

# Kardiak Transplantasyonda Rejeksiyon Bulguları ile Karışabilen Cyclosporine- A'ya Bağlı Quilty Fenomeni\*

Dr. Emin Tireli\*\*, Semih Barlas\*\*, Dr. Türkan Elmacı\*\*, Dr. Enver Dayıoğlu\*\*,  
Dr. Vakur Olgaç\*\*\*, Dr. Cemil Barlas\*\*

\*\*İstanbul Ünivesitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, İstanbul  
\*\*\*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Patoloji Birimi

Kardiak transplantasyon son dönem kalp hastalığının tedavisinde geçerli bir yöntem olarak yerini almıştır. Bir yıllık yaşam oranı % 80'lere çıkmıştır. Enfeksiyon ve rejeksiyon halen en büyük sorundur. Rejeksiyon tanısına en güvenilir yöntem olan endomyokardiyal biyopsi (EMB)'nin değerlendirilmesinde bazı güçlükler vardır. Akut rejeksiyon patolojisi ile cyclosporine alan hastalarda görülebilen Quilty Fenomeni'nin karıştırılmaması gerekir. Biz de bir kardiak transplantasyon vakasının 4. EMB'sinde Quilty Fenomeni ile karşılaştık.

GKD Cer. Derg. 1994;2: 165-167

## Quilty Phenomenon due to Cyclosporine Therapy That Carries Rejection Findings in Cardiac Transplantation

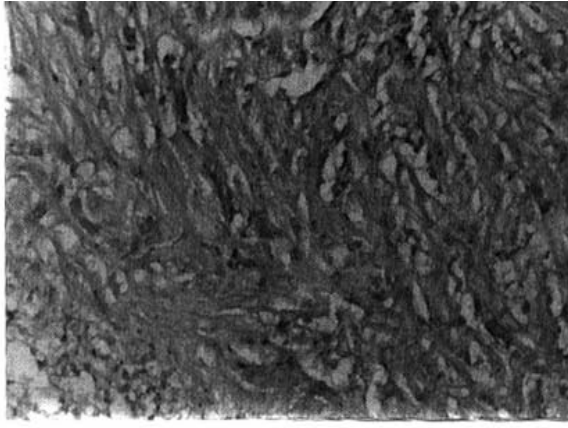
Cardiac transplantation has taken its place as an important therapeutic intervention for the end-stage heart disease. One year survival rate has increased to % 80 . Infection and organ rejection are still the major problems. Endomyocardial biopsy (EMB) which is current. It is crucial to differentiate the acute rejection pathology from Quilty phenomenon that appears in patients under cyclosporine therapy. We have seen this entity in one our patients at the 4th EMB after cardiac transplantation.

Kardiak transplantasyon son dönem hastalığının tedavisinde geçerli bir yöntem olarak yerini almıştır<sup>(1)</sup>. Bir yıllık yaşam oranı % 80'lere çıkmıştır. Enfeksiyon ve rejeksiyon halen en büyük sorundur<sup>(2)</sup>. Rejeksiyon tanısında endomyokardiyal biyopsi (EMB) en güvenilir ve geçerli yöntemdir<sup>(3)</sup>. Akut rejeksiyon için EMB'nin değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü, EMB'nin değerlendirilmesi, cyclosporine alan hastalarda rejeksiyon ile karışabilen histolojik bulgular nedeni ile güçleşebilir.

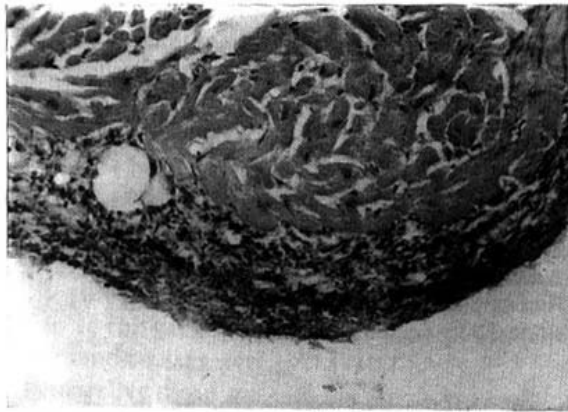
### Olgu Sunumu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda

ortotopik kardiak transplantasyon yapılan bir hastanın postoperatif immunosupresyonu, cyclosporine, azathioprine, prenisolone ve ilk 3 gün ATG ile sağlanmıştır (Tablo I). Postoperatif 9. günde yapılan ilk EMB'sinde yeni Billingham sınıflamasına göre Grade 3 A rejeksiyon saptandı (Resim 1). RATG ve metilprednisolone ile "rescue therapy" yapıldı. Bir hafta sonra yapılan kontrol EMB'de rejeksiyonun gerilediği ve Grade I'de olduğu görüldü (Resim 2). 3. EMB'de ise subendokardiyal alanda sınırlı, fokal yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi. Bu infiltrasyonunun myokardiyal interstisyel uzantıları vardı. Myosit mekrozu yoktu. Bu bulgular literatür ışığında değerlendirilerek, cyclosporine



Resim 1. Grade 3A rejeksiyon

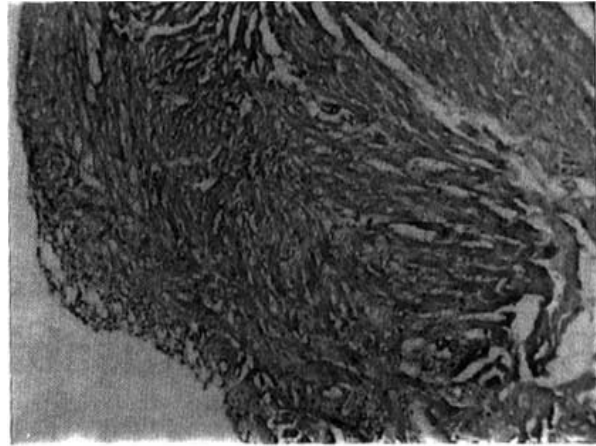


Resim 3. Endokardial infiltrasyon (Quilty fenomeni)

alan hastalarda görülebilen Quilty Fenomeni olarak değerlendirildi (Resim 3). İmmunosüpresif tedavide herhangi bir değişiklik yapılamadı. Rejeksiyon bilgusu olmayan ve EMB'leri tekrarlanan hastanın, rejeksiyon derecesi Grade 1 olarak kaldı. Hasta transplantasyon sonrası ayını tamamlamıştır.

### Tartışma

Endomyokardiyal biyopsi transplantasyon sonrası ilk ay haftada 1, ikinci ay 2 hatada 1, üçüncü aydan sonra 2 ayda 1 yapılır<sup>(3)</sup>. Billingham sınıflamasına göre Grade 3A ve üzerindeki rejeksiyon evrelerinde "revue therapy" yapılır ve EMB 1 hafta sonra tekrarlanır<sup>(4)</sup>. EMB'nin değerlendirilmesi bu bakımdan önemlidir. Değerlendirmede karşılaşılan değişikliklerden birisi iskemik myokardiyal hasardır. İskemik myokardiyal hasarda myosit nekrozu ile beraber, iskemik değişikliklerden biri iskemik myokardiyal hasardır. İskemik myokardiyal hasarda myosit nekrozu ile beraber, iskemik değişiklikler hakimdir<sup>(4,5)</sup>. Bunlara akut inflamatuvar infiltrasyonda eşlik edebilir. Enfeksiyöz ajanlarla olan inflamatuvar infiltrasyon, rejeksiyon ile karışabilir. Fakat rejeksiyondaki mononükleer hücre infiltrasyonundan farklı olarak burada karışık inflamatuvar infiltrasyon



Resim 2. Grade 1 rejeksiyon

Tablo 1. İmmunosüpresyon protokolü

İmmunosüpresif ilaç	Dozu
M. Prednisolone	perop 500 mg (iv), idame; 0.2 mg/kg/gün
Azathoprine	4 mg/kg/gün
RATG	2.5 mg/kg/gün
Cyclosporine-A	preop 18 mg/kg/gün (oral), idamede kan düzeyi; 300 no-nogram/dl olmalı

mevcuttur. Sıklıkla biyopsi yapılan taransplantasyon hastaların biyopsi örneği, eski biyopsi yerlerine rastlayabilir. Bunların patolojisinde fibrin ile kaplı, etrafında granülasyon dokusu olan inflamatuvar hücreler vardır<sup>(4,5)</sup>. Bu eski biyopsi yerlerinde myofibrillerin ayrılması, hemoraji alanları ve kollagen birikmesi olabilir.

