

Akutna dihalna stiska po transfuziji

Acute respiratory distress after transfusion

Michael Jožef Gradišek, Primož Gradišek, Boriana Kremžar

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Center za intenzivno terapijo

Korespondenca/ Correspondence:

Michael Jožef Gradišek, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Center za intenzivno terapijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
Tel.: 01 522 33 12
email: mjgradisek@volja.net

Ključne besede:

transfuzijska reakcija, akutna pljučna okvara, pljučni edem, TRALI

Key words:

transfusion reaction, acute lung injury, pulmonary oedema, TRALI

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-331–8

Izvleček

Izhodišča: Akutna dihalna stiska po transfuziji je pogosto spregledan, a težak zaplet transfuzije. Ker imajo kritično bolni in poškodovani že zaradi osnovne bolezni prizadeto pljučno funkcijo, je odkrivanje pljučnih zapletov zaradi transfuzije, ki jo pogosto potrebujejo, težavno. To je velik izziv za intenziviste, hematologe in specialiste transfuzijske medicine.

Zaključki: Najpomembnejša klinična sindroma, pri katerih so pljuča neposredno prizadeta, sta s transfuzijo povezana akutna dihalna stiska (TRALI) in s transfuzijo povzročena volumska preobremenitev (TACO). Sekundarne pljučne transfuzijske reakcije, kot so alergična in hemolitična transfuzijska reakcija ter transfuzija kontaminiranih krvnih pripravkov, so redkejše. Transfuzija krvnih pripravkov je neodvisen dejavnik tveganja za akutno pljučno okvaro. Ali je transfuzija znamenje težavnosti osnovne bolezni ali pa celo vzrok povečane obolevnosti in umrljivosti kritično bolnih in poškodovanih, zaenkrat še ni znano.

Abstract

Background: Acute respiratory distress after transfusion is an underreported, but potentially serious complication. Concomitant pre-existing lung injury and frequent transfusions in critically ill and injured patients make identification of transfusion-related pulmonary reactions difficult. Special attention by critical care specialists, haematologists and transfusion medicine experts is therefore warranted.

Conclusions: Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) are clinical syndromes with predominant pulmonary injury and respiratory distress. Anaphylactic reaction, hemolytic transfusion reaction and transfusion of contaminated blood products also impair lung function but are less frequent. Transfusion in critically ill and injured patient is an independent risk factor for acute lung injury. It remains to be determined whether transfusion is the cause of increased mortality or only an indicator of disease severity.

Uvod

Z napredkom transfuzijske medicine, boljšim razumevanjem patofiziologije nastanka zapletov ter njihovim preprečevanjem je postala dihalna stiska po transfuziji

najpomembnejši zaplet, povezan s transfuzijo. Zlasti pri kritično bolnih je akutna dihalna stiska pogosto spregledan zaplet transfuzije. Vzroki za nastanek akutne dihalne stiske po transfuziji so različni in jih lahko

Prispelo: 17. apr. 2012,
Sprejeto: 27. apr. 2012

delimo v skupino zapletov, pri katerih so pljuča primarno prizadeti organ, kot so s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl.* transfusion related acute lung injury–TRALI), s transfuzijo povzročena volumska preobremenitev (*angl.* transfusion associated circulatory overload–TACO) in blažja oblika dispneje po transfuziji (*angl.* transfusion associated dispnea–TAD). Mnogo redkeje je akutna dihalna stiska spremlja-joč pojav drugih transfuzijskih reakcij, kot so alergična oziroma anafilaktična reakcija, hemolitična transfuzijska reakcija in transfuzija z bakterijami kontaminiranih krvnih pripravkov.¹

