



Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional Programa Consulta al Experto Enfermedad injerto *versus* huésped asociada a transfusión (EIVHAT)

Coordinadora: Dra. León de González, Graciela
Profesor invitado: Dr. Hernández, Teodoro*

Introducción

La Enfermedad Injerto *Versus* Huésped (EIVH) es una complicación frecuente en el curso del trasplante alogénico de médula ósea y en el trasplante de Células Progenitoras de Sangre Periférica (CPSP). Esto ocurre cuando los linfocitos del donante reconocen como extraño los antígenos HLA del receptor, generando una respuesta inmune característica^{1, 2}. La aparición de fiebre, diarrea, disfunción hepática y una erupción cutánea característica son las principales manifestaciones clínicas de este cuadro. Sin embargo, la EIVH puede resultar también por la infusión de linfocitos viables dentro de un componente sanguíneo celular. Esta condición, la cual se acompaña de una pancitopenia y aplasia medular fue descrita por primera vez en 1966³. En las décadas subsiguientes los reportes sucesivos de estos casos han establecido la Enfermedad Injerto *Versus* Huésped Asociada a Transfusión (EIVHAT) como una identidad distinta. La EIVHAT es resistente a la mayoría de las modalidades terapéuticas inmunosupresoras. Por lo tanto, el tratamiento excepcionalmente es exitoso, acompañándose estos cuadros de una mortalidad del 100%. Es por ello, que se hace imperativo conocer cuál grupo de pacientes es susceptible a desarrollar este cuadro, para así tomar las medidas preventivas pertinentes.

Recientemente, el potencial de Injerto *Versus* Leucemia (IVL) de los linfocitos alogénicos ha servido para desarrollar estrategias terapéuticas. La inmunoterapia que consiste en la infusión de linfocitos alogénicos en pacientes que han recaído

después de un trasplante alogénico de células progenitoras de médula ósea (CPMO) además de producir una remisión de la leucemia, produce un cuadro clínico similar a EIVHAT⁴. Si el efecto de IVL está separado del efecto Injerto *Versus* Huésped (IVH) es en la actualidad objeto de estudios clínicos y de laboratorio.

Presentación clínica y complicaciones

Los síntomas y signos de la EIVHAT típicamente aparecen 8-10 días post-transfusión, y la muerte ocurre 3-4 semanas post-transfusión⁵. Así como ocurre en la EIVH asociada al trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH), aparece una característica erupción cutánea asociada a un cuadro diarreico, anomalías en las pruebas de funcionalismo hepático, y fiebre. La diarrea puede ser profusa, y la elevación de las enzimas hepáticas pueden ser muy marcadas con extenso daño hepatocelular. Manifestaciones no específicas incluyen anorexia, náusea y vómitos. El exantema máculo-papular típicamente aparece en las regiones centrales del cuerpo y progresivamente se extiende a las extremidades. En los casos severos, puede existir un eritema ampollar.

El desarrollo de aplasia medular diferencia una EIVHAT de una EIVH asociada a trasplante CPH. Las complicaciones de la pancitopenia tales como la hemorragia e infecciones son las responsables de la muerte de los pacientes, la cual ocurre en un lapso de 1 a 3 semanas del inicio de los síntomas clínicos.

*Hematólogo Jefe del Banco de Sangre del Centro Médico Paso Real – Estado Miranda – Venezuela. teodorohernandez@yahoo.com
Publicado por el Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT), año 2010. www.gciamt.org

Diagnóstico diferencial

No existen características patognomónicas para diferenciar una EIVHAT de una serie de enfermedades virales y reacciones a drogas⁶. Pacientes quienes están recibiendo transfusiones usualmente padecen de otros procesos mórbidos, los cuales pueden oscurecer el diagnóstico clínico de una EIVHAT, por lo que el médico debe tener un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico. Las alteraciones características patológicas en la piel, hígado y médula ósea pueden ayudar al diagnóstico, pero sólo la documentación de la presencia de linfocitos del donante en la circulación o tejidos del receptor confirmará el diagnóstico. La biopsia de piel puede revelar degeneración de las capas de células basales de la epidermis con vacuolización, migración de células mononucleares e infiltración de la dermis superior. También se puede ver hiperqueratosis y disqueratosis degenerativa^{7,8}. La biopsia hepática revela degeneración y necrosis eosinofílica de los pequeños ductos biliares con intensa inflamación periportal e infiltración linfomononuclear. El aspirado de médula ósea revela infiltración linfocítica, pancitopenia, y ocasionalmente fibrosis.

