

Böbrek Nakli Hastalarında Takrolimus Tedavisine Bağlı Posterior Geri Dönüşümlü Lökoensefalopati

Yavuz AYAR¹, Alparslan ERSOY¹, Emel IŞIKTAŞ SAYILAR¹, Abdülmecit YILDIZ¹,
Firdevs ULUTAŞ², Ahmet Bilgehan ŞAHİN², Elif KIR³, Ahmet KAYA³

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Nakil sonrası immünyüpresif tedavi greft ve hasta sağkalımı açısından önem arz etmektedir. Özellikle böbrek nakli sonrası kalsinörin inhibitörleri kullanımı en önemli tedavi basamaklarından biridir. Takrolimus kullanımı sonrası birçok yan etki bildirilmiştir ve posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati (PRES) olguları bunlar arasında yer almaktadır. Hastalık baş ağrısı, mental durum değişikliği, epileptik nöbetler gibi nörolojik fonksiyon bozukluğu ile seyretmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, temporoparietal veya oksipital bölgede lezyonlar gözlemlenmektedir. Semptomlar ilacın dozunun azaltılması veya değiştirilmesi ile birkaç gün içinde gerilemektedir. Burada böbrek nakli yapılan ve PRES gelişen kadın hasta sunulmuştur. Klinik semptomlar ilaç değişikliği ile gerilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli. Posterior lökoensefalopati sendromu. Takrolimus.

Posterior Reversible Leukoencephalopathy after Tacrolimus Therapy in Renal Transplantation

ABSTRACT

Immunosuppressive therapy is important after transplantation for graft and patient survey. Especially calcineurin inhibitors are one of the most important treatment option after kidney transplantation. After using tacrolimus have been reported many side effects and posterior reversible leukoencephalopathy (PRES) cases are among them. The disease is observed with headache, mental status changes, neurologic dysfunction such as epileptic seizures. Computed tomography and magnetic resonance imaging shows lesions in temporoparietal or occipital region. Symptoms decrease a few days later by reduction or change the drug dose. Herein, a female patients who underwent kidney transplantation were presented. Clinical symptoms regressed after changing medication.

Key Words: Kidney transplantation. Posterior leukoencephalopathy syndrome. Tacrolimus.

Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (PRES), klinik olarak değişmiş mental durum, anormal görsel değişiklikler, epileptik nöbetler, baş ağrısı gibi semptomlarla, böbrek nakli sonrası gözlemlenen nadir bir nörolojik klinik tablodur¹⁻⁴. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, beynin arka kesimlerinde ödem ve peteşiyel kanamaların klinik bulgulara yol açtığı düşünülmektedir. Takrolimus'un (TAC) kendisinin de direkt nörotoksik etki göstererek veya kan-beyin bariyerini geçerek serebrovasküler otonöregülasyonu bozduğu düşünülmektedir. Yine manyetik rezonans görüntüleme (MRI) T1'de hipointens ve

T2'de hiperintens anormal nöroimajlarla seyreden serebral hemisfer arka kısmında ve temporoparietal veya oksipital bölgede gri cevherde ödemle uyumlu değişiklikler izlenmektedir⁵⁻⁷. Hipertansif ensefalopati, böbrek yetmezliği, eklampsi, kollajen doku hastalıkları ve kalsinörin inhibitörlerinin (KNİ: TAC ve siklosporin-CsA) kullanımı başlıca risk faktörleridir^{8,9}. KNİ'lerine bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle tedavinin devamlılığı veya değişikliği, hasta ve greft sağ kalımını etkileyebilir^{1,4}. Burada böbrek nakli sonrası erken ve geç dönemde TAC kullanımına bağlı PRES gelişen kadın hasta sunulmuştur.

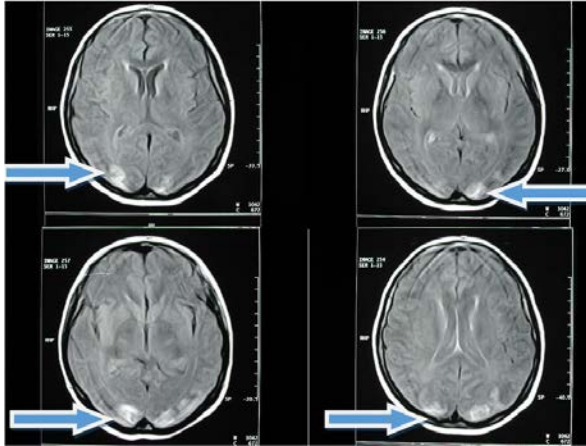
Geliş Tarihi: 17 Aralık 2014
Kabul Tarihi: 26 Şubat 2015

