

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc – często nierozpoznawana reakcja po przetoczeniu składników krwi

Transfusion-related acute lung injury – a frequently undiagnosed reaction following transfusion of blood components

Zakład Transfuzjologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa. Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM, Zakład Transfuzjologii Klinicznej WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 22 681 72 06, faks: +48 22 610 19 66, e-mail: zt@wim.mil.pl

Department of Clinical Transfusiology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head: Professor of the Military Institute of Medicine Jolanta Korsak, MD, PhD

Correspondence: Professor of the Military Institute of Medicine Jolanta Korsak, MD, PhD, Department of Clinical Transfusiology, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 681 72 06, fax: +48 22 610 19 66, e-mail: zt@wim.mil.pl

Streszczenie

Poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc jest jedną z najważniejszych przyczyn śmierci związanych z przetaczaniem składników krwi. Charakteryzuje się ostrym niedotlenieniem podczas przetaczania lub 6 godzin po nim i wymaga różnicowania z kardiogenną niewydolnością oddechową oraz poprzetoczeniowym przeciążeniem krążenia. W artykule przedstawiono: 1) Etiologię i patomechanizm poprzetoczeniowego ostrego uszkodzenia płuc, z podkreśleniem, że jest ona wciąż nie do końca poznana. Ostatnio zaakceptowano wielozdarzeniową patogenezę, która obejmuje czynniki pochodzące zarówno od chorego, jak i ze składników krwi. Poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc może być immunologiczne, z obecnością przeciwciał anti-HLA/HNA w przetoczonej krwi, lub nieimmunologiczne, bez wykrywanych przeciwciał. 2) Rozpoznanie poprzetoczeniowego ostrego uszkodzenia płuc – oparte jest na stwierdzonych objawach klinicznych i wykazaniu związku z przetoczeniem składników krwi oraz oznaczeniu obecności przeciwciał. 3) Leczenie i zapobieganie występowaniu poprzetoczeniowego ostrego uszkodzenia płuc – w profilaktyce poprzetoczeniowego ostrego uszkodzenia płuc największe znaczenie ma ograniczenie przetaczania składników krwi, szczególnie osocza i koncentratów krwinek płytkowych. Do sformułowania ostatecznych wniosków dotyczących ograniczenia przetoczeń konieczne są jednak badania przeprowadzone na dużej populacji chorych z różnymi chorobami.

Słowa kluczowe: poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc (TRALI), przeciwciała anti-HLA, przeciwciała anti-HNA, składniki krwi, DAMPs

Abstract

Transfusion-related acute lung injury is the leading cause of mortality following transfusion of blood components. Its characteristic feature is acute hypoxaemia during or 6 hours after transfusion. The syndrome should be differentiated from cardiogenic respiratory failure and transfusion-associated circulatory overload. This article presents: 1) The aetiology and pathomechanism of transfusion-related acute lung injury, which are still not fully understood despite numerous studies. The model currently accepted is the multi-event one which involves both factors related to the patient and to the transfused blood components. Transfusion-related acute lung injury may be either immunological, with anti-HLA/HNA antibodies in blood components, or non-immunological, with no antibodies. 2) The diagnosis of transfusion-related acute lung injury which is based on clinical signs, evidence of the relationship with blood component transfusion and detection of antibodies. 3) The treatment and prevention of transfusion-related acute lung injury. The most important element in the prevention of transfusion-related acute lung injury is a reduction in blood component transfusion, particularly of plasma and platelet concentrate. Yet, further studies on larger groups of patients are necessary to specify the limitations of blood component transfusion.

Key words: transfusion-related acute lung injury (TRALI), anti-HLA antibodies, anti-HNA antibodies, blood components, DAMPs

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI) jest formą ostrego uszkodzenia płuc (*acute lung injury*, ALI). Stanowi 7% wszystkich powikłań poprzetoczeniowych i jest najważniejszą, po hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej, przyczyną śmierci związaną z przetoczeniem krwi lub jej składników^(1,2). Ostre uszkodzenie płuc po przetoczeniu zostało po raz pierwszy opisane przez Barnarda w 1951 roku i nazwane niekardiogenym obrzękiem płuc. Przyczyny tego powikłania poprzetoczeniowego autor upatrywał w leukocytach obecnych w przetaczanej krwi⁽³⁾. W roku 1985 Popovsky i Moore wprowadzili określenie „poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc” – TRALI⁽⁴⁾. TRALI definiowane jest jako ostra niewydolność oddechowa pojawiająca się w czasie przetaczania składnika krwi lub w ciągu 6 godzin po przetoczeniu u chorych bez czynników ryzyka zaburzeń układu oddechowego⁽⁵⁾. Może być rozpoznawane tylko wówczas, gdy objawy reakcji wystąpiły po przetoczeniu, rzadziej w czasie jego trwania, i nie były obserwowane przed przetoczeniem. Zespół TRALI bardzo często dotyczy jednak chorych, u których występują już czynniki ryzyka ostrego uszkodzenia płuc (ALI), takie jak zapalenie płuc, sepsa, zapalenie trzustki lub transplantacje narządów. W związku z tym przyjętą definicję poszerzono o rozpoznanie „prawdopodobnego TRALI”, które dopuszcza inne, alternatywne czynniki wywołujące uszkodzenie płuc⁽⁵⁾. TRALI rozpoznaje się poprzez wykluczenie innych przyczyn ostrej niewydolności oddechowej. W tab. 1 przedstawiono objawy TRALI stanowiące konsensus grupy roboczej National Heart, Lung, and Blood Institute⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania rzeczywistego TRALI nie jest znana. W USA przed 2007 rokiem oceniana była na 1:4000–1:5000 przetoczonych składników krwi⁽⁵⁾. W latach 2005–2010 wśród zgłoszonych do Food and Drug Administration niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych 47% stanowiło