Incidencia

Los datos epidemiológicos de EIVHAT provienen del análisis del reporte de casos aislados o de pequeños grupos de pacientes. Un estudio prospectivo jamás se ha realizado y será muy difícil de realizar. La mayoría de los casos no son reportados y esto se debe fundamentalmente a dos factores: en primer lugar a un subdiagnóstico clínico y en segundo lugar a la ausencia de estudios que confirmen el diagnóstico. Así tenemos que unos 250 casos de presunta EIVHAT han sido reportados en la literatura inglesa y japonesa y sólo a unos pocos se les ha realizado diagnóstico definitivo. Reportes de pequeñas series han sido publicados en varios artículos^{9,10}. En todos los casos se reporta una mortalidad de aproximadamente un 90% y raramente muy pocos pacientes han sobrevivido^{5, 11, 12}.

Pacientes de riesgo

La EIVHAT ha sido reportada en pacientes con malignidades hematológicas, neoplasias sólidas o estados de inmunodeficiencias congénitas, también en niños y adultos con un aparente sistema inmune normal, pero no en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas (SIDA). Además, la enfermedad ha sido raramente reportada en receptores de trasplante de órganos sólidos o en pacientes con medicación inmunosupresora.

Inicialmente, los casos de EIVHAT fueron reportados en pacientes con severa inmunodeficiencia combinada o Síndromes de Wiskott-Aldrich (Tabla 1), en recién nacidos con eritroblastosis fetal (Tabla 2) y en pacientes con enfermedad de Hodgkin o en linfomas no Hodgkin, leucemias mieloides o linfoides agudas y en

leucemia linfocítica crónica (Tabla 3)¹³. Aunque la incidencia ciertamente es desconocida, la EIVHAT se estima que ocurra entre 0,1 al 1% de pacientes con enfermedades malignas hematológicas o enfermedades linfoproliferativas, y en pacientes portadores de las enfermedades de riesgo mencionadas. Cierta subgrupo de pacientes con malignidades hematológicas, incluyen a esos pacientes con leucemia linfocítica crónica que son tratados con fluradabine, ya que existe un

Tabla 1. EIVHAT en pacientes con inmunodeficiencias congénitas

- ❑ **Síndrome de inmunodeficiencia severa combinada**
 - ❑ **Hipoplasia tímica**
 - ❑ **Síndrome de Wiskott-Aldrich**
 - ❑ **Enfermedad de Lenier**
 - ❑ **Deficiencia de 5' nucleotidasa**
 - ❑ **Inmunodeficiencia no específica**

Tabla 2. EIVHAT en pacientes con estados de inmunodeficiencia

- ❑ **Enfermedad Hemolítica del feto o Recién Nacido**
 - ❑ **Recién Nacidos prematuros**
 - ❑ **Trombocitopenia aloinmune neonatal**
 - ❑ **Medicación inmunosupresora en neonato**

Tabla 3. EIVHAT en pacientes con enfermedades malignas

- ❑ **HEMATOLOGICAS:**
 - Enfermedad de Hodgkin
 - Leucemia Linfocítica Aguda
 - Linfomas no Hodgkin
 - Leucemia Linfocítica Crónica
 - Leucemia Mielocítica Aguda
 - Anemia aplásica
- ❑ **TUMORES SOLIDOS:**
 - Neuroblastoma
 - Carcinoma cervical
 - Carcinoma de pulmón
 - Carcinoma de esófago
 - Glioblastoma
 - Adenocarcinoma renal
 - Rabdomiosarcoma
 - Trasplante autólogo de Células progenitoras hematopoyéticas

mayor riesgo por el efecto prolongado de éste análogo de purina sobre la función inmune mediada por células¹⁴⁻¹⁶.

Las drogas citotóxicas y la irradiación pueden estar relacionadas al desarrollo de EIVHAT¹⁷. La EIVAT fue originalmente reconocida en pacientes con neuroblastoma que recibían tratamientos intensivos de quimioterapia^{18,19}. En una serie, 4 de 34 pacientes con tumores sólidos (pulmón y cáncer de células germinales) quienes fueron tratados con altas dosis de quimioterapia e infusiones autólogas de médula ósea y quienes subsecuentemente recibieron glóbulos rojos no irradiados desarrollaron EIVHAT²⁰. Además, casos reportados y bien documentados de pacientes con carcinomas cervicales, renales, esofágicos, de colon, pulmón y de próstata quienes no recibieron quimioterapia agresiva, desarrollaron EIVHAT, lo cual indica que un amplio espectro de pacientes con tumores sólidos pudieran estar en riesgo.

