

# Transfüzyon Sonrası Görülen Graft Versus Host Hastalığı

TRANSFUSION ASSOCIATED GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Uz.Dr.Esra BASKIN, Yard.Doç.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU,  
Yard.Doç.Dr.Hayri Bozkurt TOKSOY

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, SİVAS

## ÖZET

Primer ya da sekonder bir immün yetmezlik durumu olanlarda, çok küçük prematürelde intrauterin veya postnatal kan değişimi yapılan infantlarda kan ya da kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında graft versus-host hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Ancak bazen immün açıdan tamamen yeterli ve bilinen hiçbir predispozan faktör olmayanlarda da görülebilmektedir.

Transfüzyon sonrası gelişen graft-versus-host hastalığı çok ciddi seyirli olup, ölüm oranı yaklaşık % 100'dür. Bu nedenle hastalıktan korunma büyük önem taşımaktadır. Bu yazıda graft-versus-host hastalığının klinik ve immunopatolojik özellikleri tanımlanmış, transfüzyon sonrası hastalık gelişme riski olanlar belirtilmiş ve graft-versus-host hastalığından korunma ve tedavi yöntemleri üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon, graft-versus-host hastalığı

T Kiin Pediatri 1994, 3:85-88

Graft-versus-host hastalığı (GVHD) kemik iliği transplantasyonu sonrasında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Daha seyrek olarak solid organ transplantasyonu ya da kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında da gelişebilir (1-3).

Transfüzyondan sonra gelişen GVHD ilk kez 1965 yılında immün yetmezlikli bir hastada tanımlanmıştır (4). Daha sonraki yıllarda konjenital immün yetmezliklere ilaveten, eritroblastozis fetalisli in utero ya da exchange transfüzyon yapılan yenidoğanlarda, küçük prematürelde, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma, akut

Geliş Tarihi: 11.6.1993

Kabul Tarihi: 14.12.1993

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Esra BASKIN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatri ABD, SİVAS

## SUMMARY

Posttransfusion graft-versus-host disease can occur in children with primary or secondary immunodeficiency, in extremely premature infants, graft-versus-host disease can appear in immunocompetent children and in the absence of a known predisposing factor.

Posttransfusion graft-versus-host disease is usually severe and the death rate is almost 100%. Since attempts to treat transfusion associated graft-versus-host disease have not been successful, the primary emphasis has been on prevention. In this article clinical and immunopathologic features and risk factors for transfusion associated graft-versus-host disease are defined. Preventive and therapeutic methods are reviewed.

Key Words: Transfusion, Graft-versus-host disease

Anatolian J Pediatr 1994, 3:85-88

lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemili hastalarda ve immunosupresif tedavi alanlarda gösterilmiştir. Hematolojik kanser ya da lenfoproliferatif hastalığı olanların %0.1-1'i arasında transfüzyona bağlı GVHD geliştiği tahmin edilmektedir (5,6).

Hastalığın gerçek insidansı henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (5). Ayrıca transfüzyona bağlı GVHD gelişiminde predispozan rol oynayan faktörlerde tam olarak tanımlanamamaktadır. T hücre sayısı ve fonksiyonunda bozukluğun önemli olduğuna ilişkin kanıtlar vardır (1,7). Örneğin Hodgkin lenfomalı hastalarda T hücre fonksiyon bozukluğu vardır ve bunlarda GVHD gelişme riski yüksektir, ancak hücresel immünitesi defekti olan bazı hastalarda, örneğin AIDS'lilerde transfüzyon sonrası GVHD bildirilmemiştir (1). Ayrıca transfüzyona bağlı GVHD'nin immün açıdan tamamen yeterli kişilerde de görüldüğü rapor edilmektedir (8,9).

