บทความฟื้นวิชา

Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease

จิรายุ เอื้อวรากุล

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700

วัตถุประสงค์

1. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและกลไกการเกิด TA-GVHD ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามหลังการเลือด
2. รู้จักข้อบ่งชี้ในการป้องกันภาวะ TA-GVHD และเลือกวิธีป้องกันที่เหมาะสม

Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการให้ส่วนประกอบของเลือด แม้จะเกิดได้ไม่บ่อยแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิต[1] การเกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ผู้ให้ (graft) กับร่างกายผู้รับ (host) ที่เรียกว่า graft versus host disease นั้นได้มีรายงานมาตั้งแต่ปี 1959 เมื่อเริ่มมีการปลูกถ่ายไขกระดูกในสัตว์และมนุษย์ โดยพบว่าภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดจากการที่เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte ที่มีอยู่ในไขกระดูกหรือเลือดของผู้ให้ เข้าไปทำปฏิกิริยาต่อต้านเซลล์ในร่างกายของผู้รับที่มี HLA antigen ที่แตกต่างจากผู้ให้ โดยแอนติเจนของร่างกายผู้รับถูก T lymphocyte ของผู้ให้ มองว่าเป็นแอนติเจนแปลกปลอม (foreign antigen) ทำให้ผู้รับไขกระดูกเกิดอาการไข้ ผื่น ท้องเสีย และความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของตับ ภาวะดังกล่าวเรียกว่า bone marrow transplantation-associated GVHD (BMTA-GVHD) พบได้บ่อยถึง ร้อยละ 50 ในการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[2]

ได้รับต้นฉบับ 1 กันยายน 2545 และให้ตีพิมพ์ 15 กันยายน 2545
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.จิรายุ เอื้อวรากุล สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

สำหรับ TA-GVHD นั้นเริ่มมีรายงานในระยะ 50 ปีที่ผ่านมา โดยรายงานที่พบบ่อยในช่วงแรกๆ มักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับส่วนประกอบของเลือด แต่จริงๆ แล้วผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติก็สามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงนี้ได้เช่นกัน ลักษณะที่สำคัญของ TA-GVHD ที่ใช้แยกจาก BMTA-GVHD คือการเกิดภาวะไขกระดูกล้มเหลว (marrow aplasia) ภายใน 8-10 วันหลังได้ส่วนประกอบของเลือด ผู้ป่วยมักเสียชีวิตในเวลาอันสั้น การวินิจฉัย TA-GVHD ทำได้ยาก แพทย์ไม่ค่อยตระหนักถึง ทำให้ผู้ป่วยมักไม่ได้รับการวินิจฉัย ทั้งนี้เนื่องจากอาการของ TA-GVHD อาจคล้ายคลึงกับกลุ่มอาการอื่นๆ เช่น viral infection หรือ drug reaction ในบทความนี้จะกล่าวโดยสังเขปถึงประวัติการค้นพบโรค ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยง พยาธิสภาพและกลไกการเกิดโรค อาการทางคลินิก การวินิจฉัยและการรักษา และที่สำคัญที่สุด คือ การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะนี้ขึ้น

ประวัติการค้นพบโรค[37]

ในปี 1916 Murphy ได้รายงานการทดลองฉีดเซลล์จากม้ามหรือไขกระดูกไก่ให้ตัวอ่อนของไก่ พบว่าไก่เกิด

มีม้ามโตและมีตุ่มขึ้นกระจายไปทั่วตัว ต่อมา Simonsen ได้ทำการทดลองได้ผลแบบเดียวกัน เขาได้ตั้งสมมุติฐานว่า อาการดังกล่าวเป็นผลจากการที่เซลล์ไก่ที่ให้เข้าไป ไปทำปฏิกิริยาต่อต้านไก่ตัวที่ได้รับเซลล์ (graft-versus-host disease)[3] ในขณะเดียวกัน Billingham และ Brent ได้พบอาการที่คล้ายคลึงกันในหนูอายุน้อยๆ ที่ได้รับการฉีดม้ามหรือไขกระดูกของหนูตัวอื่น[4] โดยหนูจะเกิดอาการท้องเสีย มีผื่นขึ้นทั่วตัว น้ำหนักลด ผอมลงเรื่อยๆ จนเสียชีวิตในที่สุด เขาเรียกอาการนี้ว่า "Runt disease" ต่อมา Mathe' ในปี 1960 ได้รายงานอาการเช่นเดียวกันในคนที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเขาเรียกอาการนี้ว่า "Secondary syndrome" เนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกสำเร็จแล้ว[5]

