

Minimal Lezyon Hastalığı Olan Bir Vakada Siklosporin Tedavisine Sekonder Gelişen Renal Morfolojik Değişiklikler

Dr. Aytül Noyan*, Dr. Gülfiliz Gönülüşen**, Dr. Ali Anarat*, Dr. İlhan Tuncer**

ÖZET

Siklosporin A nefrotoksitesitesi, siklosporinin kullanıma girdiği her alanda önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Minimal lezyon hastalığı nedeniyle siklosporin tedavisi verdiğimiz bir hastada laboratuvar ve klinik bulgu olmaksızın gelişen renal histopatolojik değişiklikler nedeniyle siklosporin nefrotoksitesitesinin takibinde uygun aralıklarla böbrek biyopsisinin gerekliliğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin-A, Nefrotoksitesite, Minimal lezyon hastalığı.

GİRİŞ

Tolypocladium inflatum adlı mantardan üretilen siklosporin-A (Cyc-A), immun yanıtı selektif olarak inhibe eden bir immunsupresif ilaçtır (1, 2, 3). Ne kortikosteroidler gibi nötrofilik fagositik aktiviteyi inhibe eder, ne de azothioprin ya da alkali-zan ajanlar gibi myelosupresiftir (2). Cyc-A IL-2 ye bağımlı aktif T-hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (2, 4). Bu özelliklerinden dolayı, son yıllarda patogenezinde immun mekanizmaların rol oynadığı, bir çok hastalıkta kullanılmakta olup, nefrotik sendrom da bu hastalıklardan biridir. Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının tedavisinde siklosporinin kullanımıyla ilgili ilk çalışmalar 1985 yılında Tejani ve arkadaşları tarafından Brooklyn'de, Hoyer ve Brodehl tarafından Hannover'de yapılmıştır (5). Daha sonra bu konuda çeşitli çalışmalar yapılarak Cyc-A'nın minimal lezyon hastalığında (MLH) birinci seçenek olarak değil, fakat steroide bağımlı ya da steroid toksitesitesi görülen hastalara önerilmektedir (6). Ancak bu kadar geniş kullanım alanı olan bu ilacın nefrotoksik etkileri mevcuttur ve iyi monitorizasyonu gerekmektedir. Burada biz Cyc-A tedavisi uygulanan bir nefrotik sendromlu çocukta klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir toksitesite saptamaksızın, siklosporinin etkisini değerlendirmek amacıyla 6 aylık tedavi sonunda yapılan böbrek biyopsisindeki histopatolojik değişikliklere değindik.

SUMMARY

One of the major problem in the treatment of Cyclosporin-A is the cyclosporin nephrotoxicity. Because of the minimal change disease patient we treated with Cyclosporin-A, developed renal histopathological changes without any laboratory or clinical symptoms, we in this paper emphasize the importance of renal biopsy for following the cyclosporin toxicity.

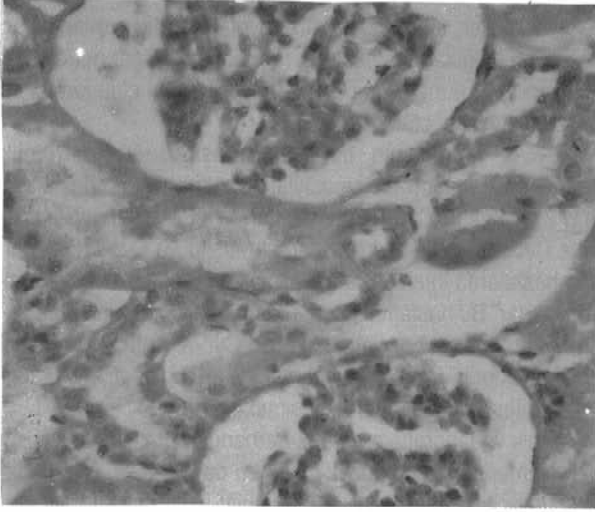
Key words: Cyclosporin-A, Nephrotoxicity, Minimal change disease

