



BÖBREK TRANSPLANTLI OLGUDA İLACA BAĞLI AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT VE VASKÜLİT: OLGU SUNUMU

DRUG INDUCED ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS AND VASCULITIS IN RENAL ALLOGRAFT: CASE REPORT

Sait ŞEN¹ Reyhan YEĞEN¹ Ercan OK² Gülçin BAŞDEMİR¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: İnterstisyel nefrit, böbrek transplantasyonu, böbrek biyopsisi, akut rejeksiyon, trimetoprim-sulfometaksozol

Key Words: Interstitial nephritis, renal transplantation, renal biopsy, acute rejection, trimethoprim-sulfamethoxazole.

ÖZET

Renal transplant yapıldıktan iki hafta sonra transplant böbrek disfonksiyonu nedeniyle böbrek biopsisi yapılan hastanın biopsisinde intimal arterit, şiddetli interstisyel yangısal infiltrasyon ve şiddetli tübülit saptandı. Vaskülit rejeksiyona özgü bir bulgu kabul edildiğinden olguya akut vasküler rejeksiyon (grade II b, Banff 93) tanısı kondu. Ancak klinik öntanıda yer alan ilaca bağlı akut interstisyel nefrit (AİN) tanısı ekarte edilemedi. Biopsi öncesi aldığı trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMZ) tedavisi kesildi. Biopsi sonrası antirejeksiyon tedavi yapılmaksızın böbrek fonksiyonları düzelmeye başladı ve bazal değerlere indi. Klinikopatolojik gözlem böbrek patolojisinin ilaca bağlı geliştiğini (TMP-SMZ) ve olgunun ilaca bağlı AİN ve vaskülit olduğunu düşündürmektedir. Bu transplant böbrekte ilaca bağlı ilk vaskülit olgusudur. Beşinci yıl sonunda transplant böbrek fonksiyonu ve hasta iyi durumdadır.

SUMMARY

İntimal arteritis, severe interstitial infiltration and severe tubulitis have been found in the renal allograft biopsy (RAB) of a patient who had acute renal allograft dysfunction after two weeks of renal transplantation. Since vasculitis is accepted as a finding of acute rejection, we have diagnosed the biopsy as acute vascular rejection (grade IIb, Banff 93). But drug induced acute interstitial nephritis (AIN) which was one of the clinical prediagnosis couldn't be excluded. Before the RAB, his trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) treatment was discontinued. Renal functions began to improve and finally reached baseline without antirejection therapy after biopsy. Clinicopathological findings suggest that renal pathology has developed as a drug reaction (TMP-SMZ) and the patient has been evaluated as AIN and vasculitis due to drug use. This is the first vasculitis due to drug use of renal transplant patient. After five years of follow-up renal allograft functions are normal and the patient is well.

GİRİŞ

Transplant böbrek biyopsilerinde (TBB), interstisyel mononükleer infiltrasyon olması nonspesifik bir bulgudur (1-4). Erken dönemde böbrek fonksiyonları stabil olan olgu-

Yazışma Adresi: Sait Şen, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 07. 01. 2000; kabul tarihi: 23. 03. 2000

ların biyopsilerinde ve diğer nedenlere bağlı olarak saptanabildiği gibi akut interstisyel nefritten (AİN) ayrımı histolojik olarak imkansızdır (1-6). Banff klasifikasyonunda interstisyel akut rejeksiyon (AR) tanısı için interstisyel infiltrasyona, tübülitin de eşlik etmesi gerekmektedir (3,4). Stabil böbrek fonksiyonu olanlarda tek beklenmeyen bulgu arterlerde vaskülit bulgularının olmasıdır ve bu

bulgu vasküler AR tanısı için olduğu kadar rejeksiyonun tiplendirilmesinde de kullanılan bir kriterdir (1,2,4).

ilaçların oluşturduğu böbrek patolojilerinin başında AİN gelir (2,5-13). Bunun dışında glomerüller ve tübüler değişik histopatolojik görüntüler de karşımıza çıkabilir (7,8,14-17). Vaskülit nadir de olsa tabloya eklenebilir (7,8,18). AİN'de eozinofilik lökositler infiltrasyona eşlik edebilir. Böbrek nakli yapılan hastalarda ilaca bağlı AİN'in interstisyel AR'den ayırımı oldukça güçtür (1-4). Transplant hastalarında ilaçların neden olduğu vaskülit tanımlanmamıştır.

