



Agnieszka Gala-Błądzińska<sup>1</sup>, Magdalena Durlik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie

<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Leukopenia po przeszczepieniu narządów unaczynionych

## Leukopenia after solid organ transplantation

### ABSTRACT

Leukopenia after solid organ transplantation (SOT) occurs at various times after transplantation even in half of recipients. The main causes of leukopenia after SOT include toxic effect of multidrug therapy on bone marrow, systemic infections and cancers. Among the immunosuppressive therapy (IST) leukopenia is mostly called by the following: the cell division and m-TOR inhibitors, lymphocytes depleting antibodies, rituximab. Associating IST with drugs used to treat infections in this group of patients often exacerbate leukopenia. SOT recipients are especially vulnerable to infections that can be both cause and result of cytopenias. The very rare causes of leukopenia in

SOT patients is graft versus host disease or acquired hemophagocytic syndrome. In the differential diagnosis of leukopenia after the SOT we take into consideration the cancers including post-transplantation lymphoproliferative disease. In addition, leukopenia after SOT may be caused by other factors and internist diseases. Among IST patients, leukopenia accompanying agranulocytosis is a life-threatening disease and requires rapid diagnosis and effective causation treatment. The use of granulocyte colony-stimulating factor is safe, effective and sometimes necessary leukopenia treatment after SOT.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 4, 222–229

**Key words:** leukopenia after transplantation, complication after immunosuppressive therapy

►► U biorców przeszczepów nerek leukopenia pojawia się w 10–55,5% przypadków ◀◀

### WSTĘP

Leukopenia oznacza liczbę krwinek białych we krwi (WBC, *white blood cells*) mniejszą niż 3000–4000 komórek/ $\mu$ l. Jest wynikiem limfopenii i/lub neutropenii. Cytopenie to częsty objaw stwierdzany po przeszczepieniu narządów. W literaturze dane dotyczące zapadalności i zachorowalności na leukopenie po przeszczepieniu narządów unaczynionych (SOT, *solid organ transplantation*) należą do rzadkości i głównie dotyczą leukopenii towarzyszącej ciężkim infekcjom. U biorców przeszczepów nerek leukopenia pojawia się w 10–55,5% przypadków, a neutropenię (definiowaną jako spadek liczby neutrofilii  $< 1500/\mu$ l lub  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) obserwuje się u 4,9–37,5% chorych. Agranulocytoza to z kolei zmniejszenie liczby dojrzałych granulo-

cytów obojętnochłonnych (neutrofilów) we krwi obwodowej poniżej  $0,5 \times 10^9/l$  [1], stanowiące zagrożenie dla życia i wymagające szybkiej diagnostyki oraz skutecznej terapii, w szczególności u chorych leczonych immunosupresyjnie.

W niniejszej pracy omówiono patomechanizm, etiologię, epidemiologię, diagnostykę i zasady leczenia leukopenii po SOT.

Towarzysząca leukopenii neutropenia może pojawiać się na skutek 4 podstawowych mechanizmów: zmniejszenia granulocytopenii szpikowej na skutek hipoplazji układu granulocytowego, nieefektywnej granulocytopenii szpikowej, przesunięcia krążących neutrofilii do śródłonka naczyń i tkanek obwodowych, skróconego czasu przeżycia granulocytów. Etiologia leukopenii po SOT jest najczęściej wieloczynnikowa i obejmuje głównie toksyczny wpływ wielolekowej terapii

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska  
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2  
im. Św. Królowej Jadwigi  
w Rzeszowie  
ul. Lwowska 60, 35–301 Rzeszów  
tel.: +48 604 416 170  
e-mail: bladzinscy@wp.pl  
faks: +48 17 866 40 48

na szpik kostny, zakażenia ogólnoustrojowe lub nowotwory [1].

U chorych po SOT można wyróżnić leukopenię o etiologii nieinfekcyjnej oraz towarzyszące infekjom.

## LEUKOPENIE O ETIOLOGII NIEINFEKCYJNEJ

Nieinfekcyjną etiologię leukopenii po SOT najczęściej powodują leki immunosupresyjne (IST, *immunosuppressive therapy*), leki stosowane w leczeniu zakażeń oraz choroby nowotworowe.

## LEUKOPENIE PO LEKACH IMMUNOSUPRESYJNYCH

Leukopenia o różnym nasileniu może być efektem toksycznego działania pojedynczych leków oraz interakcji wielolekowych schematów terapeutycznych. Do IST będących najczęstszą przyczyną neutropenii po przeszczepieniu narządów należą leki hamujące podziały komórkowe, takie jak azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), sól sodowa kwasu mykofenolowego (MPS), inhibitory ssaczego celu rapamycyny (m-TOR-I, *mammalian target of rapamycin inhibitors*), przeciwciała deplecyjne i rytuksymab [2].

