

**Rode Kruis
Vlaanderen**

Casussen Reverse TRALI – Actueel diagnostisch pad TRALI

WVTV symposium

9-dec-2022

Dorien De Clippel - Johan Beert



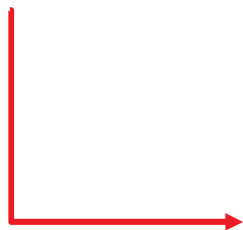
Casussen Reverse TRALI – Actueel diagnostisch pad TRALI

- Inleiding
 - Definitie
 - Hoe wordt TRALI veroorzaakt?
- Preventieve maatregelen
- Bespreking reverse TRALI cases
- Diagnostiek en aanvraagpaden
- Take home message

Inleiding

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

- Ernstige, soms fatale complicatie na transfusie van bloedproducten
- Acute hypoxemie ten gevolge van longoedeem zonder cardiale oorzaak
- Binnen de 6 uur na toediening
- Klinische diagnose
- TRALI
 - type I (zonder risicofactoren ARDS*)
 - type II (met risicofactoren ARDS)



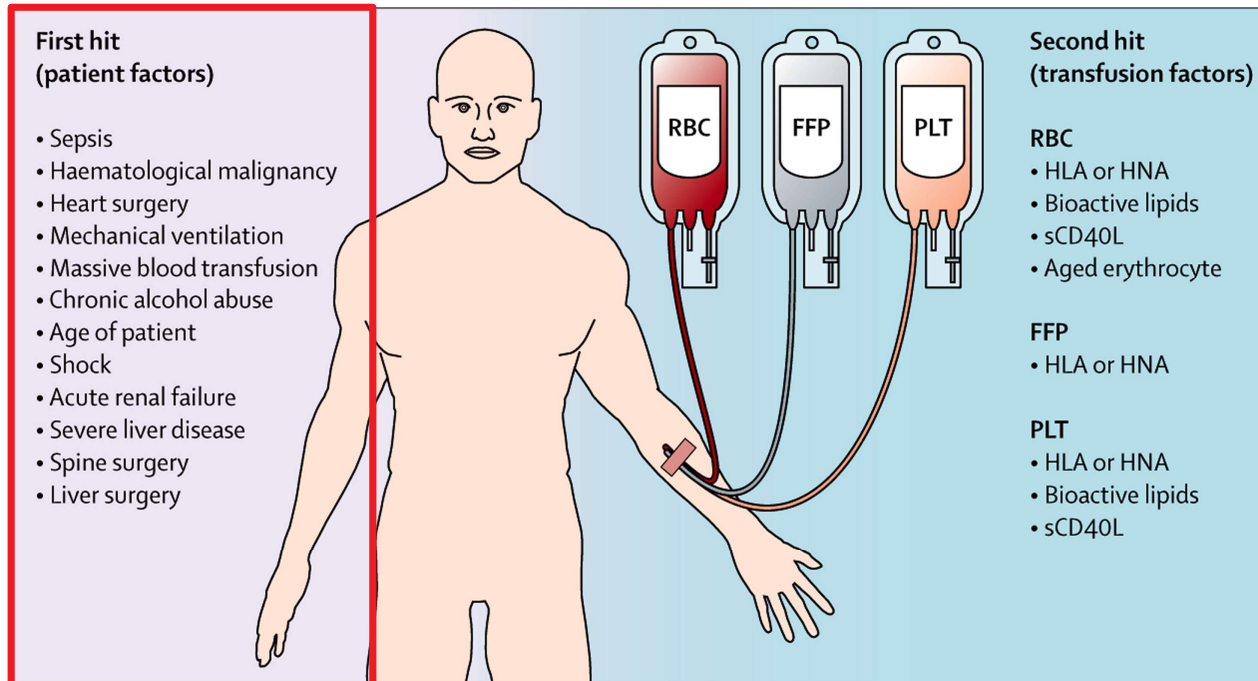
Direct	Indirect
Aspiratie	Niet pulmonale sepsis
Pneumonie	Groot trauma (major trauma)
Verdrinking	Ernstige brandwonden
Inademing toxische stoffen	Pancreatitis
Pulmonale kneuzing	Overdosis drugs
Pulmonale vasculitis	Niet cardiogene shock

*Acute Respiratory Distress Syndrome

Vlaar AP. A Consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019; 59:2465-2476

