

RYSZARD POGLÓD

Poprzetoczeniowa choroba – przeszczep przeciw gospodarzowi

Transfusion – Associated Graft versus Host Disease (TA-GvHD)

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa
Kierownik: Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

STRESZCZENIE

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko biorcy (Transfusion-Associated Graft Versus Host Disease, TA-GvHD) stanowiąca złożoną reakcję układu odpornościowego, jest rzadkim, zwykle śmiertelnym powikłaniem poprzetoczeniowym. Powstaje w wyniku przetoczenia żywych limfocytów T zawartych w składniku krwi dawcy do organizmu biorcy, który nie może ich ani rozpoznać ani zniszczyć. Najczęściej powikłanie to występuje u chorych z niewydolnym układem odpornościowym oraz u wcześniaków, a także u pacjentów z prawidłową czynnością układu odpornościowego otrzymujących krew od osób z nimi spokrewnionych albo też od niespokrewnionej osoby – homozygoty względem haplotypu HLA gospodarza. Objawy pojawiają się w ciągu 4 do 30 dni, zmiany chorobowe obejmują skórę, wątrobę, przewód pokarmowy oraz szpik kostny. Przebieg TA-GvHD jest krótki, większość pacjentów umiera w ciągu kilku dni do kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Symptomatologia TA-GvHD różni się pod pewnymi względami od typowej TA-GvHD, a jej przebieg jest niewspółmiernie cięższy, i w dużej mierze warunkowany obecnością hipoplazji/aplazji szpiku. Przyczyną zgonu są powikłania infekcyjne lub krwotoczne. Różne, stosowane dotychczas metody leczenia okazały się nieskuteczne. Niezmiernie istotna jest zatem profilaktyka tego powikłania poprzez zniszczenie zdolności proliferacyjnej limfocytów T. Osiąga się to w wyniku napromieniowania składników krwi przy użyciu promieni gamma w dawce 25–50 Gy. Jest to postępowanie całkowicie skuteczne i dzięki niemu TA-GvHD stało się powikłaniem, któremu można obecnie całkowicie zapobiec.

SŁOWA KLUCZOWE: Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD) – GvHD – Powikłania poprzetoczeniowe – Napromienianie składników krwi

SUMMARY

Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (TA-GvHD), a complex reaction of immune system, is a rare, usually fatal complication of blood transfusion. It results from transfusion of viable T-lymphocytes present in blood component of donor to recipient who is not able to recognize and destroy them. This complication most commonly occurs in immunocompromised patients or premature infants and also in patients with normal immune system receiving blood components from related persons or from random persons- being homozygote to recipient HLA haplotype. TA-GvHD is the most fatal posttransfusional reaction with mortality reaching 95%. The first symptoms occur within 4–30 days and mainly skin, liver, gastrointestinal tract and bone marrow are involved in disease process. The disease course is short, the majority of patients dies

during several days to several weeks from the disease onset. Symptomatology of TA-GvHD in some regards differ from that seen in typical GvHD and its course is incomparable severe what mainly results from presence of aplasia/ hypoplasia of bone marrow. The cause of death are infectious or haemorrhagic complications. Various, applied so far, treatment methods were inefficient. Therefore, the most critical point is disease prophylaxis through inactivation of proliferative capability of T lymphocytes. It may be done in a process of irradiation of cell blood products by using of gamma rays. This is completely efficient approach and due to its application TA-GvHD is highly preventable disease.

KEY WORDS: Transfusion associated GvHD – Symptomatology – Blood products irradiation

WSTĘP

Mimo, że już stosunkowo wcześniej w historii krwiolecznictwa obserwowano przebiegające gwałtownie, z obecnością zmian skórnych, śmiertelne powikłania po przetoczeniu krwi [1], to pierwszy przypadek TA-GvHD opisano dopiero w roku 1965 u dziecka z ciężkimi zaburzeniami odporności, któremu przetoczono krew [2].

