



ROL DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS LEUCOCITARIOS, PLAQUETARIOS Y DE GRANULOCITOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

Injuria pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI) y Enfermedad injerto vs huésped asociada a la transfusión (GVHD-TA)

Injuria Pulmonar Aguda Asociada a la Transfusión (TRALI)

La injuria pulmonar aguda asociada a la transfusión ocurre durante o dentro de las primeras 6 horas posteriores a la transfusión (Silliman et al., 2006). Se caracteriza por disnea, hipoxemia aguda, edema pulmonar no cardiogénico, hipotensión sostenida y fiebre dada por 1-2°C por encima de la temperatura pre-transfusión. Otros síntomas incluyen cianosis, taquicardia, y en ocasiones incluso hipertensión. La auscultación del tórax revela crépitos difusos y disminución del murmullo vesicular, mientras el examen radiográfico muestra infiltrados bilaterales (Silliman et al., 2006). En ciertos casos puede evidenciarse leucopenia aguda transitoria en el paciente y anticuerpos anti-leucocitarios (HLA I y II o granulocitos) en el plasma del producto sanguíneo transfundido.

Los criterios diagnósticos se basan en la identificación inicial de injuria pulmonar aguda (ALI), definido por la *North American European Consensus Conference* en 1994 e incluye (Pearl Toy, 2005):

1. Tiempo: Inicio agudo
2. Presión de oclusión de la arteria pulmonar <18mmHg o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda
3. Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales
4. Hipoxemia: $PaO_2/FIO_2 < 300$ mmHg independiente del nivel de presión espiratoria, o una saturación de oxígeno < 90% respirando aire ambiente

En adición, para TRALI:

1. Comienzo en las primeras 6 horas de la transfusión de hemocomponentes
2. No existencia de ALI previa a la transfusión
3. TRALI es posible aunque exista otro factor de riesgo de ALI.
4. La transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI.



El diagnóstico diferencial de un paciente que desarrolla bruscamente un cuadro de insuficiencia respiratoria tras una transfusión de hemocomponentes debe incluir sobrecarga hemodinámica (el paciente tiene una enfermedad cardíaca asociada, edema pulmonar cardiogénico), reacción anafiláctica (rash, urticaria, broncoespasmo), contaminación bacteriana y reacción hemolítica transfusional (hemólisis asociada a hipotensión). Además, se debe tener en cuenta aquellos factores de riesgo de ALI/SDRA (lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria del agudo), como shock séptico, síndrome de aspiración de contenido gástrico, contusión pulmonar, neumonía, sobredosis de fármacos, etc. (Boschkov, 2005).

La incidencia de la enfermedad se ha visto afectada por la falta de reconocimiento de los casos o la falta del reporte de los mismos, pues hay evidencia de que la enfermedad ha sido subdiagnosticada y sub-reportada (Chapman et al., 2009). Entre los años 2005 y 2007 la FDA reportó 177 casos de muertes relacionadas con la transfusión de las cuales 98 (55%) fueron atribuidas a TRALI, manteniéndose como la principal causa de muerte asociada a la transfusión. En el año 2006, 22 casos reportados (63%) fueron asociados a la transfusión de plasma fresco congelado, mientras que en el año 2007 solo se asoció un 35% de los casos al mismo componente. Adicionalmente se observó un incremento en el número de casos reportados de TRALI asociados a la transfusión de glóbulos rojos, con 5 casos reportados en el año 2006, a 12 casos reportados en el año 2007 (FDA, 2007).

En el año 2003 el sistema de hemovigilancia Británico –SHOT, reportó un total de 12 muertes por transfusión, de las cuales 7 fueron atribuidas a TRALI. Los principales componentes sanguíneos implicados fueron el plasma fresco congelado y plaquetas. Tras la implementación de medidas preventivas de TRALI, como el screening de anticuerpos anti-leucocitarios en mujeres multíparas, y la transfusión de plasma masculino principalmente, se ha evidenciado una significativa reducción en la morbilidad y mortalidad por TRALI (Fig. 1).

