



Ministero della Salute  
Istituto Superiore di Sanità

*Centro Nazionale Sangue*

Via Giano della Bella, 27  
00162 Roma  
Tel: 06 4990 4953 / 4954  
Fax: 06 4990 4975  
E-mail: cns@iss.it

# TRALI

*(Transfusion-related acute lung injury - Danno polmonare acuto associato alla trasfusione)*

## Percorsi diagnostici e indicazioni per la prevenzione

*Rapporto tecnico*

1<sup>a</sup> Edizione

Dicembre 2010



S I M T I I



### Gruppo di Lavoro collaborativo "TRALI"

#### *Coordinatori:*

Giuliano Grazzini (Direttore Centro Nazionale Sangue)  
Stefania Vaglio (Centro Nazionale Sangue, Settore Ricerca)

#### *Componenti:*

Gianni Biancofiore (Società italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva)  
Daniele Prati (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia)  
Luigi Tritapepe (Società italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva)  
Claudio Velati (Vice Presidente Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia)

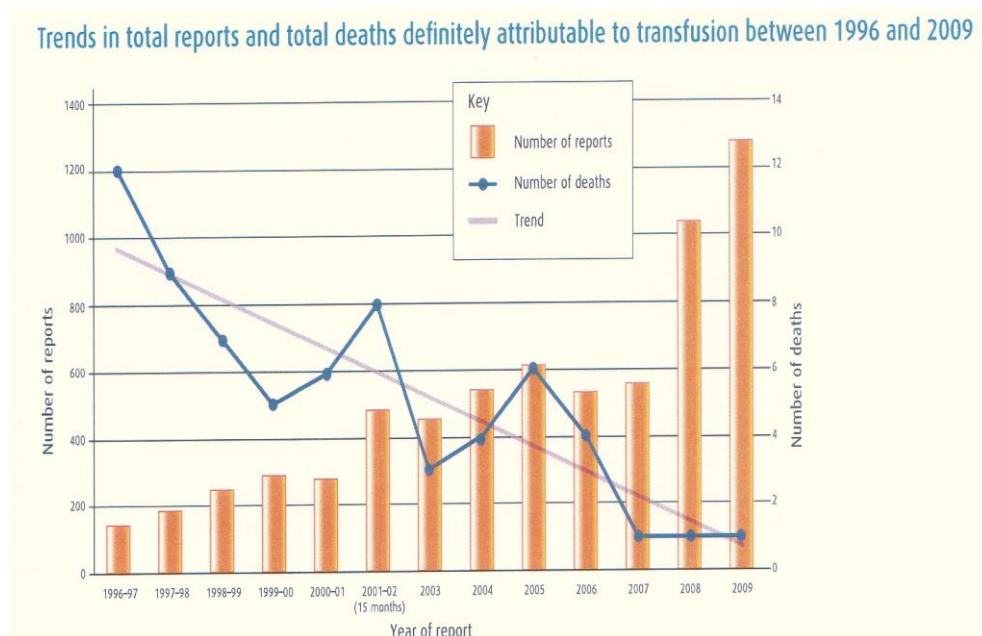
## Introduzione

La *Transfusion Related Lung Injury* (TRALI), risulta oggi la principale causa di mortalità trasfusionale residua, nonostante la sua incidenza sia probabilmente sottostimata sia per mancato riconoscimento che per omessa segnalazione.

Dati relativi alle complicanze trasfusionali, mortalità inclusa, provengono da studi di sorveglianza passiva (emovigilanza) e da studi di sorveglianza attiva; in particolare, sistemi di emovigilanza sono presenti in diversi Stati Europei. La segnalazione al sistema di emovigilanza dell'evento avverso può avere carattere obbligatorio (come in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea), o volontario (come è accaduto fino al 2005 nel Regno Unito).

Nell'*Annual haemovigilance report 2008* dell'Afssaps (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*)<sup>1</sup> si evidenzia come una maggiore attenzione nei confronti dell'evento TRALI abbia comportato un incremento significativo delle segnalazioni di TRALI, aumentate da 1 solo caso nell'anno 2001 a 45 nell'anno 2008. Nel Report francese del 2008 la TRALI risulta essere la causa di uno dei tre casi di decesso trasfusione-correlato con imputabilità di grado 3-4.

L'importanza di una accurata segnalazione degli eventi avversi è ampiamente dimostrato anche dallo *SHOT Annual Report 2009*<sup>2</sup>. Nel Report viene sottolineato come una aumentata attenzione (attraverso la combinazione di una più attiva raccolta di dati con l'attuazione di iniziative correlate) concorra a migliorare la sicurezza dei pazienti. Nella figura che segue (da *SHOT Annual Report 2009*) questo viene evidenziato da un trend in netto decremento dei decessi imputabili a trasfusione in rapporto al numero delle segnalazioni.



Non esiste al momento un sistema di emovigilanza negli Stati Uniti, sebbene un programma pilota sia stato recentemente introdotto<sup>3</sup>. La segnalazione dell'evento "morte" associato a trasfusione alla FDA (*Food and Drug Administration*) è, però, richiesto sin dal 1976. Tra il 2005 ed il 2008, negli USA la TRALI, le reazioni emolitiche post-trasfusionali (*Hemolytic Transfusion Reactions*, HTR) e le sepsi post-trasfusionali (*Transfusion-Associated Sepsis*, TAS) figurano tra le prime 3 cause di mortalità trasfusione-correlata e complessivamente rappresentano l'84% di tutta la mortalità riportata alla FDA. Mettendo a confronto le 3 principali cause di mortalità nei due diversi periodi 2004-2008 e 2001-2003, è stato osservato che la TRALI ha sostituito le reazioni emolitiche come **principale causa di mortalità trasfusione-correlata**<sup>4</sup>. Questo



aumentato numero di segnalazioni è stato imputato ad un migliore riconoscimento ed una più puntuale segnalazione dell'evento TRALI<sup>4</sup>.

In Italia la notifica dell'evento TRALI è richiesta dal 2004; ciononostante ancora oggi il ridotto numero di segnalazioni inserite nel nuovo Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (6 relative all'anno 2009. *Dati preliminari Emovigilanza SISTRA*) conferma l'ipotesi di un mancato riconoscimento della patologia e/o di un basso grado di consapevolezza clinica della possibilità che la stessa si verifichi in associazione ai trattamenti trasfusionali; **ciò comporta una sottostima molto significativa della sua reale incidenza.**

L'attuazione di una politica di riduzione del rischio da TRALI necessita di una accurata conoscenza dell'epidemiologia della stessa, che deriva da una maggiore attenzione al problema. E' in questo contesto che il Centro Nazionale Sangue, in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia e la Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva ha elaborato questo documento, il cui obiettivo è quello di aiutare gli operatori sanitari a migliorare la diagnostica clinica e l'individuazione delle cause eziologiche, nonché di formulare le indicazioni necessarie alla prevenzione della TRALI.



