

Birinci Derece Akrabasından Transfüzyon Alan Sağlıklı Bir Erişkinde Transfüzyona Bağlı Graft *versus* Host Hastalığı

Transfusion-Associated Graft versus Host Disease in A Previously Healthy Individual Who Received Transfusion from A First Degree Relative

Şua Sümer¹, Onur Ural², Nazlım Aktuğ-Demir², Canan Uçar-Albayrak³

¹Düziçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Osmaniye, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Daha önce sağlıklı olan, mide kanaması sonrası birinci derece akrabasından bir ünite kan transfüzyonu yapılan 56 yaşındaki erkek hasta, transfüzyondan iki hafta sonra deri döküntüsü, yüksek ateş, sarılık, halsizlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Takiplerinde hastaya transfüzyona bağlı graft *versus* host hastalığı tanısı konularak, metilprednizolon ve siklosporin tedavisi başlandı. Tedaviye yanıt alınamayan hasta kaybedildi.

Klimik Dergisi 2010; 23(1): 31-3.

Anahtar Sözcükler: Transfüzyona bağlı graft *versus* host hastalığı, transfüzyon.

Abstract

A previously healthy 56-year-old man who had received a unit of blood transfusion from his first degree relative after gastrointestinal system bleeding, was admitted to our clinic with complaints of rash, fever, jaundice and nausea two weeks after transfusion. The patient was diagnosed as having transfusion-associated graft *versus* host disease and methylprednisolone and cyclosporin therapy was given. The patient failed to respond to therapy and died.

Klimik Dergisi 2010; 23(1): 31-3.

Key Words: Transfusion-associated graft *versus* host disease, transfusion.

Giriş

Transfüzyona bağlı gelişen graft *versus* host hastalığı (TB-GVHH) nadir görülen ve %100'e yaklaşan mortalite ile seyreden bir hastalıktır. TB-GVHH, alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olduğu, donör ile alıcı arasındaki HLA benzerliğinin fazla olduğu (akrabalık) ve fazla miktarda T lenfositleri bulunan kan komponentlerinin transfüzyonu ile oluşabilmektedir. TB-GVHH, ilk kez ağır kombine immün yetmezliği olan çocuklarda tanımlanmıştır (1).

Verici ile alıcı arasında rastlantısal olarak veya akrabalık nedeni ile bir HLA haplotipi arasında benzerlik bulunabilir. Özellikle vericinin HLA açısından homozigot olduğu durumlarda bağışıklık sistemi normal olan kişilerde, transfüzyon sonrası TB-GVHH görülebilmektedir (1-4).

TB-GVHH, genel olarak deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmayla kendini gösterir. Kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeniyle devam eder.

Transfüzyondan yaklaşık üç-dört hafta sonra enfeksiyona bağlı ölümlerle sonuçlanır (5-9).

Olgu

Daha önce sağlıklı olan, mide kanaması sonrası birinci derece akrabasından bir ünite kan transfüzyonu yapılan 56 yaşındaki erkek hasta, transfüzyondan iki hafta sonra yaygın maküler, yer yer veziküler deri lezyonları, yüksek ateş, deri renginde sararma, halsizlik şikayeti ve akut hepatit C ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi (Resim 1).

Hastada karaciğer enzim yüksekliği, artmış bilirübin düzeyleri ve takibinde gelişen pansitopeni mevcuttu. Hastanın yüksek ateşinin olması, pansitopeni (mutlak nötrofil sayısı 300/mm³, hemoglobin 9.8 gr/dl, trombosit 76 000/mm³) ve solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle febril nötropeni tanısıyla, imipenem 4x500 mg/gün baş-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Şua Sümer, Düziçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Osmaniye, Türkiye

Tel./Phone: +90 328 876 55 99 Faks/Fax: +90 328 876 75 55 E-posta/E-mail: suasumer@gmail.com

doi:10.5152/kd.2010.010



Resim 1. Yaygın maküler ve yer yer veziküler deri lezyonları.

landı. Takibinde ateşinin düşmemesi üzerine tedavisine vankomisin 2 gr/gün dozunda eklendi.

