



Imunitní komplikace transfuze

Hana Lejdarová

Transfuzní a tkáňové oddělení

FN Brno

21. Colours of Sepsis, Ostrava, 28.1.-1.2.2019

Rizika a nežádoucí účinky hemoterapie

- Přenos infekcí
- Kardiovaskulární a metabolické komplikace
- **Inhibice imunity**
 - souvisí s dávkou transfundovaných leukocytů a stářím TP
- **Aloimunizace**
 - anti-ery protilátky
 - anti-leu protilátky
 - anti-trombo protilátky
 - anti-HLA protilátky
- **Imunitní potransfuzní reakce**
 - akutní a pozdní hemolýza, FNHTR, alergická reakce, anafylaxe, TRALI, TA-GvHD, potransfuzní purpura

Velká část komplikací vázána na:

Leukocyty

řešení:

- deleukotizace
- ozáření

Plazmu

řešení:

- použití náhradních roztoků pro výrobu TP
- promytí
- směsná SD plazma (Octaplas)
- koncentráty koagulačních faktorů

Úpravy transfuzních přípravků

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 18th ed. Strasbourg: Council of Europe Pub., 2015

Deleukotizace

- snížení obsahu leukocytů (z 1×10^9 na 1×10^6 v T.U.)
- bez indikačních omezení
- prevence řady potransfuzních reakcí
- prevence imunosupresivního účinku hemoterapie
- prevence přenosu některých virů (EBV,CMV)

Ozáření

- indikace: pacienti s nezralým nebo alterovaným imunitním systémem (leukémie, imunodeficity, děti do 1 roku)
- γ záření ničí T lymfocyty
- prevence TA-GvHD

Promytí

- indikace: opakované těžké alergické reakce na plazmatické bílkoviny a selektivní IgA deficit
- zkrácená doba použitelnosti

ERYTHROCYTY

Erytrocyty

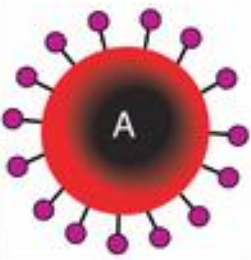
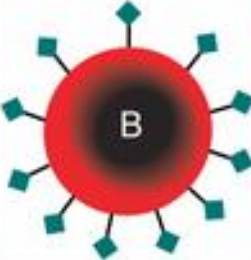
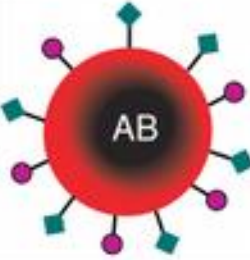
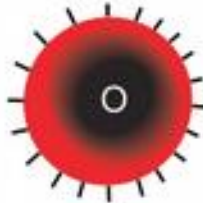






Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků, č.STL2015_12 ze dne 1.9.2015, verze 1

- **Shoda AB0 i RhD vždy**, když je to možné
- **Předtransfuzní vyšetření**
 - Krevní skupina dárce a příjemce
 - Screening antierytrocytových protilátek dárce a příjemce
 - Zkouška kompatibility

ABO systém

- nejvýznamnější systém krevních skupin (celkem přes 30)
- **antigeny: A, B**
- **protilátky: anti-A, anti-B (event. anti-A,B)**
 - **pravidelné protilátky** (přirozené hemaglutininy)
 - vznik přirozenou imunizací substancemi podobnými antigenům A, B v prvních letech života
 - obvykle IgM, ale i IgG, IgA

Proč dodržovat ABO shodu?

| | A | B | AB | O |
|--|--|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| |  Anti-B |  Anti-A | O |  Anti-A a Anti-B |
| |  A antigen |  B antigen |  A B antigen | O antigen |

Shoda, kompatibilita, inkompatibilita

| Krevní skupina | ABO antigeny | ABO protilátky | ABO shodné erytrocyty | ABO kompatibilní erytrocyty | ABO inkompatibilní erytrocyty |
|----------------|--------------|----------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 0 | H | anti-A,-B | 0 | 0 | A, B, AB |
| A | A | anti-B | A | A, 0 | B, AB |
| B | B | anti-A | B | B, 0 | A, AB |
| AB | A, B | - | AB | AB, A, B, 0 | - |

Následky nedodržení AB0 shody u erytrocytů

- **Jinoskupinová kompatibilní transfuze**

- Příklad: Pacient A+, ery 0+
- hemaglutininy pacienta nenacházejí na podaných erytrocytech příslušný antigen
- jinoskupinová kompatibilní transfuze nepřináší příjemci zvýšené riziko

