

# Renal Transplantasyon Sonrası Miyelodisplastik Sendrom

## Myelodysplastic Syndrome After Kidney Transplantation: Case Report

Emel İŞIKTAŞ SAYILAR,<sup>a,b</sup>  
Alparslan ERSOY,<sup>a,b</sup>  
Safiye ORHAN,<sup>a</sup>  
Yavuz AYAR,<sup>a,b</sup>  
Hilmi Erdem GÖZDEN,<sup>a,c</sup>  
Vildan ÖZKOCAMAN<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Nefroloji BD,  
<sup>c</sup>Hematoloji BD,  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 04.09.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Emel İŞIKTAŞ SAYILAR  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Nefroloji BD, Bursa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
emelisksitas@yahoo.com

**ÖZET** İmmünespresif tedaviler böbrek nakli sonrasında de novo kanser gelişimi insidansını artırmıştır. Nakil sonrasında lenfoproliferatif hastalık ve deri kanserleri, nakil hastalarındaki en yaygın malignitelerdir. Miyelodisplastik sendrom (MDS) oldukça nadirdir. MDS; klonal kök hücreden köken alan heterojen bir grup hastalıktır. MDS; izole anemi veya ağır pansitopeni olarak kendini gösterebilir. Nakil hastalarında posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve cilt kanserleri en sık gözlenen malignitelerdir. İzole anemi ile prezente olabileceği gibi, ciddi pansitopeni hatta akut miyeloid lösemiye dönüşüm ile de karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda, sitopeni ile başvuran ve MDS tanısı alan bir böbrek nakli alıcısı sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek transplantasyonu; miyelodisplastik sendromlar

**ABSTRACT** Immunosuppressive therapies increased incidence of de novo cancer after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease and skin cancers are the most common malignancies in transplant patients. Myelodysplastic syndromes (MDS) are quite rare. MDS are a heterogeneous group of clonal stem cell disorders. MDS will be presented with isolated anemia and may present with severe pancytopenia. Post-transplant lymphoproliferative disease and skin cancers are the most common malignancies seen in transplant patients. This may be presented as isolated anemia as well as serious pancytopenia, even transformation to acute myeloid leukemia. Here we present a renal transplant receiving case presented by cytopenia and diagnosed as MSD.

**Key Words:** Kidney transplantation; myelodysplastic syndromes

**Türkiye Klinikleri J Nephrol 2014;9(2):59-61**

**T**ransplant hastalarda, immünespresif tedavi, bozulmuş immün sistem ve virüslerin onkojenik etkileri nedeniyle de novo kanser gelişim riski yüksektir. Nakil sonrası gelişen maligniteler içerisinde lenfoproliferatif hastalık ve cilt kanserleri ilk sırada yer alırken klonal kök hücreden köken miyelodisplastik sendrom (MDS) oldukça nadir görülmektedir. MDS, ileri yaşta ve erkeklerde görülen, akut lösemiye dönüşme riski farklılık gösteren bir hastalıktır. MDS gelişen hastalar genellikle asemptomatiktir ve laboratuvar tetkiklerinde sitopeni dışında bozukluk görülmemektedir.

## OLGU SUNUMU

Başka bir merkezde kronik renal yetmezlik nedeniyle 1995 yılında canlıdan renal transplantasyon yapılmış olan 68 yaşındaki erkek hasta, üç aydır olan

halsizlik ve vücudunda ortaya çıkan çok sayıdaki kanamalı lezyonlar nedeniyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde konjonktivalar soluk, her iki kol ve bacakta fazla sayıda ekimotik alanlar mevcuttu. Organomegali ve lenfadenopati saptanmadı. İmmünsupresif tedavisi siklosporin-A 75 mg/gün, mikofenolat mofetil 1000 mg/gün ve prednizolon 5 mg/gün idi. Nakil olduğu merkezdeki izlemlerinde kreatinin değerleri 2,2-2,6 mg/dL arasında olan ve kronik allogreft nefropatisi tanısı ile takip edilen hastanın tetkiklerinde; üre: 123 mg/dL, kreatinin: 2,5 mg/dL, WBC: 1240 K/ $\mu$ L, nötrofil: 610 K/ $\mu$ L, hemogloblin: 4,71 g/dL, HCT: %14,2, MCV: 98,1 fL, MCH: 32,5 pg, RDW: %16,9, trombosit: 22900 K/ $\mu$ L, INR: 1,2 ve periferik yaymada 17 adet lenfosit, 42 adet parçalı, bir adet monosit ve her alanda iki adet trombosit sayıldı. Eritrositlerde hipokromi, anizositoz, poikilositoz mevcuttu. Elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, B12 vitamin, folik asit ve transferin saturasyonu normal aralıktaydı. Yirmi dört saatlik idrarda protein atılımı 1 g/gün hesaplandı. Transplante böbrek Doppler ultrasonografide ve MAG-3 sintigrafisinde renal fonksiyonlar normaldi. Viral testlerde; herpes simpleks virüs, hepatit B, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü, toksoplazma, enfeksiyöz mononükleoz (EBV), sitomegalovirüs ve parvovirüs negatifti. ANA, anti-dsDNA negatifti. Protein elektroforezinde poliklonal gamapati vardı.

Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi; eritroid seri prekürsörlerinde ve megaloblastoid hücrelerde artış, CD 34 ve CD 117 ekspresyonu gösteren blastoid hücre infiltrasyonu ve dismegakaryopoiezis gösteren normoselüler kemik iliği olarak raporlandı. Blastoid hücre oranı %25 ile 30 arasında bulundu. Karyotip analizi normal ve moleküler sitogenetik belirteçlerinde özellik saptanmadı. Hastaya MDS tanısı konuldu. Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi [International Prognostic Scoring System (IPSS)] göre hastanın genel sağkalm ve lösemiye dönüşüm açısından yüksek riskli grupta olduğuna karar verildi ve destek tedavisi ile takibe alındı. İmmünsupresif tedavisinde mikofenolat mofetil ve siklosporin-A kesildi, prednizolon 10 mg/gün tedavisine sirolimus eklendi.

## TARTIŞMA

Transplant alıcılarında genel popülasyona göre de novo kanser gelişme sıklığı üç-beş kat artmıştır.<sup>1</sup> Kronik immünsupresif tedavi, bozulmuş immün sistem, allogreftten sürekli olarak antijenik stimülasyon ve virüslerin onkojenik etkileri kanser gelişimine neden olmaktadır. EBV, hepatit B, hepatit C, insan herpes virüs-8 ve insan papilloma virüs nakil hastalarında kanser gelişimine neden olmaktadır.<sup>2</sup> İmmünsupresyon dışında yaş, genetik yatkınlık, nakil öncesi kanser hastalığı öyküsü, sigara ve güneşe maruziyet gibi risk faktörleri de kanser sıklığının artmasına neden olmaktadır.<sup>3</sup>

MDS; displazik ve inefektif kan hücresi yapımı ile karakterize heterojen malign hematopoietik kök hücre hastalıklarını içermektedir ve akut lösemiye dönüşme riski değişkendir. MDS, genellikle ileri yaşta ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.<sup>4</sup> MDS patogenezi çok iyi bilinmemektedir. Bu rahatsızlıklar de novo ortaya çıkabildikleri gibi, potansiyel olarak uzun süre mutajenik tedavilere (ör; radyasyon maruziyeti, kemoterapi) maruz kaldıktan sonra da ortaya çıkabilirler. Duesseldorf Üniversitesinde kemik iliği kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, tüm MDS hastalarından 31 (%5,3) hasta çeşitli malignansiler nedeniyle önceden aldıkları sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon nedeniyle sekonder MDS olarak sınıflandırılmıştır. Organik çözücülerle mesleki maruziyet şeklinde tanımlanan 12 hasta da dışlanamamıştır.<sup>5</sup>

MDS ile başvuranlarda belirtiler ve fizik bulgular spesifik değildir. Birçok hasta tanı sırasında asemptomatiktir ve yalnızca rutin kan sayımlarındaki anomalilerin (ör; anemi, nötropeni ve trombositopeni) doktorun dikkatini çekmesiyle akla gelmektedir. Diğer bazı hastalar önceden tanımlanmamış sitopeni sonucunda ortaya çıkan semptomlar veya komplikasyonlarla (ör; enfeksiyon, yorgunluk) başvurmaktadır. Hastaların %60'ı soluktur ve %26'sında peteşi ve/veya purpura vardır. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati yaygın değildir.<sup>6-8</sup>

Literatürde, organ nakli yapılmış hastalarda sporadik olarak MDS gelişimi bildirilmiştir.<sup>5,9,10</sup>

