

J. Voss¹ · K. Westphal² · J. Böhme³ · J. Bux⁴ · A. Greinacher¹

¹Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

²Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

³Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

⁴Institut für klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Justus Liebig Universität Gießen

Das TRALI-Syndrom

Eine lebensbedrohliche Transfusionsreaktion

Zusammenfassung

Das TRALI-Syndrom (Transfusion-related acute lung injury) ist eine lebensbedrohliche, aber wenig bekannte Transfusionskomplikation. Sie ist charakterisiert durch ein nichtkardiogenes Lungenödem. Ein 58-jähriger Patient entwickelte nach der Gabe von 2 gerinnungsaktiven Plasmen im Anschluss an eine Sigmaresektion aufgrund granulozytärer Alloantikörper eine akute respiratorische Insuffizienz. Im Serum der Spenderin eines der Plasmen konnten granulozytäre Antikörper nachgewiesen werden. Diese Spenderin hatte zuvor noch keine Transfusionen erhalten. Sie hat sich wahrscheinlich während ihrer 3 Schwangerschaften immunisiert.

Schlüsselwörter

Respiratorische Insuffizienz · TRALI · Granulozytenantikörper · Transfusionskomplikation

Das TRALI-Syndrom (Transfusion-related acute lung injury) ist mit einer Inzidenz von 0,02% bezogen auf transfundierte Blutkonserven eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche, immunologisch ausgelöste transfusionsbedingte Komplikation [3, 5]. Die Mortalität wird mit ca. 5% angegeben [6]. In einer retrospektiven Auswertung von 1976–1985 aus den USA war das TRALI-Syndrom mit 15% die zweithäufigste transfusionsbedingte Todesursache [8] nach den hämolytischen Transfusionszwischenfällen durch ABO-inkompatible Transfusionen. Das TRALI-Syndrom ist schwierig zu diagnostizieren, daher wird diese Komplikation bei Transfusionszwischenfällen mit Lungeninsuffizienz oft zu wenig in die differentialdiagnostischen Überlegungen der transfundierenden Ärzte einbezogen.

Definition

Bei einem TRALI-Syndrom kommt es zu einer partiellen bzw. globalen respiratorischen Insuffizienz, vergleichbar mit dem „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS). Es unterscheidet sich von diesem durch eine günstigere Prognose. Das TRALI-Syndrom tritt am häufigsten nach der Gabe von Plasma bzw. Thrombozytenkonzentraten auf.

Ätiologie und Pathogenese

Verursacht wird das TRALI-Syndrom durch Granulozyten- und HLA-Antikörper. In den meisten Fällen werden Anti-

körper des Spenders mit der Blutkonserven übertragen und reagieren dann mit den Leukozyten des Empfängers. Selten reagieren beim TRALI-Syndrom Empfänger-Antikörper mit den Granulozyten des Spenders [2]. In seltenen Fällen können auch anti-IgA-Antikörper ein TRALI-Syndrom induzieren [7].

Die Spenderinnen und Spender haben sich durch Vortransfusionen, meist aber während Schwangerschaften gegen Granulozyten- oder HLA-Antigene immunisiert. Da modern hergestellte Erythrozytenkonzentrate praktisch kein Plasma und nur wenige Granulozyten enthalten, wird das TRALI-Syndrom heutzutage fast nur noch nach Gabe von Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten beobachtet.

Durch die Bindung der Antikörper aus der Blutkonserven an die Granulozyten des Empfängers werden diese aktiviert. Es kommt zur Expression von Adhäsionsmolekülen [11], Transmigration von Granulozyten in den interstitiellen Raum zwischen Alveolar- und Gefäßendothel der Lunge und zur Ausschüttung von Zytokinen, Proteasen und Sauerstoffradikalen [10]. Dies verursacht eine Schädigung der Kapillarwände mit folgender Hyperpermeabilität. Es entwickelt sich ein Lungenödem. Seeger et

Prof. Dr. Andreas Greinacher
Institut für Immunologie und Transfusions-
medizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald, Diagnostikzentrum/
Sauerbruchstraße, 17487 Greifswald,
E-Mail: greinach@uni-greifswald.de

