

REKOMBİNANT ERİTROPOİETİN UYGULANMASINA BAĞLI TEKRARLAYAN HİPERTANSİF ENSEFALOPATİ OLGUSU

Rümeysa KAZANCIOĞLU, Nesriye YILMAZ, Esra ATAÖĞLU, Mesut AYER, Gülfidan ÇAKMAK, Levent Ü. TEMİZ, Fuat ŞAR, Mustafa YENİĞÜN*

ÖZET

Kronik böbrek yetersizliğine bağlı gelişen aneminin standart tedavisi, endojen eritropoietin açığının rekombinant insan eritropoietin (r-HuEPO) ile yerine konmasıdır. Tedavinin başlangıç fazında bazı hastalarda kan basıncı yüksekliği görülmekte, nadiren de konvülsiyonla seyreden hipertansif ensefalopati meydana gelmektedir. Burada r-HuEPO kullanımına bağlı tekrarlayıcı hipertansif ensefalopati tablosu ile gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Eritropoietin, hipertansif ensefalopati, konvülsiyon

SUMMARY

Recurrent hypertensive encephalopathy due to recombinant erythropoietin treatment. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) is a powerful treatment of endogenous erythropoietin deficiency and anemia associated with chronic renal failure. Hypertension is a commonly observed side effect of this therapy; however hypertensive encephalopathy is rarely encountered. Here we report a patient who developed recurrent hypertensive encephalopathy after r-HuEPO therapy.

Key words: Erythropoietin, hypertensive encephalopathy, convulsion

GİRİŞ

Peritübüler böbrek dokusu içindeki özelleşmiş hücreler tarafından üretilen eritropoietin, eritropoezin majör düzenleyicisidir (6). Böbreğin hasara uğraması, eritropoietin üretiminde bir azalmaya, dolayısıyla aneminin gelişmesine neden olur (6). Kronik böbrek yetersizliğine bağlı aneminin tedavisi, endojen eritropoietin açığının rekombinant insan eritropoietini (r-HuEPO) ile yerine konmasıdır (6). Tedavinin başlangıç fazında özellikle r-HuEPO yüksek dozlarda uygulandığında, bazı hastalarda kan basıncı yüksekliği gelişebilmekte, nadiren de tonik klonik konvülsiyonla birlikte seyreden hipertansif ensefalopati meydana gelmektedir (3,12,14). Eritropoietin tedavisi sırasında hipertansiyon gelişmesinden sorumlu mekanizmanın, aneminin düzeltilmesi, vazodilatatör tonusun düzelmesi ve endojen vazokonstriktör faktörlerin modülasyonu olduğu düşünülmektedir; an-

cak eritropoietinin direkt merkezi sinir sistemi stimülanı olduğu gösterilememiştir (10).

Yazımızda r-HuEPO kullanırken, tekrarlayıcı hipertansif ensefalopati ve konvülsiyon gelişen bir olgu sunulmuştur.

VAKA TAKDİMİ

29 yaşında, evli, bayan hasta, amiloidoza bağlı kronik böbrek yetersizliği tanısıyla iki aydır haftada bir gün hemodiyalize girmekte iken, kan basıncı regülasyonu nifedipin XL 30 mg/gün, doksazosin 4 mg/gün ile sağlandı. Tetkiklerinde tespit edilen anemisi (Hemoglobin, Hb: 8.2 gr/dl) dolayısıyla epoetin beta 5000 ünite haftada üç gün subkutan başlandı. Hasta tedavinin başlangıcının sekizinci gününde (diyalizden iki gün sonra) nöbet geçirme öyküsü ve genel durum bozukluğu ile acil dahiliye polikliniğimize ge-

tirildi. Fizik muayenesinde, şuuru kapalıydı. Kan basıncı 200/120 mm Hg olan hastada ödem yoktu. Nörolojik muayenesinde ense sertliği, patolojik refleksler ve motor defisit tespit edilmedi. Göz dibi incelemesinde yama tarzında hemorajiler görüldü. Tetkiklerinde kanda, glikoz: 66 mg/dl, üre azotu (BUN): 36 mg/dl, kreatinin: 5 mg/dl, Na: 144 mEq/L, K: 3.4 mEq/L, Ca: 8.3 mg/dl, Cl: 111 mEq/L, Hb: 9.5 g/dl; arter kan gazında; pH: 7.4, PCO₂: 38 mm Hg, PO₂: 79 mm Hg, HCO₃: 29 mmol/L ve O₂ satürasyonu: % 96 idi. Kranyal bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MR) incelemesi normaldi. Şuur kapallığı dolayısıyla yoğun bakım ünitesine yatırıldı. İkinci gün hastanın şuuru açıldı, kan basıncı 120/80 mm Hg tespit edildi. Tedavisi, nifedipin XL 60 mg/gün, doksazosin 8 mg/gün, diyaliz programı haftada iki gün şeklinde düzenlendi.