## SOMMARIO

Definizione.....	pag. 6
Epidemiologia.....	pag. 9
Diagnosi e diagnosi differenziale.....	pag. 10
Cenni di terapia.....	pag. 11
Modalità della segnalazione di reazione trasfusionale.....	pag. 12
Algoritmi.....	pag. 12
Misure di prevenzione.....	pag. 12
Indicazioni per l'applicazione di misure preventive nell'ambito del Sistema trasfusionale.....	pag. 13
Bibliografia.....	pag. 15
Allegato 1.....	pag. 19
Allegato 2.....	pag. 20

### **Abbreviazioni**

<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>ALI</b>	Acute Lung Injury
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>BNP</b>	B-type natriuretic peptide
<b>CNS</b>	Centro Nazionale Sangue
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HLA</b>	Human Leucocyte Antigen
<b>HNA</b>	Human Neutrophil Antigen
<b>HTR</b>	Hemolytic Transfusion Reaction
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare Regulatory Agency
<b>NHLBI</b>	National Heart Lung and Blood Institute
<b>PMN</b>	Polimorfonucleato/i
<b>SISTRA</b>	Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali
<b>SHOT</b>	Serious Hazards of Transfusion
<b>TACO</b>	Transfusion Associated Circulatory Overload
<b>TAS</b>	Transfusion-Associated Sepsis
<b>TI</b>	Terapia Intensiva
<b>TRALI</b>	Transfusion-Related Acute Lung Injury

## Definizione

A seguito della estrema riduzione del rischio trasfusionale collegato alla trasmissione di patogeni infettivi, il danno polmonare acuto correlato a trasfusione (TRALI) costituisce oggi la complicanza più significativa legata all'impiego di emocomponenti<sup>2,5,6</sup>. L'associazione tra sintomi di danno acuto polmonare, trasfusioni e presenza di agglutinine leucocitarie è stata riportata per la prima volta nel 1957<sup>7</sup>. Tuttavia solo nel 1983 Popovsky e coll definirono la “*transfusion-related acute lung injury*” (TRALI) come una entità clinica autonoma e presentarono la prima serie di casi di edema polmonare acuto non cardiogeno correlato alla presenza di leucoagglutinine nelle componenti del sangue trasfuso<sup>8,9</sup>.

Il crescente interesse nei confronti delle problematiche legate alla sicurezza della pratica trasfusionale, ha indotto nel 2004 il *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) statunitense a meglio identificare e definire questa sindrome, permettendo di uniformare e promuovere la ricerca, fortemente penalizzata dalla mancanza di una definizione condivisa in ambito scientifico. Facendo propri i criteri standard che classificano la *Acute Lung Injury* (ALI)<sup>10</sup>, l'NHLBI definisce come TRALI l'insorgenza di ALI durante o entro le 6 ore dalla trasfusione di uno o più emocomponenti in pazienti che non abbiano manifestato ALI prima della trasfusione [tab.1].

Tabella 1. Definizione di ALI [tratto da11]

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. <i>Timing</i>: comparsa acuta</li><li>2. a) Pressione di occlusione polmonare arteriosa: <math>\leq 18</math> mm Hg <b><i>oppure</i></b><br/>b) assenza di evidenza clinica di ipertensione atriale sinistra</li><li>3. Radiografia del torace: infiltrati bilaterali visibili alla proiezione frontale</li><li>4. Ipossiemia: rapporto PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <math>\leq 300</math> mm Hg indipendentemente dal livello di pressione positiva di fine espirazione <b><i>oppure</i></b> saturazione ossigeno in aria ambiente <math>\leq 90\%</math> (<u>aggiunto dal gruppo di lavoro NHLBI</u>)</li></ol> |
|---|

Se sono presenti concomitanti fattori di rischio per ALI, la diagnosi di TRALI può essere formulata solo quando nel decorso clinico del paziente venga riconosciuta una precisa relazione di causa-effetto tra la trasfusione e il danno polmonare acuto<sup>11</sup>.

Nel 2004, i criteri NHLBI sono stati riveduti dalla *Canadian Consensus Conference* che ha meglio precisato l'entità dell'ipossia e ha introdotto la categoria di TRALI POSSIBILE per definire quei casi in cui altri fattori di rischio per ALI sono presenti, ovvero in presenza di sepsi, annegamento, CID, trauma, polmonite, overdose, fratture, ustioni e bypass cardiopolmonare<sup>12</sup> [tab. 2,3].

Tabella 2. Definizione NHLBI di TRALI ( tratto da [11])

<p>1. <i>Pazienti senza fattori di rischio per ALI diversi dalla trasfusione.</i> In pazienti senza ALI immediatamente prima della trasfusione, esiste una associazione temporale tra trasfusione ed ALI in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- evidenza di ALI</li><li>- comparsa dei segni e sintomi di ALI entro 6 ore dalla fine della trasfusione di una o più unità di emocomponenti contenenti plasma</li></ul> <p><b>Poiché non sono presenti fattori di rischio per ALI diversi dalla trasfusione, il nuovo episodio di ALI viene automaticamente correlato alla trasfusione → TRALI</b></p>
<p>2. <i>Pazienti con altri fattori di rischio per ALI</i> In pazienti senza ALI immediatamente prima della trasfusione, esiste una associazione temporale tra trasfusione ed ALI in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- evidenza di ALI</li><li>- comparsa dei segni e sintomi di ALI entro 6 ore dalla fine della trasfusione di una o più unità di emocomponenti contenenti plasma</li></ul> <p><b>Valutando il decorso clinico del paziente, il nuovo episodio di ALI è:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>TRALI, ed allora il nuovo episodio di ALI viene automaticamente correlato alla trasfusione oppure sia alla trasfusione sia al fattore di rischio alternativo</li><li>NO TRALI, ed allora il nuovo episodio di ALI viene automaticamente correlato al fattore di rischio alternativo e la trasfusione ha solo valore di coincidenza</li></ol>

Tabella 3. Definizione Canadian Consensus TRALI ( tratto da [12])

<p><b><i>Criteri per TRALI</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ALI</li><li>• Assenza di ALI prima della trasfusione</li><li>• Comparsa durante o entro 6 ore dalla trasfusione</li><li>• Nessuna relazione temporale con un altro fattore di rischio per ALI</li></ul>
<p><b><i>Criteri per TRALI possibile</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ALI</li><li>• Assenza di ALI prima della trasfusione</li><li>• Comparsa durante o entro 6 ore dalla trasfusione</li><li>• Una chiara relazione temporale con un altro fattore di rischio per ALI</li></ul>

Le definizioni proposte presentano il limite di escludere pazienti già affetti da ALI in cui il danno polmonare può venire esacerbato dall'insorgenza di TRALI e qualora la TRALI si manifesti dopo un intervallo di tempo superiore alle sei ore dalla fine della trasfusione<sup>13</sup>. Inoltre rimangono non diagnosticati quei casi in cui l'ipossia non si manifesta con la severità necessaria a definire l'ALI<sup>14</sup>. L'esclusione delle manifestazioni più lievi è stata giustificata dal panel di esperti della *Consensus Conference* Canadese dalla mancanza di una definizione chiara di queste forme, la cui inclusione complicherebbe ulteriormente il lavoro di identificazione e confronto dei casi di TRALI all'interno e tra i diversi programmi di studio e sorveglianza. La fisiopatologia della TRALI, infatti, può portare ad uno spettro variabile di manifestazioni cliniche, che configurano casi in cui l'entità dell'ipossia o della febbre o delle alterazioni radiografiche non soddisfano i criteri di inclusione della citata *Consensus Conference*, delineando casi *TRALI-like* con decorso clinico moderato che rimangono non diagnosticati e non documentati.<sup>12,15</sup>