OLGU SUNUMU

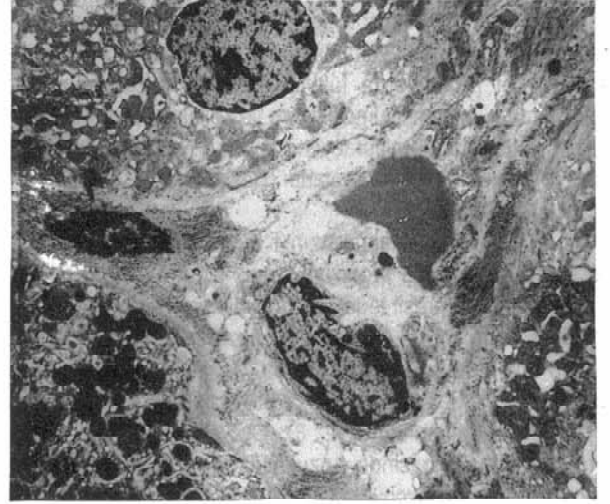
3 yaşında erkek çocuğu, 1991 yılında pediatrik nefroloji polikliniğine yüzünde ve vücudunda şişlik yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde bu yakınmalarının 5 ay önce başladığı, daha önce düzensiz olarak steroid kullandığı ancak ilacı kestikten kısa bir süre sonra şişliklerin tekrar ortaya çıktığı öğrenildi. Fizik muayenede vital bulguları stabil, kan basıncı 100/60 mmHg, boyu ve ağırlığı 25. persantilde, pretibial (+++) gode bırakan ödemi ve yüzünde ödemi mevcuttu. Laboratuvar bulgularında total protein: 4,3 gr/dl, Albumin: 2,2 gr/dl, Total lipid: 1185 mg/dl, Kolesterol: 392 mg/dl, Sedimentasyon: 95 mm/st, kantitatif proteinüri: 200 mg/m2/saat olarak bulundu. Renal USG'de böbrek boyutları, parankim kalınlıkları ve top-layıcı sistemler doğal olarak değerlendirilen hastada minimal lezyon hastalığı düşünülerek 60 mg/m2/gün dozunda prednizolon başlandı. 4 haftada prednizolona yanıt alındı ve ilaç azaltılarak kesildikten sonraki 15 gün içinde tekrar rölaps sap-tandı. Hastaya ailenin izni alınarak USG eşliğinde böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek iğne biyopsisinin ışık mikroskopik, elektron mikroskopik yöntemle yapılan değerlendirmelerinde minimal lezyon hastalığı tanısı konuldu. (Resim 1a ve 16).. İmmunohistokimyasal yöntemle yapılan IgG, IgM ve IgA nega-tif sonuç verdi. Hastaya 7 mg/kg/gün dozunda oral Cyc-A (Sandimmun® solusyon. Sandoz) günde tek doz olacak şekilde başlandı. Tedavinin ikinci haftasında proteinürisi nega-

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

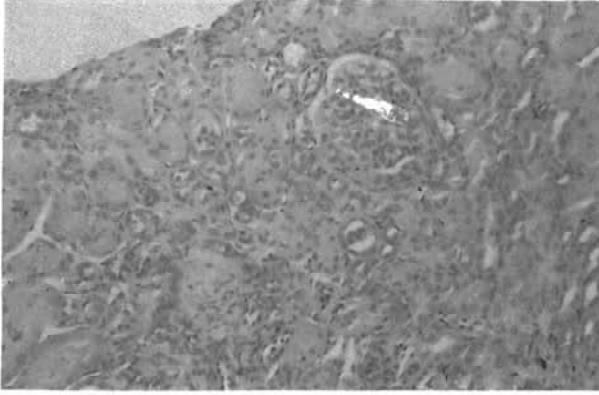
** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



