

## POSTTRANSPLANT SITOMEGALOVIRUS HASTALIĞI

### POSTTRANSPLANT CYTOMEGALOVIRUS DISEASE

Aydın Türkmen, Alaattin Yıldız, Tefvik Ecder, A.Emin Aydın,\* Reha Erkoç,  
Süleyman Türk, Şükrü Palanduz\*\*, Uluğ Eldegez\*, M. Şükrü Sever

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,

\* Transplantasyon Ünitesi, \*\* İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

#### ÖZET

*Bu çalışmada 1983 - 1998 yılları arasında poliklinik serimizdeki toplam 548 renal transplantasyon hastası içinden sitomegalovirus(CMV) enfeksiyonu geçiren hastalar ve bunların özellikleri araştırıldı.*

*Toplam 8 (% 1.4) olguda aktif CMV hastalığı saptandı. Transplantasyon ile enfeksiyonun tanısı arasındaki süre ortalama 5.3 + 3.2 ay olarak bulundu. İmmunosupresif tedavi protokolü içinde 2 hastada ATG, 2 hastada ALG, bir hastada ise yüksek doz metil prednisolon tedavisi kullanılmıştı. Ünitimizde transplantasyon yapılan 2 hastada CMV serolojisi çift taraflı pozitifti. Diğer hastalar ve donörlerin ise preoperatuar dönemdeki CMV serolojileri ile ilgili sağlıklı veriler elde edilemedi. Klinikte 6 hastada pnömoni, 1 hastada hepatit ve pnömoni, bir hastada ise abondan alt gastrointestinal kanama görüldü. İmmunosupresif tedavi minimale indirilmesine karşın aktif enfeksiyon süresince belirgin bir allograft disfonksiyonu ile karşılaşılma. İki hastada CMV enfeksiyonu ile birlikte Pneumocystis carinii ve diğer etkenlere bağlı pnömoni, üç olguda ise belirgin kemik iliği depresyonu izlendi. Tanı 6 hastada kanda CMV-Ag saptanması ile, 2 hastada bronkoalveolar lavajda CMV-Ag saptanması ile, 2 hastada ise hem kanda CMV-Ag hem de histopatolojik inceleme ile konuldu. Tedavi olarak 7 hastada gansiklovir ve nonspesifik gamaglobulin, 1 hastada ise yalnızca gamaglobulin tedavisi kullanıldı. Abondan alt gastrointestinal kanama ile seyreden bir hastada ise gansiklovir tedavisi ile birlikte cerrahi girişim uygulandı. Üç hasta kaybedilirken diğer hastalarda şifa gözlemlendi.*

*Sonuç olarak, posttransplant CMV hastalığının değişik klinik tablolarla ortaya çıkabileceği ve mortalite oranının oldukça yüksek olduğu kanısına varıldı. Enfeksiyon seyri sırasında, immunosupresif tedavilerin azaltılmasına rağmen önemli allograft disfonksiyonu görülmemesi de dikkat çekiciydi.*

**Anahtar sözcükler:** Renal transplantasyon, CMV hastalığı, pnömoni, renal fonksiyon

#### SUMMARY

*in this study patients with cytomegalovirus(CMV) disease among 548 renal transplant patients being followed up at our clinic during 1983-1998, were evaluated.*

*Eight patients (%1.4) had active CMV disease. The average period of time between the transplantation and the infection was 5.3±3.2 months As an extra immunosuppressive therapy two patients received ATG, two ALG and one patient high dose methylprednisolone. Cytomegalovirus serology was positive two sided in two patients who had their transplantations in our unit. There were not sufficient data about other patients and their donors. Six of the patients had pneumonia, one patient had hepatitis and pneumonia and one of them had acute lower gastrointestinal system bleeding. Though immunosuppressive therapy was tapered to minimum during the infections, no allograft dysfunction was observed. Two patients also had pneumonia due to Pneumocystis carinii and other agents and three patients had apparent bone marrow suppression. Six patients were diagnosed by CMV- Ag positivity in serum, 2 by CMV-Ag positivity in bronchoalveolar lavage and 2 by both CMV-Ag positivity in serum and histopathology. Seven patients were treated with gancyclovir and nonspecific gammaglobulin and one with gammaglobulin only. The patient with lower gastrointestinal bleeding had an operation and received gancyclovir therapy. While three patients died, all other patients survived.*

