

Review Article

Transfusion-associated graft-versus-host disease: pathophysiology, complications, prevention

Yazdandoust E.¹, Amini-Kafiabad S.¹

¹Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) is a rare and fatal complication caused by blood transfusion. In this condition, donated lymphocyte cells attack host tissues. In this review article, the history, prevalence, pathogenesis, clinical symptoms, risk factors, diagnostic methods, strategies to reduce its occurrence, prognosis, disease management, and laboratory characteristics of this condition are discussed.

Materials and Methods

For this purpose, a search was made using published reliable research in Google Scholar, PubMed, and MEDLINE databases and the findings of more than 70 articles were cited.

Results

The following study showed that live T lymphocytes from donated blood products and the resulting cytokine storm play a role in the occurrence of this complication. The symptoms of this disease appear in the form of skin rash, pancytopenia, and fever, and its diagnosis is based on clinical symptoms and laboratory findings of skin biopsy, increased liver enzymes, confirmation of lymphocyte chimerism using STR-PCR, and determination of the HLA phenotype of lymphocytes and FISH method. This complication has a higher prevalence in populations with high genetic similarity or people with immune deficiencies, however, it also occurs in other people who do not have these conditions or who have partial donor-recipient HLA matching (one-way HLA matching).

Conclusions

This complication is one of the fatal complications caused by blood transfusion that occurs within 2 to 30 days after blood products transfusion; the typical cases are associated with more than 90% mortality and mild or atypical cases have longer survival and are associated with a better prognosis that may go undetected or be treated spontaneously.

Key words: Blood Transfusion, Transfusion Reaction, Graft vs Host Disease, Risk Factors

Received: 29 Jan 2024

Accepted: 27 Feb 2024

Correspondence: Amini Kafi-Abad S., MD. Pathologist. Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.

P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88601573; Fax: (+9821) 88601555

E-mail: s.amini@ibto.ir

GVHD ناشی از انتقال خون: پاتوفیزیولوژی، عوارض، پیشگیری

احسان یزدان دوست^۱، صدیقه امینی کافی آباد^۲

چکیده

سابقه و هدف

بیماری پیوند علیه میزبان ناشی از انتقال خون (TA-GVHD) یکی از عوارض نادر و کشنده ناشی از انتقال خون می باشد که در این عارضه لنفوسیت های فرآورده خونی اهدا شده به بافت های میزبان حمله می کنند. در این مقاله مروری به تاریخچه، شیوع، پاتوژنز، علایم بالینی، فاکتورهای خطر، روش های تشخیصی، راه کارهای کاهش رخداد، پیش آگهی، مدیریت بیماری و ویژگی های آزمایشگاهی این عارضه پرداخته شده است.

مواد و روش ها

در این مقاله مروری، با استفاده از پژوهش های معتبر منتشر شده و پایگاه های اطلاعاتی Google scholar، PubMed و MEDLINE جستجو صورت گرفت و یافته های بیش از ۷۰ مقاله مورد استناد قرار گرفت.

یافته ها

مطالعه پیش رو نشان داد که در رخداد این عارضه، لنفوسیت های T زنده فرآورده خونی اهدایی و طوفان سیتوکایینی منتج از آن نقش دارد. علایم این بیماری به صورت راش پوستی، پانسیتوپنی و تب بروز می نماید و تشخیص آن نیز بر اساس علایم بالینی و یافته های آزمایشگاهی بیوپسی پوست، افزایش آنزیم های کبدی، تأیید کایمریسم لنفوسیتی از طریق روش STR-PCR، تعیین فنوتیپ HLA لنفوسیت ها و روش FISH می باشد. این عارضه در جمعیت های با تشابه ژنتیکی بالا و یا افراد دارای نقایص ایمنی شیوع بالاتری داشته با این حال در سایر افراد که این شرایط را نداشته و یا سازگاری نسبی HLA اهداکننده-گیرنده دارند، نیز رخ می دهد.

نتیجه گیری

این عارضه یکی از عوارض کشنده ناشی از انتقال خون بوده که در طی ۲ تا ۳۰ روز بعد از تزریق خون رخ می دهد که موارد معمول آن با مرگ و میر بیش از ۹۰ درصدی همراه بوده و موارد خفیف و غیر معمول آن با بقای بیشتر و پیش آگهی بهتری همراه است که ممکن است شناسایی نشده و یا به صورت خود به خودی درمان شود.

کلمات کلیدی: انتقال خون، واکنش های انتقال خون، بیماری پیوند علیه میزبان، عوامل خطر

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۰۸

۱- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

۲- مؤلف مسئول: متخصص آسیب شناسی - استاد مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷

مقدمه

تزریق خون و فرآورده‌های خون یکی از راه‌کارهای درمانی است که به منظور درمان بسیاری از بیماری‌ها و شرایط مختلف بالینی به خصوص در بیماران بستری استفاده می‌شود و این لازم است که پزشکان و کادر درمانی با دانش تجویز فرآورده خونی مناسب برای هر فرد و عوارض بالینی ناشی از تزریق خون و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی آن آشنایی داشته باشند (۱). عوارض انتقال خون می‌توانند در حین یا بعد از تزریق خون ظاهر شده و به طور کلی این عوارض به دو دسته حاد و تأخیری تقسیم‌بندی می‌شوند. عوارض حاد در طی ۲۴ ساعت اول حین و بعد از تزریق خون ظاهر می‌شوند و عوارض تأخیری بعد از ۲۴ ساعت از تزریق خون نمایان می‌گردند (۲). بیماری پیوند علیه میزبان ناشی از انتقال خون (TA-GVHD) یکی از عوارض نادر و معمولاً کشنده ناشی از انتقال خون بوده که در این عارضه لنفوسیت‌های T زنده فرآورده خونی سلولی اهدا شده به بافت‌های میزبان به خصوص در پوست، مغز استخوان و مجاری معده‌ای روده‌ای و هم‌چنین کبد حمله می‌کند (۳). این عارضه جزء عوارض تأخیری ناشی از انتقال خون بوده و در طی ۲ تا ۳۰ روز (عمدتاً در طی ۵ تا ۱۰ روز) بعد از تزریق خون رخ می‌دهد (۴، ۱).

بر خلاف GVHD ناشی از پیوند آلورژیک سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در TA-GVHD (GVHD) ناشی از انتقال خون)، لنفوسیت‌های بافت اهدایی به مغز استخوان حمله کرده و منجر به پان‌سیتوپنی و آپلازی شدید می‌گردد در نتیجه این عارضه به علت هموراژی و عفونت متعاقب، کشنده‌تر می‌باشد و مرگ و میر این عارضه به بیشتر از ۹۰ درصد می‌رسد (۷-۵).

هم‌چنین به این نکته نیز باید توجه شود که درمان مؤثر قطعی برای این عارضه وجود نداشته و بهترین راه‌کار پیشگیری از آن با غیر فعال‌سازی لنفوسیت‌های فرآورده خونی اهدایی می‌باشد (۸، ۹). هدف اصلی مطالعه حاضر افزایش دانش و آگاهی راجع به این عارضه کشنده ناشی از انتقال خون و ارائه راه‌کارهای مناسب برای پیشگیری و مدیریت آن بود.

مواد و روش‌ها

در یک مقاله مروری، بیش از ۷۰ مقاله انگلیسی زبان معتبر نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، PubMed، MEDLINE با استفاده از کلمات کلیدی Transfusion-associated graft-versus-host، TA-GVHD، Transfusion reactions، disease، GVHD، associated-GVHD، GVHD، ناشی از انتقال خون جستجو صورت گرفته و مورد استناد قرار داده شد و یافته‌های مهم و اساسی آن‌ها به صورت جامع و کامل طبقه‌بندی و به صورت یک مقاله مروری ارائه شد.