ในปี 1955 Shimoda ได้รายงานผู้ป่วยในประเทศญี่ปุ่น 12 รายที่เกิดมีผื่นร่วมกับมีไข้สูง ภายใน 6-13 วันหลังผ่าตัด[6] โดยผู้ป่วยครึ่งหนึ่งเสียชีวิต และที่เหลือรอดชีวิตจากการให้สเตียรอยด์และยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยทุกรายได้เลือดใหม่ๆ (fresh blood) ก่อนและหลังผ่าตัด เขาเรียกอาการนี้ว่า "Post-operative erythroderma (POE)" ในปี 1965 ได้มีรายงานผู้ป่วยเด็กที่เป็น congenital immunodeficiency 2 รายที่ได้รับการฉีดวัคซีนไข้ทรพิษแล้วเกิด severe progressive vaccinia necrosum โดยเด็ก 1 รายได้ fresh leucocyte-rich plasma และอีกรายได้ exchange transfusion โดย fresh whole blood จากผู้ที่เพิ่งได้รับการฉีดวัคซีน เด็กทั้งสองรายเสียชีวิตหลังจากมี skin rash, hepatomegaly และ pancytopenia จากรายงานดังกล่าวได้นำไปสู่การสรุปว่าการได้รับส่วนประกอบของเลือดอาจทำให้เกิด GVHD ได้ โดยในปี 1984 Aoki ได้สรุปว่า POE เป็นภาวะเดียวกันกับ TA-GVHD7

ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยง[8-13]

การบอกอุบัติการณ์ของ TA-GVHD ในประชากรเป็นเรื่องค่อนข้างยากเนื่องจากแพทย์มักไม่สงสัยภาวะนี้ทำให้อาจไม่ได้อุบัติการณ์ที่แท้จริง การศึกษาส่วนใหญ่เป็น retrospective study เฉพาะในประชากรบางกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้มีรายงานการเกิด TA-GVHD ในรอบ 50 ปีที่ผ่านมา ซึ่งมีทั้งกลุ่มที่ภูมิคุ้มกันปกติและบกพร่อง

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด TA-GVHD ได้แก่

1. ส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ cellular blood product ทุกอย่าง เช่น red cells, platelet และ granulocyte concentrates อย่างไรก็ตามแม้กระทั่ง fresh plasma ก็มีผู้รายงานว่ามี T-cells ปนอยู่และทำให้เกิด TA-GVHD ได้[1]

วิธีการเลือกใช้ส่วนกระกอบของเลือดอาจมีความสำคัญต่อการเกิด TA-GVHD เช่นกัน ในประเทศญี่ปุ่นศัลยแพทย์ผ่าตัดหัวใจนิยมให้เลือดใหม่ (fresh blood) อายุน้อยกว่า 24 ชั่วโมง และไม่ได้แช่ตู้เย็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากญาติ (directed donation) แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ[14] ในขณะที่ในสหรัฐอเมริกา พบว่ามีการให้ directed donation น้อย (< ร้อยละ 2) จากการศึกษาในญี่ปุ่นพบว่า ร้อยละ 62 ของ TA-GVHD เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ fresh blood ที่อายุน้อยกว่า 72 ชั่วโมง ในขณะเดียวกันก็มีรายงานจากสหรัฐอเมริกาเช่นกันว่า ร้อยละ 90 ของ TA-GVHD เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดที่อายุน้อยกว่า 4 วัน[15] ดังนั้นการให้เลือดใหม่ๆ อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด TA-GVHD มีผู้ตั้งสมมุติฐานว่าการเก็บเลือดไว้นานๆ อาจมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ปะปนอยู่ในถุงเลือด ทำให้เกิด TA-GVHD ลดลง การศึกษาโดย Mincheff ในปี 1998 พบว่าหลัง 2 สัปดาห์ เม็ดเลือดขาวจะเกิดการตายโดย apoptosis และไม่มีการตอบสนองในการทำ mixed leucocyte culture (MLC)[16] การศึกษาโดย Chang และคณะในปี 2000 ก็ได้ผลเช่นกันโดยพบว่า หลัง 3 วันเซลล์จะตอบสนองต่อการทำ MLC น้อยลง และภายใน 5 วันจะไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นทั้ง phytohaemagglutinin (PHA) และ MLC[17] อย่างไรก็ตามก็ยังมีรายงาน

ตารางที่ 1 กลุ่มผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิด TA-GVHD[8-13]

Immunodeficient patients
Severe combined immunodeficiency syndrome
Thymic hypoplasia
Wiskott-Aldrich syndrome
Lenier's disease
5' nucleotidase deficiency
Fetuses/Newborns/Pre-term babies
Intrauterine transfusion, directed donation, exchange transfusion
Hemolytic disease of the newborn
Neonatal immune thrombocytopenia
Patients with hematologic and malignant diseases
Lymphoma: Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma
Acute leukemia
Chronic lymphocytic leukemia ± fludarabine therapy
Aplastic anemia
Solid tumors, e.g, neuroblastoma, glioblastoma, lung carcinoma, rhabdomyosarcoma, bladder carcinoma
Autologous bone marrow transplantation: germ cell tumor
Immunocompetent patients
Pregnancy
Cardiac surgery
Vascular surgery
Abdominal and gastrointestinal surgery
Liver and pancreas transplantation

ประปรายถึงการเกิด TA-GVHD จากเลือดที่เก็บไว้นานกว่า 7 วัน

สำหรับการให้เกร็ดเลือดที่อายุน้อยกว่า 5 วัน หรือ granulocyte transfusion ที่อายุน้อยกว่า 24 ชั่วโมง ก็ทำให้เกิด TA-GVHD เช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน granulocyte transfusion จะมี lymphocyte จำนวนมากรวมอยู่ด้วย และมักนำไปใช้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia การเกิด TA-GVHD จากการให้ granulocyte transfusion มีรายงานมาตั้งแต่ช่วงปี 1970-1980 ที่มีการนิยมใช้ granulocyte transfusion ทั้งจากคนปกติที่เป็นญาติและไม่ใช่ญาติ[18]