Azatiopryna to jeden z pierwszych IST stosowany już od wczesnych lat 60. w transplantologii klinicznej. Obecnie jej znaczenie w leczeniu chorych po SOT jest niewielkie i dotyczy głównie kobiet planujących ciążę lub osób nietolerujących innych leków antyproliferacyjnych. U biorców po SOT aktywność immunosupresyjną wykazuje metabolit AZA: kwas 6-tioinozynowy. Zastępuje on cząsteczki zasad purynowych podczas syntezy kwasów nukleinowych, powodując zahamowanie namnażania komórek szpiku kostnego, co może skutkować cytopenią. Leukopenia po AZA może być również wynikiem hamowania proliferacji promielocytów i zmniejszenia liczby migrujących mononuklearów i granulocytów. U niemal 50% biorców przeszczepu nerki AZA powoduje spadek poziomu WBC, a u 16% tych chorych wywołuje ciężką leukopenię (definiowaną jako spadek liczby krwinek białych < 2500 komórek/ $\mu$ l) [3]. Leukopenia po AZA zależy od dawki leku oraz czasu jego stosowania i może pojawić się zarówno w początkowym, jak i w późniejszym okresie leczenia (choć większość leukopenii po AZA pojawia się w ciągu pierwszych 5 tygodni leczenia), w większości przypadków zależy od dawki zastosowanego leku i jest odwracalna po re-

dukcji dawki lub odstawieniu leczenia. W trakcie leczenia należy pamiętać o interakcji AZA z allopurinolem. Jednoczesna terapia oboma lekami zwiększa mielotoksyczność AZA, stąd powinno się unikać takiego połączenia lekowego [2]. Ponadto istnieje grupa chorych (4–11%) z małą aktywnością enzymu S-metylotransferazy tiopuryny (TPMP), który fizjologicznie metabolizuje 6-merkaptopurynę. Osoby te, mimo stosowania standardowej dawki AZA, są szczególnie predysponowane do toksycznego efektu działania aktywnych metabolitów AZA na szpik kostny i rozwoju zagrażającej życiu agranulocytozy. Dlatego też w praktyce klinicznej, u chorych z ciężką leukopenią po AZA należy rozważyć oznaczenie aktywności TPMP w krwinkach czerwonych lub badanie mutacji genów dla TPMP. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaleca wykonanie pomiaru aktywności enzymatycznej TPMP przed włączeniem leczenia. Ponadto zaleca się również regularne monitorowanie morfologii krwi u osób leczonych AZA [3]. Obecnie według wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2009 zaleca się, aby lekiem pierwszego wyboru z grupy leków antyproliferacyjnych u chorych po SOT, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia, były mykofenolany [2] — u biorców nerek, niezależnie od zastosowanego inhibitora kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*), zmniejszają one ryzyko niepowodzenia zabiegu o 20%, ponadto zmniejszają odsetek epizodów ostrego odrzucania, poprawiają roczne i wieloletnie przeżycie chorych z czynnym przeszczepem nerki [4]. Leukopenię po MMF obserwuje się u 13–35% chorych po SOT. Wpływ MMF na szpik kostny zależy od dawki leku i koreluje ze stężeniem aktywnego metabolitu leku — kwasu mykofenolowego (MPA, *mycophenolic acid*). Mechanizm wywołania leukopenii przez MMF polega na odwracalnym i niekompetytywnym hamowaniu aktywności dehydrogenazy inozynomonofosforanu i wybiórczym hamowaniu proliferacji limfocytów B i T (blokując szlak syntezy *de novo* nukleotydów guanozynowych). Przy zastosowaniu MMF z innymi potencjalnie mielotoksycznymi lekami, takimi jak walgancyklowir (vGCV), zwiększa się ryzyko leukopenii po SOT. Leukopenia indukowana przez MMF jest odwracalna po redukcji lub czasowym odstawieniu MMF. Opisywano jednak przypadki ostrego odrzucania narządu przeszczepionego po przerwie w leczeniu MMF trwającej dłużej niż 6 dni [5].