یافته‌ها

۱- تاریخچه:

اولین موارد GVHD ناشی از تزریق خون در کودکان مبتلا به نقص ایمنی و انتقال خون داخل رحمی (جنینی) گزارش شده است که در ارتباط با رابطه تاریخی TA-GVHD با نقص ایمنی گیرنده فرآورده خونی بود (۱۱)، (۱۰). با این حال اولین موارد ابتدایی تر و کشنده آن در بیماران تحت عمل جراحی در ژاپن گزارش شد، بدون این که اهمیت انتقال خون دریافتی توسط افراد مشخص باشد. در این دوره به این عارضه "اریترودرمای بعد از عمل" (Postoperative erythroderma) اطلاق می‌شد (۱۲). خود واژه TA-GVHD اولین بار در سال ۱۹۶۶ در یک بیمار در ژاپن گزارش شد. از آن جایی که این جمعیت در یک جزیره با تنوع ژنتیکی HLA محدود زندگی می‌کردند، شیوع این عارضه در این منطقه یک در هر ۸۷۴ اهدای تصادفی (Random) بود (۱۳). هم‌چنین مشخص شد که این عارضه در ارتباط با تزریق خون کامل و یا فرآورده‌های گلبول قرمز (پک سل) بوده و ارتباطی با تزریق فرآورده FFP و یا رسوب کرایو نداشت (۱۳).

۲- شیوع:

شیوع GVHD ناشی از انتقال خون بسیار نادر بوده و بر اساس جمعیت مورد مطالعه و به کارگیری استراتژی‌های پیشگیری از آن متفاوت می‌باشد. در سال ۱۹۸۰ شیوع آن ۰/۱ تا ۱ درصد در بین جمعیت‌های با خطر بالا تخمین

در این فرآیند عمدتاً آنتی‌ژن‌های HLA کلاس II نقش دارد با این حال در یک مطالعه مورد - شاهدهی فعالیت علیه آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I نیز دیده شد. مکانیسم آن به این صورت است که لنفوسیت‌های T اهداکننده به طور مستقیم به سلول‌های بافت میزبان آسیب‌زده و یا از طریق تولید سیتوکاین‌های التهابی، سایر سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells)، ماکروفاژها و سایر لنفوسیت‌ها را فعال می‌کند (۲۲).

هم‌چنین یادآوری این نکته نیز حائز اهمیت است که این عارضه می‌تواند در افراد با سیستم ایمنی سالم نیز رخ دهد (۷). عموماً این افراد (افراد با سیستم ایمنی کامل و سالم) لنفوسیت‌های T زنده اهدایی را به وسیله سیستم ایمنی خودشان تخریب می‌کنند مگر این که بین گیرنده و اهداکننده تشابه ژنتیکی از لحاظ HLA وجود داشته باشد (در این صورت لنفوسیت‌های اهدایی بیگانه شناسایی نمی‌شوند) و یا این که سیستم ایمنی میزبان به دلیل مصرف دارو (نقص ایمنی سلولی اکتسابی) یا عارضه‌ای خاص (نقص ایمنی مادرزادی سلولی) تضعیف شده باشد، در این صورت لنفوسیت‌های T مهاجم بیگانه ارزیابی نشده و تخریب نمی‌گردند. این لنفوسیت‌های T مهاجم اهدایی می‌توانند بر علیه بافت‌های میزبان فعال و تکثیر شده و باعث القای یک پاسخ ایمنی کامل و تمام عیار شوند (۲۳).

با بررسی مطالعه‌هایی که این عارضه را مورد ارزیابی قرار دادند، بیشتر موارد رخداد GVHD ناشی از انتقال خون متعاقب تزریق فرآورده گلبول قرمز فشرده و خون کامل بود. هم‌چنین استفاده از فرآورده خون تازه (خونی که کمتر از ۷۲ تا ۹۶ ساعت نگهداری شده) در بیشتر این افراد دیده می‌شد و بر خلاف فرآورده RBC یا خون کاملی که بیشتر از ۱۴ روز از ذخیره‌سازی آن می‌گذشت، احتمال این عارضه در بیماران کمتر بود (۲۶-۲۴، ۱۳). علت کاهش رخداد TA-GVHD با نگهداری طولانی‌تر فرآورده احتمالاً به دلیل از دست رفتن آنتی‌ژن‌های سطحی لنفوسیت‌های T و هم‌چنین کاهش توانایی سنتز پروتئین و قدرت تکثیر آنها می‌باشد (۲۷). فاکتور دیگری که احتمالاً بر رخداد این عارضه اثر می‌گذارد احتمالاً تعداد لنفوسیت‌های زنده اهدایی است.

زده شد. اگر چه به طور چشمگیری با افزایش دانش ما نسبت به فاکتورهای خطر آن و به کارگیری استراتژی‌های پیشگیرانه رخداد این عارضه کاهش یافت (۱۶-۱۴).

بیشترین شیوع رخداد این عارضه در کشور ژاپن به علت شباهت ژنتیکی زیاد و HLA homogeneity (یکجورگی HLA) و بعد از آن به ترتیب در ایالات متحده و انگلستان گزارش شده است. به علت شیوع بیشتر این عارضه کشنده در ژاپن که با بقای کمتر از ۱۰ درصدی همراه است، تمامی فرآورده‌های سلول خونی در این کشور تحت تابش اشعه قرار گرفت و از این زمان شیوع این عارضه در این کشور به صفر رسید (۱۷، ۱۳).

هم‌چنین شیوع این عارضه در افرادی که فرآورده‌های خون را از خویشاوندان یا خواهر و یا برادر خود دریافت می‌کنند، افزایش می‌یابد (۱۸). علاوه بر این، این نکته نیز باید مورد توجه قرار گیرد که TA-GVHD خفیف ممکن است شناسایی و ثبت نگردد به همین علت شیوع این عارضه احتمالاً کمتر از میزان واقعی در مطالعه‌ها گزارش شده است (۱۹).

۳- پاتوژنز TA-GVHD:

GVHD ناشی از انتقال خون زمانی رخ می‌دهد که لنفوسیت‌های T فعال فرآورده خونی اهدایی بافت‌های میزبان شامل پوست، کبد، معده و روده و مغز استخوان را مورد تهاجم و حمله قرار دهد (۲۰). این لنفوسیت‌های فعال در فرآورده‌های خونی شامل خون کامل (Whole blood)، واحد گلبول قرمز خون (Pack cell)، فرآورده پلاکت و فرآورده پلاسمایی که فریز نشده است یافت می‌شود (۱۹).

از آن جایی که لنفوسیت‌های T زنده اهدایی توانایی تکثیر و حمله به بافت‌های بیان‌کننده HLA میزبان به عنوان بیگانه را دارا می‌باشند، رخداد این عارضه نادر زمانی محتمل‌تر می‌شود که لنفوسیت‌های اهدایی زنده و فعال بوده و گیرنده نقص ایمنی داشته باشد و یا این که سازگاری نسبی بین HLA گیرنده و اهداکننده (اهداکننده و گیرنده خویشاوند یا جمعیت با تشابه ژنتیکی زیاد) وجود داشته باشد (۲۱).

انتقال خون، سیتوپنی و آپلازی شایع تر است که مرتبط با پیش آگهی ضعیف تر در این بیماری می باشد (۳۳، ۲۳، ۱۴). علائم آن عموماً در طی یک تا دو هفته و یا تا ۳۰ روز بعد از تزریق فرآورده خونی نمایان می گردد و هم چنین تب شایع ترین علامت آن می باشد که معمولاً در همراهی با راش های پوستی ماکولوپاولار خارش دار است که صورت، بدن و سایر اعضای فرد را درگیر می کند (۱۴).

