

Sıfırncı Saat Greft Biyopsisinde Mezangiyal IgA Birikimi: İki Olgu

Mesangial IgA Deposition in Zero-Hour Graft Biopsy: Two Cases

ÖZ

Sıfırncı saat greft biyopsileri böbrek nakli sırasında damar anastomozlarının bitirilmesinin ardından kanlanmayı takiben yapılan açık böbrek biyopsileridir. Yazıda sıfırncı saat greft biyopsilerinde mezangiyal immünglobulin A (IgA) birikiminin saptandığı iki böbrek nakli olgusu sunulmuştur.

İlk olgumuz 47 yaşında ve kadın idi. Polikistik böbrek hastalığına ikincil son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanıyordu. 21.05.2014 tarihinde hastanemizde kadavra vericiden böbrek nakli yapıldı. İkinci olgumuz 50 yaşında ve kadın idi. Polikistik böbrek hastalığına ikincil SDBY nedeniyle 14.01.2015 tarihinde hastanemizde canlı vericiden preemtif böbrek nakli yapıldı.

Her iki olguda da böbrek nakli sırasında sıfırncı saat greft biyopsisi yapıldı. Her iki biyopside de mezangiyal matrikste genişleme ve mezangiyal IgA birikimi saptandı. İlk olgumuzda nakil sonrası altıncı ayda proteinüri nedeniyle yeniden greft biyopsisi yapıldı. Mezangiyal matrikste hafif genişleme saptanırken, mezangiyal IgA birikiminin kaybolduğu görüldü.

Sıfırncı saat greft biyopsileri böbrek nakli sonrası hastaların takip sürecince oldukça önemlidir. Nakil sonrası izlemde yapılan greft biyopsilerinde saptanan patolojik bulguların yeni mi ortaya çıktığı yoksa vericiden mi kaynaklandığının anlaşılabilmesine olanak sağlar.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: IgA nefropatisi, Böbrek nakli, Sıfırncı saat greft biyopsisi

ABSTRACT

Zero-hour graft biopsies are done following post-revascularisation after the vessel anastomosis during the kidney transplantation. We report here two cases of kidney recipients in whom mesangial immunoglobulin A (IgA) deposition was observed in zero-hour graft biopsies.

The first case was a 47-year-old woman who underwent hemodialysis treatment due to the end stage renal failure (ESRF) secondary to polycystic kidney disease. She had kidney transplantation from a cadaveric donor on May 21, 2014 at our hospital. The second case was a 50-year-old woman. She also had ESRF secondary to polycystic kidney disease. She had preemptive kidney transplantation from a living donor on January 14, 2015 at our hospital.

Zero-hour graft biopsies were done during the kidney transplantation in both of the cases. Mesangial matrix expansion and mesangial IgA deposition were observed. The second biopsy was done sixth months later due to proteinuria in our first case. A mild degree of mesangial matrix expansion was observed but mesangial IgA deposition had disappeared.

Zero-hour graft biopsies are very important in the follow-up period of patients after kidney transplantation. They also allow us to understand whether the pathological findings that are observed in subsequent graft biopsies are of new onset or transmitted from the donor.

KEY WORDS: IgA nephropathy, Kidney transplantation, Zero-hour graft biopsy

Serkan YILDIZ¹
Evrin BOZKAYA¹
Mehtat ÜNLÜ²
Zekai Serhan DERİCİ³
Aykut SİFİL¹
Caner ÇAVDAR¹
Ali ÇELİK¹
Sülen SARIOĞLU²
Taner ÇAMSARI¹

- 1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

21-25 Ekim 2015 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen olan 32. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.