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a form of acute lung injury (ALI). It accounts for 7% of all transfusion-related complications and, next to haemolytic transfusion reaction, is the major cause of mortality associated with blood or blood component transfusion^(1,2). Acute lung injury after transfusion was described for the first time in 1951 by Bernard and called non-cardiogenic pulmonary oedema. The causes of this complication were believed to lie in leukocytes present in transfused blood⁽³⁾. In 1985, Popovsky and Moore introduced the term “transfusion-related acute lung injury” (TRALI)⁽⁴⁾. TRALI is defined as acute respiratory failure that occurs during blood component transfusion or within 6 hours of transfusion in patients with no risk factors of respiratory disorders⁽⁵⁾. It can be diagnosed only when symptoms develop after transfusion, or more rarely – during transfusion, and were not observed before. The TRALI syndrome frequently develops in patients with acute lung injury (ALI) risk factors, such as pneumonia, sepsis, pancreatitis or organ transplants. The definition was therefore extended to include a diagnosis of “possible TRALI,” which includes other, alternative factors that can cause lung injury⁽⁵⁾. TRALI is diagnosed by ruling out other causes of acute respiratory failure. Tab. 1 presents TRALI symptoms which are a consensus of the working group of the National Heart, Lung, and Blood Institute⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGY

The prevalence of real TRALI is unknown. Before 2007 in the USA, it was estimated at 1:4,000–1:5,000 of blood component transfusions⁽⁵⁾. In 2005–2010, 47% of unwanted transfusion-related reactions reported to the Food and Drug Administration were TRALI, 33% of which occurred after red blood cell transfusion. Following a transfusion of apheresis platelet concentrates, however, TRALI constituted 29% of reported cases^(6,7). The mortality is estimated at approximately 6%, mainly in patients in a critical condition⁽⁵⁾.

Objawy TRALI

TRALI symptoms

- Ostra niewydolność oddechowa po przetoczeniu składników krwi
Acute respiratory failure following blood component transfusion
- Objawy niedotlenienia $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg
Signs of hypoxaemia $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg
- Obustronne nacieki płuc widoczne w badaniu radiologicznym klatki piersiowej
Bilateral lung infiltrates visible in chest radiograms
- Brak objawów przeciążenia lewego przedsionka
No signs of left atrial overload
- Wystąpienie objawów podczas przetoczenia lub w czasie 6 godzin po jego zakończeniu
Occurrence of symptoms during or within 6 hours after transfusion

Objawy TRALI u chorych z czynnikami ryzyka niewydolności oddechowej

TRALI symptoms in patients with risk factors of respiratory failure

- Pogorszenie niewydolności oddechowej podczas przetaczania składników krwi zawierających osocze lub w ciągu 6 godzin po zakończeniu przetaczania
Worsening of respiratory failure during transfusion of blood components containing plasma or within 6 hours after transfusion
- Kliniczne objawy sugerujące TRALI u chorych z niewydolnością oddechową o ustalonych przyczynach i stabilnym stanem ogólnym przed przetoczeniem
Clinical symptoms suggesting TRALI in patients with respiratory failure of known causes and stable general condition before transfusion

Tab. 1. Objawy ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc

Tab. 1. Symptoms of transfusion-related acute lung injury

TRALI, w tym 33% po przetoczeniu koncentratów krwi czerwonych. Natomiast po przetoczeniu aferezowych koncentratów krwi płytkowych TRALI stanowiło 29% zgłoszonych przypadków^(6,7). Śmiertelność szacowana jest na około 6%, głównie u chorych w stanie krytycznym⁽⁵⁾.

PATOGENEZA

Patogeneza TRALI jest skomplikowana i nie do końca wyjaśniona. Obecnie dominują dwie teorie: 1) udział przeciwciał leukocytnych i 2) model „dwóch uderzeń” (*two hits* lub *two events*). W modelu „dwóch uderzeń” objawy kliniczne u chorego są przyjmowane za „pierwsze uderzenie”, natomiast „drugim uderzeniem” są tzw. biologicznie aktywne związki (*biological response modifiers*, BRM) obecne w przetaczanych składnikach krwi⁽⁸⁾.

W patogenezie reakcji poprzetoczeniowej największy udział biorą przeciwciała reagujące z antygenami leukocytów (anty-HLA) lub reagujące ze swoistymi antygenami granulocytów (anty-HNA)⁽⁹⁾. W 65–90% przypadków TRALI przeciwciała są obecne w przetaczanych składnikach krwi, a w 10% przypadków stwierdzane są w osoczu biorców^(10,11). Główną rolę odgrywają przeciwciała anty-HLA klasy II i anty-HNA-3a. Reagują one przede wszystkim z granulocytami biorcy, ale również z monocytami i komórkami śródbłonna. Dochodzi wówczas do aglutynacji granulocytów oraz aktywacji komplementu i uwalniania C5a. Prowadzi to do pobudzenia neutrofilii i wyzwiania cytokin, np. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Z kolei zaktywowane monocyty stymulują również neutrofile do produkcji reaktywnych form tlenu. Procesy te powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych i ich większą przepuszczalność. Skutkiem tego jest obrzęk płuc^(12,13).

Czynniki wywołujące TRALI zostały przedstawione w tab. 2. Antygeny HLA klasy I obecne są na limfocytach, granulocytach i na komórkach śródbłonna naczyń. Przeciwciała anty-HLA klasy I mogą zatem reagować nie tylko z limfocytami, ale również z neutrofilami. Mogą one także reagować z granulocytami pośrednio, wiążąc się z antygenami HLA śródbłonna naczyniowego, a następnie poprzez

PATHOGENESIS

The pathogenesis of TRALI is complex and has not been fully elucidated. Currently, there are two main theories: 1) role of leukocyte antibodies, and 2) “two hits” or “two events” model. In the latter, clinical symptoms are considered “the first hit”, and so-called biological response modifiers (BRM), present in transfused blood components, constitute the “second hit”⁽⁸⁾.