Dr. Yavuz AYAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 29 51464
e-posta: yavuzayar@hotmail.com

Olgu Sunumu

34 yaşında kadın hastaya idiyopatik son dönem böbrek hastalığı (ESRD) tanısı ile hemodiyaliz tedavisi başlanmıştı. 3 ay sonra canlı donörden (annesinden)

başarılı bir böbrek nakli yapıldı. İdame immünsüpresif tedavisi TAC 6 mg/gün, mikofenolat mofetil (MMF) 2 g/gün ve prednizolon (Pred) 20 mg/gün olarak düzenlenmişti. Postoperatif 8 ay sonra yüksek ateş şikayeti ile hastaneye yatırıldı. Bu dönemde serum kreatinin değeri 1.5 mg/dL ve TAC düzeyi 20 ng/mL idi. Hastaya pnömoni düşünülerek piperasilin/tazobaktam (400 mg/gün) ve klaritromisin (1 g/gün) başlandı. Akciğer grafisinde kaviter lezyonları olması nedeniyle yapılan bronkoskopide alınan materyalden *M.tuberculosis complex* üremesi olan hastaya anti-tüberküloz (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirozinamid 2 g/gün, streptomisin 1 g/gün, etambutol 15 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. MMF tedavisi kesildi. Tedavinin 9. gününde baş ağrısı, şuur bulanıklığı, genel durum bozukluğu ve sonra generalize nöbetleri gelişti. Hastanın fizik muayenesinde ense sertliği yoktu, pupiller izokorikti, taraf bulgusu yoktu. Hastanın anti-tbc tedavisine ara verildi. Çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) normaldi. Elektroensefalografisinde (EEG), temporooksipital bölgede serebral organizasyon bozukluğu vardı. Anti-epileptik diazepam ve fenitoin tedavileri başlandı. Genel durumu stabilize olduktan sonra çekilen T2 ağırlıklı MRI'da, bilateral posterior oksipital ve serebellar hemisferde yüksek yoğunluklu alanlar izlendi (Şekil 1). Serum TAC düzeyi 75 ng/mL ölçüldü. TAC tedavisi kesildi ve tedaviye Pred (40 mg/gün) ile devam edildi. Hastaya TAC'a bağlı PRES tanısı konuldu. Takiben görme bulanıklığı dışındaki semptomları düzeldi. Anti-tbc tedavisi tekrar başlandı. Kan kültürlerinde *A.baumannii* üreyen hasta yatışından 3 ay sonra pnömoni ve solunum yetmezliği ile kaybedildi.



Şekil 1:
Olgu 1, kraniyal MRI.

Tartışma

Takrolimus, CsA gibi kalsiyuma bağımlı bir fosfataz olan kalsinörin inhibisyonu ile T hücre sinyal iletim yollarını bloke eder ve interlökin-2 gibi birçok sitokin geninin aktivasyonunu önler. Kullanıma girmesi ile rejeksiyon atakları önemli ölçüde azalmış, hasta ve

greft yaşamı artmıştır. TAC, hiperglisemi, hipertansiyon, osteoporoz, hepatotoksite ve nörotoksite gibi yan etkilere yol açmaktadır¹⁰. İlaç sitokrom p450 tarafından metabolize edilmektedir. Enzimi indükleyen ve inhibe eden ilaçlar (diltiazem, verapamil, fenitoin, karbamezapin, antifungal ilaçlar, anti-tbc ilaçlar vb.), ilaç düzeyinde değişikliklere yol açmaktadır.

PRES, TAC kullanımı sonrası gelişen nadir bir komplikasyondur. İlk defa Hinchey ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹¹. PRES, görme anormallikleri (çoğunlukla kortikal körlük, eş zamanlı hemianaopsi ve bulanık görme vb), mental durum ile konuşma bozuklukları ve MRI'da ağırlıklı olarak FLAIR ve T2'de posterior subkortikal beyaz ile gri maddede imajların görüldüğü, akut veya subakut başlangıçlı klinik-radyolojik tablodur¹². Nöbetler (%74), mental durum (%50) ve görme bozuklukları (%28) sık görülür. Hipertansif ensefalopati, böbrek yetmezliği, CsA ve TAC tedavisi, eklampsi ve santral kateterizasyon PRES ile ilişkili başlıca faktörlerdir¹¹. Bunun yanında SLE, poliarteritis nodoza, Behçet hastalığı gibi kollajen doku hastalıkları, trombotik trombositopenik purpura (TTP), akut porfiria gibi hastalıklar, sisplatin, sitarabin, interferon alfa, intravenöz immünglobulin, eritropoetin tedavileri de hastalığa yol açabilmektedir. Sendromun patogenezi tam bilinmemekle birlikte, posterior dolaşımda serebral ödem ve peteşiyal kanama ile ilişkili bulgular saptanmıştır. Ayrıca ilacın kendisi direkt nörotoksite yaparak veya kan-beyin bariyerini aşip otoregülasyonu bozarak PRES'e yol açabilir¹³. Hastalığın, posterior lokalizasyonda posterior serebral arterdeki sempatik liflerin hasarı sonucu oluştuğu da varsayılmaktadır¹⁴. Ayırıcı tanıda; serebral infarkt, kanama, serebral venöz tromboz gibi vasküler patolojiler, ensefalit, menenjit gibi enfeksiyonlar, SLE gibi kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler mutlaka dışlanmalıdır.