Geliş Tarihi : 25.01.2016
Kabul Tarihi : 08.05.2016

Yazışma Adresi:
Serkan YILDIZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel : +90 505 525 16 84
E-posta : serkan.yildiz@ymail.com

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); kronik seyirli böbrek hastalıklarında, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek işlevlerinin giderek bozulması ile ortaya çıkan, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) kalıcı olarak azalması ile kendini gösteren bir tablodur (1). Böbrek nakli günümüzde SDBY hastalarının tedavisinde; yaşam süresini ve kalitesi üzerine olumlu etkileri olan, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditeyi azaltan ve uzun vadede daha düşük maliyeti olan başlıca tedavi seçeneğidir (2). Böbrek nakli canlı veya kadavra vericiden yapılabilir.

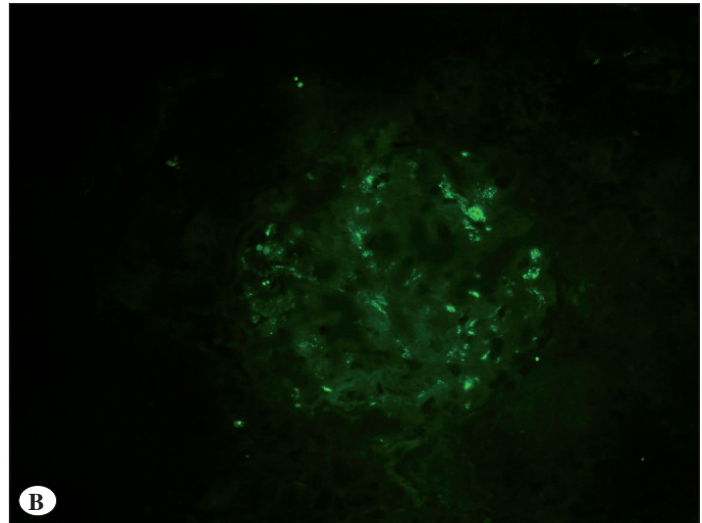
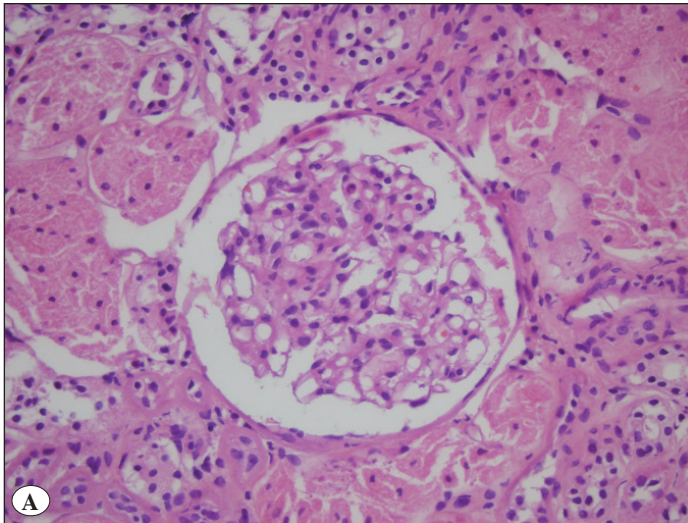
Böbrek nakli sürecinde, böbrek vericilerinde bulunan hastalıklar rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinde bazen gözden kaçabilmektedir. Bu durum özellikle öyküsüne ulaşamayan kadavra vericilerde daha sık görülmektedir. Sıfırncı saat greft biyopsileri bu konuda nakil sonrasında hastayı izleyen hekimlere yardımcı olur. Bu biyopsiler nakil sırasında damar anastomozlarının bitirilmesinin ardından kanlanmayı takiben alınan açık böbrek biyopsileridir (3).

Sıfırncı saat greft biyopsileri; sağlıklı böbrek vericilerindeki subklinik böbrek lezyonları ve vericiden greft yoluyla alıcıya geçen patolojik değişiklikler hakkında önemli bilgiler verir (4). Böbrek nakli sonrasındaki süreçte yapılan greft biyopsilerindeki morfolojik bulgular ile sıfırncı saat böbrek biyopsisindeki morfolojik bulguların karşılaştırılması hastalardaki tedavi yönetiminde son derece önemlidir (5). Bu yazıda sıfırncı saat greft biyopsilerinde mezangiyal immünglobulin A (IgA) birikiminin saptandığı iki böbrek nakli olgusu sunulmuştur.

