

Rejeksiyon Ensefalopatisi

REJECTION ENCEPHALOPATHY

Nimet KABAKU *

*Yrd.Do .Dr., F rat niversitesi T p Fak ltesi Pediatri AD, ELAZI—

zet

Ba ar l organ transplantasyonu kronik organ yetmezli ine ba l bir ok sorunu h zla d zeltse de, bizzat kendisi de n rolojik bozukluklarla komplike olabilmektedir. Bu bozukluklardan biri de rejeksiyon ensefalopatidir (RE). RE kemik ili i, b brek, karaci er gibi maj r organ transplantasyonlar ndan sonra ve akut rejeksiyon krizi s ras nda g r lebilen bir sendromdur. Bu sendromda elektrolit bozukluklar , hipertansiyon, ila /radyoterapi ya da ate ba l olmaks z n geli en bir ensefalopati s z konusudur. RE ba a r s , konf zyon, konvulsiyon ve reversibl elektroensefalografik de i ikliklerle karakterizedir. Bazen rejeksiyon krizinin akut fulminant seyri s ras nda progressif multifokal l koensefalopati (PML), santral pontin miyelinozis ve spongioform ensefalopati geli ebilmektedir. Ay r c tan zellikle intrakraniyal patolojiler y n nden iyi yap lmal d r. RE sendromunun tan m ve onun rejeksiyon krizinin a rl ile ili kisinin bilinmesi, tedaviye yakla m y n nden nemlidir. Steroid tedavisi kesilmemeli ve doz azalt lmal d r. RE ciddi bir n rolojik durum ve nemli bir morbidite nedeni olmas na ra men, uzun s reli takipte herhangi bir sekel g r lmemi tir.

Anahtar Kelimeler: Rejeksiyon, Ensefalopati

T Klin T p Bilimleri 2000, 20:17-19

Summary

Successful organ transplantation leads to rapid resolution of many of the features of chronic organ failure, but may itself be complicated by neurological disturbances. Rejection encephalopathy (RE) is one of these disturbances. RE is a syndrome which occurs after major organ transplantation such as bone marrow, kidney, liver, and during acute rejection crises. The encephalopathy which is not due to electrolyte disturbance, hypertension, drug/radiotherapy or fever, occurs in this syndrome. RE is characterized by convulsions, headache, and confusion with reversible electroencephalographic changes. Occasionally, progressive multifocal leukoencephalopathy, central pontine myelinolysis, and spongioform encephalopathy have occurred during the fulminant course of rejection crises. Differential diagnosis should be made especially because of intracranial disorders. The definition of the syndrome of rejection encephalopathy and its relation to the severity of the rejection has important therapeutic implications. Steroid therapy should not be withdrawn or reduced because acute neurological features. Although the severe neurological features associated with RE, long-term follow-up has not revealed any late sequel.

Key Words: Rejection, Encephalopathy

T Klin J Med Sci 2000, 20:17-19

Rejeksiyon ensefalopatisi (RE) 1982'de Gross ve ark taraf ndan tan mlanan bir sendromdur. RE baz transplant hastalar nda g r len elektrolit bozukluklar , hipertansiyon, ila /radyoterapi ya da ate ba l olmaks z n geli en bir ensefalopati t r d r. Bu ensefalopati ba a r s , konf zyon, konvulsiyon ve reversibl elektroensefalografik

(EEG) de i ikliklerle karakterizedir (1,2).

Ba ar l organ transplantasyonu kronik organ yetmezli ine ba l bir ok sorunu h zla d zeltse de, bizzat kendisi de n rolojik bozukluklarla komplike olabilmektedir. Bu komplikasyonlar graft disfonksiyonuna, serebrovask ler olaylara, hipertansiyona, enfeksiyonlara ve imm nosupresif tedaviye ba lanm sa da, bu etiyolojik fakt rlerin olmad bir grup akut rejeksiyon krizi g steren hastada da ensefalopati geli ebilmektedir (1).