- **Inkompatibilní transfuze**

- Příklad: pacient A+ a ery B+
- **riziko hemolýzy** – pacientovy hemaglutininy lyzují transfundované erytrocyty

Rh systém

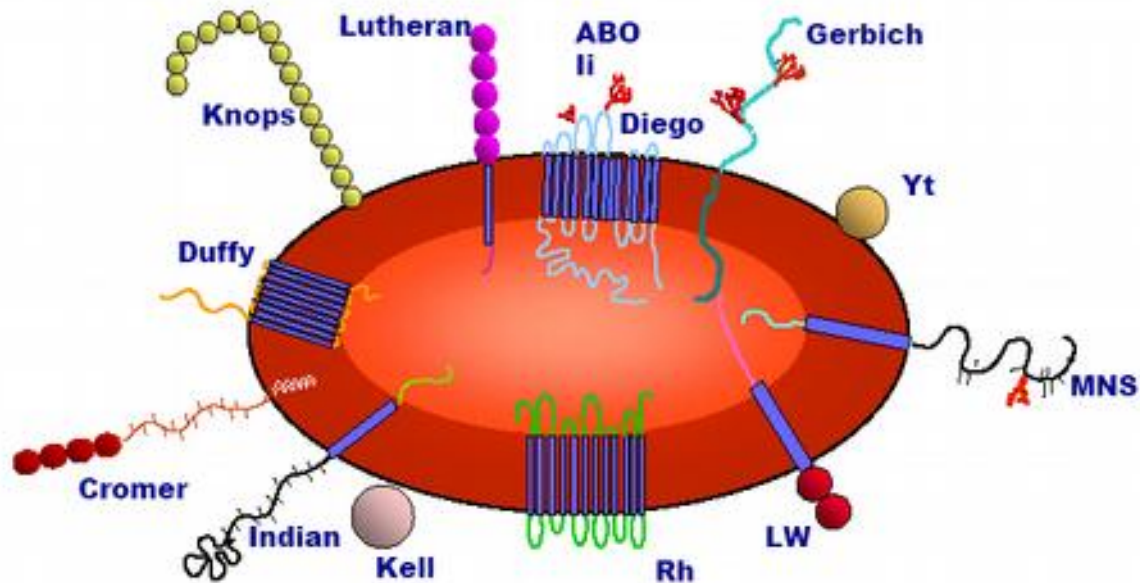
- “Rh pozitivita“ = přítomnost D antigenu na erytrocytech
“Rh negativita“ = nepřítomnost D antigenu na erytrocytech
- **antigeny: D, C, c, E, e**
 - výskyt dle typu populace (D+ u 85% Evropanů, 90% Afričanů)
 - vysoce imunogenní proteiny
- **protilátky: anti-D, -E, -c, -C, -e**
 - **nepravidelné protilátky** (přirozeně se v plazmě nevyskytují)
 - imunní – vznik následkem imunizace (transfuze, gravidita)
 - IgG

Proč dodržovat RhD shodu?

- První aplikace RhD neshodných erytrocytů
 - riziko imunizace 85 %
- Opakovaná aplikace RhD neshodných erytrocytů
 - riziko hemolýzy u imunizovaných příjemců
 - anti-D protilátka příjemce se váže na RhD antigen transfundovaných erytrocytů – destrukce

Ostatní krevní skupiny

Blood Groups on the RBC



JR Story

Slide courtesy of E. Sjöberg Wester

TROMBOCYTY

Trombocyty

Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků, č.STL2015_12 ze dne 1.9.2015, verze 1

- **Shoda ABO, RhD doporučena**, není však nezbytně nutná
- **Předtransfuzní vyšetření se neprovádí**

Proč dodržovat ABO shodu?

- Trombocyty ABO antigeny exprimují, ale v mnohonásobně nižší hustotě než erytrocyty.
- Trombocyty resuspendované v náhradním roztoku obsahují pouze 30 % plazmy (hemolýza nepravděpodobná).
- Nedodržení shody může vést k **nižší životnosti transfundovaných trombocytů.**

Proč dodržovat RhD shodu?