S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč

Opredelitev

Diagnozo akutne okvare pljuč povezane s transfuzijo postavimo na osnovi klinične slike, ki je zelo podobna tisti pri akutni pljučni okvari (*angl.* acute lung injury–ALI) in sindromu akutne dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome–ARDS) zaradi drugih vzrokov (Tabela 1).^{2–4} Zato ni čudno, da so merila za postavitev diagnoze ALI in ARDS pomemben del meril za posta-

vitev diagnoze TRALI. Da lahko postavimo diagnozo slednje, morata biti izpolnjena še dva pogoja, in sicer začetek dihalne stiske znotraj šestih ur po transfuziji ter odsotnost ostalih dejavnikov tveganja za nastanek ALI. Kolikor je pri bolniku prisoten še kakšen dejavnik, ki lahko povzroči ALI (Tabela 2), govorimo o možnem TRALI. V primeru, da ima bolnik prisotno ALI pred transfuzijo krvnih pripravkov, diagnoze TRALI ne moremo postaviti.^{3,5}

Pogostost TRALI ni jasna, zelo verjetno je močno podcenjena. V literaturi lahko zasledimo podatke o pogostosti od 0,02 % do 1,12 % na število transfundiranih krvnih pripravkov ter od 0,08 % do 8 % bolnikov, ki so prejeli transfuzijo.^{4–7} Podatkov za Slovenijo ni, leta 2008 je bil prvič opisan primer TRALI po transfuziji koncentriranih eritrocitov.⁸ Najpogosteje je TRALI povezana s transfuzijo sveže zmrznjene plazme in trombocitov.^{5,6} Glede na opravljene raziskave so najbolj ogroženi kritično bolni, ki imajo prisotne še druge dejavnike tveganja za ALI, pri katerih naj bi znašala pogostost celo do 8 %, ter kirurški bolniki po srčnožilnih operacijah, bolniki z malignimi hematološkimi boleznimi ter končno jetrno odpovedjo.^{5,9}

Tabela 1: Priporočena merila za TRALI in možen TRALI, sprejeta leta 2004 na mednarodni konferenci o TRALI.²

| | Merila |
|-------------|--|
| TRALI | a) ALI - akuten začetek, - hipoksemija*, - obojestranske zgostitve na rentgenogramu prsnih organov, - odsotnost kliničnih znakov srčnega popuščanja ali PAZT < 18 mmHg. |
| | b) Odsotnost ALI pred transfuzijo. |
| | c) Začetek dihalne stiske med oziroma do 6 h po transfuziji. |
| | č) Odsotnost drugih dejavnikov tveganja za ALI (Tabela 2). |
| Možen TRALI | a) ALI, b) Odsotnost ALI pred transfuzijo, c) Začetek dihalne stiske med oziroma do 6 h po transfuziji, č) Sočasna prisotnost drugega dejavnika tveganja za ALI (Tabela 2). |

ALI – akutna pljučna okvara,

TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč,

PAZT – pljučni arterijski zagoditveni tlak.

*Hipoksemija je opredeljena kot Carrico index (razmerje med delnim tlakom kisika v arterijski krvi in deležem kisika v vdihani plinski mešanici) ≤ 300 mmHg

Mehanizem nastanka

Čeprav smo v zadnjih letih zelo napredovali pri razumevanju nastanka TRALI, nam natančen mehanizem ni povsem znan. Najverjetneje je v njen nastanek vpletenih več mehanizmov.^{4,9} TRALI je lahko posledica transfuzije katerega koli krvnega pripravka, ki vsebuje krvne celice ali večje količine krvne plazme. Opisani so primeri TRALI po transfuziji koncentriranih eritrocitov, sveže zmrznjene plazme, trombocitne plazme ter tudi po dajanju humanega imunoglobulina, krioprecipitata, alogenih krvotvornih matičnih celic in transfuziji granulocitov.^{5,6} V literaturi je opisan tudi primer TRALI po transfuziji avtologne krvi.^{4,9}