Total bilirübin 4.2 mg/dl, direkt bilirübin 3 mg/dl, AST 438 Ü/lt, ALT 601 Ü/lt idi. Hepatit belirleyicilerinden anti-HAV IgM (-), anti-HAV total (+), HBsAg (+), anti-HBc IgM (-), anti-HBc total (+), anti-HBe (+), HBV-DNA (-), anti-Delta (-) olarak saptandı. Başka bir merkezde anti-HCV pozitif olmasına rağmen, kliniğimizde yapılan incelemelerde anti-HCV (ELISA) ve HCV-RNA negatif bulundu. Viral markırlardan anti-CMV IgM (-), anti-CMV IgG (+), anti-*Toxoplasma* IgM (-), anti-*Toxoplasma* IgG (+), anti-EBV VCA IgM (-), anti-EBV VCA IgG (-), anti-HIV (-) olarak saptandı. Alınan kültürlerinde patojen etken üremedi. Ayrıca kemik iliğini baskılayabilen ilaç toksisitesi, Stevens-Johnson sendromu ve diğer viral hastalıklar araştırıldı. Hastanın herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Bu sonuçlar, geçirilmiş hepatit A infeksiyonu ve kronik hepatit B infeksiyonu olarak değerlendirildi. Ateşi düşmeyen nötropeni artan hastanın tedavisine kaspofungin 50 mg/gün eklendi.

Uygulanan tedaviye yanıt alınmayan hastada transfüzyon öyküsünün bulunması nedeniyle TB-GVHH düşünüldü. Hastanın yatışının beşinci gününde yapılan deri biyopsisinde epidermiste diskeratotik hücre grupları, dermoepidermal ayrılma saptandı. Biyopsi sonucu GVHH grade 1 ile uyumlu bulundu (Resim 2). Antibiyotik tedavisine metilprednizolon (1 gr/gün) ve siklosporin (8 mg/kg/gün) tedavisi eklendi.

Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde konjenital veya akiz bir immün yetmezlik kliniğinin olmadığı öğrenildi. Takibinde gastrointestinal sistem kanaması olan hastaya iki ünite eritrosit süspansiyonu ışınlanarak verildi. Hasta dış merkezde yapılan transfüzyon sonrası 26. günde, klinik takibinin 12. gününde kaybedildi.

İrdeleme

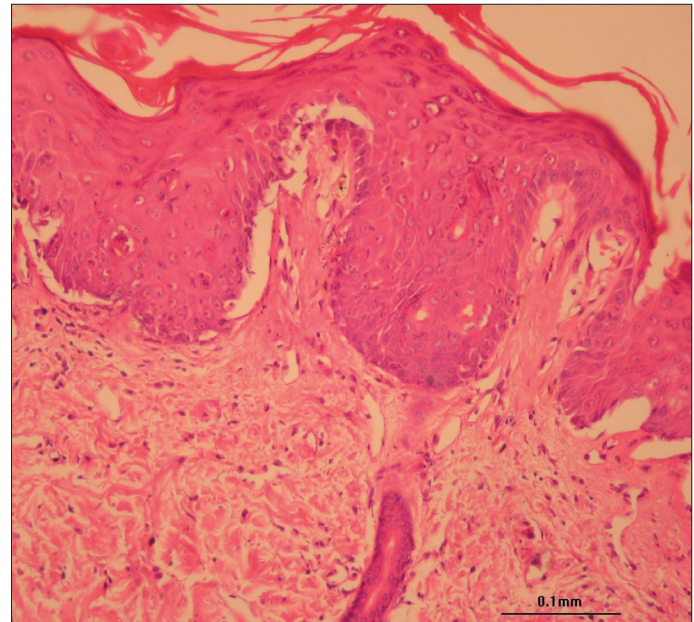
TB-GVHH, sıklıkla değişik derecelerde immün yetmezlikli kişilerde görülmektedir. TB-GVHH, bağışıklık sistemi normal olan kişilerde HLA haplotipi arasında benzerlik olduğunda görülebilen bir durumdur. Hücre kan ürünü transfüzyonu yapılan olgularda sıklığı 1/750 000 olarak bildirilmiştir (1-3,5,6,10).

Japonya gibi kapalı toplumlarda ve akraba vericilerin kullanıldığı durumlarda, bu komplikasyon ile karşılaşma olasılığının yüksek olduğu bilinmektedir (1-3). Japonya'da homozigot donör varlığında TB-GVHH görülme oranı 1/874 iken, akraba donör varlığında bu oran sekiz ile otuz kat artmaktadır (9). Ülkemizde gönüllü vericilerin az olması nedeni ile akraba vericilerin sık kullanıldığı göz önüne alınır ise, alıcıların TB-GVHH için artmış risk altında oldukları öngörülebilir. İmmün sistemi normal olan olgumuz değerlendirildiğinde en önemli risk faktörü birinci derece akrabasından kan alma öyküsüydü.