La definizione di TRALI, inoltre, necessita di particolare attenzione quando applicata ai pazienti di terapia intensiva (TI). L'incidenza di TRALI nei pazienti critici è stata stimata essere intorno all'8%. Poiché l'incidenza della terapia trasfusionale in TI è di circa il 40%, si può estrapolare che il 3% di tutte le ammissioni in TI svilupperà una TRALI, divenendo così i malati di TI la popolazione più vulnerabile a questa sindrome<sup>16</sup>. A causa dell'alta incidenza di ALI nei pazienti di terapia intensiva, essa è raramente riconosciuta come TRALI, nonostante diversi studi abbiano evidenziato un incremento dose-dipendente di ALI a seguito della trasfusione di emocomponenti.<sup>7,8,14,17-20</sup> Alla luce di questi studi e delle limitazioni implicite alla definizione di TRALI della *Consensus Conference*, nel 2008 Marik et Al. hanno ampliato i criteri diagnostici e proposto una forma ritardata di TRALI, la "*delayed TRALI syndrome*".<sup>21</sup>

La TRALI nella forma comunemente accettata si presenta generalmente entro due ore dalla trasfusione, l'evoluzione è acuta, non sono presenti altri fattori di rischio per ALI se non la trasfusione e comunque è ad essa esclusivamente riconducibile.

L'esatto meccanismo della TRALI non è ancora del tutto definito.<sup>14,21</sup> Un meccanismo fisiopatologico riconosciuto è mediato dalla presenza di anticorpi anti-granulociti neutrofili e l'insorgenza è successiva alla trasfusione di una singola unità di componenti ematici. In una serie minore di casi riportati, tuttavia, non è stato identificato alcun anticorpo ed è stato ipotizzato il modello alternativo definito dei "due eventi"<sup>22</sup>.

Secondo l'ipotesi anticorpale, la TRALI sarebbe la conseguenza diretta ed immediata di una reazione antigene-anticorpo innescata dalla trasfusione. Gli anticorpi implicati sono usualmente contenuti nell'emocomponente trasfuso e riconoscono antigeni HNA (*human neutrophil antigens*) e HLA (*human leukocyte antigens*) di classe I e II, espressi sui leucociti del paziente.

Il secondo meccanismo patogenetico ipotizzato, quello definito dei "due eventi"<sup>15,23</sup>, prevede un primo insulto rappresentato da una preesistente condizione infiammatoria che, portando all'attivazione dell'endotelio polmonare ed al sequestro dei neutrofili (PMN), abbia potuto determinare nel paziente uno stato di relativa ipossia. Questo primo evento si può realizzare durante un qualsiasi intervento chirurgico, dopo trasfusioni massive, in corso di sepsi o per fattori genetici concomitanti.

Il secondo insulto viene invece arrecato con la trasfusione di emocomponenti e può essere innescato sia dagli anticorpi anti-HLA, di classe I o di classe II, o dagli anti-HNA passivamente trasmessi sia dalla infusione di lipidi biologicamente attivi, provenienti dalla degradazione dei prodotti cellulari durante la conservazione del sangue.<sup>22,23,24</sup>

Sulla base di questa teoria, la TRALI risulta essere la conseguenza di un danneggiamento dell'endotelio polmonare e dei capillari innescato dalla reazione fisiologica ad uno stato di relativa ipossia (primo evento) al quale fa seguito un ulteriore sequestro polmonare con attivazione dei PMN dovuto all'interazione antigene-anticorpo (secondo evento).<sup>25,26</sup>

Non è ancora chiaro se per il realizzarsi della TRALI sia necessario il concorso dei due meccanismi patogenetici, *priming* dei neutrofili e attivazione dell'endotelio, o se sia sufficiente uno solo dei due.

Esiste anche una forma di TRALI ritardata la cui caratteristica è un *onset time* di 6-72 ore dopo la trasfusione, senza alcun riguardo alla presenza o meno di altri fattori di rischio per ALI; per l'evoluzione lenta, l'ipotesi fisiopatologica imputata è il modello "a due tempi" e si assiste ad un aumento del rischio di sviluppare TRALI



con il crescere del numero di unità trasfuse.<sup>21</sup> Solitamente questi pazienti già presentano fattori di rischio per ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) ed evidentemente non rispondono ai criteri correnti di definizione di TRALI.<sup>12,27</sup>

TRALI è stata descritta a seguito della trasfusione della maggior parte dei prodotti del sangue, compresi emazie concentrate (leucodeplete o no), PFC (plasma fresco congelato), piastrine (da sangue intero e da aferesi); sono stati riportati anche alcuni casi associati alla somministrazione endovenosa di immunoglobuline (IVIG), crioprecipitati, cellule staminali midollari allogeniche e trasfusione di granulociti.<sup>28-31</sup>

Raramente gli anticorpi in causa sono presenti nel sangue del ricevente e reagiscono con i leucociti dell'emocomponente trasfuso. L'attivazione del complemento richiama ed attiva i polimorfonucleati, in particolare i neutrofili, che aderiscono all'endotelio dei capillari polmonari sia attraverso gli usuali meccanismi di adesione cellulare che per intrappolamento fisico degli agglutinati leucocitari. I neutrofili attivati rilasciano sostanze attive e mediatori che danneggiano l'endotelio capillare alterandone la permeabilità con conseguente edema polmonare. Nei casi associati alla presenza di anticorpi HLA di classe II, essendo i corrispondenti antigeni espressi anche sulle cellule endoteliali, è stata prospettata l'attivazione diretta dell'endotelio vascolare polmonare con modificazioni morfologiche, fenestrazione e alterazione della permeabilità.<sup>9,11,12,21,27</sup>

## Epidemiologia

L'incidenza della TRALI, verosimilmente sottostimata sia per mancato riconoscimento che per omessa segnalazione, è comunemente ritenuta essere compresa fra 0,002% e 1,12% con riferimento agli emocomponenti trasfusi, e fra 0,08% e 8% con riferimento ai pazienti trasfusi.<sup>32</sup>