*It is concluded that CMV disease presents differently in clinic and the mortality rate is high among renal transplant patients. It was noteworthy that though immunosuppressive therapy was tapered off there was no allograft dysfunction.*

**Key words:** Renal transplantation, CMV disease, pneumonia, renal function.

## GİRİŞ

Solid organ transplantasyonları sonrası en sık karşılaşılan fırsatçı patojen sitomegalovirus (CMV)'dur (1-3). Genel popülasyonda çoğunlukla asemptomatik seyreden CMV enfeksiyonu, yoğun immunosupresif tedavi alan transplantasyonlu hastalarda ciddi hastalık tablolarına neden olabilmekte ve bu durum graft kaybı ya da mortalite risklerinin artışına neden olmaktadır. Hastalığın ortaya çıkışı, çift taraflı CMV serolojisi ve hastaların posttransplant dönemde almış oldukları immunosupresif tedavi protokolleri ile yakından ilişkilidir (4-7). Hastalık genellikle ateş, pnömoni, lökopeni, hepatit ve retinit gibi multisistemik tutulumla klinik belirti verebilir (5). Ayrıca daha değişik klinik tablolarla ortaya çıkması da olasıdır.

çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar, donör tipleri, rejeksiyon öyküleri, kullandıkları immunosupresif tedavi protokolleri, antiviral profilaksi alıp almadıkları, klinik prezantasyonları, CMV hastalığı tanı yöntemleri, enfeksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar, eşlik eden diğer patolojiler ve tedavi sonuçları ile ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın tanısı için klinik bulgular yanında laboratuvar yöntemi olarak CMV IgG - IgM tipi antikorları, kanda ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) endikasyonu koyulan ve uygulanan hastalarda BAL sıvısında CMV antijeni araştırılması ile elde edilen doku materyallerinin histopatolojik incelemelerinden yararlanılmıştır. Hastalarla ilgili demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

No	İsim	Yaş/Cins	Donör Kaynağı	Txyasi (ay)	Akut RxyTed	CMV D/A	Antiviral Profilaksi	Klinik Tablo	Tanı Yöntemi	Tedavi	Sonuç
1	Y.S.	33/E	K	10	+/MPRD OKT3	?/+	Asiklovir NSGG	Masif alt GIS kanama	CMV Ag, patoloji, CMV-IgM	Gan+ NSGG + cerrahi (kolektomi)	Şifa
2	F.D.	37/E	C	4	+/MPRD	+/+	Asiklovir NSGG	Pnömoni + hepatit	CMVAg	Gan + NSGG	Exitus
3	T.S.	25/E	K	3	+/MPRD	?/+	Asiklovir NSGG	Pnömoni	CMVAg	Gan + NSGG	Şifa
4	D.Ç.	58/E	K	7	-	?/+	Asiklovir	Pnömoni	CMVAg	Gan + NSGG	Şifa
5	S.A.	43/E	C	2	+/MPRD, ATG	?/+	Asiklovir NSGG	Pnömoni	BAL ve kanda CMV Ag	Gan + NSGG	Şifa, kronik Rx
6	I.D.	39/E	C	10	-	+/+	Asiklovir	Pnömoni, sepsis	CMVAg	NSGG	Exitus
7	T.D.	40/E	K	3	-	?/+	Asiklovir	CMV + P.C.P, sepsis	BAL'da CMVAg	Gan + NSGG	Exitus
g	O.K.	19/E	K	4	+/MPRD	?/+	Asiklovir	Pnömoni	BAL ve kanda CMV Ag, CMV-	Gan + NSGG	Şifa

K: kadavra, C: canlı, NSGG: nonspesifik gama globulin, Gan: gansiklovir, PCP:P.carinii pnömonisi, BAL: bronkoalveoler lavaj