TB-GVHH ile ilişkili olarak bildirilen olgular, sıklıkla kardiyak cerrahi geçiren olgulardır. Bu durumun çok sayıda transfüzyon yapılması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (11-14). Bizim olgumuzda, mide kanaması sonrası bir ünite ışınlanmamış tam kan verilme öyküsü vardı.

Klinik bulgular transfüzyondan bir-iki hafta sonra başlayan ateş, makülopapüler deri döküntüsü, diyare, enterokolit, hepatit, kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeni olarak belirtilmiştir (1-3,5-7,15). Bu nedenle bakteriyel, viral infeksiyon hastalıkları, hepatitler, döküntülü hastalıklar, ilaç reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu ve febril nötropeni başta olmak üzere pek çok klinik tablonun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Shimoda (16) 1955 yılında cerrahi operasyonlardan 6-13 gün sonra ateş, deri döküntüsü gelişen 12 hasta bildirmiş ve bu durumu postoperatif eritrodermi olarak tanımlamıştır. Aoki ve arkadaşları (9) TB-GVHH ile postoperatif eritroderminin aynı hastalık olduğunu bildirmiştir.

Hastamızda ateş yüksekliği ve mutlak nötrofil sayısındaki azalma febril nötropeniyle uyumlu olduğundan, geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Hastanın kültürlerinde patojen etken saptanmadı. Maküler tarzda başlayan deri döküntülerinin yer yer veziküler tarzda olması ve kemik iliği baskılanması nedeni ile Stevens-Johnson sendromu, ilaç reaksiyonları ve viral hastalıklar yönünden değerlendirildi. İlaç kullanım öyküsü bulunmaması ve viral belirteçlerde özellik saptanmaması nedeni ile bu tanılardan uzaklaşıldı. Olgumuzun birinci dereceden



Resim 2. Dermoepidermal ayrılma ve diskeratotik hücre grupları.

akrabadan kan transfüzyonu öyküsünün olması, ateş, pansitopeni ve deri döküntülerinin varlığı TB-GVHH'yi akla getirdi.

TB-GVHH tanısı, anamnez, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve biyopsi ile konulur. Deri biyopsisi, karaciğer ya da kemik iliği aspirasyonu tanıya yardımcıdır (1-3,5,6,9). Histolojik tanı için, genellikle deri biyopsisi tercih edilmektedir. Biyopsi bulguları patognomonik değildir, tanıyı destekleyicidir (1-3,9). Deri biyopsisinde, epidermal bazal hücrelerde vakuolizasyon (grade 1), epidermiste mononükleer hücre infiltrasyonu ve epidermal bazal tabakada dejenerasyon (grade 2), büll oluşumu (grade 3) veya ülser gelişimi (grade 4) görülebilir (9). Olgumuzda da maküler, yer yer veziküler deri lezyonları mevcuttu. Deri biyopsisinde, dermoepidermal ayrılma saptandı. Bu sonuç, TB-GVHH grade 1 ile uyumlu idi. TB-GVHH'nin kesin tanısı için, alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin varlığının gösterilmesi gerekir. HLA dışı polimorfizm gösteren mini-satellit problr veya alıcı ile verici arasında "variable number tandem repeat (VNTR)" profillerin karşılaştırılması gibi yöntemlerle kesin tanı konulabilmektedir (1-3).

TB-GVHH için günümüzde önerilen standard bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Yüksek doz steroidler, azotioprin, metotreksat, siklosporin, antitimosit globülin, anti-CD52 antikoları, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) gibi birçok tedavi yöntemi denenmesine rağmen sonuçlar başarılı değildir (1-3,9,15). Olgumuz TB-GVHH tanısı aldıktan sonra, metilprednizolon (1 gr/gün) ve siklosporin (8 mg/kg/gün) tedavisi başlandı.

