

Renal Allograft Yetersizliğinde Eritropoetin Direnci: Olgu Sunumu

Erythropoietin Resistance from Failed Renal Allograft: Case Report

ÖZ

Anemi kronik böbrek hastalığının önemli komplikasyonlarından biridir. Eritropoetin (ESA) eksikliği kronik böbrek hastalığında aneminin en yaygın görülen sebebidir. ESA direnci diyaliz hastalarında yaygın bir durumdur ve daha sık hastaneye yatış, artmış mortalite ve sık kan transfüzyonları ile ilişkilidir. Bu yazıda, 52 yaşında erkek hemodiyaliz hastasında ESA direnci ile prezente olan graft intolerans sendromlu (GIS) olgunun tanısı ve tedavisini literatür eşliğinde sunmaya çalıştık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Eritropoetin, Anemi, Allograft yetersizliği

ABSTRACT

Anemia is one of the most important complications of chronic kidney disease. Erythropoietin (ESA) deficiency is the most common cause of anemia in patients with chronic kidney disease. Resistance to ESA is a common condition in dialyzed patients and is associated with more hospitalizations, increased mortality and frequent blood transfusions. In this paper, we report the diagnosis and treatment of a 52-year-old male dialysis patient with graft intolerance syndrome (GIS) who presented with ESA-resistant anemia.

KEY WORDS: Erythropoietin, Anemia, Failed renal allograft

GİRİŞ

Anemi, kronik böbrek hastalığının en önemli komplikasyonlarından biridir. Aneminin ana nedeni böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı eritropoetin (ESA) eksikliğidir. Bunun yanında aneminin etiolojisinde çeşitli nedenler vardır. Bunlar üremik toksinlere bağlı olarak kemik iliğinde baskılanma, eritrosit yaşam süresinde kısalma, diyaliz sırasında kayıplar veya sık yapılan kan incelemeleri ile gelişen kan kayıpları, kronik inflamasyon ve hematopoez ile ilgili vitaminlerin (folat, B12 eksikliği) gibi nedenlerle anemi ortaya çıkabilir (1,2).

Böbrek fonksiyonlarının zamanla azalmasıyla, anemi prevelansında artış gözlenmektedir. Hastalarda zamanla derinleşen anemi nedeniyle dokulara oksijen sunumunda azalma görülür. İştahsızlık, halsizlik, azalmış egzersiz kapasitesi, nefes darlığı,

immün yanıtta bozulma, kognitif ve cinsel fonksiyonlarda azalma, depresyon, büyüme-gelişme geriliği, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gibi birçok klinik belirti ve bulgudan sorumlu tutulmaktadır. Anemi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vurgulanmıştır. Doku oksijenizasyonunun azalması taşikardi, vazodilatasyon, artmış kardiyak iş yüküne sebep olur ve sol ventrikülerde hipertrofiye yol açabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda özellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortalite artışı, hastaneye yatış sıklığında ve süresinde artış ve henüz son döneme gelmemiş hastalarda renal hasarın ilerlemesi ile olan ilişkisi ortaya konmuştur (3-5).

OLGU

52 yaşında erkek hasta, Mayıs 2005 yılında idiyopatik kronik böbrek hastalığı evre 5 tanısı ile haftada 3 gün hemodiyaliz

Can HÜZMELİ
Mustafa SAĞLAM
Barış DÖNER

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Nefroloji Bölümü,
Kahramanmaraş, Türkiye



Geliş Tarihi : 21.01.2016

Kabul Tarihi : 01.02.2016

Yazışma Adresi:
Can HÜZMELİ
Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Nefroloji Bölümü,
Kahramanmaraş, Türkiye
Tel : +90 506 715 94 43
E-posta : chuzmeli@hotmail.com