- Trombocyty antigeny Rh systému nenesou.
- RhD kompatibilita se dodržuje z důvodu příměsi erytrocytů v trombocytových TP.
- **Riziko imunizace 1,43 %** - významně nižší v porovnání s erytrocyty

PLAZMA

Plazma

Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků, č.STL2015_12 ze dne 1.9.2015, verze 1

- **Shoda ABO vždy**, když je to možné
- RhD shoda se nezohledňuje (nebuněčný TP)
- **Předtransfuzní vyšetření se neprovádí**

Rizika spojená s aplikací plazmy

- **Rizika:** TRALI, alergická potransfuzní reakce, infekce, TACO
- **Prevence:**
 - **dárci klinické plazmy:** bez imunizačních podnětů anamnéze
 - restriktivní transfuzní politika - náhrada plazmy **koncentráty koagulačních faktorů**
 - **SD plazma (Octaplas)** = směsná plazma ošetřená technikou redukce patogenů, významně snižuje rizika transfuze plazmy

OctaplasLG

- jedná se o směsnou lidskou plazmu (HVLP)
- obsahuje koagulační faktory a přirozené inhibitory krevního srážení
- ošetřeno redukcí patogenů metodou S/D
- oproti klinické plazmě obsahuje navíc aminokyselinu glycin a S/D reagencie
- objem 200 ml ve zmrazeném stavu

Klinické využití

- stejné jako u čerstvé zmražené plazmy (FFP)

Výhody ve srovnání s FFP:

- významně vyšší bezpečnost z hlediska rizika přenosu infekcí
- prevence alergické reakce u příjemce
- prevence TRALI

1. Wallis JP British Journal Anaesthesia 2003;;90:5: 573-576
2. Sinnott P et al European Journal of Immunogenetics 2004;31: 271–274
3. Hellstern P and Solheim BG Transfus Med Hemother 2011;38:65–70
4. Solheim BG Intensive Care Med (2007) 33[Suppl 1]:S1–S2
5. Toy P et al. Blood (2012) 119:1757-1767
6. Vaara I et al. Lakartidningen. 2010; 107: S106-107

Documented low adverse events

Comparison with FFP

■ Amount and types of adverse reactions using FFP or octaplas®

| No/Type | FFP (n=1,135 units, 461 patients) | octaplas® (n=2,621 units, 811 patients) |
|----------------------|---|---|
| 8 mild reactions | 5 with urticaria 3 with urticaria and low-grade fever | No adverse reactions with octaplas® |
| 6 moderate reactions | 2 with itching, skin rash and petechiae 3 with urticaria and petechiae 1 with urticaria and hives | |
| 5 severe reactions | 1 with urticaria, hypotension, tachycardia and fever >40°C 2 with oedema, anaphylactic shock and drop in blood pressure 1 with urticaria, cyanosis, hypotension and arrhythmia 1 with anaphylactic shock | |

IMUNITNÍ POTRANSFUZNÍ REAKCE

Akutní hemolytická

- **Příčina:**
 - Po podání inkompatibilního TP – nejčastěji jsou příčinou administrativní chyby!
 - **Neimunní příčiny** – hemolýza ery při poškození teplem nebo chladem, mechanicky, bakteriální kontaminace TP
- **Klinické příznaky:**
 - Třesavka, horečka, bolest v zádech nebo na hrudi, tachykardie, hypotenze, šok, úzkost, zvracení, kašel – následky intravaskulární hemolýzy
- **Diagnóza:**
 - Zvýšení hladiny bilirubinu a LDH, hemogloginemie, snížení hladiny haptoglobinu, hemoglobinurie, ověření KS pacienta i z vaku, pozitivní PAT, pozitivní výsledek zkoušky kompatibility
- **Léčba:**
 - Protišoková léčba, zajištění relálních funkcí (forsírovaná diuréza, hemodialýza), prevence DIC, zajištění vitálních funkcí
- **Prevence:**
 - **Důsledná kontrola kompatibility TP a příjemce, vizuální kontrola TP**

Pozdní hemolytická

- *Příčina:*
 - Pacient byl imunizován v minulosti – důsledek sekundární imunitní odpovědi na opakovanou expozici erythrocytovým antigenům, proti kterým měl pacient v minulosti vytvořenu aloprotilátku
- *Klinické příznaky:*
 - Horečka, žloutenka, anémie v odstupu 5 až 14 dnů – extravaskulární hemolýza, selhání ledvin méně často
- *Diagnóza:*
 - Anémie, vzestup bilirubinu, LDH, pokles haptoglobinu,, hemoglobinurie, pozitivní PAT, průkaz antierythrocytární protilátky
- *Léčba:*
 - Symptomatická, transfuze ery bez antigenu, proti kterému je vytvořena protilátka
- *Prevence:*
 - myslet na souvislost hemolýzy s transfuzí i přes delší časový odstup
 - uvádět imunohematologické údaje do dokumentace

Febrilní nehemolytická

- *Příčina:*
 - Patří k nejčastějším, způsobena mediátory a cytokiny z leukocytů nebo anti-HLA protilátkami
- *Klinické příznaky:*
 - Horečka, třesavka , zimnice obvykle do 30-60 minut od zahájení transfuze
- *Diagnóza:*
 - Zvýšení tělesné teploty o nejméně 1°C. Příznaky FNHTR se mohou vyskytovat i u závažných potransfuzních reakcí – dif.dg. akutní hemolýza, bakteriémie, TRALI
- *Léčba:*
 - Antipyretika dle potřeby
- *Prevence*
 - deleukotizace TP

