

Renal Transplant Hastasında Geç Gelişen Sitomegalovirüs (CMV) İnfeksiyonu

Late Development of Cytomegalovirus (CMV) Infection in a Kidney Transplant Recipient

Garip Şahin, Ahmet Uğur Yalçın

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Eskişehir

ÖZET

Organ transplantasyonu yapılan hastalar immünosupresif tedavi nedeni ile infeksiyonlar açısından risk altındadır. İnfeksiyon riski immünosupresif tedavinin dozuna, süresine, içerisindeki ilaçların kendi etkilerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu sıklıkla transplantasyondan sonra 1-4. aylarda görülür.

Renal transplantasyon yapılan olgumuz, transplantasyonun 5. yılında CMV pnömonisi gelişmesi üzerine sunulmaya değer bulundu.

Anahtar sözcükler: renal transplantasyon, posttransplant komplikasyon, sitomegalovirus (CMV) pnömoni

ABSTRACT

Although more kidney transplant recipients are living longer with functioning grafts, exposure to pathogens while in a sustained immunosuppressive state places these patients at risk for a number of late-term infections. Risk for infections depends on the dose, duration, and timing of the immunosuppressant regimen, rather than the effects of a single immunosuppressant agent. Cytomegalovirus (CMV) infection commonly arises 1 to 4 months after transplantation. Here we report a kidney transplant recipient, in the fifth year of transplantation, developed a CMV pneumonia.

Keywords: renal transplantation, posttransplant complication, cytomegalovirus (CMV) pneumoniae

2007;16 (4) 198-200

Giriş

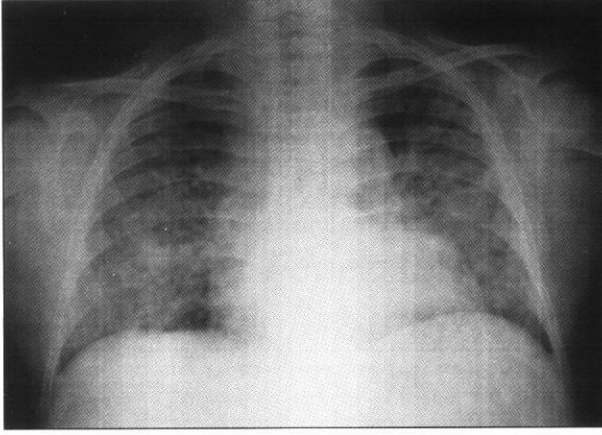
Organ transplantasyonu yapılan hastalar immünosupresif tedavi nedeni ile infeksiyonlar açısından risk altındadırlar. İnfeksiyon riski immünosupresif tedavinin dozuna, süresine, içerisindeki ilaçların kendi etkilerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tüm transplant alıcılarında immünosupresif tedavi yaklaşımları benzerdir. Bu nedenle infeksiyonların ortaya çıkma zamanları da benzerlik göstermektedir (1,2). Tüm transplantasyonlarda olduğu gibi renal transplantasyondan sonra 1. ayda nozokomiyal infeksiyonlar sık görülürken, 2-6. aylarda fırsatçı infeksiyon ajanları daha çok etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu da sıklıkla transplantasyondan sonra 1-4. aylarda daha

sık görülür (1-3). 2002 yılında renal transplantasyon yapılan olgumuz transplantasyonun 5. yılında CMV pnömonisi gelişmesi üzerine sunulmaya değer bulundu.

Olgu

Yirmi yaşındaki bir erkek hasta, ateş, öksürük, halsizlik, yutma güçlüğü yakınmalarıyla kliniğe başvurdu. Anamnezde 2000 yılında rutin tetkiklerde üre ve kreatinin değerlerinin yüksek olması üzerine yapılan ileri incelemeler sonrasında polikistik böbrek hastalığına bağlı son dönem böbrek hastalığı tanısı konulan hastaya Ocak 2002 tarihinde anneden renal transplantasyon yapılmış. Hastanın immünosupresif tedavisinde mikofenolat mofetil (MMF) 500 mg 2x1, sirolimus 1 mg 1x1, metil prednizolon 1x6 mg protokolü kullanılıyordu. Destek tedavisi olarak kalsiyum-D vitamini 1x1, amlodipin 5 mg 1x1, bisoprolol 5 mg 1x1, provastatin 20 mg 1x1 kullanılıyordu. Fizik incelemede, kan basıncı 100/80 mmHg, nabız 98/dakika, ateş 36.7°C ölçüldü. Dilde tüm yüzeyi