Voce bibliografica	Tipo di studio Inclusionione	Stato	Anno dello studio	Incidenza / pazienti trasfusi	Incidenza / prodotti trasfusi
Popovsky <i>et al.</i> , 1985	Retrospettivo Attiva	Stati Uniti	1983	N/A	0.02%*
Henderson <i>et al.</i> , 1990	Retrospettivo Passiva	Australia	1981-89	N/A	0.001%
Clarke <i>et al.</i> , 1994	Retrospettivo Passiva	Stati Uniti	1994	N/A	0.33%**
Silliman <i>et al.</i> , 2003	Retrospettivo Attiva	Canada	1991-95	0.08%	0.22%**
Wallis <i>et al.</i> , 2003	Retrospettivo Passiva	Regno Unito	1991-2003	N/A	0.01%*
Wiersum <i>et al.</i> , 2008	Retrospettivo Passiva	Olanda	2002-05	N/A	0.002%
Rana <i>et al.</i> , 2006	Retrospettivo Attiva	Stati Uniti	2003	1.8%	0.26%
Vlaar <i>et al.</i> , 2009	Retrospettivo Attiva	Olanda	2004-07	5.1%	0.9%
Gajic <i>et al.</i> , 2007	Retrospettivo Attiva	Stati Uniti	2005-07	8%	1.12%

L'ampia variabilità trova almeno in parte giustificazione nella non uniformità dei criteri di definizione, nella diversa impostazione dei sistemi di sorveglianza, attiva o passiva, nel divario tra i denominatori utilizzati per il calcolo dell'incidenza (ad es. numero delle unità di emocomponenti distribuite vs. numero delle unità effettivamente trasfuse, o mancata specificazione delle tipologie degli emocomponenti trasfusi).<sup>12</sup>

Uno dei fattori limitanti ad una stima reale di questa complicanza della trasfusione è certamente l'*under-reporting* dovuto al non riconoscimento clinico. Come precedentemente illustrato, la prima *Consensus*

Conference sulla TRALI, che ne ha definito i criteri diagnostici, risale al 2004. Da questa data, procedendo nel corso degli anni, si assiste, per una aumentata consapevolezza e maggior chiarezza dei criteri diagnostici, ad un incremento delle rilevazioni di casi di TRALI.

I metodi di sorveglianza attiva portano ad un tasso di incidenza superiore rispetto ai metodi di sorveglianza passiva. Inoltre, la popolazione indagata nei diversi studi non è omogenea e ciò rende i dati difficilmente comparabili tra loro. In ultimo, in assenza di bio-marcatori anti-HNA o anti-HLA, la diagnosi si basa sul riscontro clinico o radiologico, entrambi soggetti a valutazione soggettiva.

I fattori di rischio che contribuiscono alla insorgenza della TRALI sono sconosciuti, per quanto attiene al ricevente. Tale complicità è ugualmente distribuita tra maschi e femmine e tra le varie classi di età, inclusi i bambini<sup>33</sup>.

Sebbene molti casi di TRALI si siano manifestati in pazienti in condizioni critiche compromesse, ne sono stati anche documentati alcuni in soggetti non critici (senza problemi polmonari né patologie cardiache sottostanti).<sup>34</sup>

La maggior parte dei pazienti non hanno storia di pregresse reazioni trasfusionali e nessuna specifica patologia è chiaramente associata ad un aumentato rischio di TRALI, anche se è stato riferito che alcune condizioni cliniche possono associarsi ad un rischio maggiore.<sup>35,36</sup>

In relazione alle unità di emocomponenti trasfuse, lo sviluppo di insufficienza respiratoria acuta entro le sei ore risulta maggiormente correlato la trasfusione di plasma di donatrici, in particolare con pregresse gravidanze, con il numero di unità positive per anticorpi anti-HNA o anti-HLA di classe I e II e infine con la concentrazione nell'emocomponente di alcuni mediatori metabolici e della struttura cellulare come la lisofosfatidilcolina.<sup>16</sup>

Mentre la mortalità per ALI è stimata dal 40 al 60%<sup>37</sup>, la maggior parte dei pazienti affetti da TRALI migliora entro le 48-96 ore dall'evento, quando viene iniziato un adeguato supporto ventilatorio. Inoltre, con la risoluzione dell'edema polmonare si assiste ad una completa ripresa funzionale del polmone, senza danni strutturali permanenti come la fibrosi.<sup>37</sup> Tuttavia, anche se la mortalità per TRALI è considerata relativamente bassa, dal 9 al 15%,<sup>2,38,39</sup> nei pazienti critici, con necessità di trattamento intensivo, la mortalità può arrivare al 41%.<sup>16</sup>

## Diagnosi e diagnosi differenziale

Nella sua manifestazione clinica classica, la TRALI insorge entro sei ore dall'inizio della trasfusione, frequentemente entro 1-2 ore. I sintomi non sono distinguibili da quelli dell'ARDS e da altre forme di ALI. Il danno polmonare insorge acutamente con ipossia grave, dispnea ingravescente, tachipnea, cianosi, febbre, brividi, tosse. Sono state riscontrate sia ipotensione che occasionalmente ipertensione, in presenza di una normale funzione cardiaca.<sup>9</sup> L'ipotensione è spesso non responsiva al riempimento volemico (*fluid challenge*). L'esame obiettivo rivela segni di edema polmonare bilaterale, con murmure vescicolare diminuito e rantoli crepitanti diffusi che dalle basi possono interessare progressivamente tutto l'ambito polmonare, a volte con espettorato di essudato schiumoso. La radiografia del torace mostra un normale profilo dell'ombra cardiaca con infiltrati alveolari ed interstiziali bilaterali che progressivamente si estendono ad opacizzare l'intero polmone<sup>9</sup>. Il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> è <300 (oppure SpO<sub>2</sub><90% in aria), con una riduzione della compliance polmonare in presenza di una normale funzione cardiaca. Il rapporto fluido/proteico endobronchiale/plasma è >0,75, indicativo di edema polmonare da aumentata permeabilità.<sup>40</sup>

I dati di laboratorio, solo suggestivi, ma non diagnostici per TRALI, includono leucopenia acuta e transitoria, neutropenia (da sequestro polmonare dei neutrofili), monocitopenia<sup>41,42</sup>. Altri test sostengono con forza, senza però rientrare nei criteri diagnostici, prettamente clinici, la diagnosi di TRALI<sup>11</sup>. Essi sono la dimostrazione di anticorpi anti-HLA o anti-HNA nel plasma dei donatori. Poiché un donatore può essere considerato implicato in un sospetto episodio di TRALI solo se l'anticorpo è specifico per un antigene espresso sui leucociti del paziente, occorre determinare il tipo HLA e HNA di quest'ultimo o eseguire un crossmatch tra il siero del donatore e i leucociti del ricevente<sup>43</sup>. Un possibile test addizionale è il *neutrophil priming activity assay*,

sperimentale e non ancora standardizzato.<sup>22</sup> Tali esami, di complessa esecuzione, richiedono la disponibilità di campioni del donatore e del ricevente e tempi di esecuzione relativamente lunghi.

