

Potransfuzní reakce

B. Kubešová, E. Tesařová

Transfuzní oddělení a krevní banka FN Brno, Pracoviště medicíny dospělého věku, prim. MUDr. Eva Tesařová

Souhrn: Potransfuzní reakcí rozumíme nežádoucí účinek podaného transfuzního přípravku. Riziko některých potransfuzních reakcí je možné minimalizovat správnou výrobní praxí a dále správným postupem v klinické části procesu podání transfuze (odběr a značení vzorku, vyplnění žádanky, zacházení s transfuzním přípravkem na klinickém oddělení včetně jeho aplikace pacientovi). Jiné potransfuzní reakce lze ovlivnit preventivním opatřením (deleukotizace, ozáření) a některé lze ovlivnit jen tím, že se s možností jejich výskytu počítá a při jejich objevení se jsou včas zahájeny vhodné diagnostické a léčebné postupy. Autoři s ohledem na praktické zaměření příspěvku vybrali k podrobnějšímu popisu hemolytickou potransfuzní reakci. V České republice na ni ročně umírá průměrně 1 člověk. Příčiny hemolytické potransfuzní reakce mohou být i neimunologické z důvodu poškození erytrocytů a na tuto skutečnost se poměrně málo myslí. Febrilní nonhemolytická reakce je poměrně častou potransfuzní reakcí a je možné ji z velké části předejít deleukotizací buněčných transfuzních přípravků. Alergické potransfuzní reakce obvykle nepředstavují větší problém v léčbě transfuzními přípravky. Pokud však má pacient v anamnéze těžkou alergickou až anafylaktickou reakci, je nezbytné z buněčných transfuzních přípravků před jejich podáním odstranit bílkoviny plazmy. Málo známá je TA-GvHD, která by se měla, vzhledem k své infaustní prognóze a snadné prevenci, dostat do širšího povědomí lékařské veřejnosti.

Klíčová slova: potransfuzní reakce – prevence – TA-GvHD

Post transfusion reactions

Summary: Post transfusion reaction (PTR) is understood as an adverse effect of application of a transfusion product. The risk of some PTRs may be minimized by the GMP (Good Manufacturing Practice) and by its appropriate processing in the stage of clinical application (blood drawing and identification of the sample, proper fill in of the application formulary, appropriate handling with the product, including the application of the product to the patient). Some of the PTRs may be influenced by preventive means (deleukotization, irradiation), the others may be minimized only by bearing them in mind with the possibility of starting the diagnostic and therapeutic measures as soon as possible. According to the practice aim of this paper the authors selected the hemolytic PTR for the detailed description. There is one fatal hemolytic PTR per a year in the Czech Republic as a mean. The hemolytic PTR may be caused also by non-immunologic mechanisms (the damage of the erythrocytes), and these causes are relatively unrecognized. The febrile PTR comes quite frequently in the clinical practice and it may be prevented by the deleukotization by the great deal. The allergic PTRs commonly do not create serious problems in the transfusion practice, but if there is a heavy allergic or anaphylactic reaction in the anamnesis of the concrete patient, it is necessary to eliminate the plasmatic proteins from the cellular products before they are used. The not uniformly known TAGvHD has very serious prognosis but may be relatively easily prevented, and that is why it should be realized by the whole health care professionals' community.

Key words: post transfusion reactions – prevention – TA-GvHD

Základní rozdělení potransfuzních reakcí

- hemolytická (z imunohematologických i neimunohematologických příčin)
- febrilní nehemolytická
- alergická (anafylaktická)
- bakteriálně toxická
- potransfuzní trombocytární purpura
- TRALI
- TA-GvHD
- jiné příčiny (masivní transfuze, aloimunizace, přenos infekčních chorob atd)

Hemolytická potransfuzní reakce (HTR)

HTR lze klasifikovat podle rychlosti nástupu na akutní (časnou), která se objevuje do 24 hodin od počátku podání transfuze, a pozdní, která se objevuje obvykle 5 až 7 dní po transfuzi. Podle převládajícího místa destrukce rozlišujeme HTR *intravaskulární*, která je charakterizována velkou hemoglobinurií a hemoglobinemií, a HTR *extravaskulární*, která je charakterizována poklesem hemoglobinu. Akutní HTR se obvykle pojí s intravaskulární destrukcí erytrocy-

tů a pozdní HTR se obvykle pojí s extravaskulární destrukcí erytrocytů.

Patofyziologie HTR má 3 fáze.