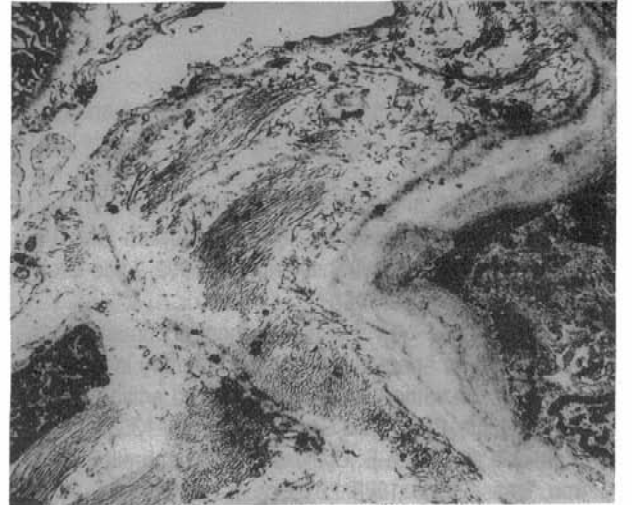
Resim 1: Hastanın tedavi öncesi biyopsisi
a: Böbrek biyopsisinde normal görünümde iki glomerül izlenmektedir. (HEx375)



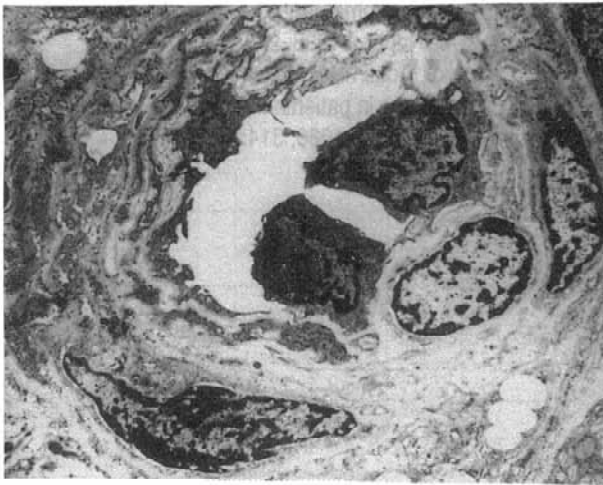
Resim 1: Hastanın tedavi öncesi biyopsisi
b: EM'de interstisyumda normal bir kapiller damar örneği izlenmektedir. (x6000)



Resim 2: Hastanın tedavi sonrası biyopsisi
a: Böbrek biyopsisinde bir glomerülde tam skleroz, interstisyumda fokal fibrozis, tubuluslarda atrofi görülmektedir. (HEx175)



Resim 2: Hastanın tedavi sonrası biyopsisi
b: EM'de tubulus bazal membran kalınlaşması, interstisyel ödem ve artmış kollajen lifler görülmektedir. (x6000)



Resim 2: Hastanın tedavi sonrası biyopsisi
c: EM'de damar endotelinde proliferasyon, medial kalınlaşma, myoepitelyal hücre hipertrofisi görülmektedir. (x6000)

tif olan hastanın tedavisi 6 aya tamamlanarak keşildi. Başlangıçta BUN: 8 mg/dl, kreatinin 0,8 mg/dl olan hastaya tedavi süresince ilk ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir daha sonra ayda bir kez olmak üzere BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, AKŞ ve ilaç düzeyi monitörize edildi. Cyc-A düzeyi 200 ng/ml üzerine hiç çıkmadı, bakılan değerlerde herhangi bir bozulma saptanmadı. Tedavi bitiminde BUN: 13 mg/dl, kreatinin: 0,8 mg/dl olan hastaya Cyc-A'nın renal morfoloji üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla, ailenin izni alınarak ikinci kez biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede ortalama 16-17 glomerul saptanan örnekte bir glomerülde tam skleroz, bazı glomerüllerde hafif mezengial hücre proliferasyonu, interstisyumda yer yer fibrozis, tubuluslarda atrofi, fokal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, damar duvarlarında endotel proliferasyonu ve lümende daralma saptandı (Resim 2a).

İmmunfloresan mikroskopta IgG, IgM, IgA ve C3 negatif bulundu. EM'da glomerül yumağında mezengial matriks ve hücre artımı, foot proseslerde füzyon, tubulus bazal membran kalınlaşması, interstisyumda ödem ve kollajen liflerde artış ile damar endotelinde proliferasyon, medial kalınlaşma ve myoepitelyal hücre hipertrofisi saptandı (Resim 2b, 2c).