Bu çalışmada, polikliniğimizde izlenmekte olan renal transplantasyonlu hastalar içinden CMV hastalığı saptanan olgular ve bunların özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Polikliniği'nce 1983-1998 yılları arasında izlenmiş olan 548 renal transplantasyon hastası retrospektif olarak değerlendirilerek CMV hastalığı saptanan hastalar

## SONUÇLAR

Renal transplantasyonlu 548 hasta içinden 8 (%1.4)' inde CMV hastalığı saptandı. Tümü erkek olan bu hastaların yaş ortalamaları 36.7+11.7 olarak bulundu. Transplantasyon tarihi ile CMV enfeksiyonu saptanması arasındaki ortalama süre 5.3+3.2 (2-10 ay arasında) aydı. Bu hastalardan 5'ine akut rejeksiyon nedeni ile yüksek doz MPRD, OKT3 ve ATG tedavileri uygulanmıştı. Hastalığın saptandığı dönemde ise tüm hastalar CycA, AZA ve PRD den oluşan üçlü

immunosupressif tedaviyi kullanmaktaydı. Bu 8 olgu içinden ünitemizde transplantasyon yapılmış olan 2 olguda CMV serolojisi çift taraflı pozitif. Başka merkezlerde transplantasyon yapılan hasta ve donörlerin ameliyat öncesi CMV serolojileri elde edilemedi. Tüm hastalara profilaktik olarak posttransplant ilk üç ay acyclovir tedavisi uygulandı. Bunun yanında akut rejeksiyon nedeni ile ATG/ALG, yüksek doz steroid ya da OKT3 gibi ilaç alan 5 hastaya ise CMV serolojileri dikkate alınmaksızın nonspesifik gama-globulin tedavisi yapılmış olduğu saptandı.

Tanı için klinik bulguların yanında, 6 olguda kanda CMV antijeni, bu 6 olgunun 2'sinde bronkoalveoler lavaj (BAL) materyalinden CMV antijeni incelenmesinden, 2 olguda ise histopatolojik incelemeden (transbronşial biopsi ve kolektomi materyalleri) yararlandığı görüldü.

Tedavide 7 olguda ganciclovir ve gammaglobulin (6 nonspesifik, 1 CMV hiperimmün gammaglobulin), 1 olguda ise yalnızca nonspesifik gammaglobulin kullanıldı. Hastalık süresince 3 hastanın CycA ve AZA tedavileri tamamen kesilerek yalnızca PRD tedavisi sürdürülürken, 5 hastada ise AZA dozu kesilerek, CycA ve PRD dozları da mümkün olduğunca azaltıldı. Bu tedavi modifikasyonları altında hastalık süresince renal fonksiyonlarda olumsuzluk gözlenmedi.

Hastaların özellikleri, klinik verileri ve tedavi sonuçları ile ilgili ayrıntılar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Klasikleşen posttransplant infeksiyonlar takvimi içinde, CMV infeksiyonuna 1 aydan sonra rastlanması beklenir (8). Bu dönemde genellikle ateş, pnömoni, hepatit, lökopeni ve gastroenterit tabloları ile başvuran organ transplantasyonlu hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı açısından serimizdeki ortalama  $5.3 \pm 3.2$  aylık süre de klasik posttransplant infeksiyon takvimine uymaktadır.

Hastalığın ortaya çıkışını çift taraflı CMV serolojisi kadar, hastaların geçirmiş oldukları rejeksiyon atakları için kullanılan yoğun immunosupressif tedavilerin de etkilediği, 5 hastamızda böyle bir tablonun gözlenmesi nedeni ile desteklenmektedir. Pretransplant serolojik verilerin özellikle yurt dışında transplantasyon yapılmış 5 hastamızda öğrenilememesi CMV serolojilerinin hastalık gelişimine etkilerinin serimiz için yorumunu güçleştirmektedir.