در یک مطالعه با جمعیت زیاد، متوسط زمان شروع علائم اولیه (اغلب راش پوستی) ۱۱ روز (بازه زمانی ۱ تا ۱۹۸ روز با IQR (Interquartile range) (فاصله بین چارک اول و سوم) برابر با ۸ تا ۱۴ روز) بود (۱۳).

بیماران عموماً در TA-GVHD علائم مرتبط با تهاجم سیستم ایمنی به پوست، معده، روده و مغز استخوان را دارند (جدول ۱). هر بیمار به طور متوسط ۴ مورد از این علائم اصلی را نشان می دهد (۱۳).

جدول ۱: علائم بالینی متعاقب GVHD ناشی از انتقال خون

علائم اصلی	شیوع
راش	۸۰ درصد
تب	۶۸ درصد
افزایش آنزیم های کبدی	۶۶ درصد
اسهال	۴۳ درصد
هیپوپلازی و کاهش سلولاریته مغز استخوان	۴۰ درصد
هپاتومگالی	۱۴ درصد
سایر علائم	شیوع
بالا رفتن بیلی روبین تام	-
یرقان (زردی)	-
سیتوپنی و پان سیتوپنی	-
تشنج	-
بی اشتها و تهوع	-

۵- عوامل خطر ساز برای رخداد TA-GVHD:

حجم و نوع فرآورده خونی: تمامی فرآورده های خونی محتوای لنفوسیت های T زنده اعم از خون کامل، واحد گلبول قرمز خون، فرآورده پلاکت، فرآورده های پلاسمايي که فریز نشده و فرآورده گرانولوسیت می تواند باعث ایجاد

مطالعه ها در این زمینه محدود بوده و به طور متغیر تعداد لنفوسیت اهدایی از 10^4 تا 10^7 بر کیلوگرم وزن بدن گیرنده را برای آغاز این رخداد در نظر گرفته شده است با این حال یک حداقل دوز ثابت برای رخداد این عارضه تاکنون تعیین نشده است (۲۹، ۲۸، ۲۳، ۱۹).

مکانیسم اصلی ایجاد عوارض در این جا ناشی از ایجاد طوفان سیتوکایینی (Cytokine storm) به وسیله لنفوسیت های T اهداکننده بوده که منجر به فعال سازی سایر سلول های ایمنی شده و با عوارض بالینی در پوست، معده، روده، کبد و هم چنین عوارض مرتبط با سیتوپنی همراه است (۲۲). از جمله سیتوکاین های التهابی دخیل در این فرآیند، IL-1 و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) بوده که متعاقب شناسایی آنتی ژن های HLA بیگانه میزبان توسط لنفوسیت های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ T اهدایی آزاد می شود، این حالت منجر به فعال سازی و تکثیر T سل های بیشتر و بیان بیشتر آنتی ژن های HLA کلاس II می گردد (۳۱، ۳۰).

برخلاف GVHD ناشی از پیوند آلورژنیک مغز استخوان، در GVHD ناشی از انتقال خون به علت تهاجم لنفوسیت های اهدایی به مغز استخوان، سیتوپنی و آپلازی داریم و متعاقب آن نوتروپنی شدید رخ داده، در GVHD ناشی از انتقال خون، فرد را در معرض عفونت های غیر قابل کنترل و کشنده قرار می دهد. مهم ترین علت مرگ و میر در GVHD ناشی از انتقال خون، عفونت متعاقب نوتروپنی و در درجه بعد خونریزی می باشد (۳۲). هم چنین به طور کلی GVHD ناشی از انتقال خون نسبت به GVHD ناشی از پیوند آلورژنیک مغز استخوان وخیم تر و کشنده تر است (۱۴، ۴).

۴- علائم بالینی:

علائم بالینی GVHD ناشی از انتقال خون شبیه به علائم GVHD ناشی از پیوند مغز استخوان می باشد و شامل: ماکولوپاولار اریتروماتوز، راش پوستی، تب، افزایش آنزیم های کبدی، هپاتومگالی، یرقان (زردی)، تهوع و اسهال است. با این حال زمان شروع علائم GVHD ناشی از انتقال خون نسبت به GVHD ناشی از پیوند مغز استخوان سریع تر بوده و هم چنین در GVHD ناشی از

میزبان حتی در صورتی که لنفوسیت‌های T اهداکننده را بیگانه شناسایی کند، توانایی از بین بردن این لنفوسیت‌های مهاجم را ندارد. این بیماران در معرض خطر بالاتر رخداد TA-GVHD هستند و باید از فرآورده‌های خونی اشعه داده شده استفاده نمایند. از جمله این بیماران افراد با نقص ایمنی مادرزادی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، سن بالای گیرنده، انتقال خون درون رحمی، انتقال خون در نوزادان نارس، انتقال خون در بدخیمی‌های هماتولوژیک و بیماران تحت پیوند مغز استخوان می‌باشد (۳۸-۴۰). با این وجود نشان داده شده که افراد مبتلا به HIV در معرض خطر TA-GVHD نمی‌باشند (۴۱، ۴۲).

عدم استفاده از اقدامات پیش‌گیرانه از TA-GVHD: عدم استفاده از اقدامات پیش‌گیرانه جلوگیری از GVHD ناشی از انتقال خون از جمله تابش اشعه، با افزایش خطر TA-GVHD همراه است (۴۳، ۴۴).

سازگاری نسبی HLA اهداکننده و گیرنده (Partial HLA matching): این حالت معمولاً زمانی اتفاق می‌افتد که فردی که حتی سیستم ایمنی کاملی دارد، فرآورده خونی از خویشاوندان دریافت کند یا اهدای خون در جمعیت‌هایی که تشابه ژنتیکی و ازدواج‌های فامیلی بالایی دارند صورت بگیرد (۳۶، ۴۵). در یک مطالعه که بررسی HLA بیماران مبتلا به TA-GVHD در آن صورت گرفته بود، سازگاری نسبی HLA بین اهداکننده و گیرنده در بیش از ۷۰ درصد موارد دیده شد (سازگاری نسبی HLA در ۶۰ بیمار از ۸۱ بیمار دیده شد) (شکل ۱) (۱۳).

اهدای خون مستقیم: در اهدای خون مستقیم، خون فرد مشخصی به گیرنده انتقال پیدا می‌کند به خصوص در مواردی که فرد گروه خون نادر داشته و یا آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های شایع داشته باشد. در این شرایط اهداکننده و گیرنده معمولاً فامیل بوده و وجود هاپلوتاایپ HLA مشترک، خطر رخداد TA-GVHD را بالا می‌برد (۴۶، ۴۷).