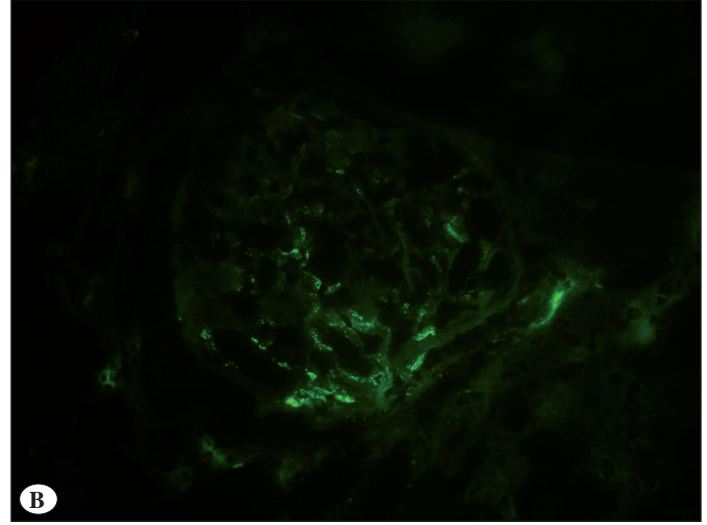
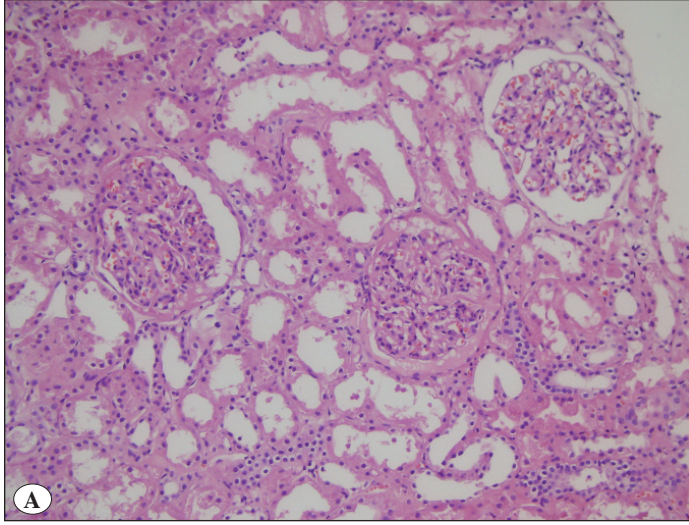
Olgu 1: 47 yaşında kadın hasta polikistik böbrek hastalığına ikincil kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle nefroloji polikliniğinde takip ediliyordu. SDBY nedeniyle Temmuz 2013 tarihinde hemodiyaliz (HD) tedavisine başlanmıştı. 21.05.2014

tarihinde hastanemizde kadavra vericiden böbrek nakli yapıldı. Böbrek vericisi 44 yaşında ve erkek idi. Kafa içi kanamaya bağlı beyin ölümü gerçekleşmişti. Beyin ölümü tanısı öncesi yapılan laboratuvar tetkiklerinde böbrek hastalığına ait bulgular saptanmamıştı. Nakil sırasında sıfırncı saat greft biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; ışık mikroskopisinde mezangiyal matrikste genişleme, immünfloresan (IF) incelemede mezangiyal IgA birikimi saptandı (Şekil 1A,B). Nakil sonrasında indüksiyon tedavisi olarak damardan metilprednizolon ve tavşan kaynaklı anti-human timosit globülin (ATG) verildi. Nakil sonrası idrar çıkışı olağan seyretti, HD gereksinimi olmadı, serum kreatinin düzeyi kademeli olarak 1 mg/dL'ye düştü. Hastada komplikasyon gelişmedi. İdame immünosüpresif tedavisi prednizolon, mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimus olarak düzenlendi ve taburcu edildi. Hastanın poliklinik izlemi sırasında serum kreatinin düzeyinde artış saptanmadı, kan basıncı yüksekliği nedeniyle antihipertansif tedavi olarak ramipril başlandı. Nakil sonrası altıncı ayda 4.5 gr/gün proteinürisi olması nedeniyle yeniden greft biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; ışık mikroskopisinde mezangiyal matrikste hafif genişleme gözlenirken IF incelemede mezangiyal IgA birikimi saptanmadı. Ramipril tedavisi sonrası proteinürisi 500 mg/gün'ün altına geriledi. Nakil sonrası 18. ayda böbrek işlevlerinde bozulma saptanmayan hastanın poliklinik izlemine devam edilmektedir.

