

# Transplant böbrek biopsilerinde viral enfeksiyonlar

## *Viral infections on renal allograft biopsies*

Sait Şen<sup>1</sup>

Bilgin Arda<sup>2</sup>

Ercan Ok<sup>3</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bornova-İzmir

<sup>1</sup>Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Nefroloji Bilim Dalı

### Özet

Allograft böbreklerdeki immunolojik hasarın daha etkili immünsüpressif sağaltım ile önlenmesi, viral enfeksiyöz komplikasyonları artırma eğilimi nedeniyle iki ucu keskin bıçak gibidir. Transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak etkileyen bu enfeksiyonların spektrumları son yıllarda değişmiştir. Allograft böbrekte fonksiyon bozukluğu geliştiğinde, hastayı potansiyel ciddi komplikasyonlardan korumak için tanı ve sağaltımın en uygun biçimde yapılması gerekir. Bu derleme böbrek transplantasyon alıcılarındaki bazı viral enfeksiyonların histopatolojik bulguları ve genel özellikleri üzerinde odaklanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Viral enfeksiyon, Polyoma virüs, sitomegalovirüs, interstisyel nefrit, böbrek transplantasyonu

**B**irçok viral enfeksiyon farklı mekanizmalarla transplant böbrekte inflamasyon, hasar ve sonrasında renal allograft disfonksiyonuna (RAD) neden olabilir (1-5). Renal allograft biopsisi (RAB) RAD etiolojisini belirlemede altın standarttır. Ancak tübulo-interstisyel nefrit (TİN) bulguları, akut rejeksiyon (AR), viral enfeksiyöz ajanlar, kullanılan ilaçlar veya nonspesifik reaksiyona bağlı (immün tanıma) olabilir. Ayrıca viral enfeksiyonlar, TİN yanısıra diğer histopatolojik bulgularla da karşımıza çıkabilir.

Renal transplant (RT) olgularında sık karşılaşılan ve RAB'da sorun oluşturabilecek viral enfeksiyonlar ve hasar mekanizmaları Tablo 1'de özetlenmiştir. Bunlardan sık olarak karşılaşılan *Cytomegalovirüs* (CMV), *Polyoma virüs* (PV) ve *Epstein-Barr virüs* (EBV) özellikle TİN ile birlikte ve özellikle AR ayırıcı tanısında sorun yaratabilmektedir. *Hepatit C virüs* (HCV) erken dönemde trombotik mikroangiopati (TMA) geç dönemde ise glo-

### Summary

*Prevention of immunological damage to the allograft kidney by more effective immunosuppressive therapies is a two-edged sword, as viral infectious complications tend to rise in such a setting. These infections significantly contribute to morbidity and mortality after the transplantation, and the spectrum of the diseases may have changed in recent years. During the renal allograft dysfunction, appropriate diagnosis and management of concurrent medications are warranted to prevent patients from potentially severe complications. This review will focus on histopathological findings of some viral infections and their general properties in renal transplant recipients.*

**Key Words:** Viral infection, Polyoma virus, Cytomegalovirus, interstitial nephritis, renal transplantation

merülonefrit ve krioglobülinemi ile histopatolojik bulguları kompleks hale getirebilmektedir.

Bu yazıda RAB'ın sık olarak yapıldığı merkezimizin deneyimleri ile birlikte AR ile karışabilecek viral enfeksiyonlara daha çok yer verilerek histopatolojik özelliklerin aktarılması amaçlanmıştır.

### **Polyoma virüs (PV), BK virüs (BKV)**

*Polyoma virüs* (PV) son zamanlarda üzerinde sık durulan virüslere aittir. İnsanlarda BK ve JC tipleri enfeksiyondan sorumludur (2,6). *Simian virüs* (SV) ile %70 homolog yapı gösterirler. RAB'da önemli olan ise *BK virüs* (BKV) enfeksiyonudur.

Primer BKV enfeksiyonu erken çocukluk döneminde görülür, genellikle asemptomatiktir. Virüs genelde üreteryal epitelde (tübül epitel hücreleri ve lenfositler) latent olarak kalır, immün süpresyon zemininde reaktivasyon ile hastalık görülür. Transplant böbrek virüs taşınmasında rol oynayabilir.

Son yıllarda BKV ilişkili böbrek patolojileri (BK nefropatisi- BKN) üzerinde sık durulmaktadır (6-17). Diğer organ transplantlarında üreteral stenoz, hemorajik sistit tanımlanmasına rağmen renal tutulum tanımlanmamıştır. RT olgularında BKN sıklığı % 5'lere ulaşmaktadır (7-10). Kullanıma giren FK506 ve MMF gibi daha güçlü immun-süpressif ilaçların insidansı arttırdığından söz edilmektedir. CMV'den farklı olarak BKV'nin üriner sistemde sınırlı olduğu belirtilmekteyse de sistemik tutulum olan bir olgu yayınlanmıştır (18).

**Işık mikroskopi:** BKV, TİN ve intranükleer viral inklüzyon cisimleri (İnVİC) ile birliktelik gösterebilmektedir (1,3,7-17). Bir çalışmada olguların %54'ünde AR tanı kriterlerini karşılayan TİN bulguları olup, bunlarında % 23'ünde yoğun tübülit ve vaskülit saptanmıştır (11). Biyopsilerin %17'sinde infiltrasyon minimal veya yoktur. Diğer çalışmalarda da benzer TİN bulguları tanımlanmıştır (5,7-10,12-14). Yangısal hücreler lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleridir. Tübüler destrüksiyon olduğunda nonspesifik olarak polimorf nüveli lökositler (PNL) saptanabilir.