J. Voss · K. Westphal · J. Böhme · J. Bux
A. Greinacher

The TRALI-syndrome – a life-threatening transfusion reaction

Summary

Transfusion related acute lung injury (TRALI) is a serious complication of blood transfusion, characterized by non-cardiogenic lung oedema. We describe a case of TRALI due to granulocyte-specific antibodies. The 58-year-old patient received 2 units of fresh frozen plasma following colon surgery and within 30 min the patient developed an acute respiratory distress syndrome. Granulocyte-specific antibodies were found in one of the transfused plasma of a female blood donor who most likely became immunized against granulocyte alloantigens during her three pregnancies.

Keywords

Acute respiratory distress syndrome · TRALI · Granulocyte-specific antibody · Transfusion-related complication



Abb.1 ◀ Thorax-Röntgenbild vor der Transfusion

al. haben im Ex-vivo-Modell an Kaninchenlungen gezeigt, dass dieser Prozess komplementabhängig ist [9].

Im folgenden Fallbericht soll die klinische Symptomatik eines TRALI-Syndroms veranschaulicht werden (Abb. 1 und 2).

Kasuistik

Ein 58-jähriger Patient wurde nach einer komplikationslosen Sigmaresektion auf der chirurgischen Wachstation betreut. Bei kardiopulmonal stabilen Kreislaufverhältnissen erhielt er zur Verbesserung seiner Gerinnungssituation zwei gerinnungsaktive Plasmen ABO-kompatibel transfundiert. Ca. 15 min nach der Transfusion des zweiten Plasmas wurde der Patient mit einer Vigilanzab-

nahme, Schüttelfrost und Dyspnoe auffällig. Seine periphere Sauerstoffsättigung sank auf Werte von 65%. Diese konnte kurzfristig mit einer Sauerstoffgabe auf Werte um 85% angehoben werden. Zusätzlich entwickelte sich bei dem Patienten eine Hypotonie von 80/60 mmHg. Unter dem Verdacht einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion erfolgte die Gabe von Prednisolon sowie H1- und H2-Blockern. Zur Kreislaufstabilisierung musste Dopamin appliziert werden. Der Patient wurde intubiert und kontrolliert beatmet. Echokardiographisch waren keine linksventrikulären Einschränkungen, keine Vitien, keine Rechtsherzbelastung oder kardiale Insuffizienz erkennbar. Der gemessene ZVD lag im Normbereich. Differentialdiagnostisch wurden ein Myokardin-



Abb.2 ▶ Thorax-Röntgenbild nach der Transfusion; die Infiltrationen sind typisch für ein TRALI-Syndrom

farkt und ein apoplektischer Insult ausgeschlossen.

Im Thorax-Röntgenbild war die für ein TRALI-Syndrom typische bilaterale gemischt interstitiell-alveoläre Infiltration im Sinne eines Lungenödems zu erkennen.

Das Thorax-CT bestätigte den Verdacht auf ein ARDS. Laborchemisch zeigten sich Anstiege der Entzündungsparameter, eine respiratorische Azidose mit einer massiven Erhöhung des Laktatwerts sowie deutlich erhöhte D-Dimer-Werte (4 mg/l; Normwert <0,3 mg/l).

Eine Kontamination der transfundierten Blutkonserven mit Bakterien oder Pilzen, erythrozytäre Auto- oder Alloantikörper sowie HLA-Antikörper bei Empfänger und Spender und ein IgA-Mangel beim Empfänger wurden differentialdiagnostisch ausgeschlossen. Im zweiten transfundierten Plasma wurden granulozytäre Antikörper im Granulozyten-Immunfluoreszenztest nachgewiesen [2]. Das Plasma war von einer Frau mit 3 Kindern gespendet worden, sie hatte sich wahrscheinlich während ihrer 3 Schwangerschaften gegen das Granulozytenantigen immunisiert.

Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient unter der Beatmungstherapie eine Pneumonie, nach 6 Tagen konnte er jedoch wieder extubiert werden.