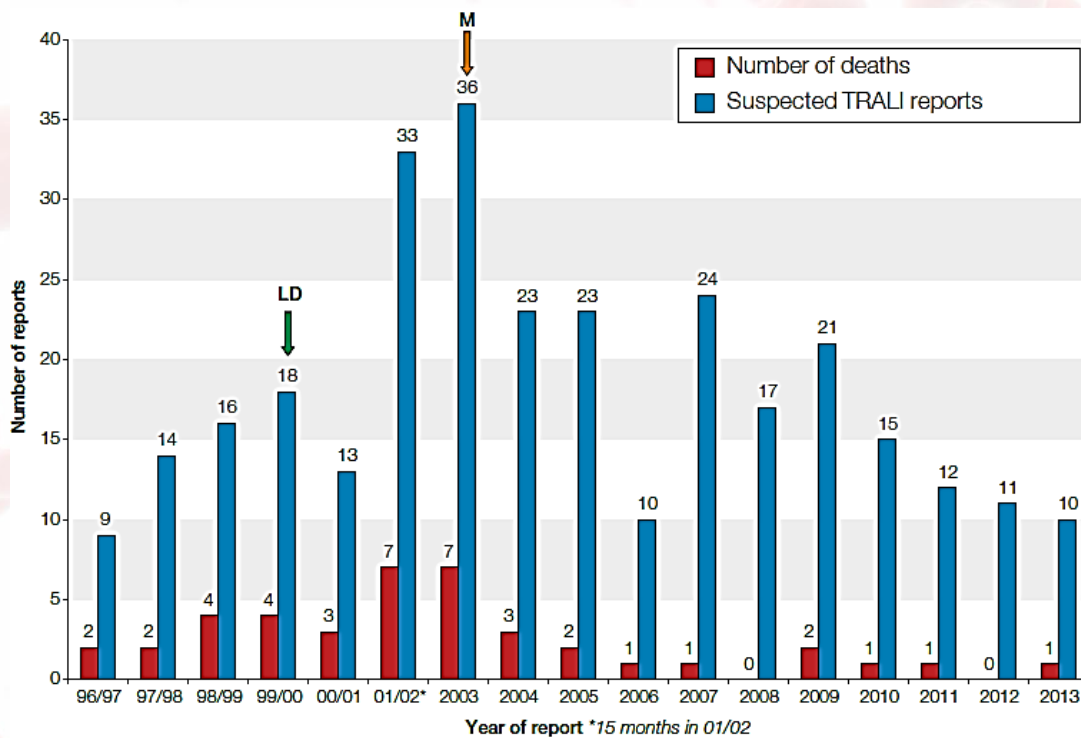


Figura 1. Número de casos sospechosos de TRALI y muertes al menos posiblemente relacionadas con TRALI por año de reporte. Tomado de: Bolton-Maggs et al. (2014)

Un reporte de 10 años del SHOT encontró que para el año 2003 el riesgo de TRALI según el componente sanguíneo transfundido fue 7 veces más alto para plasma fresco congelado y 8 veces más alto por plaquetas que por glóbulos rojos (Chapman et al., 2009). Del 70 al 75 % de los casos mortales de TRALI notificados a la Cruz Roja Americana para 2006 se asociaron con donantes mujeres quienes tienen anticuerpos anti-leucocitos (Eder et al., 2007).

La falta de registro que experimentan varios de los sistemas nacionales de sangre se debe a varias razones. Primero, criterios uniformes y universales que distingan entre TRALI y la lesión pulmonar aguda debida a otras causas no son aplicados o no siempre son fáciles de identificar. Segundo, algunos médicos atribuyen la lesión pulmonar a la transfusión masiva, en lugar de asociarla a una sola unidad transfundida. Tercero, el manejo y tratamiento para TRALI es en la actualidad el mismo que para otras lesiones pulmonares agudas, por ende los médicos que reconocen el síndrome no ven la razón para reportar el caso al banco de sangre. Finalmente, hacer un diagnóstico de TRALI es costoso para los servicios transfusionales (Kopko et al., 2002; Toy et al., 2007).