▶▶ Etiologia leukopenii po SOT jest najczęściej wieloczynnikowa ◀◀

Inhibitory kalcyneuryny także mogą wpływać toksycznie na szpik kostny [6]. Mimo różnic w budowie mechanizm działania zarówno cyklosporyny A (CsA), jak i takrolimu (TAC) jest podobny. Podczas prezentacji antygeny limfocytom T dochodzi do wzrostu stężenia jonów wapnia oraz indukcji syntezy cytoplazmatycznego fragmentu jądrowego czynnika pobudzonych limfocytów (NFATc, *nuclear factor of activated T cells*). Po wnikięciu do komórki CNI łączą się z cytoplazmatycznym białkiem FKBP, powodując blokowanie aktywacji kalcyneuryny, brak defosforylacji cytoplazmatycznego NFAT i hamowanie produkcji cytokin prozapalnych. Mechanizm ten zachodzi w limfocytach, neutrofilach oraz komórkach tucznych [7].

Takrolimus jest silniejszym IST od CsA. Chociaż od dłuższego czasu podejrzewa się związek między zastosowaniem CNI i mielosupresją, a w szczególności leukopenią, to dokładny mechanizm takiego działania nie został jeszcze poznany. Postuluje się między innymi hamujący wpływ CNI na dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku kostnym. Istnieją również przypuszczenia, że CNI powodują powstawanie specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko leukocytom [8]. Częstość neutropenii w pierwszych latach po przeszczepieniu nerki wynosi 28% i znacząco wiąże się z leczeniem skojarzonym MMF z TAC. Takrolimus zwiększa biodostępność MPA poprzez hamowanie jego glukuronidacji. Bardziej nasilone objawy uboczne stosowania MMF w dawce 2 g/dobę, takie jak: leukopenia, anemia czy biegunka, obserwowano u chorych jednocześnie leczonych TAC [1].

Do IST mogących wywołać leukopenię należą również mTOR-I: syrolimus i ewerolimus. Różne źródła podają, że leukopenia pojawia się u 5–39% leczonych mTOR-I [9]. Kovarik i wsp. opisywali leukocytopenię u 11–19% pacjentów leczonych ewerolimusem [10]. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKBP-12, a kompleks FKBP-12–syrolimus hamuje aktywację ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) — kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego [11]. Zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 odpowiada za efekt antyproliferacyjny leku, w tym zdolność do hamowania proliferacji komórek krwiotwórczych. Leukopenia indukowana mTOR-I ma charakter samoograniczający. Jedynie u 7% biorców zachodzi konieczność re-

dukcji dawki leku, a u 4% czasowe wycofanie leku. Po zmniejszeniu dawki leku nasilenie objawów toksycznych spada już po 24 godzinach, chociaż u części pacjentów leukopenia ustępuje całkowicie w okresie do 50 dni od redukcji dawki [10]. Należy pamiętać również o możliwych interakcjach syrolimu z innymi lekami, które mogą wzmacniać jego działanie immunosupresyjne i mielosupresyjne. Syrolimus jest intensywnie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4 w ścianie jelit i w wątrobie. Jest także substratem dla pompy wielolekowej, glikoproteiny P (P-gp), występującej w jelicie cienkim. Dlatego też substancje wpływające na obydwa wymienione białka mogą zmieniać wchłanianie i następującą po nim eliminację syrolimu. Inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna; antagoniści wapnia: nikardypina; leki przeciwgrzybicze: klotrimazol, flukonazol; antybiotyki: troleandomycyna; inne substancje: bromokryptyna, cymetydyna, danazol; inhibitory proteazy) zmniejszają metabolizm syrolimu i zwiększają jego stężenie. Ponadto CsA w znaczącym stopniu zwiększała szybkość i stopień wchłaniania syrolimu. Zaleca się podawanie rapamycyny po upływie 4 godzin od podania cyklosporyny [11].

Obecnie w transplantologii zauważa się tendencję do ograniczania stosowania glikokortykosteroidów (GKS) w schematach IST po SOT. Istnieją algorytmy leczenia, w których eliminuje się lub ogranicza dawkę GKS we wczesnym okresie po przeszczepieniu [4]. U tych chorych oraz u chorych większego ryzyka immunologicznego, a także po przeszczepieniu trzustki z nerką czy wątroby lub serca do leczenia (w indukcji) włącza się przeciwciała. Do tej grupy leków należą między innymi przeciwciała poliklonalne (ATG Fresenius S, Thymoglobulin) i monoklonalne (rytuksymab) powodujące deplecję limfocytów. Leki te mogą powodować leukopenię poprzez wpływ na aktywowane limfocyty. Powodują głęboką limfopenię na drodze lizy zależnej od dopełniacza oraz opsonizacji i sekwestracji limfocytów T w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. U 10–14% chorych leczonych tymi lekami obserwujemy leukopenię [12]. Dawkowanie Thymoglobuliny czy ATG Fresenius S w zapobieganiu procesowi ostrego odrzucania w indukcji prowadzi się między innymi pod kontrolą liczby WBC, a w niektórych ośrodkach transplantacyjnych monitoruje się liczbę komórek CD3+. Jeśli liczba WBC zmniejszy się poniżej  $2,0 \times 10^9/l$  należy zaprzestać podawania Thymoglobuliny lub gdy liczba komórek CD3+ jest mniejsza niż 20 ko-

