

Renal Transplant Hastasında Gelişen *Acinetobacter* ve *Cryptococcus neoformans* Sepsisi

Cryptococcosis and *Acinetobacter* Sepsis in Kidney Transplant Recipient: Case Report

Yavuz AYAR,^a
Emel İŞIKTAŞ,^a
Cuma Bülent GÜL,^a
Mahmut YAVUZ,^a
Alparslan ERSOY,^a
Mustafa YURTKURAN^a

^aNefroloji BD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 06.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yavuz AYAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
yavuzayar@hotmail.com

ÖZET Transplant sonrası gelişen enfeksiyonlar alıcılarda önemli mortalite nedenleri arasındadır. Nakil sonrası ilk ayda bakteriyel enfeksiyonlar daha fazla görülürken, birinci aydan sonra viral enfeksiyon oranlarında artış gözlenmektedir. Tekrarlayan antibiyotik, immünsüpresif ve steroid uygulamaları da enfeksiyon gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Bununla beraber nakilden altı ay sonra böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda enfeksiyon riski normal popülasyonla aynıdır. Özellikle transplant sonrası rejeksiyon gelişen ve immünsüpresif ilaç kullananlarda fırsatçı enfeksiyon riski daha fazla görülmektedir. Mantar ve bakteriyel ajanlar arasında *Cryptococcus neoformans* ve *Acinetobacter* spp. bu grupta yer almaktadır. Bu olguda renal transplanttan yıllar sonra, kronik rejeksiyon gelişen hastada meydana gelen *Cryptococcosis* ve *Acinetobacter* enfeksiyonu olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu; *Acinetobacter*; *Cryptococcus neoformans*

ABSTRACT Post-transplant infections are among the major causes of mortality in renal recipients. Bacterial infections were more in the first month after transplantation. Viral infections observed after first month. Repeating used antibiotics, immunosuppressive and steroid therapy prepared the ground for development of infection. However, patients six months after transplantation with normal renal function are the same risk of infection according to normal population. Especially, developing risk of opportunistic infections are more frequent after post-transplant rejection and using immunosuppressive drugs. In this group, fungal and bacterial agents include *Cryptococcus neoformans*, and *Acinetobacter* spp. In this case, years after renal transplantation, chronic rejection presented with *Acinetobacter* and *Cryptococcosis* infection.

Key Words: Kidney transplantation; *Acinetobacter*; *Cryptococcus neoformans*

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2014;9(1):23-6

Renal transplant alıcılarında profilaktik tedaviye rağmen ameliyat ve sonrası dönemde sık görülen bakteriyel, viral ve fırsatçı ajanlar hâlâ önemli hastalık ve ölüm nedenidirler.¹

Nakil sonrası ilk birinci ayda sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar görülür. İlk aydan sonra, bağışıklık sistemini değiştiren sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VSV), Epstein-Barr virüs (EBV), hepatit B ve C virüs (HBV, HCV) gibi virüsler ile enfeksiyonlar

immün sisteminin baskılanmasına göre veya latent kalan enfeksiyonun aktifleşmesine göre gelişir. Tekrarlayan antibiyotik ve steroid uygulamaları sonrası *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp., *Listeria monocytogenes* vb. enfeksiyonlarına sık rastlanır. Nakil sonrası altıncı aydan itibaren, nakil hastalarında enfeksiyon riski normal popülasyonla aynıdır.

Transplant sonrası çok sayıda ret atağı geçiren ve bağışıklık sistemini baskılayan ağır ilaçlara tekrar maruz kalan hastalar kronik virüs enfeksiyonlarına ve fırsatçı organizmalarla süperenfeksiyona büyük oranda adaydır. *P. jiroveci*, *L. monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Acinetobacter* spp., *Cryptococcus neoformans* bu dönem görülen fırsatçı enfeksiyonlardır.^{2,3}

OLGU SUNUMU

Hipertansiyona bağlı kronik böbrek yetmezliği tanısını 59 yaşında olan erkek hastaya, 13 yıl önce (2000 Nisan) canlıdan renal transplantasyon yapılmış. Bir yıl öncesine kadar takipleri dış merkezde düzensiz yapılan hasta, hastanemiz polikliniğine başvurduğunda tetkiklerinde üre 58 mg/dL (N 10-50 mg/dL), kreatinin 1,5 mg/dL (N 0,6-1,9 mg/dL) ve 6,75 g/gün proteinürisi mevcuttu. Hemogramı normaldi. Hastanın siklosporin kan düzeyi 100 ng/mL idi. Hastanın HCV RNA'sı 5 300 000 kopya pozitif idi. Hastanın tüm abdominal ultrasonografisinde karaciğer yüzeyinde düzensizlik ve ekojenitede hafif artış mevcuttu. Fibrozis ve assit bulgusu yoktu. Proteinürisi olan hastaya yapılan böbrek biyopsisinde interstisyel yaygın fibrozis ve tübüler kronik değişiklik gözlemlendi. Kronik allograft nefropatisi tanısı alan hastanın tedavisi günlük 1500 mg mikofenolat mofetil, 75 mg siklosporin, prednizolon 7,5 mg, furosemid 40 mg, karvedilol 50 mg, doksazosin 4 mg, 320 mg valsartandan oluşturuldu. Hasta ardından kontrollerine gelmemiş.