El TRALI constituye una forma de incompatibilidad entre productos sanguíneos del donante y el receptor, entre los cuales se encuentran anticuerpos anti-HLA y anticuerpos contra neutrófilos (Fadeyi et al., 2007). Además, el TRALI puede ser debido a componentes lipídicos liberados por los eritrocitos durante el almacenamiento del componente sanguíneo, los cuales activan a los neutrófilos ocasionando reacciones inflamatorias en el receptor

Hay dos hipótesis propuestas para explicar el mecanismo patogénico de TRALI. La primera hipótesis explica un proceso inmune mediado por anticuerpos, en el que principalmente la condición es debida a la transfusión de anticuerpos anti-HLA (clase I o clase II), o de anticuerpos anti-granulocito, presentes en el plasma del donante y que encuentran en el pacientes leucocitos que expresan antígenos afines. Algunos reportes no descartan que la presencia de anticuerpos anti-leucocito en el plasma del receptor contra antígenos del donante, sea en parte responsable de la reacción. De cualquier manera, la interacción antígeno-anticuerpo produce activación de los neutrófilos y secuestro pulmonar mediado por el complemento, lo cual conduce al daño pulmonar característico de TRALI (Curtis et al., 2006).

La segunda hipótesis es un modelo de dos eventos: el primero implica la condición clínica de base del paciente, que puede llevar a producir activación del endotelio pulmonar y secuestro de neutrófilos; el segundo evento, involucra la transfusión de sustancias modificadoras de la respuesta biológica como lo son lípidos y el ligando CD40. Los eventos predisponentes para el paciente incluyen la cirugía mayor reciente (primera 72 horas), proceso infeccioso activo (bacteriano o viral), transfusión masiva y la administración de citoquinas. La infección es la condición clínica más común que predispone al TRALI. Estas teorías han dado origen a clasificar la ruta causal del TRALI como inmune y no inmune (Swanson et al., 2006) (Ver fig. 2)

De los anticuerpos con especificidad conocida, aquellos dirigidos contra HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a, HNA-3a (5b) y HLA -A2 son los más frecuentes (Chapman et al., 2009). También se ha asociado a TRALI la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA clase II; debido a que estos no se expresan en los neutrófilos, se ha propuesto un posible mecanismo en el cual se ven involucrados los monocitos como mediadores del evento (Kopko et al., 2003). Se presume que la activación de los monocitos libera altos niveles de citoquinas como la IL-8, el factor de necrosis tumoral y el leucotrieno B4, que actúan como cebadores de la actividad de los neutrófilos, llevando finalmente a desencadenar TRALI (Kao GS, 2003)