mórek/ $\mu$ l pomijamy kolejną dawkę leku. Istotne jest, aby u chorych otrzymujących równocześnie przeciwciała deplecyjne oraz MPA, w przypadku spadku liczby WBC redukcję dawkowania trzeba rozpocząć od MPA. Redukcja dawki lub zaprzestanie podawania Thymoglobuliny lub ATG i jednoczesne utrzymanie dawkowania MPA jest niezgodne z ideą indukcji [13].

Innym preparatem biologicznym powodującym deplecję limfocytów jest rytuksymab — chimeryczne przeciwciało skierowane przeciwko cząsteczce CD20 na limfocytach B [4]. Etiologia późnej neutropenii po stosowaniu tego leku nie jest dobrze poznana, chociaż część badaczy sugeruje, że w patomechanizmie biorą udział przeciwciała skierowane przeciwko neutrofilom lub dochodzi do supresji neutrofilii przez limfocyty. Do leukopenii po rytuksymabie może dochodzić również na skutek zaburzenia hemostazy pomiędzy chemokina (SDF-1, *stroma-derived factor-1*), konieczną do wczesnego rozwoju komórek B, a prekursorami komórek B w szpiku kostnym [14]. W Polsce rytuksymab nie jest zarejestrowany do stosowania w transplantologii.

Kojarzenie leków potencjalnie toksycznych dla szpiku kostnego nasila ich działanie toksyczne. Chociaż leki wywołujące deplecję limfocytów powodują potransplantacyjną leukopenię, to po włączeniu leczenia MPA lub vGCV zwykle dochodzi do pogłębienia się leukopenii czy pojawienia się neutropenii [15]. Lynsey i wsp. w retrospektywnej obserwacji 228 biorców nerek w okresie 1. roku po przeszczepieniu obserwowali leukopenię u 19% chorych. Chorzy ci w redukcji remisji otrzymywali Thymoglobulinę, a w leczeniu podtrzymującym MPA lub TAC oraz GKS. Zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) u chorych z leukopenią w najkrótszym czasie powodowało normalizację leukocytozy (29 dni) w porównaniu z prednizonem (71 dni), redukcją dawki MPA (55 dni) czy redukcją dawki vGCV (35 dni) [16].

### **LEUKOPENIE PO LEKACH STOSOWANYCH W PROFILAKTYCE I LECZENIU ZAKAŻEŃ**

Leki stosowane u chorych po SOT w związku z profilaktyką lub leczeniem zakażeń również mogą wywoływać leukopenię. Należą do nich między innymi leki przeciwwirusowe. Toksyczny efekt gancyklowiru (GCV) czy vGCV na szpik kostny zależy od zastosowanej dawki leku. U 50% osób leczonych tymi lekami

stwierdza się powikłania hematologiczne [17]. U ponad 85% chorych z wysokim ryzykiem zakażenia [dawca z potwierdzoną infekcją cytomegalowirusem (CMV) i CMV-ujemny biorca], u których obligatoryjnie stosuje się profilaktykę zakażenia CMV, stwierdzano leukopenię, a 41% tych chorych z powodu znacznej neutropenii wymaga podawania G-CSF. Terapia vGCV u biorców narządów wiąże się z większym ryzykiem pojawienia się leukopenii niż leczenie GCV (8,2% vs. 3,2%). Toksyczny efekt leczenia przeciwwirusowego nasila jednoczesne stosowanie innych leków mielotoksycznych, a w szczególności MMF. Dawkowanie GCV ustala się w zależności od współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Przeszacowanie dawki może skutkować pojawieniem się leukopenii. Należy również brać pod uwagę wzrost ekspozycji na GCV, a tym samym zwiększoną toksyczność GCV u chorych z niższym wskaźnikiem masy ciała [18].

Narastającym problemem w transplantologii są zakażenia wywołane wielolekoopornymi szczepami bakterii. Antybiotykoterapia również może spowodować obniżenie WBC. Popularne antybiotyki beta-laktamowe (w szczególności piperacylina) mogą wywołać supresję szpiku i związane z nią cytopenie. Trimetoprim w połączeniu z sulfametoksazolem, rutynowo stosowany u chorych po Tx w profilaktyce zakażenia *Pneumocystis jirovecii*, jest również częstą przyczyną leukopenii [19]. Opisano liczne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków mogące wywołać leukopenię i granulocytopenię. Najczęściej powikłanie to obserwuje się po zastosowaniu: cefalosporyn, klindamycyny, chloramfenikolu, doksycykliny, gentamycyny, gryzeofulwiny, izoniazydu, metronidazolu, nitrofurantoiny, rifampicyny, streptomycyny, sulfonamidów, wankomycyny [20].