Olgu 2: 50 yaşında kadın hasta polikistik böbrek hastalığına ikincil KBY nedeniyle nefroloji polikliniğinde takip ediliyordu. SDBY nedeniyle 14.01.2015 tarihinde hastanemizde canlı vericiden (eşinden) preemptif böbrek nakli yapıldı. Böbrek vericisi 55 yaşında ve erkek idi. Donör nefrektomi öncesi yapılan değerlendirmede; serum kreatinin düzeyi 0.75 mg/dL idi, hematüri ve proteinürisi yoktu. Üriner sistem ultrasonografi görüntülemesinde her iki böbrek olağandı. Nakil sırasında sıfırncı saat greft biyopsisi yapıldı. Histopatolojik



Şekil 1: A) Işık mikroskopisinde mezangiyal matrikste genişleme (HEx40), B) İmmünfloresan incelemede mezangiyal IgA birikimi (x40).



Şekil 2: A) Işık mikroskopisinde mezangiyal matrikste genişleme (HEx20), B) İmmünfloresan incelemede mezangiyal IgA birikimi (x20).

değerlendirmede; ışık mikroskopisinde mezangiyal matrikste genişleme, IF incelemede mezangiyal IgA birikimi saptandı (Şekil 2A,B). Nakil sonrasında indüksiyon tedavisi olarak damardan metilprednizolon ve ATG verildi. Nakil sonrası idrar çıkışı olağan seyretti, HD gereksinimi olmadı, serum kreatinin düzeyi kademeli olarak 0.8 mg/dL'ye düştü. Hastada komplikasyon gelişmedi. İdame immünosüpresif tedavisi prednizolon, MMF ve takrolimus olarak düzenlendi ve taburcu edildi. Hastanın poliklinik izlemi sırasında serum kreatinin düzeyinde artış saptanmadı, kan basıncı yüksekliği ve taşiaritmi nedeniyle antihipertansif tedavi olarak metoprolol başlandı. Nakil sonrası poliklinik izleminde 500 mg/gün'ün üzerinde proteinürisi olmaması nedeniyle yeniden böbrek biyopsisi yapılmadı. Nakil sonrası birinci yılda böbrek işlevlerinde bozulma saptanmayan hastanın poliklinik izlemine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Böbrek nakli hastalarının izlemi sırasında yapılan greft biyopsilerinde görülen intimal fibrozis, glomerüler lezyonlar, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi patolojik bulgular daha önceden de bulunabileceği gibi nakil sonrası dönemde yeni ortaya çıkmış olabilir (6).

Sıfırncı saat greft biyopsileri böbrek nakli sonrası hastaların takip sürecince oldukça önemlidir. Nakil sonrası izlemde yapılan greft biyopsilerinde saptanan bu bulguların yeni mi ortaya çıktığı yoksa vericiden mi kaynaklandığının anlaşılabilmesine olanak sağlar.

