

Böbrek Nakli Sonrası Valgansiklovir Profilaksisi Altında Gelişen Varisella Zoster Enfeksiyonu

Varicella Zoster Infection Under Valganciclovir Prophylaxis After Renal Transplantation

ÖZ

Böbrek nakilli hastalara uygulanan yoğun immünsüpresif tedavi bir çok enfeksiyon hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar arasında yer alan varisella virüs enfeksiyonu (VZV) primer veya reaktivasyona ikincil olarak yaygın deri tutulumu veya spesifik doku ya da organ tutulumu ile seyredebilmektedir. Yaygın VZV enfeksiyonuna bağlı mortalite %30'a varabilmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) profilaksisi amacıyla kullanılabilen ve geniş spektrumlu antiherpetik bir ajan olan valasiklovir ve valgansiklovir CMV'ye ek olarak herpes simpleks virüs (HSV), VZV gibi diğer herpesvirüs enfeksiyonlarına karşı da koruyucu olduğu düşünülmektedir. Burada, çocukluk çağında VZV enfeksiyonu geçirmemiş olan ve böbrek naklinden 5½ ay sonra, valgansiklovir profilaksisi altında gelişen ve yaygın deri, karaciğer ve sol göz tutulumu gösteren VZV enfeksiyonlu hasta ve yönetimi sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Renal transplantasyon, Valgansiklovir, Valasiklovir, Varisella

ABSTRACT

Intensive immunosuppressive therapy in renal transplant patients increases the risk for infectious diseases. Varicella zoster virus (VZV) infection is one of these infectious diseases and can occur either primarily or with reactivation of latent disease with disseminated skin lesions or visceral involvement. Mortality rate due to disseminated VZV infection is as high as 30%. Valacyclovir and valganciclovir, which are wide spectrum antiherpetic agents used for cytomegalovirus (CMV) prophylaxis, act against not only CMV but also herpes simplex virus (HSV) and VZV. We describe a patient who did not have a VZV infection history in childhood and suffered from disseminated VZV infection with skin, liver and left eye involvement 5½ months after renal transplantation under valgancyclovir prophylaxis for CMV, and discuss the management of primary VZV infection.

KEY WORDS: Renal transplantation, Valgancyclovir, Valacyclovir, Varicella

GİRİŞ

Böbrek nakilli hastalarda, gerek klasik gerekse fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyon riski artmıştır. Bu özel hasta grubunda enfeksiyonlar, kardiyovasküler nedenlerden sonra 2. sıklıkta izlenen ölüm nedenidir. Böbrek nakli sonrasında özellikle 1-6. aylar arasında yoğun immünsüpresyonun katkısıyla sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), epstein-barr virüs (EBV), hepatit B ve C gibi viral enfeksiyonlar primer olarak

veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişebilmektedir (1).

Böbrek nakli olan hastalarda primer veya reaktivasyona ikincil gelişen VZV enfeksiyonu yaygın deri tutulumu veya spesifik doku ya da organ tutulumu ile seyredebilmektedir. Bu hasta grubunda yaygın VZV enfeksiyonuna bağlı mortalite oranı %30'a ulaşabilmektedir (2). CMV enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla uygulanabilen bazı profilaktik yaklaşımların VZV'ye karşı da koruyucu olabileceği bilinmektedir (3).

Simge BARDAK¹
Kenan TURGUTALP¹
Mahmut Bakır KOYUNCU¹
Gülden ERSÖZ²
Ahmet KIYKIM¹

- 1 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
- 2 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye



Geliş Tarihi : 23.04.2014

Kabul Tarihi : 10.06.2014

Yazışma Adresi:

Simge BARDAK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Mersin Türkiye
Tel : +90 324 241 00 00

E-posta : bardaksimge@gmail.com

Burada, çocukluk çağında VZV enfeksiyonu geçirmemiş olan ve böbrek nakli sonrasında 5½. ayda saptanan, yaygın deri, oral mukoza, karaciğer ve sol göz tutulumu gösteren VZV enfeksiyonlu hasta ve yönetimi sunulmuştur.