programına alınmış. Hasta Eylül 2012 yılında kadavradan nakil olmuş ve Şubat 2015 yılında renal allograft yetersizliği ile tekrar hemodiyalize başlanmış. Hastanın ilaçları kademeli olarak azaltılarak kesilmiş (siklosporin ve metilprednizolon). Yeniden hemodiyalize başlandıktan 3 ay sonra (immünesupresif tedavi almıyordu) kontrollerinde hemogram sonucunda hemoglobin (Hb) seviyesi düşme saptandı (Hb 5,4gr/dl), hastaya 2Ü eritrosit süspansiyonu (ES) takıldı. Hastaya sık sık hemogram takibi yapıldı. 2 ay içinde toplam 5 kez (her seferde 2Ü) ES replasmanı takıldı. Takiplerinde ateş, halsizlik ve yorgunluk şikayetleri olması üzerine hastanın yatışı yapıldı. Hastanın ateş atakları olmadı ve sürrenal yetersizlik düşünderecek klinik ve laboratuvar bulgusu yoktu. Fizik muayenede kan basıncı 120/60mmHg, vücut sıcaklığı 38,9 °C, nabız 90/dk, graft bölgesinde hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar incelemeleri; Hb 6,8 gr/dl (13-17), htc %19 (38-46), platelet sayısı 333000 /mm³ (150000-450000), kan üre azotu 46 mg/dl (1-20), serum kreatinin 7,8 mg/dl (0,7-1,2), total protein 6,5 gr/dl (6,6-8,3), albümin 2,2 gr/dl (3,5-5,2), sodyum 136 mmol/L (136-145), potasyum 3,8 mmol/L (3,5-5,5), kalsiyum 8 mg/dl (8,6-10,2), fosfor 3,6 mg/dl (2,7-4,5) ferritin >2000 ng/ml (30-100), serum demiri 35 ug/dl (59-158), serum demir bağlama kapasitesi 87 ug/ml (112-346), transferrin saturasyonu % 40 olarak hesaplandı, vitamin B12 402 pg/ml (191-663), folat 4,8 ng/ml (3,1-17,5), parathormon 630 pg/ml (15-65), C-reaktif protein(CRP) 117 mg/L (0-5), sedimentasyon 70 mm/saat, komplemanlar (C3-C4) normal sınırlarda tespit edildi. Tam idrar tahlilinde hematüri mevcuttu. Yapılan periferik yaymasında normokrom normositer anemi ile uyumluydu. Hastanın bu takipleri esnasında tedavide epoetin beta 150 Ü/kg, vitamin D almaktaydı. Enfeksiyon konsültasyonu istendi, ampirik olarak piperasilin-tazobaktam başlandı, kültürleri istendi. Gönderilen kan-idrar ve balgam kültürlerinde üreme saptanmaması üzerine antibiyoterapisi kesildi, CMV IgM testi negatif olarak bulundu. Yapılan renal ultrasonografide bilateral böbrekler atrofik olup batın sol alt kadranda ekojenitesi grade 3-4 olan 82x35mm boyutunda parankim kalınlığı 8mm ölçülen transplant böbrek olarak yorumlandı. Takiplerinde ateşleri devam etti. Hastaya 2Ü ES takıldı. Haftada 3 seans hemodiyalize giren hastanın URR %73, Kt/v 1,34 olarak hesaplandı. Graft intolerans sendromlu (GIS) tanısı ile 10 mg metilprednizolon başlandı. Takiplerinde hastanın ateşleri olmadı, yeniden ES ihtiyacı olmadı. Metilprednizolon tedavisinden 4 ay sonraki takiplerinde Hb 11,8gr/dl, htc %35 olması üzerine eritropoetin tedavisi kesildi. Altıncı aydaki değerleri Hb 13gr/dl, Htc %43 ferritin 1327, albümin 3,2 gr/dl, CRP 13 md/dl, sedimentasyon 35 mm/saatti.

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığında genellikle normokrom normositik anemi görülmektedir. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi tedavisinde sıklıkla ESA kullanılmaktadır. Bu şekilde hastaların transfüzyon ihtiyacı azaltılmış ve yaşam kalitesi artırılmış olur. Ayrıca bu hastalara ESA başlamadan önce mutlak demir eksikliği giderilmelidir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada

hastaların çoğunda demir ve ESA kullanılmasına rağmen anemi prevelansı %34'de ulaşmıştır (6). Bazen ESA tedavisine rağmen Hb düşme devam edebilir ve transfüzyon ihtiyacı olabilir. K/DOQI Kılavuzu'na göre ESA direnci; düzenli ve tam doz ESA tedavisine rağmen Hb düzeylerinde belirgin düşme veya belirli bir Hb düzeyini devam ettirmek için gerekli ESA dozunda belirgin artış gerektirme veya 500 Ü/kgI/hafta EPO veya eşdeğer dozda ESA verilmesine rağmen 11 g/dL Hb düzeylerine ulaşamama olarak tanımlanır (2).