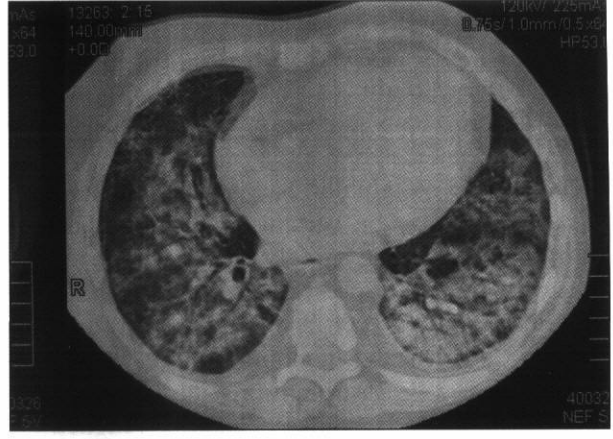
Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Garip Şahin
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Eskişehir
Tel: 0 (222) 239 29 79 / 2300-2303
Faks: 0 (222) 239 37 74
E-posta: garipsahin@superonline.com



Resim 1. Olgunun tanı sırasında akciğer grafisi.

kaplayacak şekilde beyaz lezyonlar ve her iki akciğer bazal -orta bölgelerde krepitan ralleri vardı.

Serum üre azotu: 21.8 mg/dl (5-20), kreatinin: 1.35 mg/dl (0,5-1,4), potasyum: 4.6 mg/dl (3,5-5,5), ürik asit: 6.75 mg/dl (1,2-4,5), kalsiyum: 10.5 mg/dl (8,5-10,5), fosfor: 2.48 mg/dl (2,7-4,5), total protein: 6.6 gr/dl (6-8,5), albümin: 4.3 g/dl (3,5-5), parathormon: 133 pg/ml (12-72). Hemogloblin: 14.3 gr/dl, hematokrit: %41.7, lökosit: 21900/Ül (3,9-10,6), ferritin: 305, transferrin saturasyonu: %30, vitamin B12: 228, folat: 5.91, kolesterol: 308, trigliserid: 283, HDL-kolesterol: 73, LDL-kolesterol: 189, C-reaktif protein: 2.8 mg/dl (0.0-0.8). CMV-DNA (PCR): 705 kopya/ml, realtime PCR (+), saflaştırma (+), DNA izolasyon (+) olarak ölçüldü. Olgumuzun diğer biyokimyasal incelemeleri, kanama parametreleri, serolojik incelemeleri normal olarak ölçülmüştü. Olgumuzdan alınan kültürlerden dildeki lezyondan alınan sürüntüden *Candida albicans* üredi. Boğaz, kan, idrar kültürlerinden üreme olmadı. PA akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon görülen hastanın (Resim 1), yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde her iki hemitoraksta ve sağ hemitoraks alt lobda daha belirgin olmak üzere buzlu cam görünümü vardı (Resim 2). Bronkoalveoler lavaj planlandı; ancak işlem sırasında hastada hipoksi gelişmesi üzerine yapılamadı. Hastanın kliniği, immünosupresif durumu ve laboratuvar incelemeleri sonucunda bakteriyel, fungal, *Pneumocystis carinii* ve viral (CMV) enfeksiyon olabileceği düşünülerek sefaperazon-sulbaktam 2x1 gr IV, moksifloksasin 1x400 IV, trimetoprim-sulfometaksazol tablet (800/160) sabah 3, akşam 2 tablet, lipozomal amfoterisin B 1x100 mg IV, gansiklovir 2x200 mg IV başlandı. Ayrıca MMF kesildi.



Resim 2. Olgunun tanı sırasında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi.

Takiplerde hastanın taşipne, hipoksi (%100 oksijen desteğine rağmen arteriyel kan gazında PO₂ 48.6 mmHg) ve dispnesinin yanı sıra klinik durumunun da ağırlaşması nedeniyle, hasta noninvazif mekanik ventilatöre (NIMV) bağlandı. NIMV uygulamasına rağmen oksijen saturasyonları düzelmeyen hasta entübe edilerek mekanik ventilatör desteği verildi. Ancak 48 saat sonra hasta solunum ve dolaşım arresti nedeniyle yaşamını kaybetti.