A zatem historycznie pierwszą grupę chorych obarczonych ryzykiem rozwinięcia TA-GvHD w wyniku przetoczenia składników krwi stanowili chorzy z niewydolnością układu odpornościowego (3). Z czasem liczba stanów klinicznych, w których dochodziło do obniżenia odporności tak z przyczyn naturalnych jak i indukowanych postępowaniem leczniczymi wzrosła. Zwiększone ryzyko rozwoju TA-GvHD występuje m. innymi u biorców allogenicznych i autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [4], chorych na chorobę Hodgkina [1, 5] oraz chorych z nowotworami wywodzącymi się z limfocytów B [4, 6]. Obserwowano też TA-GvHD w przypadku współistnienia schorzenia przebiegającego z niewydolnością układu immunologicznego tj. przewlekłej białaczki limfocytowej i toczenia rumieniowatego trzewnego oraz terapii analogami puryn [4, 7].

Drugą grupę osób narażonych na ryzyko TA-GvHD stanowią osoby z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, otrzymujące składniki krwi od osób blisko spokrewnionych. Obserwowano TA-GvHD u chorych po różnych zabiegach operacyjnych, którym przetaczano krew pochodzącą od spokrewnionych z nimi w pierwszym lub drugim stopniu osób [8, 9, 10]. TA-GvHD może być także powikłaniem po przetoczeniu krwi od niespokrewnionych dawców homozygotycznych pod względem układu HLA [11]. Zdarza się to w sytuacjach kiedy dawca krwi jest homozygotą w stosunku do jednego z haplotypów HLA, a biorca heterozygotą względem haplotypu HLA.

TA-GvHD występuje zdecydowanie częściej w bardzo jednorodnych pod względem HLA i odizolowanych społecznościach, np. w Japonii [12, 13]. I tak na przykład prawdopodobieństwo przetoczenia krwi od homozygotycznego pod względem HLA dawcy heterozygotycznemu biorcy oceniane w różnych populacjach waha się od 1:874 w Japonii do 1:16 865 we Francji [14]. Na podstawie przeanalizowanych 171 przypadków próbowano ustalić czynniki ryzyka TA-GvHD; autorzy japońscy przyjęli, że wystąpieniu TA-GvHD sprzyja przebiecie operacyjnego zabiegu kardochirurgicznego, obecność nowotworu złośliwego, przetoczenie świeżych składników krwi, transfuzje między osobami spokrewnionymi oraz płęć męska [15].

Epidemiologia

Trudno jest ocenić częstość występowania TA-GvHD, gdyż dotychczasowe analizy przeprowadzone zostały w oparciu o zestawienia poszczególnych opisanych przypadków lub krótkich serii przypadków [8]. Rzeczywista liczba przypadków TA-GvHD może być zaniżona [1]. W piśmiennictwie anglojęzycznym i japońskim do końca 20. wieku opisano ponad 200 przypadków TA-GHvD [16]. Jak wynika z brytyjskich statystyk SHOT (Serious Hazards of Transfusin), TA-GvHD jest najpoważniejszym powikłaniem poprzetoczeniowym i w latach 1996–2000/01 z 38 osób, które zmarły w wyniku transfuzji krwi u 13 zgon był wynikiem TA-GvHD [17]. Natomiast w okresie od 2001 do 2007 r. nie obserwowano już wystąpienia tego powikłania.

Do 1980 r. ryzyko wystąpienia TA-GvHD u osób z nowotworami układu krwiotwórczego lub chłonnego oceniano na od 0,1% do 1%, natomiast ryzyko TA-GvHD po zabiegach kardiochirurgicznych w populacji japońskiej w latach 1981–1986 oceniano na 0,15% [15, 16]. W wyniku zmniejszenia zużycia świeżej krwi i donacji rodzinnych oraz dzięki szerszemu stosowaniu ubogoleukocytarnych składników krwi i wdrożeniu napromieniania krwi częstość TA-GvHD zmniejszyła się.

Patogeneza

TA-GvHD rozwija się, jeśli zaistnieją odpowiednie po temu okoliczności. Zasadniczą przyczyną reakcji TA-GvHD jest przetoczenie żywych limfocytów T obecnych w składnikach krwi, biorcy, który nie jest w stanie rozpoznać ich i zniszczyć. Przeszczep (w tym przypadku krew lub jej składnik) musi zawierać żywe immunokompetentne limfocyty, a antygeny gospodarza muszą być rozpoznane jako obce przez przeszczep, a więc limfocyty zawarte w krwi i komórki gospodarza muszą się różnić pod względem antygenów HLA [18]. Ponadto musi istnieć patologiczny stan układu odpornościowego biorcy, który nie pozwala na wzbudzenie adekwatnej odpowiedzi immunologicznej koniecznej do zniszczenia limfocytów przeszczepu [18, 19, 20].