BKV enfeksiyonlarında temel bulgular tübül epitel hücrelerindedir. Virüs replikasyonu olan hücrelerin ölümü ile tübüller nekroz gelişir. Tübül epitel hücrelerinde İnVİC bir

diğer bulgudur. Podositler, endotelial, interstisyel hücrelerle yangı hücrelerinde İnVİC saptanmamakla birlikte bir yayında endotel hücrelerinde BKV enfeksiyonu gösterilmiş, tübül epitel hücrelerinde ise saptanmamıştır (18).

RAB'larda dört tip tübüller İnVİC tanımlanmıştır (7,11). Tip 1- homojen amorf bazofilik buzlu cam görünümü, tip 2-santral eozinofilik granüler görünüm ve genellikle çevresinde tam olmayan bir halo, tip 3- çevresinde halo olmaksızın homojen ince granüler patern, tip 4- belirgin büyümüş nükleus ve kümeleşmiş düzensiz kromatinli veziküller varyant olarak belirtilmiştir. Enfekte hücreler belirgin kümeleşmiş kromatin ve nükleoluslar nedeni ile tümör hücrelerini andırırlar. Sitopatik değişiklikler olan hücreler özellikle tip 4 inklüzyon da içeriyorlarsa sıklıkla büyümüştür ve belirgin nükleolusa sahiptir. Tübül epitel hücreleri yuvarlak, nekrotik olabilir ve bazal membrandan ayrılıp lümeneye dökülebilir. Değişiklikler distal ve kollektör tübüllerde daha sıktır.

**İmmun doku kimya (İDK) ve elektron mikroskopi (EM):** PV, SV ile homolog yapı gösterdiğinden SV'e karşı antikolar tanı amacıyla kullanılabilir. Ticari olarak SV ve BKV'ye karşı farklı antikolar vardır.

EM'de viral partiküller ve inklüzyon cisimleri saptanabilir. Viral partikül boyutları CMV ve AV'den ayırırda yardımcıdır (Tablo II).

Tablo I. Sık karşılaşılan virüslerin renal hasar mekanizmaları ve genel histopatolojik özellikler.

Mekanizma	Histopatolojik bulgu	Etken
Parankimal enfeksiyon	Değişken, inklüzyonlar ve/ya da tübülo-interstisyel nefrit	<i>Polyoma virüs, Sitomegalo virüs, Herpes virüs, Adeno virüs</i>
Neoplastik proliferasyon ve böbrek infiltrasyonu	Değişken tübülo-interstisyel nefrit (mono ya da pleomorfik hücreler)	<i>Epstein-Barr virüs</i>
İnfeksiyona yanıt ve sekonder böbrek tutulumu	İmmun kompleks glomerülo-nefriti, trombotik anjiyopati	<i>Hepatit C virüs, Hepatit B virüs</i>

Tablo II. Renal allograft biopside viral enfeksiyonlarda bulgular ve ayırıcı tanı.

Virüs	Işık mikroskobik bulgular	Elektron mikroskobik viral partiküller
Polyoma virüs	İnklüzyonlar ve/veya tübülo-interstisyel nefrit	45-55 nm (kristaloid yapıda)
Sitomegalovirüs	İnklüzyonlar (Owls' eye) ve/veya tübülo-interstisyel nefrit	virionlarla birlikte 120-160nm
Adeno virüs	İnklüzyonlar (Cowdry A) ve/veya tübülo-interstisyel nefrit	70-90nm.
Herpes virüs	Mülnükleer dev hücreler ve ve/veya tübülo-interstisyel nefrit	virionlarla birlikte 120-160nm
Hepatit C virüs	Glomerülo-nefrit (MPGN, MGN), krioglobülinemi, trombotik mikroanjiyopati	-
Hepatit B virüs	Nativ böbreklerde glomerülo-nefrit (MPGN, MGN)	-
Epstein-Barr virüs	Tübülo-interstisyel nefrit, Post transplant lenfoproliferatif hastalık	

**Ayırıcı tanı:** PV enfeksiyon morfolojisi tipik olmakla birlikte tanı koydurucu değildir. AV, CMV ve HSV ile benzer görünümün oluşabileceği belirtilmektedir (1,3,4,5,7). Tablo II'de ayırıcı tanıda temel özellikler tanımlanmıştır.

**Akut rejeksiyon (AR):** TİN bulgularının AR'dan ayırıcı tanısı önemli bir sorundur. Kesin histopatolojik kriter olmamakla birlikte TİN içinde İnvİC'ler dikkatle aranmalı, İDK yapılmalıdır.

**Akut tübüler nekroz (ATN):** İmmunolojik veya iskemik ATN'de belirgin dejeneratif ve rejenaratif değişiklikler, belirgin nükleolus, İnvİC'ler özellikle BKV ile karışabilir.

**CMV;** Ayırıcı tanıda CMV'nin İnvİC'leri tip 2 inklüzyonlara benzemekle birlikte inklüzyonlarda eozinofilik görünüm yerine bazofilik görünümün olması önemli bir özelliktir. CMV'deki intrasitoplazmik inklüzyonlar görülmez.