Marskość wątroby związana z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby (HCV, *hepatitis C virus*) jest najczęstszą przyczyną przeszczepienia wątroby na świecie. Nawrót infekcji HCV po przeszczepieniu jest bardzo częsty (95%) i zwykle natychmiastowy [21]. Obecnie standardem terapii przeciwwirusowej jest podawanie pegylowanego interferonu (IFN) w skojarzeniu z rybawiryną. Tolerancja takiego leczenia skojarzonego jest zła i często prowadzi do pojawienia się cytopenii (w tym leukopenii i neutropenii), a w konsekwencji do ciężkich powikłań infekcyjnych. Stąd równoczesne stosowanie między innymi G-CSF znacznie poprawiło skuteczność terapii. Mechanizmy, za

►►Kojarzenie leków potencjalnie toksycznych dla szpiku kostnego nasila ich działanie toksyczne◀◀

►►Leki stosowane u chorych po SOT w związku z profilaktyką lub leczeniem zakażeń również mogą wywoływać leukopenię◀◀

▶▶Bardzo rzadką przyczyną cytopenii po SOT jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi◀◀

pomocą których IFN indukuje neutropenię (ale również małopłytkowość), obejmują bezpośrednią toksyczność leku na szpik kostny oraz reakcje autoimmunologiczne. W niektórych przypadkach, rybawiryna może nasilać neutropenię indukowaną IFN [22].

### INNE NIEINFEKCYJNE PRZYCZYNY LEUKOPENII

Bardzo rzadką przyczyną cytopenii, w tym leukopenii po SOT, jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, *graft versus host disease*). Niestety, jest to powikłanie często śmiertelne (30–75% chorych umiera), spowodowane przez wszczepienie i proliferację limfocytów dawcy przeszczepu allogenicznego do organizmu biocy. Uznany czynnikiem ryzyka dla rozwoju SOT-GVHD jest ilość tkanki limfatycznej przeszczepionego narządu; w związku z tym SOT-GVHD występuje najczęściej po przeszczepieniu jelita cienkiego, wątroby, płuca i rzadziej nerki. Zachorowalność na SOT-GVHD ocenia się po przeszczepieniu wątroby na 0,1–2% [23]. Typowy obraz kliniczny SOT-GVHD to: gorączka, wysypka, wodnista biegunka oraz wieloliniowa cytopenia lub pancytopenia występująca od 2 do 8 tygodni po SOT. Diagnoza jest często opóźniona, ponieważ cytopenie i wysypka, które są pierwszymi objawami SOT-GVHD, przypisuje się infekcjom wirusowym lub uznaje za związane ze stosowanym leczeniem. Leczenie leukopenii związanej z SOT-GVHD jest trudne z uwagi na brak wytycznych. Początkowe leczenie SOT-GVHD w większości opublikowanych danych polegało na stosowaniu dużych dawek GKS. Istnieją pojedyncze opisy przypadków skutecznego leczenia SOT-GVHD po przeszczepieniu wątroby za pomocą infliksymabu czy etanerceptu. Rokowanie w SOT-GVHD znacznie może poprawić wczesna diagnostyka pancytopenii pojawiającej się w ciągu pierwszych miesięcy od przeszczepienia narządu i zapobieganie powikłaniom infekcyjnym związanym z towarzyszącym chorobie uszkodzeniem szpiku. W diagnostyce powinno się brać pod uwagę badanie makrochimizmu komórek jądrzastych we krwi obwodowej pacjenta [24].

Inna przyczyna leukopenii, niemająca tła infekcyjnego, to niedożywienie i związane z nią niedobory kwasu foliowego czy witaminy B12. Leczenie polega na adekwatnej do niedoborów substytucji brakujących tych witamin i odpowiednim bilansowaniu diety.

