

Koroner baypas ameliyatı sonrası gelişen graft versus host hastalığı

Graft versus host disease after coronary bypass surgery

Yavuz Furuncuoğlu,¹ Cihan Şengül,² Emre Özker³

¹Göztepe Medical Park Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye;

²Göztepe Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye;

³Göztepe Medical Park Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kan transfüzyonu ile ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHH), nadir görülen ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Tedavi ile tamamen iyileşme ihtimali çok düşük olup, genellikle destek tedavisi yapılabilmektedir. Rutin klinik uygulamada özgün olmayan bulgu ve belirtiler nedeniyle tanıda gecikilmektedir. Kan ürünleri transfüzyon öyküsü olması bu hastalığı düşündürdüğü önemli bir ipucudur. Bu yazıda koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatının ikinci haftasında ateş, deri döküntüsü, karaciğer enzimlerinde yükselme, üremi, pansitopeni, ikter, solunum yetmezliği ve gastrointestinal kanama ile hastanemiz yoğun bakım ünitesinde takip edilen 74 yaşındaki kadın olgu sunuldu. Hastaya iki hafta önce KABG ameliyatı öncesinde yakın akrabalarından kan transfüzyonu uygulanmıştı. Cilt döküntüsünden yapılan biyopsi ile hastaya graft versus host hastalığı tanısı kondu. Yoğun bakım ünitesinde 4. günde sepsis ve yaygın intravasküler koagülopati nedeniyle hasta kaybedildi.

Anahtar sözcükler: Kan transfüzyonu; koroner arter baypas greft ameliyatı; graft versus host hastalığı.

Kan nakli sonrası gelişen transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHH) nadir görülen ve ölümcül seyirli bir hastalıktır. Bu yazıda koroner arter baypas greft ameliyatı nedeniyle yakın akrabalarından kan transfüzyonu uygulanması sonucu TA-GVHH gelişen 74 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yetmiş dört yaşında kadın hasta bulantı, ateş, halsizlik, uykusuzluk yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. İki hafta önce koroner baypas ameliyatı olan ve yakın akrabalarından kan transfüzyonu gerçekleştirilen

Transfusion associated graft versus host disease (TA-GVHD) is a rare disease with a high mortality rates. Due to low potential to complete recovery with the treatment, supportive care is usually administered. Late diagnosis is common due to nonspecific signs and symptoms in routine clinical practice. History of blood product transfusion is a critical clue indicating this disease. In this article, we present a 74-year-old female case who was hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to fever, rash, elevated liver enzymes, uremia, pancytopenia, jaundice, respiratory deficiency and gastrointestinal bleeding at two weeks following coronary artery bypass graft (CABG) surgery. She had received blood from relative donors two weeks ago before CABG surgery. The patient was diagnosed with graft versus host disease through biopsy samples taken from skin rash. On day 4, the patient died due to sepsis and disseminated intravascular coagulation in the ICU.

Key words: Blood transfusion; coronary artery bypass graft surgery; graft versus host disease.

hastada ameliyattan bir hafta sonra bulantı başladığı öğrenildi. Hasta 38 derece ateş ve böbrek fonksiyonlarında bozulma (üre: 98 mg/dl, kreatinin: 1.85 mg/dl) nedeniyle polikliniğimize gönderilmişti. Fizik muayenesinde akciğer bazallerinde kreptan raller dışında diğer sistem muayeneleri normaldi. İlk laboratuvar incelemelerinde sedimantasyonu 49 mm/sa, tam kan sayımında lökosit sayısı 4400/mm³, trombosit sayısı 82000/mm³, AST 75 Ü/l, ALT 74 Ü/l, CRP: 72 (Normal <6) ölçüldü; ölçümlerde LDH, CEA, CA125 değerleri de yüksek bulundu. İdrar incelemesinde 3-4 eritrosit, 4-5 lökosit görüldü ve diğer bulgular normaldi. Serolojik testleri



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.172
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 2 Mayıs 2010 Kabul tarihi: 28 Haziran 2010

Yazışma adresi: Dr. Cihan Şengül, Göztepe Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 34736 Merdivenköy, Kadıköy, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0216 - 468 44 44 e-posta: drcsengul@yahoo.com