خونریزی مادری جنینی: اخیراً در یک مقاله گزارش موردی، به احتمال رخداد این عارضه در بعد از زایمان به علت خونریزی مادری - جنینی اشاره شده که احتمالاً به علت عدم تکامل و عدم صلاحیت ایمنی کامل

GVHD ناشی از انتقال خون شود. هم‌چنین در مطالعه‌ها به این نکته اشاره شده که فرآورده خونی تازه‌تر (با مدت زمان نگهداری کمتر از ۷۲ تا ۹۶ ساعت) با افزایش خطر رخداد TA-GVHD همراه است. در یک مطالعه در بیماران مبتلا به TA-GVHD در ژاپن، ۶۲ درصد از افراد مبتلا به TA-GVHD، خون با زمان نگهداری کمتر از ۷۲ ساعت دریافت کرده بودند و در مطالعه‌ای دیگر در ایالات متحده ۹۰ درصد از افراد، خون با مدت زمان نگهداری کمتر از ۴ روز دریافت کرده بودند (۳۵، ۳۴). در یک مطالعه دیگر نیز از ۱۵۸ مورد بیمار با رخداد TA-GVHD بیشتر از ۹۴ درصد موارد (۱۴۸ مورد) مدت زمان نگهداری فرآورده کمتر از ۱۰ روز بود و باقی موارد مدت زمان نگهداری فرآورده ۱۰ تا ۱۴ روز بود (۳۶). در یک مطالعه شامل ۳۴۸ بیمار مبتلا به TA-GVHD، فرآورده عامل ایجاد عارضه در ۳۸ درصد موارد واحد گلبول قرمز خون، در ۲۶ درصد موارد خون کامل و در ۶ درصد موارد فرآورده پلاکت بود (۳۶). فرآورده خون با کاهش گلبول سفید (لکوسیت) نیز رخداد TA-GVHD را کاهش می‌دهد با این حال کاهش لکوسیت برای پیشگیری از TA-GVHD کافی نمی‌باشد (۳۷، ۹).

جمعیت با تنوع ژنتیکی محدود: تنوع ژنتیکی محدود از لحاظ HLA در جزیره ژاپن و مناطقی که ازدواج فامیلی در آن‌ها زیاد می‌باشد با افزایش خطر رخداد TA-GVHD همراه است (۳۰).

تعداد لنفوسیت‌های T زنده تزریقی: تعداد لنفوسیت تزریقی ارتباط مستقیمی با خطر رخداد TA-GVHD دارد و مطالعه‌های حیوانی نشان داده در حدود 10^7 لنفوسیت به ازای هر کیلوگرم از وزن گیرنده برای ایجاد بیماری در میزبان لازم است. با این حال مطالعه‌های انسانی در این زمینه محدود بوده و به طور متغیر تعداد لنفوسیت اهدایی از 10^4 تا 10^7 بر کیلوگرم وزن بدن گیرنده را برای آغاز این رخداد فرض نموده است که احتمالاً تعداد بالاتر لنفوسیت T زنده فعال با میزان رخداد بالاتر این عارضه همراه خواهد بود (۲۹، ۲۸، ۲۳، ۱۹).

نقص سیستم ایمنی میزبان: در این حالت سیستم ایمنی

جدول ۲: ریسک فاکتورهای افزایش رخداد GVHD ناشی از انتقال خون

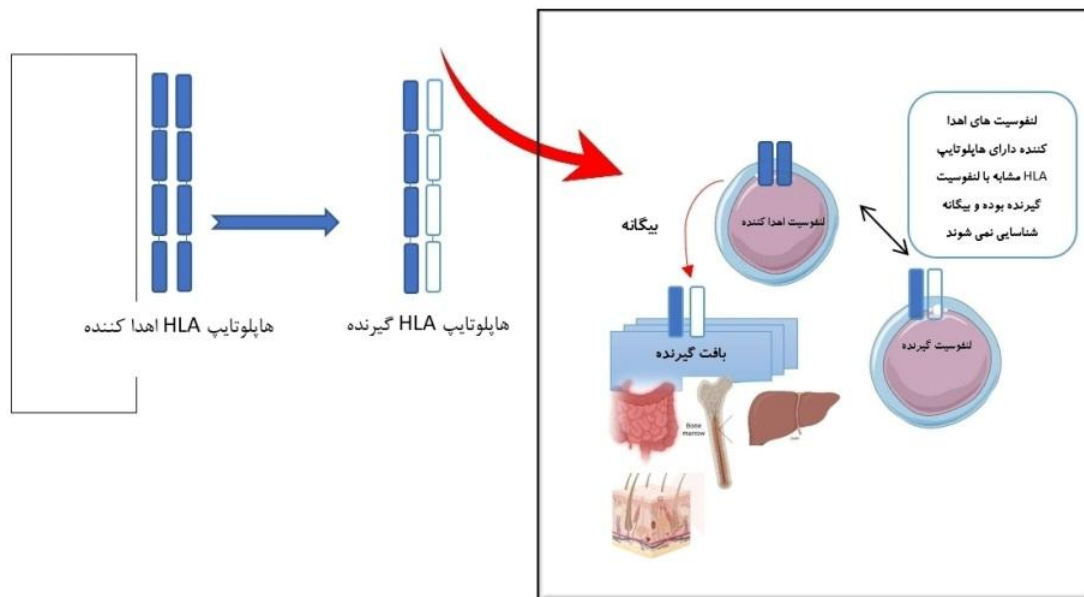
منبع	توضیح آن	فاکتور خطر
(۳۶)	فرآورده خونی سلولی محتوی لنفوسیت‌های T زنده منجمد نشده	حجم و نوع فرآورده
(۳۶)	فرآورده خونی تازه‌تر با مدت زمان نگهداری کمتر از ۷۲ یا ۹۶ ساعت	فرآورده‌های تازه خون
(۱۹، ۲۳، ۲۸)	تعداد بالاتر آن مرتبط با افزایش ریسک	تعداد T سل زنده فرآورده تزریقی
(۴۱، ۴۲)	عدم توانایی سیستم ایمنی میزبان در از بین بردن T سل‌های مهاجم فرآورده اهدایی	نقص سیستم ایمنی میزبان
(۴۳، ۴۴)	در افراد مستعد از جمله در اهدای خون خویشاوندان و افراد مبتلا به نقص ایمنی	عدم استفاده از فرآورده اشعه دیده در بیماران مستعد رخداد این عارضه
(۴۶، ۴۷)	شناسایی بافت‌های میزبان به عنوان بیگانه توسط لنفوسیت‌های اهدایی	اهدای خون و فرآورده از خویشاوندان
(۳۰)	تنوع ژنتیکی محدود از لحاظ HLA در جزیره ژاپن و مناطق با شیوع بالای ازدواج فامیلی	جمعیت با تنوع ژنتیکی محدود
(۱۳)	به علت تشابه HLA، لنفوسیت‌های اهدایی بیگانه شناسایی نمی‌شود	سازگاری نسبی HLA اهداکننده و گیرنده
(۴۰)	افزایش خطر در اهدای خون داخل رحمی و هم‌چنین در نوزادان نارس به علت عدم تکامل سیستم ایمنی میزبان	اهدای خون داخل رحمی و اهدای خون به نوزادان نارس
(۳۸-۴۰)	نوع بیماری زمینه‌ای گیرنده فرآورده خونی به عنوان مثال در افراد با بدخیمی‌های خونی یا در بیماران تحت پیوند مغز استخوان	نوع بیماری زمینه‌ای
(۴)	خطر رخداد بالاتر در موارد تزریق خون متعدد	ترانسفیوژن متعدد و طولانی مدت

لنفوسیت‌های جنینی به صورت TA-GVHD خفیف در مادر خود را نشان می‌دهد و به همین دلیل احتمالاً خیلی از موارد آن شناسایی نمی‌شود (۴۸). به طور کلی انواع فاکتورهای خطر رخداد GVHD با توجه به مطالعه‌های ذکر شده در بالا در جدول به طور خلاصه بیان شده است (جدول ۲).

۶- تشخیص GVHD ناشی از انتقال خون:

تشخیص این بیماری بر اساس علایم بالینی بیماری و رد سایر عوامل احتمالی ایجاد کننده عوارض مشابه می‌باشد.