The major role in the pathogenesis of a transfusion-related reaction belongs to antibodies that react with leukocyte antigens (anti-HLA) or with granulocyte-specific antigens (anti-HNA)⁽⁹⁾. In 65–90% of TRALI, antibodies are present in transfused blood components, and in 10% of cases, they are found in the recipient’s plasma^(10,11). The main role belongs to anti-HLA class II antibodies and anti-HNA-3a antibodies. They mainly react with recipient granulocytes, but also with monocytes and epithelial cells. In such cases, granulocyte agglutination as well as component C5a activation and release are observed. This leads to the stimulation of neutrophils and release of cytokines, e.g. IL-1, IL-6, IL-8 or TNF- α . Activated monocytes, in turn, stimulate neutrophils to produce reactive oxygen species. These processes result in the damage to the vascular endothelium and its increased permeability. Pulmonary oedema is a consequence^(12,13).

The factors that cause TRALI are presented in Tab. 2.

HLA class I antigens are present on lymphocytes, granulocytes and vascular endothelial cells. Anti-HLA class I antibodies can therefore react not only with lymphocytes, but also with neutrophils. They can also react with granulocytes indirectly by binding with HLA antigens of the vascular endothelium and, subsequently, with neutrophils by the Fc γ R receptor. This facilitates the contact of neutrophils with the wall of pulmonary capillaries and their activation as well as initiates in neutrophils the release of compounds that destroy the vascular endothelium⁽¹⁴⁾.

HLA class II antigens are not located on neutrophils. They can be found on antigen presenting cells (APCs) which

Przeciwciała <i>Antibodies</i>		Inne czynniki <i>Other factors</i>
około 90% <i>approximately 90%</i> u dawcy <i>in a donor</i>	anty-HLA klasy I i II <i>anti-HLA class I and II</i> anty-HNA (-1a, -1b, -2a, -3a) <i>anti-HNA</i> (-1a, -1b, -2a, -3a)	Lipidy w osoczu dawcy <i>Lipids in donor plasma</i> Cytokiny <i>Cytokines</i> Hemoliza <i>Haemolysis</i>
Kompleksy immunologiczne (niezgodność między dawcami) <i>Immune complexes (inconsistencies between donors)</i>		Aktywacja komplementu <i>Complement activation</i> Ciężki stan chorego <i>Severe condition of the patient</i> Stan po operacji <i>Patient after surgery</i>
około 10% <i>approximately 10%</i> u biorcy <i>in a recipient</i>	anty-HLA <i>anti-HLA</i> anty-HNA (-1a, -3a) <i>anti-HNA (-1a, -3a)</i> anty-IgA2m <i>anti-IgA2m</i>	

Tab. 2. Czynniki wywołujące TRALI

Tab. 2. Factors that cause TRALI

receptor FcγR z neutrofilami. Ułatwia to kontakt neutrofilu ze ścianą naczyń włosowatych płuc oraz ich aktywację i inicjuje wydzielanie przez neutrofile związków niszczących śródbłonek naczyniowy⁽¹⁴⁾.

Antygeny HLA klasy II nie występują na neutrofilach – znajdują się na komórkach prezentujących antygen, APC (*antigen presenting cells*), do których należą monocyty, limfocyty B, komórki śródbłonka, makrofagi, komórki dendrytyczne i fibroblasty. Przeciwciała anti-HLA klasy II mogą aktywować wymienione komórki i stymulować do wydzielania biologicznie aktywnych związków. Sachs i wsp. wykazali na modelu szczurzych płuc, że przeciwciała anti-HLA klasy II indukują powstanie TRALI na drodze aktywności monocytów i wydzielanych przez nie cytokin, które z kolei pobudzają neutrofile⁽¹²⁾. Wykazano również, że wysokie stężenie przeciwciał anti-HLA klasy II koreluje z występowaniem ALI⁽¹⁰⁾.

Przeciwciała anti-HNA-3 najczęściej odpowiadają za powstanie TRALI ze skutkiem śmiertelnym. Mechanizm uszkodzenia płuc nie jest dokładnie znany, ale prawdopodobnie spowodowany jest zdolnością przeciwciał do wywoływania agregacji granulocytów w tkance płucnej. Potwierdzają to badania sekcyjne płuc z przypadków śmiertelnych^(15,16). Wykazano również, na modelach zwierzęcych, że komórki śródbłonka po kontakcie z przeciwciałami anti-HNA-3a generują reaktywne związki tlenu (*reactive oxygen species*, ROS). Zatem reaktywne związki tlenu pochodzenia endotelialnego mogą odgrywać ważną rolę w powstawaniu zespołu TRALI wywołanego przez przeciwciała anti-HNA-3⁽¹⁷⁾.

Co istotne, w prawie 30% przypadków niewykrywane są przeciwciała⁽¹⁸⁾. Patogenezę TRALI tłumaczy się wówczas teorią „dwóch uderzeń” (*two hits*), zaproponowaną przez Sillimana i wsp.^(18,19) W pierwszym „uderzeniu”, na skutek stanu zapalnego płuc wywołanego ciężkimi zakażeniami, posocznica, ostatnio przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, urazem lub wentylacją mechaniczną, dochodzi do aktywacji śródbłonka naczyń włosowatych płuc, następnie sekwestracji i preaktywacji neutrofilu⁽²⁰⁾. W drugim „uderzeniu”, w wyniku przetoczenia składników krwi, ma miejsce aktywacja wcześniej już reaktywowanych wielojądrzastych granulocytów, a następnie degranulacja i wydzielanie aktywnych form tlenu z pobudzonych neutrofilu, czego następstwem jest obrzęk płuc. W drugim „uderzeniu” dochodzi zatem do kolejnej aktywacji, głównie neutrofilu, oraz uszkodzenia mikronaczyń płuc i wzrostu ich przepuszczalności^(19,21).