**HSV;** Mültinükleer dev hücreler ve PNL'ler ışık mikroskopu düzeyinde yardımcıdır (1,3,4).

**AV;** AV enfeksiyonlarında da inklüzyonlar (Cowdry A) ve nükleus özellikleri yardımcı bulgudur. İDK ve EM ile kesin ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

**Üriner sitoloji:** İdrarda sadece Decoy hücrelerinin saptanması PV hastalığını göstermez (insidans %7-60) ancak aktivasyon ve replikasyonu belirlemede yardımcıdır. Sensitivitesi %100, spesivitesi %95 olmasına rağmen yalancı pozitiflik oranı %82 (pozitif prediktivite %28) gibi yüksek değere ulaşmaktadır (5,11).

**Tanı;** BKN kesin tanısı ancak RAB ile yapılabilir (5,11). Seroloji değerli değildir. Serumda PCR ile BKV, DNA saptanması tanı, tarama ve izlemde değerlidir. RAB'larda virüs değişik yöntemlerle gösterilebilir.

**İzlem:** Serilerde %45'e ulaşan graft kaybı bildirilmekteyse de, uygun tedavi yaklaşımı ile graft kaybı daha az ve uzun süre takip edilen olgularda vardır. Ardışık biyopsilerde enfeksiyon bulgularının kaybolduğu, ancak ATN ve ardından kronik allograft nefropatisi (KAN) gelişimi gözlemlenebilir.

Bir olgumuzun RAB'ında tübül epitel hücrelerinde tip 1-2 inklüzyonlarla tip 4 değişiklikleri saptandı (19). Enfeksiyon olan biyopsi korlarında renal doku neredeyse tümöral görünüm kazanmıştı. Enfekte hücreler medullada olup, kortikal örneklerde ise İnvİC saptanmadı. Olgu BKV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda CMV ve AV için serolojik değerlendirmelerin negatif olması tanıyı destekledi. Ancak BKV enfeksiyonunu viro-

lojik olarak doğrulamak mümkün olmadı. Yakın zamanda gördüğümüz diğer bir olguda tübüler nekroz ve rejeneratif atipi ile birlikte İnvİC'ler BKV olarak değerlendirildi (Resim 1). Bu olgular dışında belirgin tübüler reaktif değişikliklerde taşıyan kuşku duyduğumuz olgu sayısı son zamanlarda artmıştır. Bu olgulara ait sitolojik inceleme deneyimiz yoktur.

### Herpes virüsler

İnsan herpes virüsleri (HV) DNA virüsleridir. Primer enfeksiyondan sonra latent hale geçerler ve yıllar sonra yeniden reaktive olabilirler. Bu grupta yer alan 8 virüs ve özellikleri Tablo III'te verilmiştir (2). RAB'larda önem taşıyan HV'ler önceliklerine göre verilmiştir.

Tablo III. İnsan herpes virüsleri (HV) ve olası hastalıklar.

Virüs	Eşdeğeri	Renal hastalık ya da olası birliktelikler
HV-1	Herpes simpleks virüs 1	Herpes labialis, nadiren iç organlarda tutulum (Ansefalit, hepatit)
HV-2	Herpes simpleks virüs 2	Herpes genitalis
HV-3	Varicella zoster virüs	Herpes zoster, visseral zoster, ansefalit, pnömoni
HV-4	Epstein Barr virüs	Post transplant lenfoproliferatif hastalık,
HV-5	Sitomegalovirüs	Sitomegalovirüs hastalığı
HV-6		Roseola, transplant ensefalopatisi
HV-7		Lökopeni, splenomagali
HV-8		Kaposi sarkomu, lenfoma

### Cytomegalovirus (CMV; HV-5)

CMV, RT olgularında önemli viral enfeksiyon etkenlerindedir. Önceki enfeksiyonun reaktivasyonu, farklı suş ile yeni enfeksiyon veya primer enfeksiyon olarak görülür. CMV ile karşılaşmamış seronegatif alıcılar donörden kan ya da böbrek geçişi ile enfekte olabilir (2,20). İmmünsüpresif sağaltım CMV hastalığı riskini artırır.

En yaygın klinik semptomlar ateş, lökopeni, trombositopeni, atipik lenfositoz ile karakterize olmakla birlikte akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumuna ait bulgular da görülebilir. Hastalık genel olarak transplantasyondan sonraki 1- 4 aylar arasında sıklıkla (1-2).

Renal allograftta latent CMV enfeksiyonu ve virüsü sıklıkla. RAB yaklaşık % 41'inde insitu hibridizasyon tekniğiyle CMV genomu saptanmasına rağmen, histopatolojik olarak inklüzyonlar %1'inden azında görülmektedir (21-23). TBİB'lerinde CMV sıklığı % 0,3 -0,7 olarak bildirilmiştir (5,23).

**Işık mikroskopisi:** Histopatolojik bulgular inflamasyon olmaksızın birkaç İnVİC'ten, şiddetli TİN'e kadar geniş bir spektrum gösterebilmektedir. CMV, TİN yanısıra akut glomerülonefrit ve indirekt etkilerle de graft fonksiyonunu etkileyebilir (1-5,21-27).

CMV hastalığı histopatolojik olarak sitopatik etkilerle tanınır. Karakteristik olarak bazofilik intranükleer "kuş veya öküz gözü" inklüzyonlar, hücresel büyüme ve ayrıca genişlemiş sitoplazmada eozinofilik granüler inklüzyonlar tanı koydurucudur (1-5,21,23-28). Nükleer inklüzyon olmaksızın, sitoplazmik eozinofilik inklüzyonların sitomegali ile birlikte CMV enfeksiyonu için diagnostik olduğu da belirtilmektedir (3,28). Ek olarak atipik üç tip inklüzyon da tanımlanmıştır (28). Etkilenen hücreler glomerül kapiller endotel, epitel, tübül epitel, yangı ve interstisyel hücreler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca CMV enfekte ve İnVİC olmayan hücrelerdeki sitoplazmik bazofilide CMV enfeksiyonu için önemli bir bulgudur.