Protilátky se vážají na erytrocytární antigeny a mohou vést k částečné nebo úplné aktivaci komplementu, což může vést k lýze krveinky. Senzibilizované erytrocyty interagují s aktivovanými fagocyty a dochází k produkci mediátorů zánětu.

Průběh reakce závisí na třídě a podtřídě protilátky a její schopnosti aktivovat komplement. IgM protilátky často aktivují komplement

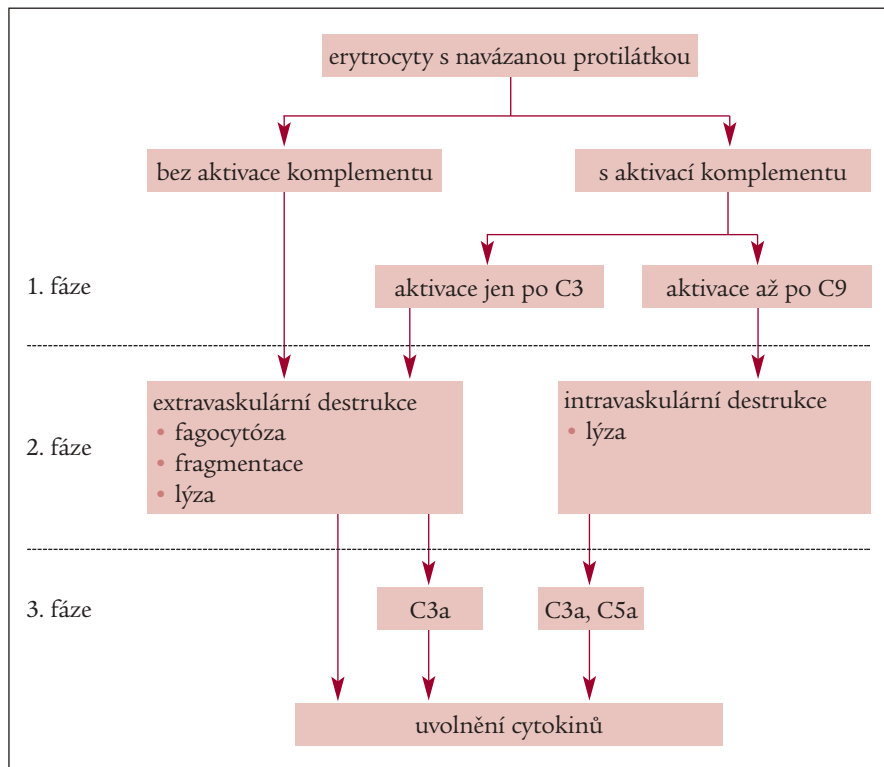


Schéma 1. Patofyziologie hemolytické potransfuzní reakce.

a vedou k akutní lýze krvinek. Podtřídy protilátek IgG mají rozdílnou schopnost vázat komplement: IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4. Průběh reakce dále závisí na množství protilátky v plazmě, teplotním optimu protilátky, počtu a hustotě vazebných míst na erytrocytech a na množství transfundovaných erytrocytů (schéma 1).

Akutní HTR vzniká nejčastěji po podání AB0-inkompatibilní transfuze s četostí přibližně 1 : 30 000 transfundovaných jednotek. Chyby, které vedou k podání inkompatibilního transfuzního přípravku, vznikají *na klinickém oddělení* (chybné údaje na vzorku, chybná identifikace pacienta, nesprávně provedený nebo odečtený bed side test, chybná volba transfuzního přípravku v urgentní situaci), *v laboratoru* (špatně značená sekundární zkumavka, špatně interpretovaný výsledek, špatně zapsaný výsledek) a rovněž *v zařízení transfuzní služby* (chyby vedoucí ke špatnému označení transfuzního přípravku).

Klinické příznaky akutní HTR se mohou projevit již po podání 20 ml AB0-inkompatibilní krve a mohou to být:

- horečka, třesavka
- bolest v místě vpichu, v břiše, v zádech
- hypotenze, tachykardie
- úzkost, neklid
- nauzea, zvracení
- dušnost
- zarudnutí

U pacientů v bezvědomí může být prvním příznakem výrazný pokles tlaku nebo neztišitelné krvácení z operační rány a rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC).