L'insorgenza di insufficienza respiratoria acuta durante o dopo una trasfusione può essere dovuta ad una TRALI, a sovraccarico circolatorio trasfusione-associato (TACO), ad una reazione anafilattica, alla sepsi da emocomponenti contaminati. Differenziare queste quattro sindromi è spesso difficile a causa delle analogie nella loro presentazione clinica. Inoltre, la presentazione clinica della TRALI è piuttosto ben riconoscibile in soggetti in condizioni non critiche, mentre risulta complessa e sottostimata nei pazienti critici nei quali i segni e i sintomi di TRALI possono essere piuttosto frequenti e difficilmente attribuibili in maniera esclusiva alla trasfusione, anche in presenza di un preciso legame temporale. In terapia intensiva la TACO è tre volte più frequente della TRALI.<sup>44</sup>

L'assenza di segni clinici e strumentali di sovraccarico volemico del circolo è determinante per la diagnosi differenziale tra TRALI e TACO. La TACO, che si distingue dalla TRALI per la formazione di edema polmonare di tipo idrostatico, deve essere esclusa attraverso un'attenta analisi del bilancio fluidico e della funzione cardiaca.<sup>45,46</sup> Distinguere le due sindromi in pazienti critici può risultare estremamente complicato in particolar modo di fronte a trasfusioni massive, dove non si può escludere a priori la presenza contemporanea di entrambi i meccanismi patogenetici nel determinismo dell'insufficienza respiratoria acuta. Altri dati utili possono derivare dall'esame radiografico del torace, dove una rapida risoluzione dell'edema polmonare dopo somministrazione di diuretici suggerisce fortemente la diagnosi di TACO.<sup>45</sup> Attenzione è stata rivolta al dosaggio dei livelli ematici del peptide natriuretico di tipo-B (BNP) o del pro-BNP N-terminale (NT-pro-BNP). Partendo dall'osservazione che elevati livelli dei due marcatori si sono rivelati utili nella diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia, il BNP è stato dosato in 80 pazienti con insufficienza respiratoria; un livello di BNP < 200 pg/ml ha mostrato una specificità del 91% per ALI, mentre valori > 1200 pg/ml una specificità del 92% per edema polmonare cardiogeno.<sup>47</sup> Alcuni studi sostengono l'efficacia del NT-pro-BNP nella diagnosi differenziale tra TRALI e TACO. Il ruolo reale di questi peptidi rimane tuttavia oggetto di dibattito e necessita di essere validato definitivamente.<sup>14,48,49</sup> Nelle reazioni anafilattiche da trasfusione, il distress respiratorio è spesso dovuto ad edema della laringe e delle vie aeree. Si manifesta clinicamente con broncospasmo, tachipnea, dispnea, cianosi e ipotensione severa, compaiono spesso in associazione eritema, edema del volto e del tronco, con manifestazioni orticarioidi.<sup>14</sup> Infine, emocomponenti contaminati possono indurre una sepsi batterica trasfusione-relata, caratterizzata da febbre, ipotensione, shock e ALI. Si rende necessaria per la diagnosi la coltura di materiale prelevato dalle unità trasfuse.<sup>14,50</sup>

## Cenni di Terapia

Non essendo attualmente disponibile un trattamento specifico per la TRALI, la gestione clinica di questi pazienti mira principalmente al supporto delle funzioni vitali e non si discosta dalle misure generalmente intraprese per ALI da causa diversa. Tali misure comprendono l'ottimizzazione dell'ossigenazione (anche attraverso tecniche di ventilazione a pressione positiva di fine espirazione di tipo invasivo o non invasivo) ed una attenta gestione della volemia. Relativamente a quest'ultimo aspetto, è di particolare importanza tenere presente che se una rapida riduzione del volume intravascolare ottenuto tramite la somministrazione di farmaci diuretici e/o tecniche di sostituzione della funzione renale risulta efficace per TACO, nei pazienti con TRALI può causare ipovolemia ed ipoperfusione d'organo.<sup>51</sup> Relativamente agli steroidi, il ruolo di questa classe di farmaci non è ancora ben definito anche se alcuni ne sostengono la plausibilità d'impiego sulla base del meccanismo infiammatorio che condurrebbe a TRALI.<sup>51</sup> Fra le altre strategie da intraprendere nei soggetti con TRALI vi è anche l'attenzione ad evitare il ripetersi, nello stesso paziente, di ulteriori e nuovi danni polmonari collegati alla necessità di trasfonderlo nuovamente. Pertanto, si raccomanda che i pazienti con TRALI siano trattati secondo una strategia trasfusionale restrittiva e vengano sottoposti ad un *cross-match* donatore-ricevente e alla ricerca di anticorpi anti-HLA ed anti-HNA.<sup>51</sup> In soggetti con TRALI di difficile risoluzione o con altri fattori di rischio per ALI potrebbe essere usati globuli rossi lavati e plasma da donatore maschio con il rationale che l'eliminazione di tutti i potenziali mediatori biologici e degli anticorpi possa prevenire un ulteriore peggioramento del danno polmonare in soggetti vulnerabili.<sup>14</sup>

## **Le modalità della segnalazione di reazione trasfusionale.**

La normativa italiana prevede che “ogni unità di sangue e/o di emocomponenti, all'atto della consegna, deve essere accompagnata dal modulo di trasfusione recante i dati del ricevente cui la trasfusione è destinata” e inoltre che “alla struttura trasfusionale deve pervenire documentazione di ogni atto trasfusionale e di eventuali reazioni avverse da parte del medico utilizzatore della terapia stessa.”<sup>52</sup>

La modulistica di accompagnamento alla trasfusione prevede la segnalazione al Servizio Trasfusionale dell'eventuale insorgenza di reazioni avverse. Il modulo di segnalazione deve essere restituito debitamente compilato e con opportuna tempestività al Servizio Trasfusionale.

Tale prassi consente, pertanto, la segnalazione di reazioni avverse che si verificano nelle immediate vicinanze della terapia trasfusionale, ma poiché i tempi di insorgenza della TRALI possono protrarsi fino alle 6 ore, raramente con tempi maggiori, può essere necessario avviare la segnalazione di reazione avversa anche dopo una eventuale invio al Servizio Trasfusionale del modulo trasfusionale sul quale ne sia stata riportata l'assenza.

La segnalazione al Servizio Trasfusionale di reazioni avverse deve, in ogni caso, essere effettuata anche se i tempi di insorgenza sono lontani dalla terapia trasfusionale.

Ai fini dei rilievi epidemiologici, il Servizio Trasfusionale dovrà attivare la raccolta dei dati anamnestici e obiettivi del paziente, nonché la raccolta dei campioni biologici del paziente necessari alla diagnosi e, ove possibile, il recupero della unità trasfusa. Il Servizio Trasfusionale dovrà anche curare l'eventuale convocazione del donatore interessato per raccogliere i campioni biologici necessari per gli accertamenti diagnostici previsti.

Il Servizio Trasfusionale è responsabile della registrazione e della conservazione di tutti i dati necessari e della loro segnalazione alla Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali competente per territorio. I flussi informativi epidemiologici sono raccolti attraverso il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA), coordinato a livello nazionale dal Centro Nazionale Sangue.