این یافته‌ها و علایم بالینی - آزمایشگاهی باید به وسیله یافته‌های بافت‌شناسی تصدیق‌کننده TA-GVHD در طی ۲ روز تا ۶ هفته بعد از تزریق فرآورده خونی مشکوک، تأیید گردد. در این موارد به خصوص بیوپسی، پوست و سایر ارگان‌های درگیر، تصدیق‌کننده بیماری است (۳۶). بیوپسی آزمایش تأییدی اصلی و طلایی برای تأیید بیماری است و بیماران مشکوکی که در مورد آن‌ها بیوپسی تأییدی وجود ندارد، تحت عنوان "TA-GVHD احتمالی" یا "Probable TA-GVHD" شناخته می‌شوند (۴۹، ۵۰). یکی از قطعی‌ترین روش‌های تشخیص آزمایشگاهی



شکل ۱: مکانیسم رخداد TA-GVHD ناشی از سازگاری نسبی HLA اهداکننده و گیرنده. سازگاری نسبی HLA اهداکننده و گیرنده (partial HLA matching) در انتقال فرآورده‌های خون محتوی لنفوسیت‌های T زنده می‌تواند منجر به GVHD ناشی از انتقال خون شود. این حالت زمانی اتفاق می‌افتد که لنفوسیت‌های فرآورده اهدایی هاپلوتایپ HLA مشابه یک هاپلوتایپ گیرنده به صورت هموزیگوت داشته، اما بافت‌ها و لنفوسیت‌های گیرنده یک HLA دیگر را نیز علاوه بر هاپلوتایپ مشترک بیان کنند. در این صورت لنفوسیت‌های اهداکننده بیگانه شناسایی نشده اما لنفوسیت‌های اهدایی بافت‌های میزبان را بیگانه شناسایی کرده و به آن حمله می‌کنند. این لنفوسیت‌ها بافت‌هایی مانند پوست، مغز استخوان، سیستم معده‌ای - روده‌ای و کبد را می‌توانند مورد تهاجم قرار دهند و باعث شکل‌گیری عوارض GVHD ناشی از انتقال خون شوند.

موارد آن کمتر از میزان واقعی شناسایی می‌شود. با این وجود در بیمارانی که در طی یک ماه اخیر تزریق خون و فرآورده‌های سلولی خونی را داشته‌اند و علائم بالینی راش پوستی، تب، عوارض گوارشی و سیتوپنی را نشان می‌دهند، این عارضه باید مد نظر قرار گیرد (۴۹).

یکی دیگر از راه‌های تشخیص قطعی این بیماری، اثبات کایمریسم گلوبول‌های سفید از طریق تعیین فنوتیپ HLA لنفوسیت‌های گردش خون در مقایسه با فنوتیپ HLA سلول‌های میزبان است. این راه تشخیصی نسبت به بیوپسی کمتر تهاجمی بوده اما با این حال باید تعداد لنفوسیت‌ها در بیمار از حد قابل قبولی برای تعیین HLA کمتر نباشد (۵۵، ۴۹، ۴۳). از سایر آزمایش‌های تشخیص برای تشخیص این بیماری می‌توان به آزمایش FISH (Fluorescence In Situ hybridization) به خصوص در مواردی که جنسیت بیمار و اهداکننده فرآورده یکسان نباشد، اشاره نمود (۵۶).

این بیماری بیوپسی از پوست درگیر بوده که ارتشاح لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهد. هم‌چنین در موارد درگیری کبد می‌توان از بیوپسی کبد نیز استفاده کرد که با توجه به فرآیند سخت و عوارض بیوپسی کبد به ندرت انجام می‌شود. بیوپسی پوست در بیماران مشکوک که تشخیص بیماری قطعی نیست و میکروکایمریسم در بیمار تأیید نشده توصیه می‌شود (۵۳-۵۱).

از آن جایی که علائم بیماری ممکن است با سایر بیماری‌ها مثل عفونت‌های ویروسی، بدخیمی‌های هماتولوژیک، واکنش‌ها و حساسیت‌های دارویی، نارسایی کبدی، آنمی آپلاستیک، اختلالات اتوایمیون و نقایص ایمنی شباهت داشته باشد، تشخیص این بیماری چالش‌برانگیز است (۵۴). هم‌چنین تشخیص آن به علت شیوع کم و وجود بیماری زمینه‌ای دیگر کمتر تحت نظر پزشکان قرار می‌گیرد به همین خاطر گمان می‌رود که

تست آنالیز STR تحت عنوان STR-PCR (Short tandem repeat-polymerase chain reaction) را نیز می‌توان برای شناسایی وجود محتوای ژنتیک اهداکننده خون (لنفوسیت‌های مهاجم اهدایی) در DNA استخراج شده از بافت پوستی آسیب دیده به منظور شناسایی کایمریسم لنفوسیت‌ها و رخداد TA-GVHD شناسایی نمود. در مورد این آزمایش باید توجه نمود که DNA استخراج شده باید الزاماً از بافت پوستی آسیب دیده و نه از بافت سالم باشد (۵۹-۵۷، ۵۵). به علت این که این بیماری ممکن است شباهت‌هایی از لحاظ بالینی و آزمایشگاهی با سایر بیماری‌ها داشته باشد، تشخیص

افتراقی TA-GVHD از سایر بیماری‌ها را باید مد نظر قرار داد. بدین منظور راه افتراق این بیماری از سایر بیماری‌ها و ویژگی‌های آن‌ها در جدول ذکر شده است (جدول ۳) (۶۰).

۷- پیشگیری از TA-GVHD:

از آن جایی که درمان GVHD ناشی از انتقال خون بسیار سخت و مشکل بوده و درمان اختصاصی برای آن وجود ندارد، پیشگیری و روش‌های پیشگیری از این عارضه باید بسیار مورد توجه قرار بگیرد. یکی از بهترین راه‌های پیشگیری از این عارضه، استفاده از اشعه برای غیر

جدول ۳: تشخیص افتراقی GVHD ناشی از انتقال خون از سایر بیماری‌ها. به طور کلی تشخیص افتراقی TA-GVHD شامل موارد و بیماری‌هایی است که در آن‌ها بیماری سیستمیکی داریم که باعث پانسیتوپنی (و عوارض متعاقب تب و عفونت، آنمی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی)، راش پوستی و علائم سیستم معده‌ای - روده‌ای می‌گردد (۶۰).