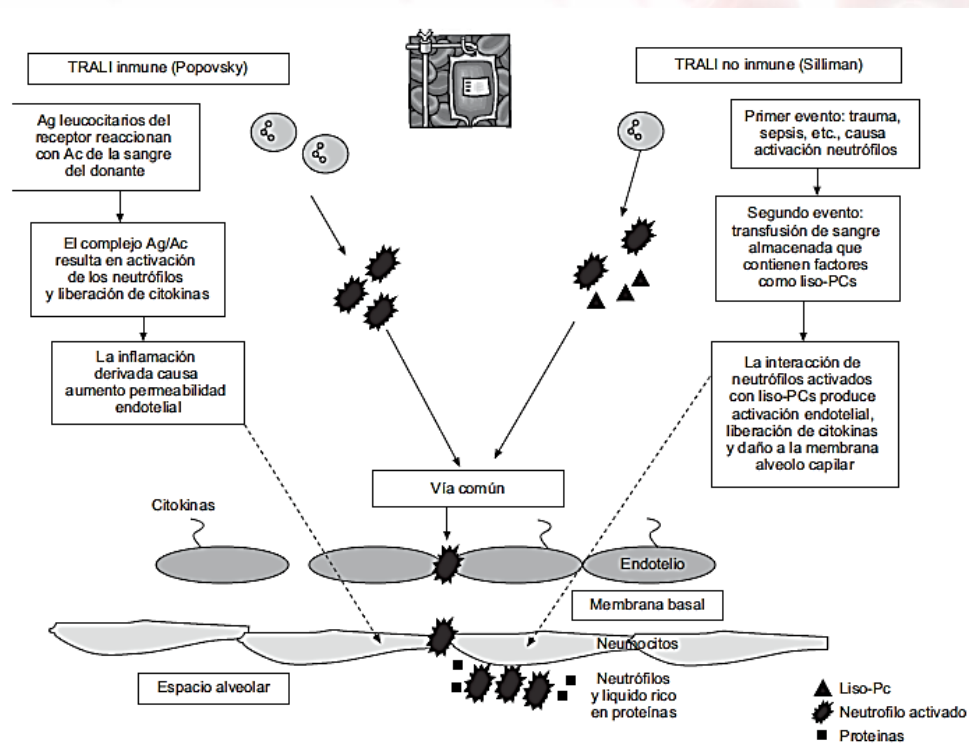


Figura 2. Esquema de la fisiopatología del modelo de lesión pulmonar aguda inmune y no inmune. Modificado de Swanson et al. (2006).

Tanto en la forma inmune como en la no inmune, el neutrófilo es la célula efectora. Se debe considerar el tránsito de los neutrófilos a través del lecho vascular pulmonar en condiciones fisiológicas, pues la red capilar pulmonar contiene una alta concentración de neutrófilos que circulan regularmente, y que son capaces de deformarse cuando no están activados para pasar los capilares, pues regularmente su tamaño es mayor al diámetro de microvasculatura. La circulación de los neutrófilos cebados por sustancias biológicamente activas y otros antígenos lleva a que se presente un secuestro de estos en la red capilar pulmonar, debido a la pérdida de la capacidad para deformarse. Al activarse, estas células liberan radicales de oxígeno y otros elementos que lesionan las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo cual ocasionará un aumento de la permeabilidad vascular permitiendo el paso de líquido al espacio intersticial y alveolar. Concomitantemente, ocurre un reclutamiento de neutrófilos por activación del endotelio pulmonar, cuyas células expresan moléculas de adhesión que le permitirán al neutrófilo hacer una migración transendotelial. Por ejemplo la molécula de adhesión ICAM2 de expresión en las células vasculares, es un ligando de la β_2 -integrina expresada en los neutrófilos (Bux, 2007).



Varios sistemas de sangre han introducido estrategias de mitigación de riesgo de TRALI. Por ejemplo, en Nueva Zelanda un donante se difiere cuando su suero contiene anticuerpos anti-HLA (Clase I y / o clase II) (Wendel, 2007), en contraste en España, el donante no se difiere cuando su suero sólo contiene anticuerpos HLA de clase I. El Blood Products Advisory Committee de la FDA consideró en primer lugar el diferimiento de los donantes implicados en una sola unidad de TRALI o en más de un caso de unidades múltiples. En segundo lugar, recomendó introducir procedimientos de selección para identificar a los donantes con antecedentes de factores sensibilizantes para desarrollar anticuerpos contra leucocitos, principalmente embarazo, transfusión o trasplante (Saidenberg et al., 2010). Los bancos de sangre de Cruz Roja Americana evitan la recolección de productos ricos en plasma de donantes con anticuerpos anti-HLA conocidos, al tiempo que practican leucorreducción a la mayoría de sus productos. Además han focalizado la producción de hemocomponentes con alto contenido de plasma, a partir de donantes masculinos.

Para TRALI inmunológico, la estrategia del uso de plasma exclusivo de donantes hombres o de mujeres donantes con prueba negativa para anticuerpos anti-HLA o anti-granulocitos, tiene efectos positivos en la reducción de los casos de mayor morbi-mortalidad. En contraste, la prevención del TRALI no inmune tiene muchos más desafíos (Bux, 2011).