W diagnostyce różnicowej pojawienia się leukopenii u SOT należy brać pod uwagę

również inne nieinfekcyjne przyczyny, niekoniecznie związane z przeszczepieniem. Należy do nich również farmakoterapia w związku ze schorzeniami współistniejącymi. Oprócz antybiotyków i chemioterapeutyków omówionych poprzednio do substancji, które mogą wywoływać neutropenię, należą między innymi leki [20]:

- stosowane w kardiologii: kaptopril, hydralazyna, metyldopa, pindolol, prokainamid, propranolol, chinidyna;
- diuretyki: acetazolamid, chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd, chlortalidon, spironolakton;
- hipoglikemizujące: chlorpropamid, tolbutamid;
- przeciwhistaminowe: cymetydyna, ranitydyna;
- przeciwzapalne: sole złota, ibuprofen, indometacyna, fenylbutazon;
- przeciwbólowe: paracetamol, aminopiryna, metamizol;
- tyreostatyki: karbimazol, metylotioouracyl, propylotioouracyl;
- przeciwmalaryczne: dapson, hydroksychlorochina;
- psychotropowe: pochodne fenotiazynowe, amitryptylina, amoksapina, chlordiazepoksyd, chloroimipramina, desipramina, diazepam, haloperidol, klomipramina, klozapina, imipramina, meprobramat, miansepryna, tiotiksen;
- inne leki i składniki preparatów medycznych: allopurinol, kolchicina, D-penicylamina, etanol, lewamizol, lewodopa, dekstran, metokroplamid, omeprazol, leflunomid, rytuksymab.

U biorców SOT leukopenia może się rozwinąć także w związku ze schorzeniami internistycznymi, takimi jak choroby autoimmunologiczne, hipersplenizm, białaczki, zespoły mielodysplastyczne, nacieki szpiku kostnego przez nowotwory, cykliczna neutropenia, przebyta radioterapia.

### LEUKOPENIE O ETIOLOGII INFEKCYJNEJ

Leczeni immunosupresyjnie biocy SOT są szczególnie narażeni na infekcje, które mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem indukowanych infekcjami cytopenii. Należą do nich szczególnie oportunistyczne zakażenia wywołane przez wirusy.

Cytopenie obserwuje się głównie po zakażeniach wirusami rodziny *Herpes*: CMV, ludzki wirus opryszczki (HHV-8, *herpes virus 8*), wirus

▶▶Biorcy SOT są narażeni na infekcje, które mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem cytopenii

Epsteina-Barr (EBV), ludzki wirus opryszczki HHV-6. Od 40% do 80% biorców w wieku do 25 lat przeżyło zakażenie HHV najczęściej w okresie dzieciństwa, jest nosicielami formy latentnej i posiada przeciwciała [13].

Według różnych źródeł 20–60% biorców narządów przechodzi objawową infekcję CMV. Zaobserwowano również, że częstość infekcji ma związek z rodzajem przeszczepionego narządu i może dotyczyć na przykład 8% pacjentów po przeszczepieniu nerki i 39% po przeszczepieniu serca oraz płuc, co ma prawdopodobnie związek z ilością tkanki chłonnej zawartej w przeszczepianym narządzie. Profilaktyka i leczenie zakażenia CMV wiążą się często z powikłaniem pod postacią leukopenii. Jednak samo zakażenie CMV może wywołać zaburzenia hematologiczne. U 20% chorych z aktywnym zakażeniem CMV obserwuje się leukopenię [13]. Mielosupresyjne działanie CMV wynika między innymi z oddziaływania wirusa na progenitorowe komórki hematopoetyczne [25].

Wirus Epsteina-Barr to patogen wywołujący mononukleozę zakaźną. Powszechność zakażenia w populacji generalnej (ponad 90%) powoduje, że 20–30% biorców może rozwinąć wtórną postać choroby EBV. Nawrót infekcji u chorych leczonych IST może skutkować organomegalią, gorączką, limfadenopatią, ale również leukopenią. W leczeniu przyczynowym stosuje się redukcję IST, GCV i immunoglobulin [13]. Leki immunosupresyjne po SOT mogą zakłócać równowagę między proliferacją latentnie zakażonych EBV limfocytów i odpowiedzią EBV-specyficznych limfocytów T i powodować wzrost liczby zakażonych limfocytów B. U części biorców może to prowadzić do niekontrolowanej limfoproliferacji i rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*), która również może być przyczyną leukopenii [25]. Ryzyko PTLD zależy od zastosowanej immunosupresji i jest częstsze u biorców serca i płuc (powyżej 10%) oraz rzadsze u chorych po przeszczepieniu nerki (1–2%). W leczeniu stosujemy redukcję leczenia IST i/lub konwersję ICN na mTOR-I oraz leczenie skojarzone (chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia), przeciwciała anty CD-20. Najlepszą metodą zapobiegania PTLD jest profilaktyka poprzez dobór dawcy zgodnego serologicznie z biorcą [26].