Casos también bien documentados de EIVHAT han sido reportados en recién nacidos prematuros quienes recibieron productos sanguíneos no irradiados en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina, sepsis y síndrome de distress respiratorio, pero también en prematuros que no tenían tales condiciones^{10, 21}. Tales pacientes no tenían inmunodeficiencias congénitas ni eritroblastosis fetal.

Por otra parte, EIVHAT ha sido reportada en adultos aparentemente inmunocompetentes (Tabla 4). Estados clínicos en los cuales ha sido reportados EIVHAT en personas inmunocompetentes incluyen: embarazo; cirugías abdominales y vasculares; alfa talasemia; artritis reumatoidea; trauma; y cursos cortos de terapia con glucocorticoides^{22, 23}. El síndrome fue inicialmente descrito en 1986 en un paciente japonés quien recibió una transfusión durante una intervención quirúrgica por aneurisma de aorta y en quien no había ninguna evidencia de inmunodeficiencia²⁴. Un estudio de 340 hospitales japoneses documentaron "eritrodermia postoperatoria" similar a la EIVHAT en 96 de 63.257 pacientes de cirugía cardíaca, con una rata de mortalidad del 90%²⁵.

Más recientemente, han sido reportados casos fatales de EIVHAT en pacientes heterocigotos para HLA, pero que compartían un haplotipo HLA con donantes homocigotos relacionados y no relacionados.^{26, 27}. Las donaciones dirigidas provenientes de familiares consanguíneos cercanos aumentan este riesgo ya que estos donantes comparten antígenos HLA con los receptores. La frecuencia de compartir un haplotipo HLA ha sido calculada en varios países. El riesgo reportado varía de 1: 16835 en Francia a 1: 874 en Japón donde hay menos diversidad en la expresión de los antígenos HLA y, por lo tanto, la EIVHAT en este país es mucho más frecuente^{9, 10, 29}.

La transfusión de plaquetas de donantes que compartan al menos dos antígenos HLA de los locus A y B con el receptor, ha demostrado un incremento satisfactorio del conteo plaquetario en pacientes aloinmunizados y quienes presentan refractariedad a

la transfusión estándar de plaquetas³⁰. Sin embargo, la provisión de plaquetas de donantes que compartan antígenos HLA puede predisponer a una EIVHAT³¹.

Los factores de riesgo que predisponen a una EIVHAT están parcialmente definidos. La EIVHAT no siempre ocurre en pacientes inmunodeficientes que reciben componentes sanguíneos no irradiados, mientras que pueden afectar a individuos con una aparente función inmune normal, particularmente en aquellos que compartan un haplotipo HLA con el donante. La sangre por si misma puede producir inmunosupresión³². Además, conociendo que la mayoría de pacientes que requieren transfusión de componentes sanguíneos están potencialmente inmunocomprometidos, no es difícil imaginar los factores que facilitarían el desarrollo de este cuadro. La baja incidencia de EIVHAT en pacientes presumiblemente inmunocompetentes puede reflejar un subdiagnóstico, pero también puede reflejar que los mecanismos de la función inmune intacta de estos individuos son eficientes para evitar el cuadro.

Tabla 4. EIVHAT en pacientes inmunocompetentes: Situaciones clínicas

- ☐ Embarazo
- ☐ Cirugía abdominal
- ☐ Colectomía
- ☐ Alfa Talasemia
- ☐ Cirugía cardíaca
- ☐ Trasplante de Hígado
- ☐ Cirugía vascular
- ☐ Trasplante pancreoespélico
- ☐ Cirugía gastrointestinal

Patogénesis

El Estado inmunológico del huésped y la similitud de fenotipos HLA entre el donante y el receptor determinan la aparición de cualquier respuesta injerto *versus* huésped. La habilidad que tenga el receptor de sangre para montar una respuesta inmune contra los linfocitos T del donante es fundamental en la patogénesis de la reacción IVHAT. Billingham³³ ha propuesto tres requerimientos para que se produzca una reacción IVH: a) diferencias en la histocompatibilidad de antígenos HLA entre el donante y el receptor, b) la presencia de células inmunocompetentes en la transfusión. Y c) incapacidad del huésped para rechazar estas células inmunocompetentes. Usualmente el gran número de células inmunes en un huésped inmunocompetente eliminarán todas las células T provenientes del donante en una reacción tipo huésped *versus* injerto. Sin embargo, si un individuo inmunocompetente, heterocigoto para antígenos HLA,

es transfundido aún con poca cantidad de linfocitos T funcionales provenientes de un donante que sea homocigoto para uno de los haplotipos HLA del paciente, el sistema inmune del receptor no reconocerá como extraño los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad de los linfocitos T transfundidos, los cuales sobrevivirán en la circulación del paciente y reconocerán como extraños los antígenos HLA de este. Estos linfocitos del donante sufren una expansión clonal y atacarán las células del receptor produciendo la EIVHAT²⁶. La EIVH que se produce bajo estas circunstancias es independiente del estado inmunológico del huésped ya que la deficiencia para eliminar los linfocitos T transfundidos esta basada en la genética del Sistema HLA y no en el grado de competencia inmune.