Böbrek nakli sonrası MDS gelişen olgularda genellikle siklosporin ve azatioprin verilmiştir.<sup>11</sup> Offman ve ark. organ nakli/immünsupresyonun lösemi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu ve nakil alıcılarda gelişen akut miyeloid lösemi (AML) veya MDS'nin mikrosatellit instabilite (MSI<sup>+</sup>)'de olabildiğini göstermiştir.<sup>12</sup> Üç böbrek allotransplant alıcısında, immünsupresyon için azatioprinden siklosporin A'ya geçildiğinde tama yakın geri dönüşümlü olan dismiyeloproliferatif sendrom gelişmiştir.<sup>13</sup> Prischl ve ark. 20 yıllık süreçte bir böbrek nakli alıcısında iki ayrı göğüs kanseri ve üroepitelial karsinom geliştiğini ve ayrıca önceki kanser kemoterapisine sekonder MDS gelişip bunun 19 ay sonra akut lösemiye dönüştüğünü bildirmiştir.<sup>14</sup>

Malignite tanısı konulduktan sonra transplant böbreğin fonksiyonunu devam ettirebilecek dozda immünsupresif tedavi ile devam edilmeli, greftin sağkalımını uzatan, ancak kanser riskini arttırmayan immünsupresif ilaçlar tercih edilmelidir. İmmünsupresyon ile ilişkili MDS insidansı siklo-

porinin veya azatioprinin mikofenolat, sirolimus veya everolimus gibi tiopurin olmayan bir alternatifle değiştirilerek azaltılabilmektedir. Ancak nakil hastalarında immünsupresyon sonrasında saf eritrosit aplazisi bildirilmiştir ve nakil sonrasında mikofenolat mofetil ile ilişkili MDS bildirimi bulunmamaktadır.<sup>15</sup> Olgumuzda, siklosporin ve mikofenolat mofetil kesilerek sirolimus başlanmıştır. MDS tedavisinde sitotoksik ajanlar ve immünsupresifler kullanılabilir gibi destek tedavi ile de hastalar takip edilmektedir. Olgumuz ileri yaşı ve performansı nedeniyle destek tedavisi ile lösemi gelişimi açısından izleme alınmıştır.

Sonuç olarak son yıllarda özellikle yaşlı popülasyonda MDS sıklığı artmıştır. Diyaliz hastaları ve dolayısıyla böbrek nakli hastaları da yaşlanmaktadır. Nakil sonrası uygulanan immünosupresyon bu hastalarda MDS sıklığında artışa yol açabilir. Özellikle izlemde açıklanamayan bisitopeni veya pansitopeni tespit edildiğinde ayırıcı tanıda MDS de dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(2):141-9.
2. Rea D, Fourcade C, Leblond V, Rowe M, Joab I, Edelman L, et al. Patterns of Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in Epstein-Barr virus B cell lymphoproliferative disorders after organ transplantation. *Transplantation* 1994;58(3):317-24.
3. Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 1):i4-10.
4. Schmitt-Graeff A, Mattern D, Köhler H, Hezel J, Lübbert M. [Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis]. *Pathologie* 2000;21(1):1-15.
5. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82(2):358-67.
6. Foucar K, Langdon RM 2nd, Armitage JO, Olson DB, Carroll TJ Jr. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 1985;56(3):553-61.
7. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;121(2):270-4.
8. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2847-52.
9. Okamoto T, Okada M, Itoh T, Mori A, Saheki K, Takatsuka H, et al. Myelodysplastic syndrome with B cell clonality in a patient five years after renal transplantation. *Int J Hematol* 1998;68(1):61-5.
10. Förster E, Birnbacher R, Mann G, Balzar E, Radaszkiewicz T, Urbanek R. Myelodysplastic syndrome with signs of auto-immune disease in a patient with renal allograft. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):351.
11. Würthner J, Rump LC, Grotz W, Engelhardt R, Lübbert M. Management of acute myeloid leukaemia following myelodysplastic syndrome in a kidney graft recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(2):501-6.
12. Offman J, Opelz G, Doehler B, Cummins D, Halil O, Banner NR, et al. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/ myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104(3):822-8.
13. Bammatter F, Binswanger U, Fehr J. [Reversible azathioprine associated dysmyeloproliferative syndrome after kidney allotransplantation]. *Klin Wochenschr* 1987;65(13):620-4.
14. Prischl FC, Burgstaller S, Wallner M, Seiringer E, Dinkhauser P, Pauer W, et al. Three solid malignancies and a myelodysplastic syndrome with a protracted course after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2013;6(3):319-321.
15. Yildirim R, Bilen Y, Keles M, Uyanik A, Gokbulut P, Aydinli B. Treatment of pure red-cell aplasia with cyclosporine in a renal transplant patient. *Exp Clin Transplant* 2013;11(1):63-5.