

ФЕБРИЛНА НЕХЕМОЛИЗНА ТРАНСФУЗИОНА РЕАКЦИЈА

Вучелић Н., Савић Н.

Институт за трансфузију крви Србије, Београд

FEBRILE NON-HEMOLITIC TRANSFUSION REACTION

Вучелић Н., Савић Н.

National Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade

SUMMARY

Febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR) is the most common adverse effect of blood transfusion. FNHTR is usually immune mediated due to the reaction of white cells antibodies in the recipient's plasma with the leukocytes contained in the transfused blood components. In some patients, especially recipients transfused with platelets, cytokines are implicated in this reaction. The differential diagnosis may be difficult, especially when co-morbid disorders such as infection or malignancy, and certain treatments, may cause a similar spectrum of symptoms. In differential diagnosis, acute haemolytic transfusion reaction, bacterial contaminated blood products and transfusion associated lung injury must be excluded. Repeated severe FNHTRs necessitate leucocyte depletion of blood components.

Key words: Transfusion, FNHTR, Leucodepletin.

САЖЕТАК

Фебрилна нехемолитна трансфузиона реакција (FNHTR) је најчешћа трансфузиона компликација. У највећем броју случајева FNHTR је имунски посредована и настаје као последица реакције између антигена даваочевих леукоцита и антитела присутних у плазми примаоца. Код неких болесника, посебно примаоца тромбоцита, узрок настанка ове реакције су цитокини. Диференцијална дијагноза може бити отежана у ситуацијама истовременог присуства удружених обољења, као што су инфекција и малигнитет и одређених третмана који могу узроковати сличан спектар симптома и знакова. Диференцијално дијагностички FNHTR треба разлучити у односу на акутну трансфузиону хемолитну реакцију, примену бактеријски контаминираних хемопродуката и трансфузијом узроковано оштећење плућа. Понављане тешке FNHTR захтевају превенцију применом хемопродуката са редукованим бројем леукоцита.

Кључне речи: Трансфузија, FNHTR, Леукодеплеција.

Увод

Фебрилна нехемолитна трансфузиона реакција (FNHTR) је једна од најчешћих трансфузионих компликација. Инциденце FNHTR-е код трансфузија еритроцита износи 1% односно код трансфузија тромбоцита 5-10%, када се примењују хемопродукти у којима није смањен број леукоцита (леукоредукција) односно није извршено отклањање леукоцита (леукодеплеција). Јавља се код 0,5-1,5% трансфундованих болесника. FNHTR се може дефинисати као повећање телесне температуре за 1°C или више у односу на базалну вредност, које се јавља у току или након примене алогених хемопродуката, а није праћено појавом хемолитне реакције и не може се довести у везу са другим узроцима (1, 2).

Етиологија и патогенеза

FNHTR је код 70% болесника који испољавају ову реакцију имунски посредована и настаје као последица реакције између антигена даваочевих леукоцита и антитела присутних у плазми примаоца: анти-HLA антитела створена у имунском одговору на HLA детерминанте крвних ћелија, алоантитела на специфичне гранулоцитне антигене и, ређе, алоантитела на специфичне тромбоцитне антигене. Током реакције долази до стимулације продукције и ослобађања ендогених пирогена

(IL-1 α , IL-6, TNF) из даваочевих леукоцита. FNHTR, такође, може настати као последица деловања цитокина ослобођених активацијом примаочевих макрофага. У овом случају антитела присутна у плазми примаоца се везују за антигене даваочевих леукоцита, што доводи до активације система комплемента са последичном активацијом примаочевих макрофага и продукцијом ендогених пирогена. Учесталост анти-HLA антитела сразмерна је броју ранијих трансфузија и/или код жена броју претходних трудноћа. Због тога, фебрилне реакције се чешће јављају код политрансфундованих болесника и мултипара (1-7).

FNHTR код 30% болесника није узрокована антилеукоцитним антителима, која се не могу детектовати у плазми болесника. Код ових болесника узрок настанка FNHTR-е су проинфламациони цитокини: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , продуктовани током складиштења у јединицама хемопродуката од стране присутних леукоцита. Дакле, цитокини могу изазвати фебрилну реакцију и у одсуству алоимунизације (1, 2, 6, 8, 9).

Већина FNHTR код прималаца алогених тромбоцита узрокована је цитокинима акумулираним у хемопродукту током складиштења. Апоптоза леукоцита и/или активација моноцита током процеса припреме и складиштења хемопродуката могу играти значајну улогу

у механизму акумулације цитокина. Утврђено је да се апоптоза леукоцита дешава и у озраченим и у неозраченим јединицама хемопродуката. Апоптоза резидуалних леукоцита је у функцији времена складиштења, а у корелацији са ослобађањем IL-8. Уочено је да у концентратима тромбоцита током складиштења на амбијенталној температури од 22°C, уз трешење, долази до активације система комплемента алтернативним путем. Активирана C3 компонента комплемента може стимулисати моноците на продукцију цитокина. Отклањање плазме из тромбоцита пре трансфузије значајно смањује учесталост реакција и елиминише већину тешких реакција удружених са трансфузијом тромбоцита, што указује на значајну улогу цитокина у настанку FNHTR-е (9-11). Насупрот тромбоцитима, мало је доказа о улози цитокина у настанку реакција код прималаца еритроцита. Утврђено је да је концентрација проинфламационих цитокина ниска у складиштеним еритроцитима различите старости, што је вероватно последица температуре складиштења еритроцита (4°C) и статичног начина складиштења. Вероватно је да је већина FNHTR код прималаца еритроцита резултат инкомпатибилности између антигена леукоцита у хемопродукту и антигена присутних у плазми примаоца (9-12).

У FNHTR-и која је узрокована имунским конфликтом између антигена и алоантитела, из оштећених леукоцита и тромбоцита ослобађају се лизозоми и пирогене супстанције, долази до активације система комплемента са стварањем компоненти C3а и C5а. Анафилактиксин доводи до испољавања вазоактивних ефеката (хипотензија, тахикардија, бронхоспазам), додатно фаворизованих дегранулацијом базифилних гранулоцита и мастоцита (1).

У FNHTR-и која је изазвана цитокинима, проинфламациони цитокини су медијатори комплекса симптома због испољавања имуноинфламационих ефеката. Повишена телесна температура последица је директног пирогеног ефекта цитокина (IL-1, IL-6 и TNF су снажни пирогени, а IL-8 је хемотаксин и активатор полиморфнонуклеара) на ћелије хипоталамуса у којима наступа хиперпродукција PGE2 (1, 2, 13).

Клиничка слика

Иако су етиопатогенезни механизми настанка FNHTR различити, клиничка слика је иста. FNHTR наступа најчешће у току трансфузије или непосредно након њеног завршетка (мада може бити одложена и јавити се неколико часова након завршетка трансфузије), а манифестује се следећим симптомима и знацима: грозница, повишена телесна температура, главобоља, малаксалост, мијалгија, нагон на повраћање, хипотензија, тахикардија, стезање у грудима. Симптоми обично трају 2 до 4 часа, али могу трајати и до 8 часова (1, 14-6). Већина FNHTR има бениган ток, мада некад могу бити изузетно неугодне за болесника и изазвати хемодинамске промене (2). Фреквенцију и тежину FNHTR-е детерминишу концентрација и специфичност алоантитела, број трансфундованих леукоцита и садржај продуктованих цитокина.

Дијагноза и диференцијална дијагноза

Код појаве симптома и знакова FNHTR-е трансфузију треба прекинути и диференцијално дијагностички разлучити FNHTR-у у односу на друге акутне трансфузионе реакције као што су: имунска хемолиза, примена бактеријски контаминираних хемопродуката и трансфузијом изазвано акутно оштећење плућа (TRALI). Због тога, дијагноза FNHTR-е се поставља искључивањем. Негативан директан антиглобулински тест (DAT), одсуство слободног хемоглобина у плазми примаоца и нормална вредност лактат дехидрогеназе (LDH) искључују акутну трансфузиону хемолитичку реакцију (ATXPR-у). Примена бактеријски контаминираних хемопродуката обично доводи до много бржег развоја реакције и израженије хипотензије у односу на FNHTR-у. Карактеристична клиничка слика TRALI са знацима диспнеје, цијанозе, кашља и хипотензије омогућава клиничко разликовање TRALI од FNHTR-е. Диференцијална дијагноза може бити отежана у ситуацијама истовременог присуства удружених обољења, као што су инфекција и малигнитет и одређених третмана који могу узроковати сличан спектар симптома и знакова. Трансфузије не треба настављати док се не утврди етиопатогенеза фебрилности (2, 16, 17).

Лечење

Лечење FNHTR-е се састоји у интравенској примени аналгоантипиретика (paracetamol) и евентуално кортикостероида (metilprednizolon) код тежих реакција. Антихистаминици нису индиковани у лечењу и превенцији FNHTR-е, зато што се у већини FNHTR не ослобађа хистамин (1, 2, 17, 18).

Превенција

Једном испољена FNHTR не подразумева њено обавезно испољавање при следећим трансфузијама хемопродуката, али уколико прималац испољи најмање 2 до 3 пута FNHTR-у треба спровести превенцију ове компликације применом хемопродуката са редукованим бројем леукоцита (1,2).

Отклањање леукоцита из јединица хемопродуката може се постићи на више начина са различитим степеном леукоредукције/леукодеплеције. Један од начина којим се из јединице хемопродуката отклони 70-80% леукоцита јесте издвајање "buffy coat-a" (тромбоцитно-леукоцитни слој) коришћењем "top and bottom" система или "buffy coat" методом. Овај начин отклањања леукоцита не доводи до леукоредукције испод прага 5×10^8 резидуалних леукоцита по јединици хемопродуката, колико је потребно постићи да би се у највећем броју случајева превенирала појава FNHTR-е. Уколико се FNHTR ипак испољи, реакција ће бити блажег степена у односу на реакцију која би се испољила у случају примене хемопродуката из којег нису отклоњени леукоцити. Фреквенција и тежина клиничке слике FNHTR-е су у директној пропорцији са бројем трансфундованих леукоцита, односно садржајем *in vitro* или *in vivo* продуктованих проинфламационих цитокина. Отклањањем "buffy coat"-а значајно се смањује продукција цитокина

у складиштеним компонентама крви, а тиме инциденца и тежина FNHTR (1,19,20).

Ефикаснији метод превенције FNHTR је отклањање леукоцита употребом филтера за делеукоцитовање којима се постиже степен леукодеплеције од 90-99,999%, тј. $1-5 \text{ Log}_{10}$ у односу на почетни број леукоцита у јединици хемопродукта. Дакле, филтрирањем хемопродуката постиже се леукодеплеција вредности испод 5×10^6 резидуалних леукоцита у јединици хемопродукта, чиме се превенира појава FNHTR-е код највећег броја прималаца са присутним алоантителима на HLA антигене или специфичне гранулоцитне антигене (1,2,21).

У погледу ефикасности филтровања предност се даје "раном" отклањању леукоцита "in line" системом-"prestorage" филтрација (филтровање током узимања крви и у току припремања компоненти крви) у односу на "одложено" делеукоцитовање "bedside" системом-"poststorage" филтрација, непосредно пре или током трансфузије. Савремени "in line" филтери су саставни део затвореног система кеса за узимање крви. њиховим коришћењем, обзиром на време извођења филтрације, постиже се висок степен леукодеплеције, која се остварује захваљујући адхезивном капацитету свежих леукоцита и њиховом механичком отклањању (просејавање). Раним делеукоцитовањем онемогућава се егзогена продукција и акумулација цитокина у складиштеним хемопродуктима и на тај начин спречава појава FNHTR-е узроковане овим механизмом. Насупрот томе, филтровањем компоненти крви након складиштења коришћењем "bed side" система постиже се мањи степен леукодеплеције, обзиром на смањење адхезивног капацитета леукоцита у функцији времена. Осим тога, без обзира на особину појединих филтера да апсорбују поједине биолошке медијаторе као што су IL-8, C3a и C4a, филтери немају способност апсорбције проинфламационих цитокина: IL-1p, IL-6, TNF α , - због чега нису ефикасни у спречавању FNHTR изазваних егзогено продукованим цитокинама. Уколико прималац делеукоцитованог хемопродукта (еритроцити, тромбоцити) испољи FNHTR-у вероватан узрок реакције су егзогено продуковани цитокини. У том случају, у циљу превенције FNHTR-е потребно је, поред леукодеплеције, испрати хемопродукт. У више студија је показано да рано делеукоцитовање редукује број леукоцита испод вредности 5×10^6 резидуалних леукоцита, чиме се осим спречавања појаве FNHTR код имунизованих болесника спречава или одлаже и настанак алоимунизације код неимунизованих болесника. Осим тога, раним делеукоцитовањем превенира се продукција и акумулација егзогено продукованих цитокина, како у деплазматисаним еритроцитима тако и у концентратима тромбоцита (1,2,22-5).

Публиковано је саопштење везано за искуство коришћења једноставне и јефтине технике у превенцији FNHTR-е код HLA - имунизованих болесника. У основи патофизиолошког механизма настанка FNHTR-е изазване имунским конфликтом је одигравање реакције између антигена леукоцита даваоца и алоантитела прималоца, уз активацију каскаде система комплемента прималоца. Из леукоцита даваоца последично се ослобађају

биолошки медијатори FNHTR-е. Уз то, имунски комплекси активирају велики број моноцита/макрофага прималоца механизмом који је амплификован биолошким медијаторима у односу на "одложено" делеукоцитовање "bedside" системом-"poststorage" филтрација, непосредно пре или током трансфузије. Савремени "in line" филтери су саставни део затвореног система кеса за узимање крви, њиховим коришћењем, обзиром на време извођења филтрације, постиже се висок степен леукодеплеције, која се остварује захваљујући адхезивном капацитету свежих леукоцита и њиховом механичком отклањању (просејавање). Раним делеукоцитовањем онемогућава се егзогена продукција и акумулација цитокина у складиштеним хемопродуктима и на тај начин спречава појава FNHTR-е узроковане овим механизмом. Насупрот томе, филтровањем компоненти крви након складиштења коришћењем "bed side" система постиже се мањи степен леукодеплеције, обзиром на смањење адхезивног капацитета леукоцита у функцији времена. Осим тога, без обзира на особину појединих филтера да апсорбују поједине биолошке медијаторе као што су IL-8, C3a и C4a, филтери немају способност апсорбције проинфламационих цитокина: IL-1p, IL-6, TNF α , - због чега нису ефикасни у спречавању FNHTR изазваних егзогено продукованим цитокинама. Уколико прималац делеукоцитованог хемопродукта (еритроцити, тромбоцити) испољи FNHTR-у вероватан узрок реакције су егзогено продуковани цитокини. У том случају, у циљу превенције FNHTR-е потребно је, поред леукодеплеције, испрати хемопродукт. У више студија је показано да рано делеукоцитовање редукује број леукоцита испод вредности 5×10^6 резидуалних леукоцита, чиме се осим спречавања појаве FNHTR код имунизованих болесника спречава или одлаже и настанак алоимунизације код неимунизованих болесника. Осим тога, раним делеукоцитовањем превенира се продукција и акумулација егзогено продукованих цитокина, како у деплазматисаним еритроцитима тако и у концентратима тромбоцита (1,2,22-5).

Публиковано је саопштење везано за искуство коришћења једноставне и јефтине технике у превенцији FNHTR-е код HLA - имунизованих болесника. У основи патофизиолошког механизма настанка FNHTR-е изазване имунским конфликтом је одигравање реакције између антигена леукоцита даваоца и алоантитела прималоца, уз активацију каскаде система комплемента прималоца. Из леукоцита даваоца последично се ослобађају биолошки медијатори FNHTR-е. Уз то, имунски комплекси активирају велики број моноцита/макрофага прималоца механизмом који је амплификован биолошким медијаторима.

Савремени принципи трансфузионе медицине налажу примену делеукоцитованих крвних продуката за све прималоце трансфузије, у циљу: - превенције или одлагања алоимунизације на HLA и специфичне леукоцитне антигене; - превенције испољавања FNHTR код имунизованих болесника; - превенције испољавања неповољних имуномодулационих ефеката трансфузије; - превенције трансмисије појединих вируса који могу бити присутни у леукоцитима. Међутим, ограничене еко-

номске могућности у великом броју земаља не дозвољавају свеобухватно спровођење овог принципа. Групе болесника којима је потребно обезбедити делеукоцитоване хемопродукте су: прематуруси, новорођенчад, болесници код којих је због природе обољења предвиђен дужи период лечења хемопродуктима или трансплантација костне сржи, као и болесници којима ће бити примењена масивна трансфузија (1, 2, 15, 27).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gligorović V., Balint B.: Klinička transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1998.
2. Vengelen-Tyler V.: (editor) Technical manuel 12th Edition. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1996.
3. Brubaker D.B.: Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhaemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 1990; 30:733-7.
4. Heddle N.M.: Febrile non-haemolytic transfusion reactions to platelets. *Curr Opin Hematol* 1995; 2:478-83.
5. Dzik W.H.: Is the febrile response to transfusion due to donor or recipient cytokine? *Transfusion* 1992; 32:594 (letter).
6. Muylle L., Peetermans M.E.: Effect of prestorage leukocyte removal on the cytokine levels in stored platelet concentrates. *Vox Sang* 1994; 66(1):7-14.
7. Ricardi D., Raspollini E., Rebutta P. et al.: Relationship of the time of storage and transfusion reactions to platelet concentrates from buffy coat. *Transfusion* 1997; 37(5):528-30.
8. Snyder E.L.: The role of cytokines and adhesive molecules in febrile non-hemolytic transfusion reactions. *Immunol. Invest.* 1995; 24(1-2):333-9.
9. Heddle N.M.: Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr. Opin. Hematol.* 1999; 6(6): 420-6.
10. Frabetti F., Tazzari P.L., Musiani D. et al.: White cell apoptosis in platelet concentrates. *Transfusion* 2000; 40(2):160-8.
11. Sarkodee-Adoo C.B., Kendall J.M., Sridhara R. et al.: The relationship between the duration of platelet storage and the development of transfusion reactions. *Transfusion* 1998; 38(3): 229-35.
12. Heddle N., Tan M., Klama L., Shroeder J.: Factors affecting cytokine production in platelet concentrates. *Transfusion* 1994; 34(suppl): 675 (abstract).
13. Abbas A., Lichtman A., Pober J.: Cellular and molecular immunology. 3rd Edition. New York: Saunders Company, 1997.
14. Jakšić B., Labar B., Grgičević D.: Hematologija i transfuziologija. Zagreb: Jugosl. medicinska naklada, 1989.
15. Anderson K., Ness P.: Scientific basis of transfusion medicine. New York: Saunders Company, 1994.
16. Stites D., Stobo J., Wells V.: Osnovna i klinička imunologija. Beograd: Savremena Administracija, 1991.
17. Radović M.: Nepovoljni efekti hemoterapije. Anestezija, Reanimacija i Transfuzija. Beograd, 1990.
18. Mitrović S.: Nepovoljni efekti transfuzije trombocita. *Bilten za transfuziologiju* 1994; 22(2):54-8.
19. Balint B., Radović M., Balint L., Andrić Z.: Citokini modiferi hemobiološkog odgovora. *Bilt. za transf.* 1994; 40:13-25.
20. Hogman C.F.: Labile blood components. In: Van Aken W, Genetet B., editors. *Transfusion medicine. A European course in blood transfusion.* Vanves Codex: Centre National d'Enseignement a' Distance, 1994 p. 113-29.
21. Vučetić D., Balint B., Ilić V. i sar.: Imunomodulatorni efekti transfuzija alogene krvi. *Vojno sanitetski pregled* 1998; 54:51-9.
22. Farrugia A., Tan Y., Romeo A.: Relative efficiency of leukocyte removal procedures for the production of leukocyte-poor red cell concentrates assessed by flow cytometry. *Vox Sang* 1994; 66:153-60.
23. Rebutta P., Dzik W., H.: Multicenter evaluation of methods for counting residual white cells in leukocyte-depleted red blood cells. *Vox Sang* 1994; 66:25-32.
24. Alcora I., Pereira A., Sanz C. et al.: Influence of the red blood cell preparation method on the efficiency of a leukocyte reduction filter. *Vox Sang* 1996; 71: 78-83.
25. Shim Izu T., Uchigin C., Mizumo S. et al.: Adsorption of anaphylatoxins and platelet specific proteins by filtration of platelet concentrates with a polyester leukocyte reduction filter. *Vox San* 1994; 66-161-5.
26. Matthien F.: A Very Simple and Nonexpensive Technique to Prevent Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions in HLA-Immunized Patients. *Vox Sang* 1995; 68:201-2 (letter).
27. Napier J.A.F.: *Handbook of Blood Transfusion Therapy.* Chichester: John Wiley & Sons, 1995.