بیماری	ویژگی‌های بیماری و راه کار افتراق آن از TA-GVHD	منبع
آنمی آپلاستیک	ویژگی مشترک: وجود پانسیتوپنی، نیاز به تزریق خون افتراق: عدم وجود راش پوستی، در کم خونی آپلاستیک نخست پانسیتوپنی بروز می‌کند و تزریق خون به عنوان درمان انجام می‌شود.	(۶۰)
واکنش‌های دارویی	ویژگی مشترک: وجود تب، راش پوستی، پانسیتوپنی و ناهنجاری تست‌های عملکردی کبدی افتراق: موقتی بدن علائم و یافته‌های بیوپسی پوست	(۶۰، ۶۱)
GVHD ناشی از پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک	ویژگی مشترک: تب، راش، اسهال و اختلال عملکرد کبد افتراق: عموماً عدم وجود نارسایی مغز استخوان (Bone marrow failure) و پانسیتوپنی همراه آن.	(۶۲)
عفونت‌ها	ویژگی مشترک: رخداد پانسیتوپنی همراه با راش و علائم گوارشی در برخی عفونت‌های ویروسی از قبیل HIV، هپاتیت B و C، و ویروس اپشتین بار (EBV)، ویروس دنگو و برخی عفونت‌های باکتریایی و قارچی توان فرسا از جمله لپتوسپیروس (عفونت باکتریایی ناشی از آب و خاک آلوده در نواحی گرمسیری) افتراق: مثبت شدن تست‌های سرولوژیک و نوکلئیک اسید، عدم وجود شواهد TA-GVHD در بیوپسی پوست	(۶۰)
نارسایی کبد	رخداد نارسایی کبد در نتیجه مصرف برخی داروها از جمله ضد تشنج‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، استامینوفن و یا اختلالات اتوایمیون و نارسایی‌های متابولیک افتراق: عدم وجود راش پوستی و پانسیتوپنی، یافته‌های اختصاصی بیوپسی پوست و کبد	(۶۳)
لنفوهیستوسیتوز هموفագوسیتیک و سندرم‌های با فعال‌سازی ماکروفاژها	ویژگی مشترک: وجود علائم تب، راش پوستی، نارسایی کبد و پانسیتوپنی افتراق: رخداد هایپرتریگلیسریدمی، اختلالات انعقادی و سطوح خیلی بالای فریتین، وجود شواهد هموفագوسیتوز در آسپیره مغز استخوان، عدم وجود میکروکایمریسم لنفوسیت‌ها، تفاوت یافته‌های بیوپسی پوست	(۶۰، ۶۴)

فعال سازی لنفوسیت های T زنده فرآورده خونی اهدایی می باشد (۶۵).

پیشگیری از این عارضه با استفاده، از اشعه گاما یا اشعه X به خوبی قابل دستیابی است (۶۶، ۶۵). همچنین استفاده از روش های غیر فعال سازی پاتوژن ها از جمله آمتوسال-UV-A (برای فرآورده پلاکت و پلاسما) و همچنین ریبوفلاوین-UV-A (برای فرآورده پلاکت و پلاسما و RBC) و آمتوسال-گلو تاتیون (برای فرآورده RBC) علاوه بر کاهش خطر انتقال عفونت های منتقله از راه انتقال خون، با پیشگیری از TA-GVHD نیز همراه است (۴۵).

همچنین برخی مراکزی که از روش های غیر فعال سازی پاتوژن ها برای تمامی فرآورده پلاکتشان استفاده کردند، دیگر از اشعه گاما استفاده نکرده و هیچ گزارشی از رخداد TA-GVHD نیز نداشتند (۶۷، ۴۵). نکته جالب توجه اینجاست که حتی برخی مطالعه های پیش بالینی نشان داده اند که روش های غیر فعال سازی پاتوژن ها (Pathogen inactivation)، می تواند مؤثرتر از روش مرسوم اشعه به فرآورده برای پیشگیری از GVHD ناشی از انتقال خون باشد (۶۹، ۶۸). از راه های دیگر به منظور کاهش TA-GVHD می توان به روش انجماد-ذوب (Freeze-thaw) اشاره کرد که احتمالاً انجماد نقش مهمی در غیر فعال سازی لنفوسیت ها دارد و تاکنون موردی از TA-GVHD در رابطه با خون یا فرآورده خونی که قبلاً منجمد و سپس ذوب شده از جمله فرآورده RBC منجمد شده، پلاسمای تازه منجمد (FFP)، پلاسمای ذوب شده (Thawed plasma) و فرآورده PF-24 (پلاسمای منجمد شده بعد از ۲۴ ساعت از خونگیری) گزارش نشده است (۶۹).

در رابطه با کاهش لکوسیت ها در فرآورده های خون (Leukoreduced blood products)، فرآورده ها از یک فیلتر گذر کرده که بیش از ۹۹ درصد از لکوسیت ها را کاهش می دهد. این فرآیند بیشتر در مراکز انتقال خون انجام شده و در پیشگیری از انتقال سیتومگالو ویروس نقش دارد ولی این فرآیند کاهش لکوسیت نمی تواند به عنوان یک روش پیشگیری از TA-GVHD مطرح باشد، هر چند که ممکن است میزان شیوع آن را کاهش دهد. در یک مطالعه از ۳۴۸ بیماری که در آن ها TA-GVHD رخ داده بود، ۲۳ مورد

فرآورده کاهش لکوسیت یافته دریافت کرده بودند (۷۱، ۷۰، ۳۶). در حال حاضر روش تأیید شده استاندارد طلایی برای پیشگیری از TA-GVHD، اشعه دادن به فرآورده های خونی حاوی سلول می باشد که می توان از اشعه X و یا گاما استفاده نمود. اشعه بر روی DNA لنفوسیت های عامل GVHD ناشی از انتقال خون اثر گذاشته و قدرت تکثیر و عملکرد آن ها را از بین می برد (۷۳، ۷۲). در مورد تابش اشعه به منظور غیر فعال سازی لنفوسیت ها، دوز اشعه باید به میزانی باشد که به طور مؤثر لنفوسیت ها را غیرفعال کرده و پاسخ لنفوسیت ها به میتوزن ها را ۵ تا ۶ log کاهش دهد. مطالعه های مختلفی نشان داده اند که اثر اشعه بر لنفوسیت ها وابسته به دوز است به طوری که دوز Gray ۵ قدرت تکثیر لنفوسیت ها را از بین می برد، دوز Gray ۱۵ منجر به کاهش پاسخ ۸۵ تا ۹۰ درصدی به میتوزن های لنفوسیتی و دوز Gray ۵۰ منجر به کاهش پاسخ ۹۵ تا ۹۸/۵ درصد به میتوزن ها می شود (۷۶-۷۴). بر اساس FDA دوز اشعه گاما تابیده شده باید ۲۵ Gray به مرکز کیسه و حداقل ۱۵ Gray به سایر نواحی کیسه فرآورده باشد (۷۷). بر اساس گایدلاین BSH (British Society for Hematology)، حداقل دوز تابیده شده باید ۲۵ Gray بوده و هیچ بخشی از کیسه نباید بیشتر از ۵۰ Gray دریافت کند. همچنین تابش اشعه باید به گونه ای باشد که در آزمایش mixed lymphocyte culture مهار کامل تکثیر لنفوسیت ثابت شود (۱۶).

۸- پیش آگهی بیماری:

پیش آگهی TA-GVHD بسیار ضعیف بوده و با مرگ و میر بیش از ۹۰ درصدی همراه می باشد. علاوه بر این درمان قطعی و مؤثری برای این عارضه وجود ندارد (۳۶، ۶، ۵). با این حال موارد خفیف TA-GVHD که تحت عنوان "Mild" TA-GVHD نام گذاری می شود، ممکن است حتی شناسایی نشده و با بقای بیشتر و پیش آگهی بهتری همراه است (۱۹).

۹- مدیریت بیماری:

برای مدیریت و درمان بیمار راه کار و معیارهای قطعی و مشخصی وجود ندارد و همان طور که اشاره شد بهترین

اقدام، پیشگیری از رخداد بیماری در افراد در معرض خطر می‌باشد. با این حال در مورد راه‌کارهای درمانی به کار گرفته شده، دو انتخاب کلی استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و یا پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوییک در صورت وجود اهداکننده واجد شرایط وجود دارد (۳۶).

در یک مطالعه سیستماتیک از ۲۹ بیماری که از این عارضه جان سالم به در برده بودند، ۳ نفر به منظور درمان تحت پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوییک (HSCT) قرار گرفتند و بیشتر از نیمی از این ۲۹ نفر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی دریافت کردند. بیشترین داروهایی که این افراد استفاده کرده بودند شامل گلوکوکورتیکوئیدها، سیکلوسپورین (Cyclosporine)، ایمنوگلوبولین درون وریدی (IVIG) و آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) یا آنتی لنفوسیت گلوبولین (ALG) بود با این حال نمی‌توان به طور قطع اشاره کرد که این داروها با بهبود پیامدهای بالینی در ارتباط است (۳۶).

