



Marcin Wyzgał, Ewa Ważna-Jabłońska

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leukopenia u pacjenta po transplantacji nerki

Leukopenia in kidney transplant patients

ABSTRACT

Asymptomatic leukopenia and agranulocytosis in renal transplant recipient, five months after kidney transplantation was reported. The most probable cause was combined therapy with valgancyclovir and mycophenolate mofetil.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 4, 236–237

Key words: leukopenia, kidney, agranulocytosis, mycophenolan mofetilu, transplant, neutropenia, antibiotics, valganciclovir

OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 29 lat z schyłkową niewydolnością nerek własnych w przebiegu kłębuszkowego ich zapalenia (bez biopsji), hemodializowany przy użyciu przetoki tętniczo-żylniej od 21.03.2011 roku, w trakcie których obserwowano tendencje do leukopenii [liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) 3,6 G/l], z dodatnim wynikiem anty-HBc, zmianami polipowatymi w zatoce szczękowej. Miał wykonany zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego w dniu 03.05.2013 roku. Maksymalne PRA wynosiło 13%, przed zabiegiem 4%, biorca miał 3 zgodne antygeny z dawcą.

Pacjent otrzymał 4-lekowy schemat immunosupresji z indukcją bazyliksymbem, takrolimus, (docelowe stężenie leku we krwi między 5–10 ng/ml), mykofenolan mofetylu i prednizon. Dawka kortykosteroidów w pierwszych dniach po zabiegu wynosiła 20 mg dziennie, natomiast mykofenolanu mofetylu 2 × 1,0 g dziennie. Ponieważ biorca w dniu transplantacji miał ujemne przeciwciała anty-CMV (*anti-cytomegalovirus*) w klasie IgG, a dawca był CMV IgG dodatni, włączono profilaktykę uniwersalną walgancycloviem, w dawce dostosowanej do czynności nerki. Nerka podjęła funkcję na stole operacyjnym. W kolejnych dobach

obserwowano poprawę czynności przeszczepu i stopniowe obniżanie się wartości stężenia kreatyniny w surowicy. Pacjent został wypisany do domu w 10. dobie po zabiegu, stężenie kreatyniny wynosiło wówczas 2,5 mg/dl, skład morfologiczny krwi był prawidłowy. Ze względu na największe ryzyko choroby CMV u seronegatywnego biorcy, który otrzymał nerkę od seropozytywnego dawcy profilaktykę anty-CMV walgancycloviem planowano stosować przez 200 dni. W piątym miesiącu po transplantacji pacjent został przyjęty do Kliniki z powodu leukopenii (WBC 3,6 G/l) z agranulocytozą (0,0 G/l). Stan ogólny chorego był bardzo dobry, nie zgłaszano żadnych dolegliwości. Parametry stanu zapalnego były w normie, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) wynosiło 1,0 mg/l. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę powiększone migdałki gardłowe. Profilaktycznie otrzymał antybiotykoterapię piperacyliną z tazobaktamem, amikacynę, flukonazol oraz stosowano izolację kontaktową. W trakcie hospitalizacji wykluczono aktywną infekcję wirusem CMV oraz EBV w badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy, badanie moczu było prawidłowe, posiew jałowy. W RTG klatki piersiowej wykluczono obecność zmian zapalnych. W badaniu ultrasonograficznym nie stwierdzono cech limfadenopatii obwodo-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Wyzgał
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Instytut Transplantologii
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa

wej. Pacjent otrzymał czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), oraz czasowo odstawiono mykofenolanu mofetylu oraz walgancyklowir. W trzeciej dobie terapii obserwowano wzrost liczby granulocytów. Łączna dawka czynników stymulujących wynosiła 60 tys. jednostek. W dniu wypisu z Kliniki liczba leukocytów wynosiła 10,8 G/l, neutrofile 3,41 G/l limfocytów 5,83 G/l, PLT 227G/l, stężenie kreatyniny w surowicy 1,6 mg/dl. Nie powrócono do profilaktyki walgancyklowirem. W dalszej obserwacji ambulatoryjnej, po dwóch tygodniach od wypisania ze szpitala, powrócono do leczenia mykofenolanem mofetylu początkowo w dawce 2×250 mg na dobę, a następnie 2×500 mg na dobę. Nie obserwowano leukopenii.