Allograft rejeksiyonu enfeksiyona, obstr ksiyona ve di er fakt rlere ba l olmaks z n geli en

Geli Tarihi: 24.05.1999

Yaz ma Adresi: Dr.Nimet KABAKU

Balkiraz mah. Ka if Hoca sk. No: 14/7
Abidinpa a, ANKARA

T Klin J Med Sci 2000, 20

17

bozulmuş graft fonksiyonunun akut bir epizodudur. Enfeksiyonu takiben akut graft rejeksiyonu, hem çocuk ve hem de erişkin transplant hastalarında önemli ikinci nedenidir (3). Transplant hastalarının tümünde bir ya da birden fazla akut graft rejeksiyonu epizodu görülürken, ilk epizotların %62'si başarılı bir şekilde tedavi edilmekte; %30'u ise dert ya da daha fazla sayda yinelemektedir (4).

RE kemik iliği, böbrek, karaciğer gibi major organ transplantasyonlarından sonra ve akut rejeksiyon krizi sırasında görülebilen bir sendromdur (1,5-7). RE renal transplant hastalarının %6'sında görülmekte, karaciğer ve kalp transplant hastalarının ise %80'inden fazlasında ise ensefalopatiye neden olabilen nöropatolojik (anoksi, infarkt, iskemik ve fokal nöronal nekroz) bulgular görülebilmektedir (8,9).

immün sistemin yabancı bir proteinle (böbrek, karaciğer gibi) uyarılması, hücre yıkımı ile giden hem hücre ve hem de humoral immün inflamasyona yol açar. Bu sırada bazı vazoaaktif maddeler salgılamakta ve bunlar da ensefalopatiye neden olabilmektedirler. Rejeksiyon krizine sıklıkla eşlik eden hipertansiyon ve iskemi gibi diğer bozuklukların da ensefalopatiye eşlik etmesi artmaktadır (1,4).

Organ transplantasyonunda tolerans belirleyen önemli faktör verici ile alıcı arasındaki doku uyumluluğudur. Bu tolerans kazandırmak için, ki aksi takdirde akut graft kaybı söz konusudur, immünosupresif tedavi arttırılır. Bunun için alıcıya uygun şekilde immünosupresif tedavi verilir. Azathioprine, cyclosporine ve kortikosteroidlerle yapılan immünosupresyon en sık kullanılan tedavi protokolüdür (4). Bu tedavi protokolünde, ensefalopati için risk vardır. Bu ilaçlardan steroidler ve Cyclosporine A akut/belirgin ensefalopatinin gelişmesinde önemli rolü sahip olabilirler (10-12).

Bu sendromun oluşmasında hipertansiyonun önemli rolü sahip olması beklenirse de, durum sanıldıkça gibi değildir (1,5). Ortalama kan basıncında ani yükselmeler serebral otonöregülatuar aralıklarda, artmış serebral kan akımı olur. Bu durum intrakraniyal basınç artışına ve bunu takiben de serebral ödeme yol açabilir. Hipertansiyonun serebral sirkülasyonu üzerine etkisi, rejeksiyon krizinin serebral inflamatuvar yanıtın arttırılmasına nedenidir (1,13).

Bazen rejeksiyon krizinin akut fulminant seyri sırasında progressif multifokal lensefalopati (PML), sentral pontin miyelinolizis ve spongiform ensefalopati gelişmektedir (14,15). PML letarji, konusma bozukluğu, ataksi, nöbetler, konfüzyon, disfaji ve deserebre postürle karakterizedir. Bu durum minimal semptomlarla seyredebildiği gibi, daha ağır formlarda koma ve ölümle de sonuçlanabilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)/komputerize tomografi (CT)'de nekroz ile birlikte beyaz maddede multifokal dejenerasyon gözlemlenir (10,14). Tüm bunlara karşılık Gross ve arkadaşlarının yaptığı oldukları bir çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (1). Bu çalışmanın sonuçlarına göre RE ile rejeksiyon krizinin aralarında bir ilişki bulunmasınan rağmen kan basıncı, ateş, immünosupresif tedavi veya plazma elektrolitleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

RE genellikle genlerde (<18 yaş) ve rejeksiyonun erken dönemlerinde (<90 gün) ortaya çıkar (1,5). Bundan dolayı çocuk ve genç hastalar risk altındadır.