Literatüre uygun şekilde klinik prezantasyonun olguların çoğunda yüksek ateş ve pnömoni ile olduğu gözlenirken (**Resim 1, 2**), bir hastada hepatit, bir hastada da masif alt gastrointestinal sistem (GIS)

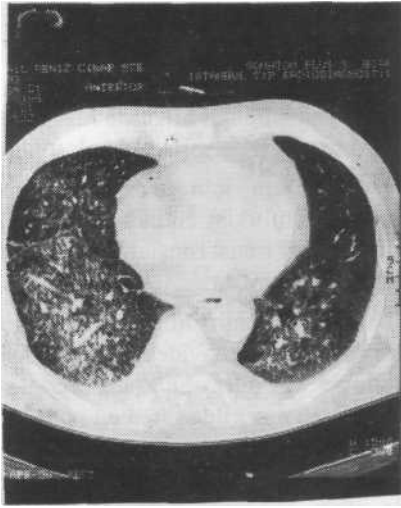
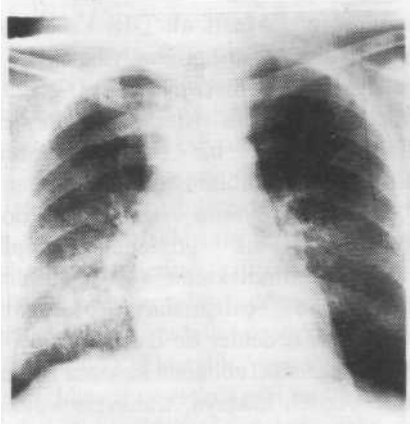
kanaması ile olmuştur. Masif alt GIS kanaması ile başvuran hastada ateş, transaminaz yüksekliği gibi sistemik bulguların görülmemesi ayırıcı tanı güçlüğüne neden olmuştur. Başlangıçta sistemik bir olay değil, yalnızca kolona lokalize bir patoloji nedeniyle melenanın olduğu düşünülmüştür. Bu nedenlerin başında da transplantasyonlu hastalarda normal popülasyondan daha sık gözlenen neoplastik oluşumların geldiği bilinmektedir (10). Bu amaçla yapılan görüntüleme çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanınca sistemik nedenler de daha detaylı olarak araştırılmıştır. Bu aşamada abondan kanama nedeni ile cerrahi girişime verilen hastaya, transvers kolondaki lezyonun eksizyonu ve uç uca anastomozun yapıldığı operasyon sonrası tanı ancak histopatolojik olarak CMV ye bağlı inklüzyon cisimciklerinin barsak duvarından kaynaklanan lezyondan yapılan kesitlerde izlenmesi ve kanda CMV antijeninin pozitif bulunması sonrası konulmuştur. (Resim 3 ve 4). Bu olgu nedeni ile özellikle gastrointestinal tutulumun görüldüğü CMV hastalığı tanısında, yapılabildiği takdirde histopatolojik incelemelerin de önemli yeri olabileceği anlaşılmıştır.

Bunun yanında tanı için genellikle serolojik incelemelerden yararlanılırken endikasyon varlığında bronkoskopi, BAL ve transbronşial biyopsiden de yararlanılabileceği gözlenmiştir.

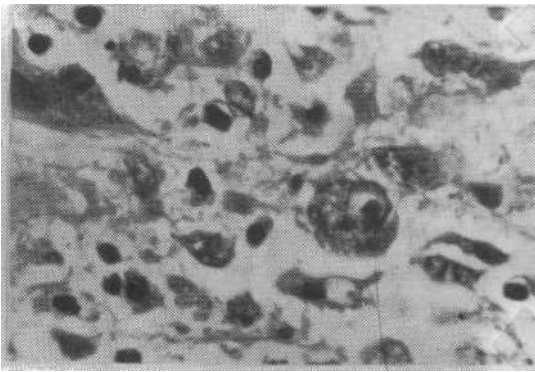
Birçok seride de belirtildiği gibi genellikle olguların immunosupressif tedavideki modifikasyonlar yanında ganciclovir ve intravenöz gamma-globulin tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edildikleri görülmüştür. (13-15). Medikal tedaviye ilave olarak masif alt GIS kanaması olan hastada kolektomi operasyonu da etkin olmuştur. Literatürde CMV'ye bağlı gastrointestinal hemoraji olgularının prognozunun çok kötü olduğu, ölümün neredeyse kaçınılmaz olduğu yazılmaktadır (9, 11, 12). Ciddi klinik seyir gösteren olgularda CMV vaskülitine bağlı gelişebilen bu lezyonun tedavisi için çoğu kez acil cerrahi girişim gerekli olduğu belirtilmektedir (12). Bu hastada da abondan kanamanın cerrahi girişimle durdurulması tedavinin başarısında ilk önemli adımı oluşturmuştur.