K HTR z poškození transfuzního přípravku může dojít z následujících příčin:

- bakteriální kontaminace
- nadměrné zahřátí transfuzního přípravku, nebo jeho poškození, chladem
- přidávání léků nebo roztoků do transfuzního přípravku

- mechanické poškození erytrocytového transfuzního přípravku

Pozdní HTR vzniká obvykle jako důsledek sekundární imunitní odpovědi po znovupodání erytrocytů s příslušným antigenem příjemce, který byl primárně imunizován těhotenstvím, nebo dřívější transfuzí. Objevuje se zhruba 5 až 10 dní po transfuzi. Mezi klinické projevy pozdní HTR patří horečka, ev. žloutenka. Laboratorně může být zjištěn pokles hemoglobinu a hemoglobinurie. Často ale probíhá bez zřetelných klinických příznaků a laboratorně je zjištěna pouze pozitivita přímého antiglobulinového testu (PAT).

Pozdní HTR po orgánové transplantaci je způsobena B lymfocyty, které přejdou z dárcovského orgánu a mohou vést k paměťové odpovědi a tvorbě protilátek proti erytrocytárním antigenům příjemce. Obvykle je namířena proti antigenům AB0- a Rh-systému. Hemolýza se objevuje za 7 až 10 dnů po transplantaci (ledviny, srdce, plíce) a vymizí zhruba za měsíc.

Febrilní potransfuzní reakce (FNHTR)

FNHTR je transfuzí vyvolaný vzestup teploty o $\geq 1^\circ\text{C}$ bez příznaků jiné hemolytické nebo na transfuzi závislé reakci. Vyskytuje se zhruba v 6,8 % po podání erytrocytových transfuzních přípravků a asi v 37,2 % po podání trombocytových transfuzních přípravků. Klinické příznaky nastupují obvykle za 30 minut až 2 hodiny a jsou to: zrudnutí, horečka a tachykardie.

Patogeneze FNHTR po podání erytrocytových transfuzních přípravků nebo po podání trombocytových transfuzních přípravků je rozdílná. FNHTR po erytrocytových transfuzních přípravcích závisí na množství transfundovaných erytrocytů ve vztahu k titru antileukocytárních protilátek, HLA protilátek a antigranulocytárních protilátek příjemce. Prevencí je deleukotizace erytrocytových

transfuzních přípravků, což sníží počet leukocytů pod 1×10^6 leu/TU. FNHTR po podání trombocytových transfuzních přípravků je způsobena především přítomností pyrogenních cytokinů IL 1, IL 6 a tumor-nekrotizujícího faktoru z rozpadlých leukocytů přítomných v transfuzním přípravku. Prevencí je rovněž deleukotizace trombocytových transfuzních přípravků, ale význam má jen tehdy, když je provedena před skladováním (prestorage).

Alergická reakce

Alergická reakce je způsobena tím, že příjemce je deficientní v některé bílkovině nebo složce plazmy a má proti této bílkovině nebo složce vytvořenou protilátku nebo má příjemce protilátky proti transfundovaným antigenům. Klinické projevy jsou zarudnutí kůže, kopřivka, místní otoky až puchýře.

Zvláštním typem alergické reakce je *anafylaktická reakce*. Vyskytuje se s frekvencí zhruba 1 : 50 000 běžných transfuzí. Vzniká u pacientů s deficitem IgA a s protilátkami anti-IgA. Po podání běžného transfuzního přípravku se pacientovi začnou tvořit IgG/IgA-imunokomplexy a dojde k aktivaci komplementu. Vzniklé anafylatoxiny se váží na receptory žírných buněk, dojde k jejich degranulaci a ke spuštění anafylaktické reakce. Prevencí této reakce je promytí buněčných transfuzních přípravků s odstraněním bílkovin plazmy.

TA-GvHD (transfusion associated graft versus host disease)

Tento syndrom vzniká při převodu viabilních alogenních T lymfocytů, které jsou přítomny v transfuzních přípravcích. Frekvenci této reakce neznáme, protože se na ni málo myslí, a tudíž se cíleně nevyšetřuje. U jedinců s poškozeným imunitním systémem se mohou transfundované T lymfocyty dále množit a ničit imunitní systém příjemce. V patogenezi TA-GvHD je důležitá shoda v HLA