**İDK ve EM:** İDK için erken (CCH2), "immediate" erken gibi farklı antijenik yapılara yönelik antikolar ticari olarak bulunmaktadır. EM'de tipik herpes virüs morfolojisi özelliği, kapsit ile çevrili santral kor izlenir.

**Işık mikroskopik ayırıcı tanı:** Sitomegalik özellikler ve inklüzyon cisimleri genelde tipiktir. Diğer İnVİC yapan virüslerin ayırıcı tanıda göz önünde tutulması gereklidir (Tablo II). Yoğun yangısal infiltrasyon içinde sitomegalik hücreler gözden kaçabilir.

**Tanı:** CMV multisistemik bir hastalıktır, erken tanı ve tedavisi önemlidir. CMV hastalığı tanısında kandaki CMV ile enfekte lökosit sayısını veren CMV antijenemi testi (pp65) veya CMV DNA kullanılmaktadır. Antijenemi testi ile tanı alan olguların tedavisine başlanıldığından greft disfonksiyonu varsa genelde RAB yapılmamaktadır. RAB'larda CMV antijenleri İDK ile gösterilebilir (Resim 1).

**İzlem:** Tedavi sonrasında bulgular hızla kaybolur. Gansiklovir tedavisi ve profilaksi uygulanmasından sonra şiddetli enfeksiyonlar gözlenmemektedir.

Histopatolojik olarak glomerül kapillerlerinde ve endotel hücrelerinde İnVİC'ler ve değişken TİN ile karakterli

CMV enfeksiyonu bulguları olan bazı olgularımızı yayınladık (29). Bir olgu dışında tümünde CMV erken antijeni (CCH2) pozitif bulundu. Pozitiflik olmayan olguda tipik inklüzyon cismi yoktu ve diğer olgularda da olan bazofilik sitoplazmalı virüs enfekte hücreler ile idantik görünümde intra glomerüler hücreler saptandı (Resim 1). Bu çalışmada tübül epitel hücreleri ve yangı hücrelerinde CMV antijenleri, inklüzyon cismi ve sitomegalik özellikler gösterilememiştir. Yakın zamanda tübül epitel hücrelerinde de sitomegalik özellikler olan yeni bir olguda gördük. Sitomegalik hücreler oldukça nadir olduğundan, incelenen ve kuşku duyulan kesitler dekolorize edilerek İDK yapılması daha uygundur.