Böbrek vericisiyle aktarılan en sık lezyon arteriyo(lo) sklerozdur (7). İntrarenal arteriollerde hyalen birikimle karakterizedir, genellikle hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) sonucunda gelişir (8). Bu bulguların böbrek vericisiyle geldiğinin belirlenmesi sıfırncı saat greft biyopsisi ile mümkün olabilir.

Böbrek vericisiyle nakledilen böbrek tümörleri de bildirilmiştir (9). Bazı hastalarda bu tümörler böbrek nakli sonrası yaygın metastatik yayılım gösterebilirler. Bazı enfeksiyonlar da (viral hepatitler, sitomegalovirüs, insan immün yetmezlik virüsü) böbrek nakli sırasında vericiden alıcıya taşınabilirler (10).

IgA nefropatisi tüm dünyada en yaygın görülen birincil glomerüler hastalıktır (11). Böbrek biyopsisinde; ışık mikroskopisinde mezangiyal proliferatif değişiklikler dışında IF incelemede belirgin olarak mezangiyal IgA ve C3 birikimi ile karakterizedir (12). Birçok hasta asemptomatiktir, mikroskopik hematüri dışında patolojik bulgu gözlenmez. IgA nefropatisinin daha önceki yıllarda olduğu gibi masum ve iyi seyirli bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır. IgA nefropatisi tüm dünyada SDBY etiyolojileri arasında önemli bir yere sahiptir (13).

Böbrek nakli alıcılarında SDBY etiyolojisinin bilinmesi son derece önemlidir. IgA nefropatisi böbrek nakli sonrası izlemde tekrarlayan ya da de novo glomerülonefrit olarak ortaya çıkabilir.

Literatürde, mezangiyal IgA birikiminin saptandığı sıfırncı saat greft biyopsileri bildirilmiştir (14-17). Bu durum her zaman glomerüler inflamatuvar değişiklikler ile ilişkili değildir. Bu biyopsilerde saptanan mezangiyal IgA birikiminde, nakil sonrası izlemde azalma veya tamamen kaybolma gözlemlendiği belirtilmiştir (16,17).

Genel popülasyonda mezangiyal IgA birikimi de araştırılmıştır. Böbrek işlevleri ve idrar analizi normal olan bireylerde yapılan nekropsilerinde % 4 ile % 10 arasında değişen oranlarda mezangiyal IgA birikiminin saptandığı bildirilmiştir (18-20).

Suzuki ve ark.nın yayımlanmış olduğu bir çalışmada; 510 böbrek nakli alıcısına (446 canlı, 64 kadavra) nakil sonrası sıfırncı saat greft biyopsisi yapılmıştır (15). 82 biyopside (72

canlı, 10 kadavra) IF incelemede mezangiyal IgA birikimi saptanmıştır. Mezangiyal IgA birikimi saptanan 82 biyopsinin 16'sında mezangiyal C3 birikimi de saptanmıştır.

Sofue ve ark.nın yayımlamış olduğu bir çalışmada; canlı vericiden böbrek nakli yapılan 68 hastaya sıfırncı saat greft biyopsisi yapılmıştır (17). Tüm böbrek vericilerinin nakil öncesi yapılan değerlendirmede böbrek işlevlerinin ve idrar analizlerinin normal olduğu belirtilmiştir. 20 biyopside IF incelemede mezangiyal IgA birikimi saptanmıştır. Mezangiyal IgA birikimi saptanan 20 biyopsinin 14'ünde mezangiyal C3 birikimi de saptanmıştır. Nakilden bir yıl sonra yapılan protokol biyopsilerinde ise 20 hastanın 14'ünde mezangiyal IgA birikimin kaybolduğu görülmüştür.