Reaktywacja zakażenia *Herpes simplex virus* (HSV) jest po SOT częsta, ale w większości przypadków niema klinicznie [13]. Leukopenia to częsty objaw infekcji HSV, chociaż niedokrwistość i trombocytopenia również mogą

pojawiać się w obrazie choroby obok zmian skórnych i śluzówkowych. Leczeniem przyczynowym jest stosowanie acyklowiru.

Bardzo częstą manifestacją zakażenia HHV-6 u biorców przeszczepów unaczynionych jest leukopenia, chociaż inne linie komórkowe mogą być również uszkodzone w przebiegu tego zakażenia. U 80% chorych po SOT dochodzi do reaktywacji zakażenia HHV-6, a u chorych głównie po przeszczepieniu wątroby infekcja ta może być przyczyną gorączki z leukopenią [13].

*Parvovirus B19* (PV B19) w ogólnej populacji zakaża większość dzieci w wieku szkolnym, powodując objawy grypopodobne i niedokrwistość. Eid i wsp. opisali u 98 chorych po SOT, z których ponad połowa to biorcy przeszczepów nerki, obecność leukopenii u 37,5% zakażonych PV B19. Autorzy pracy w leczeniu stosowali redukcję IST, przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, a przy braku klinicznej poprawy — wysokie dawki immunoglobulin [27].

Leukopenia może również świadczyć o posocznicy w różnych jej etapach, w tym w przebiegu zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*). Pojawienie się leukopenii w SIRS to 1 z 4 kryteriów rozpoznania zespołu i stanowi jednocześnie zły wskaźnik prognostyczny. Przyczyna leukopenii w tym przypadku wiąże się z supresyjnym wpływem cytokin prozapalnych na szpik kostny, a także cytotoksycznym działaniem egzotoksyn drobnoustrojów na neutrofile. Stosuje się leczenie przyczynowe skierowane przeciwko patogenowi wywołującemu posocnicę, a w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym postępuje się według międzynarodowych zaleceń opublikowanych w 2013 roku [28].

Ponadto leukopenię (obok anemii i trombocytopenii) obserwuje się w obrazie nabytego zespołu hemofagocytowego (HPS, *hemophagocytic syndrome*), zwanego również zespołem aktywacji makrofagów. Choroba ta nie jest specyficzna dla biorców przeszczepów i może zostać zainicjowana przez różne sytuacje kliniczne: głównie infekcje wirusowe (EBV), a także choroby autoimmunologiczne (głównie reumatyczne) czy nowotworowe (chłoniaki) lub niektóre leki (cyklofosfamid i kolchicina). Zespół ten jest zagrażającą życiu ogólnoustrojową chorobą zapalną, w której dochodzi do hemofagocytozy przez proliferujące, aktywowane, nienowotworowe makrofagi w szpiku kostnym, wątrobie, węzłach chłonnych i śledzionie w odpowiedzi na burzę cyto-

kinową wywołaną pobudzonymi limfocytami T. Klinicznie zespół rozpoznaje się na podstawie kryteriów klinicznych i laboratoryjnych, do których należą: gorączka, splenomegalia, cytopenie, hipertriglicerydemia, hemofagocytoza w szpiku, węzłach chłonnych lub śledzionie, brak chorób nowotworowych, brak lub słaba aktywność komórek *natural killers*, stężenie ferrytyny wynoszące minimum 500 µg/l, a rozpuszczalnego receptora CD25 minimum 2400 j./ml. W leczeniu stosuje się GKS, CsA i leki biologiczne [29].

## WNIOSKI

Leukopenia, a w szczególności neutropenia, u chorych po SOT jest częstym objawem

i powinna być regularnie kontrolowana i szybko rozpoznawana, ponieważ może zagrażać życiu biorcy [30]. W diagnostyce leukopenii i neutropenii po SOT powinno się wykazać wyraźny związek między objawem i konkretnym czynnikiem sprawczym. W praktyce u biorców przeszczepów rozpoznanie stawia się najczęściej poprzez wykluczenie innych potencjalnych przyczyn leukopenii. Główną przyczyną leukopenii po SOT są efekty uboczne skojarzonego leczenia. W tym aspekcie należy pamiętać, że pierwszym przeciwwskazaniem do stosowania leków jest brak wskazań. Inne równie ważne przyczyny leukopenii u biorców narządów to zakażenia i nowotwory. Metody leczenia leukopenii u biorców narządów zależą od jej nasilenia oraz etiologii.