2. ชนิดของผู้ป่วย ได้มีการแบ่งอัตราเสี่ยงของผู้ที่จะเกิด TA-GVHD เป็น 2 กลุ่ม คือเสี่ยงมาก และเสี่ยงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้อาศัยข้อมูลตามที่มีการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิด TA-GVHD ในประชากร

ตารางที่ 2 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามโอกาสเสี่ยงในการเกิด TA-GVHD[20]

Significantly increased risk
Congenital immunodeficiency syndromes
Bone marrow transplantation
Allogeneic and autologous
Transfusions from blood relatives
Intrauterine transfusions
HLA-matched platelet transfusions
Hodgkin's disease
Patients treated with purine analogue drugs
Minimally increased risk
Acute leukaemia
Non-Hodgkin's lymphoma
Solid tumours treated with intensive chemotherapy or radiotherapy
Exchange transfusions
Pre-term infants
Solid organ transplant recipients
Perceived but no reported increased risk
Healthy newborns
Patients with AIDS

กลุ่มโรคนั้นๆ Juji และคณะในปี 1989[19] ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของ TA-GVHD ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจจาก 340 โรงพยาบาลในญี่ปุ่นระหว่างปี 1981-1986 พบว่า มี TA-GVHD เกิดขึ้น 96 รายจากผู้ที่เข้าผ่าตัดทั้งหมด 60,000 ราย หรือเท่ากับ 1 ใน 658 ราย สำหรับในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิต มีผู้ประเมินอุบัติการณ์ไว้ที่ร้อยละ 0.1-1.0

3. ชนิดของผู้ให้ อุบัติการณ์ของ TA-GVHD พบว่าสูงสุดในประเทศญี่ปุ่น ในปี 1996 Ohto และ Anderson ได้รวบรวมรายงานผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติทั้งหมด 122 ราย[21] เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ 56 ราย กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มี solid tumor และได้รับการผ่าตัด 39 ราย กลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มอื่นๆ ที่ได้รับส่วนประกอบของเลือด เช่น มีภาวะ sepsis, fracture, trauma, cholecystitis 25 ราย ในทั้งสามกลุ่มเวลาที่ใช้ก่อนมีอาการ (onset) หรือผลการรักษา (outcome) ไม่แตกต่างกัน โดยมีผู้ป่วยเพียงสองรายเท่านั้นที่รอดชีวิต โดยอยู่ในกลุ่มที่สาม ในผู้ป่วย 30 รายที่ได้ตรวจ HLA typing พบว่าผู้ให้และผู้รับมี shared haplotype โดย 28 รายพบว่าผู้ให้เป็น HLA-homozygous และชนิดที่พบบ่อยสุดในการเกิด TA-GVHD คือ A24B52 ซึ่งก็เป็น haplotype ที่พบได้บ่อยในประชากรญี่ปุ่นทั่วไป โอกาสที่จะได้ homozygous donor ในประชากรญี่ปุ่นทั่วไป เท่ากับ 1 ใน 874 ซึ่งโอกาสจะยิ่งสูงขึ้นเป็น 8-30 เท่าถ้าได้เลือดจากญาติพี่น้อง[22] สำหรับใน

ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า โอกาสที่จะได้ homozygous donor ในประชากรอเมริกาทั่วไป เท่ากับ 1 ใน 7,174 และจากพี่น้องเท่ากับ 1 ใน 475

จากการคำนวณ พบว่าอัตราเสี่ยงในการเกิด TA-GVHD จากการรับส่วนประกอบของเลือดจากประชากรทั่วไป[23] มีดังนี้

- 1 ใน 17,700–39,000 ในคนอเมริกันผิวขาว
- 1 ใน 6,900–48,500 ในคนเยอรมัน
- 1 ใน 1,160–7,900 ในคนญี่ปุ่น

ถ้าได้เลือดจากญาติพี่น้อง อัตราดังกล่าวจะเพิ่มเป็น 21 เท่าในคนขาว 18 เท่าในคนเยอรมัน และ 11 เท่าในคนญี่ปุ่น

กลไกการเกิด GVHD[23]

ปัจจัยที่สำคัญในการเกิด GVHD โดยทั่วไปมีสามอย่าง ได้แก่ 1) graft ต้องมีเซลล์ที่เป็น immunologically competent cells, 2) host ต้องมีแอนติเจนที่ไม่มีใน graft และ 3) host ต้องไม่สามารถสร้างปฏิกิริยาทางอิมมูน (immunological reaction) ต่อต้าน graft