Natomiast inna sytuacja ma miejsce w przypadku podania limfocytów T biorcy z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, ale z podobnymi antygenami układu HLA do tych jakie znajduje się na limfocytach dawcy. Ma to miejsce w przypadku homozygot pod względem jednego z haplotypów układu HLA biorcy. W tym przypadku również przetoczone limfocyty nie są niszczone przez sprawny układ immunologiczny gospodarza, ponieważ traktuje on je jako własne. Limfocyty te mogą rozmnażać się w organizmie biorcy i niszczyć komórki biorcy kodowane przez drugi haplotyp HLA. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku przetaczania krwi od osób blisko spokrewnionych. Początkowo uważano, że ryzyko TA-GvHD dotyczy pokrewieństwa w pierwszym stopniu, obecnie jednak sądzi się że ryzyko powstania pary „homozygotyczny dawca- heterozygotyczny biorca” jest większe, gdy dawca jest krewnym drugiego stopnia wobec biorcy [1, 10]. Podobna sytuacja ryzyka rozwoju TA-GvHD ma miejsce w przypadku przetaczania dobranych w HLA koncentratów krwinek płytkowych.

W procesie niszczenia przez limfocyty obecne w składniku krwi komórek gospodarza biorą udział różne subpopulacje limfocytów oraz inne komórki, interleukiny, cytokiny prozapalne i cząstki adhezyjne. Komórki dendrytyczne i makrofagi biorcy prezentują jego antygeny HLA przeszczepionym limfocytom T. Produkowana przez makrofagi interleukina-1 (IL-1) i czynnik pobudzający tymocyty aktywują pomocnicze limfocyty TCD4+. Zaktywowane pomocnicze komórki T produkują z kolei interleukinę-2 (IL-2), która pobudza cytotoksyczne limfocyty T CD8+ [19]. I te komórki ostatecznie niszczą komórki różnych tkanek gospodarza [21]. W procesie tym uczestniczą również makrofagi i komórki NK. W wyniku uwolnienia ze zniszczonych tkanek gospodarza pod wpływem chemioterapii, radioterapii czy infekcji cytokin prozapalnych takich jak IL-1, czynnik martwicy guza alfa (TNF α) dochodzi do zwiększenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej gospodarza i cząstek adhezyjnych VCAM-1 i I-CAM-1. To sprawia, że komórki ustroju gospodarza stają się jeszcze bardziej czytelne jako obce dla limfocytów dawcy i prowadzi do nasilenia destrukcji tkanek gospodarza. Głównym obiektem ataku stają się limfocyty B, komórki śródbłonna oraz krwiotwórcze komórki macierzyste szpiku kostnego biorcy [16, 19, 20].

Interesujące na tle patofizjologii choroby jest zjawisko nie występowania TA-GvHD w ciężkim nabytym niedoborze odporności jakim jest AIDS. Amman wysunął hipotezę, że przyczyną tego jest zakażenie limfocytów T CD4+ wirusem HIV. Ponieważ w wyniku infekcji HIV nie spełniają one w należyty sposób swej funkcji, wypadają zatem z kaskady zdarzeń rozwoju TA-GvHD, w którym aktywacja limfocytów TCD4+ jest kluczowym elementem [22].

TA-GvHD może być wywoływana przez różne składniki krwi tj. koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat krwinek czerwonych przemywanych, koncentrat deglicerylizowanych krwinek czerwonych, koncentrat krwinek płytkowy, koncentrat granulocytarny oraz świeże (nie zamrożone) osocze [1, 5, 8, 9, 16]. Natomiast nie obserwowano choroby po przetoczeniu osocza świeżo mrożonego (FFP), krioprecypitatu, produktów krwiopochodnych. Jest to ściśle związane z liczbą limfocytów zawartych w poszczególnych składnikach. Największa liczba leukocytów znajduje się w świeżej krwi, natomiast mrożone osocze jest zupełnie pozbawione krwinek białych. Proces zamrażania i rozmrażania prowadzi do destrukcji limfocytów. Nie jest znana dokładna dawka limfocytów, która wywołuje TA-GvHD ale już dawka 10^7 limfocytów dawcy/kg masy ciała biorcy może wywołać chorobę, a u dzieci z ciężkimi niedoborami immunologicznymi dawka taka wynosi 8×10^4 limfocytów dawcy/kg masy ciała biorcy [23].