Diskussion

Die klinische Präsentation des Falls ist typisch für ein TRALI-Syndrom. Die Diagnose wurde gesichert durch den Nachweis von Granulozytenantikörpern [1], bei Ausschluss anderer Ursachen für diese akute Transfusionsreaktion wie der bakteriellen Kontamination der Blutkonserven, einer hämolytischen Transfusionsreaktion, eines linksherzbedingten Lungenödems oder einer Lungenembolie. Der auffällige Anstieg des D-Dimers lässt sich mit der vorangegangenen Operation erklären, kann

aber auch Hinweis auf eine zusätzliche Gerinnungsstimulation durch aktivierte Granulozyten sein. Typischerweise hatte die Spenderin des Frischplasmas mit den granulozytären Antikörpern bereits mehrere Kinder geboren. Während einer Schwangerschaft kann es zur Immunisierung der Mutter gegen HLA- oder granulozytenspezifische Antigene des Kindes kommen.

Die Therapie des TRALI-Syndroms ist symptomatisch. Als erstes muss die Transfusion sofort abgebrochen werden, in 72% der Fälle ist eine Intubation und Beatmung notwendig [5]. Des Weiteren werden häufig Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung, Diuretika zur Behandlung des Lungenödems sowie weiterführende invasive Überwachungsmethoden (z. B. ZVK, Pulmonalkatheter, arterielle Kanüle) angewendet. Die Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden und/oder Diuretika wird in der Literatur kontrovers diskutiert [4].

Verminderung des TRALI-Risikos

Der Nachweis granulozytenspezifischer Antikörper ist aufwendig. Der alleinige Nachweis von HLA-Antikörpern im Serum eines Blutspenders ist nicht ausreichend, die Diagnose TRALI zu sichern. In einer Kreuzprobe zwischen Patientenleukozyten und Spenderserum können die Antikörper am sichersten nachgewiesen werden. Dieser Test ist derzeit Speziallaboratorien vorbehalten. Von Blutspenderinnen und Blutspendern mit anti-granulozytären Antikörpern dürfen keine plasmahaltigen Blutprodukte mehr hergestellt werden. Um die Gefährdung weiterer Patienten auszuschließen, ist es von großer Wichtigkeit, dass bei dem Verdacht auf ein TRALI-Syndrom das Transfusionsmedizinische Zentrum informiert wird.

Fazit für die Praxis

Das TRALI-Syndrom (Transfusion-related acute lung injury) ist eine lebensbedrohliche, aber wenig bekannte Transfusionskomplikation. Sie ist charakterisiert durch ein nichtkardiogenes Lungenödem. Die klinische Symptomatik des TRALI-Syndroms wurde anhand eines Falles präsentiert.

Literatur

1. Bux J, Hoch J, Bindl L, Mueller A, Mueller-Eckhardt C (1994) Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. Diagnosesicherung durch den Nachweis granulozytärer Antikörper. *Dtsch Med Wochenschr* 119:19–24
2. Bux J, Becker F, Seeger W, Kilpatrick D, Chapman J, Waters A (1996) Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 93:707–713
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999) Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med* 340:438–447
4. Kopko PM, Holland PV (1999) Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 105:322–329
5. Popovsky MA, Moore SB (1985) Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 25:573
6. Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB (1992) Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 32:589
7. Saigo K, Sugimoto T, Tone K, Ryo R, Kohsaki M, Tadokoro K, Kumagai S (1999) Transfusion related acute lung injury in a patient with acute myelogenous leukaemia having anti-IgA2m anti-body. *J Int Med Res* 27:96–100
8. Sazama K (1990) Reports of 335 transfusion-associated death: 1976 through 1985. *Transfusion* 30:583–590
9. Seeger W, Schneider U, Kreisler B, Witzleben E von, Walmrath D, Grimming F, Neppert J (1990) Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 76:1438–1444
10. Snyder EL (1995) The role of cytokines and adhesive molecules in febrile non-hemolytic transfusion reactions. *Immunol Invest* 24:333–339
11. Uchiyama H, Anderson KC (1994) Cellular adhesion molecules. *Transfus Med Rev* 8:84–95