Enfermedad Injerto vs Huésped Asociada a la Trasmisión (TR-GVHD /EIVH –AT)

La EIVH ha sido una complicación conocida del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (previamente conocido como trasplante de médula ósea) desde la década de 1960. Sin embargo, no fue hasta la década del 70 que se reconoció la EIVH asociada a la transfusión como una entidad distinta. Desde entonces, la EIVH-AT ha sido reportada en una variedad de grupos de pacientes y varios factores de riesgo han sido identificados.

Todos los hemocomponentes celulares contienen linfocitos viables. Estos frecuentemente permanecen detectables en la circulación de los receptores inmunocompetentes por varios días después de la transfusión, antes que el sistema inmune del receptor finalmente los remueva (Lee et al., 1995). Sin embargo, es un prerrequisito para la EIVH-AT que los linfocitos transfundidos injerten y proliferen para desarrollar sus efectos deletéreos en el receptor. En el TCPH la EIVH se considera un proceso consistente en 3 fases. En la primera, el daño tisular inducido por el régimen de condicionamiento lleva a la producción predominante de citoquinas inflamatorias. El segundo o fase aferente, se caracteriza por la presentación de antígenos del



huésped a los linfocitos del donante con la subsecuente activación, proliferación y eventual diferenciación de las células T a células que son citolíticas o que secretan citoquinas. En la tercera o eferente, las células efectoras del donante dañan los tejidos del receptor (Ferrara, 2006). El desarrollo de la EIVH-AT parece seguir un proceso similar.

Si los linfocitos del donante transfundidos no son reconocidos o eliminados, ellos pueden injertar y subsecuentemente proliferar para producir líneas de células T CD4+ y CD8+. (Vogelsang, 1990). La activación celular vía antígenos de HLA clase II del receptor causa la liberación de citoquinas, que a su vez pueden causar los síntomas de la EIVH-AT, adicionalmente a los efectos directos de las células T citotóxicas del donante. La producción de anticuerpos citotóxicos por las células B del donantes también ha sido observado (Nishimura, 1996).

El injerto de los linfocitos del donante en un receptor podría ocurrir si el donante es homocigoto para un haplotipo de HLA clase I del receptor, lo cual permite que los linfocitos transfundidos escapen del reconocimiento inmunológico. Este mecanismo es frecuentemente responsable de la ocurrencia de EIVH-AT luego de transfusiones directas de familiares a pacientes inmunocompetentes (Ohto & Anderson, 1996) y contribuye a la alta incidencia de EIVH-AT en algunas poblaciones con diversidad HLA restringida, tales como los japoneses.

El injerto de linfocitos del donante en un receptor también podría ocurrir si el reconocimiento y/o la eliminación de los linfocitos del donante es inadecuada debida a la presencia de un sistema inmune comprometido en el receptor. Se desconoce, sin embargo, en qué vía y en qué extensión el sistema inmune del receptor tiene que ser afectado para poner al paciente en riesgo de desarrollar EIVH-AT. De tal forma, pacientes con diferentes enfermedades han sido reconocidos como “en riesgo” para el desarrollo de EIVH-AT (Schroeder, 2002):

Significativamente de alto riesgo: Todos los pacientes que presenten síndrome congénito de inmunodeficiencia, pacientes post-trasplante de médula ósea, trasfusiones de familiares, trasfusiones intrauterinas, trasfusiones de plaquetas HLA compatibles.

- Riesgo intermedio: Pacientes con leucemia, pacientes con algunos linfomas, pacientes con nacimiento prematuro y los que se percibe haya un riesgo que no se haya reportado como son los pacientes con SIDA.

El diagnóstico de EIVH-AT requiere la presencia de características clínicas así como la confirmación del injerto de linfocitos del donante. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre,



rash, diarrea y hepatitis. Estos síntomas son similares a aquellos observados en pacientes con EIVH después de TCPH, pero son diferentes con respecto al tiempo de aparición, el curso de la enfermedad y la presencia de pancitopenia. En la EIVH-AT, la aparición es usualmente es más temprano con la fiebre siendo el síntoma representativo en la mayoría de los casos. En promedio, los adultos presentan fiebre al día 10 post-transfusión, seguido de rash, diarrea, y disfunción hepática. Más tarde, desarrollas pancitopenia. El curso de la enfermedad es más progresivo que a EIVH del TCPH, frecuentemente resultando en la muestra del paciente dentro de las 3 semanas después de la transfusión. La aparición es de alguna forma retardada en los neonatos, pero el curso similar al del adulto. Las características histológicas de la piel incluyen vacuolización celular en células basales epidérmicas, infiltrado mononuclear, degeneración de la lámina basal, ulceración entre otros. (Anderson, 1990)