Rozpoznanie

Pierwsze objawy pojawiają się zwykle po ok. 1–2 tygodniach od przetoczenia krwi, chociaż w bardzo ostro przebiegających przypadkach objawy mogą wystąpić już po 2 dniach [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16]. Są to: gorączka, wysypka skórna, nudności, wymioty, biegunka i zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez, niekiedy limfadenopatia, pancytopenia, zwiększona aktywność aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy. W badaniach histopatologicznych wycinków skóry, podobnie jak w

przypadku GvHD, stwierdza się obecność wodniczek w warstwie podstawnej naskórka i nacieki limfocytarne [21]. Limfocyty T dawcy w ustroju biorcy można wykryć przy użyciu metody typowania HLA, analizy cytogenetycznej lub genetycznego odcisku palca [1, 4, 24, 25]. Stwierdzenie samej obecności tych limfocytów nie wystarcza do postawienia rozpoznania TA-GvHD, musi bowiem współistnieć z określonym obrazem klinicznym.

Mimo podobnej etiologii (atak limfocytów T na poszczególne narządy) w symptomatologii GvHD i TA-GvHD występują istotne różnice. Do wspólnie występujących objawów należy plamisto-grudkowa wysypka skórna, zajęcie przewodu pokarmowego, pancytopenia, zaburzenia czynności wątroby [6, 7, 8, 9, 16, 25]. W przypadku TA-GvHD wynikają one bardziej z uszkodzenia komórki wątrobowej, za czym przemawia zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, przy niewielkiej albo nieobecnej hiperbilirubinemii i nie zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej [16]. Najbardziej istotnym elementem patofizjologicznym jest obecność aplazji/ hipoplazji szpiku w przypadku TA-GvHD. Czas do wystąpienia objawów TA-GvHD (4–30 dni) jest zdecydowanie krótszy i objawy pojawiają się w bardziej gwałtowny sposób niż w klasycznej GvHD gdzie do rozwinięcia pełnej symptomatologii dochodzi później (20–100 dni) a przebieg choroby jest bardziej powolny. Również odpowiedź na leczenie sięgająca w przypadku klasycznej GvHD 60–70% jest krańcowo odmienna od obserwowanej w TA-GvHD, gdzie na leczenie odpowiada do 5% chorych [1, 16].

Diagnostyka różnicowa

TA-GvHD występuje najczęściej u chorych z chorobami nowotworowymi leczonych przy użyciu często wielolekowej chemioterapii a więc z reguły znajdujących się w stanie immunosupresji. Ponieważ takie objawy TA-GvHD jak gorączka czy zmiany skórne mogą naśladować objawy zakażenia lub odczynów polekowych, należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej. Dotyczy to zwłaszcza zakażeń wirusowych prowadzących do stłumienia czynności szpiku i zakażenia wirusami hepatotropowymi. Elementem różnicującym jest biopsja szpiku i skóry, wsparte badaniami HLA bądź genetycznymi [1, 9, 13, 16, 25].

Leczenie

Metody leczenia TA-GvHD stanowią przegląd stosowanego leczenia w GvHD. Przykładowo stosowano więc wysokie dawki sterydów, globulinę antytymocytarną, cyklosporynę, endoksan, azatioprynę, metotreksat, przeciwciała monoklonalne przeciw komórkom T, immunoglobuliny czy 15-deoksyspergualinę [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 25].