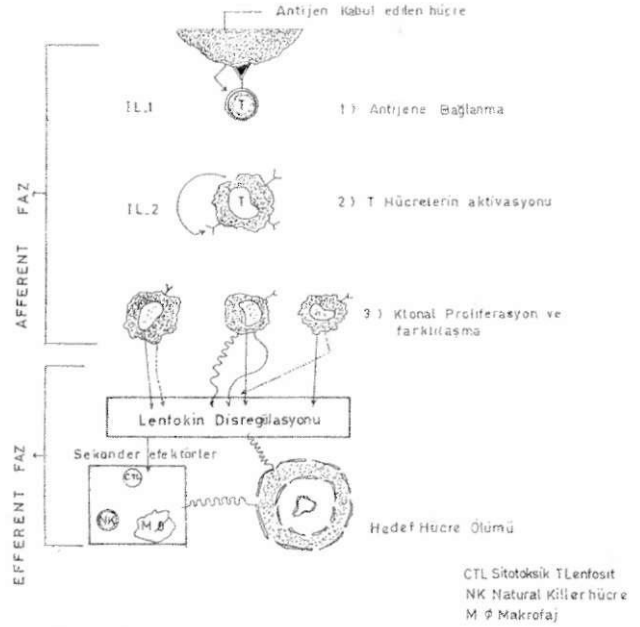
Patofizyoloji: Transfüzyona bağlı GVHD gelişmesi için;

- immünolojik yetenekli T lenfosit içeren bir transfüzyon,
- Graft hücrelerini reddetme gücü olmayan bir alıcı,
- Graft ve konakçı hücreleri arasında belli bir doku uyumsuzluğunun varlığı gereklidir (7).

GVHD'de immunopatolojik süreç iki fazdan oluşur. Birinci yani afferent fazda T hücre aktivasyonu olur. Bu fazda T hücreleri, antijen spesifik T hücre reseptörleri aracılığı ile antijenik yapıdaki peptidlerin, HLA molekülüne bağlanması ile oluşan peptid-HLA kompleksindeki (alloantijen) ya HLA molekülünü ya da bağlı peptidlerini yabancı olarak görür ve bunlara bağlanır. Alıcının antijen sunan bu hücreleri, T hücrelerini aktive eden bir sitokin salgılar (inter-lökin-1). Aktive olan T hücreleri interlökin-2 salgırlar, interlökin-2 ise bu sitokine ait reseptör taşıyan hücrelerde klonal proliferasyon ve farklılaşmaya neden olur. T hücrelerindeki proliferasyon konakta karaciğer, dalak ve lenf nodüllerinin büyümesine yol açar. Fonksiyonel farklılaşma ise birçok lenfokin ve sitolitiklerin salgılanmasına sebep olur. İkinci yani efferent fazda, multipl lenfokinlerin disregüle bir şekilde salınmaları hem hedef hücrede direk harabiyet oluştururken, hem de B hücre, T hücre, makrofaj ve supresor hücrelerde etki göstererek sekonder efektör denen sitotoksik T lenfosit, naturel killer gibi hücrelerin oluşmasına sebep olur. Bu hücreler de alıcının hedef dokularında destruksyona yol açar. Genellikle hedef dokular lenfoid, retikuloendoteiyal ve hematopoetik sistemdir (7,10) (Şekil 1).

İmmün açıdan yeterli bir kişide GVHD oluşumunda ise genetik faktörler önemlidir. HLA proteini yönünden heterozigot olan normal bir alıcıya, onun haplotiplerinden biri için homozigot olan bir donörden transfüzyon yapıldığında, donörün lenfositleri yabancı olarak kabul edilmeyecek ve böylece rejeksiyon gelişmeyecektir. Ancak daha sonra bu lenfositler alıcının diğer haplotiplerini antijen olarak tanıyacak ve alıcının HLA antijenlerine karşı reaksiyon oluşacaktır. Böylece immün yetmezlik olmasa bile kan ya da kan ürünlerinin direk transfüzyonu (özellikle homozigot çocuktan heterozigot anne ya da babaya transfüzyon) GVHD'nun ortaya çıkmasına sebep olacaktır (1,5,7,9,10). HLA homozigotluğu özellikle, birinci derece akrabalarda (anne-baba, çocuk ve kardeşler) çok yüksek olup israil, Japonya gibi kapalı toplumlarda da çok sıktır (9).