DYSKUSJA

Przedstawiony powyżej przypadek pacjenta z agranulocytozą ma odniesienie do danych w piśmiennictwie. Matsui i wsp. [1] podają, że potransplantacyjna neutropenia występuje od 4,9% do 37,5%. Z kolei Zafrani i Brum [2] stwierdzili, że przeciętny czas wystąpienia neutropenii to 79–150 dni po transplantacji u pacjentów, u których stosowana dawka MMF wynosiła 2000–2500 g. Etiologia neutropenii jest wieloczynnikowa (infekcje wirusowe, infekcje układowe, choroby rozrostowe). Postać indukowana lekami jest najczęściej spotykana. Głównymi lekami podawanymi pacjentom po transplantacji nerek, mogącymi indukować neu-

tropenie, są leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, thymoglobulina, rytuksymab), ponadto antybiotyki (trimetoprim/sulfametoksazol), leki przeciwwirusowe (gancyclovir, walgancyklowir), a także inne leki, jak inhibitory ACE oraz inhibitory pompy protonowej. Mnożość potencjalnie toksycznych leków powoduje, że identyfikacja leku odpowiedzialnego za neutropenie jest zwykle trudna. Lekiem, który najczęściej jest przyczyną neutropenii polekowej jest mykofenolan mofetylu. W przedstawionym przypadku pacjenta przypuszcza się, że za neutropenie odpowiedzialne jest skojarzenie mykofenolanu mofetylu z walgancyklowirem, sprzyjające synergistycznemu działaniu supresyjnemu na szpik. Po wykluczeniu innych przyczyn leukopenii, zwłaszcza infekcyjnych, rozpoznano leukopenię polekową. Dawka dobową MMF wynosiła 2 g/dobę. Potwierdzeniem dla tej tezy jest obserwowana poprawa parametrów laboratoryjnych po odstawieniu obu tych leków. Leukopenia polekowa jest często obserwowana u biorców przeszczepu, natomiast w opisanym przypadku stwierdzano bezobjawową całkowitą agranulocytozę, bez żadnych następstw klinicznych, co jest bardzo rzadko obserwowane.

Podsumowując, leczeniem leukopenii indukowanej lekami jest odstawienie lub redukcja odpowiedzialnych za nią leków, a to w przypadku mykofenolanu mofetylu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania. Alternatywą może być stosowanie stymulatorów wzrostu kolonii granulocytów w połączeniu ze zredukowaniem dawki mykofenolanu mofetylu.

▶▶ Etiologia neutropenii jest wieloczynnikowa (infekcje wirusowe, infekcje układowe, choroby rozrostowe). Postać indukowana lekami jest najczęściej spotykana◀◀

▶▶ Leczeniem leukopenii indukowanej lekami jest odstawienie lub redukcja odpowiedzialnych za nią leków◀◀

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek bezobjawowej leukopenii i agranulocytozy u pacjenta w piątym miesiącu po transplantacji nerki. Leukopenia najprawdopodobniej spowodowana była skojarzonym leczeniem walgancyklowirem i mykofenolanem mofetylu.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 4, 236–237

Słowa kluczowe: leukopenia, nerka, agranulocytoza, neutropenia, mykofenolan mofetylu, przeszczepienie, antybiotyk, walgancyklowir

1. Mycophenolate mofetil-induced agranulocytosis in a renal transplant recipient, 21 April 2010/Accepted: 29 June 2010/Published online: 7 August 2010. Japanese Society of Nephrology 2010.

2. Zafrani L., Truffaut L., Kreis H. i wsp. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am. J. Transpl.* 2009; 9: 1816–1825.