Mimo, że leki te wykazały skuteczność w leczeniu GvHD, to prawie zupełnie zawiodły w TA-GvHD. Przypadki dobrej odpowiedzi np. na leki immunosupresyjne stosowane w wysokich dawkach lub odpowiednich zestawach kilku z nich są sporadyczne [4, 13, 25]. Obserwowane rzadkie odpowiedzi nie pozwalają na ustalenie wy-

tycznych leczenia TA-GvHD. Mimo, że w początkowych doniesieniach [4, 13, 25] podkreślano, że o ewentualnej skuteczności leczenia decyduje jego wczesne wdrożenie, obecnie panuje przekonanie, że czynnik ten nie ma istotnego znaczenia rokowniczego. Nieskuteczność leczenia choroby jest raczej wynikiem patofizjologii choroby i nieodwracalności zaistniałych zmian w układzie limfohematopoezy niż skutkiem opóźnienia leczenia [1, 16]. Krytycznym punktem, w odróżnieniu od klasycznego GvHD, jest aplazja szpiku i wynikające z niej powikłania; i ten to czynnik decyduje o ciężkości choroby i nieskuteczności leczenia [16]. Chorzy z reguły giną wśród objawów zakażenia, w tym przebiegającej z zajęciem wielu narządów sepsy lub skazy krwotocznej [1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 16].

Profilaktyka TA-GvHD

Nie istnieje skuteczne leczenie tego śmiertelnego powikłania poprzetoczeniowego. Na szczęście można całkowicie zminimalizować ryzyko wystąpienia TA-GvHD stosując odpowiednią profilaktykę. Można to osiągnąć na drodze albo całkowitego usunięcia limfocytów T ze składnika krwi albo przez zniszczenie ich potencjału proliferacyjnego. Stosowane obecnie metody preparatyki pozwalają na zmniejszenie liczby leukocytów w preparacie o 3 logi do liczby $<1 \times 10^6/l$. Wartość ta zabezpiecza przed alloimmunizacją antygenami krwinek białych i płytkowych, ale niestety nie zapobiega TA-GvHD [26]. Jak dotąd jedyną metodą inaktywacji limfocytów znajdujących się w składnikach krwi jest zahamowanie transformacji blastycznej i aktywności mitotycznej tych komórek [27]. Osiąga się to na drodze napromieniowania składników krwi przy użyciu promieniowania gamma w dawce co najmniej 25 Gy. Mimo, że limfocyty są w wysokim stopniu wrażliwe na promieniowanie, niższe dawki promieniowania nie są skuteczne. Opisano bowiem wystąpienie TA-GvHD po przetoczeniu preparatu napromieniowanego dawką 15 Gy [28]. Najczęściej stosowanym źródłem promieniowania jest izotop cezu Cs^{137} lub kobaltu Co^{60} . Z reguły preferuje się izotop cezu z uwagi na jego dłuższy okres połowicznego rozpadu, większą energię, a tym samym dłuższe stosowanie w rutynowej pracy. Do napromieniowania składników krwi stosuje się samosłonne radiatory. Ważne jest aby pojemnik z krwią został równomiernie napromieniowany.

Nie ustalono dotychczas optymalnych dawek promieniowania gamma dla poszczególnych składników krwi. Ten sam zakres dawki 20–50 Gy zaleca się zarówno dla koncentratów krwinek płytkowych jak i dla koncentratów krwinek czerwonych [29, 30, 31]. W wyniku napromieniowania koncentratów krwinek czerwonych dochodzi do pewnych zmian w preparacie, a zwłaszcza wzrostu stężenia pozakomórkowego potasu oraz wolnej hemoglobiny [29, 30, 31, 32]. W przypadku przetaczania składników krwi osobom dorosłym obecność uwolnionego potasu w preparacie nie ma istotnego znaczenia, natomiast może mieć znaczenie w transfuzjach wymiennych i w transfuzjach wewnątrzmacicznych. Napromieniowanie nie wpływa w istotny sposób na inne para-

metry krwinek czerwonych takie jak pH, poziom glukozy czy 2,3DPG bądź ATP [16, 31].

Najlepiej jest przeprowadzić napromieniowanie preparatów krwi i jej komórkowych składników bezpośrednio przed transfuzją. Koncentrat krwinek czerwonych powinno się przetoczyć w ciągu 28 dni od pobrania albo przed upływem terminu ważności.

Nie wykazano aby napromieniowanie koncentratu krwinek płytkowych wywoływało istotne zmiany w samym preparacie; płytki mogą być napromieniane w każdym okresie ich 5- lub 7-dniowego przechowywania; stosuje się jednak praktykę ich bezpośredniego napromieniowania przed wydaniem [33].