Dolgo časa je prevladovalo prepričanje, da povzročajo TRALI protitelesa v transfundiranih krvnih pripravkih, ki so usmerjena proti človeškim levkocitnim (*angl.* human leucocyte antigen–HLA) in nevtrofilnim antigenom (*angl.* human neutrophil antigen – HNA, npr. HNA-3a) prejemnika. Slednja naj bi po vezavi na ustreznega antigena na površini nevtrofilnih granulocitov ali drugih celic v telesu (monociti, endotelne celice) povzročila njihovo aktiviranje, kar sproži okvaro pljučnega žilja. Največjo pogostost prisotnosti protilevkocitnih protiteles so ugotovili v krvi mnogorodnic, pri katerih se pogostost povečuje s številom nosečnosti, in prejemnikov transfuzij.⁶ Ker omenjenih protiteles pri TRALI pogosto ne uspemo dokazati in se TRALI kljub njihovi prisotnosti v transfundiranih krvnih pripravkih pogosto ne razvije, so v nastanek TRALI najverjetneje vpleteni še drugi mehanizmi. Kako mehanizmi, ki jih niso sprožila protitelesa, privedejo do TRALI, razloži teorija dveh dogodkov. Prvi

dogodek naj bi bilo bolezensko stanje pri bolniku (okužba, operacija, poškodba), ki povzroči spremembe nevtrofilnih granulocitov oziroma endotelnih celic pljučnih žil, in na ta način poveča dovzetnost pljučnega žilja za okvaro, povzročeno s transfuzijo krvnih pripravkov.⁹ V primeru transfuzije, ki je drugi dogodek, protilevkocitna in protinevtrofilna protitelesa ter druge biološko aktivne snovi (bioaktivni lipidi, vezalec-CD40)⁹ dokončno aktivirajo že delno vzbujene nevtrofilne granulocite, kar privede do okvare pljučnega žilja in prepustnostnega pljučnega edema. Ker se TRALI lahko pojavi tudi pri sicer zdravih ljudeh, se predpostavlja, da je za nastanek TRALI potreben bodisi en močan ali več manjših škodljivih dogodkov, ki zadostno aktivirajo nevtrofilne granulocite. Tako je za nastanek TRALI pri sicer zdravih ljudeh potreben močan, s protitelesi (npr. anti HNA-3a) sprožen odgovor nevtrofilnih granulocitov.^{9,10} Pri kritično bolnih, ki že imajo vzbujene nevtrofilne granulocite zaradi osnovne bolezni, pa je za njihovo popolno aktivacijo potreben manjši dražljaj, povzročen s transfuzijo.¹⁰

Klinična slika in potek

Za TRALI je značilen nenaden začetek dihalne stiske, ponavadi že med ali v prvih dveh urah po transfuziji.^{2,4} Poleg simptomov in znakov dihalne stiske, kot so dispneja, tahipneja in cianoza, je pri TRALI pogosta vročina. Bolniki so večinoma obtočilno stabilni, redka pa je hipotenzija. Pri intubiranih bolnikih se TRALI kaže s padcem zasičenosti arterijske krvi s kisikom in občasno s pojavom krvavkastega penastega izločka po endotrahealnem tubusu. V laboratorijskih

Tabela 2: Najpogostejši dejavniki tveganja za akutno pljučno okvaro (ALI).

| Neposredni dejavniki | Posredni dejavniki |
|--|--------------------------|
| aspiriranje | politravma |
| utopitev | huda sepsa |
| inhalacija dima | šok |
| obtolčenina pljuč | kritična opekline |
| pljučnica (bakterije, virusi, glive, paraziti) | akutni pankreatitis |
| | zunajtelesni krvni obtok |

Slika 1: Rentgenogram pljuč bolnika s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS).