OLGU

54 yaşında kadın hasta, 1 haftadır ağız içindeki yaralar ve 3 gündür olan ateş şikayetiyle acil servise başvurdu. Sekonder amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği olan hastaya 5½ ay önce bir dış merkezde canlı vericiden böbrek nakli yapılmış. Nakil sonrası dönemde serum kreatinin değeri 1,9 mg/dl ile taburcu edilmiş. O dönemde biyopsi yapılmamış. Rejeksiyon konusunda hastanın bilgisi yoktu. Kliniğimize acil şartlarda başvuru yaptığından post-op izleme ait objektif veri elde edilemedi. Vücut ağırlığı 58 kg olan ve prednizolon 2x5 mg + mikofenolat mofetil 2x1000 mg + takrolimus sabah 2 mg akşam 1 mg alan hasta CMV profilaksisi için valgansiklovir 450 mg/gün kullanmaktaydı. Ateş şikayetinin başlangıcından 2 gün sonra ayak sırtından başlayan, karın, sırt ve yüz bölgesine yayılan kaşıntılı döküntüler gelişmiş. Hastanın fizik muayenesinde; sağ gözünde, üst damak mukozasında ve vücutta yaygın ve farklı yaşlarda kaşıntılı, veziküler ve vezikülopüstüller lezyonlar görüldü (Şekil 1-3). Hastada; anemi, lenfopeni ($890/\text{mm}^3$), karaciğer enzim yüksekliği (transaminazlar 3 kat, alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz 10 kat artmış), serum kreatinin yüksekliği (2.57 mg/dL) saptandı. Serum takrolimus düzeyi 11 ng/ml idi. Anti-varisella immünglobulin M ve immünglobulin G (-) idi. Hepatit B, hepatit C, Epstein-Barr virüs serolojik testleri, CMV PCR, CMV-IgM, kan ve idrar örneklerinde BK-virüs testleri negatif sonuçlandı. Rejeksiyon düşünülmeydi. Dermatoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları klinik konsültasyonları ile hastanın döküntüleri varisella zoster enfeksiyonu lehine olarak değerlendirildi. Valgansiklovir kesildi. Asiklovir 3x250 mg intravenöz (iv) olarak başlandı. Tedavinin 10. gününde de cilt bulgularında ve göz yakınmalarında tama yakın düzelme izlendi. Serum kreatinin değeri 1,4 md/dL'ye gerileyen, karaciğer enzimleri düzelen hasta taburcu edildi. İlk 6 ayını tamamladığı gözönünde bulundurularak antiviral profilaksiye devam edilmedi.

TARTIŞMA

Böbrek nakilli hastalara uygulanan yoğun immünsüpresif tedavinin bir çok enfeksiyon hastalığı riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. (4) VZV enfeksiyonu nakil sonrası genellikle ilk 5 yılda görülmektedir. Primer enfeksiyonu deri lezyonu ile direkt temasla veya damlacık yolu ile bulaşmakta, primer enfeksiyon sonrası ise VZV dorsal gangliyonlarda latent olarak kalabilmekte ve yıllar sonra reaktifte olabilmektedir (2). Toplumda VZV ile karşılaşma oranı, erişkin çağda %95'e çıkmaktadır (5). Organ nakilli hastalarda primer VZV enfeksiyonu nadirken, herpes zoster bu hasta grubunda daha sıklıkla izlenmektedir. İmmün sistemi baskılanmış olan bu hastalarda VZV reaktivasyon riski normal popülasyona göre artmıştır (6).



Şekil 1: Ayak sırtından başlayan lezyonlar.



Şekil 2: Karına yayılan lezyonlar.



Şekil 3: Yüze yayılan lezyonlar.

Primer varisella, tipik olarak; ateş, konstitüsyonel semptomlar, yüzü ve gövdeyi kapsayan yaygın, kaşıntılı veziküler döküntü ile karşımıza gelir (7). Papül, vezikül ve kabuklanmış lezyonlar aynı anda bulunabilir. Mukozal tutulum da eşlik edebilir (8). VZV enfeksiyonu iç organ tutulumuna (hepatit, pankreatit, pnömoni, ensefalit), ciddi deri hastalığına ve dissemine intravasküler koagülasyona yol açabilmesi nedeniyle hayatı tehdit edebilir (9). Hastamızın VZV enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu. Böbrek nakli sonrası 6. ayda deri, göz, karaciğer tutulumu ile seyreden VZV enfeksiyonu ile başvurmuştu. VZV tanısı için kullanılabilecek serolojik testler immün sistemi baskılanmış hastalarda ve enfeksiyonun erken döneminde yanlış negatif, kan transfüzyonu sonrasında ise yanlış pozitif sonuç verebildiğinden güvenilir değildir. Bu nedenle, nakil hastalarında VZV enfeksiyon tanısında önerilmez (8). Nitekim bizim hastamızın da kliniği VZV enfeksiyonu ile son derece uyumluken serolojik testleri negatifti.