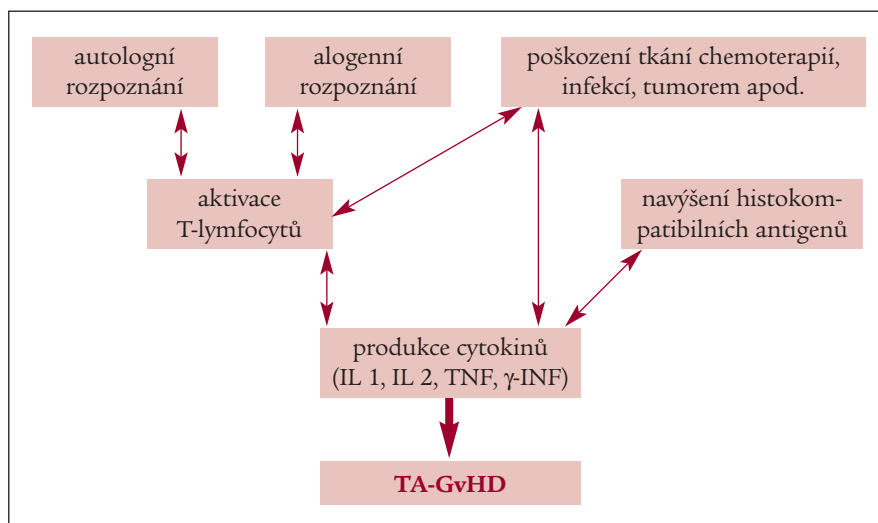


Schéma 2. Vytvoření pozitivní zpětné vazby v patogenezi TA-GvHD.

haplotypu mezi příjemcem a dárce, dárce bývá homozygot pro jeden z haplotypů heterozygotního příjemce a T lymfocyty nejsou rozpoznány jako cizí (obr. 2).

Zvýšené riziko TA-GvHD:

- nevyvinutý imunitní systém (plod, novorozenec)
- vrozený imunodeficit
- alogenní transplantace kmenových buněk
- autogenní transplantace kmenových buněk
- transfuze od pokrevních příbuzných
- transfuze HLA identických trombocytů
- Hodgkinova choroba
- léčba purinovými analogy

Střední riziko TA-GvHD:

- akutní leukemie
- lymfomy
- solidní tumory
- orgánové transplantace
- radioterapie
- pacienti, u kterých byla po narození provedena exsanguinační transfuze

Rozvoj klinických příznaků začíná za 2 až 4 týdny po podání transfuze, jsou to průjemy, teploty, kožní exantém. Následně dochází k rozvoji hepatopatie a pancytopenie. Jakmile

dojde k rozvoji pancytopenie, je mortalita v podstatě 100%. Diagnóza TA-GvHD je založena na histologii z poškozené tkáně a HLA typizaci dárce a příjemce transfuzních přípravků.

Prevence TA-GvHD spočívá v ozáření transfuzních přípravků dávkou minimálně 25 Gy. Toto ozáření se provádí jen v zařízeních transfuzní služby (radiologická oddělení nemají vhodná zařízení a nedosáhnou potřebné homogenity ozáření!). Ozáření by mělo být dokumentováno dozimetrickým štítkem. Ozáření má vliv na DNA, ale neovlivní povrchové antigeny leukocytů. Pokud je potřeba transfuzní přípravek deleukotizovat i ozářit, nejdříve se deleukotizuje.

Masivní transfuze

Pokud dojde k převodu většího množství transfuzních jednotek (uvádí se náhrada 1,5 až 2,5 objemu cirkulující krve), mohou se projevit některé z těchto účinků:

- podchlazení (vnitřní teplota může klesnout pod 29 °C);
- objemové přetížení;
- citrátová toxicita (zejména při transfuzi většího množství plazmy a u pacientů s poškozenou funkcí jater);
- kaliová toxicita (zejména při transfuzi většího množství star-

ších erytrocytových transfuzních přípravků a u pacientů s poškozenou funkcí ledvin);

- potransfuzní hemosideróza (po transfuzi 100 jednotek erytrocytových transfuzních přípravků se projevuje vždy).

TRALI (transfusion related acute lung injury)

TRALI je život ohrožující, akutně probíhající reakce, která se klinicky projevuje těžkou dušností nastupující v průběhu 6 hodin od počátku transfuze, těžkým oboustranným otokem plic, těžkou hypoxií a horečkou. Typický je nález na RTG plic. Klinicky se stav nedá odlišit od ARDS (acute respiratory distress syndrome) a právě souběh ARDS s podáním transfuzního přípravku by měl vést k podezření na TRALI. Muži a ženy jsou postiženi stejně často a v anamnéze nemusí být předchozí transfuze ani jiný imunizační podnět.