Biz bu çalışmada post transplantasyon 16. gün graft disfonksiyonu nedeni ile alınan TBB'de vaskülitin de eşlik ettiği, antirejeksiyon tedavi uygulanmaksızın sadece trimetoprim-sültometoksazol'un (TMP-SMZ) kesilmesi ile böbrek fonksiyonları bazal değerlere dönen bir olguyu tartıştık. Olgu beşinci yılında halen fonksiyon gören graft ile izlenmektedir ve klinikopatolojik olarak ilaca bağlı AİN ve vaskülit olarak değerlendirilmiştir.

OLGU

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile izlenen ve buna sekonder amiloidozis gelişen 30 yaşındaki erkek hastaya 50 yaşındaki annesinden böbrek nakli yapılmıştır. Nakil sonrası kortikosteroid, azotiopürin ve siklosporinden oluşan üçlü immunsupresiv tedavi ve baktrim profilaksisi başlanan olgunun kreatinin değeri dördüncü günde 1.01 mg/dl olarak saptanmıştır. Dokuzuncu günde kreatinin değeri 1.72 mg/dl ye çıkmıştır. Kreatinin değerlerinin artmaya devam etmesi üzerine kreatinin değeri 15 günde 2.54 mg/dl iken biyopsi kararı alınmış ve ertesi gün biyopsi yapılmıştır.

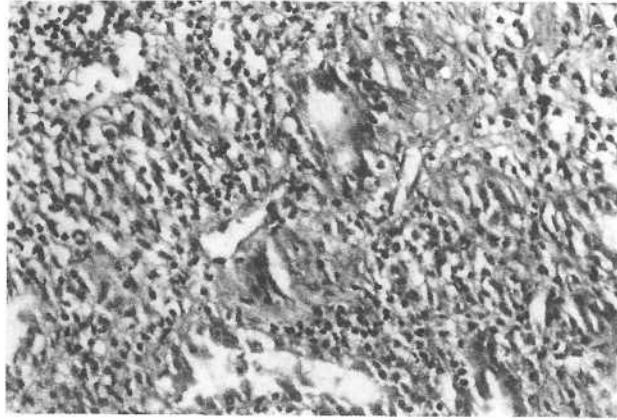
Böbrek biyopsi materyali %10 luk formalinde fikse edilip rutin takip ardından parafine gömülmüştür. Parafin blokta elde edilen 3-5 mikron kalınlıktaki kesitlere hematoxilen eozin (HE) yanısıra periodik asit Schiff (PAS), Masson'un trikrom, fosfotungustik asit hematoxilen (PTAH) histokimyasal boyaları uygulanmıştır.

Histopatolojik incelemede interstisyumda glomerüller ve damarlar çevresinde yoğunlaşan, eozinofilik lökositleri de içeren yaygın, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, tübülit, tübüler destrüksiyon izlenmiştir. (Şekil 1). Arkuat arter ve interlobüler arterlerde intimal ödem ve yangısal hücre infiltrasyonu ile karakterli intimal arterit bulguları saptanarak olgu vasküler AR (Grade IIb, Banff 1993 (3); Type IIb, Banff 1997 (4)) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2). Hastanın öyküsündeki TMP-SMZ kullanımı (14 gün, 1x1) ve geçici skrotal deri döküntüsü nedeniyle, nadir de olsa vaskülitin eşlik ettiği AİN ile karakterli bir ilaç allerjisi olasılığına dikkat çekilmiş ancak histopatolojik olarak

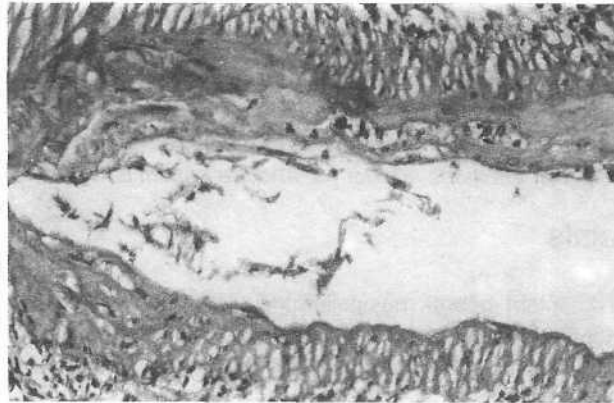
vasküler AR'den ayırıcı tanısının yapılamayacağı rapor edilmiştir.