İki hafta sonra aneminin derinleşmesi (Hb: 7.5 g/dl) ile yeniden epoetin beta 5000 ünite haftada üç gün subkutan başlandı ve bir hafta sonra, şuur kapallığı, tonik klonik konvulsiyon ile acil dahiliye polikliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde, şuuru kapalı, kan basıncı: 200/100 mm Hg idi. Ödem tespit edilmedi; nörolojik muayenesinde motor defisit saptanmadı. Hasta poliklinikte 5 dakika aralıklarla üç kez tonik klonik konvulsiyon geçirdi. Epdantoin ile konvulsiyonlar kontrol altına alındı. Tetkiklerinde kanda, glikoz: 78 mg/dl, BUN: 45 mg/dl, kreatinin: 5.5 mg/dl, Na: 132 mEq/L, K: 3.6 mEq/L, Cl: 111 mEq/L, Ca: 8.5 mg/dl, Hb: 7.3 g/dl; arter kan gazında; pH: 7.4, PCO₂: 42 mm Hg, PO₂: 80 mm Hg, HCO₃: 26 mmol/L, O₂ satürasyonu: % 94 ve kranyal MR incelemesi normaldi. Hasta nöroloji yoğun bakım ünitesine interne edildi ve epoetin beta tedavisi kesildi. Kan basıncı kontrol altına alınan hastanın dördüncü gün şuuru açıldı. Yapılan elektroensefalografi normal bulundu ve kliniği hipertansif ensefalopati ile uyumlu kabul edildi.

Hastanın takiplerinde kan basıncı:120/80 mm Hg, BUN, kreatinin ve kan gazları diyaliz hastası için beklenen değerlerde tespit edildi. Hastanın anemisinin derinleşmesi (Hb: 6.5 g/dl) nedeniyle epoetin beta 5000 ünite haftada iki gün subkutan şeklinde düzenlenerek yakın takip ve kontrol altına alındı. Altı aylık takiplerinde ortalama kan basıncı: 120/80 mm Hg ve Hb: 9.5 g/dl şeklinde seyretti.

TARTIŞMA

Rekombinant insan eritropoietin tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden biri hipertansiyondur. Çok merkezli bir klinik çalışmada r-HuEPO kullanan yetişkin hastaların % 70'inde ortalama arteriyel kan basıncının 10 mm Hg'den daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (5). Eritropoietin kullanan pediatrik diyaliz hastalarının % 30'unda kan basıncında yükselme, konvulsiyon ve hipertansif ensefalopati geliştiği gösterilmiştir (7).

Hipertansif ensefalopati kliniğinde; baş ağrısı, bulantı, görme bozukluğu, konvulsiyon, şuur kaybı görülmekte, kranyal bilgisayarlı tomografi, nörolojik muayene normal bulunmakta ve uzun dönem antiepileptik tedaviye gereksinim duyulmamaktadır (8,11). Hastamız şuur kaybı ve konvulsiyon ile acile başvurduğunda yapılan tetkiklerinde; glikoz düzeyi ve elektrolitleri normal sınırlarda, BUN, kreatinin ve kan gazları hemodiyaliz hastası ile uyumlu idi. Nörolojik muayenesi ve kranyal görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Ciddi hipertansiyon tespit edilmesiyle klinik tablo, hipertansif ensefalopati olarak yorumlandı. Tekrarlayan ensefalopatiye rağmen hastamızda r-HuEPO kesilmesinden sonra hiçbir nörolojik sekel kalmadan ve uzun süreli antiepileptik tedavi gereksinimi doğmadan tam düzelme gözlemlendi.