PRES hastalarının çoğu, nöbetlerin tedavisi ve tansiyonun regüle edilmesi, KNİ'nin dozunun azaltılması veya değiştirilmesi ile 12-24 saat içinde iyileşir^{1,2,5}. Olgumuzda ilaç etkileşimine bağlı (anti-tbc ve klaritromisin) ciddi TAC toksisitesi gelişti. Özellikle hastanın serum TAC düzeyinin yüksek olması, ilaç kesildikten sonra klinik tablonun hızla geri dönmesi ve radyolojik bulguları, diğer ayırıcı tanıların (menenjit, enfeksiyon, SLE santral sinir sistemi tutulumu, vaskülit vb) dışlanmasını sağladı. PRES CsA kullanımı sonrası da raporlanmıştır¹⁵. Japonya'da 56 yaşında, diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliği olan, nakilden nakil yapılan erkek hasta sunulmuştur. CsA kullanımı sonrası da PRES izlenmektedir. CsA, MMF ve Pred tedavisi alan hastada nakilden 4 ay sonra PRES gelişmişti⁶. Singh ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, 8 i böbrek olmak üzere 50 nakil hastasında PRES değerlendirmişti. Çalışmada hem TAC hemde CsA kullananlarda PRES ortalama 28 günde (3-1512 gün) gelişmişti¹⁵. Tedavide ilaç dozunun azaltılması ve diğer

Posterior Geri Dönüşümlü Lökoensefalopati

CNİ ile değiştirilmesi amaçlanır. Mammalian target of rapamycin inhibitörleri (mTOR inh.) tedavide alternatif olsada, mTOR inh. kullanımı sonrası da PRES bildirilen olgular vardır^{1,16}.

Sonuç olarak; KNİ kullananlarda nörolojik bulgular görüldüğünde, diğer olası nedenler dışlandıktan sonra PRES mutlaka düşünülmelidir. İlacın kesilmesi nörolojik semptomların gerilemesine ve diğer ayırıcı tanıların dışlanmasında yararlı olacaktır. Özellikle TAC toksisitesi açısından, enzim indüksiyonu ve inhibisyonu yapan birlikte kullanılan ilaçlara dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):924-30.
2. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3175-8.
3. Yılmaz S, Gokben S, Arıkan C, Calli C, Serdaroglu G. Reversibility of cytotoxic edema in tacrolimus leukoencephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2010;43(5):359-62.
4. Alexander S, David VG, Varughese S, Tamilarasi V, Jacob CK. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a renal allograft recipient: A complication of immunosuppression? *Indian J Nephrol.* 2013;23(2):137-9.
5. Yardımcı N, Colak T, Sevmis S, Benli S, Zileli T, Haberal M. Neurologic complications after renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2008;6(3):224-8.
6. Akutsu N, Iwashita C, Maruyama M, Ootsuki K, Ito T, Saigo K et al. Two cases of calcineurin inhibitor-associated reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2416-8.
7. Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant.* 2003;17(2):130-4.
8. Facchini A, Magnoni S, Civelli V, Triulzi F, Nosotti M, Stocchetti N. Refractory intracranial hypertension in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurocrit Care* 2013;19(3):376-80.
9. Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(3):164-6.
10. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 1:i12-5.
11. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334(8):494-500.
12. Appignani BA, Bhadelia RA, Blacklow SC, Wang AK, Roland SF, Freeman RB Jr. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(3):683-8.
13. Kaleyias J, Faerber E, Kothare SV. Tacrolimus induced subacute cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(2):86-9.
14. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001;77(903):24-8.
15. Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69(4):467-72.
16. Hadj JO, Braven RD, Tillier C, Schrijver HM, Verheul HM, VAN DER Vliet HJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome during sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2012;3(6):1293-6.