Inleiding

Two event/two hit/double hit syndroom



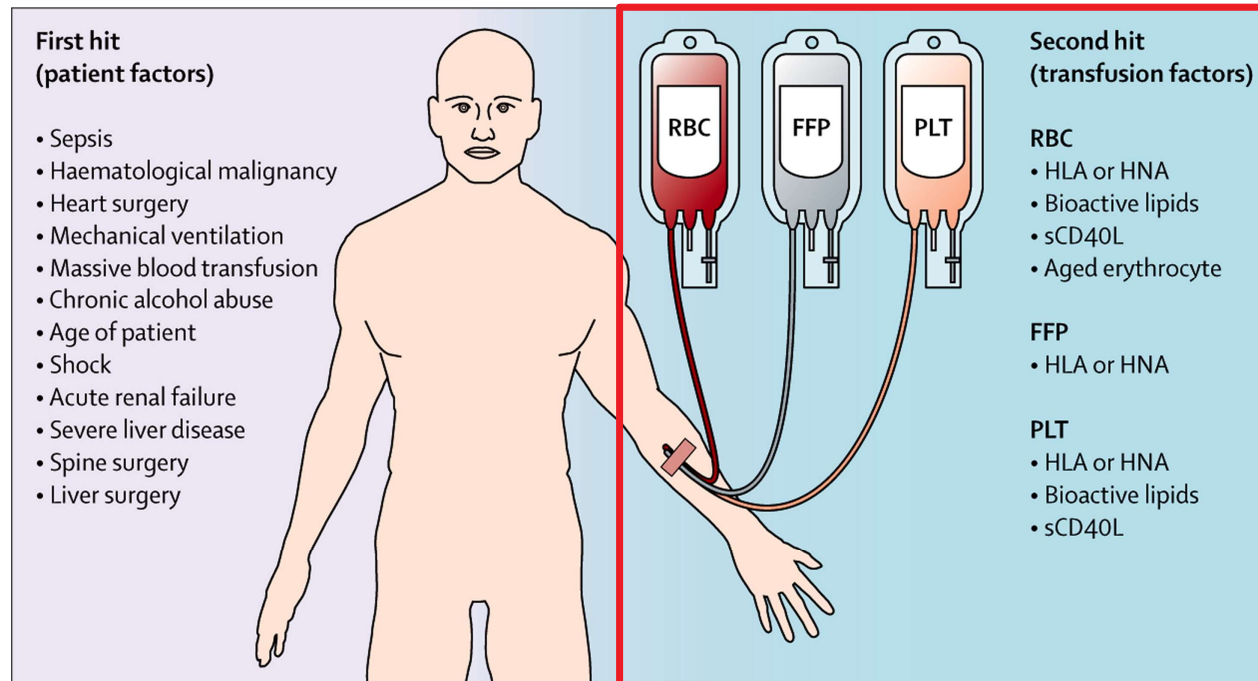
Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet (2013) 382: 984 - 994

Eerste event: Onderliggende klinische conditie (vb. sepsis, hematologische maligniteit...)

