

# Böbrek Transplantasyonu Sonrası Erken Dönemde Siklosporin İlişkili Trombotik Mikroanjiyopati Gelişen Olgunun Takrolimus ve Plazma Değişimi ile Tedavisi

## *A Case with Cyclosporine-Associated Thrombotic Microangiopathy in Early Stage after Kidney Transplantation Salvage with Tacrolimus and Plasma Exchange*

### ÖZ

Trombotik mikroanjiyopati (TMA)/hemolitik üremik sendrom böbrek transplantasyonu sonrası nadir görülen bir komplikasyon olup siklosporin-A ile ilişkili olabilir. Sistemik bulgular olmadığında akut rejeksiyon ile karışabilir. Yazımızda ikinci kez böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra siklosporin ilişkili TMA gelişen ve başarılı şekilde tedavi edilen bir olgu sunulacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Trombotik mikroanjiyopati, Transplantasyon, Siklosporin-A

### ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy (TMA)/uremic hemolytic syndrome is a rarely seen complication after kidney transplantation and might be associated with cyclosporine-A. It can be confused with acute rejection when no systemic symptoms are present. We review a successfully treated case in which cyclosporine associated TMA developed after a second kidney transplantation in this article.

**KEYWORDS:** Thrombotic microangiopathy, Transplantation, Cyclosporine-A

Aysun AYBAL<sup>1</sup>

Fazıl Tuncay AKİ<sup>2</sup>

Tolga YILDIRIM<sup>1</sup>

Mustafa ARICI<sup>1</sup>

Yunus ERDEM<sup>1</sup>

Ünal YASAVUL<sup>1</sup>

Çetin TURGAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji  
Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### GİRİŞ

Trombotik mikroanjiyopati böbrek transplantasyonundan sonra görülebilen nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Erken dönemde greft fonksiyonlarını bozarak akut rejeksiyon ile karışabilir. Böbrek transplantasyonu sonrası rekürren veya de novo TMA gelişebilir. Son dönem böbrek hastalığı etiyojisi TMA olmayan hastalarda nakil sonrası TMA gelişmesine de novo gelişim denir. Böbrek transplantasyonundan sonra sıklıkla kullanılan siklosporin-A ile TMA ilişkisi iyi bilinmektedir ancak mekanizmasına ve tedavisine yönelik net bilgiler yoktur (1). Bu yazıda böbrek transplantasyonu sonrası erken dönemde siklosporin ilişkili TMA gelişen; plazma değişimi ve yüksek doz steroid tedavisine ek olarak siklosporinin kesilip takrolimusa geçilmesi ile başarılı şekilde tedavi edilen bir olguyu sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşındaki erkek hastaya 2008 Temmuz ayında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kan grubu ve HLA uyumu olan ablasından böbrek transplantasyonu yapıldı. Hasta 1997 yılında kronik böbrek hastalığı tanısı almış ve etiyojisi bulunamamıştı. Yaklaşık 8 yıllık konservatif tedavi sonrasında hemodiyalize başlanmış ve 6 ay sonra birinci böbrek nakli kadavradan yapılmıştı. İmmünesüpresif tedavi olarak siklosporin-A, mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid tedavisi verilmişti. Hastada steroid kullanımına bağlı diabetes mellitus gelişmiş ve insülin ihtiyacı olmuştu. Nakil sonrası 6. ayda kreatinin değerlerinde yükselme olması nedeniyle yapılan greft biyopsisinde interstisyumda lenfositik infiltrasyon, kortikomedüller bileşkede lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiş, akut rejeksiyon saptanmamıştı. Takiplerinde ateş

Geliş Tarihi : 05.12.2009

Kabul Tarihi : 30.12.2009

Yazışma Adresi:

Aysun AYBAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD,

Sıhhiye/Ankara, Türkiye

Tel : 0312 305 17 10

Gsm : 0506 503 12 71

Faks : 0312 305 23 84

E-posta : draysunaybal@yahoo.com

şikayeti ve ppd (+)'liği olması nedeniyle antitüberküloz tedavisi başlanmıştı. Aynı dönemde renal arterde %70 darlık saptanarak stent takılmıştı. Kreatinin değeri yüksek seyrettiği için tekrar yapılan greft biyopsisinde akut sellüler tübulointerstisyel ve vasküler rejeksiyon (grade IIB, revize Banff klasifikasyonu-2001) tespit edilmişti. Rejeksiyon tedavisi olarak pulse steroid uygulanmış, ancak cevap alınmadığı için tekrar diyalize başlanmıştı.

Hastaya ablasından yapılan ikinci böbrek naklinde indüksiyon tedavisi olarak basiliximab verildi. Transplantasyon sonrası immüsupresif ilaçları prednizolon, MMF, siklosporin-A olarak düzenlendi. Prednizolon 100 mg/gün başlanarak, günlük 10 mg doz azaltılması planlandı. Operasyon sonrası 1. gün MMF 1500 mg/gün 2 doz, siklosporin 200 mg/gün 2 doz başlandı. İmmüsupresif ilaçlar dışında mide asit salgısını baskılamak için lansaprozol 30 mg/gün ve antihipertansif ilaç olarak amlodipin 10 mg/gün başlandı. Kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi uygulandı.

Transplantasyon sonrası ikinci günde hastanın trombosit sayısı 30.000'e düştü. Hemogloblin değeri 6.7 gr/dl idi. Periferik kan yaymasında mikroanjyopati ile uyumlu görünüm mevcuttu. Serum LDH düzeyi 2056 ü/L idi. İdrar çıkışı azalan ve kreatinin değerlerinde artış gözlenen hastaya DTPA-böbrek sintigrafisi yapıldı ve kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarında belirgin azalma tespit edildi. Mevcut bulgular ile siklosporin ilişkili TMA/hemolitik üremik sendrom tanısı konularak siklosporin kesildi. Beş gün, günlük 1 gram, pulse steroid tedavisi verildi. Yirmi seans plazma değişimi uygulandı. Transplantasyon sonrası 4. gün ile 10. gün arasında anüri olması nedeniyle gūnaşırı hemodiyalize alındı. Transplantasyon sonrası 10. günden sonra diyaliz ihtiyacı olmadı ve kreatinin değerlerinde gerileme gözlendi. Transplantasyon sonrası 21. günde serum kreatinin: 1.75 mg/dl, Hb: 9.7 gr/dl, trombosit sayısı 183 000 idi. Serum LDH düzeyi normale geldi. Takrolimus 2 mg/gün başlandı. Steroid 20 mg/gün, MMF 1000 mg/gün dozlarında devam edildi. Takrolimus sonrası trombositopeni gelişmedi. Kreatinin değeri 1.2 mg/dl'ye kadar gerileyen hasta nakil sonrası 30. günde taburcu edildi. Kan ilaç düzeylerine göre takrolimus dozu 4 mg/gün'e titre edildi. Hasta transplantasyon sonrası 15. ayda kreatinin değeri 1.4 mg/dl olarak takip edilmektedir.

### TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrası de novo TMA gelişme sıklığı yaklaşık %0.8 oranındadır (2). Greftte TMA gelişimi sıklıkla erken dönemde görülmekle birlikte nakilden yıllar sonra da olabilir (3). Renal transplantasyondan sonra sıklıkla kullanılan siklosporin-A ile TMA ilişkisi iyi bilinmektedir (1). Ancak siklosporine bağlı TMA gelişme mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda siklosporinin endotel hücrelerine direkt olarak toksik olduğu gösterilmiştir (4). Siklosporinin trombosit agregasyonunu, faktör VII aktivitesini,

tromboksan A2, prostasiklin ve endotelin oluşumunu artırarak mikroanjyopatiye yol açtığı düşünülmektedir (5). Olgumuzda böbrek transplantasyonundan sonraki 2. günde siklosporine bağlı TMA gelişmiştir.