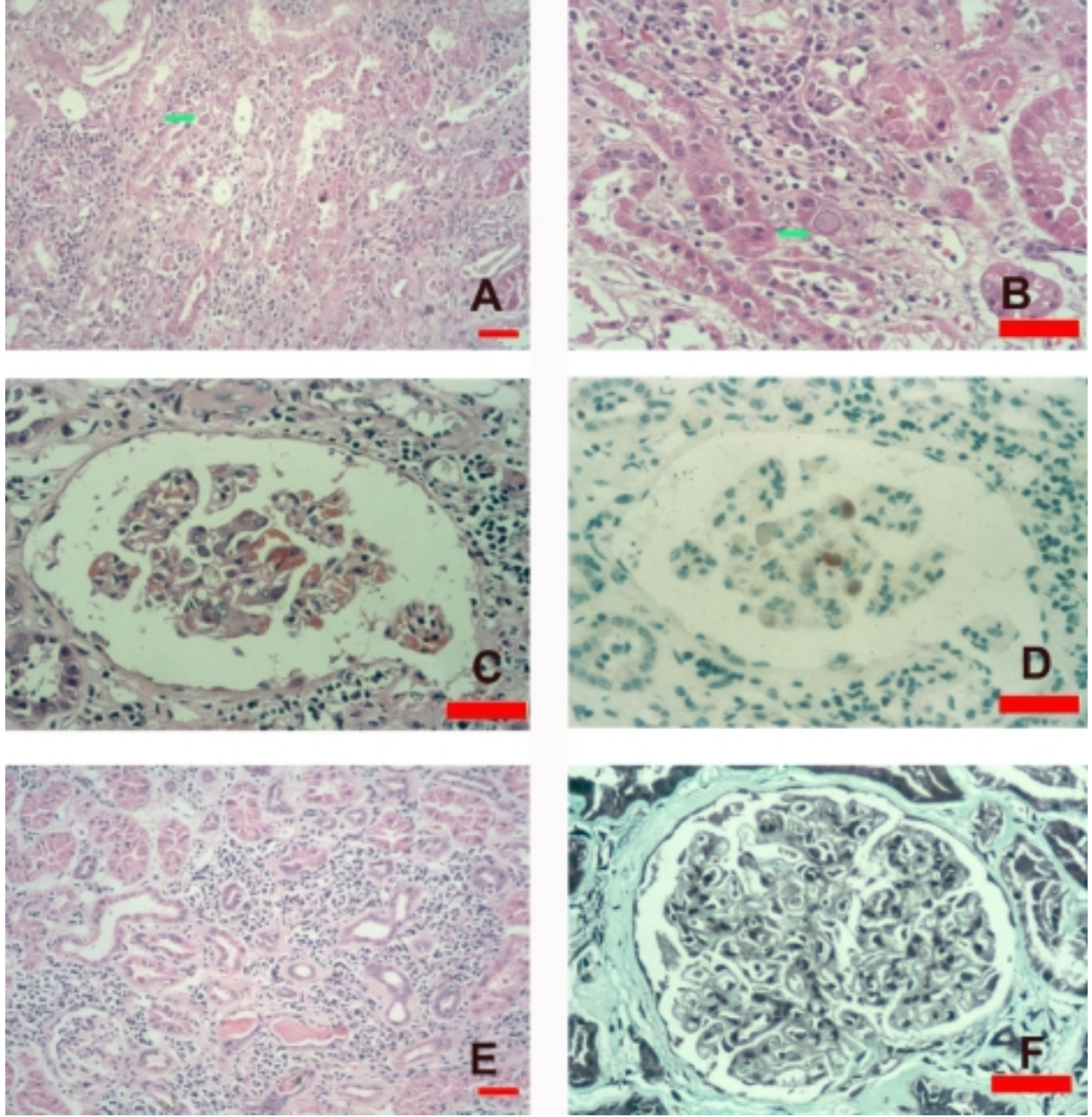
### **Epstein Barr Virüs (EBV; HV-4)**

Asemptomatik enfeksiyon yanı sıra, ateş, halsizlik, hafif hepatit, tonsillit, fokal GİS tutulumu (perforasyon, kanama riski), lökopeni, atipik lenfositoz ile karakterize mononükleoz sendrom oluşturur. Normal popülasyonun neredeyse tümü EBV seropositivitesi gösterir. RT olgularında post transplant lenfoproliferatif hastalığa (PTLH) neden olduklarından önem taşırlar. Bu durum graft veya diğer organların tutulumu ile birlikte olabilir (1,2).

Normal EBV proliferasyonu farengial epitelial hücrelerde görülür. B lenfositlerin sekonder enfeksiyonu ile transformasyon ve immortalizasyon gözlenir. Normal bireyde bu durum EBV spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından yıkım ile sonuçlanır. Onkogenetik olay yarıda kalır. Transplant olgularının %30'unda EBV herhangi bir zamanda sekresyonlarda saptanabilir. Anti-lenfosit globülin uygulandığı sırada bu oran %70-80'lere çıkabilir ve sekonder B hücre enfeksiyonuna neden olabilir.

Birçok erişkin olguda EBV reaktivasyonu sonrasında PTLH gelişir. Tonsillit, nedeni bilinmeyen ateş yanı sıra organ spesifik klinik semptomlar olabilir. Allograftta fokal hastalık olabilir. Tipik lenfomalardan farklı olarak ekstranodal tutulum daha sıklıkla ve adenopati olmaksızın allograft, karaciğer, barsak ve beyin tutulumu olabilir.

**Işık mikroskopisi:** EBV ile birtakim gösteren PTLH'lar poliklonal benign proliferasyondan monoklonal hızlı ilerleyen malign formlara değişkenlik gösterir. PTLH kompleksi olmayan enfeksiyöz mononükleoz, benign poliklonal polimorfik B hücre hiperplazisi, polimorfik poliklonal B hücreli lenfoma (erken malign transformasyon) ve monoklonal polimorfik B hücreli lenfoma olarak gruplandırılmaktadır. Post transplant tümörlerin % 20 kadarını lenfomaların oluşturduğu belirtilmektedir.



Resim 1. Viral enfeksiyonlarda tübülointerstisyel nefrit genelde değişmez bulgudur. Tübül epitel hücrelerinde farklı tip intranükleer inklüzyonlar ve tübül nekroz, Polyoma virüs (BK) nefropatisinde görülür (A ve B, HE). Sitomegalovirüs enfeksiyonu bizim olgularımızda sıklıkla glomerülde intranükleer bazofilik inklüzyonlarla karakterize olarak saptanmıştır (C, HE ve D, anti CCH2 antikor). EBV enfeksiyonu polimorfik ve B hücreden zengin infiltrasyonla karakterizedir (E, HE). Hepatit C virüs geç dönemde glomerüler patolojiler ile karşımıza çıkabilmektedir (F, Masson trikrom) (bar uzunlukları 50 mikron).

Malign formlar sellüler atipi ile birlikte. Benign formlarda ise histolojik bulgular değişkenlik gösterir. Lenfoblastlarla birlikte yoğun mononükleer infiltrat ve tübülit ile karakterizedir, bulgular AR'ü andırır (1,30-32).

**Ayırıcı tanı:** AR ile ayırıcı tanısı önem taşır. İnterstisyel ödem ve diğer hücre tipleri olmaksızın monomorfik yoğun lenfoblast infiltrasyonu PTLH lehinedir. Benign infiltratlarda AR'dan ayırıcı tanı zordur. B hücre proliferasyonu, lenfositlerde EBV enfeksiyonu bulgularının gösterilmesi, monoklonalite PTLH lehinedir (1, 30-32).

**Tanı;** İDK ile B hücrelerden oluşmuş yangısal infiltrasyon saptanır. EBER için insitu hibridizasyon yapılabilir. B hücrelerin klonalitesi belirlenebilir.

Merkezimizde bazı olguların RAB'ında EBV ilişkili PTLH kuşkusu duymamıza rağmen kesin tanı koyabildiğimiz olgu bulunmamaktadır Resim 1'deki olgunun biopsisinde EBER pozitif saptanmıştır. RAB'da malign formlar görülmeyen ancak diğer organ tutulumları ile ektranodal PTLH- B hücreli lenfoma tanılı iki RT olgusunu yayınladık (33).