=> activering vaatendotheel longen en aantrekking neutrofielen

Inleiding

Two event/two hit/double hit syndroom

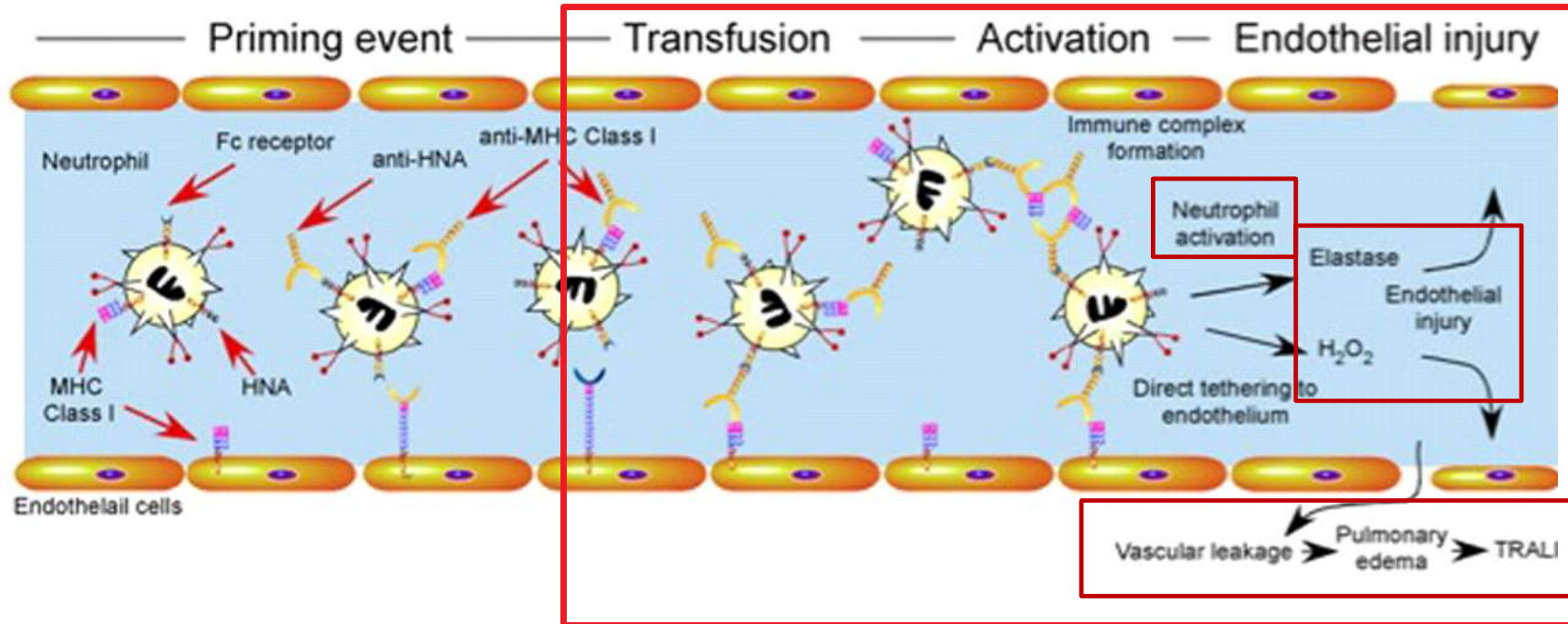


Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet (2013) 382: 984 - 994

Tweede event: Bloedtransfusie

Inleiding

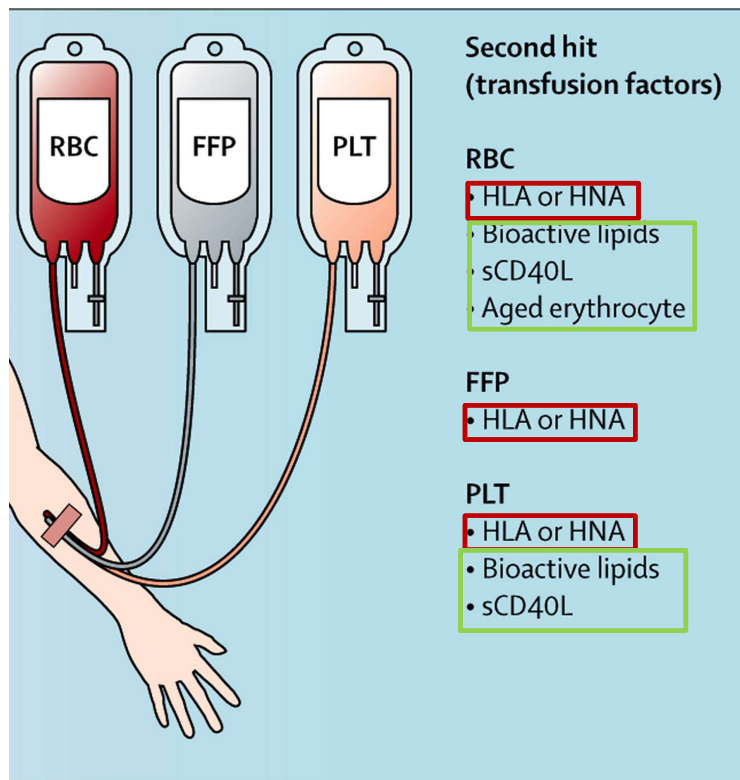
Two event/two hit/double hit syndroom



=> Activering neutrofielen => vrijlating cytokines/vasoactieve stoffen => endotheelschade => ↗ vaatpermeabiliteit => longoedeem

Inleiding

Two event/two hit/double hit syndroom



- Antistof gemedieerd HLA I, II en HNA
 - Donor (+-80%)
 - Patiënt (< 10%)
'reverse TRALI'
- ✓ Directe binding antistoffen aan neutrofielen of
- ✓ Indirecte activatie neutrofielen door binding aan monocyten (monocyten activeringsroute)
- Niet antistof gemedieerd
 - ✓ Accumulatie pro-inflammatoire mediators (vb. biologisch actieve lipiden, sCD40-ligand..)
 - ✓ Veroudering RBC bij opslag
- Andere mechanismen?
 - ✓ Non-HLA antistoffen (vb. endotheel antistoffen)
 - ✓ Soluble antigens
 - ✓ ...


+ - 10%

Preventieve maatregelen



Rode Kruis
Vlaanderen

helpt
helpen

- Sinds 2004: VPVIM (Vers Plasma Virusgeïnactiveerd Methyleenblauw) (< plasmaferese en volbloed):  zonder transfusieverleden
- Sinds 2008: bloedplaatjes (< cytaferese en volbloed): PLT additive solution (PAS)
- Rode bloedcelconcentraten: min. hoeveelheid plasma (~20 ml): geen bijkomende maatregelen tenzij een donor betrokken is bij TRALI:
 - Indien HLA/GRAN positief: Definitieve schorsing
 - Indien HLA/GRAN negatief: Geen schorsing, maar registratie in BIS

Preventieve maatregelen



Rode Kruis
Vlaanderen

helpt
helpen

- Sinds 2010: Preventieve HLA screeningsstrategie (HLA I en II antistof screening - Luminex) bij bloedplaatjesdonoren
 - Alle nieuwe vrouwelijke bloedplaatjesdonoren
 - Vrouwelijke bloedplaatjesdonoren na zwangerschap/transfusie/weefseltransplant
 - Mannelijke bloedplaatjesdonoren na transfusie/weefseltransplant
- => Indien HLA I en/of II positief: definitieve schorsing voor bloedplaatjesdonatie