ในการเกิด TA-GVHD พบว่าปัจจัยสองข้อแรกมักครบ แต่ปัจจัยสุดท้ายจะไม่แน่นอน เนื่องจากมีรายงานการเกิด TA-GVHD ทั้งในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องและภูมิคุ้มกันปกติที่ได้รับเลือดดังได้กล่าวข้างต้น การให้ส่วนประกอบของเลือดโดยทั่วไป จะไม่มีการตรวจว่ามี HLA match หรือไม่ระหว่างผู้ให้กับผู้รับ มีแต่การตรวจหมู่เลือด ABO, Rh ว่าเข้ากันหรือไม่ ดังนั้นในทางปฏิบัติการให้เลือดจึงมักจะเป็น HLA-incompatible blood transfusion อยู่แล้ว ในส่วนของเลือดที่ให้ทุกครั้งย่อมมี donor T-cells ปนอยู่เสมอ สามารถทำให้เกิด GVHD ได้ ถ้าหากภูมิคุ้มกันของผู้รับปกติ ย่อมสามารถที่จะต่อต้าน (reject) เซลล์ที่ให้เข้าไปได้ ในทางตรงข้ามถ้าผู้รับเลือดมีภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอ ไม่ว่าจะเป็นแต่กำเนิดหรือจากการเป็นโรคมะเร็งบางอย่าง รวมทั้งอาจได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ผู้รับจะไม่สามารถต่อสู้กับ immunocompetent donor T-cells ได้ จึงทำให้เกิดปฏิกิริยา TA-GVHD ขึ้นในผู้ป่วยนั้นๆ

สำหรับการเกิด TA-GVHD ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกตินั้น เชื่อว่าเกิดจากการที่ผู้ให้ที่เป็น HLA-homozygous donor เกิดมี HLA antigen ส่วนหนึ่งที่เหมือน (shared haplotype) กับผู้รับซึ่งเป็น HLA-heterozygous host ทำให้ผู้รับไม่คิดว่าเซลล์ของผู้ให้เป็นเซลล์แปลกปลอม จึงไม่ต่อต้าน ในทางตรงข้าม donor T-cells จะเห็น HLA haplotype อีกข้างที่เหลือของผู้รับว่าแตกต่างจากผู้ให้ จึงกระตุ้นให้เกิด TA-GVHD ขึ้น ตัวอย่างที่มีรายงานบ่อยๆ มักจากประเทศญี่ปุ่นและอิสราเอล โดยเป็นการได้เลือดจากญาติพี่น้อง[24-25]

กระบวนการเกิด acute GVHD ตามหลัง BMT[2] โดยทั่วไป แบ่งได้เป็นสามระยะ คือ

1. ระยะที่เริ่มมีการทำลายเนื้อเยื่อผู้รับจาก conditioning regimen (ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา) ซึ่งให้ก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก ผลที่ตามมาคือ ทำให้เกิดการสร้างและปล่อย inflammatory cytokines ออกมา
2. ระยะที่มีการกระตุ้น T-cells (afferent phase) ประกอบด้วยการนำแอนติเจนเสนอให้ T-cells ให้กลายเป็น activated T-cells ตามมาด้วยการเจริญแบ่งตัวของ activated T-cells เป็น cytolytic T-cells หรือเซลล์ที่ปล่อย cytokines
3. ระยะที่มีการแสดงการต่อต้าน (efferent phase) ประกอบด้วยการปล่อย inflammatory cytokines ไปต่อต้านผู้รับโดยตรงหรือผ่านการรวมพลของเซลล์อื่นๆ เช่น natural killer cells, macrophages หรือ T-cells ทำให้เกิดการตายของเซลล์เยื่อเยื่อของผู้รับ

จากการตรวจแอนติเจนบน T-cells และ B-cells ในผู้ป่วยที่เกิด TA-GVHD พบว่ามีการเปลี่ยน HLA antigen ไปเหมือนของผู้ให้ ประมาณ 2 สัปดาห์หลังได้รับเลือด โดยพบว่ามี T-cell activation และ proliferation อย่างชัดเจน[26] ซึ่งยืนยันว่ามีกระบวนการ GVHD เกิดขึ้น ขั้นตอนการเกิด TA-GVHD เชื่อว่า

เหมือนกับที่เกิดใน acute GVHD หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ยกเว้นในระยะที่ 1 ในผู้ป่วย TA-GVHD อาจมีปัจจัยร่วมที่แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย

พยาธิสภาพและการตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ[27]

การวินิจฉัย TA-GVHD อาศัยอาการทางคลินิก และประวัติ (clinical diagnosis) ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory diagnosis) โดยทั่วไปจะพบ leucopenia, pancytopenia และความผิดปกติของ liver function tests อาจแบ่งพยาธิสภาพของ TA-GVHD ออกเป็น 3 ระบบหลักๆ ได้แก่

1. ผิวหนัง ถ้าทำการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ จะพบพยาธิสภาพที่สำคัญ[28] คือ

- Epidermal basal cell vacuolization (grade I)
- Mononuclear cell infiltration ใน epidermis และ degeneration ของ epidermal basal layer (grade II)
- Bulla formation (grade III)
- Ulceration of the skin (grade IV)

ที่พบบ่อย ได้แก่ grade I และ II skin GVHD

2. ตับ ปฏิกิริยาทางอิมมูนที่สำคัญ คือ ปฏิกิริยาต่อ small interlobular และ marginal bile ducts โดยจะเกิด degeneration และ eosinophilic necrosis ของ small bile ducts และมี periportal mononuclear (lymphocytic) infiltration ร่วมกับ hepatocellular and cholangiolar cholestasis[2]

3. ไขกระดูก จะเป็น hypocellular marrow หรือ aplastic marrow โดยมี lymphocytic/histiocytic infiltration และอาจมี hemophagocytosis[29]

การตรวจอื่นๆ ได้แก่ การตรวจ HLA typing ของผู้ป่วย ว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหรือไม่ โดยควรเปรียบเทียบกับชนิดของ HLA จากเลือดผู้ให้ และควรตรวจว่ามีเซลล์ของผู้ให้หรือ donor DNA ในเลือดผู้ป่วยหรือในพยาธิสภาพต่างๆ ของ GVHD เช่น จากผิวหนัง เป็นต้น การตรวจหาเซลล์ผู้ให้ อาจทำได้หลายวิธี เช่น การตรวจโครโมโซม การทำ RFLP หรือ VNTR และ human microsatellite markers[30-31]

ในกรณีที่ผู้ป่วยมี pancytopenia อาจทำให้ไม่มีเซลล์ที่จะใช้ทำ HLA typing จากเลือดได้ จำเป็นต้องใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่ออื่นในร่างกาย เช่น ผม ผิวหนัง เล็บ เพื่อตรวจ host DNA แทน[32] ในกรณีที่ตรวจไม่ได้จริงๆ อาจใช้การตรวจญาติพี่น้องแทนและเทียบเอาว่าผู้ป่วยควรจะเป็นแบบใด

ในปี 1995 ได้มีการศึกษาว่า เมื่อให้เลือดเข้าไปแล้วต้องใช้เวลานานเท่าใดกว่าจะกำจัดเม็ดเลือดขาวของผู้ให้ที่ปนเข้าไปในร่างกายผู้รับที่ภูมิคุ้มกันปกติ พบว่า ภายใน 2 วันแรกสามารถกำจัดเซลล์เม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ของผู้ให้ได้ หลังจากนั้นในวันที่ 3-5 จะมีจำนวนเซลล์ผู้ให้เพิ่มขึ้น และในวันที่ 5-7 ร่างกายจะมีการกำจัดอีกครั้งจนเซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้ให้หมดไป[33] ถ้าผู้รับเลือดมีภูมิคุ้มกันอ่อนแอ ก็จะไม่สามารถทำลายเซลล์ผู้ให้ได้ และเกิด TA-GVHD ตามมา

อาการทางคลินิก[2,20]

ลักษณะอาการของ TA-GVHD จะคล้ายคลึงกับ BMTA-GVHD โดยอาการที่เหมือนกัน คือ ไข้ ผื่น ท้องเสีย และ ความผิดปกติทางตับ แต่มีข้อแตกต่างดังตารางที่ 3

ข้อแตกต่างที่สำคัญ ได้แก่ ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ ภาวะ bone marrow hypoplasia และการดำเนินโรค ใน TA-GVHD อาการจะเริ่มเร็ว โดยจะเริ่มด้วยไข้สูงกว่า 38°C มักเริ่มภายใน 10 วันหลังได้ส่วนประกอบของเลือด แต่มีช่วงในการเกิดได้ตั้งแต่ 2 วันถึง 50 วัน หลังจากนั้นจะเกิดผื่นซึ่งเป็น erythematous maculopapular eruption เริ่มที่ลำตัวก่อน แล้วไปที่แขนขา รวมทั้งฝ่ามือและเท้า อาการผื่นอาจเป็นน้อยๆ หรือเป็นมากจนเกิด generalized erythroderma และ bullous formation

ตารางที่ 3 ความแตกต่างระหว่าง BMTA-GVHD และ TA-GVHD[2]

	BMTA-GVHD	**TA-GVHD**
Skin rash	+	+
GI involvement	+	+
Liver pathology	Obstructive	Hepatocellular/obstructive
Liver test		
Enzymes	+/-	increased
Alkaline phosphatases	increased	+/-
Bilirubin	increased	increased
Bone marrow hypoplasia/aplasia	-	+
Pancytopenia	+/-	+
Time of onset	20-100 days (gradual)	2-50 days (abrupt)
Response to therapy	60-70%	rare
Mortality rate	10-15%	90-100%
Occurrence	50%	< 1%

ได้ ผื่นใน TA-GVHD ไม่แตกต่างจากใน BMTA-GVHD

อาการทางตับที่พบบ่อย คือ hepatocellular/obstructive jaundice ที่มี bilirubin และ alkaline phosphatase ขึ้นสูง และมักมี abnormal liver enzymes แต่จะไม่สูงเท่าในภาวะตับอักเสบทั่วไป

อาการทางระบบทางเดินอาหารมีได้ตั้งแต่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร จนถึงท้องเสีย มีถ่ายวันละปริมาณมากๆ อาจเป็นน้ำหรือมีเลือดปน

อาการทางเลือดและไขกระดูก มักเกิดตามหลังอาการอื่น โดยเฉลี่ยจะเกิดภายใน 16 วัน[33] โดยจะมี leukopenia และ pancytopenia ซึ่งนำไปสู่การติดเชื้อที่รุนแรงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมักภายใน 3 สัปดาห์หลังเริ่มมีเม็ดเลือดขาวต่ำ อัตราตายสูงกว่า ร้อยละ 90[34]

ในเด็กแรกเกิด เวลาที่ใช้ในการเกิดอาการจะช้ากว่าในผู้ใหญ่ จากการศึกษาเด็กแรกเกิดที่มีอาการ TA-GVHD 27 รายในประเทศญี่ปุ่น[35] พบว่า 8 รายได้ exchange transfusion จากญาติ 2 รายได้ส่วนประกอบของเลือดระหว่างผ่าตัด โดยไข้จะเริ่มขึ้นใน 28 วันหลังได้รับส่วนประกอบของเลือด (ซึ่งช้ากว่าในผู้ใหญ่) และตามมาด้วยผื่น และในที่สุดคือ leukopenia ซึ่งจะพบประมาณ 43 วันหลังได้เลือด เด็กทั้งหมดเสียชีวิต เฉลี่ยในเวลา 51 วัน แม้จะได้รับการรักษาเต็มที่ สาเหตุการตายที่สำคัญคือการติดเชื้อ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิด TA-GVHD คือการได้รับ fresh blood ที่อายุน้อยกว่า 72 ชั่วโมง และ 22 รายได้รับเลือดจากญาติ การวินิจฉัยในเด็กแรกเกิดเชื่อว่าอาจจะล่าช้ากว่าในผู้ใหญ่ เนื่องจากเด็กแรกเกิดต้องอยู่ในตู้อบทำให้อาจมีอุณหภูมิร่างกายสูงและมีผิวแดงๆ ทำให้อาจวินิจฉัยผื่นจาก TA-GVHD ได้ยาก

การรักษา[36]

มักไม่ได้ผล ผู้ป่วยไม่ค่อยตอบสนองต่อการให้สเตียรอยด์ cyclosporine หรือ anti-thymocyte globulin อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังได้ cyclosporine และ anti-CD3 monoclonal antibody หรือ OKT3 หรือ antithymocyte globulin ร่วมกับสเตีย

รอยด์[36] ยาอื่นๆ ที่มีการทดลองใช้ ได้แก่ Nafmostat mesilate[37] และ chloroquine ซึ่งเป็น serine protease inhibitor ที่ใช้ยับยั้ง cytotoxic T-cells หรือ daclizumab ซึ่งเป็น humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody[38] ที่ใช้ได้ผลใน steroid-resistant acute GVHD

การป้องกัน

เป็นสิ่งสำคัญที่สุดใน TA-GVHD ขั้นตอนที่สำคัญ ได้แก่

1. การเลือกหาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ดังตารางที่ 1-2
2. การยับยั้งการกระตุ้นหรือการแบ่งตัวของ donor T-cells

Irradiation[39] จะสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ donor T-cells แต่ต้องเลือกขนาดที่เหมาะสมที่ไม่มีผลเสียต่อการทำงานของเม็ดเลือดแดง เกร็ดเลือด หรือเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ขนาดที่แนะนำในสหรัฐอเมริกา คือ 2,500 cGy[40] ส่วนในญี่ปุ่น แนะนำให้ใช้ระหว่าง 1,500-5,000 cGy[41] อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาพบว่า irradiatedred cells ถ้าเก็บไว้นานๆ จะมีผนังเซลล์ที่เปลี่ยนไป มีการรั่วของโปตัสเซียมและฮีโมโกลบิน[42] ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้เก็บ irradiated red cells นานเกิน 28 วัน ในเด็กแรกเกิดหรือการทำ intrauterine transfusion แนะนำให้ฉายแสงแล้วใช้ทันที ไม่ให้เก็บไว้ ส่วนประกอบของเลือดที่ฉายแสงแล้วต้องมีการติดฉลากที่สามารถเปลี่ยนสีเมื่อถูกฉายแสงแล้วให้ชัดเจน จากการศึกษา พบว่า ยังสามารถเกิด TA-GVHD ได้หลังฉายแสง โดยพบ 2 รายที่ 2,000 cGy และ 1 รายที่ 1,500 cGy ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากการฉายแสงที่ไม่ถูกต้อง[43]

ข้อบ่งชี้ในการฉายแสงแตกต่างกันไประหว่างประเทศ สำหรับ AABB ของประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 1999[44] และ BCSH Blood Transfusion Task Force ของประเทศอังกฤษ ปี 1996[45] แนะนำให้ฉายแสงในผู้ป่วยทุกรายที่มีอัตราเสี่ยง (ตามแต่ธนาคารเลือดของแต่ละสถาบันจะกำหนด) intrauterine transfusion, directed donation จากญาติหรือผู้ที่มี HLA เข้ากัน ในประเทศญี่ปุ่นจะมีข้อบ่งชี้ที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดหัวใจ และผ่าตัดมะเร็ง fresh blood ที่อายุน้อยกว่า 72 ชั่วโมง ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่มี massive bleeding หรือ severe trauma นอกจากนี้ยังแนะนำไม่ให้รับเลือดจากญาติพี่น้อง ผลจากการฉายแสงส่วนประกอบของเลือด ทำให้ในปี 2000-2001 ไม่พบผู้ป่วย TA-GVHD อีกเลยในประเทศญี่ปุ่น

Leucocyte depletion การกรองเม็ดเลือดขาวสามารถลดจำนวน T-cells แต่ยังมีเซลล์ที่หลงเหลืออยู่ซึ่งยังสามารถแบ่งตัวจำนวนมากพอที่จะทำให้เกิด TA-GVHD ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ร่วมกับการฉายแสง[46]

Pathogen inactivation ได้แก่ การใช้แสงในการฆ่าเชื้อโรคในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน lymphocyte และ monocyte โดยใช้ psoralen S59 ร่วมกับ ultraviolet A light หรือphotoactive phenothiazine dyes พบว่าสามารถทำให้ T-cells หยุดแบ่งตัวได้ด้วย[47] ทำให้ไม่เกิด TA-GVHD แถมยังฆ่าเชื้อโรคได้ด้วยทั้งแบคทีเรียและไวรัส จึงอาจได้ประโยชน์หลายอย่างในกระบวนการเดียวกัน

สรุป

การรักษา TA-GVHD ที่ดีที่สุด คือการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะนี้ ในปัจจุบันการป้องกันที่เป็นที่ยอมรับกันในทุกประเทศ คือการฉายแสงส่วนประกอบของเลือดก่อนนำมาให้ผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม มีความพยายามที่จะหาวิธีใหม่ๆ มาใช้ในสถานที่ที่ไม่สามารถฉายแสงได้ แต่ผลยังไม่ค่อยดี คงต้องรอการศึกษาต่อไป บทบาทของบุคลากรทางการแพทย์ทั่วไป ที่สำคัญคือ ต้องตระหนักถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ และทราบข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมในการป้องกัน

เอกสารอ้างอิง

1. *Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. N Engl J Med 1990;323:315-21.*
2. *Ferrara JLM, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Hematopoietic Cell Transplantation. ED Thomas, KG Blume, SJ Forman, eds. Oxford, UK: Blackwell Science 1999:305-15.*
3. *Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. J Clin Oncol 1991;9:1889-902.*
4. *Billingham RE. The Biology of Graft-versus-Host Reactions. New York: Academic Press, 1966:21-78.*
5. *Mathe' G, Bernard J, Schwarzenberg L. New trials with homologous bone marrow grafts after total irradiation in children with acute leukemia in remission. The problem of the secondary syndrome in man. Paris: Revues Hematologique, 1960;15,115-61.*
6. *Shimoda T. On postoperative erythroderma. (In Japanese). Geka, 1955;17:487-92.*
7. *Aoki Y, Nakamura H, Sakakibara Y. Probable graft-versus- host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report. Nippon Naika Gakkai Zasshi 1984;73:1209-16.*
8. *Anderson K. Transfusion-associated graft-versus-host disease. In: Ferrara JLM, Deeg Joachim H, Burakoff SJ, eds. Graft-vs-Host Disease, 2nd edition, revised and expanded. New York: Marcel Dekker 1997;587-606.*
9. *Kessinger A, Armitage JO, Klassen LW, Landmark JD, Hayes JM, Larsen AE, Purtilo DT. Graft versus host disease following transfusion of normal blood products to patients with malignancies. J Surg Oncol, 1987;36, 206-9.*
10. *Otsuka S, Kunieda K, Hirose M, Takeuchi H, Mizutani Y, Nagaya M, Sato G, Kasuya S, Matsutomo K, Noma A, Saji S. Fatal erythroderma (suspected graft-versus-host disease) after cholecystectomy. Retrospective analysis. Transfusion, 1989;29:544-8.*
11. *Spitzer TR, Cahill R, Cottler FM, Treat J, Sacher R, Deeg HJ. Transfusion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma. A case report and review of the literature. Cancer 1990;66: 2346-9.*
12. *von Fliedner VE, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. Am J Med 1982;72:951-61.*
13. *Haga Y, Soma Y, Kawada K, Misumi T, Inoue T, Ikeda Y. Two cases of postoperative erythroderma. Keio J Med 1989;38:177-83.*
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;32:691-3.*
15. *Petz LD, Calhoun L, Yam P, Cecka M, Schiller G, Faitlowicz AR, Herron R, Sayah D, Wallace RB, Belldegrun 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;33:742-50.*
16. *Mincheff M. Changes in donor leukocytes during blood storage. Implications on post-transfusion immunomodulation and transfusion-associated GVHD. Vox Sanguinis 1998;74:189-200.*
17. *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. British J Haematology 2000;111:146-56.*
18. *Ford JM, Cullen MH, Lucey JJ, Tobias JS, Lister TA. Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. Lancet 1976:1167-9.*
19. *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 in Japan (letter). N Engl J Med 1989;321:56.*
20. *Orlin JB, Ellis MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol 1997;4:442-8.*
21. *Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent*

recipients. Transf Med Review 1996;10:31-43.

22. *Yasuura K, Okamoto H, Matsuura A. Transfusion-associated graft-versus-host disease with transfusion practice in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 2000;41:377-80.*
23. *Wagner FF, Flegel WA. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. Transfusion 1995;35:284-91.*
24. *Ito K, Fujita M, Norioka M, Yoshida H, Arii S, Tanaka J, Tobe T, Kakuyama M, Maruya E, Saji H. Postoperative erythroderma with change of HLA phenotypes from heterozygotes to homozygotes: a report of two cases. European J Haematology 1991;46:217-22.*
25. *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;34:432-7.*
26. *Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Yahagi Y, Nakajima K, Tadokoro K, Juji T. 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: 1440-5.*
27. *Brubaker DB. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Human Pathology 1986;17:1085-8.*
28. *Hentschel R, Broecker EB, Kolde G. Intact survival with transfusion-associated graft-versus-host disease proved by human leukocyte antigen typing of lymphocytes in skin biopsy specimens. J Pediatrics 1995;126: 61-4.*
29. *Sale GE, Shulman HM, Hackman RC. Pathology of hematopoietic cell transplantation. In: Hematopoietic Cell Transplantation. ED Thomas, KG Blume, SJ Forman, eds. Oxford, UK: Blackwell Science 1999:248-63.*
30. *Drobyski W, Thibodeau S, Truitt RL, Baxter-Lowe LA, Gorski J, Jenkins R, Gottschall J, Ash RC. Third-partymediated graft rejection and graft-versus-host disease after T-cell depleted bone marrow transplantation, as demonstrated by hypervariable DNA probes and HLA-DR polymorphism. Blood 1989;74:2285-94.*
31. *Hayakawa S, Chishima F, Sakata H, Fujii K, Ohtani 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;33:413-7.*
32. *Kunstmann E, Bocker T, Roewer L, Sauer H, Mempel W, Epplen JT. Diagnosis of transfusion-associated graftversus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction. Transfusion 1992;32:766-70.*
33. *Lee TH, Donegan E, Slichter S, Busch MP. Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. Blood 1995;85:1207-14.*
34. *Douglas SD, Fudenberg HH. Graft-versus-host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome: antemortem diagnosis of human GVH in an immunologic deficiency disease. Vox Sanguinis 1969;16:172-8.*
35. *Ohto H, Anderson KC. Post-transfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. Transfusion 1996a;36:117-23.*
36. *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. Australian and New Zealand J Med 1991;21:43-6.*
37. *Ryo R, Saigo K, Hashimoto M, Kohsaki M, Yasufuku M, Watanabe N, Okada M, Tadokoro K, Juji T. Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafmostat mesilate, a serine protease inhibitor. Vox Sanguinis 1999;76:241-6.*
38. *Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, Papadopoulos EB, Giralt S, Khouri I, Lu JG, Gajewski J, Durett A, Cleary K, Champlin R, Andersson BS, Light S. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. Blood 2000;95:83-9.*
39. *Luban NL. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in*

platelet components. Semin Hematol 2001;4(Suppl 11) :34-45.

40. *Funkhouser AW, Vogelsang G, Zehnbauer B, Tunnessen WW, Beschorner WE, Sanders M, Graeber JE, Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G, Sayers MH, Eisenstadt RS, Anderson KC, Rutman RC, Silberstein LE. Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Transfusion Practices Committee of the American Association of Blood Banks. Annals of Thoracic Surgery 1990; 50:675-83.*
41. *Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K, Tadokoro K, Minami M. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs-host disease in Japan. Transfusion Medicine 2000;10:312-20.*
42. *Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI. Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. Transfusion 1999;39:128-34.*
43. *Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, et al. Transfusiono-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. Transfusion 1993;33:524-9.*
44. *Menitove JE. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 19th eds. Bethesda, MD. Am Assoc Blood Banks, 1999.*
45. *BCSH Blood Transfusion Task Force Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion Medicine 1996;6:261-71.*
46. *Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, Kasajima T, Shimizu M, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H. A case of transfusion-associated graftversus- host disease not prevented by white cell-reduction filters. Transfusion 1992;32:169-72.*
47. *Council of Europe Expert Committee in Blood Transfusion Study Group on Pathogen Inactivation of Labile Blood Components. Pathogen inactivation of labile blood products. Transfusion Medicine 2001;11:149-75.*

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. TA-GVHD มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยประเภทใด
   A. โรคมะเร็งทางโลหิต
   B. โรคหัวใจ
   C. โรคไต
   D. โรคตับ
   E. โรคปอด

2. TA-GVHD เกิดจากปฏิกิริยาของเซลล์ประเภทใด
   A. Stem cells
   B. Red cells
   C. Neutrophil
   D. Monocyte
   E. T-lymphocyte

3. ข้อแตกต่างระหว่าง TA-GVHD กับ BMT-GVHD ที่สำคัญ ได้แก่
   A. skin rash
   B. voluminous diarrhea
   C. abnormal LFT
   D. pancytopenia
   E. infection

4. อัตราตายจาก TA-GVHD เท่ากับ
   A. 0%
   B. < 10%
   C. 25%
   D. 50%
   E. almost 100%

5. ส่วนประกอบเลือด (หรือวิธี) ต่อไปนี้ ถือว่าดีที่สุดในปัจจุบัน ในการป้องกัน TA-GVHD
   A. Leukocyte-filtered blood product
   B. Plasma exchange
   C. Irradiated blood product
   D. Photo-inactivation
   E. Washed blood product