در سایر گزارش‌های موردی از سایر ترکیبات درمانی شامل متوتروکسات (Methotrexate)، تابش اشعه UV، مهار کننده‌های سرین پروتئاز، OKT3 (مونوکلونال آنتی بادی ضد CD3) و آنتاگونیست‌های IL-1 استفاده شده که هیچ کدام با موفقیت چشمگیری همراه نبوده است. بررسی‌های ما به طور کلی نشان می‌دهد که درمان استاندارد و قطعی برای این بیماری وجود ندارد (۷۸-۸۰).

نکته دیگری که در مدیریت TA-GVHD خفیف (Mild TA-GVHD) می‌توان در نظر گرفت این است که سیر بالینی نهفته‌تری داشته و طیف گسترده‌ای از شدت‌ها از خفیف تا خود محدود شونده با علائم آتیپیکال (غیر معمول) و گذرا را نشان می‌دهد. این موارد خفیف ممکن است حتی شناسایی و یا گزارش نشوند و معمولاً به درمان بهتر پاسخ می‌دهند (۸۱، ۸۲، ۱۹).

نتیجه‌گیری

TA-GVHD یکی از عوارض کشنده ناشی از انتقال

خون است که موارد معمول آن با مرگ و میر بیش از ۹۰ درصدی همراه بوده و موارد خفیف و غیر معمول آن با بقای بیشتر و پیش‌آگهی بهتری همراه است که ممکن است شناسایی نشده و یا به صورت خود به خودی درمان شود. علائم این بیماری به صورت راش پوستی، پان‌سیتوپنی و عوارض متعاقب تب و عفونت، آنمی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی بروز می‌نماید. تشخیص آن نیز بر اساس علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی از جمله بیوپسی پوست (که ارتشاح لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهد) و افزایش آنزیم‌های کبدی با تایید کایمریسم لنفوسیتی از طریق روش STR-PCR، تعیین فنوتیپ HLA لنفوسیت‌های گردش خون و روش FISH می‌باشد. درمان قطعی برای این عارضه وجود ندارد و به منظور جلوگیری از رخداد این عارضه، پیشگیری بهتر از درمان است. به منظور پیشگیری از این عارضه می‌توان از تابش اشعه گاما یا X به فرآورده‌های خونی سلولی و یا از تکنولوژی‌های غیر فعال‌سازی پاتوژن‌ها استفاده نمود. در درمان این عارضه نیز از سرکوب‌کننده‌های ایمنی استفاده شده و یکی از بهترین درمان‌هایی که بعد از رخداد این عارضه می‌توان در نظر گرفت، پیوند مغز استخوان بوده که با توجه به رخداد سریع بیماری، عدم تشخیص به موقع بیماری و عدم وجود فرصت کافی برای شناسایی اهداکننده مناسب، انجام آن به صورت فوری برای طیف گسترده‌ای از بیماران امکان‌پذیر نیست، با این حال به طور کلی برای این عارضه معیار قطعی برای درمان وجود ندارد.

نقش نویسندگان

دکتر احسان یزدان‌دوست: ایده مقاله، جمع‌آوری اطلاعات و نگارش نسخه اولیه مقاله
دکتر صدیقه امینی کافی‌آباد: اصلاح و تهیه نسخه نهایی مقاله، نظارت بر تحقیق و نگارش مقاله

References:

- 1- Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, *et al.* Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825-36.
- 2- Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood transfusion reactions--a comprehensive review of the literature including a swiss perspective. *J Clin Med* 2022; 11(10): 2859.
- 3- Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990; 323(5): 315-21.
- 4- Elmakki EE, Madkhali MA, Oraibi O, Alqassimi S, Saleh E, Elmakki EE. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease in Adults. *Cureus* 2023; 15(8): e44148.
- 5- Savage WJ. Transfusion Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(3): 619-34.
- 6- Osterman JL, Arora S. Blood Product Transfusions and Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(6): 1159-70.
- 7- Yazdandoust E, Hajifathali A, Roshandel E, Zarif MN, Pourfathollah AA, Parkhideh S, *et al.* Gut microbiota intervention by pre and probiotics can induce regulatory T cells and reduce the risk of severe acute GVHD following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Immunol* 2023; 78: 101836.
- 8- Eshghifar N, Maghsudlu M, Amini Kafi-Abad S. The Effect of Pre-Storage Irradiation Blood on Quality of Red Blood Cells. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2021; 15(1): 1-6.
- 9- Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PH, Cardigan R, Coles A, Gennery A, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2020; 191(5): 704-24.
- 10- Naiman JL, Punnett HH, Lischner HW, Destiné ML, Arey JB. Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. *N Engl J Med* 1969; 281(13): 697-701.
- 11- Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, Fulginiti V, Kempe CH. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children: probable human runt disease. *N Engl J Med* 1965; 273(18): 953-8.
- 12- Shimoda T. Postoperative erythroderma. *Geka* 1955; 17: 487-92.
- 13- Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, *et al.* A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126(3): 406-14.
- 14- Aizawa K, Peltier D, Matsuki E, Toubai T. How does transfusion-associated graft-versus-host disease compare to hematopoietic cell transplantation-associated graft-versus-host disease? *Transfus Apher Sci* 2022; 61(2): 103405.
- 15- S NL, Flegel WA, Hendrickson JE, Tormey CA. Preventing transfusion-associated graft-versus-host disease with blood component irradiation: indispensable guidance for a deadly disorder. *Br J Haematol* 2020; 191(5): 653-7.
- 16- Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2020; 191(5): 704-24.
- 17- Satake M, Suto Y. Universal or selective irradiation: a comparison of approaches. *Transfus Apher Sci* 2022; 61(2): 103403.
- 18- Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep* 2018; 10(4): 7724.
- 19- Kleinman S, Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus-host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion* 2018; 58(11): 2545-63.
- 20- Feng FE, Wang QM, Zhu XL, Wang CC, Zhang XH. Pathogenesis and Prevention of Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015; 23(6): 1774-9. [Article in Chinese]
- 21- Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Yahagi Y, Nakajima K, Tadokoro K, *et al.* Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor beta production by CD4+ T-cell clones. *Blood* 1997; 89(4): 1440-5.
- 22- Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 275-87.
- 23- Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008; 95(2): 85-93.
- 24- Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, Obeid M, Taher A. Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003; 43(12): 1672-6.
- 25- Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfus Med* 2013; 23(6): 416-22.
- 26- Omidkhoda A, Amini Kafi-Abad S, Pourfathollah A, Maghsudlu M. Management of production, processing, dispensing and monitoring of blood components in Iran (2009–2015). *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2017; 14(3): 155-63. [Article in Farsi]
- 27- Chang H, Voralia M, Bali M, Sher GD, Branch DR. Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood. *Br J Haematol* 2000; 111(1): 146-56.
- 28- Mintz PD, Wehrli G. Irradiation eradication and pathogen reduction. Ceasing cesium irradiation of blood products. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(4): 205-11.
- 29- Rubinstein A, Rádl J, Cottier H, Rossi E, Gugler E. Unusual combined immunodeficiency syndrome exhibiting kappa-IgD paraproteinemia, residual gut immunity and graft-versus-host reaction after plasma infusion. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62(4): 365-72.
- 30- Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion* 2007; 47(8): 1405-11.