RE'li hastalarda ensefalopati sırasında ortaya çıkan ve sonradan gözlenen anormal EEG bulgular görülmektedir. EEG'deki temel anormallikler yavaş dalga aktivitesi olmasının yanı sıra bazen fokal epileptik anormalliklere de rastlanabilmektedir. CT/MRI'de beyaz madde deminijans bulgularına rastlanır (1,11,15).

immünosupresif durumdaki transplant hastalarında ortaya çıkan nöbetler ve bilinç değişikliği her zaman intrakraniyal enfeksiyon, koagülopati ve lenfoma olasılıkla getirmelidir. Bu olasılık söz konusu ise histeredditmeden lomber ponksiyon ve CT/MRI ile ayrıştırılmalıdır. Bu hastalarda ayrıca beyin tümörü olasılığında arttırılır (1,14,16).

RE'nin nedeni ne olursa olsun destekleyici ve semptomatik tedavi esastır. Steroid tedavisine bu durumda da devam edilmeli ve doz azaltılmamalıdır. Ensefalopati için sadece transplant organın disfonksiyonu değil, diğer tüm olasılıklar gözden geçirilmelidir. Bunların başında elektrolit bozuklukları, hipertansiyon, serebrovasküler olaylar, enfeksiyonlar ve immünosupresif tedavinin kendisi sayılabilir. Sendromun başta gelen sorunlarından iktal epizodlar intravenöz diazepamla iyi yanıt

verirler. Uzun etkili antikonvlsanlara genellikle pek gerek olmaz, aslında bunlardan kaçınılmalıdır; ancak bu ilaçların bir o u g l karaciğer enzim indikleyicileridir ve katkıgraft fonksiyonunun risk olutururlar (1,5,17).

RE ciddi bir nörolojik durum ve nemli bir morbidite nedeni olmasıyla beraber, uzun süreli takipte herhangi bir sekel görmemiştir (1,8,9).

Bu derlemenin hazırlanmasında fikir bazında bana katkıları olan Sayın Doç. Dr. Serap Uysal ile Sayın Prof. Dr. Sevgi Gıdaolu'na teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- Gross MLP, Sweny P, Pearson RM, Kennedy J, Fernando ON, Moorhead JF. Rejection encephalopathy. *J Neurol Science* 1982; 56: 23-34.
- Tasker RC, Cole GF. Acute encephalopathy of childhood and intensive care. In: Brett EM, ed. *Paediatric Neurology*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 699-700.
- Pruitt AW. Pediatric Heart Transplantation. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 1364-67.
- Urizar RE. Renal Transplantation. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 1522-26.
- Gross MLP, Pearson RM, Kennedy J, Moorhead JF, Sweny P. Rejection encephalopathy. *Lancet* 1982; 27: 1217.
- Kaibori M, Egawa H, Inomata S, et al. Selective portal blood flow diversion in auxiliary partial orthotopic liver transplantation to induce regeneration of the graft. *Transplantation* 1998; 66: 935-7.
- Boudjema K, Cherqui D, Jaeck D, et al. Auxiliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995; 59: 218-23.
- McCarron KF, Prayson RA. The neuropathology of orthotopic liver transplantation: an autopsy series of 16 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 726-31.
- Prayson RA, Estes ML. The neuropathology of cardiac allograft transplantation: An autopsy series of 18 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 59-63.
- Robertson KA. Graft-Versus-Host-Disease. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 604-9.
- Sueiras M, Gonzales N, Rovira R, Padro L. Usefulness of the EEG recording in the diagnosis of cyclosporine A-induced encephalopathy. *Rev Neurol* 1998; 26: 766-9.
- Grive E, Rovira CA, Acebedo G, Alvarez SB. Reversible leukoencephalopathy related to cyclosporine treatment. *Rev Neurol* 1997; 25: 471-3.
- Lewis GP, Mangham BA. The pharmacology of graft rejection. *Trends Pharmacol* 1979; 1: 18-21.
- Chun RWM. Complication of Renal Failure and Transplantation. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology*. St. Louis: The Mosby Co., 1989: 1: 619-23.
- Steg E, Wszolek ZK. Electroencephalopathic abnormalities in liver transplant recipients: practical considerations and review. *J clin Neurophysiol* 1996; 13: 60-8.
- Jones C, Bleau B, Buskard N, et al. Simultaneous development of diffuse immunoblastic lymphoma in recipient of renal transplantation from a single cadaver donor: transmission of Epstein-Barr virus and triggering by OKT3. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 130-4.
- Jacop LS. *Pharmacology*, 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996: 53-6.