izvidih je pogosto prisotna prehodna levkopenija. Na rentgenski sliki prsnih organov so prisotne obojestranske nehomogene zgostitve v pljučih (Slika 1). Čeprav opredeljuje TRALI pomembna hipoksemija (indeks Carrico – razmerje med delnim tlakom kisika v arterijski krvi in deležem kisika v vdihani plinski mešanici pod 300 mmHg), pa je s transfuzijo povzročena okvara pljuč najverjetneje pljučna okvara različnih stopenj vse do najhujših oblik ARDS s hudo hipoksemijo. Tudi pri zelo težavnem poteku je napoved izida TRALI boljša kot pri ALI zaradi drugih vzrokov. Smrtnost bolnikov z ALI in ARDS znaša od 40 do 60 %, smrtnost bolnikov s TRALI pa od 5 do 10 %.^{1,3,6} Hkrati je tudi klinični potek pri TRALI krajši, saj nastopi klinično izboljšanje pri večini bolnikov v 48 do 96 urah. Čeprav je podatkov o dolgotrajnih posledicah TRALI na pljučno funkcijo malo, je verjetno, da TRALI ne pušča pomembnejših dolgotrajnih okvar pljučnega tkiva in pljučne funkcije.^{1,10}

Zdravljenje

Zdravljenja TRALI je podporno. Hipoksemijo zdravimo z dodatkom kisika v vdihano plinsko zmes. Kar 70 do 90 % bolnikov potrebuje mehansko predihavanje, ki naj ustreza merilom zaščitnega mehanskega predihavanja pljuč. Zdravljenje z diuretiki in tudi kortikosteroidi v primeru TRALI ni potrebno.³ Vzročnega zdravljenja TRALI ne poznamo, tako da je nadaljnje ukrepanje usmerjeno predvsem v preprečevanje ponovnih neželenih zapletov po transfuziji. Pri sumu na TRALI je smiselno opraviti serološke preiskave za ugotovitev prisotnosti protilevkocitnih oziroma protinevtrofilnih protiteles v dajalčevi krvi. Če ta protitelesa dokažemo in hkrati ugotovimo ustrezen antigen na levkocitih prejemnika, je priporočljivo vpletenega dajalca odkloniti za nadaljnje darovanje krvi.² Na drugi strani obstajajo primeri, ko omenjenih protiteles ne uspemo dokazati. V teh primerih je smiselno zmanjšati količino transfuzij, kolikor je to potrebno, uporabljati čim bolj sveže krvne pripravke.¹⁰ Drugi ukrepi, s katerimi

Slika 2: Rentgenogram pljuč bolnika z volumsko preobremenitvijo.



lahko preprečujemo pojavljanje TRALI in zadevajo oskrbo s krvnimi pripravki, so:

- priprava sveže zmrznjene plazme le iz krvi darovalcev moškega spola;
- ugotavljanje prisotnosti protilevkocitnih protiteles pri mnogorodnicah;
- uporaba krvnih pripravkov z odstranjenimi levkociti;
- uporaba svežih krvnih pripravkov pri posebej ogroženih bolnikih;
- uporaba spranih krvnih celičnih pripravkov pri ogroženih bolnikih.

S transfuzijo povzročena volumska preobremenitev

Včasih je posebej težavno ločevati med TRALI in s transfuzijo povzročeno volumsko preobremenitvijo, saj so klinična slika in radiološke spremembe zelo podobne. Po nekaterih podatkih je pri kritično bolnih TACO trikrat pogostejša od TRALI in velikokrat neprepoznana, še posebno pri masivni transfuziji.⁵

TACO je pogostejša pri otrocih, mlajših od treh let, ter pri starejših bolnikih, ki ima-

jo spremljajoča srčne in ledvične bolezni.⁵ Neredko so bolniki, pri katerih se razvije TACO, že pred transfuzijo preobremenjeni s tekočino, vendar brez kliničnih simptomov in znakov, ki bi merili na dihalno stisko. Včasih je težko ugotoviti, ali je TACO dejansko posledica čezmerne transfuzije ali pa so bolnikove težave z dihanjem posledica hkratnega poslabšanja srčne funkcije oziroma že dotedanje preobremenitve s tekočinami. Predvsem slednje je razumljivo, če upoštevamo dejstvo, da se TACO pogosto razvije že po transfuziji ene do dveh enot koncentriranih eritrocitov.¹