Son yıllarda TMA kavramının klinik bir tanım olduğu kabul edilmektedir. Trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik aneminin varlığı tanı koymak için yeterlidir (6). Ayrıca nörolojik bulgular, böbrek fonksiyon bozukluğu ile diğer organ tutulumları eşlik edebilir (6). Trombotik mikroanjyopati ile ilgili sistemik bulgular nadir görülür ve hastalık genellikle böbrekte sınırlı kalır. Bu nedenle greft fonksiyonlarında bozulma olduğu zaman yapılan renal biyopside TMA tespit edilebilir (1). Böbrek nakli sonrası TMA gelişen 26 hastalık bir seride sadece 2 hastada trombositopeni, hemolitik anemi, LDH yüksekliği tespit edilmiştir. Diğer hastalarda sistemik bulgular olmaksızın sadece serum kreatinin yüksekliği nedeniyle yapılan greft biyopsisiyle tanı konulmuştur (1). Bizim sunduğumuz olguda ise sistemik belirtiler mevcut olup tanı koymada böbrek biyopsisine ihtiyaç görülmemiştir.

Transplantasyon sonrası gelişen de novo TMA'nın tedavisinde öncelikli olarak siklosporinin kesilmesi veya başka bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus) ya da mTOR inhibitörüne geçilmesi önerilir (1,7). Ancak bu ilaçların tamamının TMA yapıcı etkisi olduğu unutulmamalıdır. Plazma değişiminin yararlı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8). Dirençli olgularda IVIG ya da ritüksimab tedavisinin kullanılabileceği bildirilmiştir (9). Ayrıca infeksiyon gibi alta yatan başka bir neden olup olmadığı dikkatlice gözden geçirilmeli ve nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Literatürde siklosporin ilişkili 26 TMA olgusunda siklosporinin kesilip, takrolimusa geçilmesi ile 1-yıllık greft sağkalımında %81 başarı elde edildiği bildirilmektedir (1). Olgumuzda da siklosporin kesilip yerine başka bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus verilmiş, ayrıca yüksek doz steroid tedavisi ile birlikte plazma değişimi uygulanmıştır ve başarılı sonuç elde edilmiştir.

Sonuç olarak böbrek transplantasyonu sonrası kreatinin yüksekliği ve/veya trombositopeni, hemolitik anemi, LDH yüksekliği gibi sistemik belirtiler tespit edilen hastalarda TMA düşünülmeli ve etiolojide siklosporin-A'nın sorumlu olabileceği akıld tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman V: Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999;55:2457-2466
2. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC: Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1058-1068
3. Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Gritsch HA, Pham PC, Eric TM, Kendrick E, Charles LR, Tsai HM: Inhibitors of ADAMTS13: a potential factor in the cause of thrombotic microangiopathy in a renal allograft recipient. *Transplantation* 2002;74:1077-1080

4. Zoja C, Furci L, Ghilardi F, Zilio P, Benigni A, Remuzzi G: Cyclosporin-induced endothelial cell injury. *Lab Invest* 1986;55:455-462
5. Remuzzi G, Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13:261-272
6. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS: De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: A comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2003;41:471-479
7. Franz M, Regele H, Schmaldienst S, Stummvoll HK, Hörl WH, Pohanka E: Posttransplant hemolytic uremic syndrome in adult retransplanted kidney graft recipients: advantage of FK506 therapy? *Transplantation* 1998; 15;66(9):1258-1262
8. Mor E, Lustig S, Tovar A, Bar-Nathan N, Shharabani E, Shapira Z, Yusim A: Thrombotic microangiopathy early after kidney transplantation: Hemolytic uremic syndrome or vascular rejection? *Transplant Proc* 2000; 32(4):686-687
9. Ponticelli C, Banfi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006;19:789-794