Fast y colaboradores³⁴ han aportado interesantes evidencias en la patogénesis de la EIVHAT, las cuales implican a las células CD4, CD8 y *natural killer* del receptor en controlar la aparición o no del cuadro. En un modelo experimental en ratones, ellos inyectaron parenteralmente un número variable de células linfoides en un receptor híbrido no irradiado. Los linfocitos del donante eran homocigotos para un haplotipo HLA presente en el receptor. El efecto de una selectiva depleción de células CD4, CD8 y *natural killer* en el receptor en cuanto a la regulación de EIVHAT fue medida. La depleción de células CD4 incrementó el número de células del donante necesarias para inducir una EIVHAT. Así podemos deducir, que las células CD4 pueden estar involucradas en la patogénesis de la EIVHAT, mientras que las células CD8 y las *natural killer* pueden ser protectoras evitando que el cuadro se desarrolle. De acuerdo a este modelo, los pacientes de alto riesgo para una EIVHAT serían esos que poseen una función dañada de sus linfocitos CD8 y *natural killer*, especialmente si ellos reciben productos sanguíneos que compartan un haplotipo HLA con el receptor.

Ningún caso de EIVHAT ha sido reportado en individuos con SIDA, a pesar del enfatizado rol de los linfocitos CD4 y CD8 en la patogénesis de la enfermedad, pero es posible que algunos signos de la EIVHAT queden enmascarados con otros cuadros coexistentes en estos pacientes, como son coinfecciones, reacciones a drogas, etc. Por otro lado, pudiera existir algún aspecto cualitativo en el VIH que pudiera alterar la predisposición de pacientes con SIDA a desarrollar EIVHAT. Estudios reportados por Fast y colaboradores³⁴ sugieren que esta última explicación puede ser válida, ya que la función de los linfocitos CD4 declina muy precozmente, mientras que la función de los CD8 es preservada por tiempo más prolongado en el curso de la infección por HIV.

En los receptores alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), el *espectrum* entre EIVH y aloinmunización HLA y el grado de microquimerismo celular mononuclear depende de la dosis de células alogénicas transfundidas, la competencia inmune del receptor, también como el grado de similitud HLA entre el donante y el receptor³⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial entre una EIVHAT y otros procesos es muy amplia: Numerosos factores tales como infecciones y reacciones a drogas pueden dar lugar al desarrollo de fiebre, erupciones cutáneas, y anomalías enzimáticas hepáticas. Hallazgos histológicos en la piel y tracto gastrointestinal pueden sugerir el diagnóstico de EIVHAT, pero no son patognomónicos. La única aproximación definitiva para el diagnóstico de EIVHAT es la identificación de linfocitos del donante en la circulación o tejidos del huésped (Tabla 5). Esto requiere un cuidadoso tipeaje HLA u alguna otra técnica que permita distinguir entre las células del donante y las del receptor³⁸⁻⁴¹. Adecuadas muestras de sangre para el tipeaje HLA por lo general no están disponibles, ya que las células sanguíneas circulantes en el huésped son eliminadas rápidamente. Métodos basados en Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para el tipeaje HLA puede ser de utilidad⁴⁰⁻⁴³. Por otro lado, el tipeaje HLA del paciente puede ser deducido a partir de familiares consanguíneos de primer grado²⁶. Estudios citogenéticos han sido empleados cuando el donante y el receptor son de diferentes géneros⁴⁴. A pesar de todos estos métodos, el diagnóstico de este cuadro todavía se sigue haciendo sólo después de una autopsia.

Tabla 5. Métodos usados en al diagnóstico o documentación de EIVHAT

Tipeaje HLA convencional
Deducción del tipeaje HLA a partir de familiares
Tipeaje HLA usando el DNA por la técnica PCR
Citogenética
Identificación de células T del donante por las técnicas anteriores en una biopsia de piel del huésped.