TRALI związane z zapalną odpowiedzią chorego jest inicjowane przez cząsteczki rozpoznające wzorce związane z uszkodzeniem komórek (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs), zwane również alarminami⁽²²⁾. Pochodzą one z komórek krwi i uwalniane są w czasie pobierania krwi, procesów preparatyki i przechowywania składników krwi. Po przetoczeniu krwi DAMPs aktywują śródbłonek naczyń włosowatych płuc, neutrofile i płytki krwi biorcy, inicjując złożone reakcje prowadzące do uwolnienia

include monocytes, B lymphocytes, epithelial cells, macrophages, dendritic cells and fibroblasts. Anti-HLA class II antibodies can activate the aforementioned cells and stimulate them to secrete biologically active compounds. Sachs *et al.*, using the rat lung model, have demonstrated that anti-HLA class II antibodies induce TRALI by means of monocyte activation and cytokines released by monocytes, which in turn stimulate neutrophils⁽¹²⁾. It was also demonstrated that a high concentration of anti-HLA class II antibodies correlates with ALI⁽¹⁰⁾.

Anti-HNA-3 antibodies are usually responsible for inducing TRALI with fatal consequences. The mechanism of lung injury is not fully known, but it is probably caused by the ability of antibodies to induce granulocyte aggregation in the pulmonary tissue. This is confirmed by post-mortem lung examinations^(15,16). Moreover, tests on animal models have also demonstrated that endothelial cells, after their contact with anti-HNA-3a antibodies, generate reactive oxygen species (ROS). Reactive oxygen species originating from the endothelium can then play an important role in the development of TRALI induced by anti-HNA-3 antibodies⁽¹⁷⁾.

Of note is the fact that in nearly 30% of cases, antibodies are not detected⁽¹⁸⁾. In such cases, the pathogenesis of TRALI is explained with the theory of “two hits” proposed by Silliman *et al.*^(18,19) In the first “hit,” the endothelium of the pulmonary capillary vessels is activated due to pulmonary inflammation caused by severe infections, sepsis, recent surgical procedure, trauma or mechanical ventilation. Subsequently, neutrophils are sequestered and pre-activated⁽²⁰⁾. The second “hit,” which is induced by blood component transfusion, involves the activation of previously reactivated polynuclear granulocytes followed by degranulation and secretion of active oxygen species from stimulated granulocytes, which results in pulmonary oedema. The second “hit” involves another activation (mainly of neutrophils), injury to the pulmonary microvessels and increase in their permeability^(19,21).

TRALI associated with an inflammatory reaction of a patient is initiated by molecules that recognise damage-associated molecular patterns (DAMPs), also called alarmins⁽²²⁾. They originate from blood cells and are released when blood is being taken as well as during the processing of blood and blood components. Following transfusion, DAMPs activate the recipient's endothelium of the pulmonary capillary vessels, neutrophils and platelets, thereby initiating complex reactions that lead to the release of a number of proinflammatory factors, the task of which is to attract and activate immune cells. The results of recent studies suggest that, as neutrophils and endothelial cells, platelets can also initiate an inflammatory process of blood vessels once they permeate into the lungs^(22,23). Therefore, one might risk a theory that TRALI is strongly associated with a patient's inflammatory reaction to blood component transfusion, and the activation of neutrophils is an initiating factor, leading to lung injury. Moreover, Land suggests that TRALI is an

szeregu czynników prozapalnych, których zadaniem jest przyciągnięcie i aktywacja komórek układu odpornościowego. Wyniki ostatnich badań sugerują, że krwinki płytkowe po przeniknięciu do płuc mogą także, podobnie jak neutrofile i komórki śródbłonna, inicjować procesy zapalne naczyń krwionośnych^(22,23). Na tej podstawie można zaryzykować stwierdzenie, że TRALI jest silnie związane z odpowiedzią zapalną pacjenta na przetaczanie składników krwi, a czynnikiem wywołującym jest aktywacja jego neutrofilii, doprowadzająca do uszkodzenia płuc. Ponadto Land sugeruje, że TRALI jest ostrym stanem o charakterze autozapalnym, w którego aktywacji uczestniczą cząstki DAMPs dawcy przetoczone ze składnikiem krwi⁽²²⁾.

W czasie przechowywania składników krwi, szczególnie krwinek czerwonych, dochodzi w komórkach krwinek do zmian, które mogą być bardziej nasilone w obecności krwinek białych w koncentraty^(24,25). Przechowywanie krwinek powoduje gwałtowną utratę 2,3-dwufosfoglicerynianu (2,3-DPG) oraz ATP, podczas gdy znacznie wzrasta stężenie potasu. W wyniku tego następuje ubytek w błonie komórkowej krwinek czerwonych, prowadzący do znaczących zmian we właściwościach reologicznych krwi oraz hemolizy krwinek⁽²⁶⁾. Hemoliza jest związana z generowaniem potencjalnych DAMPs, które są spokrewnione albo z hmem, ATP i białkiem HMGB1 (*high mobility group B₁*), albo nowymi formami, np. mikrocząstkami⁽²²⁾. Mikrocząstki powstają z błony komórkowej krwinek czerwonych, a ich stężenie jest wprost proporcjonalne do czasu przechowywania koncentratu. Stwierdzono, że cząstki o rozmiarze 50–100 μm zawierają duże cząsteczki hemoglobiny^(22,27). Cząsteczką DAMPs jest również ATP, niezbędne do zachowania fizjologicznego stanu błony komórkowej oraz aktywności enzymów związanych z jej strukturą. W okresie przechowywania obserwowane jest stopniowe obniżanie się stężenia ATP, a po 21 dniach przechowywania krwinek czerwonych pozostaje tylko 30% jego wartości wyjściowej⁽²⁸⁾.

Mangalmurti i wsp. wykazali, że liza krwinek czerwonych spowodowana m.in. znacznym obniżeniem stężenia ATP w komórkach może być wynikiem uwolnienia ATP i aktywacji receptora P₂X₇ (transmembranowy jonotropowy receptor purynowy, odpowiedzialny za przemieszczanie K⁺ poza krwinkę czerwoną) na limfocytach T⁽²⁸⁾. Inną cząstką DAMPs wytwarzaną podczas przechowywania krwinek czerwonych jest białko HMGB1. W badaniach Peltza i wsp. wykazano, że wysokie stężenie tego białka obserwowane jest zarówno w koncentraty krwinek czerwonych ubogoleukocytarnych, jak i w koncentraty bez redukcji leukocytów⁽²⁹⁾. Cząsteczki DAMPs, oprócz koncentratów krwinek czerwonych, wytwarzane są także w koncentraty krwinek płytkowych i osoczu, głównie w postaci mikrocząstek^(30–32). W przetaczanych składnikach krwi czynnikami aktywującymi neutrofile mogą być również biologicznie aktywne lipidy, np. lizofosfatydylocholina (L-PC), lub cytokiny gromadzone w czasie przechowywania składników krwi^(33,34).

W rozważaniach nad patogenezą TRALI przedstawiono mechanizmy wystąpienia zespołu w aspekcie przetaczanych

autoinflammatory acute condition, the activation of which is influenced by donor's DAMP molecules transfused with blood components⁽²²⁾.

During the storage of blood components, particularly red blood cells, they undergo changes which may be more intense when white blood cells are present in concentrates^(24,25). Storing blood cells causes an abrupt loss of 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-DPG) and ATP whereas the concentration of potassium increases considerably. The resulting defect in the plasma membrane of red blood cells leads to considerable changes in rheological properties of blood and haemolysis of red blood cells⁽²⁶⁾. Haemolysis is associated with generating potential DAMPs cognate with heme, ATP and HMGB1 protein (high mobility group B₁) or with new forms, e.g. microparticles⁽²²⁾. Microparticles are released from plasma membranes of red blood cells, and their concentration is directly proportional to concentrate storage duration. It was demonstrated that particles with the size of 50–100 μm contain large haemoglobin molecules^(22,27). ATP is also a DAMP molecule. It is essential to maintain the physiological condition of the plasma membrane and activity of enzymes associated with its structure. During storage, the level of ATP decreases gradually, and after 21 days of red blood cell storage, only 30% of the initial ATP level remains⁽²⁸⁾.

Mangalmurti *et al.* have shown that red blood cell lysis, which is also caused by a considerable decrease in the ATP level in cells, may result from the release of ATP and activation of P₂X₇ receptor (transmembrane ionotropic purine receptor responsible for transporting K⁺ beyond a red blood cell) on T lymphocytes⁽²⁸⁾. Another DAMP molecule produced during red blood cell storage is HMGB1 protein. Peltz *et al.* have demonstrated that high concentrations of this protein are observed both in leuko-reduced and non-leuko-reduced red blood cell concentrates⁽²⁹⁾.

DAMPs are also produced in platelet concentrates and plasma, mainly in the form of microparticles^(30–32). Moreover, other factors in transfused blood components that can activate neutrophils are biologically active lipids, e.g. lysophosphatidylcholine (L-PC), or cytokines accumulated during blood component storage^(33,34).

In the discussion on the pathogenesis of TRALI, the mechanisms associated with transfused blood cells have been presented. However, literature reports indicate that TRALI can also be associated with the clinical condition of patients.

Bux and Sachs proposed the threshold model of TRALI, in which the course of the syndrome, from its mild to severe form, depends on neutrophil activation⁽³⁵⁾. The authors accept the "two hits" model, but strongly emphasise that the syndrome develops only once a critical granulocyte/neutrophil activation level has been exceeded.

Furthermore, Sayah *et al.* stress that the development of TRALI is mainly influenced by the presence of ALI risk factors in a patient, such as a high IL-8 concentration, shock, sepsis, transplant, surgical procedures involving the liver, active nicotine or alcohol abuse. The presence

składników krwi. Jednakże w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia wskazujące na związek wystąpienia TRALI ze stanem klinicznym chorego.

Bux i Sachs przedstawili koncepcję progowego modelu TRALI (*threshold model*), w którym przebieg TRALI, od łagodnego do ciężkiego, uzależniają od aktywacji neutrofilii⁽³⁵⁾. Autorzy uznali „dwuuderzeniowy” model TRALI, ale mocno wskazują, że tylko przekroczenie krytycznego stanu aktywacji granulocytów/neutrofilii doprowadza do wystąpienia zespołu.

Następnie Sayah i wsp. podkreślili, że na wystąpienie TRALI ma wpływ głównie obecność u chorego czynników ryzyka występowania ALI, takich jak wysokie stężenie IL-8, wstrząs, posocznica, transplantacja, zabiegi chirurgiczne na wątrobie, czynny nikotynizm lub nadużywanie alkoholu. Natomiast obecność przeciwciał w przetoczonym składniku krwi ma znaczenie drugorzędne⁽¹³⁾. Pogląd ten autorzy opierają na wynikach badań chorych, u których pomimo wykrycia przeciwciał w przetoczonym składniku krwi TRALI nie wystąpiło lub wystąpiło przy nieobecności przeciwciał albo w przypadku obecności przeciwciał, ale bez potwierdzenia obecności u chorego odpowiadającego im antygeny⁽¹³⁾. W pracy autorzy nie dyskutują z faktem występowania TRALI „immunologicznego”, zależnego od obecności przeciwciał anti-HLA lub anti-HNA, ale wysuwają hipotezę wielozdarzeniowej patogenezы TRALI. Uznają bowiem, że również inne czynniki, a nie tylko przeciwciała, mogą wywołać zespół TRALI⁽¹³⁾.

OBJAWY KLINICZNE

Główny objaw TRALI stanowi nagła, silna duszność z niedotlenieniem; w obrazie radiologicznym płuc widoczna jest obustronna infiltracja płuc, bez powiększonej sylwetki serca lub/i widocznego przeciążenia lewej komory^(36,37). Objawami towarzyszącymi są tachykardia, gorączka, niedociśnienie lub nadciśnienie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się ściszenie szmeru oddechowego i trzeszczenia nad polami płucnymi. Niekiedy występuje leukopenia z neutropenią, co może być związane z sekwestracją leukocytów w krążeniu płucnym. W tab. 3 przedstawiono objawy kliniczne TRALI^(36,37).

RÓŻNICOWANIE

Zespół TRALI należy przede wszystkim różnicować z kardiogennym obrzękiem płuc. W różnicowaniu trzeba również zwrócić uwagę na inne niepożądane reakcje poprzetoczeniowe przebiegające z dusznością, np. reakcje alergiczne, anafilaktyczne, duszność poprzetoczeniową, posocznicę poprzetoczeniową lub ostrą reakcję hemolityczną. Spośród przyczyn ostrej niewydolności płuc należy wykluczyć inną reakcję poprzetoczeniową, będącą konsekwencją nadmiernej objętości przetoczonych płynów – TACO (*transfusion-associated circulatory overload*). Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia w 1–15% przypadków kończy się śmiercią

of antibodies in transfused blood components is of secondary relevance⁽¹³⁾. This hypothesis is based on test results of patients in whom TRALI did not develop despite antibodies being present in transfused blood components, or developed when antibodies were absent, or when they were present but there was no evidence of the matched antigen in the patient⁽¹³⁾. In their paper, the authors do not question the existence of the “immunological” TRALI, which depends on the presence of anti-HLA or anti-HNA antibodies, but propose a multiple event hypothesis concerning the pathogenesis of TRALI. They believe that other factors, and not only antibodies, may induce the TRALI syndrome⁽¹³⁾.

CLINICAL MANIFESTATION

The main sign of TRALI is sudden and severe dyspnoea with hypoxaemia. A chest radiogram presents bilateral interstitial and alveolar infiltrates without enlarged heart contour and/or visible overload of the left ventricle^(36,37). Concomitant signs are tachycardia, fever and hypo- or hypertension. The physical examination reveals quieter respiratory sounds and rales above lung fields. Sometimes leukopenia with neutropenia is observed, which can be associated with leukocyte sequestration in the pulmonary circulation. Tab. 3 presents clinical signs of TRALI^(36,37).

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

In the first place, the TRALI syndrome should be differentiated from cardiogenic pulmonary oedema. The differential diagnosis should include other unwanted transfusion-associated reactions manifested with dyspnoea, e.g. allergic or anaphylactic reactions, transfusion-associated dyspnoea, transfusion-associated sepsis or acute haemolytic reaction. Of the causes of acute pulmonary failure, TACO (transfusion-associated circulatory overload), which is another transfusion-related reaction and a consequence of excessive volume of transfused fluids, must be ruled out. Transfusion-associated circulatory overload is fatal in 1–15% of cases, and is considered the third most common cause of mortality after blood component transfusion⁽³⁸⁾. The clinical picture of this reaction is similar to cardiogenic pulmonary oedema. Additional manifestations are the dilatation of the jugular veins, increased diastolic pressure and positive fluid balance. BNP (brain natriuretic peptide) assay is a differentiating test⁽³⁶⁾. The level of BNP <250 pg/ml or a ratio of post- to pre-transfusion of <1.5 rules out TACO with a high probability. Another factor that differentiates TACO from TRALI is the comparison of the protein level in the bronchial fluid and in the plasma. The value <0.65 indicates TACO, and >0.75 is characteristic of excessive endothelial permeability, which is observed in TRALI⁽³⁹⁾. The results presented by Sayah *et al.* indicate that both transfusion-associated reactions (TACO and TRALI) can coexist. Moreover transfusion-associated circulatory overload can predispose to TRALI by

Objawy główne <i>Main symptoms</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gwałtowna niewydolność oddechowa <i>Abrupt respiratory failure</i> • Niedotlenienie: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ lub $\text{SpO}_2 < 90\%$ <i>Hypoxaemia: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ or $\text{SpO}_2 < 90\%$</i> • RTG klatki piersiowej: obustronne nacieki śródmiąższowe/pęcherzykowe, niepowiększona sylwetka serca <i>Chest radiogram: bilateral interstitial/alveolar infiltrates; heart contour is not enlarged</i>
Objawy inne <i>Other symptoms</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku <i>No increased pressure in the left atrium</i> • Gorączka, dreszcze, sinica, kaszel <i>Fever, chills, cyanosis, cough</i> • Obniżone lub czasami podwyższone ciśnienie tętnicze <i>Decreased or sometimes elevated arterial pressure</i> • Niekiedy leukopenia z neutropenią <i>Sometimes leukopenia with neutropenia</i>
Wystąpienie objawów <i>Onset of symptoms</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1–6 godzin po przetoczeniu składnika krwi <i>1–6 hours following blood component transfusion</i> • Wyjątkowo po 40–72 godzinach <i>Exceptionally after 40–72 hours</i> • Ustępują po 2–7 dniach <i>Subside within 2–7 days</i>
Różnicowanie <i>Differential diagnosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiogenny obrzęk płuc <i>Cardiogenic pulmonary oedema</i> • Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia <i>Transfusion-associated circulatory overload</i> • ALI w przebiegu innych chorób <i>ALI in the course of other diseases</i>

Tab. 3. Objawy kliniczne ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc
Tab. 3. Clinical signs of transfusion-related acute lung injury

chorego i uznane jest za trzecią przyczynę zgonu po przetoczeniu składników krwi⁽³⁸⁾. Obraz kliniczny tej reakcji poprzetoczeniowej jest podobny do kardiogennego obrzęku płuc. Objawem dodatkowym jest poszerzenie żył szyjnych oraz podwyższenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i dodatni bilans płynów. Testem różnicującym jest oznaczenie peptydu natriuretycznego BNP (*brain natriuretic peptide*)⁽³⁶⁾. Stężenie BNP $< 250 \text{ pg/ml}$ lub stosunek jego wartości mierzonych po przetoczeniu i przed $< 1,5$ wyklucza z dużym prawdopodobieństwem TACO. Innym wskaźnikiem różnicującym TACO i TRALI jest pomiar stężenia białka w płynie drzewa oskrzelowego oraz porównanie jego wartości ze stężeniem w osoczu. Wskaźnik $< 0,65$ przemawia za TACO, a $> 0,75$ charakterystyczny jest dla nadmiernej przepuszczalności śródbłonna, co ma miejsce w TRALI⁽³⁹⁾. Wyniki badań Sayaha i wsp. wskazują, że obie reakcje poprzetoczeniowe (TRALI i TACO) mogą współistnieć. Ponadto poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia może predysponować do wystąpienia TRALI poprzez prozapalne działanie zwiększonego ciśnienia w kapilarach płucnych⁽¹³⁾.

DIAGNOSTYKA

TRALI powinno być podejrzewane we wszystkich przypadkach duszności i niedotlenienia, które pozostają w krótkim związku czasowym (do 6 godzin) z przetoczeniem składnika krwi. Jednoznaczne rozpoznanie zespołu jest trudne. Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu, oznaczenie stężenia BNP, analizę bilansu płynów oraz określenie liczby krwinek białych. Czasowo pojawiająca się leukopenia może w przypadku pojawienia się niewydolności oddechowej sugerować rozpoznanie TRALI⁽⁴⁰⁾. Istotną rolę

proinflammatory action of increased pressure in the pulmonary capillaries⁽¹³⁾.

DIAGNOSIS

TRALI should be suspected in all cases of dyspnoea and hypoxaemia which develop shortly (up to 6 hours) after blood component transfusion. An unambiguous diagnosis is difficult. It is recommended to conduct electrocardiography, determine BNP concentration, analyse fluid balance and determine the white blood cell count. Transient leukopenia with respiratory failure can suggest TRALI⁽⁴⁰⁾. The search for anti-HLA and anti-HNA antibodies in blood component donors, or more rarely in recipients, is a significant element in laboratory testing. Tab. 4 presents tests used for antibody detection.

Antibodies are usually detected in blood donors – they react with recipient's leukocytes. Antibodies in recipients are detected more rarely – they react with donor's leukocytes. It was also reported that donor's antibodies reacted with leukocytes of another donor in blood transfused to the same patient⁽¹³⁾. Tests reveal the presence of anti-HLA class II antibodies, frequently in high concentrations, and anti-HNA antibodies (mainly anti-HNA-3a). Anti-HLA class I antibodies are detected relatively rarely since they are adsorbed by platelets and soluble molecules⁽⁴¹⁾.

TREATMENT

The treatment of TRALI is symptomatic. In the mild form, oxygen therapy, according to patterns prepared for ALI treatment, is usually sufficient. In severe forms, mechanical

<p>Zalecane testy do wykrywania przeciwciał <i>Recommended tests to detect antibodies</i></p>	<p>HNA – immunofluorescencyjny z granulocytami, test aglutynacji, wskazany również test immunoenzymatyczny MAIGA (monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens) <i>HNA – granulocyte immunofluorescence test, agglutination test; monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens (MAIGA) is also indicated</i> HLA I – enzymatyczny, fluorocytometryczny, limfocytotoksyczny <i>HLA I – enzymatic test, fluorocytometric analysis, lymphocytotoxicity testing</i> HLA-II – enzymatyczny, fluorocytometryczny <i>HLA II – enzymatic test, fluorocytometric analysis</i></p>
<p>Wymagane antygeny w panelu <i>Required antigens</i></p>	<p>HNA-1a, -1b, -2a, -3a <i>HNA-1a, -1b, -2a, -3a</i> HLA klasy II <i>HLA class II</i> HLA klasy I, A2 i inne o dużej częstości występowania <i>HLA class I, A2 and other frequently occurring antigens</i></p>
<p>Dowody udziału przeciwciał w patogenezie TRALI <i>Evidence of the role of antibodies in the pathogenesis of TRALI</i></p>	<p>Dodatnia próba zgodności pomiędzy dawcą i biorcą, a w razie niemożności jej przeprowadzenia – identyfikacja u biorcy/dawcy antygenu reagującego z przeciwciałami <i>Positive compatibility testing between a donor and recipient, or, if such a test cannot be conducted</i> – identyfikacja u donora/recipient an antigen that reacts with antibodies</p>

Tab. 4. Rodzaj i cechy testów służących do wykrywania przeciwciał

Tab. 4. Types and features of tests for antibody detection

w badaniach laboratoryjnych odgrywa poszukiwanie przeciwciał anti-HLA i/lub anti-HNA u dawców, od których zostały przetoczone składniki krwi, rzadziej u chorych. W tab. 4 przedstawiono rodzaj testów stosowanych do wykrywania przeciwciał.

Przeciwciała wykrywane są głównie u dawcy krwi – reagują one wówczas z leukocytami biorcy. Rzadziej wykrywane są przeciwciała u biorcy – reagują one wówczas z leukocytami dawcy. Opisywano obecność przeciwciał jednego dawcy, które reagowały z leukocytami innego dawcy krwi przetaczanej temu samemu choremu⁽¹³⁾. W badaniach wykrywane są przeciwciała anti-HLA klasy II, często o wysokim stężeniu, oraz anti-HNA, głównie anti-HNA-3a. Przeciwciała anti-HLA klasy I wykrywane są stosunkowo rzadko, ponieważ adsorbowane są przez krwinki płytkowe i cząsteczki rozpuszczalne⁽⁴¹⁾.