TB-GVHH gelişen olguların %90'ından fazlası enfeksiyonlar nedeni ile kaybedilir. Bu nedenle bu olgularda ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi de verilmelidir (5,6). Biz de olgumuza metilprednizolon ve siklosporin tedavisinin yanı sıra ateş ve pansitopenisi olması nedeni ile, geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi uyguladık. İmmünosüpresif, antimikrobiyal ve destek tedavisine rağmen hasta kaybedildi.

TB-GVHH'nin etkin bir tedavi yönteminin olmaması, yüksek riskli durumlarda profilaktik yaklaşımın önemini artırmaktadır. Hücre içeren kan ürünlerine gamma ışınlanması yapılması TB-GVHH'yi önler (1-3,5,6,9,17). 25 gray dozunda tek doz gamma ışınlanması, eritrosit, granülosit ve trombosit fonksiyonlarına zarar vermeden, lenfositlerin çoğalma yeteneklerini baskılar (6,17). Olgumuza dış merkezde birinci derece akrabasından bir ünite kan transfüzyonu yapılmış olup, gamma ışınlanması yapılmamıştır.

Bu olgu, ülkemizde akraba vericilerin sık kullanılması nedeni ile, mortalitesi yüksek ve kesin tedavisi olmayan TB-GVHH'nin önlenmesi için, kan ve kan ürünlerinin ışınlanmasının ve ışınlama yapılamayan kan merkezlerinde akraba vericilerin kullanılmamasının önemini ortaya koymaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Hobisch-Hagen P. Immunomodulation after blood transfusion-impact on incidence of postoperative infection. *Infusionther Transfusionsmed.* 2002; 29(3): 122-4.
2. Innerhofer P, Kühbacher G. Immunomodulation mechanisms following transfusion of allogeneic and autologous erythrocyte concentrates. *Infusionther Transfusionsmed.* 2002; 29(3): 118-21.
3. Brand A. Immunological aspects of blood transfusion. *Blood Rev.* 2000; 14(3): 130-44.
4. Kurtoğlu E, Kaya S, Ural O. Transfüzyon sonrası gelişen graft versus host hastalığı olgusu. *Firat Tıp Derg.* 2003; 8(3): 125-7.
5. Çetin T. Kan ve kan ürünleri transfüzyonunda pratik noktalar. *In: XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi. III. Hematoloji İlk Basamak Kursu* (10-14 Ekim 2003, İstanbul) Kitabı. Ankara: Türk Hematoloji Derneği, 2003: 35-49.
6. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. BCSH Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 1996; 6(3): 261-71.
7. Anwar M, Bhatti FA. Transfusion associated graft versus host disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2003; 15(3): 56-8.
8. Sanders MR, Graeber JE. Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. *J Pediatr.* 1990; 117(1 Pt 1): 159-62.
9. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Hematol.* 2002; 117(2): 275-87.
10. The administration of blood and blood components and the management of transfused patients. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Royal College of Nursing and the Royal College of Surgeons of England. *Transfus Med.* 1999; 9(3): 227-38.
11. Ghrew MH, Ringrose T, Young D, Peto T. Transfusion associated graft versus host disease. *Heart.* 1999; 82(2): 255-6.
12. Mayumi H, Nakashima A, Nishimi M, et al. Risk factors of posttransfusion graft versus host disease, mediastinitis and late cardiac tamponade in heart surgery. Survey of 119 Japanese institutions. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 48(1): 47-55.
13. Matsumoto K, Kubo H, Saida T, et al. Lethal posttransfusion graft-versus-host disease. Report of four cases. *Dermatology.* 1993; 187(1): 38-41.
14. Mayumi H, Matsui K, Matsuzaki K, Uchida T, Shinozaki K, Tokunaga K. Cellular kinetics of posttransfusion graft-versus-host disease after heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108(1): 179-82.
15. Koca E, Akpek G. Graft versus host hastalığı ve tedavi yöntemleri. *Türk Klin J Int Med Sci.* 2006; 2(19): 23-32.
16. Shimoda T. Postoperative erythrodermia. *Geka.* 1955; 17: 487-92.
17. Kuter S, Sağlam S. Transfüzyon kaynaklı graft versus host hastalığını önlemede kullanılan kan ve kan bileşenleri, ışınlama cihazlarının fiziksel yapısı, radyasyon dozları, dozimetrik ölçümler, ışınlama dozları ve klinik endikasyonlar. *Türk Onkol Derg.* 2009; 24(3): 138-51.