No hay tratamiento efectivo de la EIVH-AT. Intentos para tratarla han incluido el uso de corticoides, ciclosporina, metrotexate y el mismo TCPH. Hay también reportes de resolución espontánea, sin embargo la mortalidad general es mayor al 90%. En el momento, la prevención permanece como la mejor estrategia para manejar esta terrible enfermedad. Para una prevención exitosa, se requiere identificar a todos los pacientes en riesgo. Una vez identificados, se les debe proveer únicamente componentes sanguíneos gamma irradiados.

Bibliografía

Anderson KC, Weinstein HJ: Transfusion-associated graft-versus-host disease. N Engl J Med 323:315-321, 1990

Bolton-Maggs PHB (Ed), Poles D, Watt A and Thomas D on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2013 Annual SHOT Report (2014)

Boshkov LK. (2005). Transfusion related acute lung injury and the ICU. Crit Care Clin, 21, 479-495.

Bux J. (2007). The pathogenesis of transfusion related acute lung injury (TRALI). Br J Haematol, 788-799.

Bux, J. Antibody mediated (immune) transfusion related acute lung injury. Vox Sang. 2011 Jan;100(1):122-8



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 Mar;49(3):440-52.

Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5 Suppl):S118-23

Eder AF, Herron R, Strupp A, Dy B, Notari EP, Chambers LA, Dodd RY, Benjamin RJ. (2007). Transfusion related lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion*. 2007 Apr;47(4):599-607.

Fadeyi EA, De Los Angeles Muniz M, Wayne AS, Klein HG, Leitman SF, Stroncek DF. The transfusion of neutrophil specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. *Transfusion*. 2007 Mar;47(3):545-50

FDA. (2007). *Fatalities reported to the FDA following blood collection and transfusion. Annual summary for fiscal years 2005 and 2007.* Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm118316.htm>

Ferrara JL, Reddy P: Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 43:3-10, 2006

Kao GS, W. I. (2003). Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI. *Transfusion*, 43, 185-191.

Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion related acute lung injury: report of a clinical look back investigation. *JAMA*. 2002 Apr 17;287(15):1968-71.

Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*. 2003 Feb;43(2):177-84.

Lee TH, Donegan E, Slichter S, et al: Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. *Blood* 85:1207-1214, 1995



Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, et al: Evidence of involvement of cytotoxic antibodies directed against patients's HLA class II produced by transfused donor-derived B cells in post-transfusion graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 92: 1011-1013, 1996

Ohto H, Anderson KC: Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev* 10:31-43, 1996

Saidenberg E, Petraszko T, Semple E, Branch DR. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A Canadian blood services research and development symposium. *Transfus Med Rev.* 2010 Oct;24(4):305-24

Schroeder ML: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 117:275-287, 2002

Silliman CC, A. D. (2006). Transfusion related acute lung injury. *Blood*, 105, 2266-2273.

Soni, N. (2009). Transfusion related lung injury. TRALI. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 20, 93-97.

Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion related acute lung injury (TRALI): Current Clinical and Pathophysiologic considerations. *Lung*. 2006 May-Jun;184(3):177-85.

Toy P, G. O. (2004). Transfusion related acute lung injury. *Anesth Analg*, 99, 1623-1624.

Toy P, L. C. (2007). TRALI. Definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 21, 183-193.

Vogelsang GB: Transfusion-associated graft-versus-host disease in nonimmunocompromised hosts. *Transfusion* 30: 101-103, 1990

Wendel S, Biagini S, Trigo F, Fontão-Wendel R, Taaning E., et al. Measures to prevent TRALI. *Vox Sang.* 2007 Apr;92(3):258-77.