Tratamiento

El tratamiento para la EIVHAT raramente es efectivo. Intentos de terapia inmunosupresora ha incluido glucocorticoides, globulina antitumoral, ciclosporina, ciclofosfamida y anticuerpos monoclonales anti células T^{8,23,25,45-47}. Aunque algunos de estos agentes han dado resultados satisfactorios en el tratamiento de EIVH post trasplante de CPH, todos ellos han sido inefectivos en la EIVHAT. Raras respuestas a algunos de estos agentes comúnmente usados han sido reportados^{7,48}, contribuyendo a experiencias anecdóticas de las cuales es difícil extraer una guía para la práctica clínica.

Parece ser que no hay ninguna ventaja en el diagnóstico precoz o tardío del cuadro en cuanto a la eficacia de la respuesta a estos tratamientos, ya que casi siempre es fatal, de ahí la importancia imperativa de la prevención.

Prevención: Radiación Gamma

La irradiación de los componentes sanguíneos esta indicada en el grupo de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de EIVHAT (tabla 6). La relativa baja frecuencia de EIVHAT en pacientes inmunocompetentes que reciben sangre de donantes no relacionados es la razón por la que este criterio no esté establecido universalmente para todo receptor de sangre.

Tabla 6. Grupo de pacientes de riesgo para el desarrollo de EIVHAT

CLARAMENTE DEFINIDOS

Pacientes con inmunodeficiencias selectivas:

Inmunodeficiencias congénitas

Enfermedad de Hodgkin

Leucemia linfocítica crónica tratada con fluradabina.

Recién nacidos con eritroblastosis fetal

Transfusiones intrauterinas

Receptores de células progenitoras

hematopoyéticas para trasplante

Receptores de productos sanguíneos donados por familiares relacionados

Receptores de plaquetas seleccionadas (tipeadas para HLA) o plaquetas homocigotas HLA

DE PROBABLE RIESGO

Pacientes Con:

Otras enfermedades hematológicas malignas

Tumores sólidos tratados con agentes citotóxicos

Donante y receptor provenientes de poblaciones genéticamente homogéneas

Prematuros y, posiblemente, neonatos a término

RIESGO NO DEFINIDO

Pacientes con:

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Terapias inmunosupresoras.

Sin embargo, la irradiación esta casi siempre indicada en poblaciones genéticamente homogéneas, ya que la EIVHAT entre receptor y donante no relacionados sólo podría ocurrir cuando por casualidad compartan un haplotipo HLA.

La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) actualmente recomienda la irradiación de componentes sanguíneos a la dosis de 2,5 Gy en el centro del componente, para tener la seguridad de que ninguna área reciba menos de 1,5 Gy⁵¹. Esta dosis ha demostrado una reducción mayor de 5 log de linfocitos T viables en los componentes sanguíneos.

En los Estados Unidos existe aún hoy día, una gran variabilidad de criterios en la irradiación de componentes sanguíneos. Por ejemplo, esta práctica fue investigada en 2250 bancos de sangre, hospitales y servicios

de transfusión que son institucionalmente miembros de la AABB⁵⁹. Solo 12,3% de las instituciones tenían facilidades en su mismo centro para irradiar componentes. De 9.397.516 componentes transfundidos en 1989, 952.516 (10.1%) fueron irradiados, y 44 casos de EIVHAT fueron reportadas. Había una marcada variabilidad en la práctica de la irradiación de componentes sanguíneos, aún para aquellos grupos de pacientes en los cuales había un riesgo bien definido para desarrollar una EIVHAT. Por ejemplo, 12% de las instituciones no proporcionaron componentes irradiados a receptores de trasplante alogénico de médula ósea, 19% no se los proporcionaron a pacientes con trasplante autólogo de médula ósea, y 32% no lo hicieron en pacientes con inmunodeficiencias congénitas.

El 51% de las instituciones administraron componentes irradiados a pacientes con leucemia, 34% a pacientes con enfermedad de Hodgkin, 32% a pacientes con linfoma no Hodgkin, y 20% a pacientes con tumores sólidos. El 25% de las instituciones administraron componentes irradiados a pacientes con SIDA.

Nuevos enfoques

A.- Leucorreducción para prevenir EIVHAT (¿?)

En teoría, la leucorreducción de componentes celulares podría ser útil para disminuir la incidencia de EIVHAT. Sin embargo, existen casos reportados con productos leucorreducidos⁶⁷ ya que el número ni la calidad de los linfocitos T capaces de producir EIVH está definida. Además, la EIVHAT ha sido reportada en pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes que habían recibido productos sanguíneos leucorreducidos por filtración, sugiriendo que los procedimientos de leucorreducción estándar no pueden prevenir la enfermedad^{60,61}.