Dane dotyczące zmian wywoływanych przez promieniowanie w koncentratkach granulocytarnych są dość rozbieżne. Nie ma jednak wątpliwości co do tego, że koncentraty te powinny być napromieniowane oraz podawane jak najszybciej po ich uzyskaniu i napromieniowaniu [1, 34].

Istnieje szereg stanów klinicznych, w których zachodzi bezwzględna konieczność napromieniowania składników krwi. W innych stanach napromieniowanie może być wskazane, a w jeszcze innych nie ma wskazań do napromieniania składnika krwi. Wskazania ustalano na podstawie nabytego już doświadczenia, według ryzyka wystąpienia TA-GvHD, a ich lista jest stale aktualizowana [34, 35]. Nie ulega wątpliwości, że wszyscy biorcy przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych zarówno w przypadku przeszczepu autologicznego jak i allogenicznego powinni otrzymywać napromieniowane składniki krwi już od chwili rozpoczęcia leczenia kondycjonującego przez 3 miesiące w przypadku pierwszego, a przypadku drugiego przez 6 miesięcy. Kandydatami do otrzymania napromieniowanej krwi są również chorzy z wrodzonymi zespołami niedoborów odporności, oraz biorcy krwi od krewnych pierwszego i drugiego stopnia oraz od dawców dobieranych w układzie HLA. Choroba Hodgkina także stanowi wskazanie do stosowania napromienianych preparatów. W przypadku dopłodowych, wewnątrzmacicznych transfuzji krwi oraz transfuzji wymiennych u noworodków i noworodków poddanych mechanicznemu wspomaganie krążenia, metodą zewnątrzustrojowego natleniania ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) krew też powinna być napromieniowana [34, 35].

Względne wskazania istnieją w przypadku wcześniactwa z masą urodzeniową poniżej 1200 g. Chorzy z nowotworami B komórkowymi również są kandydatami do otrzymywania napromieniowanych składników krwi, a zwłaszcza pacjenci leczenia fludarabiną. Ostatnio wskazania te rozszerza się również na biorców przeszczepów, którzy w przyszłości poddani będą leczeniu immunosupresyjnemu, a także na grupę chorych, którzy mają zostać poddani chemioterapii lub immunosupresji z powodów onkologicznych lub nieonkologicznych. Nadal napromieniowania krwi nie stosuje się i nie zaleca u chorych na AIDS, noworodków urodzonych o czasie oraz we wrodzonych zaburzeniach odporności humoralnej [34, 35].

Przysze perspektywy profilaktyki TA-GvHD

Napromieniowanie krwi budzi obawy o możliwość wystąpienia transformacji nowotworowej napromieniowanych krwinek bądź aktywacji wirusów wewnątrzkomórkowych. Nie są one uzasadnione, gdyż nie obserwowano dotychczas tego rodzaju powikłań. Prowadzi się badania nad nowymi metodami profilaktyki TA-GvHD. Metodą alternatywną do napromieniowania jest obecnie inaktywacja czynników zakaźnych w koncentratkach krwinek płytkowych i świeżo mrożonym osoczu (FFP). Dostępne są dwie metody z zastosowaniem albo ryboflawiny albo psolarenu B [36, 37].

TA-GvHD pozostaje nadal śmiertelną chorobą. Jednak zrozumienie etiologii tej choroby i określenie sytuacji, w których może wystąpić oraz zastosowanie skutecznej profilaktyki pozwoliło na maksymalne ograniczenie jej występowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;**112**:2617-26.
2. 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**:953-8.
3. Brubaker DB. Human post-transfusion graft versus host disease. *Vox Sang*. 1983; **45**:401-420.
4. Hutchinson K, Kopko PM, Muto KN i wsp. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2002; **42**:1567-72.
5. Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft versus host reaction following blood product transfusion. *Am J Med*. 1982;**72**:951-61.
6. Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia. *Vox Sang*. 2002; **83**:279-81.
7. Leitman SF, Tisdale JF, Bolan CD i wsp. Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transfusion*. 2003;**43**:1667-71
8. 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**:1405-11.
9. Batrel A, Özer S, Gençer S i wsp. Transfusion associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in an immunocompetent patient following orthopedic surgery. *Marmara Medical Journal*. 2006; **19**: 36-40.
10. Petz, LD; Calhoun, L; Yam, P i wsp. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion*. 1993;**33**:742-750.
11. Thaler M, Shamiss A, Orgad S i wsp. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Eng J Med*. 1989; **321**:25-8.
12. Shivdasani RA, Haluska FG, Dock NL, Dover JS, Kineke EJ, Anderson KC. Graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N Engl J Med*. 1993;**329**:664-5.