(HBsAg, AntiHBcIgM, AntiHCV, AntiHIV) negatifti akciğer grafisinde sol alt zonda opasite görölmesi üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğer orta ve alt zonlarda minimal plevral mayii ve komşu akciğer parankiminde interstisyel alanda heterojen yoğunluk artışı tespit edildi. Batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografisinde 2. derece hepatosteatoz ve safra kesesinde polip (5 mm) dışında anlamlı patoloji saptanmadı. Elektrokardiyografisi (EKG) normal sinüs ritminde idi ve akut iskemi bulgusu yoktu. Göğüs hastalıkları konsültasyonu yapılan ve seftriakson 2 gr/gün i.v. ve siprofloksasin 1 gr/gün peroral başlanan hasta üç gün sonra konvülfif atak geçirdi. Genel durumu kötüleşen, bilinç bozukluğu oluşan, deri döküntüleri ve ikteri ortaya çıkan hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Konvülfif atakları devam edince mekanik ventilasyona geçildi. Çekilen kranial tomografisinde iki taraflı bazal gangliyon kalsifikasyonu ve hafif santral tip serebral atrofi saptandı. AST değerleri 538 Ü/l'den 3004 Ü/l'ye, ALT değerleri 834 Ü/l'den 2764 Ü/l'ye, GGT değerleri 335 Ü/l seviyesinden 482 Ü/l seviyesine yükseldi. Arter kan gazında pH: 7.31 PO₂: 72.6, PCO₂: 26.9, BE: -11.8, HCO₃: 13.2 bulundu. Lökosit sayısı 2500'den 800/mm³'e hematokrit oranı %35.6 oranından 32.1 oranına, trombosit sayısı 101000/mm³ düzeyinden 29000/mm³ seviyesine düştü. Sodyum düzeyi 136 mEq/l, potasyum düzeyi 4 mEq/l, kalsiyum düzeyi 8.7 mg/dl olup protrombin zamanı (16sn), PTT (33sn), kan amonyak düzeyi (0.86), kan asetaminofen düzeyi (<1) saptandı. Periferik yaymada %42 parçalı, %54 lenfosit, %4 monosit ve dev trombositler görüldü. Kanlı ve sulu dışkılama, trakea tüpünden hemorajisi, pansitopeni, makulopapüler deri döküntüsü, ateş, çoklu organ yetmezliği tablosu ve torunundan kan transfüzyonu öyküsü olan hastada TA-GVHH veya sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu olabileceği düşünöldü. CMV serolojik testleri negatif olması üzerine enfeksiyon ve dermatoloji kliniği ile konsültasyonlar yapılan hastadan deri biyopsisi alınmasına karar verildi. Biyopsi sonucunda yüzeyde parakeratoz ve hafif spongiozis gösteren hiperplastik çok katlı yassı epitelyum saptandı. Epitel içinde fokal nötrofil lökositler, çok sayıda diskeratotik hücre ve yaygın bazal vakuoler değişiklikler görüldü. Epitel altında stromada ve kapillerler çevresinde lenfosit ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu odakları görüldü ve bulguların akut GVHH grade 2 ile uyumlu olduğu bildirildi. Bu arada destek tedavisi yapılmakta olan hastanın ateşi 39 °C'ye yükseldi. Kan, idrar, balgam kültürleri alındı ama üreme olmadı. Taze dondurulmuş plazma, dopamin, dobutamin, vankomisin, siprofloksasin, mero-penam, ampisilin-sulbaktam parenteral olarak almakta olan hastanın hipotansiyonu ve dolaşımsal yetmezliği giderek arttı. Tüm destek tedavilerine rağmen hasta

yatışının dördüncü gününde yoğun bakım ünitesinde kaybedildi.

TARTIŞMA

Kan transfüzyonundan sonra alıcıların bağışıklık sistemlerinde çeşitli değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki CD4/CD8 oranının geçici olarak azaldığı, NK hücre fonksiyonlarının bozulduğu, lenfositlerin mitojenlere yanıtının azaldığı, gecikmiş hipersensitivitenin baskılandığı gösterilmiştir. Bunlara vericinin lökositlerinin neden olduğu (T lenfositler ve sitokinler) bilinmektedir. Özellikle alıcı ile verici arasında doku antijenleri açısından benzerlik olduğu takdirde immün sistem değişiklikleri daha belirgin olmaktadır.^[1] Yapılan çalışmalarda ikinci derece akrabalardan transfüzyonun birinci derece akrabalara göre (ikiz, aile, çocuk) daha tehlikeli olduğu gösterilmiştir.^[2] Olgumuzda da ikinci derece akrabadan (torun) kan transfüzyonu öyküsü vardı. Olgumuzda öncelikle bulantı ve üre yüksekliliği başlamış, ardından ateş yükselmiş ve solunum sistemi bulguları ile bir akciğer enfeksiyonu taklit edilmişti. Ardından karaciğer enzimleri yükselmiş, hızla pansitopeni ve döküntü gelişmişti. Bu klinik ile bir viral enfeksiyon, özellikle de kan nakli sonrası geliştiği için CMV enfeksiyonu veya transfüzyona bağlı GVHH olabileceği düşünöldü.

Karaciğeri ve kemik iliğini aynı anda tutabilecek diğer viral enfeksiyonlar (HBV, HCV, HIV, CMV) veya hematolojik hastalıklar (TTP, Hemolitik Üremik Sendrom) yapılan incelemelerle ekarte edildi. Ayrıca bu hastalıklarda görölen deri döküntülerinin purpura şeklinde olduğu ve bu döküntülerin patolojik incelemelerinin GVHH gibi tipik bulgular vermediği bilinmektedir. Graft versus host hastalığında ise klinik tablo ve deri biyopsisi tanı koydurucudur.^[4] Purpura ve ekimozlarla seyreden trombotik trombositopenik purpura hastalığında periferik kan yayması yapıldığında mikroanjyopatik hemolitik anemi ile uyumlu bulgular saptanır. Hemolitik üremik sendrom ise genellikle çocuklarda görölür ve ishal sonrası hemoliz, böbrek yetersizliği ve purpura ile karakterizedir. Olgumuzun klinik ve laboratuvar bulguları GVHH ile uyumlu olduğundan dolayı tanıyı doğrulayabilmek amacıyla deri biyopsisi yapıldı ve biyopsi sonucunda GVHH ile uyumlu bulgular tespit edildi.