Hastalığın tedavisi sırasında immunosupressif ilaçların minimale indirilmesine karşın renal fonksiyonlarda önemli bir bozulma olmaması hastalığın yarattığı immunosupressif etkiye bağlanabilir

Sonuç olarak, posttransplant CMV hastalığının geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabileceği ve mortalite oranının oldukça yüksek olduğu kanısına varılmıştır. Hastalığın seyri sırasında immunosupressif tedavilerin azaltılmasına rağmen önemli allograft disfonksiyonu görülmemesi de dikkat çekici olarak bulunmuştur.



**Resim 1 ve 2.** CMV pnömosinin radyolojik ve bilgisayarlı tomografideki görüntüsü (Olgu No:4)



**Resim 3.** CMV kolitinin tipik inklüzyon cisimciklerini gösteren büyük büyütmedeki görüntüsü (Olgu No: 1)



**Resim 4.** Çıkarılan kolon kısmının makroskopik görüntüsü (Olgu No: 1)

#### KAYNAKLAR

- Chatterjee SN, Fiala M, Werner J, et al. Primary cytomegalovirus and opportunistic infections: incidence in renal transplant recipients. *JAMA* 1978, 240: 2446.  
Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, et al. Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 1980, 30: 436.  
Suwansirikul S, Rao N, Dowling JN, Ho M. Primary and secondary cytomegalovirus infection: clinical manifestations after renal transplantation. *Arch Intern Med* 1977, 137: 1026.  
Rocha E, Campos HH, Rovzioux C, et al. Cytomegalovirus infections after kidney transplantation: identical risk whether donor or recipient is the virus carrier. *Transplant Proc* 1991, 23: 2638.  
Weir MR, Irwin BC, Maters AW, et al. Incidence of CMV disease in cyclosporine-treated renal transplant recipients based on donor/recipient pretransplant immunity. *Transplantation* 1987, 43: 187.  
Smiley ML, Wlodaver CG, Grossman RA, et al. The role of pretransplant immunity in protection from cytomegalovirus disease following renal transplantation. *Transplantation* 1985,40: 157.  
Bulinski P, Toledo-Pereyra LH, Dalai S, Hernandez G. Cytomegalovirus infection in kidney transplantation: Prophylaxis and management. *Transplant Proc* 1996, 28; 6: 3310.  
Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981, 70: 405.  
Peterson PK, Balfour HH Jr, Marker SC, et al. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipient: a prospective study of clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine* 1980, 59: 283.
- Penn I. Cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1977, 9: 1121.
- Castenada-Zuniga WR, Jauregui H, Amplatz K, Reyes

- RG. Bleeding from cecal ulcers in renal transplant patients. *Rev Interam Radiol*, 1978, 3-1: 27-31.
12. Foucar E, Mukai K, Foucar K, et al. Colon ulceration in lethal cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 1981, 76-6: 788-801.
  13. de Koning J, van Dorp WT, van Es LA, et al. Ganciclovir effectively treats cytomegalovirus disease after solid-organ transplantation, even during rejection treatment. *Nephrol Dial transplant*, 7-4: 350-356.
  14. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, et al. Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1988, 46: 229.
  15. Steinmuller DR, Graneto D, Swift C, et al. Use of intravenous immunoglobulin prophylaxis for primary cytomegalovirus infection post living-related donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1989, 21: 2069.
  16. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, et al. Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1988,46:229.