Biyopsi ve biyopsi sonucunun verildiği ertesi günkü kreatinin değerlerinin tedricen düşük bulunması nedeniyle antirejeksiyon tedavi başlanmamıştır. Biyopsi günü öncesi TMP-SMZ kesilmesi ve antirejeksiyon tedavi uygulanmasına rağmen kreatinin değerlerinin giderek düşmesi nedeniyle yeni ek bir tedavi de yapılmamış ve olgunun böbrek fonksiyonları bazale dönmüştür.

Transplantasyon sonrası izlemin dokuzuncu ayında kreatinin değerlerinin tekrar 2.32 mg/dl'ye çıkması nedeniyle greft disfonksiyonu düşünülmüş ve biyopsi yapılmaksızın antirejeksiyon tedavi (pulse steroid, 3x1000 mg) uygulanmıştır. Tedavi sonrası kreatinin değerleri tekrar eski değerlerine düşmüştür. Birinci yıl sonunda önce zona zoster ardından mediastinal tüberküloz lenfadeniti saptanmış, birbuçuk yıl süreyle antitüberküloz tedavi almıştır. Post transplant hepatit C enfeksiyonu da gelişen olgu nakil sonrası beşinci yılın sonunda kreatinin değerleri 1.50 mg/dl ile halen izlenmektedir.



Şekil 1. Bazal membranların destrükte ederek tübülleri infiltre eden yoğun interstisyel yangısal infiltrasyon içinde eozinofilik lökositler (HE X40).



Şekil 2. Büyük bir damarda endarterit. Endotel altında, intimada yangı hücreleri (HEX40).

TARTIŞMA

Erken dönemde allograft böbrek disfonksiyonunun en önde gelen nedenlerinden birisi AR'dir ve biyopsilerin büyük kısmı bu öntanı ile yapılmaktadır. Biyopside interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonunun olması nonspesifik bir bulgudur, interstisyel rejeksiyon tanısı için bu bulguya tübülitin eşlik etmesi gereklidir, interstisyel infiltrasyonda nadiren eozinofilik lökositler, plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler bulunabilir (1-4). Vaskülitin olması ise rejeksiyon tanısı için spesifik bir bulgudur (1,2).

AİN ilaçlara bağlı gelişen reaksiyonlar arasında en sık karşılaştığımız histopatolojik görünümdür ve ilaca karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (5,7,8,10,12,13,16). ilaçların oluşturduğu AİN'in interstisyel AR'den ayrımı oldukça güçtür (1-4,7). Her ikisi de yoğun interstisyel infiltrasyon ve tübülit yanı sıra eozinofilik lökositleri içerir. Değişik ilaçların kullanımına bağlı AİN yanısıra, glomerüler hastalık (minimal lezyon hastalığı, mezenjial hücre artımı), vaskülit, akut tübüler nekroz, granüloamatöz reaksiyon, kronik interstisyel nefrit ve böbrek taşı oluşumu da bildirilmiştir (7,8,14-18). TMP-SMZ sonucu gelişebilen böbrek patolojisi özellikle AİN şeklinde olmakta ve bu durum "sülfa" komponentine karşı bir hipersensitivite reaksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır (7,8,12,16). Bunun dışında TMP-SMZ'ye bağlı akut tübüler nekroz, böbrek taşı oluşumu ve özellikle deri lezyonları ile kendini gösteren lökositoklastik vaskülit de