Primer varisella ve dissemine zoster tedavisinde iv asiklovir kullanılmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış bu hastalarda asiklovir dozu 10 mg/kg 8 saatte bir olarak önerilmektedir (8). Tedavinin zamanında başlanması komplikasyon riskini engelleyebilir. Posttransplant yüksek dozda kullanılan mikofenolat mofetilin VZV enfeksiyonu riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle yüksek doz asiklovir tedavisi ile birlikte immünsüpresif ilaçların dozunun düşürülmesi VZV enfeksiyonu tedavisinin köşe taşı oluşturmaktadır (10). Hastamız ise asiklovir tedavisine dramatik olarak cevap vermiş, kullandığı immünsüpresif dozların azaltılmasına da gerek kalmamıştı.

Varisella zoster posttransplant ölümcül komplikasyonlara neden olabildiği için, nakil öncesinde seronegatif hastalara, etkinliği sınırlı olsa da aşılama yapılması önerilebilir (9,10). VZV'ye maruziyet sonrasında ise pasif immünprofilaksi ve/veya antiviral tedavi verilebilir (8). Aslında nakil sonrası erken dönemde CMV için verilen profilaktik rejimler VZV'ye karşı da koruyuculuk sağlayabilir. Valasiklovir, asiklovirin ön ilaç formudur. Valasiklovir geniş spektrumlu antiherpetik bir ajan olması nedeniyle profilaktik olarak verildiğinde CMV'ye ek olarak HSV, VZV gibi diğer herpesvirüs enfeksiyonlarına karşı da koruyucudur. (3) Valasiklovir alan hastaların takibinde VZV gözlenmediği rapor edilmiştir. Dolayısıyla VZV için yüksek riskli transplant alıcılarında CMV profilaksisi amacıyla valasiklovir kullanılması maliyet etkin bir uygulamadır (11). Profilaksi amacıyla kullanılacak valasiklovir dozu 2x500 mg peroral olarak önerilmektedir (8). Ayrıca, CMV profilaksisi etkinliği açısından değerlendirildiğinde nakil sonrası ilk 6 ayda, valgansiklovir ve valasiklovir arasında herhangi bir fark bulunmadığını rapor edilmiştir (12). Bizim olgumuz da CMV profilaksisi için valgansiklovir kullanımı altında VZV enfeksiyonu geçirmişti. Bu bilgiler ışığında VZV için yüksek riskli transplant alıcılarında CMV profilaksisi amacıyla VZV'ye karşı koruyuculuğu da göz önünde bulundurulduğunda valasiklovir kullanımı ön plana çıkabilir.

SONUÇ

Böbrek nakli planlanan olgularda klasik viral enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Su çiçeği enfeksiyonu geçirmemiş alıcı adaylarının serolojik testleri yapılmalı ve donörleri de bu açıdan değerlendirilmelidir. Yüksek riskli hastalara hem CMV hem de varisellaya karşı koruyuculuğu valgansiklovirden daha iyi olan valasiklovir profilaksisi önerilebilir. Ayrıca, böbrek nakilli su çiçeği olguları iv asiklovir ile başarılı şekilde tedavi edilebilirler.

KAYNAKLAR

1. Floege J, Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010;1177-1188
2. Rommelaere M, Maréchal C, Yombi JC, Goffin E, Kanaan N: Disseminated varicella zoster virus infection in adult renal transplant recipients: Outcome and risk factors. Transplant Proc 2012;44:2814-2817
3. Fiddian P, Sabin CA, Griffiths PD: Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. J Infect Dis 2002;186: 110-115
4. Fishman JA: Infection in renal transplant recipients. Semin Nephrol 2007;27:445-461
5. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK: Herpes zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. Am J Transplant 2004;4:108-115
6. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. Am J Transplant 2007;7:741-747
7. Heininger U, Seward JF: Varicella. Lancet 2006;368:1365-1376
8. Pergama SA, Limayeb AP; AST Infectious Diseases Community of Practice: Varicella Zoster Virus (VZV) in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:108-115
9. Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U: Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: Four cases and a review of the literature. Transplantation 2002;73:608-611
10. Mustapic Z, Basic-Jukic N, Kes P, Lovcic V, Bubic-Filipi Lj, Mokos I, Kastelan Z, Zekan S: Varicella Zoster Infection in renal transplant recipients: Prevalence, complications and outcome. Kidney Blood Press Res 2011;34:382-386
11. Squifflet JP, Legendre C: The economic value of valacyclovir prophylaxis in transplantation. J Infect Dis 2002;186:116-122
12. Leone F, Akl A, Giral M, Dantal J, Blanche G, Souillou JP, Cantarovich D: Six months anti-viral prophylaxis significantly decreased cytomegalovirus disease compared with no anti-viral prophylaxis following renal transplantation. Transpl Int 2010;23:897-906