#### **Herpes Simpleks Virüs (HSV; HV-1 ve HV-2)**

RT olgularında anlamlı, rekürren oro-fasiyal ve anogenital herpetik enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Enfeksiyon gelişiminde immünsüpresyon önemli bir etkidir. Enfeksiyonların büyük kısmı reaktivasyondur ve dissemine enfeksiyon nadirdir. Renal allograftı nadiren etkiler ve TİN'e neden olur. HSV enfeksiyonları genelde ilk ayda sık görüldüklerinden AR olarak yanlış tanı almış olması olasıdır (1).

**Işık mikroskop:** Tübül epitel hücrelerinde inklüzyonlar, nekroz, nükleer kayıp ve multinükleer dev hücreler görülür. İnfiltrat farklı olarak nötrofillerden zengindir ve hafif mononükleer yangısal infiltrasyon ile birlikte.

**İDK ve EM:** İDK için HSV1 ve HSV2 iticari kitler bulunmaktadır.

**Ayırıcı tanı:** Erken dönemde görüldüklerinden AR'den ayırıcı tanısı önemlidir. Diğer viral enfeksiyonlar ayırıcı tanıda önem taşımaktadır (1).

**Tanı:** Akla geldiğinde ayırıcı tanı içinde HSV1 ve HSV2'ye yönelik İDK yapılmalıdır.

Bir olgumuzda posttransplant ikinci yılda RAD ve herpetik lezyonlar gelişti. Olgunun RAB'ında pleomorfik ve multinükleer tübül hücreler yanı sıra vaskülit bulguları da vardı. Histopatolojik bulgular ve klinik verilerle, AR ekarte edilemedi ve uygulanan antirejeksiyon tedavilere

de yanıt alınamadı. Olgu dialize döndükten sonra kaybedildi. Bu olgu retrospektif olarak HSV enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

#### **Herpes Virüs 6 (HV-6)**

Transplant olgularında, HV-6 nedeni bilinmeyen ateşin önemli bir nedeni olarak bildirilmektedir. Transplant olgularında %82'ye varan HV-6 reaktivasyonu gösterilmiştir (2). En sık görülen tablo ateş, sitopeni ve interstisyel pnömonidir (34). Kemik iliği süpresyonu yapıtığında CMV ve fungal enfeksiyonlar için bir risk faktörüdür. Olguların %60'ında distal tübül epitelde ve az sayıda lenfositte HV-6 antijeni gösterilmiştir. RAD ve HV-6 anti-kor titresinde artış olan 8 olguda rejeksiyona benzer histolojik tablo saptanmıştır. Anlamlı bir renal hastalığa neden olup olmadığı tartışmalıdır.

#### **Herpes Virüs 8 (HV-8)**

HV-8, Kaposi sarkomu için etiyolojik ajandır. Renal transplant olgularında sınırlı ve invaziv Kaposi sarkomu (KS) görülebilir (1-2). GD gelişen ve RAB'da KS saptanan bir olgu yayınlanmıştır (35)

#### **Adenovirüs (AV)**

Herpes virüsler gibi adenovirüsler de primer enfeksiyondan sonra latent olarak kalır ve immünsüpresyon hastalığının ortaya çıkışını kolaylaştırır. Enterik enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yanısıra konjunktivite neden olabilir. İmmünsüpresyon olgularında tip 11 yaygın olarak hemorajik sistit ve pnömoniye neden olur. Enfeksiyonlar genelde kemik iliği transplantları ve ağır kemoterapi alan olgularda tanımlanmıştır (36). Ancak RT olgularında %17 mortalite ile hemorajik sistit ve akciğer enfeksiyonları tanımlanmıştır. Allograft tutulumu nadirdir (1,36-38).

**Işık mikroskop:** Nativ böbrekte akut nekrotizan TİN ile allograft böbrekte tübül nekroz ve granülomatöz reaksiyonla birliktelik olan olgular bildirilmiştir. İnküzyonlar tübüllerde ve pelviste tanımlanmıştır. Enfekte hücrelerdeki karakteristik inklüzyonlar tüm nükleusu doldurur, nükleer sınırlar belirsizdir ve "smudged" kromatin paterni gözlenir. Cowdry A tipi İNVİC ler nükleer membrandan bir halo ile ayrılır. Nükleer kromatinde kümeleşme ve marginsasyonla birlikte (1,3,36-39).

CMV enfeksiyonundan farklı olarak sitoplazmik inklüzyon ve multinükleer hücre görülmediği belirtilmektedir. TİN bulguları değişkenlik gösterebilir. BKV enfeksiyonuyla karışabilirse de granülomatöz reaksiyon olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır (9,13,14,39).



**Kesin tanı:** Direkt olarak AV antijenleri gösterilerek veya virüs izolasyonu ile tanı konabilir.

### **Hepatit C Virüs (HCV)**

Renal transplant olgularında HCV enfeksiyonları ile sık karşılaşılmaktadır. Merkezimizdeki renal transplant olgularının yaklaşık %40'ında hepatit C virüs enfeksiyonu saptanmaktadır. Böbrek biopsilerinde HCV ile bir-liketlik gösteren glomerüler lezyonlar tanımlanmıştır (1, 40-46).

**Işık mikroskopisi:** HCV ilişkili 3 tip hasar söylenebilir. Bunlardan ilki trombotik mikroanjiopati (TMA) ve anti-fosfolipit antikörelere bağılı olarak geliştiğı belirtilmektedir (45). Klinik veriler olmaksızın RAB'de TMA ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Rekürren ve de novo olabileceğı gibi diğere enfeksiyonlar, siklosporin gibi immünsüpressif ilaçların vaskülopatisi ve vasküler rejeksiyon histopatolojik olarak TMA bulguları taşıyabilir.