Preventieve maatregelen

TRANSFUSION

BB

BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy

20,2% positief voor HLA antistoffen

*Dorien De Clippel,¹ Martine Baeten,¹ Anneleen Torfs,² Marie-Paule Emonds,² Hendrik B. Feys,³
Veerle Compennolle,¹ and Philippe Vandekerckhove^{1,4}*

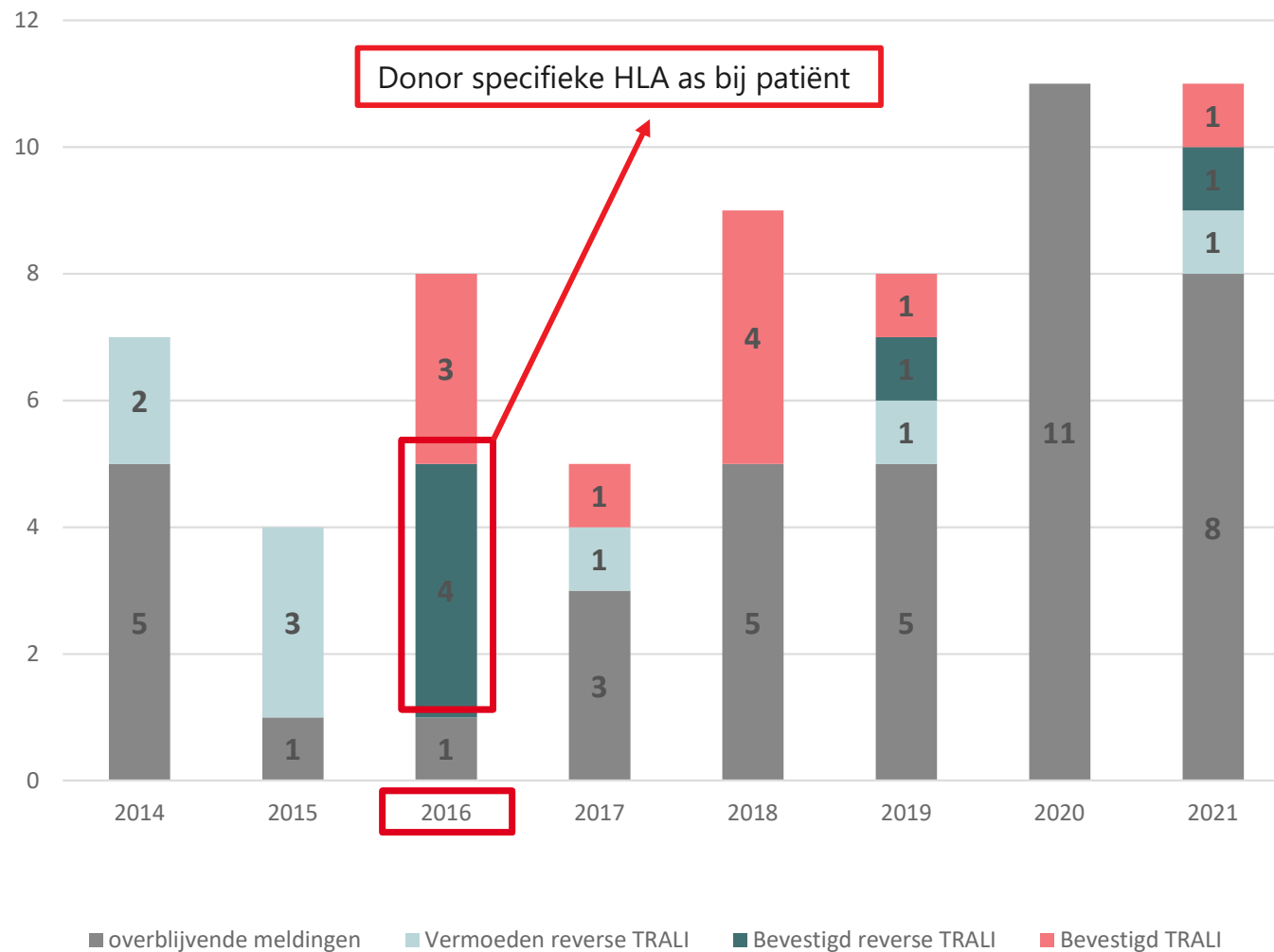
TRANSFUSION Volume 54, December 2014

Conclusie studie:

- Zwangerschapsverleden (ZW): majeure risicofactor voor HLA immunisatie
- Transfusieverleden (T): mineure risicofactor voor HLA immunisatie
 - 1/77 ♂ (1.3%): HLA as positief (zwak)
 - 0/12 ♀ (geen ZW en T verleden)
- 4.2% van ♀ donoren zonder ZW of T: HLA as positief
 - Missed abortions
 - Intentional nondisclosure

TRALI cases

TRALI meldingen vanuit de ziekenhuizen



TRALI cases


- 3/4 cases: transfusie van RBC
- 1/4 cases: transfusie van granulocyten

TRANSFUSION

aa
BB

CASE REPORT

Are we underestimating reverse TRALI?

Dorien De Clippel ¹, Marie-Paule Emonds,^{1,2} and Veerle Compernelle^{1,3}

TRANSFUSION Volume 59, September 2019

Casus 1

- **Klinische setting:**

Vrouw, 30j

Aplastische anemie na Parvo B19 infectie

Gehospitaliseerd

VG niertransplantatie

- **Transfusie:**

1 unit RBC (niet bestraald)

Pretransfusie Hb 6.1 g/dL

O2 saturatie 93% bij 4 L O2 toediening

Bloeddruk 161/71 mmHg, Pols 115/min, geen koorts

Absolute neutrofielen: $10.7 \times 10^9/L$

- **Transfusiereactie:**

Twee uur na toediening: verhoogde zuurstofnood:

RX Thorax bij aanvang van de symptomen: bilaterale infiltraten

Transfert naar ICU - O2 saturatie 91% bij 16 L O2 toediening

Na één dag terug genormaliseerde O2 saturatie (100 % zonder O2 toediening)

Post-transfusie Hb 8.9 g/dL.

Weken nadien nog 4 x TF met RBC – zonder enige symptomen

Casus 1. HLA – fenotype en HLA-antistoffen bilan

- **Patiënt: Geïmmuniseerd t.o.v. HLA Klasse I en vnl. klasse II :**
 - Anti-HLA-**DQA1*05, DR52, DR3, ...** :
 - **DQA1*05 (MFI > 15000)**
 - **DR52** (MFI 6000) en **DR3** (MFI 1000)
 - (MFI = medium fluorescence intensity)
- **RBC donor:** werd gecontacteerd en HLA fenotype werd getypeerd:
 - HLA-type: A1, A24; B7; **DR3**, DR15;
 - HLA-DR3 is gelinkt met HLA **DR52** en HLA **DQA1*05/DQB1*02**)
 - HLA en granulocyten antistoffen: negatief
- **Besluit:** De patiënt zijn HLA antistoffen zijn gericht tegen de RBC donor:
 - HLA **DQA1*05** Rep MM – VG Nier TP
 - HLA **DR52** en HLA **DR3**

Casus 2

- **Klinische setting:**

Vrouw, 76 j.

Myelodysplasie

Gehospitaliseerd omwille van chronische nood aan RBC en PLT TF

Gekend met **refractoriteit aan plaatjestransfusies**

- **Transfusie:**

1 unit RBC (niet bestraald)

Bloeddruk nl., t° nl., geen volume overload

Absolute neutrofielen pre-transfusie: $5.6 \times 10^9/L$

- **Transfusiereactie:**

Vlak na toediening: respiratoire klachten-type ARDS (dyspnoe, desaturatie)

RX Thorax bij aanvang symptomen: bilaterale infiltraten

Geen respons op IV diuretica

Transfereert naar ICU – nood aan intubatie met mechanische ventilatie waardoor vermoeden TRALI

4 dagen en 6 dagen nadien nog 2 x TF met RBC – zonder enige symptomen

7 dagen en 10 dagen later - na TF met PLT (buffy coat derived) - verdere achteruitgang van de ARDS – met overlijden aan cardiac arrest en hypoxie

Geen argumenten voor hartfalen (geen TACO - TF Associated Circulatory Overload)

Casus 2. HLA – fenotype en HLA-antistoffen bilan

- **Patiënt: Geïmmuniseerd t.o.v. HLA Klasse I en II:**
 - Anti-HLA klasse I: **A2, A24, B17**,...
 - Anti-HLA-klasse II: **DR3**, DR13, ...
- **RBC donor:** werd gecontacteerd en HLA-fenotype werd bepaald:
 - HLA-A1, **A24**; B8, **B58 (B17)** , **DR3**, DR15
 - HLA en granulocyten antistoffen: negatief
- **Donor PLT** - poolplaatjes : 50 % der donoren heeft HLA-type A2
- **Besluit:**

De patiënt zijn HLA antistoffen zijn gericht tegen de donoren :

 - Anti HLA **A24** (MFI 700) **B17** (MFI 7000)
 - Anti HLA **DR3** (MFI 1500) en DR13 (MFI 1200)
 - Anti-**A2** (MFI 20.000) <--- niet van RBC donor, wel van PLT

Casus 3

- **Klinisch setting:**

Man, 44 jaar

ICU - pneumokokken pneumonie – R/ AB

VG – niertransplantatie in 2007 – gefaald gezien acute rejectie ondanks immunosuppressie ---> terug op dialyse sedertdien

Regelmatig bloed TF sindsdien

- **Transfusie:**

Na enkele dagen verblijf transfusie: 1 unit RBC (niet bestraald)

Pretransfusie Hb < 7 g/dL

Absolute neutrofielen pre-transfusie: $9.1 \times 10^9/L$

- **Transfusiereactie:**

Drie uur na toediening: koorts, onwelbehagen, tachycardie, dyspnoe

Snelle deterioratie van de longfunctie

Eerst toegeschreven aan exacerbatie van de pneumonie

RX Thorax bij aanvang van de symptomen: bilaterale infiltraten

Geen aanwijzingen voor onderliggend hartfalen

Patiënt recupereert volledig

Casus 3. HLA – fenotype en HLA-antistoffen bilan

- **Patiënt: Geïmmuniseerd t.o.v. HLA Klasse I en II:**
 - Anti-HLA klasse I screening:
 - Beads zonder HLA A2 waren negatief
 - Beads enriched mét HLA **A2** gaven sterkste reacties (MFI > 7000)
 - Anti-HLA-klasse II:
 - neg met HLA DR51 en DR53 enriched beads
 - wel pos. met HLA **DR52** (MFI 3000) enriched beads
- **Donor:** werd gecontacteerd en HLA-fenotype werd bepaald:
 - HLA **A2**,11; DR14,7; DQ5,2; **DR52**,53
 - HLA en granulocyten antistoffen: negatief
- **Besluit:**

De patiënt zijn HLA antistoffen zijn gericht tegen de donor:

 - HLA **A2** (MFI 7000)
 - **DR52** (MFI 3000) en DR13 (MFI 1200)

Casus 4

- **Klinische setting:**

Man, 59 jaar

Ernstige aplastische anemie met agranulocytose

Gehospitaliseerd op ICU wegens sepsis door Clostridium perfringens

- **Transfusie:**

Bestraalde granulocyten (o.a. één unit van verwante donor)

Na eerste TF (6 tal units) met granulocyten: geen reactie

Week later: TF met granulocyten (ook terug één van bovenvermelde verwante donor)

- **Transfusiereactie:**

Kwartier na toediening: dyspnoe, rilkooorts (38.9°C),

Onwel behagen, tachycardie, hypertensie

Snelle deterioratie van de longfunctie

RX Thorax: bilateraal toegenomen verdichting BLK

Casus 4. HLA – fenotype en HLA-antistoffen bilan

- **Patiënt** met gekende historiek van HLA-AS in klasse I en II
 - Op moment van TRALI symptomatologie kon aanwezigheid aangetoond worden van anti-HLA-**B44** en anti-HLA-**DR7** (*pas achteraf aangetoond*)
- **Donor:** werd gecontacteerd en HLA-fenotype werd bepaald:
 - HLA-A29,31; B18,**B44**; DR3,**DR7**
 - HLA en granulocyten antistoffen: negatief

- **Besluit:**

De patiënt bleek postfactum vooraf bestaande zwakke HLA-AS in klasse I en II :

- Zwakke donor specifieke anti-**DR7** (MFI <500) waren reeds aanwezig op moment van eerste Gran. TF
- Hiermee kon nog geen rekening gehouden worden bij selectie van donor GRAN
- Vermoedelijk boost na eerdere Gran. TF's
- Granulocyten afkomstig van de donor
- Vaak te dringend om te wachten op resultaten van AS testen

WBC-counts en differentiatie

TABLE 1. Overview of the differential leukocyte count of the patients in the transfusion period

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	10.7	5.6	9.1	0.0
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	1.2	0.7	1.1	0.4
Monocytes ($\times 10^9/L$)	0.6	0.4	0.8	0.0
Eosinophils ($\times 10^9/L$)	0.2	0.0	0.0	0.0
Basophils ($\times 10^9/L$)	0.0	0.0	0.0	0.0

Case 2 - refractair aan plaatjes – bij refractoriteit vaak aplasie en geen TRALI

Case 4 - granulocyten afkomstig van de donor

Overzicht TRALI cases

CASE REPORT

Are we underestimating reverse TRALI?

Dorien De Clippel¹, Marie-Paule Emonds^{1,2} and Veerle Compernelle^{1,3}

TRANSFUSION Volume 59, September 2019

TABLE 2. Summary of the clinical features of the patient and the results of HLA typing and HLA antibodies

	Clinical features	Diagnosis of TRALI	HLA type of the patient	HLA antibodies detected in the patient*	HLA type of the donor	Shared antigens
Case 1	30-year-old woman with aplastic anemia with a history of a successful kidney transplant [†]	SAR3	HLA-A2,3; B7,50; DR15,DR4; Cw6,w7; DQ6,DQ8	DQA1*05,DQ7,DQ2, DR52,DR12, DR14,DR11, DR8, DR3,B14,A66,B8, B18,A68,A33,A34, B16,B71, B54,B73	A1,24; B7; DR3,15,52; DQ5,2	DQ2, DQA1*05, DR3, DR52
Case 2	76-year-old woman with myelodysplasia refractory to platelet transfusion	SAR2	/	A2,A28, B17 ,B21,B41, B12,B40, B47,A36,B13, B15, A24 ,B18, B53,B35, B78,B38, DR3, DR11, DR13,DR14,DR8, DR52b,DR52c	A1, A24 , B8, B58, DRB1*03 and DRB1*13	DR3, DR13, A24, B58
Case 3	44-year-old man with pneumococcal pneumonia with a history of a failed kidney transplant [‡]	SAR3	/	A2 and DR14	A2 , A32, B15, B27, DRB1*01, DRB1*03	A2
Case 4	59-year-old man with VSAA and <i>Clostridium perfringens</i> sepsis	SAR3	HLA-A2,31; B7,18; DRB1*03,*15; DQB1*02,*06	B44 and DR7	A29, A31, B18, B44, DRB1*03, DRB1*07	B44, DRB1*07

* The specificities present in the blood donor are given in bold.
[†] HLA type of the patient's kidney donors:
 HLA-A3,**68**; B7,**14**; Cw7,w8; DR15,**13**; DQ6,7
 HLA-A**2**; **B56,60**; Cw1,w3; DR15,DR4; DQ6,8.
[‡] HLA type of the patient's kidney donor:
 HLA-A2,11; B13,35; DR14,7; DQ5,2; DR52,53.
 HLA = human leukocyte antigen; SAR = serious adverse reaction; TRALI = transfusion-related acute lung injury; VSAA = very severe aplastic anemia.




Conclusie m.b.t. casuïstiek

- + 4 reverse cases:
 - + Klinische diagnose TRALI bevestigd
 - + TRALI reactie kon geassocieerd worden aan specifiek bloedproduct
 - + Donor-specifieke hoog reactieve HLA antistoffen van patiënt
- + Bij alle patiënten: verhoogd risico op ontwikkeling van HLA antistoffen op basis van hun historiek.
 - + Case 1: niertransplantatie
 - + Case 2: refractair aan bloedplaatjestransfusie
 - + Case 3: niertransplantatie
 - + Case 4: eerdere granulocyten transfusie

Diagnostiek & aanvraagpaden

HILA formulier - aanvraagpad bij Patiënt met vermoeden van TRALI

 Rode Kruis Vlaanderen

HILA AANVRAAGFORMULIER
Histocompatibiliteit & Immunogenetica Laboratorium

Dienst voor het Bloed - HILA - 8-12650-16-998
Motstraat 42 - 2800 Mechelen
Tel. 015 44 57 00 - Fax 015 21 03 30
hila.mechelen@rodekruis.be

Voor bijkomende informatie i.v.m. aanvraagpaden: www.dienstvoorhetbloed.be
Voor andere indicaties dan voorzien op dit aanvraagformulier en bij dringende analyses, contacteer klinisch bioloog via tel. 015 44 57 00

VOORSCHRIJVER
 UZA UZG UZL Andere

Voorschriftdatum: ____/____/____
Afnamedatum: ____/____/____ Uur: _____
Naam & voornaam: Dr. _____
Adres: _____
RIZIV nr.: _____
Handtekening: _____

STALEN AFGENOMEN BIJ
Geboortedatum: ____/____/____ Geslacht: M / V
Naam: _____ Voornaam: _____
Adres: _____
Mutualiteit: _____ CG1 _____ CG2 _____
Rijksregisternr.: _____ Gehosp

Let op de bloedafname instructies:
De lettercode toont het buistype, het aantal letters het aantal buizen!
E = 4 mL EDTA volbloed S = 10 mL stolbuis A = 8 mL ACD volbloed
(13 mm x 75 mm) (16 mm x 100 mm) (16 mm x 100 mm)

Gebruik een APART voorschriftformulier voor stalen van receptor en donor!
Kleef HIERBOVEN het adressogram van de persoon voor wie dit voorschrift geldt, bij hoofdaanname ook mutualiteit klever

Klinische informatie: _____

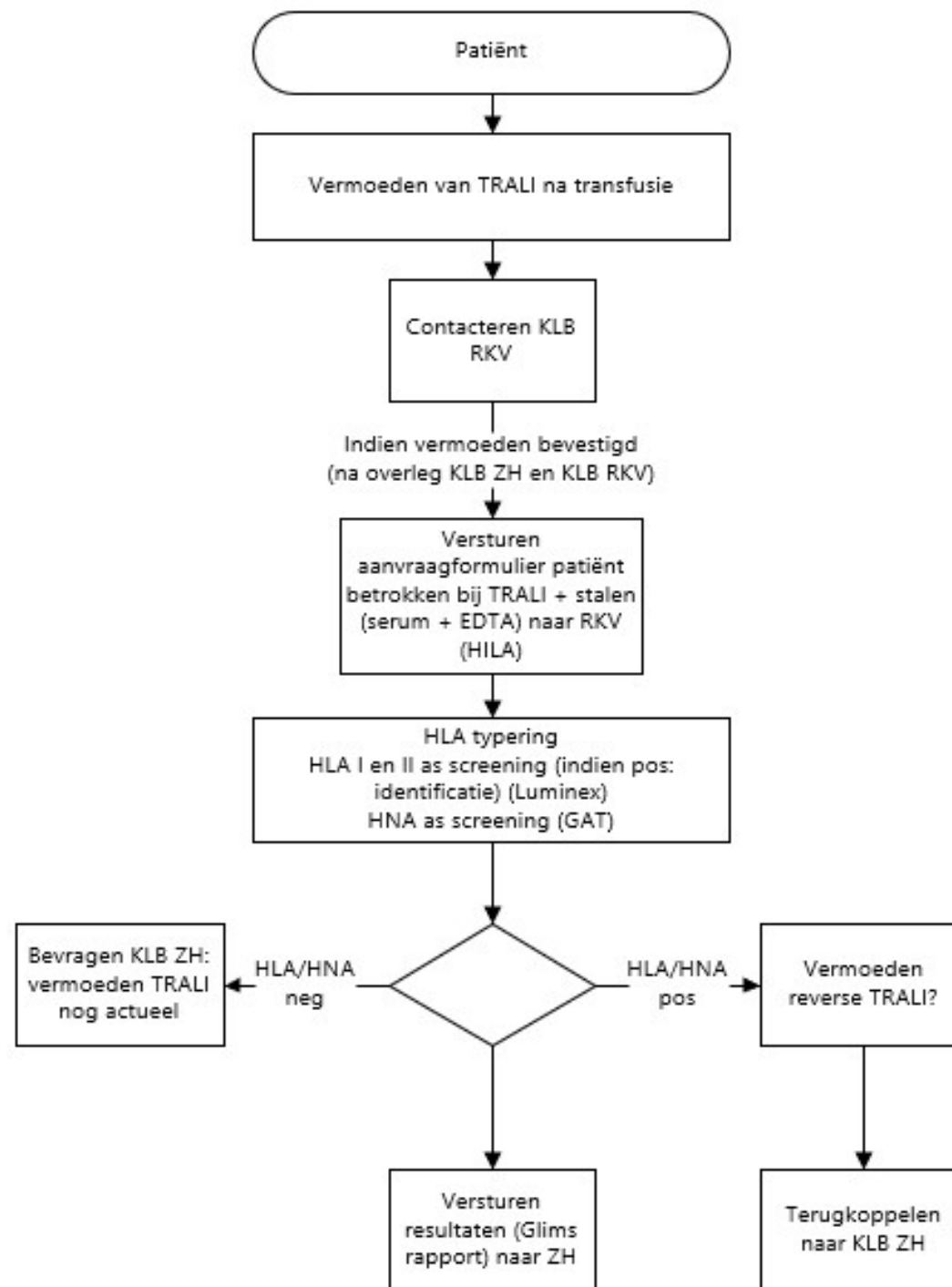
Zwangerschap- en transfusie-gerelateerde pathologie

Alloimmune neonatale neutropenie (S) (staalname bij MOEDER)	<input type="checkbox"/> 9535	Chronische neutropenie (S) (staalname bij PATIËNT)	<input type="checkbox"/> 9536
Indien staalname bij baby: noteer hieronder de gegevens van de moeder Indien staalname bij moeder: noteer hieronder de gegevens van de vader Indien staalname bij vader: noteer hieronder de gegevens van de baby (indien foetus gegevens van de moeder)			
Neonatale Allo-immune Trombocytopenische Purpura (NAITP)		Naam: _____	
Baby (E, S)	<input type="checkbox"/> 9531	Voornaam: _____	
Moeder (E, S)	<input type="checkbox"/> 9532	Geslacht: <input type="checkbox"/> M / <input type="checkbox"/> V	
Vader (E)	<input type="checkbox"/> 9533	Geboortedatum: ____/____/____	
Gebruik APARTE aanvraagformulieren voor baby, moeder, vader.		Rijksregister nr.: _____	
Refractoriteit voor trombocyt transfusie* (E, S)	<input type="checkbox"/> 9528	TRALI* (E, S)	<input type="checkbox"/> 9560
Post transfusie purpura (E, S)	<input type="checkbox"/> 9530	Febriële transfusie reactie (S)	<input type="checkbox"/> 9559

*Deels buiten derdebetalersregeling

Referentie van specifiek betrokken Bloedproduct Meegeven!

Diagnostiek & aanvraagpaden





Take home messages

- + TRALI is een klinische diagnose
waarop de behandelende arts bedacht moeten blijven
- + TRALI is niet alleen een donor – issue
- + Het mechanisme van TRALI en reverse TRALI is nog niet volledig ontrafeld.
- + Testpanels zijn samengesteld ter evaluatie van donor en patiënt betrokken bij TRALI
- + "Reverse TRALI" houdt verband met de HLA/HNA-AS bij patiënt
- + RKV zal bij een donor die betrokken was bij vermoeden TRALI maatregelen nemen.
- + De preventieve maatregelen sluiten het risico op TRALI niet volledig uit
- + Rapportering aan FAGG blijft vereist