Alergická a anafylaktická

- *Příčina:*
 - Nejčastěji po TP s obsahem plazmy
 - Specifické protilátky proti plazmatickým bílkovinám v TP
 - Anafylaxe – u pacientů se selektivním IgA deficitem s anti-IgA
- *Klinické příznaky:*
 - Kopřivka, svědění, zvracení, průjem, hypotenze, šok, dušnost
- *Diagnóza:*
 - u opakovaných těžkých průběhů vyšetřit hladinu IgA
- *Léčba:*
 - symptomatická léčba alergických projevů
- *Prevence:*
 - **promytí TP u těžkých reakcí** antihistaminika kortikoidy

TRALI

(Transfusion Related Acute Lung Injury)

- *Příčina:*
 - Přítomnost anti-HLA nebo anti-HNA v plazmě dárce, méně často příjemce. Leukocyty adherují k endotelu plicních kapilár – obstrukce plicní mikrocirkulace – rozvoj ARDS
- *Klinické příznaky:*
 - Horečka, hypotenze, **respirační selhání s oboustrannými plicními infiltráty do 6 hodiny po aplikaci, nejsou známky oběhového přetížení**
- *Diagnóza:*
 - Saturace O₂, předozadní rtg plic, anti-HLA nebo anti-HNA protilátky
- *Léčba:*
 - Oxygenoterapie, umělá plicní ventilace, deleukotizované TP
- *Prevence:*
 - **vyřazení plazmy od potencionálně imunizovaných dárců z klinického použití**
 - **použití koagulačních faktorů, Octaplas**
 - **deleukotizace v případě výskytu protilátek u příjemce**

TRALI

Před transfuzí



Po transfuzi



TA – GvHD

(Transfusion-associated Graft versus Host disease)

- *Příčina:*
 - Raritní, často fatální
 - Proliferace imunokompetentních dárcovských lymfocytů v těle imunokompromitovaného příjemce
 - Riziko příbuzeneckých transfuzí
- *Klinické příznaky:*
 - Horečka, erytém, zvracení, průjemy, lymfadenopatie, hepatopatie, pancytopenie za 4 – 30 dnů po transfuzi
- *Diagnóza:*
 - Biopsie typická pro GvHD a průkaz chimérismu lymfocytů příjemce s dárcovskými lymfocyty
- *Prevence:*
 - ozáření, nepodávat transfuze od pokrevních příbuzných

Transfuze od pokrevních příbuzných se obvykle nedoporučují pro:

- **Vyšší riziko TA-GvHD**

- **Podobnost HLA systémů dárce a příjemce** komplikuje transfuzi.
- Lymfocyty dárce nemusí být imunitním systémem příjemce včas rozpoznány jako cizorodé.
- Může dojít k jejich neřízené proliferaci a rozvoji TA-GvHD.

- **Paradoxně nižší spolehlivost dárce**

- Ztráta anonymity zvyšuje riziko cíleného zatajení důležitých informací o zdravotním stavu
- Rozhodnutí darovat krev není zcela dobrovolné, ale “pod tlakem”

Indikace pro podání transfuze od dárce příbuzného s příjemcem:

- **Vzácná protilátka proti erytrocytům u příjemce**
 - typicky protilátky proti tzv. “common“ antigenům s vysokou frekvencí výskytu > 99 % v populaci
- **Nutnost HLA shody mezi dárce a příjemcem**
 - refrakterita pacienta na podání trombocytů
- **Odběr granulocytů s nutností stimulace dárce růstovými faktory**
 - stimulace růstovými faktory je spojena s určitou mírou rizika pro dárce, proto se upřednostňují zainteresovaní dárce z řad příbuzných pacienta

Potransfuzní purpura

- *Příčina:*
 - Specifické protilátky proti trombocytům (nejčastěji anti-HPA 1a)
- *Klinické příznaky:*
 - Trombocytopenie, krvácivost, závažná potransfuzní reakce
- *Diagnóza:*
 - Průkaz specifických antitrombocytárních protilátek
- *Léčba:*
 - IVIG

Závěr

- ✓ **Pamatovat na rizika podání krevní transfuze.**
- ✓ **Dodržovat indikace pro podání transfuze.**
- ✓ **Volit alternativní postup všude, kde je to možné.**
- ✓ **Dbát na dodržování stanovených postupů.**

Děkuji za pozornost.