B.- Infusión de linfocitos del donante y la EIVHAT

Pacientes con recaída de la leucemia post trasplante alogénico de médula ósea pueden responder a la infusión de linfocitos del donante original de la médula ósea, sin recibir quimioterapia u otro tipo de tratamiento. Por ejemplo el grupo europeo de trasplante de médula ósea (EGBMT) documentó una completa remisión en el 73% de 84 pacientes con recaída de Leucemia Mieloide Crónica⁴. 87% de los pacientes permanecieron en remisión durante tres años. EIVH se desarrolló en 41% de los pacientes, y mielosupresión ocurrió en 34% de los mismos. La EIVHAT de linfocitos del donante fue en estos casos responsable de estas remisiones y es lo que conocemos como efecto Injerto *versus* leucemia (IVL).

Las poblaciones de linfocitos del donante responsables de IVL no han sido bien determinadas. Las células CD4 han sido implicadas en IVL^{63, 64}, mientras que se ha observado que la depleción de linfocitos T CD8 y

CD56 en la médula ósea del donante puede prevenir la EIVH en el momento del trasplante alogénico^{65,66}.

Actualmente podemos decir, que hacen falta mayores estudios en cuanto a papel de las poblaciones de linfocitos tanto del donante como del receptor en la patogénesis de la EIVHAT y del IVL. Estos estudios serán importantes para determinar como prevenir mejor la EIVHAT y optimizar el efecto de IVL minimizando el IVH asociado al trasplante alogénico de médula ósea.

Referencias

- Ferrara JL, DEG HJ. Graft versus host disease. *N Engl J Med* 2008; 324:667-764.
- Antin JL, Ferrara JLM. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 80:2964-2968.
- Hathaway WE, Brangle RW, Nelson TL, Roeckel IE. Aplastic anemia and alymphosytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: Graft-versus-host reaction? *J Ped* 1998; 68:713-722.
- Kolb HJ, Schantzenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T, Holler E, Ansari H. Graft-versus-leukemia. Effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995; 86:2041-2050.
- Anderson KC. Clinical indications for blood component irradiation. In: Baldwin ML, Jefferies LC, eds. *Irradiation of Blood Components*. Bethesda, MD. American Association of Blood Banks, 1992:31-49.
- Shivdasani RA, Anderson KC. Transfusion-associated graft-versus-host disease: scratching the surface. *Transfusion* 1993; 33:696-697.
- Prince M, Szer J, van der Weyden MB, Pedersen JS, Holdsworth RF, Whyte G. Transfusion associated graft-versus-host disease after cardiac surgery: response to antithymocyte-globulin and corticosteroid therapy. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 43-46.
- O'Connor NTJ, Mackintosh P. Transfusion associated graft versus-host disease in an immunocompetent patient. *J Clin Pathol* 2003; 45:621-622.
- Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfusion Med Rev* 1996; 10:31-43.
- Ohto H, Anderson KC. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese new borns. *Transfusion* 1996; 36: 117-123.
- Andersen CB, Ladefoged SD, Taaning E. Transfusion-associated graft-versus-graft and potential graft-versus-host disease in a renal allotransplanted patient. *Hum Path* 1992; 23:831-834.
- Mori S, Matsushita H, Ozaki K, Ishida a, Tokuhira M, Nakajima H, Kisaki M, Sugiura H, Kikuchi A, Handa M, et al. Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1995; 35:431-435.
- Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *Am J Med* 1982; 72:951-961.
- Briz M, Cabrera R, Sanjuan I, Fores R, Diez JL, Herrero M, Regidor C, Algora M, Fernandez MN. Diagnosis of transfusión-associated graft-versus-host disease by polymerase chain reaction in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J haematol* 2000; 91:409-411.
- Briones J, Pereira A, Alcorta I. Transfusión-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in fludarabine-treated patients: is it time to irradiate blood component? *Br J Haematol* 1996; 93:739-741.
- Williamson LM, Wimperis JZ, Wood ME, Woodcock B. Fludarabine treatment and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Lancet* 1996; 348:472-473.
- Kessinger a, Armitage J, Klassen L, Landmark J, Hayes J, Larsen A, Purtilo D. Graft versus host disease following transfusion of normal blood products to patients with malignancies. *J Surg Oncol* 1999; 36:206-209.
- Woods WG, Lubin BH. Fatal graft-versus-host disease following a blood transfusion in a child with neuroblastoma. *Paediatrics* 1998; 67:217-221.
- Kennedy J, Ricketts R. Fatal graft versus host disease in a child with neuroblastoma following a blood transfusion. *J Ped Surg* 1996; 21:1108-1109.
- Postmus PE, Mulder NH, Elema JD. Graft versus host disease after transfusion 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* 1998; 24:889-894.
- Berger RS, Dixon SL. Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 1999; 9:205-207.
- Sheehan T, McLaren KM, Brett R, Parker AC. Transfusion-induced graft versus host disease in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1997; 9:205-207.
- Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F, Misawa K, Sasaoka I, Hirose M, Kasuya S, Saji S, Noma A. The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients. *Transfusion* 1991; 31:260-264.
- Hathaway WE, Fulginiti VA, Pierce CW, Githens JH, Pearlman DS, Muschenheim F, Kempe CH. Graft-vs- host reaction following a single blood transfusion. *J Am Med Assoc* 1967; 201:1015-1020.
- Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, Sakakibara T, Ino T, Mori S. Post-transfusion graft versus host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1999; 321:56.
- 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; 328: 766-770.
- Petz LD, Calhoun L, Yam P, Cecka M, Schiller G, Faltlowicz AR, Herron R, Sayah D, Wallace RB, Beligredun A. 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.
- Kantre MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: Do transfusions from second-degree relatives pose a greater risk than those from first-degree relatives? *Transfusion* 1992; 32:323-327.
- Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, Abe R. Risk of transfusión-associated graft-versus-host disease as a result of directed donations from relatives. *Transfusion* 1992; 32:691-693.
- Yankee RA, Grumet FC, Rogentine GN. Platelet transfusion therapy: The selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocyte HLA typing. *N Engl J Med* 1999; 281: 1208-1212.
- Benson K, Marks AR, Marshall MJ, Goldstein JD. Fatal graft-versus-host disease associated with transfusions of HLA-matched, HLA-homozygous platelets from unrelated donors. *Transfusion* 1994; 34: 432-437.
- Perkins HA. Transfusion-induced immunologic unresponsiveness. *Transfusion Med Rev* 1988; 2: 196-203.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures* 1966-67; 62: 21-78.
- Fast LD, Valeri CR, Crowley JP. Immune responses to major histocompatibility complex homozygous lymphoid cells in murine F1 Hybrid recipients: implications for transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1995; 86:3090-3096.
- Habeshaw JA, Dalgleish AG, Hounsell EF. Absence of GVH in AIDS. *J AIDS* 1994; 7: 1287-1289.