LECZENIE

Leczenie TRALI jest objawowe. W lekko przebiegającym zespole wystarcza zwykle tlenoterapia według schematów opracowanych dla leczenia ALI. W ciężkich przypadkach stosowana jest wentylacja mechaniczna, której wymaga około 70% chorych. W przypadkach przebiegających ze znacznym obniżeniem ciśnienia może być konieczne podawanie amin presyjnych. Badania kliniczne wskazują, że w leczeniu nieskuteczne są glikokortykosteroidy. Nie jest również wskazane wymuszanie diurezy, ponieważ objawy obrzęku płuc nie są wynikiem przeciążenia krążenia⁽¹³⁾. Stan chorych w około 80% przypadków poprawia się w ciągu 2–3 dni. U pozostałych utrzymują się zmiany w badaniu radiologicznym i wymagana jest dłuższa suplementacja tlenem. Trwałe uszkodzenie płuc jest rzadko spotykane⁽⁴²⁾.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

ventilation is used (needed in 70% of cases). In cases with considerable hypotension, pressure amines may be necessary. Clinical studies have demonstrated that glucocorticosteroids are ineffective. Forced diuresis is not recommended either since the symptoms of pulmonary oedema do not result from circulatory overload⁽¹³⁾. The condition of patients improves within 2–3 days in approximately 80% of cases. In the remaining patients, radiographic changes persist and a longer oxygen therapy is needed. Permanent lung injury is rare⁽⁴²⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Toy P, Popovsky MA, Abraham E *et al.*: National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI: Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33: 721–726.
2. US Food and Drug Administration: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2009. Updated December 18, 2012.
3. Barnard RD: Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *NY State J Med* 1951; 51: 2399–2402.
4. Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573–577.
5. Toy P, Gajic O, Bacchetti P *et al.*: Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119: 1757–1767.
6. US Food and Drug Administration: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010. Rockville (MD), Center for Biologics Evaluation and Research 2012.
7. US Food and Drug Administration: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2012. Rockville (MD). Updated March 28, 2014.
8. Silliman CC: The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34 (Suppl): S124–S131.
9. De Clippel D, Beaten M, Torfs A *et al.*: Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion* 2014; 54: 3036–3042.
10. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA *et al.*: TRALI: correlation of antigen-antibody and monocytes activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003; 43: 177–184.
11. Alam A, Huang M, Yi QL *et al.*: Perioperative transfusion-related acute lung injury: the Canadian Blood Services experience. *Transfus Apher Sci* 2014; 50: 392–398.
12. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B *et al.*: Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011; 117: 669–677.
13. Sayah DM, Leoney MR, Toy P: Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012; 28: 363–372.
14. Fudala F, Krupa A, Stankowska D *et al.*: Does activation of the FcγRIIa play a role in the pathogenesis of the acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 519–526.
15. Reil A, Keller-Stanislawski B, Günay S *et al.*: Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008; 95: 313–317.
16. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK: Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105: 2266–2273.
17. Bayat B, Tjakjono Y, Akyzbek S *et al.*: Lung endothelial injury induced by HNA-3 alloantibodies in TRALI. *Blood ASH Annual Meeting* 2011; 118: 40.
18. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO *et al.*: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997; 37: 719–726.
19. Silliman CC, McLaughlin NJ: Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev* 2006; 20: 139–159.
20. Saindenberg E, Petraszko T, Semple E *et al.*: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a Canadian blood services research and development symposium. *Transfus Med Rev* 2010; 24: 305–324.
21. Looney MR, Gilliss BM, Matthay MA: Pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 418–423.
22. Land WG: Transfusion-related acute lung injury: the work of DAMPs. *Transfus Med Hemother* 2013; 40: 3–13.
23. Sachs UJ: Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 436–442.
24. Kim-Shapiro DB, Lee J, Gladwin MT: Storage lesion: role of red blood cell breakdown. *Transfusion* 2011; 51: 844–851.
25. Kamel N, Goubran F, Ramsis N *et al.*: Effects of storage time and leucocyte burden of packed and buffy-coat depleted red blood cell units on red cell storage lesion. *Blood Transfus* 2010; 8: 260–266.
26. Gkoumassi E, Dijkstra-Tiekstra MJ, Hoentjen D *et al.*: Hemolysis of red blood cells during processing and storage. *Transfusion* 2012; 52: 489–492.
27. Donadee C, Raat NJ, Kanas T *et al.*: Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation* 2011; 124: 465–476.
28. Mangalmurti NS, Chatterjee S, Cheng G *et al.*: Advanced glycation end products on stored red blood cells increase endothelial reactive oxygen species generation through interaction with receptor for advanced glycation end products. *Transfusion* 2010; 50: 2353–2361.
29. Peltz ED, Moore EE, Eckels PC *et al.*: HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock* 2009; 32: 17–22.
30. Sadallah S, Eken C, Martin PJ *et al.*: Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *J Immunol* 2011; 186: 6543–6552.
31. Rank A, Nieuwland R, Liebhardt S *et al.*: Apheresis platelet concentrates contain platelet-derived and endothelial cell-derived microparticles. *Vox Sang* 2011; 100: 179–186.
32. Matijevic N, Kostousov V, Wang YW *et al.*: Multiple levels of degradation diminish hemostatic potential of thawed plasma. *J Trauma* 2011; 70: 71–79.
33. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD *et al.*: Plasma and lipids from stored red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101: 1458–1467.
34. Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP *et al.*: Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev* 2015; 29: 51–61.
35. Bux J, Sachs UJ: The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788–799.
36. Maślanka K: Aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii, diagnostyki i zapobiegania TRALI. *Acta Haematol Pol* 2013; 44: 274–283.
37. Żupańska B: Potransfuzyjna ostra niewydolność oddechowa (Transfusion-Related Acute Lung Injury – TRALI) – niebezpieczne i za rzadko rozpoznawane powikłanie poprzetoczeniowe. *Acta Haematol Pol* 2001; 32: 359–365.
38. Danielson C, Benjamin RJ, Mangano MM *et al.*: Pulmonary pathology of rapidly fatal transfusion-related acute lung injury reveals minimal evidence of diffuse alveolar damage or alveolar granulocyte infiltration. *Transfusion* 2008; 48: 2401–2408.
39. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD: Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34 (Suppl): S109–S113.
40. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM *et al.*: The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011; 117: 4218–4225.
41. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM *et al.*: The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; 49: 1825–1835.
42. Li G, Kojicic M, Reriani MK *et al.*: Long-term survival and quality of life after transfusion-associated pulmonary edema in critically ill medical patients. *Chest* 2010; 137: 783–789.