13. Sakurai M, Moizumi Y, Uchida S, Imai Y, Tabayashi K. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patient: early diagnosis and therapy. *Am J Hematol.* 1998; **58**:84–86.
14. Ohto H; Yasuda H; Noguchi M; Abe R. Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of directed donations from relatives. *Transfusion.* 1992;**32**:691–693.
15. Takahashi K, Juji T, Miyamoto M i wsp. Red Cross PT-GVHD. Study group: Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus host disease in Japan. *Lancet.* 1994; **343**:700–702.
16. Anderson KC Transfusion Associated Graft-Versus-Host Disease. W „Graft vs Host Disease”. Red. Ferrara JLM, Deeg JJ, Burakoff SJ. 2 nd edition, revised and expanded. Marcel Dekker Inc. New York 1997, s.587-599.
17. British Blood Transfusion Society (2002). SHOT Annual Report 2000–2001.
18. Billingham R. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures.* 1966-67; **62**: 21-78.
19. Ferrara JL, Krenger W. Graft-versus-host disease: The influence of type 1 and type 2 T cell cytokines. *Trans Med Rev.*1998;**12**:1-17.
20. Korngold R. Biology of graft-versus-host disease. *American Journal of Paediatric Haematology Oncology.* 1993;**15**:18-37.
21. Otori K, Masuda C, Wanibuchi H i wsp.. An autopsy report of graft-versus-host disease (GVHD) following blood transfusion. *Osaka City Med J.* 1999;**45**:37-43.
22. Ammann AJ. Hypothesis: absence of graft-versus-host disease in AIDS is a consequence of HIV-1 infection of CD4+ T cells. *Acquir Immune Defic Syndr.* 1993; **6**:1224-7.
23. Holland PV. Transfusion Associated Graft-Versus-Host Disease. Prevention using irradiated blood products. *Current concepts in transfusion therapy 1985*; Arlington, VA: American Association of Blood Banks.
24. Kunstmann E, Bocker T, Roewer L, Sauer H, Mempel W, Epplen JT. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction. *Transfusion* 1992;**32**:766-70.
25. Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T i wsp. Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 1994;**86**:831-6.
26. Akahoshi M., Takanashi M., Masuda M. i wsp. A case of transfusion- associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion.* 1992; **32**: 169–172.
27. Tanaka S. Prevention of post-transfusion graft versus host disease by irradiating blood products with X-ray or gamma ray. *Nippon Rinsho* 1997; **55**:2277-81.
28. Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, Chappell RA, Goulder PJ .Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion* 1993; **33**: 447-9.
29. Davey RJ., McCoy NC, Sullivan JA i wsp. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusion* 1992; **32**: 525–528.
30. Heaton A. Blood component irradiation and prevention of graft versus-host disease. *Transf Sci* 1995; **16**: 121–123.
31. Kubis J, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Dzieciatkowska A, Łętowska M. Zmiany biochemiczne w napromieniowanych koncentratkach krwinek czerwonych przechowywanych do 42 dni. *Journal of Transfusion Medicine.* 2008; **1**: 46–54.
32. Ramirez A.M., Woodfield D.G., Scott R., McLachlan J. High potassium levels in stored irradiated blood. *Transfusion* 1987; **27**:444-5.
33. Luban NL. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in platelet components. *Semin Hematol.* 2001; **38**:34-45.
34. Anderson K. Broadening the spectrum of patient groups at risk for transfusion-associated GVHD: implications for universal irradiation of cellular blood components. *Transfusion.* 2003;**43**:1652-4.

35. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev.* 2009;**23**:62-71.
36. Cui Z, Huang Y, Mo Q, Wang X, Qian K. Inactivation of lymphocytes in blood products using riboflavin photochemical treatment with visible light. *Photochemistry and Photobiology.* 2008, **84**: 1195-1200.
37. Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004;**33**:1-7.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa