

POSTTRANSPLANT HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

POSTTRANSPLANT HEMATOLOGIC COMPLICATIONS

Hüseyin Töz, Ercan Ok, Ali Başçı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

Renal transplantasyon sonrası görülebilen hematolojik komplikasyonlar bu yazıda; siklosporine bağlı hemolitik üremik sendrom, ABO minör uyumsuzluğu nedeniyle alloimmün hemolitik anemi, tromboembolik komplikasyonlar ve posttransplant eritrositöz başlıkları altında tartışılacaktır.

Siklosporine Bağlı Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile kendini gösteren, trombotik mikroangiopati ile karakterize bir hastalıktır. Renal allograft alıcılarında HÜS, primer hastalık rekürrensi şeklinde ortaya çıkabilir. Rekürrens sıklığını yüksek bildiren çalışmaların yanısıra, bunu doğrulamayan araştırmalarda bulunmaktadır. Siklosporinin (Cs) damar endotelinde prostasiklin inhibisyonu yoluyla rekürrensi kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir.

De novo HÜS ise, ilk kez Cs kullanan kemik iliği transplantasyonu olgularında bildirilmiştir (3). Shulman ve ark. kemik iliği transplantasyonu sonrası Cs kullanan 16 hastanın üçünde MAHA, trombositopeni ve böbrek yetmezliği geliştiğini; bu hastaların böbrek biyopsilerinde glomerüller tromboz ve tubuler nekroz bulunduğunu yayınladılar; Cs almayan 55 hastanın hiçbirinde bu tabloya rastlamadılar (4). Daha sonra karaciğer ve böbrek gibi solid organ transplantasyonlarında da HÜS olguları bildirildi.

Van Buren ve ark. 1985 ikisi canlı akraba, diğeri kadaverik vericili, de novo HÜS gelişmiş ilk renal transplantasyon olgularını yayınladılar (5). Transplantasyondan 1-3 hafta sonra, trombositopeni ve Coombs negatif MAHA'nin eşlik ettiği greft disfonksiyonu ortaya çıkan olguların böbrek biyopsilerinde glomerül kapillerlerinde ve bazal membranda fibrin trombüleri saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda, Cs dozu ile glomerüller tromboz yaygınlığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik bulguların, 25 mg/kg/gün gibi yüksek doz Cs verilen farelerde çok çarpıcı olduğu 15

mg/kg/gün dozunda ise başlangıçta atlanabilecek kadar silik olduğu belirlenmiştir (6). Buna karşın, görece düşük ilaç dozu (4 mg/kg/g) ve terapötik sınırlardaki düzeylerde Cs'e bağlı HÜS'un klinik ve laboratuvar bulguları görülebilir. Dahası, Cs kesildikten 3 hafta sonra, 1.5 mg/kg/gün gibi düşük bir dozda bile, ilaç tekrar başladığında, MAHA tablosunun yinelediği bildirilmişti (7). Bu durum, Cs'e bağlı HÜS'un yinelenebilir niteliğini ve en azından bazı hastalarda, çok düşük dozların bile tabloyu yaratmak için yeterli olduğunu ortaya koymaktadır.

Doğaldır ki, Cs nedenli HÜS'da ilaç dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesi ilk yaklaşımdır. Ancak böyle bir tedavi her zaman başarılı olmayabilir, ayrıca rejeksiyon ve greft kaybı riskini de beraberinde getirir, bu nedenle, erişkin tip HÜS/TTP hastalarında intravenöz IgG ve plazmaferez tedavisi ile elde edilen başarılı sonuçları da göz önüne alarak (8, 9), Hochstetler ve ark. biri kombine pankreas - böbrek, diğeri ortotopik karaciğer transplantasyonu sonrası Cs'e bağlı HÜS gelişmiş iki hastaya intravenöz IgG uygulamışlar ve tablonun gerilediğini bildirmişlerdir (10).

Cs'e bağlı HÜS'un ayırıcı tanısında iki durum göz önüne alınmalıdır. Bunlardan ilki rejeksiyon olup irreversible hiperakut rejeksiyon ve vasküler rejeksiyonda HÜS bildirilmiştir (11). Keza viral yada bakteriyel enfeksiyonların klasik HÜS ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu nedenle renal allograft alıcılarında ortaya çıkan HÜS tablosunda, rejeksiyon ve enfeksiyon ekarte edilmeden Cs suçlanmamalıdır.

ABO Minör Uyumsuzluğu Nedenli

Alloimmün Hemolitik Anemi

İlk kez 1971 yılında, 0 grubu vericiden A grubu alıcıya yapılan akciğer transplantasyonu sonrasında alloimmün hemolitik anemi (AİHA) bildirilmiştir (12). Bu konu ile ilgili yayınlanan olgu sunumları gözden geçirildiğinde, bu hastaların genelde uniform bir klinik seyir izlediği görülmektedir (13, 14). 0 grubu organ, 0

grubu olmayan bir alıcıya ya da AB grubu olmayan bir organ, AB grubu alıcıya aktarıldıktan genellikle 1-2 hafta sonra anemi, retikulositoz, indirekt hiperbilirubini ve LDH yüksekliği ile kendini gösteren hemoliz ortaya çıkar. Coombs testleri olumludur. Hastanın kendi kan grubundan transfüzyon yapılmak istendiğinde, cross-match (CM) olumlu bulunur; 0 grubu kan ile CM ise olumsuzdur. Ayrıca tanıda rejeksiyon, enfeksiyon ile ilaca bağlı immun hemolitik anemi düşünülmelidir.

ABO minor uyumsuzluğuna bağlı AİHA'de 3 faktör vardır: ABO uyumsuzluğu, antikorlar ve Cs. 0 grubu vericiden A, B ya da AB grubu alıcıya transplante edilen organ içerisinde pasif olarak alıcıya aktarılan, anti A- ve anti B- doğal antikorlarını üretme yeteneğine sahip B lenfositleri anahtar rol oynarlar (15). Bu B lenfositlerin sentezlediği antikorlar AİHA tablosunun oluşumundan, CM ve direkt Coombs testi pozitifliğinden sorumludur.

ABO minor uyumsuzluğu olan ve prednisolon-azatioprin alan hastalarda AİHA görülmemesine karşın, yayınlanmış hastaların hemen hepsinde Cs kullanılmış olması ve Cs'in kesilmesi ya da dozunun azaltılmasıyla hemolitik olayın durması Cs'in açıkça suçlanmasına neden olmuştur. Cs'e duyarlı ve dirençli k üzere 2 farklı B hücre popülasyonunun olduğu, -muinin böbrekleri ile alıcıya geçen Cs'e dirençli B hücrelerinin alıcı eritrositlerinin A veya B antijenlerine karşı anti-A ya da anti -B antikorları ürettiği ileri sürülmektedir (16).

Cs'e bağlı AİHA genellikle 2 ay içerisinde geriler, Cs doz azaltımı yararlı olabilir, sorumlu antijenden yoksun kan transfüzyonu (0 grubu) yapılmalıdır.

Tromboembolik Komplikasyonlar

Böbrek transplantasyonu sonrasında allogreftin arteriel ve venöz sisteminde ya da sistemik venlerde tromboz sıklığının arttığı gözlenmiştir. Noninvaziv teknikler kullanıldığında derin ven trombozu (DVT) insidensinin % 14 olduğu, diyabetikler dahil edildiğinde ise, bu oranın % 24'ü bulunduğu, ancak bunların sıklıkla klinik bulgu vermediği bildirilmektedir (17). Cs kullanımının tromboembolik komplikasyonlara eğilim yarattığı düşünülmektedir (18). DVT'nun pit yaptığı 2 dönem vardır. Birincisi, posttransplant ilk ayda olur ve genellikle Cs kullanımıyla ilişkili olduğuna inanılır. İkinci pik, dördüncü ayda gözlenir ve düzelen trombosit işlevleriyle bağlantılı olabilir. İnsan umbilikal ven hücre kültürlerinde, Cs'in prostasiklin salınımını doza bağımlı olarak, reversibl bir şekilde baskıladığı ve önceleri sanılanın aksine, bu etkinin prostasiklin uyarıcı faktör

aracılığıyla değil, direkt olarak gerçekleştiği gösterilmiştir (19). Cs'in trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, normal bireylerde Cs verildikten iki saat sonra trombosit agregasyonunun arttığı ve 4 saatten sonra normale geldiği; Cs kullanan renal transplant alıcılarında agregasyonunun kontrolle-re oranla daha fazla olduğu; Cs kesilip azotioprine geçilen hastalarda ise, agregasyonun normale dönmeye başladığı ortaya konulmuştur (20). Bunların yanısıra, yapılan in vitro araştırmalarda, Cs'in tromboplastin ve faktör VII aktivitesini, prokoagülan aktiviteyi arttırdığı da saptanmıştır (21).

Transplant sonrası allogreft tarafındaki bacakta şişlik sık ve genellikle geçici bir bulgudur. Kalıcı ve belirgin ödem, tromboz açısından değerlendirilmelidir. Doppler USG ve venografi tanıda değerlidir. DVT tanısının doğrulanması heparin ve ardından uzun süreli oral antikoagülan kullanımı gerektirir.

Posttransplant Eritrositoz

Son dönem böbrek hastalığında endojen eritropoietin (Epo) düzeyleri, aneminin ağırlığına göre, göreceli olarak düşüktür. Renal transplantasyon sonrası, ilk 4 gün içerisinde Epo piki saptanır, ancak bu greft fonksiyonları ile ilişkili değildir ve hemopoetik yanıt katkısı az ya da hiç yoktur. İki hafta kadar sonra görülen iki pik, süreklilik gösterir, aneminin düzelmesini sağlar (22). Hatta bilindiği gibi bazı olgularda da hematokritteki yükselme normal sınırlar dışına da taşabilir. İlk kez Nies ve ark. tarafından tanımlanmış olan posttransplant eritrositozun (PTE) sıklığı % 6-25 arasında değişmektedir (23). PTE, genellikle birer ay ara ile yapılan en az 2 ölçümde hemoglobinin 17 gr/dl'nin, hematokritin % 52'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır (24). Genellikle transplantasyon sonrası ilk yılda görülür ve hastaların çoğunda 6-21 ay içerisinde spontan olarak geriler. Baş ağrısı, halsizlik, boğulma hissi ve pletoragibi yakınmalara neden olabilir. Tromboemboli riskini arttırdığını savunanlarıyanısıra (25-26), bunu desteklemeyenlerde vardır (27, 28).

Hastaların çoğu iyi greft fonksiyonlarına sahip olgulardır. Sigara kullanımı, diyabet-kronik glomerulonefrit-sistinozis gibi primer böbrek hastalıkları, transplantasyon öncesi uzun diyaliz süresi, nativ böbreklerin varlığı, hipertansiyonun bulunması, diüretik kullanımı, transplant renal arter stenozu, Cs kullanımının PTE sıklığını arttırdığı ileri sürülmüştür. Epo düzeyi normal ya da yüksek olabilir. Hematokrit düzeyine göre, Epo düzeyi normal bulunan hastalarda da, gerçekte bu-

nun uygunsuz olarak yüksek olduğu düşünülmektedir (29,30).

Nativ böbreklerin varlığı PTE için en önemli faktör gibi görünmektedir. Nativ böbrek veninde yapılan ölçümlerde, Epo sentezinin atıldığı gösterilmesi ve nativ nefrektomi sonrasında PTE'un iyileşmesi bunu desteklemektedir. Ancak az sayıda da olsa, nativ nefrektomi yapılan hastalarda da PTE bildirilmiştir. Bunlarda Epo'nun kaynağı karaciğer ya da transplant böbrek olabilir (31).

Spontan gerileyen bir durum olmasına rağmen, tromboembolik komplikasyonlara neden olduğunu savunan görüşler ve yarattığı semptomlar dikkate alınarak tedavi edilmesi gerekliliği vardır. Tedavi yaklaşımları arasında flebotomi, ilaç tedavisi ve refrakter hastalar için nativ nefrektomi yer alır.

Flebotomi hematokritin kontrol altına alınmasında etkili bir yöntem olmakla birlikte, rekürrens ve ardışık flebotomilerin gereksinilmesi nedeniyle çekici değildir.

Epo sentezinde önemli bir mediator olan adenozinin antagonisti teofilin, Bakris ve arkadaşlarınınca PTE tedavisinde kullanılmış; hematokrit, eritrosit volümü ve Epo düzeylerinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Baş ağrısı, uykusuzluk ve sinirlilik en sık tedavi yan etkileri olarak bildirilmiştir (32).

Son yıllarda, PTE tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-İ) ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, hipoksi varlığında anjiyotensin II ve/veya reninin Epo üretimini artırdığı, kaptoprilin ekstrarenal Epo üretimini azalttığı gösterilmiştir (33). Hipertansiyon nedeniyle enalapril kullanan renal transplant hastalarında, bir komplikasyon olarak aneminin ortaya çıktığının bildirilmesinden sonra (34), ilk kez Gaston ve ark. ADE-İ ile PTE'un düzeldiğini yayınladılar (35). ADE-İ'nin anjiyotensin H'in neden olduğu vazokonstriksiyonu ortadan kaldırarak modüller hipoksiyi önleyip, Epo sentezini azalttıkları, böylece bir tür farmakolojik nefrektomi yaptıkları ileri sürülmektedir. Teofilin ve enalaprilin PTE üzerine etkisinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı kontrollü bir çalışmada, enalaprilin yol açtığı hematokrit düşüşünün daha erken başladığı, daha belirgin olduğu ve daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (36). Aynı çalışmada, enalapril etkisinin doza bağlı olduğu da ortaya konulmuştur.

Bilateral nativ nefrektomi, PTE tedavisinde etkin ve kesin çözümdür. Ancak, spontan düzelme olması ve ilaç tedavisi ile alınan başarılı sonuçlar gözönüne alındığında, artık geçerli bir tedavi yöntemi gibi görülme-

mektedir (31).

KAYNAKLAR

1. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47: 2-19.
2. Leithner C, Sinzinger H, Pohanka E et al: Occurrence hemolytic uremic syndrome under cyclosporine treatment. Accident or possible side effects mediated by a lack of prostacyclin-stimulating plasma factor, transplant *Proc* 1983; 15: 2787-2789.
3. Powles RL, Clink HM, Spence D et al: Cyclosporine A to prevent graft versus host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* 1986; 1: 327-329.
4. Shulman H, Striker G, Deeg HJ et al: Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981; 303: 1392-1395.
5. Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM et al: De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery* 1985; 98: 54-62.
6. Neild GH, Rowena R, Hartley RB et al: Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporine treatment. *J Clin Pathol* 1985; 38: 253-258.
7. Ok E, Kürşat S, Tokat Y et al: The reproducibility of cyclosporine induced hemolytic uremic syndrome in a renal allograft recipient, *nephron* 1996; 74: 238.
8. Karaca M, Büyükkeçeci F, Atamer M ve ark: Trombotik trombositopenik purpurada plazmaferez tedavisi *Ege Tıp Dergisi* 1993; 32 (3-4): 459-462.
9. Raniele DP, Opsahl JA, Kyellstrand CM et al: Should intravenous immunoglobulin G be first line treatment for acute thrombotic thrombocytopenic purpura?: Case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 264-268.
10. Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lager DJ et al: transplant associated thrombotic microangiopathy: The role of IgG administration as initial therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 444-450.
11. Kohler TR, Tilney NL: Microangiopathic hemolytic anemia associated with hyperacute rejection of a Kidney allograft. *Transplant Proc* 1982; 14:444-447.
12. Beck ML, Haines RF, Oberman HA: Unexpected serologic findings following lung transplantation. *Proceedings 24th Annual Meeting American Association of Blood Banks, Chicago, 1971, pp 78.*
13. Ok E, Akçiçek F, Çöker A et al: Alloimmun haemolytic anemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 404-405.

14. Greegoire JR: Immune hemolytic anemia after renal transplantation secondary to ABO-minor mismatch between the donor and recipients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 5: 1122-1126.
15. Nyberg G, Saadberg L, Rydberg L et al: ABO- autoimmune hemolytic anemia in a renal transplant patient with cyclosporine. A case report. *Transplantation* 1984; 37: 529-530.
16. Bopat AR, Schuster SJ, Dahlke M et al: Trombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia following renal transplantation. 1987; 44: 157-159.
17. Danovitch MG, Meyer MM, Norman DJ: Long-term posttransplant management and complications. *Handbook of Kidney Transplantation*. Ed: Danovitch MG, Boston, Little, brown and company, 1992; 173-207.
18. Vanrenterghem Y, Lerut T, Roels I et al: Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporine treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1985; 1:999.
19. Voss BL, Hamilton KK, Samara ENS et al: Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation, transplantation 1988; 45: 793-796.
20. Grace AA, Barradas MA, Mikhahidis DP et al: Cyclosporine A enhances platelet aggregation. • *Int* 1987; 32: 889-895.
21. Carlsen E, Prydz H: Enhancement of procoagulant activity in stimulated mononuclear blood cells and monocytes by cyclosporine. *transplantation* 1987; 43: 543-548.
22. Sun CH, Ward HJ, Paul Wl et al: Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 151-157.
23. Nies BA, Cohn R, Schrier SL et al: Erythremia after renal transplantation. *N Engl J Med* 1965; 273: 785-788.
24. Fang GX, Chan PCK, Cheng IKP et al: Haematological changes after renal transplantation: difference between cyclosporine A and azathiopurine therapy. *Int Urol Nephrol* 1990; 22: 181-187.
25. Panjwabi DD, Sabawi NM, White AG et al: Post renal transplant erythrocytosis: existence of two distinct types. *Clin Transplant* 1990; 4: 23.
26. Kay R, Bennett WM, Thorpe J et al: Polycythemia in renal transplant patients. *Arch Int Med* 1980; 140: 281.
27. Glicklich D, Tellis VA, Matas AJ et al: No association between post-transplant erythrocytosis, thromboembolic events, and cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1989; 21:2141-2142.
28. Pollak R, Maddux MS, Cohan J et al: Erythrocythemia following renal transplantation: influence of diuretic therapy. *Clin Nephrol* 1988; 29: 119.
29. Stockenhuber F, Geissler K, Sunder-Plassmann G et al: Erythrocytosis in renal graft recipients due to a direct effect of cyclosporine. *Transplant Proc* 1989; 21: 1560-1562.
33. Wilkstrom B, Goch J, Danielson Bg et al: Serum erythropoietin in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1989;21:2043-5.
31. Castaneda MA, Garvin PJ, Codd JE et al: Selective post-transplantation bilateral native nephrectomy. *Arch Surg* 1983; 118: 1194-6.
32. Bakris GL, Sater ER, Hussey JL et al: Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subject and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *New Engl J Med* 1990; 323: 86-90.
33. Fried W. Regulation of extrarenal erythropoietin production. In: Ascensao JL, ed. *Molecular biology erythropoiesis*. New York: Plenum Press, 1988; 39-51.
34. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP et al: Enalapril- associated anaemia in renal transplant recipients treated for hypertension, *am J Kidney Dis* 1991; 17: 199-205.
35. Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG et al: Effects of enalapril of erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Int Med* 1991; 115: 954-5.
36. Ok E, Akçiçek F, Töz H et al: Comparison of the effect of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1623-26.