36. Dzik WH. Mononuclear cell microchimerism and the immunomodulatory effect of transfusion. *Transfusion* 1994; 34: 1007-1012.
37. Uharek L, Gassmann W, Glass B, Steinmann J, Ioeffler H, Mueller-Ruchholtz W. Influence of cell dose and graft-versus-host disease on rejection rates after allogeneic transplantation. *Blood* 1992; 79: 1612-1620.
38. 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: 766-770.
39. Suzuki K, Akiyama H, Takamoto S, Maruyama Y, Sakamaki H, akagi K, Maeda Y, Takenaka M, Onozawa Y. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a presumably immunocompetent patient after transfusion of Stored packed red cells. *Transfusion* 1992; 32: 358-360.
40. Hayakawa S, Chishima F, Sakata H, Fuji K, Kurashina K, Hayakawa j, Suzuki K, Nakabayashi H, Esumi M, Nemoto N, Sakurai I, Satoh K, A rapid molecular diagnosis of posttransfusion graft-versus-host disease by Polymerase chain reaction. *Transfusion* 1993; 33: 413-417
41. Wang L, Juji T, Tokunaga K, Kusawa S, Uchida S, Tadokoro K, Takai K. Brief Report: Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 398-401.
42. Saito M, Takamatsu H, Nakao S, Shiobara S, Matsuda T, Tajika E, Nakamura T, Kaji T, Yoshida T. transfusion associated graft-versus-host disease after surgery for bladder cancer. *Blood* 1993; 82: 326-330.
43. Uchida S, Wang L, Yahagi Y, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T. Utility of fingernail DNA for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation and for diagnostic testing for transfusion-associated graft-versus-host disease (letter). *Blood* 1996; 87: 4015-4016.
44. Matsushita H, Shibata Y, Fuse K, Kimura M, Linuma K. Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion-associated graft-versus-host disease. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1988; 55: 237-239.
45. Arsura EL, Bertelle A Minkowitz S, Cunningham J, Jr., Grob D. Transfusion-associated-graft-versus-host disease in a presumed immunocompetent patient. *Arch Int Med* 1988; 148: 1941-1944.
46. Otsuka S, Kunieda K, Hirose H, Takeuchi H, Mizutani M, Nagaya G, Sato G, Kasuya S, Matsutomo K, Noma A, Saji S. Fatal erythroderma (suspected graft-versus-host disease) after cholecystectomy. *Transfusion* 1989; 29: 544-548.
47. Vogelsang GB. Transfusion-associated graft-versus-host disease in nonimmunocompromised hosts. *Transfusion* 1990; 30: 101-103.
48. Cohen D, Weinstein H, Mihm M, Yankee R. Nonfatal graft-versus-host disease occurring after transfusion with leukocytes and platelets obtained from normal donors. *Blood* 1979; 53: 1053-1059.
49. Lind SE. Has the case for irradiating blood products been made? *Am J Med* 1985; 78: 543-544.
50. Perkins H. Should all blood from related donors be irradiated? *Transfusion* 1992; 32: 302-303.
51. Preparation of blood components. In: Klein H, ed. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 14.
52. Sproul AM, Chalmers EA, Mills KL, Burnett AK, Simpson E. Third party mediated graft rejection despite irradiation of blood products. *Br J Haematol* 1992; 80: 251-252.
53. 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: 524-529.
54. Kaminski E, Hows J, Man S, Brookes P, Mackinnon S, Hughes T, Avakian O, Goldman JM, Batchelor JR. Prediction of graft versus host disease by frequency analysis of cytotoxic T cells after unrelated donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 608-613.