Hasta 18/04/2013 tarihinde halsizlik, yorgunluk şikâyeti ile hastaneye yatırıldı. Fizik muayenede tansiyon arteriyel 140/70 mmHg, nabız 96/dakika ritmikti. Solunum sesleri bazallerde kaba

idi. Üre 119 mg/dL, kreatinin 2,22 mg/dL, Na 124 mg/dL (N 136-145 mg/dL), Ca 7,5 mg/dL (N 8,4-10,2 mg/dL), Mg 1,4 mg/dL (N 1,6-2,7 mg/dL), albümin 2,4 g/dL (N 4-5 g/dL), total protein 3,7 g/dL (N 6,6-8,1 g/dL) idi. Yirmi dört saatlik idrar tetkikinde 7,2 g proteinüri mevcuttu. Renal sintigrafisinde transplante böbreğin radyofarmasötici konsantrasyonu gecikmiş ve azalmış gözlemlendi. Hastaya Na replasmanı yapıldı. Altı gün sonra 38,1 °C ateş yüksekliği ve hemoptizi gelişti. Kan sayımında lökositoz (11900), anemi (Hbg 10,70) mevcuttu. Üre 121 mg/dL, kreatinin 2,24 mg/dL, Na 121 mg/dL idi. Posterior anterior akciğer grafisinde orta ve bazal segmentlerde bilateral infiltrasyon mevcuttu. CRP 2,34 (N 0,50<), prokalsitonin 1,9 (N 0,50<) idi. Galaktomannan (+), CMV DNA ve anti HIV testi negatifti. Hastaya meropenem 1 g/gün, klaritromisin 1 g/gün, linezolid 1200 mg/gün başlandı. Toraks tomografisinde her iki akciğerde solda belirgin olmak üzere santral kesimlerde buzlu cam, konsolidasyon alanları izlenmekteydi. *P. jiroveci* pnömonisi, atipik pnömoni veya alveolar hemoraji ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Tedaviye trimetoprim+sulfamethoksazol 640/3200 mg/gün, kaspafungin 70 mg/gün yükleme ardından 50 mg/gün idame tedavisi eklendi. Mikofenolat mofetil kesildi. Bronkoalveolar lavaj yapılan hastada Gram+kok ve basil görüldü. Asidorezistan basil negatifti. Kan gazı asidoz tablosu baskın olmakla beraber, metabolik asidoz ve respiratuar alkaloz ile uyumluydu. (pH 7,257, pO₂ 94,8, pCO₂ 30,3, HCO₃ 13, sO₂ 92, baz ekstresi-13). Hastada delirium tablosu gelişmesi üzerine çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme iskemik gliotik değişiklik dışında bir bulgu saptanmadı. Deliryum tablosu üremiye ve septik tabloya bağlandı. Hastaya haloperidol 2*10 damla başlandı. Üre 129 mg/dL, kreatinini 3,96 mg/dL'ye yükselen ve hipervolemi bulguları olan hastaya hemodiyaliz tedavisi başlandı. Ateşi devam eden hastanın kan kültürlerinde kolistine duyarlı *Acinetobacter lwoffii/haemolyticus* üremesi oldu. Kolistin 300 mg/gün ve gansiklovir 100 mg/gün tedaviye eklendi. Geçici diyaliz katateri konulan sol alt ekstremitede kızarıklık ve ısı artışı için yapılan

Doppler ultrasonografi selülit ile uyumlu idi. Kateter çekildi. Solunum yetmezliği gelişen hasta (kan gazı pH 7,168, pCO₂ 37,3, pO₂ 45,1, HCO₃ 9) entübe edildi. Yoğun bakım ünitesine alındı. Hastada lökopeni (1920) ve nötropeni (1510, N 2000-6900) gelişti. Hastanın kateter kültüründe de kolistine duyarlı *Acinetobacter* üremesi oldu. Hasta 05/05/2013 tarihinde multiorgan yetmezliği ile kaybedildi. Postmortem kan kültürü sonuçlarının ikisinde de *C. neoformans* üremesi tespit edildi.