GVHD gelişiminde transfüzyon yapılan üründeki yaşayabilen lenfosit sayısı önemli bir faktördür. GVHD oluşumu için alıcının kilogramı başına en az  $1 \times 10^7$  lenfosit olması gerektiği bilinmektedir. Ancak bu sayı alıcı ve donör arasındaki antijen benzerliğinin derecesi ve



Şekil 1. GVHD'nin immunopatolojik süreci (10)

transfüzyon sayısına göre değişkenlik gösterebilir (1,5). Yenidoğan ya da küçük infantlarda  $10 \text{ ml/kg}$ 'lık tek bir transfüzyon bile GVHD gelişmesine sebep olabilmektedir (5). insanda tam kan, eritrosit süspansiyonu, yıkanmış eritrosit, havuzlanmış trombosit konsantreleri, afezis ile hazırlanmış trombositler ve granülosit süspansiyonları, yeterince yaşayan lenfosit içerdiği için GVHD'ye götürülebilir. Ancak dondurulmuş degliserolize eritrosit süspansiyonunda yeterli lenfosit sayısı olmasına rağmen GVHD geliştiği bildirilmemektedir. Aksine taze plazma  $1 \times 10^7/\text{kg}$ 'den daha az lenfosit içermesine rağmen GVHD'ye sebep olabilmektedir (1,5,11).

### Klinik Bulgular

Transfüzyona bağlı oluşan GVHD tipik olarak transfüzyondan sonraki **7-14** gün içinde ortaya çıkar. En sık tutulan organlar immün sistem, deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir (5,10). İlk ve en sık görülen bulgusu santral başlangıçlı olan makülopapüler döküntü ve ateştir. Döküntüler basmakla solar ve süratle ilerler, daha sonra ekstremitelere yayılır. Ciddi vakalarda jeneralize eritroderma olabilir ve büllöz vasıf alabilir. Diğer bulgular anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu ya da kanlı ishal, paralitik ileusdur. Karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte ya da enzim yükselmesi olmaksızın hiperbilirubinemi gelişir, ağır pansitopeni görülür. Hepatosplenomegali, koagülasyon testlerinde bozukluk, ciddi vakalarda hepatic yetmezlik ve ensefalopati gelişebilir. Kalpte ritim bozuklukları ve hastalığın en şiddetli döneminde pulmonar infiltrasyon görülebilir. Enfeksiyona aşırı duyarlılık söz konusudur (7,10).

Patognomonik bir bulgusu olmadığından bu sendromu genellikle ilaç erupsiyonu ve viral enfeksiyonlardan ayırmak çok güçtür. Transfüzyona bağlı GVHD genellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülen GVHD'den daha ciddidir. Kemik iliği transplantasyonundakinin aksine, kemik iliği aplazisine sekonder pansitopeni karakteristik bulgusudur (1,5). Ayrıca transfüzyon sonrası GVHD insidansı daha düşük olmasına rağmen ölüm oranı yaklaşık %100'dür. Bu yüksek mortalitenin sebebi, uygun kemoprofilaksinin olmayışı, pansitopeninin varlığı ve hastalığın daha geç tanınması olabilir (5,9,12).

Tanı: GVHD tanısı koyabilmek için, herşeyden önce bu hastalığın düşünülmesi gerekmektedir. Transfüzyondan sonra 5 ile 30. günde ortaya çıkan morbilliform rash, hepatik ya da gastrointestinal sistem bozukluğuna ait bulgular ve pansitopeni hastalığı akla getirebilir. Karyotip (donör karşı cinsten ise), HLA tiplenmesi ya da DNA analizi yapılabilir. Vakaların lenfosit kültürlerinde XX/XY chimerism saptanabilir. Özellikle cilt biopsisi tipik özelliktedir. Epidermiste nekrolizis, mikroskopik bül oluşumu vardır, eosinofilik stoplazmalı piknotik nükleuslu hücreler görülür. "Satellit lenfositler" ve "mumyalanmış hücreler" vardır (7,10,12).

### Korunma ve Tedavi

GVHD tedavisinde uygulanan yöntemler pek başarılı değildir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi daha büyük önem kazanmaktadır. Hastalığı önlemede en etkili metod transfüzyondan önce kan ürünlerine gama radyasyon ya da ultraviyole uygulanmasıdır. Ultraviyole uygulanması henüz deneysel aşamadır. Gama radyasyon ilk kez 1959'da farelerde, 2 yıl sonra da insanda uygulanmıştır (1,5,7). 1500-3000 rad dozunda ışınlama, bu hastalığın gelişimini önlemede oldukça etkili bulunmuştur (13,14). Ancak rutin olarak tüm kan ve kan ürünlerinin ışınlanması hem oldukça pahalıdır hem de ışınlama sırasında hiperpotasemi ve lenfosit dışı diğer hücrelerde minimal fonksiyon bozukluğu, özellikle eritrosit zarında bütünlük bozulması gibi birtakım yan etkiler görülebilmektedir (10). Ayrıca her merkezde yapılması mümkün olamamaktadır. Bu nedenle özellikle riskli hastaların belirlenmesi ve bu vakalarda transfüzyon öncesi ışınlama yapılması daha uygundur.