Tartışma

Son yıllarda birçok yeni immünosupresif rejim böbrek transplantasyonunda kullanılmaktadır. Potent immünosupresif rejimlerin getirdiği faydalı etkileri yanında yan etkileri nedeniyle, hasta ve greft yaşam süresini de etkilediği bilinmektedir (4). Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda hasta ve greft yaşam süresini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar en önemlileridir. 1 Haziran 2005 United Network for Organ Sharing (UNOS) Organ Procurement and Transplantation Network verilerine göre böbrek transplantasyon hastalarında başlıca ölüm nedenleri değerlendirildiğinde şu sonuçlar ortaya çıkmıştır (5): kardiyovasküler hastalıklar %22, enfeksiyonlar %16, maligniteler %6.8, serebrovasküler kanamalar %6.3, rekürren hastalıklar %1, travmalar %0.9, nedeni bilinmeyenler %28 (4,5). İnfeksiyonlar renal transplant hastalarında ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. İnsidansın yüksek olmasının en büyük nedeni, bu hastalara immünosupresif tedavi uygulanmasıdır. Transplantasyondan sonra 1. ayda nozokomiyal enfeksiyonlar sık görülürken, 2-6. aylarda fırsatçı enfeksiyon ajanları

daha çok etken olarak karşımıza çıkmaktadır (1,6). En önemli ve ciddi infeksiyon nedenlerinden biri CMV infeksiyonudur. CMV infeksiyonu sıklıkla transplantasyondan sonra 1.-4. aylarda daha sık görülür. CMV enfeksiyonu akut ve kronik greft kaybı ile beraberlik gösterebilir. Latent CMV infeksiyonu, renal transplantasyon cerrahisi sonrasında antilenfosit antikor tedavisi, sitotoksik ilaçlar, sistemik infeksiyon, immün supresyonun dozu ve inflamasyon gibi araya giren nedenlerle aktifleşebilir (1,7,8). CMV hastalığı kendini klinikte viral sendrom, pnömoni ve gastrointestinal ülserler şeklinde gösterebilir. Tanıda klinik, radyolojik bulgular ile beraber son yıllarda kanda çok düşük düzeyleri dahi kantitatif olarak tespit eden testler yararlı olmaktadır. Bunlar CMV antijeni ya da CMV DNA (PCR) ölçümleridir (9,10). Olgumuzda dil üzerindeki lezyondan alınan kültürde mantar (*Candida albicans*) üremesi olmuştu. Diğer kültürlerde üreme olmamıştı. Bronkoalveoler lavaj ile akciğer enfeksiyonunun nedeni araştırılmak istendi; ancak hasta işlemi tolere edemedi. Olgumuzda CMV DNA (PCR) yüksek titrede bulundu ve bu nedenle CMV infeksiyonuna bağlı pnömoni tanısı konuldu. Tedavide ampirik olarak başlanan ilaçlar arasında gansiklovir olması nedeniyle aynı tedavi şekline devam edildi. Olgumuzun immüno-supresif ilaç protokolü sirolimus içeriyordu. Literatürde sirolimusa bağlı interstisyel akciğer hastalığı geliştiğini gösteren olgu sunumları vardır (11). Bizim hastamızda da ayırıcı tanıda sirolimus toksisitesi olabilirdi. Ancak kliniğin progresif seyretmesi, CMV DNA'nın pozitif çıkması ve sirolimus kan düzeyleri istenilen referans aralığında olması nedeni ile sirolimus toksisitesinden uzaklaşıldı. Olgumuzda renal transplantasyon yapıldıktan 5 yıl sonra CMV pnömonisi gelişmiştir ve çok ciddi seyretmiştir. Renal transplantasyon yapıldıktan sonra literatürde çoğunlukla 1.-4. aylarda CMV infeksiyonunun sık olabileceği bilinmektedir.

Olgumuz CMV infeksiyonunun her zaman gelişebileceğini göstermiştir. Bu açıdan renal transplantasyon olgularının yakından takip edilmesi, literatürde belirtilen transplantasyon sonrası komplikasyonların sıklıkla görüldüğü dönemlerin dışında da görülebileceğini göstermesi açısından, olgumuzun buna örnek teşkil etmesi nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-1751.
2. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-236.
3. Jamil B, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1597-1603.
4. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. American Society of Transplantation: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(suppl 15):S1-S86.
5. United Network for Organ Sharing: UNOS Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) data as of June 1, 2005.
6. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981;70:405-411.
7. Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA. Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:8-14.
8. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381-386.
9. Schvoerer E, Henriot S, Zachary P, et al. Monitoring low cytomegalovirus viremia in transplanted patients by a real-time PCR on plasma. *J Med Virol* 2005;76:76-81.
10. Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C, Lautenschlager I. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *J Clin Virol* 2004;30:258-266.
11. Garrean S, Massad MG, Tshibaka M, Hanhan Z, Caines AE, Benedetti E. Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19(5):698-703.