Geç dönemde HCV ilişkili olarak immün kompleks aracılıklı glomerülo nefrit (MPGN tip 1, krioglobulinemik glomerülo nefrit veya membranöz glomerülo nefrit) ve/ veya KAN görülebilir. Renal transplant olgularında MPGN ayırıcı tanısı için immunflöresan (İF) ya da EM'de immün komplekslerin gösterilmesi önemlidir. Diğere koşullarda kronik TMA bulguları, renal iskemi ve KAN, bazal membran kalınlaşması ile birlikte olabilir ve sekonder MPGN görünümünü yaratır.

Biz retrospektif bir çalışmada en az iki yıllık izlem sonrası RAB'ı olan HCV'li olgularda (21 olgu), HCV olmayan olgulara (13 olgu) göre daha fazla glomerüler patoloji gözlemledik (47). Morfolojik bulgular MPGN lehine olmakla birlikte, EM çalışma yapılamadığından kronik allograft glomerülopatisi ve kronik TMA kesin ayırıcı tanısı yapılamadı. HCV'li olgularda daha sık glomerüler patoloji olabileceğı göz önünde tutulmalıdır (Resim 1).

### **Hepatit B virüs (HBV)**

Hepatit B virüste HCV gibi glomerülo nefrit bulguları ile birliktelik göstermektedir. Nativ böbrek biopsilerinde %70 olguda nefrotik sendrom, kalanında semptomatik hematüri ve proteinüri ile biopsi yapılmıştır. Nativ böbreklerde pür membranöz veya membranöz/mebranoproliferatif glomerülo nefrit bulgularını birlikte gösteren olgular tanımlanmıştır. Renal transplant olguları için veriler sınırlıdır.

### **Hepatit G virüs (HGV)**

Bir Türk renal transplant olgusunda 10 yılda RAB'da MPGN yanısıra tübüler ve glomerüler hücrelerde PCR ile HGV saptanmıştır (48).

### **Parvovirüs B 19**

Parvovirüsler zarfsız küçük DNA virüsleridir. Sadece *Parvovirus B19*'un insanlarda hastalık etkeni olduğu bilinmektedir. Eritema infeksiyozum, geçici aplastik kriz, artrit, artralji, ve fetüste ölümcül komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. İmmün süprese olgularda kronik *Parvovirus B19* enfeksiyonu hayatı tehdit eden aplastik anemiye neden olur.

Böbrek transplantlı dört olguda, posttransplant 12-50 gün arasında, ateş, halsizlik, aplastik anemi, trombositopeni, RAD ile karakterize tablo tariflenmiş, üç olguda hemodializ gereksinimi ortaya çıkmıştır, birinde TMA saptanmıştır. PCR ile *Parvovirus B 19* genomu gösterilmiş, Parvovirüs IgM serolojik olarak pozitif bulunmuştur. Graft fonksiyonu düzelmiş, anemi 22-110 gün içinde gerilemiştir. Ancak persistan enfeksiyon ve anemi olan bir olguda "collapsing" glomerulopati ile graft kaybı gözlenmiştir (49).

### **Diğere virüsler**

**İnsan immünyetmezlik virüsü- Human immunodeficiency virus (HIV):** Ülkemizde transplant yapılan HIV enfeksiyonlu olgu şu an için yoktur. Nativ böbreklerde farklı glomerülo nefrit formları tanımlanmıştır, allograft böbreklerle ilgili veri yoktur (1).

**Ortomiksovirüs Paramiksovirüs:** Transplant hatsalarında oldukça az saptanan enfeksiyon etkenleridir. Küçük salgınlar şeklinde ve daha çok çocuklarda görülür.

**Papillomavirüs:** Böbrek ve diğere organ transplantları papillomavirüs ilişkili neoplaziler açısından yüksek risk altında bulunmalarına rağmen böbrek tutulumu ile ilgili bilgi yoktur.

**İnfluenza virüs:** Renal transplantlı iki olgunun biopsisinde AR ile uyumlu bulgular tanımlanmıştır (50).

### **Renal allograft biopsisi deęerlendirmede ipuçları:**

RAB'de, kronik değişiklikler içermeyen ve TİN bulguları olan olgularda AR düşünmeden önce viral enfeksiyon olabileceğı akla gelmelidir. Öncelikle sık karşılaşılabilecek CMV açısından İnvİC aranmalıdır. Sitomegalik hücreler nadir olabilir ve gerektiğinde kuşkuilan kesitlere İDK uygulanmalıdır. TİN'e eşlik eden tübüler nekroz ve belirgin rejeneratif değişiklikler olası bir BKV enfeksiyonu akla getirmelidir. Yangısal infiltratta polimorfik görünüm ve plazma hücreleri EBV enfeksiyonu ve PTLH kuşkusunu uyandırmalı, lenfositlerin tiplendirmesi yapılmalıdır. Kronik değişiklikler içeren olgularda glomerüler patolojiler

olduğunda HCV ile ilişkilendirilmeden önce primer ve diğer sekonder glomerülo nefrit formlarından ayırmada İF ve EM gerektiği unutulmamalıdır.