Risk altında olan hastalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Primer ya da sekonder immün yetmezliği olan, kemik iliği transplantasyonu yapılan tüm hastalara verilecek ürünler muhakkak radyasyona tabii tutulmalıdır.
2. Çok küçük prematürel ve yenidoğanın hemolitik hastalığı nedeniyle in utero transfüzyon ya da kan değişimi yapılan infantlar GVHD yönünden risk altındadır (5,15-17).

3. Anne-baba ya da diğer birinci derece akrabadan alınarak immün açıdan normal kişilere verilecek kanlar ışınlanmalıdır. Ayrıca Japon, İsrail gibi kapalı toplumlarda yapılan transfüzyonlarda da risk yüksektir (1,4,9,10,17).

GVHD oluşumunu önlemede gama radyasyon, ultraviyole ile ışınlama dışında in vitro olarak T hücrelerinin temizlenmesi diğer bir metoddur. Ancak kan ürünleri için uygulanması pratik olmadığı gibi her zaman başarılı sonuçlar da alınamamaktadır (1,10). Son zamanlarda profilaksi için kemik iliği transplantasyonunda intravenöz immünglobulin verilmesinin yararlı olabileceği bildirilmektedir (18).

Kesin tedavi olmamakla birlikte tedavi için anti-lenfosit ve antitimosit globulin denenmekte, ya da siklosporin A uygulanarak hastalığın şiddeti azaltılabilmektedir. Ancak en gelişmiş merkezlerde bile bu tedavilerin yararları çok düşük düzeyde kalmaktadır (7,10).

Sonuç olarak ülkemiz gibi her merkezde ışınlamanın yapılamadığı ve akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda transfüzyon için özellikle birinci derece akrabalarından alınan kan ve kan ürünlerinin kullanılmaması daha büyük önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion associated graft-versus-host disease. N Engl J Med 1990; 323:315-21.
2. Editorials. Transfusions and graft-versus-host disease. Lancet 1989; 1:529-30.
3. Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ, et al. Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient. N Engl J Med 1988; 318:689-91.
4. Hathaway WE, Grthens JH, Blackburn WR, Fujinitti V. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children: probable human runt disease. N Engl J Med 1965; 273:953-8.
5. Sanders MR, Graeber JE. Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. J Pediatr 1990; 117:159-63.
6. Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. Am J Med 1982; 72:952-62.
7. Tinaztepe K. Graft-versus-host (GVH) hastalığı. Yeni Tıp Dergisi 1985; 2:39-46.
8. Vogelsang GB. Transfusion-associated graft-versus-host disease in nonimmunocompromised hosts. Transfusion 1990; 30:101-3.
9. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, et al. The role of blood from HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. N Engl J Med 1989; 321:25-8.

10. Ferrera JLM, Deeg H. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-74.
11. leitman SF, Holland PJ. Irradiation of blood products. *Transfusion* 1985; 25:293-303.
12. Bru baker DB. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Hum Pathol* 1986; 17:1085-88.
13. Drobyski W, Thibodeau S, Truitt RL, et al. Third party mediated graft rejection and graft-versus-host disease after T-cell-depleted bone marrow transplantation, as demontstrated by hypervariable DNA probes and HLA-DR polymorphism. *Blood* 1989; 74:2285-94.
14. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292:832-43.
15. Parkman R, Mosier D, Umansky I, et al. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1974; 290:H359-63.
16. Lauer BA, Githens JH, Wayward AR, et al. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfison and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982; 70:43-7.
17. Gültekin A, Baskin E, Türkay S, Gökalp AS, Düzcan E. Yenidoğanda kan değişimi sonrası gelişen graft-versus-host reaksiyonu vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1993; 36:37-40.
18. Sullivan KM, Kopecky KJ, Locomo J, et al. Immuno-medulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:705-12.