55. Van Els CA, Bakker A, Zwinderman AH, Zwaan FE, Van Rood JJ, Goulmy E. Effector mechanisms in graft-versus-host-disease in response to minor histocompatibility antigens II. Evidence of a possible involvement of proliferative T cells. *Transplantation* 1990; 50: 67-71.
56. Irschick EU, Hladik F, Niederwieser D, Nussbaumer W, Holler E, Kaminski E, Huber C. Studies on the mechanism of tolerance or graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow recipients at the level of cytotoxic T-cell precursor frequencies. *Blood* 1992; 79: 1622-1628.
57. Theobald M, Nierle T, Bunjes D, Arnold R, Heimpel H. Host-specific interleukin-2-screening donor T-cell precursors as predictors of acute graft-versus-host disease in bone marrow transplantation between HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1992; 327: 1631-1617.
58. Schwarzer AP, Jiang YZ, Brookes PA, Barrett AJ, Batchelor JR, Goldman JM, Lechler RI. Frequency of anti-reciprocal alloreactive helper T-cell precursors in donor blood and graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341: 203-205.
59. Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, Pisciotto PT, Kurtz SR, Lane TA, Anderson CS, Silberstein LE. Variation in blood component irradiation practice: implications of prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1991; 77: 2096-2102.
60. Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, Kasajima T, Shimizu M, Motoji T, Oshimi K, et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992; 32: 169-172.
61. Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology* 1993; 79: 1419-1421.
62. Webb IJ, Schott DM, Cook J, Andersen JW, Barrett BB, Anderson KC. Cob e Spectra LRS for preparation of leukoreduced single donor apheresis platelets without laboratory filtration. *Blood* 1996; 88: 335a (Abstr 1327).
63. Faber LM, Van Luxemburg, Heijts SAP, Veehof WJF, Willemze R, Falkenburg JHF. Generation of CD4+ cytotoxic T-lymphocyte clones from a patient with severe graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: implications for graft-versus-leukemia reactivity. *Blood* 1995; 86: 2821-2828.
64. Giral S, Hester J, Huh Y, Hirsch-Ginsberg C, Rondon G, Seonh D, Lee M, Gajewski J, Van Besien K, Khouri I, Mehra R, Przepiorka D, Korbli M, Talpaz M, Kantarjian H, Fischer H, Deisseroth A, Champlin R. CD8-depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 86: 4337-4343.
65. Champlin R, Ho W, Gajewski J, Feig S, Burnison M, Holley G, Greenberg P, Lee K, Schmid I, Giorgi J, Yam P, Petz L, Winston D, Warner N, Reichert T. Selective depletion of CD8+ T lymphocytes for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 76: 418-423.
66. Soiffer RJ, Murray C, Mauch P, Anderson KC, Freedman AS, Rabinowe SN, Takvorian T, Robertson MJ, Spector N, Gonin R, Miller KB, Rudders RA, Freeman A, Blake K, Coral F, Nadler LM, Ritz J. Prevention of graft-versus-host disease by selective depletion of CD6-positive T Lymphocytes from donor bone marrow. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1191-1200.
67. A. Akahoshi, M. Takanashi, M. Masuda, H. Yamashita, A. Hidano, K. Hasegawa. A case of graft-versus-host associated with transfusion of leukoreduced blood. Department of Haematology, transfusion Medicine, Dermatology and Women's Hospital Pathology, Tokyo, Japan. *Clinical Brief*, 2008.