Tüm biopsilerin değerlendirilmesi sırasında hasta ile ilgili tüm detayların bilinmesi ve transplant ekibinin birlikte çalışması oldukça önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

- Colvin RB. Renal transplant pathology. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5. baskı. Philadelphia: Little Brown, 1998; 1409-1540.
- Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 659-676.
- Colvin RB, Fang LST. Interstitial Nephritis. Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology, with Clinical and Functional Correlations*. 2. baskı. Philadelphia: JB Lippincott, 1994; 723-768.
- Classen DC, Flinner RL. Infections in Transplant Patients. Hammond E, Ed. *Solid Organ Transplantation Pathology*. Saunders WB, Philadelphia 1994; 239-261.
- Nickeleit V. Renal Allograft Viral Infections: How Important are They? <http://www.hdcn.com/symp/00asn/nick/nick2.htm> (accessed on September 2001).
- Shah KV. Human Polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 754-755.
- Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 103-109
- Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1279-1288.
- Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Human Pathol* 1999; 30: 970-977.
- Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999; 67: 918-922.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants: Tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 324-332.
- Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, et al. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001; 71: 896-899.
- Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000, 342: 1361-1363.
- Mayr M, Nickeleit V, Hirsch HH, et al. Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E13.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1080-1089.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-496.
- Fishman JA. BK virus nephropathy Polyomavirus adding insult to injury *N Engl J Med* 2002; 347: 527-530.
- Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J, et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-1255.
- Şen S, Duman S, Zekiöğlü O, ve ark. Renal transplantasyon olgusunda viral tübülo interstisyel nefrit (olgu sunumu). *Türk Nef Dializ ve Transpl Derg* 2002; 11: 178-182.
- Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 848-855.
- Rubin RH, Colvin RB. Impact of Cytomegalovirus Infection on Renal Transplantation. In: Racusen L, Solez K, Burdick JF (Eds), *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment*. 3. baskı. New York: Dekker Marcel, 1998; 605-625.
- Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, et al. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 764-767.
- Kashyap R, Shapiro R, Jordan M, Randhawa PS. The clinical significance of cytomegaloviral inclusions in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 98-103.
- Shaver MJ, Bonsib SM, Abul-Ezz S, Barri YM. Renal allograft dysfunction associated with cytomegalovirus infection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 942-946.
- Waiser J, Budde K, Rudolph B, et al. De novo hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 556-559.
- Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, et al. Cytomegalovirus glomerulopathy: a controversial lesion. *Kidney Int* 1986; 29: 725-733.
- Platt JL, Sibley RK, Michael AF. Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection. *Kidney Int* 1985; 28: 550-552.
- Patra S, Samal SC, Chacko A, et al. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 973-976.
- Şen S, Duman S, Sarsık B, ve ark. Cytomegalovirus infection in the renal allograft biopsy. *Annals of Saudi Medicine*, 2003; 23: 306-311.
- Randhawa P, Demetris AJ, Pietrzak B, Nalesnik M. Histopathology of renal posttransplant lymphoproliferation:



- comparison with rejection using the Banff schema. Am J Kidney Dis 1996; 28: 578-584.
31. Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, et al. Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. Am J Surg Pathol. 1996; 20: 563-571.
32. Trpkov K, Marcussen N, Rayner D, et al. Kidney allograft with a lymphocytic infiltrate: acute rejection, posttransplantation lymphoproliferative disorder, neither, or both entities? Am J Kidney Dis 1997; 30: 449-454.
33. Şen S, Hekimgil M, Duman S, et al. Böbrek transplantasyonu yapılmış iki olguda post transplant lenfoproliferatif hastalık. Türk Nefrol Dializ ve Transpl Derg 2000; 8: 54-57.
34. Gentile G. Post-transplant HHV-6 Diseases. Herpes 2000; 7: 24-27.
35. Markowitz GS, Williams GS, Chang Y, et al. A novel etiology of renal allograft dysfunction. Am J Kidney Dis 2001; 38: 658-663.
36. Ito M, Hirabayashi N, Yutaka U, Nakayama A, Asai J. Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. Hum Path 1991; 22: 1225-1231.
37. Mathur SC, Squiers EC, Tatum AH, et al. Adenovirus infection of the renal allograft with sparing of pancreas graft function in the recipient of a combined kidney-pancreas transplant. Transplantation 1998; 65: 138-141.
38. Asim M, Chong-Lopez A, Nিকেleit V. Adenovirus infection of a renal allograft. Am J Kidney Dis 2003; 41: 696-701.
39. Landry ML, Fong CKY, Nedderman K, et al. Disseminated adenovirus infection in an immunocompromised host. Am J Med 1987; 83: 555-559.
40. Roth, D, Cirocco, R, Zucker, K, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. Transplantation 1995; 59: 1676-1578.
41. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2469-2475
42. Cruzado JM, Torras J, Gil-Vernet S, Grinyo JM. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000;15 Suppl 8:65-67.
43. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 54: 650-671.
44. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, et al. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. Transplantation 2000; 70: 255-261.
45. Baid S, Pascual M, Williams WW, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. J Am Soc Nephrol 1999; 10:146-153.
46. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. Am J Kidney Dis 1996; 28:752-758.
47. Şen S, Töz H, Duman S, Başdemir G. Impact of hepatitis C virus infection on histopathological findings of chronic renal allograft nephropathy. J Am Soc Nephrol 2001;12: 917A.
48. Berthoux P, Laurent B, Cecillon S, Berthoux F. Membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type 1) associated with hepatitis G virus infection in a renal transplant recipient. Am J Nephrol 1999; 19: 513-518.
49. Moudgil A, Shidban H, Nast CC, et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. Transplantation 1997; 64: 1847-1850.
50. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2002; 2: 287-289.

---

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Sait ŞEN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı Bornova İzmir  
Tel : 232 388 10 25  
Faks : 232 373 61 43  
E-mail : saitsen@med.ege.edu.tr

---