## **Algoritmi<sup>1</sup>**

A margine del presente documento, sono riportati un esempio di algoritmo diagnostico (allegato 1) ed un algoritmo sinottico relativo ai flussi di segnalazione verso il Servizio Trasfusionale e dal Servizio trasfusionale verso la Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali competente per territorio (allegato 2). Appare evidente che, a livello regionale, dovranno essere elaborati specifici protocolli logistico-organizzativi, con riferimento alla diagnostica di laboratorio per lo studio degli aspetti immunoematologici associati alla diagnosi, che dovrà necessariamente essere riferita ad un numero limitato di Servizi Trasfusionali che presentano l'*expertise* richiesto per tale attività.

## **Misure di prevenzione**

Nell'ottica di affrontare il problema di come la TRALI possa essere prevenuta, si deve innanzi tutto valutare come i fattori causali indicati contribuiscano in misura significativa alla insorgenza e patogenesi di questa sindrome.

---

<sup>1</sup> Per la redazione degli algoritmi si ringraziano la Dott.ssa Laura Porretti (Laboratorio di Citometria ed Epatologia Sperimentale, Centro di Medicina Trasfusionale, Terapia Cellulare e Criobiologia della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Direttore Dott. Paolo Rebutta) e la Dott.ssa Livia Raffaele (Dipartimento Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Ospedale Manzoni, Azienda Ospedaliera Lecco - Direttore Dott. Daniele Prati).

I più evoluti sistemi di emovigilanza hanno raccolto informazioni affidabili sull'induzione della TRALI e sono in accordo con l'iniziale osservazione di Popovsky e Moore,<sup>9</sup> che indicano la presenza di anticorpi anti granulociti nell'89% e di anticorpi anti linfociti nel 72% di donatori implicati nell'evento supposto TRALI.

Il *Canadian Blood Service*, nel periodo 2000-2003, ha documentato 78 casi di TRALI, di cui 63 associati alla presenza di anticorpi anti-leucociti (*TRALI Consensus Conference*, 2004).

Il sistema di emovigilanza inglese, SHOT, ha riportato 36 casi di TRALI di cui il 58% associato ad anticorpi anti leucociti<sup>53</sup>.

Questi dati indicano il ruolo importante che ha la componente anticorpale nella patogenesi della TRALI e focalizzano il primo approccio di prevenzione.

Il sangue donato da donne multipare è quello più frequentemente implicato nel determinismo della TRALI, probabilmente a causa della immunizzazione anti HLA, che può verificarsi a seguito della gravidanza.<sup>54,55</sup>

Per prevenire l'instaurarsi della TRALI nei casi in cui la trasfusione è insostituibile, oltre all'irrinunciabile uso appropriato degli emocomponenti, sono state proposte varie strategie quali:

- uso clinico solo delle unità di plasma donato da donatori maschi periodici e da donne nulligravide, con esclusione dall'uso clinico di plasma proveniente dalle donazioni di donne multigravide;
- ricerca sistematica o mirata nel siero dei donatori di anticorpi anti-HLA e anti-HNA;
- esclusione dei donatori con presenza di anticorpi anti-HLA e anti-HNA o implicati in casi di TRALI;
- lavaggio degli emocomponenti cellulari per gli interventi di elezione in chirurgia maggiore, per rimuovere eventuali anticorpi, lipidi o altri modificatori della risposta biologica;
- leucoriduzione pre-storage degli emocomponenti e riduzione dei tempi di conservazione per ridurre l'accumulo di lipidi e di altri composti biologicamente attivi;
- uso di plasma inattivato con solvente detergente (PFC S/D). Il PFC S/D è un prodotto farmaceutico sottoposto a tecniche di inattivazione dei patogeni potenzialmente trasmissibili e a screening preliminare per quelli clinicamente rilevanti e non inattivabili (HAV e Parvovirus B19), per l'elevata standardizzazione lotto per lotto, dichiarazione della concentrazione/attività delle proteine biologicamente attive, riduzione/azzeramento dei rischi immunologici legati alla presenza di anticorpi, cellule o loro frammenti in grado di causare eventi avversi come la TRALI. Il processo di produzione prevede l'allestimento di un pool di 500-1600 donazioni con una diluizione finale di ogni singola unità confluita nel pool almeno di 1:500.

Le due ipotesi avanzate per spiegare l'instaurarsi del meccanismo patogenetico della TRALI suggeriscono differenti approcci alle eventuali strategie preventive. Nella ipotesi anticorpale, gli emocomponenti a contenuto di anticorpi probabilmente più elevato (plasma fresco congelato e concentrati piastrinici sospesi in plasma) sono a più alto rischio di causare l'evento TRALI. Nel Regno Unito e in Olanda, la strategia di escludere le donne multigravide dalla produzione/donazione di plasma destinato all'uso clinico risale, rispettivamente, al 2003 e al 2006. Si deve evidenziare, tuttavia, che questa politica ha significativamente ridotto ma non eliminato l'evenienza TRALI nella popolazione dei pazienti critici di interesse sia medico sia chirurgico.<sup>56</sup>

### **Indicazioni per l'applicazione di misure preventive nell'ambito del Sistema trasfusionale**

Le misure atte a prevenire il doppio evento TRALI suggeriscono, innanzitutto, una strategia trasfusionale improntata ad indicazioni cliniche rigorosamente appropriate.<sup>57</sup>

Il provvedimento che oggi consente di combinare un buon grado di efficacia nella prevenzione della TRALI con un elevato livello di sostenibilità, anche economica, è rappresentato dall'utilizzo esclusivo o almeno prevalente del plasma da donatori maschi o da donatrici nulligravide (mai trasfusi). A parte quanto già precedentemente illustrato, ulteriori recentissime evidenze confermano l'efficacia e sostenibilità di tale strategia.<sup>58</sup>

Inoltre, l'utilizzo clinico del plasma di grado farmaceutico, può essere considerato in questi casi perché può efficacemente contribuire ad una drastica riduzione dell'apporto di anticorpi associati alla patogenesi della

TRALI grazie ad un effetto di diluizione degli stessi molto significativo.<sup>59</sup>

Sono infine comparsi in letteratura numerosi lavori, e alcuni studi sono in corso, in merito all'uso di emocomponenti relativamente "freschi". Gli studi sull'impatto del sangue non fresco sulle complicazioni respiratorie hanno portato a risultati contrastanti. Nell'ambito dei pazienti sottoposti a chirurgia cardio-toracica, l'insufficienza respiratoria e la mortalità sarebbero minori in pazienti trasfusi con sangue prelevato da meno di 14 giorni a confronto con i pazienti che hanno ricevuto sangue conservato da più di due settimane (7,4 vs. 11,0%)<sup>60</sup>. Tuttavia studi di analoga rilevanza non confermano questi dati.<sup>61,62</sup> Senza alcun dubbio, il differimento delle donatrici dalla donazione di plasma per uso clinico e ancor più l'utilizzo di solo sangue anche relativamente fresco, avrebbero serie conseguenze sull'approvvigionamento nelle strutture del territorio.<sup>63</sup>

In conclusione, le indicazioni che si propone di valutare per la loro applicazione nell'ambito del sistema trasfusionale italiano, ai fini della emanazione di una Linea Guida del Centro Nazionale Sangue ai sensi dell'articolo 12, comma 4, lettera d), della Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati"), sono di seguito elencate.