- 31- Nagendra GT, Ramakrishna M, Hegde DP, Damodar S, Gupta R. Transfusion associated graft versus host disease in an immunocompetent individual following coronary artery bypass grafting. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12(3): 124.
- 32- Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009; 23(1): 62-71.
- 33- Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A brief comment on blood safety. *Hematol Rep* 2021; 13(3): 9280.
- 34- Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009; 23(1): 62-71.
- 35- Francis RO. Transfusion Med Hemostasis. In: *Transfusion-associated graft-versus-host disease*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 423-8.
- 36- Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, *et al.* A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126(3): 406-14.
- 37- Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, *et al.* A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell- reduction filters. *Transfusion* 1992; 32(2): 169-72.
- 38- Aizawa K, Peltier D, Matsuki E, Toubai T. How does transfusion-associated graft-versus-host disease compare to hematopoietic cell transplantation-associated graft-versus-host disease? *Transfus Apher Sci* 2022; 61(2): 103405.
- 39- Postmus PE, Mulder NH, Elema JD. Graft versus host disease after transfusions of non-irradiated blood cells in patients having received autologous bone marrow: a report of 4 cases following ablative chemotherapy for solid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(5): 889-94.
- 40- Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 275-87.
- 41- Badami K. The immunocompromised patient and transfusion. *Postgrad Med J* 2001; 77(906): 230-4.
- 42- Dwyre D, Holland P. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008; 95(2): 85-93.
- 43- Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep* 2018; 10(4): 7724.
- 44- Williamson L, Warwick R. Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Rev* 1995; 9(4): 251-61.
- 45- Kleinman S, Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus-host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion* 2018; 58(11): 2545-63.
- 46- Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Shah AP. Transfusion associated graft versus host disease following whole blood transfusion from an unrelated donor in an immunocompetent patient. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010; 26(3): 92-5.
- 47- Malladi SV, Paul R, Chandra N, Rao NM, Raju SY. TA-GVHD, a Fatal Complication Following Blood Transfusion from a First-Degree Relative. *J Obstet Gynaecol India* 2013; 63(5): 344-6.
- 48- Schreiber AR, Santos J, McMahon B, Buckner TW, Olson C, Alberti MO, *et al.* A Case of Fetal-Induced Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2023; 389(7): 668-70.
- 49- NHSN Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol. Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf>.
- 50- Gupta A. Graft versus host disease associated with blood transfusion. *Trends Transplant* 2017; 2: 10.15761.
- 51- Oto OA, Paydas S, Baslamisli F, Tuncer I, Ergin M, Kalakoc E, *et al.* Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17(3): 151-6.
- 52- Appleton AL, Sviland L, Pearson AD, Wilkes J, Green MA, Malcolm AJ. Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1994; 47(6): 541-6.
- 53- Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(Suppl 1): S21-31.
- 54- Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Shah AP. Transfusion associated graft versus host disease following whole blood transfusion from an unrelated donor in an immunocompetent patient. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010; 26: 92-5.
- 55- Budhai A, Francis RO, Shaz BH. Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease and Microchimerism. *Practical Transfusion Medicine* 2022: 166-80.
- 56- Akay MO, Temiz G, Teke HU, Gunduz E, Acikalin MF, Isiksoy S, *et al.* Rapid molecular cytogenetic diagnosis of transfusion associated graft-versus-host disease by fluorescent in situ hybridization (FISH). *Transfus Apher Sci* 2008; 38(3): 189-92.
- 57- Sage D, Stanworth S, Turner D, Navarrete C. Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 2005; 15(6): 481-5.
- 58- Raina A, Chaudhary G, Dogra TD, Khandelwal D, Balayan A, Jain V, *et al.* Benefit of STR-based chimerism analysis to identify TA-GVHD as a cause of death: Utility of various biological specimens. *Med Sci Law* 2016; 56(2): 142-6.
- 59- Clark JR, Scott SD, Jack AL, Lee H, Mason J, Carter GI, *et al.* Monitoring of chimerism following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): technical recommendations for the use of short tandem repeat (STR) based techniques, on behalf of the United Kingdom National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping Chimerism Working Group. *Br J Haematol* 2015; 168(1): 26-37.
- 60- Tobian A. Transfusion-associated graft-versus-host disease; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-graft-versus-host-disease>.
- 61- Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)* 2020; 154(5): 178-84.
- 62- Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin* 2019; 37(4):

- 569-82.
- 63- Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(2): 160-4.
- 64- Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(4): 507-19.
- 65- Loingsigh SN, Flegel WA, Hendrickson JE, Tormey CA. Preventing transfusion-associated graft-versus-host disease with blood component irradiation: indispensable guidance for a deadly disorder. *Br J Haematol* 2020; 191(5): 653.
- 66- Marks DC, Webb RG, Linnane C, Aung HH, Dennington PM, Tan JC. X- and gamma- irradiation have similar effects on the *in vitro* quality of stored red cell components. *Transfusion* 2021; 61(11): 3214-23.
- 67- Fast LD, DiLeone G, Marschner S. Inactivation of human white blood cells in platelet products after pathogen reduction technology treatment in comparison to gamma irradiation. *Transfusion* 2011; 51(7): 1397-404.
- 68- Castro G, Merkel PA, Giclas HE, Gibula A, Andersen GE, Corash LM, *et al.* Amotosalen/UVA treatment inactivates T cells more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion- associated graft- versus- host disease. *Transfusion* 2018; 58(6): 1506-15.
- 69- Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(1): 1-7.
- 70- Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology* 1993; 79(6): 1419-21.
- 71- Rodriguez JV, Tormey CA. Can transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GvHD) be prevented with leukoreduction alone? *Transfus Apher Sci* 2022; 61(2): 103402.
- 72- Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 35-51.
- 73- Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K, *et al.* Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post- transfusion graft- vs.- host disease in Japan. *Transfus Med* 2000; 10(4): 315-20.
- 74- Sprent J, Anderson R, Miller J. Radiosensitivity of T and B lymphocytes. II. Effect of irradiation on response of T cells to alloantigens. *Eur J Immunol* 1974; 4(3): 204-10.
- 75- Button L, DeWolf W, Newburger P, Jacobson M, Keyv S. The effects of irradiation on blood components. *Transfusion* 1981; 21(4): 419-26.
- 76- Valerius N, Johansen KS, Nielsen OS, Platz P, Rosenkvist J, Sørensen H. Effect of *in vitro* x- irradiation on lymphocyte and granulocyte function. *Scand J Haematol* 1981; 27(1): 9-18.
- 77- Góes E, Borges J, Covas D, Orellana M, Palma P, Morais F, *et al.* Quality control of blood irradiation: determination T cells radiosensitivity to cobalt- 60 gamma rays. *Transfusion* 2006; 46(1): 34-40.
- 78- Murakami T, Seguchi M, Nakazawa M, Momma K. OKT3 therapy for transfusion-associated graft-versus-host disease in a neonate. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(4): 462-5.
- 79- Ryo R, Saigo K, Hashimoto M, Kohsaki M, Yasufuku M, Watanabe N, *et al.* Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafmostat mesilate, a serine protease inhibitor. *Vox Sang* 1999; 76(4): 241-6.
- 80- Li X, Song Q, Hu W, Wan B, Huang Q, Li Q. Anti-CD3 Antibody Ameliorates Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease in a Chemotherapy-Based Mouse Model With Busulfan and Fludarabine. *Braz Arch Biol Technol* 2017; 60: e17160449.
- 81- Klein HG. Transfusion- associated graft- versus- host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. USA: Wiley Online Library; 2006. p. 878-80.
- 82- Dzik W, Jones K. The effects of gamma irradiation versus white cell reduction on the mixed lymphocyte reaction. *Transfusion* 1993; 33(6): 493-6.