI erfolgt supportiv. Meistens findet sich als Spenderin des Plasmaproduktes eine Frau mit mehreren Schwangerschaften in der Anamnese. Die Einschränkung auf männ-

liche Spender für nicht gepoolte Plasmaproducte sollte die TRALI-Inzidenz reduzieren. Das Erkennen des Krankheitsbildes bleibt wichtig für die korrekte Therapie und um die entsprechenden sekundärpräventiven Schritte einleiten zu können.

## Literatur

- 1 Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *NY State J Med* 1951;51:2399-402.
- 2 Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; Vol. 44, No 12:1774-89.
- 3 Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; Vol. 105, No. 6:2266-73.
- 4 Popovsky MA, Moore SB (1985). Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-77.
- 5 Palfi M, Berg S, Ernerudh J (2001). A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41:317-22.
- 6 Seeger W, Scheider U, Kreisler B, von Witzleben E, Walmrath D, Grimminger F, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990;76: 1438-44.
- 7 Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101:454-62.
- 8 Gajic O, Gropper M, Hubmayr R. Pulmonary edema after transfusion: How to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; Vol. 34, No. 5 (Suppl.):109-13.

Korrespondenz:  
Dr. med. Felix Buddeberg  
Kantonsspital Baden  
Innere Medizin  
Im Ergel 1  
CH-5404 Baden  
[felix.buddeberg@gmx.ch](mailto:felix.buddeberg@gmx.ch)