Příčinou vzniku TRALI jsou protilátky proti HLA a/nebo specifickým granulocytárním antigenům. Tyto protilátky se v 90 % případů nacházejí v plazmě dárců krve a přecházejí především cestou transfundované čerstvě zmrazené plazmy. Protilátky reagují s leukocyty pacienta, dochází k plicní hemostáze, tvorbě imunokomplexů, to vede k poškození cév a plicních kapilár a k vyplavení proteolytických enzymů a toxických látek z granulocytů. Deleukotizace jako prevence této reakce má smysl jen tehdy, když jsou protilátky přítomny u pacienta. V transfuzní praxi se doporučuje plazmu od žen použít pro výrobu krevních derivátů a pro klinické využití čerstvě zmrazené plazmy preferovat mužské dárce krve.

Potransfuzní purpura

Potransfuzní purpura je akutní těžká trombocytopenie, která se může objevit zhruba za týden po transfuzi. Vyskytuje se s frekvencí zhruba

1 : 200 000 transfuzí. Postižené jsou obvykle ženy bez antigenu HPA-A₁, které si vytvořily protilátku anti-HPA-A₁ v souvislosti s těhotenstvím. Mechanismus vzniku této těžké reakce není dosud plně objasněn. Protilátky anti-HPA-A₁ reagují s příslušným antigenem na povrchu transfundovaných destiček, dojde k tvorbě imunokomplexů, které reagují s vlastními destičkami pacientky a dochází k dramatickému snížení jejich počtu. Prevencí je podávání HPA-A₁ negativních transfuzních přípravků pacientkám, které tuto reakci prodělaly.

Bakteriálně toxická potransfuzní reakce

Bakteriálně toxická potransfuzní reakce vzniká při převodu masivně kontaminovaného transfuzního přípravku. Vyskytuje se s frekvencí asi 1 : 500 000 transfuzí erytrocytových transfuzních přípravků a asi 1 : 5 000 trombocytových transfuzních přípravků. Hlavními zdroji kontaminace jsou:

- kontaminovaný roztok v odběrovém setu
- bakteriémie dárce
- nedostatečně provedená dezinfekce místa venepunkce při odběru dárce krve
- přerušování chladicího cyklu
- nevhodné zacházení s transfuzním přípravkem na klinickém oddělení

Klinické příznaky závisí na stupni a typu kontaminace transfuzního přípravku. Obvykle nastupují již během transfuze a bývá to vysoká horečka (vzestup o > 2 °C oproti původní teplotě pacienta), třesavka, ztrnutí svalů, hypotenze, kolaps, šok, nauzea, zvracení, DIC a renální selhání.

Materiál k vyšetření potransfuzní reakce

K vyšetření potransfuzní reakce je zapotřebí tento materiál:

- vak se zbytkem transfuzního přípravku, dostupnými prostřed-

ky zajištěný proti sekundární kontaminaci

- vzorek krve pacienta po transfuzi
- vzorek krve pacienta před transfuzí
- náplav ze segmentu, ze kterého bylo provedeno předtransfuzní vyšetření
- dokumentace – správně vyplněné „Hlášení o potransfuzní reakci“

V případě podezření na TA-GvHD je nutná biopsie a histologické vyšetření postižené tkáně, vzorek nesrážlivé krve pacienta k typizaci HLA a správně vyplněné „Hlášení o potransfuzní reakci“.

Závěr

Potransfuzní reakce jsou nepříjemnou, někdy závažnou a vzácně i smrtící komplikací léčby transfuzními přípravky. Při znalosti těchto reakcí můžeme řadě z nich předejít správnou prevencí a vhodnou úpravou transfuzních přípravků, nebo zmírnit jejich projevy včasnou a cíleně vedenou léčbou.

Literatura

1. Písačka M. Doporučený postup při předtransfuzním laboratorním vyšetření. Transfuze dnes 1999; 27–28: 2–11.
2. Spiess BD. Risk of transfusion outcome focus. Transfusion 2004; 44: 4–14.
3. Murphy M, Pamphilon D. Practical Transfusion Medicine. 1. ed. London: MPG Books 2002.
4. Sweeney J. Clinical Transfusion Medicine. 1. ed. New York: Landes Bioscience 1999.
5. Mollison P, Engelfried C et al. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10. ed. London: Bath Press 1997.

MUDr. Barbara Kubešová
www.fnbrno.cz
e-mail: bkubes@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 15. 4. 2005
Přijato k otištění: 15. 4. 2005