TARTIŞMA

Kemik iliğini baskılamaksızın T hücre aktivasyonunu inhibe eden Cyc-A solid organ ve kemik iliği transplantasyonu sonrası immunsupresif tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Son yıllarda Cyc-A'nın, patogenezinde immün mekanizmanın rol oynadığı hastalıklarda da kullanımının arttığı görülmektedir. Bununla birlikte çeşitli olgularda Cyc-A, nefrotoksitesi tanımlanmıştır (2, 8). Cyc-A böbrek fonksiyonlarında ve morfolojisinde bozukluklara yol açmaktadır (9). Böbrek transplantasyonu yapılan ve Cyc-A kullanan hastaların böbrek biyopsilerinde ya da nefrektomi materyallerinde glome-

ruler, vasküler, tubüler ve interstisiyel lezyonlar saptanmıştır. Ancak bu bulguların rejeksiyon, iske mi ya da diğer nefrotoksik ilaçların etkileri mi, yoksa Cyc-A toksisitesi mi olduğunu ayırt etmek oldukça güçtür (10).

Cyc-A tedavisinin böbrekte oluşturduğu morfolojik değişiklikleri araştırmak amacıyla Palestine ve arkadaşlarının (11) 2 yıl süre ile Cyc-A tedavisi alan 17 otoimmün üveitli hastada Cyc-A'nın nefrotoksisini araştırmışlar ve Cyc-A kullanan tüm hastalarda interstisiyel fibrozis ve/veya tubuler atrofi saptamışlardır. Bu hastamızda saptadığımız tubuler atrofi interstisiyel fibrozis ve arteriolopati bize Cyc-A nefrotoksitesini göstermektedir. Özellikle tubulopati ve arteriolopati Cyc-A nefrotoksitesi açısından önem taşımaktadır (8).

Klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir bulgu olmaksızın böbrek morfolojisinde ortaya çıkan bu değişiklikler, Cyc-A kullanımında laboratuvar ve klinik bulgular yanında histopatolojik takibinde önemli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Borel JF: Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clinic Nephrol* 1991; 35: Suppl 1: 23-30.
2. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation in Danovitch GM (ed). *Handbook of Kidney transplantation* 1992. Little Brown and Co 1992: pp 67-103.
3. Kim MS, Grupe WE. The management of primary glomerular disease. Alternatives to steroid therapy in Edelman CM (ed). *Pediatric kidney disease* (2 nd edition). Vol II Boston Little, Brown and Co 1992: pp 1325-1353.
4. Ponticelli C, Rivolta E. Cyclosporine in nephrotic syndrome. *Transpl Proc.* 1988; 20: Supp 4: 253-258.
5. Meyrier A, Naudet P, Brodehl J. Optimal use of sandimmune in nephrotic syndrome Berlin, Heidelberg Springer-Verlag 1992.
6. Hoyer PF, Brodehl J, Ehrich JHH, Offner G. Practical aspects in the use of cyclosporine in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 630-638.
7. Atkinson K, Biggs JC, Hayes J, Ralston M, Dodds AJ, Concannon AJ et al. Cyclosporin-A associated neprotoxicity in the first 100 days after allogeneic bone marrow transplantation: Three distinct syndromes. *British J Hem.* 1983; 54: 59-67.
8. Mihatsch MJ. Selectivity still has its price: Personal experiences with cyclosporine over the last ten years. *Transpl Proc.* 1992; 24: Suppl2: 67-70.
9. Collaborative study group of sandimmune in Nephrotic syndrome. Safety and tolerability of cyclosporin A in idiopathic nephrotic syndrome. *Clinic Nephrol* 1991; 35: Suppl 1: 48-60.
10. Mihatsch MJ, Steiner K, Abeywickrama KH et al. Risk factors for the development of chronic cyclosporine nephrotoxicity *Clinic Nephrol* 1988; 29: 165-175.
11. Palestine AG, Austin HA, Balow JE et al. Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1293-1298.