Bu yazıda sunulan her iki olgunun sıfırncı saat greft biyopsisinde IF incelemede mezangiyal IgA birikimi saptanmış, mezangiyal C3 birikimi ise gözlenmemiştir. Böbrek nakli öncesi yapılan değerlendirmede; her iki vericinin de böbrek işlevleri olağandır, hematüri ve proteinüri saptanmamıştır. Kadavra vericiden böbrek nakli yapılan ilk olgunun nakil sonrası altıncı ayda başka bir nedenle yapılan greft biyopsisinde ise mezangiyal IgA birikiminin kaybolduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, bazı sıfırncı saat greft biyopsilerinde mezangiyal IgA birikiminin saptanması genel popülasyonda belirli oranlarda saptanan mezangiyal IgA birikiminin bir yansımasıdır. Canlı ya da kadavra olsun, hematürisi ve/veya proteinürisi olmayan, böbrek işlevleri normal olan böbrek vericilerinden yapılan nakillerde sıfırncı saat greft biyopsisinde mezangiyal IgA birikimi saptanabilir. Bu durum böbrek vericisinde IgA nefropatisinin var olduğu ve nakille böbrek alıcısına aktarıldığı anlamına gelmez. Yukarıda da belirtildiği gibi; nakil sonrası izlemde yapılan protokol veya endikasyonlu greft biyopsilerinde mezangiyal IgA birikimin çoğunlukla kaybolduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kiberd B: The chronic kidney disease epidemic: Stepping back and looking forward. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2967-2973
2. Devine PA, Aisling EC: Renal replacement therapy should be tailored to the patient. *Practitioner* 2014;258:19-22
3. Curschellas E, Landmann J, Dürig M, Huser B, Kyo M, Basler V, Thiel G, Mihatsch MJ: Morphologic findings in "zero-hour" biopsies of renal transplants. *Clin Nephrol* 1991;36:215-222
4. Szánya J, Szakály P, Magyarlaki T, Balogh Z, Nagy J, Nagy KK: Predictive morphological findings in "zero-hour" biopsies of renal allografts. *Acta Chir Hung* 1997;36:346-348
5. Sund S, Reisaeter AV, Fauchald P, Bentdal O, Hall KS, Hovig T: Living donor kidney transplants: A biopsy study 1 year after transplantation, compared with baseline changes and correlation to kidney function at 1 and 3 years. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2445-2454
6. Shimizu T, Tanabe K, Miyamoto N, Tokumoto T, Ishida H, Toma H, Yamaguchi Y: Early and late histopathological changes in renal allografts procured by laparoscopic donor nephrectomy. *Clin Transplant* 2006;20 Suppl 15:11-15
7. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsamandas AC, Maroulis I, Savidaki E, Fokaefs E, Papachristou E, Karavias D, Vlachojannis JG: The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation. *Ren Fail* 2010;32:434-439
8. Rennke HG, Klein PS: Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989;13:443-456
9. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G: Donor cancer transmission in kidney transplantation: A systematic review. *Am J Transplant* 2013;13:2645-2652
10. Razonable RR, Eid AJ: Viral infections in transplant recipients. *Minerva Med* 2009;100:479-501
11. Pettersson E: IgA nephropathy: 30 years on. *J Intern Med* 1997;242:349-353
12. Roberts IS: Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445-454
13. Vivante A, Calderon-Margalit R, Skorecki K: Hematuria and risk for end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:325-330
14. Sanfilippo F, Croker BP, Bollinger RR: Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA deposits. *Transplantation* 1982;33:370-376
15. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y: Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286-2294
16. Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA: Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplant* 1982;33:241-246
17. Sofue T, Inui M, Hara T, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, Moriwaki K, Hayashida Y, Ueda N, Kushida Y, Haba R, Nishiyama A, Kakehi Y, Kohno M: Latent IgA deposition from donor kidneys does not affect transplant prognosis, irrespective of mesangial expansion. *Clin Transplant* 2013;27:14-21
18. Sinniah R: Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 1983;36:276-279
19. Varis J, Rantala I, Pasternack A: Immunofluorescence of immunoglobulins and complement in kidneys taken at necropsy. *J Clin Pathol* 1989;42:1211-1214
20. Waldherr R, Rambauek M, Duncker WD, Ritz E: Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:943-946