bildirilmiştir (7,8,17,18). Kaynaklarda ve transplant böbrekte şimdye kadar arteriel düzeyde vaskülit tanımlanmamıştır. TBB'de arteriel düzeyde vaskülitin bulunması, histopatolojik olarak vasküler AR için tanı koydurucudur. Böbrek nakli yapılan hastalarda ilaca bağlı gelişen AİN'in özellikle vaskülit ile birlikte olduğunda vasküler AR'den ayrımı oldukça zordur. Böbrek biyopsisinde eozinofilik lökosit infiltrasyonunun ön planda olması, granüloamatöz reaksiyonun eşlik etmesi yanısıra, klinik olarak ateş, deri döküntüsü, artralji, eozinofili ve özellikle eozinofilürinin varlığı ilaç hipersensitivitesi yönünde tanıya yardımcı bulgular olarak kabul edilmektedir (7,8,11,13). Bu hastalarda ilacın kesilmesini takiben böbrek fonksiyonlarındaki dramatik düzelme en önemli tanı kriterlerinden biridir (5,7,8). Bazı olgularda steroid tedavisi gerekebilir ve transplant olgularında tanımlanan AİN'lerde pulse steroid tedavi uygulananlar bulunmaktadır (5). Bizim olgumuzda da sistemik allerjik reaksiyonlar olmamasına rağmen TMP-SMZ kullanım öyküsü geçici skrotal deri döküntüsü ile birlikte değerlendirildiğinde klinik tablonun ilaç allerjisine bağlı olma olasılığı düşünülmüş ve antirejeksiyon tedavi yapılmaksızın antibiotiğin kesilmesi böbrek fonksiyonlarında hızlı bir düzelme ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada sunulan olgu histopatolojik olarak vasküler AR'yi taklit eden ilk ilaç allerjisi örneğidir.

Sonuç olarak; renal transplantlı hastalarda TBB değerlendirilirken AR tanısı konmadan önce bunu taklit edebilen ilaca bağlı gelişebilen böbrek patolojileri ayrıntılı olarak gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Colvin RB, Cohen JJ, Harrington JT, et al. The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 1996; 50:1069-1082.
2. Colvin RB: Renal transplant pathology, in Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). Heptinstall's Pathology of the Kidney (ed 5). Philadelphia, PA, Lippincott Raven, 1998, pp 1409-1540.
3. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. The Banff Working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422.
4. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 Working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713-723.
5. Josephson MA, Chiu MY, Woodle ES. et al. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis in Renal Allografts *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 540-548.
6. Smith EJ, Light JA, Filo RS, Yum MN. Interstitial nephritis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in renal transplant recipients. *JAMA* 1980;244:360-361.
7. Colvin RB, Fang LST. Interstitial nephritis, in Tisher CC, Brenner BM (eds): Renal Pathology (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott, 1994, pp 723-768.
8. Nadasdy T, Racusen LC. Renal injury caused by therapeutic and diagnostic agents and abuse of analgesic and narcotics. in Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds): Heptinstall's Pathology of the Kidney (ed 5). Philadelphia, PA, Lippincott Raven, 1998, pp 811-861.
9. Linton AL, Clark WF, Driedger AA, et al. Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 1980; 93:735-741.
10. Bhaumik SK, Kher V, Arora P. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996; 18(1): 97-104.
11. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT. Acute interstitial nephritis a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 94-99.

12. Pusey CD, Saltissi D, Bloodvorth L. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983; 52: 194-211.
13. Handa SP. Drug induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. *CMAJ* 1986; 135: 1278-81.
14. Mignon F, Mery JP, Mougnot B, et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol* 1984; 13:219-245.
15. Magil AB. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. *Hum Pathol* 1983; 13:36-41.
16. Chandra M, Chandra P, McVicar M. Rapid onset of co-trimoxazole induced interstitial nephritis. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6 (4): 289-92.
17. Daudon M, Protat MF, Reveillaud RJ. Detection and diagnosis of drug induced lithiasis. *Ann Biol Clin Paris* 1983; 41: 239-49.
18. Braun Falco O, Luderschmidt C, Maciejewski W. Generalized acute pustulosis. An unusual presentation of leucocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 1978; 29 (7): 371-7.

Bu çalışma transplantasyon'98 Organ nakli kuruluşları koordinasyonu derneği 1. Kongresinde (11-15 Kasım 1998, Antalya) poster olarak sunulmuştur.