ESA direncinin ana nedeni demir eksikliği veya kaybıdır. Demir eksikliği prevelansı kronik böbrek hastalığında çok yaygın görülmektedir. Hastaların % 50'sini kadar etkilemektedir. ESA direncinin risk faktörleri, mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği, gastrointestinal kan kaybı, hemoliz, inflamasyon, enfeksiyon, malignensi, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, yetersiz hemodiyaliz, hiperparatiroidi, anjiotensin converting enzim inhibitörü, anjiotensin II reseptör bloker, anti-eritropoetin antikoru, genetik polimorfizm sayılmaktadır (7). Bizim olgumuzda inflamasyon ESA direnç nedeni olarak görüldü fakat enfeksiyon tespit edilmedi.

GIS ateş, lokal ağrı ve hassasiyet, halsizlik, bulantı, hematüri, artmış graft boyutu ve bunların yanı sıra CRP ve sedimentasyon artışı, ESA dirençli anemi olarak tanımlanır (8,9). GIS genellikle tekrar hemodiyaliz başlandıktan sonra ilk yıl içerisinde yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. GIS immünesupresif tedavi alan hastalarda immünesupresif tedavinin kesilmesi sonucu gelişebilmektedir. İmmünesupresif ilaçların devam edilmesinin potansiyel yararları, potansiyel yan etkileri Tablo I'de verilmiştir. Farklı immünesupresif tedavi kesilme protokollerine rağmen GIS hastaların %30-50'sinde görülmektedir (10).

GIS'da en sık görülen ESA direnci bizim olgumuzda da ilk olarak saptanan belirtisi oldu. Takiplerinde ateş, halsizlik, yorgunluk olması ve laboratuvar sonuçlarında CRP, sedimentasyon, ferritin artış saptanması üzerine hastaya GIS tanısı kondu.

Kronik böbrek hastalarında anemi gelişiminde inflamasyonun rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Bilindiği gibi, INF gama, TNF alfa, IL1 ve IL6 gibi sitokinlerin salınım, ESA eritroid progenitor hücre direncine sebep olur ve retikuloendotelial sistem depolanan demirin salınımını bozar (11-13). Allograft yetersizliği kronik inflamatuvar durumlar için bir odak olduğu öne sürülmektedir. Tek merkezli bir çalışmada, renal allograft yetersizliğinden dolayı yeniden hemodiyalize geçen hastalarda, nakil olmayan hemodiyaliz hastalarına göre daha kötü anemi, ESA direnci, hipalbuminemi, CRP ve sedimentasyon, ferritin profilleri tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda tranplanektomi sonrası kronik inflamatuvar durumun laboratuvar ve klinik parametrelerinde düzelme gözlenmiştir (14). Kronik inflamasyonda ESA direnç mekanizması komplekstir. Bunlara arasında, endojen ESA üretiminde azalma, azalmış ESA reseptör sinyali, progenitör eritroid hücrelerin yıkımında artış, artmış hepsidin üretimiyle demir metabolizmasının bozulması sayılabilir (15-17).

Tablo I: İmmünespresif ilaçların potansiyel yararları ve yan etkileri.

Potansiyel yararlı etkileri	Potansiyel yan etkileri
Renal rezidüel fonksiyonların korunması	Metabolik komplikasyonlar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi)
Allograft nefrektomi ihtiyacı ve GIS insidansı azalır	Steroid ile ilişkili yan etkiler (diyabet, katarakt, miyopati, avasküler nekroz ve diğerleri)
Allosensitizasyonu en aza indirmek	Kardiyovasküler komplikasyonlar
Aşık akut rejeksiyondan kaçınmak	İnfeksiyonlara artmış duyarlılık
Adrenal yetersizlik sendromunun önlenmesi	Malignensi (özellikle deri kanseri, kaposi sarkoma, Non-Hodgkin lenfoma, dudak kanseri)
Sistemik hastalıkların reaktivasyonunun önlenmesi (sistemik lupus eritematozus ve vaskülit gibi)	Maliyetler (özellikle immünespresif tedavinin devamını destekleyen verilerin eksikliğinde)

Krause ve ark.nın yaptığı çalışmada, renal allograft yetersizliğinde GIS yaygın olarak saptanmıştır. Çalışmaya aldıkları 18 çocuktan 11'inde (%61) GIS tespit edilmiştir. Bu hastalarda GIS gelişme zamanı yeniden hemodiyalize başlandıktan sonra $2,7\pm 2,1$ ay içerisinde olmuş. Bu hastaların en yaygın laboratuvar bulgusu ESA dirençli anemi (normokrom normositik) olarak bulunmuştur (18). Delgado ve ark.nın yaptığı çalışmada aynı şekilde GIS renal allograft yetersizliğinde yaygın olarak bulunmuştur. Renal allograft yetersizliği olan 149 hasta değerlendirmiş, bunların 55'inde (%37) GIS tanısı konmuştur. Bu çalışmada GIS epizodu çoğunlukla ilk 6 ay içinde gelişmiş, fakat bütün hastalar ele alındığında ise ilk 24 ay içinde GIS meydana gelmiştir (9).