## STRESZCZENIE

Leukopenia po przeszczepieniu narządów unaczynionych (SOT) pojawia się w różnym czasie po przeszczepie nawet u połowy biorców. Do przyczyn leukopenii po SOT należą głównie toksyczny wpływ wielolekowej terapii na szpik kostny, zakażenia ogólnoustrojowe i nowotwory. Wśród leków immunosupresyjnych (IST) leukopenię najczęściej wywołują: leki hamujące podziały komórkowe, inhibitory m-TOR, przeciwciała deplecyjne i rytuksymab. Kojarzenie schematów immunosupresyjnych z lekami stosowanymi w terapii zakażeń w tej grupie chorych często pogłębia leukopenię. Biorcy po SOT są szczególnie narażeni na infekcje, które mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem cytopenii. Znacznie rzadszą przyczyną leukopenii w tej grupie chorych

jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) czy nabyty zespół hemofagocytowy (HPS). W diagnostyce różnicowej leukopenii po SOT należy brać pod uwagę również choroby nowotworowe, w tym potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną. Ponadto leukopenię po SOT mogą wywołać inne przyczyny i schorzenia spotykane u chorych internistycznych. Leukopenia przebiegająca z agranulocytozą u osób leczonych immunosupresyjnie stanowi zagrożenie życia i wymaga szybkiej diagnostyki oraz skutecznego leczenia przyczynowego. Zastosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) po SOT to bezpieczna, skuteczna i niekiedy konieczna metoda leczenia objawowego.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 4, 222–229**

**Słowa kluczowe: leukopenia po przeszczepieniu, powikłania leczenia immunosupresyjnego**

## Piśmiennictwo

1. Zafrani L., Truffaut L., Kreis H. i wsp. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: A retrospective study. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1816–1825.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1–155.
3. Booth R.A., Ansari M.T., Tricco A.C. i wsp. Assessment of thiopurine methyltransferase activity in patients prescribed azathioprine or other thiopurine-based drugs. *Evidence Reports/Technology Assessments* 2010; 196.
4. Durlik M., Rutkowski B. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych 2014.
5. Brum S., Nolasco F., Sousa J. i wsp. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 752–754.
6. Hong J.C., Kahan B.D. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 2000; 69: 2085–2090.
7. Scott L.J., McKeage K., Keam S.J., Plosker G.L. Tacrolimus: A further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63: 1247–1297.
8. Koenig J.M., Matharoo N., Stegner J.J., Schowengerdt K.O. Tacrolimus: In vitro effects on myelopoiesis, apoptosis, and CD11b expression. *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 1332–1336.
9. Zaza G., Tomei P., Ria P., Granata P., Boschiero L., Lupo A. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients Treated with mTOR Inhibitors. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 1–13.
10. Kovarik M., Kaplan B., Silva H.T. i wsp. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002; 73: 920–925.

11. Syrolimus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2001.
12. Danesi R., Del Tacca M. Hematologic toxicity of immunosuppressive treatment. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 703–704.
13. Weikert B.C., Blumberg E.A. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 76–86.
14. Voog E., Morschhauser F., Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2691–2694.
15. Brum S1, Nolasco F, Sousa J i wsp. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008; 40: 752–754.
16. Lynsey S., Biondi L., Moritz M., Cyprich J. Leukopenia management in thymoglobulin treated renal transplant recipients. Poster presented at: The American Society of Transplant surgeons (ASTS) 14th Annual State of the Art Winter Symposium, Miami, FL. 2014.
17. Danziger-Isakov L., Baillie M.G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 295–304.
18. Walker J.K., Scholz L.M., Scheetz M.H. i wsp. Leukopenia complicates cytomegalovirus prevention after renal transplantation with alemtuzumab induction. *Transplantation* 2007; 83: 874–882.
19. Keisu M., Wiholm B.E., Palmblad J. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J. Intern. Med.* 1990; 228: 353–360.
20. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 657–665.
21. Verna E.C., Brown R.S. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2006; 10: 919.
22. Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Homoncik-Kraml M. i wsp. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon- $\alpha$ . *Gastroenterology* 2002; 123: 141–151.
23. Smith D.G., Agura E., Netto G. i wsp. Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation* 2003; 75: 118–126.
24. Assi M.A., Pulido J.S., Peters S.G., McCannel C.A., Razonable R.R. Graft-vs-host disease in lung and other solid organ transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 1–6.
25. Randolph-Habecker J., Iwata M, Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J. Clin. Virol.* 2002; 1: 51–56.
26. Gross T.G., Savoldo B., Punnett A. Posttransplant lymphoproliferative diseases. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2010; 57: 481–503.
27. Eid A.J., Brown R.A., Patel R., Razonable R.R. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 40–48.
28. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. i wsp. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 580–637.
29. Karras A., Therved E., Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Clin. Transplant* 2004; 77: 238–243.
30. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. Haematological complications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 48–50.