- 1. Sistematica verifica da parte dei Servizi Trasfusionali dell'appropriatezza delle richieste di plasma ad uso clinico, attraverso la puntuale applicazione della procedura prevista dall'articolo 13, comma 4, del Decreto ministeriale 3 marzo 2005 - "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti".**
- 2. Per la trasfusione di plasma fresco congelato: utilizzo esclusivo del plasma da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, che non presentino nella propria anamnesi pregresse trasfusioni di emocomponenti.**
- 3. Per la trasfusione di piastrine da aferesi (singolo donatore) sospese in plasma: utilizzo esclusivo o almeno prevalente (>80%) di concentrati piastrinici da aferesi da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, che non presentino nella propria anamnesi pregresse trasfusioni di emocomponenti.**
- 4. L'utilizzo di plasma di grado farmaceutico (inattivato con solvente/detergente) è considerato equivalente all'uso di plasma da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, ai fini della prevenzione della TRALI.**
- 5. I donatori con presenza accertata di anticorpi anti-HLA / anti-HNA o direttamente implicati in casi di TRALI sono esclusi dalle donazioni di sangue e di emocomponenti ad uso clinico.**

**Bibliografia**

1. Annual Haemovigilance report. <http://www.Hémovigilance-> AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaires des produits de santé
2. SHOT Reports and Summaries. <http://www.shotuk.org/home.htm>
3. Strong DM, AuBuchon J, Whitaker B, et al. Biovigilance initiatives. *ISBT Sci Ser* 3:77-84, 2008.
4. Vamvakas EC and Blajchman MA. Blood Still Kills: Six Strategies to Further Reduce Allogeneic Blood Transfusion-Related Mortality. *Transfusion Medicine Reviews* 2010 Apr; 24 (2): 77-124.
5. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm113649.htm> (visitato il 13/03/2010)
6. Keller-Stanislawski B, Reil A, Günay S, Funk MB. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury – German haemovigilance data (2006–2007) *Vox Sanguinis* 2010; 98: 70–77.
7. Brittingham TE. Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang* 1957; 2:242–8.
8. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185–9.
9. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573–7.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Res and Crit Care Med.* 1994; 149:818–824.
11. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. The National Heart Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33:721–6.
12. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, Meade M, Morrison D, Pinsent T, Robillard P, Slinger P. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44:1774–1789.
13. Vlaar APJ, Binnekade LM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill : a nested case-control study. *Crit Care Med* 2010; 38:771-778.
14. Benson A, Moss M, Silliman C. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Brit J Haem* 2009; 147:431-443.
15. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA: Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005; 19:2–31.
16. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critical ill: prospected nested case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 886-891.
17. Gajic O, Rana R, Mendez T, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44:1468–1474.
18. Khan H, Belsher J, Yilmaz N, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131 :1308–1314.
19. Chaiwat O, Lang, J.D., Vavilala, et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology* 2009; 110:351–360.
20. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Critical Care* 2007; 11, R63.
21. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Critical Care Medicine* 2008; 36:3080–3084.
22. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454-62.
23. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, Kelher M, Allard J, Bieber S, Voelkel NF. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003; 43:633-40
24. Noble DW. Hypoxia following surgery – an unnecessary cause of morbidity and mortality? *Minerva Anestesiologica* 2003; 69:447-50.
25. Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin.* 2005; 21:479-95.
26. Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury and how to avoid this serious adverse reaction of transfusion. *Transfus Apher Sci.* 2007; 37:273-82.
27. European Haemovigilance Network (EHN). Definition of adverse transfusion events. Available from:

<http://www.ehn-org.net>

28. Sachs UJ, Bux J. TRALI after the transfusion of crossmatch- positive granulocytes. *Transfusion* 2003; 43: 1683–1686.
29. Reese JrEP, McCullough JJ, Craddock PR. An adverse pulmonary reaction to cryoprecipitate in a hemophiliac. *Transfusion*, 1975; 15 : 583–588.
30. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*, 2001; 41:264–268.
31. Urahama N, Tanosaki R, Masahiro K, et al. TRALI after the infusion of marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion*, 2003; 43:1553–1557.
32. Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, Stein D, Schultz M, Jufermans N. Risk factors for the onset of transfusion related acute lung injury (TRALI) in critically ill patients - A retrospective nested case control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; A179.
33. Church GD, Price C, Sanchez R, Loonely MR. Transfusion related acute lung injury in the paediatric patient: Two case reports and a review of the literature. *Trasfusione Med* 2006; 16:343-8.
34. Lucas G, Rogers S, Evans R, Hambley H, Win N. Transfusion-related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. *Vox Sang*. 2000; 79:112-5.
35. Stainsby D. Haemovigilance in the United Kingdom and Europe. *Hematol J*. 2004; 5(Suppl 3):S175-8.
36. Webert KE, Kleiman SH. Transfusion related acute lung injury. *Blood banking and Transfusion medicine 2°Edit.*, Churchill Livingstone 2007, pp 691-700.
37. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med*.2006; 34:S114-S117.
38. Rebibo D, Hauser L, Sliman A et al. The French Haemovigilance System: organization and results for 2003. *Transfusion and Apheresis Science*, 2004; 31:145–153.
39. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sanguinis*, 2005; 89:1–10.
40. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 2788–2796.
41. Yomtovian R, Kline W, Press C, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet* 1984; 1:244-246.
42. Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital. *Transfusion*, 2004; 44:1689–1694.
43. Kopko Pm, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipients pairs. *Transfusion* 2003; 43:177-184
44. Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 2006; 46:1478–1483.
45. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Current Opinion in Hematology*, 2007; 14:682–687.
46. 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 Vol. 34, No. 5 (Suppl.).
47. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to ICU with hypoxic respiratory failure due to non cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131:964-971.
48. Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion*, 2009; 49:13–20.
49. Tobian AR, Sokoll L, Tisch D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2008; 48:1143- 1150.
50. Silliman CC, McLaughlin N.J. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Reviews*. 2006;20:139–159.
51. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med* 2007; 33 (suppl 1):S12–16.
52. Decreto 3 marzo 2005 del Ministero della Salute. Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti.
53. Stainby D, Jones H, Milkins C, Gibson B, Norfolk DR, Revill J, Atterbury CLJ, Cohen H, Knowles S,



- Chapman C, Davison K, Taylor C, Asher D, Gray A, on behalf of the SHOT Steering Group. Serious hazard of transfusion (SHOT), Annual report 2003.
54. Honess L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfusion medicine Rev* 2004; 18:184-8.
  55. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, Glynn SA, Hillyer CD, Carey P, Gottschall JL, Murphy EL, Rios JA, Ness PM, Wright DJ, Carrick D, Schreiber GB. 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; 49:1825-35.
  56. Vlaar AP, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP, Koopman MM. Preventing TRALI: ladies first, what follows? *Crit Care Med*. 2008; 36:3283-4.
  57. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, Rozycki 24. G, Moss M. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma*. 2005; 59:717-23.
  58. Eder AF, Herron RM Jr, Strupp A, Dy B, White J, Notari EP, Dodd RY, and Benjamin RJ. Effective reduction of transfusion-related acute lung injury risk with male-predominant plasma strategy in the American Red Cross (2006-2008). *Transfusion* 2010; 50(8):1732-42.
  59. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion*. 2005; 45(10):1628-31.
  60. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006; 34:1608-16.
  61. Van de Watering L, Lorinser J, Versteegh M, Westendorp R, Brand A. Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. *Transfusion*. 2006;46:1712-8.
  62. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yui M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:554-9.
  63. Eder AF, Benjamin RJ. TRALI risk reduction: donor and component management strategies. *Clin Apher*. 2009; 24:122-9.