Tedavi seçenekleri arasında nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, perkutan graft embolizasyonu ve transplenektomi içerir. Krause ve arkadaşları GIS tanısı koydukları hastaların tedavisinde, 48 olguda vasküler embolizasyon yapılmış, 31 olguda başarıya ulaşılmıştır. İkinci bir vasküler embolizasyon 8 olguda gerekli olmuş. Bu hastaların hiçbirinde ölüm ve ciddi komplikasyon gelişmemiş. Hastalardan 8'inde persistan GIS ve 3'ünde graft enfeksiyonu olması üzerine nefrektomi yapılmış (9). Başka bir çalışmada 11 GIS tanısı konan çocuğun tedavisinde, 3 olgu indometazin ve/veya steroid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, 7 olguya perkutan embolizasyon yapılmış bunlardan 6 olguda düzelmeye tespit edilmiş birine nefrektomi gerekli olmuş, geri kalan olguya da nefrektomi yapılmış (18). GIS tedavisinde yüksek doz metilprednizolon kullanılmaktadır, olgumuzda düşük doz metilprednizolon ile başarılı bir şekilde GIS tedavi edildi. Tedavi başladıktan sonra hastaya ES replasman ihtiyacı olmadı, şikayetleri ve inflamasyon markırları düzeldi.

Sonuç olarak renal allograft yetersizliği sonrası yeniden hemodiyalize başlayan hastalarda inflamasyon devam etmektedir. Fakat inflamasyon markırları yakın takip edilmediği

için inflamasyon gözden kaçabilmekte ve inflamasyona bağlı anemi direnci bu hastalarda daha geç farkedilmektedir. ESA tedavisi almakta iken anemisi derinleşen veya düzelmeyen renal allograft yetersizliği sonrası yeniden hemodiyalize başlanan hastalarda GIS akla gelmelidir. Bu hastalar medikal veya cerrahi olarak tedavisi yapılmalıdır, biz olgumuzda düşük doz metilprednizolon kullanarak başarılı bir şekilde tedavi ettik.

KAYNAKLAR

1. Valderrabano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996;50:1373-1391
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1-145
3. Şengül Ş, Ertürk Ş: Kronik böbrek hastalığı anemisi: Tanım, sıklık ve oluşum mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008;1:1-5
4. Kadiroğlu AK, Şit D, Kayabaşı H, Yılmaz Z, Yılmaz ME: Hemodiyaliz hastalarında renal aneminin düzeltilmesinin ekokardiyografik bulgular ve antihipertansif tedavi üzerine etkisi var mıdır? *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2008;3:64-70
5. Lea JP, Norris K, Agodoa L: The role of anemia management in improving outcomes for African Americans with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008;28:732-743
6. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR: Relatório do Censo Brasileiro de Diálise 2012. *J Bras Nefrol* 2014;36:48-53
7. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB: Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37:190-197

8. Cofan F, Real MI, Vilardell J, Montanya X, Blasco J, Martin P, Oppenheimer F, Gutierrez R, Talbot-Wright R, Alcover J: Percutaneous renal artery embolization of non-functioning renal allografts with clinical intolerance. *Transpl Int* 2002;15:149-155
9. Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Sanchez E, Gutierrez P, Hernandez D, Torres A, Lorenzo V: Intolerance syndrome in failed renal allografts: Incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005;46:339-344
10. Pham PT, Everly M, Faravardeh A, Pham PC: Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J Nephrol* 2015;6:4:148-159
11. Cancado RD, Chiattonne CS: Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002;24:127-136
12. Macdougall IC, Cooper AC: Erythropoietin resistance: The role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43
13. Jurado RL: Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-895
14. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, Pérez-García R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC: Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-2501
15. Jelkmann W: Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-559
16. Sasaki A, Yasukawa H, Shouda T, Kitamura T, Dikic I, Yoshimura A: CIS3/SOCS-3 suppresses erythropoietin (EPO) signaling by binding the EPO receptor and JAK2. *J Biol Chem* 2000;275:29338-29347
17. Dallalio G, Law E, Means RT Jr: Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood* 2006;107:2702-2704
18. Krause I, Cleper R, Belenky A, Atar E, Bar-Nathan N, Davidovits M: Graft intolerance syndrome in children with failed kidney allografts-clinical presentation, treatment options and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4036-4040