Kronik hemodiyaliz hastalarında hipervolemi, hipertansif ensefalopatiye yol açabilmektedir. Düzenli hemodiyaliz programında

olan hastamızın günlük idrar miktarı 1000-1200 cc arasında idi. Ayrıca diyaliz seansları arasında belirgin kilo artışı yoktu. Fizik muayenesinde ödem saptanmadı. Konvulsiyon kliniği ile başvurusundan iki gün önce diyalize girmişti dolayısıyla hipertansif ensefalopati nedeni olarak hipervolemi ön planda düşünülmedi. Rekombinant insan eritropoietin kullanımına bağlı olarak tedavinin ikinci ile altıncı ayları arasında hipertansiyon görülebilmekte ve nadiren de konvulsiyon gelişebilmektedir ^(11,14). Bizim hastamızda ise kan basıncındaki ilk ciddi yükseklik r-HuEPO tedavisinden bir hafta sonra ortaya çıktı ve ilacın kesilmesi ile düzeldi. İlacın aynı dozda yeniden başlanmasını takiben ensefalopati tekrarladığı için daha sonraki takiplerinde hastaya düşük dozda r-HuEPO verildi ve bu tedavi ile ilgili başka komplikasyon görülmedi. Taylor ve ark.'nın ⁽¹¹⁾ bildirdikleri bir olguda da eritropoietin tedavisine ara verilmesi ve daha sonra tedavi dozunun düşük tutulması ile hipertansiyon kontrol altına alınabilmiştir.

Rekombinant insan eritropoietin kullanımına bağlı gelişen hipertansiyonun muhtemel mekanizmaları, aneminin düzeltilmesi, vazodilatör tonusun düzelmesi, sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artışı, endotelin düzeyinin artışı, vazokonstriktör prostaglandin düzeyinin artışı, vazodilatör prostaglandin üretiminin azalması ve doku renin anjiotensin düzeyinin artışıdır ^(2,4,11).

Hayvan çalışmalarında r-HuEPO kullanımına bağlı, vazodilatör nitrik oksid etkisinin zayıfladığı gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Rekombinant insan eritropoietin tedavisi, böbrek ve doku renin anjiotensinojen gen sistemini uyarak hipertansiyona sebep olmaktadır ⁽⁴⁾. Doğal bir güçlü vazokonstriktör ajan olan endotelin 1 üretimi, r-HuEPO ile artmaktadır ⁽¹⁾. Uzun dönem r-HuEPO kullanımına bağlı olarak, sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu artmakta ve düz kas tonusunda artışla beraber artmış tonusun devamı da sağlanmaktadır ⁽⁹⁾.

Olgumuz nedeniyle, kronik böbrek yetersizliği tanısı ile izlenen hastalarda r-HuEPO kullanımını nedeniyle gelişebilecek hipertansif ensefalopati ve konvulsiyon açısından kan basıncının yakın takip ve kontrolü gereği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bode-Boger SM, Boger RH, Kuhn M, Radermacher J, Frohlich JC: Recombinant human erythropoietin enhances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanooids. *Kidney Int* 50:1255 (1996).
2. Dunn CJ, Markham A: Epoetin beta: A review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 51:299 (1996).
3. Edmunds ME, Walls J Tucker B, Baker LR, Tomson CR, Ward M, Cunningham J, Moore R, Winearls CG: Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4:1065 (1989).
4. Eggena P, Willsey P, Jamgotchian N, Truckenbrod L, Hu MS, Barrett JD, Eggena MP, Clegg K, Nakhoul F, Lee DB: Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol* 261:642 (1991).
5. Eschbach JW, Abduhade MH, Browne JK: Recombinant human erythropoietin in severe anemia patients with end-stage renal disease: Results of phase III multicenter trial. *Ann Intern Med* 111:992 (1989).
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JK, Adamson JW: Correction of anemia of end-stage disease with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73 (1987).
7. Jabs K, Harmon WE: Recombinant human erythropoietin therapy in children on dialysis. *Adv Renal Replace Ther* 3:24 (1996).
8. Komatsu Y, Ito K: Erythropoietin-associated hypertension among pediatric dialysis patients. *Adv Perit Dial* 8:448 (1992).
9. Marrero MB, Venema RC, Heping M, Ling B, Eton DC: Erythropoietin receptor-operated calcium channels: Activation by phospholipase C-gamma 1. *Kidney Int* 53:1259 (1998).
10. Nissenson AR: Milestones in nephrology: Guest commentary. *J Am Soc Nephrol* 11:589 (2000).
11. Taylor J, Pahl M, Rajpoot D: Erythropoietin-induced hypertensive encephalopathy in a child: Possible mechanisms. *Dial Transplant* 31:170 (2002).
12. Tomson CRV, Venning MC, Ward MK: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet* 1:351 (1988).
13. Vaziri ND, Zhou XJ, Naqvi F, Smith J, Oveisi T, Wang ZQ, Purdy RE: Role of nitric oxide resistance in erythropoietin-induced hypertension in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol* 271:E113 (1996).
14. Winearls CG, Pippard MJ, Downing MR, Oliver DO, Ried C, Cotes PM: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2:1175 (1986).