TARTIŞMA

Renal transplant sonrası enfeksiyon riski yüksektir.¹⁻³ Özellikle üriner sistem enfeksiyonları bunların arasında sıktır. Bunu intraabdominal, cerrahi yara, intravenöz kateter gibi enfeksiyonlar izlemektedir.^{4,5} Renal transplant hastalarında, fırsatçı enfeksiyon gelişiminde, kullanılan immünsüpresifler ve rejeksiyon gelişmesi, diyabet önemli etkenlerdir.² Özellikle çoklu antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyon gelişimi fazladır. Bunların arasında *Acinetobacter* enfeksiyonları da yer almaktadır.^{6,7}

İnvaziv mantar enfeksiyonu gelişme riski de böbrek nakli yapılan hastalarda yüksektir. Bunlar arasında *Aspergillus*, *Candida* ve *Cryptococcus* vd. enfeksiyonlar yer almaktadır.⁸ *Cryptococcus* enfeksiyonları, *Candida* ve *Aspergillus*'tan sonra %2,8 oranıyla üçüncü sırada gözlemlenmektedir. Bunların arasında *C. neoformans* selülit olguları da bildirilmiştir. Olguların bazılarında sistemik enfeksiyon gelişmeden selülit vakaları saptanmıştır. *Cryptococcus* enfeksiyon tanısı antijeninin göste-

rilmesi veya kapsülünün görülmesi ile konulmaktadır. Tanının erken konması tedavi etkinliğini görme açısından önemlidir. Tedavisinde flukonazol 400 mg/gün uygulanmaktadır. Alternatif tedaviler arasında itrakonazol 200 mg/gün, vorikonazol 200 mg/gün ve posakonazol mg/gün de yer almaktadır. Tedavi süresi altı haftayı bulmakla birlikte, bir yıl içinde rekürrensler de görülmüştür.⁹⁻¹³

Olgumuzda transplanttan 12 yıl sonra rejeksiyon gelişmişti. Ardından kan kültürlerinde çoklu ilaç dirençli, sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter* üremesi olmuştu. Yine geçici femoral diyaliz kateteri sonrası sellülit gelişen hastanın kan kültürlerinde *C. neoformans* üremesi meydana gelmişti. Hastanın renal transplant hastası olması ve immünsüpresif tedavi alması, nefrotik düzeyde proteinüri olması fırsatçı enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmıştır. Nefrotik düzeyde proteinüri; sıvı koleksiyonu, IgG ve kompleman faktör B kaybı, nötrofillerin fagositoz yeteneğinin kaybı ve in vitro T hücre disfonksiyonu enfeksiyon için zemin hazırlar.^{14,15} Hastada *Cryptococcus* kültür üreme sonuçları post-mortem neticelendiğinden etkene yönelik tedavi başlanamamıştır.

Sonuç olarak, renal transplant alıcılarında, transplant sonrası enfeksiyon en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Bunların arasında *C. neoformans* gibi invaziv mantar enfeksiyonları ve *Acinetobacter* gibi dirençli fırsatçı enfeksiyonlar yer almaktadır. Olgumuzda yıllar sonra nadir gözlenen *C. neoformans* sellülit ve buna eşlik eden daha sık görebileceğimiz *Acinetobacter* enfeksiyonunu sunmaya çalıştık.

KAYNAKLAR

- Erol Ç, Aktaş F, Onat H, Arıoğul S, Ok E, İç Hastalıkları, Böbrek Yetmezliğinin Tedavisinde Transplantasyon. 2. Cilt. 1. Baskı. 10. Bölüm. İstanbul: MN Medikal & Nobel Kitabevi; 2008. p.2815.
- Azap A. [Infectious complications of renal transplantation]. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008;1(1):79-85.
- Edgar VL, Berns J, Nissenson AR. Böbrek Nakli. Sindel Ş, çeviri editörü. Current Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. p.474-6.
- Greenberg A, Cheung A, Falk R. Böbrek Transplantasyonu: Tedavi ve Sonlanım. Soylu A, Kavukçu S, çeviri editörleri. Böbrek Hastalıkları. 4. Baskı. 68. Bölüm. İzmir: Güven Kitabevi; 2011. p.550-1.
- Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. Transplant Proc 2013;45(3):944-8.
- Golebiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. Transplant Proc 2011;43(8):2985-90.
- Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. Transplant Proc 2007;39(7):2222-4.

8. Solak Y, Atalay H, Turkmen K, Biyik Z, Genc N, Yeksan M. Community-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* urinary tract infection just after marriage in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2011;13(6):638-40.
9. Badiee P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2011;9(6):355-62.
10. Zorman JV, Zupanc TL, Parac Z, Cucek I. Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report. *Mycoses* 2010;53(6):535-7.
11. Castro-Ferreira I, Carvalho C, Coentrão L, Gaião S, Bustorff M, Santos J, et al. Early-onset of disseminated cryptococcal infection in two renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2011;75(6):542-6.
12. Orsini J, Nowakowski J, Delaney V, Sakoulas G, Wormser GP. Cryptococcal infection presenting as cellulitis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2009;11(1):68-71.
13. Abraham KA, Little MA, Casey R, Smyth E, Walshe JJ. A novel presentation of cryptococcal infection in a renal allograft recipient. *Ir Med J* 2000;93(3):82-4.
14. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(17):1202-11.
15. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996;16(4):319-29.