Običajno se dihalna stiska pri TACO pojavi v prvih dveh urah po transfuziji, neredko pa bolniki navajajo tudi tiščanje v prsih in glavobol. Pogost je suh kašelj ter tahikardija in hipertenzija. Diagnoza TACO je verjetnejša, če so pri bolniku prisotni še drugi klinični znaki volumske preobremenitve (polne vratne vene oziroma visok centralni venski tlak, periferni edemi). Spremembe na rentgenski sliki prsnih organov, kot so povečana srčna senca, prerazporeditev pljučnega krvnega obtoka in metuljčasti pljučni edem,

govorijo v prid volumski preobremenitvi, čeprav tudi slednje ne omogočajo zanesljive postavitve diagnoze (Slika 2). Dodatni preiskavi, kot sta ultrazvok srca in merjenje zagozditvenega tlaka v pljučnih arterijah, ne omogočata zanesljivo ločevati med TRALI in TACO. Čeprav je nizek pljučni zagozditveni tlak eno od meril za postavitev diagnoze TRALI, pa visoka vrednost tlaka nikakor ne more izključiti TRALI kot možnega vzroka dihalne stiske. Nekatere raziskave navajajo, da lahko vrednotenje laboratorijskega kazalca volumske obremenitve srca, kot sta možganski natriuretični peptid (*angl.* bra-

in natriuretic peptid, BNP) oziroma njegov propeptid (*angl.* N-terminal-pro-brain natriuretic peptid, NT-pro-BNP), potrdi morebitno volumsko preobremenitev. V doslej opravljenih raziskavah se povišane vrednosti NT-pro-BNP niso izkazale kot zanesljiva metoda za razlikovanje med TRALI in TACO, saj se vrednosti NT-pro-BNP med obema stanjema niso pomembno razlikovale.^{10,11} Hitro izboljšanje dihalne stiske po dajanju diuretikov pa govori v prid TACO.⁵

Zdravljenje TACO je podporno. Glede na stopnjo hipoksemije dodajamo kisik v vdihano plinsko mešanico. Redko sta po-

Tabela 3: Primerjava kliničnih znakov in izvidov laboratorijskih ter drugih preiskav pri TRALI in TACO.¹

| | TRALI | TACO |
|---------------------------------|---|---|
| Klinični znaki | | |
| Telesna temperatura | pogosta vročina | nespremenjena |
| Krvni tlak | nespremenjen ali znižan | hipertenzija ali porast sistoličnega krvnega tlaka po transfuziji (> 30 mmHg) |
| Pulz | nespremenjen | tahikardija |
| Vratne vene | nespremenjene | polne |
| Avskultatorni izvid nad pljuči | poki | poki |
| Tekočinska bilanca | ničelna | pozitivna |
| Odziv na diuretično zdravljenje | blago izboljšanje, včasih poslabšanje | pomembno izboljšanje |
| Laboratorijske preiskave | | |
| Levkociti | prehodna levkopenija | nespremenjeni |
| Vrednost NT-pro-BNP | nizka ali blago povišana | močno povišana |
| Druge preiskave | | |
| Rentgenogram prsnih organov | obojestranska nehomogena zasenčenja v pljučih | obojestranska zasenčenja v pljučih, ki imajo izgled metuljčastega edema, povečana srčna senca |
| Ultrazvok srca | normalen ali zmanjšan iztisni delež srca | zmanjšan iztisni delež srca, distolična disfunkcija srca |
| Pljučni zagozditveni krvni tlak | pod 18 mmHg | nad 18 mmHg |
| Centralni venski tlak | normalen oziroma nespremenjen | povišan |
| Edemska tekočina v pljučih | eksudat* | transudat* |

TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč,

TACO – s transfuzijo povzročena volumska preobremenitev,

NT-pro-BNP – propeptid možganskega natriuretičnega peptida

* Transudat je razmerje med vsebnostjo proteinov v alveolni tekočini in plazmi, manjše od 0,65; eksudat je razmerje med vsebnostjo proteinov v alveolni tekočini in plazmi, večje od 0,65.

trebni intubacija in nadzorovano mehansko predihavanje. TACO ni povsem nepomemben zaplet transfuzije, saj je pogostejši pri bolnikih s spremljajočimi kroničnimi boleznimi in povezan z daljšo hospitalizacijo, intenzivnejšim zdravljenjem in tudi povečano smrtnostjo. Smrtnost TACO naj bi znašala od 3–20 %.¹

S transfuzijo povezana dispneja

Občasno je transfuzija povezana z nastankom blažje oblike dihalne stiske, ki je ne moremo opredeliti kot TRALI in ne označiti kot TACO. Za te oblike motenj dihanja se je v transfuzijski medicini uveljavil izraz s transfuzijo povezane disneje (TAD), ki zajema blažje oblike dihalne stiske.¹

Akutna dihalna stiska pri drugih transfuzijskih reakcijah

Dihalna stiska po transfuziji krvnih pripravkov lahko zrcali tudi drugih reakcij povezanih s transfuzijo kot so alergična oziroma anafilaktična transfuzijska reakcija, hemolitična reakcija zaradi transfuzije nekompatibilne krvi ter transfuzija z bakterijami kontaminiranih krvnih pripravkov. V tem primeru govorimo o sekundarnih pljučnih transfuzijskih reakcijah, pri katerih so pogosto prisotni še drugi klinični znaki, ki pomagajo pri postavitvi ustrezne diagnoze.

Pri anafilaktični transfuzijski reakciji so pogosto prisotni eritem kože s koprivnico, dihalna stiska z bronhospazmom in piskanjem nad pljuči ter huda hipotenzija. Ker je dihalna stiska posledica edema velikih in malih dihalnih poti ter bronhospazma, je rentgenska slika pljuč praviloma brez znakov pljučnega edema.

V primeru transfuzije z bakterijami kontaminiranih krvnih pripravkov so pogosti mrzlica z vročino, izrazita obtočilna nestabilnost ter akutna dihalna stiska.

Akutna hemolitična reakcija zaradi transfuzije nekompatibilne krvi se običajno kaže z mrzlico in vročino, hipotenzijo ter spremljajočo dihalno stisko. Zaradi hemoglobinurije je urin rjavkasto obarvan.

Zaključek

Ob vsem povedanem ne moremo mimo dejstva, da je transfuzija krvnih pripravkov dejavnik tveganja povečane obolevnosti in umrljivosti ter pojavljanja ALI pri kritično bolnih in poškodovancih.^{5,10} Številne raziskave potrjujejo povezavo med transfuzijo in slabim izidom zdravljenja. V skupini kritično bolnih, ki po transfuziji razvijejo TRALI, so v primerjavi s skupino, ki pljučne okvare ne razvije, z raziskavami ugotovili podaljšano zdravljenje v intenzivni enoti in povečano umrljivost.⁵ Kakšna je vloga transfuzije pri tej povezavi, ali je transfuzija znamenje težavnosti bolezni ali pa je celo vzrok povečane obolevnosti, so vprašanja, na katera do danes še nimamo odgovora.

Literatura

1. Bux J, Sachs UJ. Pulmonary Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother* 2008; 35: 337–45.
2. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774–89.
3. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg* 2009; 108: 770–6.
4. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 2009; 23: 245–55.
5. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009; 147: 431–43.
6. Gajic O, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 766–70.
7. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 886–91.
8. Galvani V, Maver S, Soldatović G, Kramar I. Prvi primer s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI) v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 323
9. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788–99.
10. Vlaar AP, Schultz MJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a change of perspective. *Neth J Med* 2009; 67: 320–6.
11. Li G, Daniels CE, Kojicic M, Krpata T, Wilson GA, Winters JL, 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.