Cyclosporine-A kullanılan hastaların EMB'sinde bazı değişiklikler saptanmıştır<sup>(4)</sup>. Bunlardan en önemlisi 1986 yılında M. Billingham tarafından saptanan Quilt fenomenidir<sup>(6)</sup>. Akut rejeksiyon patolojisi ile karıştırılabilir. Burada endokardiyumda fokal olarak inflamatuvar T-lenfosit infiltrasyonu vardır. İnfiltrasyon endokardiyumu tamamen kaplayıp, bazı myokard bölgelerine uzandığında rejeksiyondan ayrılması güçleşir<sup>(7)</sup>. Nedeni tam görülmektedir. R.D. Clarke Forbes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm biyopsi örneklerinin % 15'inde endokardiyal infiltrasyon saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Cyclosporine almayan hastalar bu infiltrasyonun çok ender olduğunu bildirmişlerdir ve bu infiltrasyonun cyclosporine doz şemasına bağlı olmadığı göstermişlerdir. P. Suit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Quilty lezyonu, tüm biyopsi örneklerinin % 17.9'unda saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Endokardiyal lenfosit infiltrasyonunun cyclosporine kan düzeyine bağlı olmadığını göstermişler ve cyclosporine

bağlı idiosynkrotik reaksiyon olabileceğini bildirmişlerdir. Quilty Fenomeni ile karşılaştığımız kendi transplantasyon hastamızın 10 biyopsi örneğinden 2'sinde bu lezyonu saptadık. Herhangi bir rejeksiyon tedavisi yapılamadı.

Sonuç olarak, endomyokardiyal biyopsinin doğru değerlendirilmesi önemlidir. Billingham sınıflamasına göre Grade 3A ve üstündeki rejeksiyon evrelerinde rescue therapy yapılır. Bu tedavi enfeksiyon açısından morbidite ve mortaliteyi artırır. Bundan dolayı cyclosporine alan hastalarda Quilty Fenomeni'nin akut rejeksiyon patolojisinden ayrılmasının önemini vurguluyoruz.

#### Kaynaklar

1. Hack CF, Shumway SJ, Kaye MP: Registry of the international Society of Heart Transplantation, sixth official report. J Heart Transplant 8:271-6, 1989.
2. Wallwork J: Heart and Heart-Lung Transplantation. Saunders Company. Philadelphia s: 251, 1989.
3. Billingham ME: Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. J Heart Transplant 1:25-30, 1981.
4. Billingham ME: The post surgical heart. Am J Cardiovasc Pathol 1:319-34, 1988.
5. Pomecance A, Stovin PGI: Heart Transplant Pathology: The British experience. J Clin Pathol 38:145-59, 1985.
6. Imakina M, Cohnert TR, Billingham MA: Endocardial infiltrates: The Quilty effect. J Heart Transplant 7:57, 1988.
7. Rutliff NB, Myles L, Mc Mahon JT et al: Myocyte injury in acute cardiac transplant rejection and in lymphocytic myocarditis is similar and reversibl. Transplant Proc 19:1568, 1987.
8. Forbes C, Rowan A, Billingham ME: Endocardial infiltrates in human heart transplants: A serial biopsy analysis comparing four immunosuppression protocols. Human Pathology 21:850-5, 1990.
9. Suit PF, Kottke-Marchant K, Ratliff NB et al: Comparison of whole-blood cyclosporine levels and the frequency of endocardial infiltrates (The Quilty Lesion) in cardiac transplantation. Transplantation 48:618-21, 1989.