#### **Altri riferimenti bibliografici non citati nel testo**

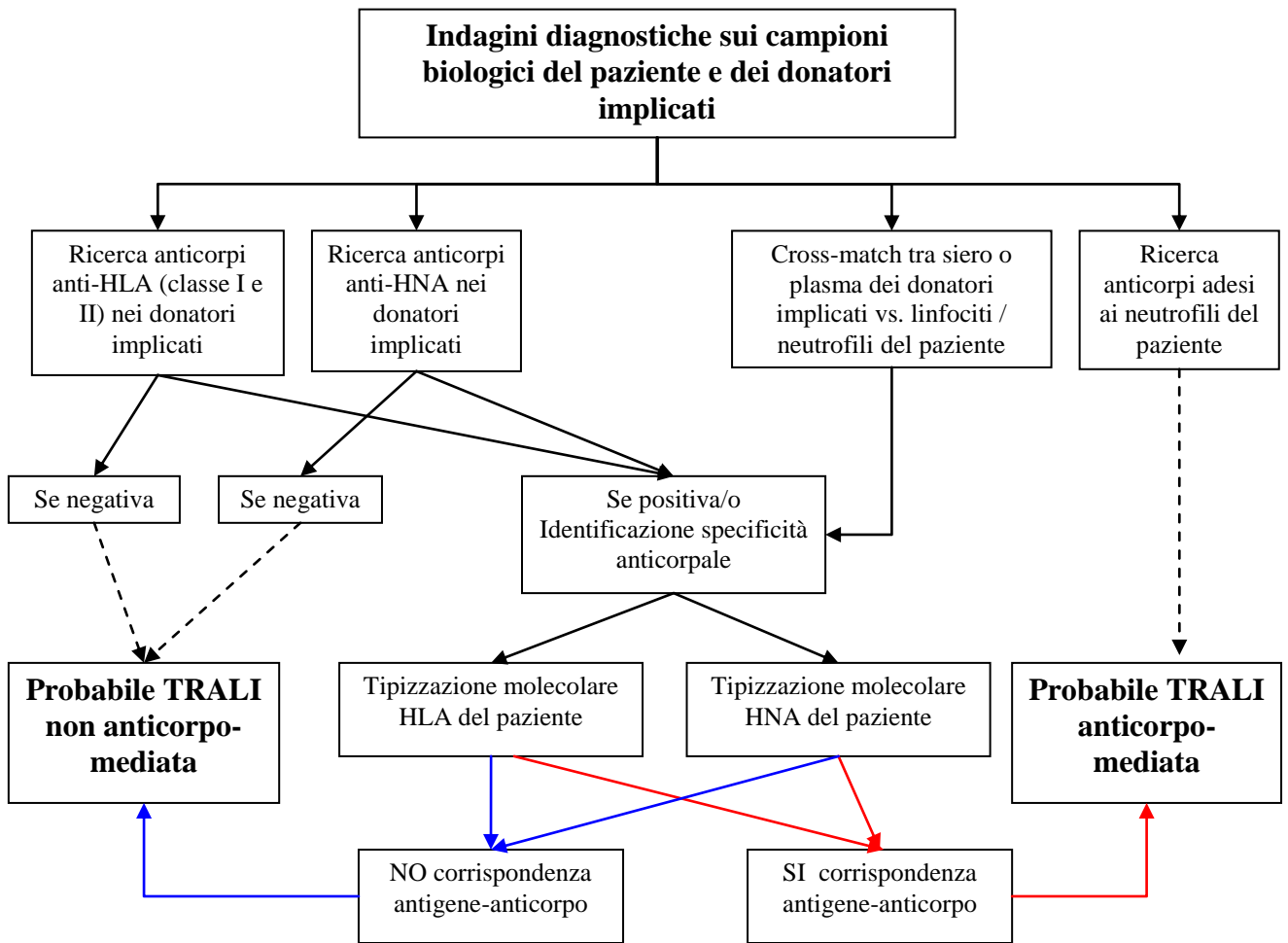
1. Clarke G. Severe respiratory reactions to random donor platelets: an incidence and nested case-control study (abstract). *Blood* 1994; 84(Suppl 1):465a.
2. Henderson RA, Pinder L. Acute transfusion reactions. *N Z Med J*. 1990; 103:509-11.
3. Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion*. 2003; 43:1053-9.
4. Wiersum-Osselton JC, Porcelijn L, Stein D van, Vlaar AP, Beckers EA, Schipperus MR. [Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in the Netherlands in 2002-2005]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008; 152:1784-8.
5. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2005; 128 (5 Suppl 2):598S-604S.
6. Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2003;17:252-62.
7. Urbaniak SJ. Transfusion related acute lung injury (TRALI). *Br J Hematol*. 2005;130:463-4. Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin*. 2005; 21:479-95.
8. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126:249-58.
9. Sazama R. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*, 1990; 30:583.
10. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, Navarrete C, Lucas G, Soni N, Morgan C, Choo L, Cohen H, Williamson LM; Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009; 49:440-52.
11. Vlaar AP, Wortel K, Binnekade JM, van Oers MHJ, Beckers E, Gajic O, Schultz MJ, and Juffermans NP. The practice of reporting transfusion-related acute lung injury: a national survey among clinical and preclinical disciplines. *Transfusion* 2010; 50:443-451.



12. Tynell E, Andersson TML, Norda R, Edgren G, Nyren O, Shanwell A and ReillyM. Should plasma from female donors be avoided? A population-based cohort study of plasma recipients in Sweden from 1990 through 2002. *Transfusion* 2010; 50: 1249-1256.
13. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Phipps RP, Masel D, Refaai MA, Kirkley SA, and Fialkow LB. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010; 50(12):2738-44.
14. Vlaar AP, Schultz MJ, Juffermans NP Transfusion-related acute lung injury:a change of perspective *Neth J Med.* 2009 Nov; 67:320-6
15. Wiersum-Osselton JC, Middelburg RA, Beckers EAM, AJWVan Tilborgh, Zijlker-Jansen PY, Brand A, Van Der Bom JG, Schipperus MR. Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion* 2010 Dec 6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02969.x. [Epub ahead of print]

Allegato 1.

### Esempio di algoritmo diagnostico



Allegato 2.

## Flusso informativo Segnalazione sospetta TRALI