Graft versus host hastalığı genel olarak ateş, deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, renal yetersizlik, pansitopeni bulguları ile ortaya çıkar ve 3-4 hafta içinde enfeksiyona bağlı ölümler sonuçlanır. Yüksek ateş; deri döküntüsünden sonraki en sık bulgudur. Ölüm riski %100'e yakın olduğundan hastalığın gelişimini önceden engelleme önem taşır.^[1,3] Risk taşıyan transfüzyonlarda 25 Gy dozunda gama ışınlama yapmak gerekir.

Literatürde dokuz aylık bir bebeğe anne ve babasından yapılan iki ünite kan transfüzyonu sonucu TA-GVHH geliştiği ve bebeğin 10 gün içinde öldüğü bildirilmiştir.^[5] Graft versus host hastalığının kök hücre nakli sonrası gelişen GVHH'den önemli bir farkı kemik iliği hipoplazisine bağlı pansitopeni geliştirmesidir.^[1,6] Kemik iliği hücreleri alıcı kaynaklı olduğundan bu hücreler immün ataktan etkilenmektedir. Olgumuzda da pansitopeni gelişti. Histolojik tanı için deri biyopsileri önerilmektedir. Biyopsi spesifik tanı koydurucu olmamakla beraber epidermal hücre diskeratozu, satelit hücre nekrozu ve dermal mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı GVHH'yi kuvvetle düşündürmektedir.^[1,3,7] Olgumuzda da yüzeyde parakeratoz ve hafif spongiözis gösteren hiperplastik çok katlı yassı epitel izlendi. Epitel içinde fokal nötrofil lökositler, çok sayıda diskeratotik hücre ve yaygın bazal vakuoler değişiklikler görüldü. Epitel altında stromada kapillerler çevresinde lenfosit ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu odakları görüldü ve akut GVHH'nin grade 2 ile uyumlu olduğu bildirildi.

Kesin tanı için alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir. İnsan lökosit antijeni (HLA) tiplendirmesinde alıcı ile verici arasında benzerlik olduğundan yeterli olmamaktadır. İnsan lökosit antijeni dışı polimorfizmi gösteren mini satelit problemler veya alıcı ile verici arasında VNTR (variable number tandem repeat) profillerin karşılaştırılması gibi yöntemlerle kesin tanı konur.^[1]

Koroner arter baypas greftleme ve diğer kardiyovasküler cerrahilerde kardiyopulmoner baypas gereksiniminin hastalar immün açıdan yeterli dahi olsa TA-GVHH gelişimi açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir.^[10,11] Bunun nedeni tam olarak bilinmese de daha genç lenfositlerin bulunduğu göreceli taze kanın kullanılmasının hastalık gelişimi ihtimalini artırdığı öne sürülmektedir.^[11] Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı için standart bir tedavi yöntemi yoktur. Japonya'da yapılan deneysel çalışmalarda klorokin ve nafomostat mesilate adlı ilaçların kombine kullanılması ile etkili olabileceği yönünde ipuçları bulunmaktadır.^[1,3] Olgumuzda antibiyotik tedavisi, taze dondurulmuş plazma, sıvı elektrolit tedavisi ve hipotansiyon geliştiğinden kardiyotonik ilaç tedavisi uygulandı. Bütün bu destek tedavilerine rağmen hasta yoğun bakıma alındığının 4. gününde kaybedildi.

Günümüzde TA-GVHH'yi önlemede en etkili yol akrabadan kan transfüzyonu yapmamak veya kan komponentleri içindeki lenfositlerin üremesine engel olabilecek gama ışınlanması yapmaktır.^[1,2,3,8] Torbalara en az 25 Gy dozda gama ışını verilmelidir. 50 Gy üzerindeki dozlar hücre hasarına neden olacağından bu

sınır aşılmamalıdır. Bu ışınlamayı yapmayan ülkelerden TA-GVHH olguları bildirilmektedir.^[3,6-9]

Kan transfüzyonu, olgumuzun bize başvurusundan önce yapıldığından önleme imkanımız olmadı. Bu olgu ile birlikte akrabadan kan nakli yapılmaması gerektiği, çok lüzumlu hallerde gama ışınları ile ışınlandıktan sonra yapılması gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Karadoğan İ. Transfüzyon ve immünomodülasyon. V. Çukurova Anestezi Günleri 28-29 Mayıs 2004 Adana.
2. Kanter MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: do transfusions from second-degree relatives pose a greater risk than those from first-degree relatives? *Transfusion* 1992;32:323-7.
3. Oto OA, Paydas S, Baslamisli F, Tuncer I, Ergin M, Kalakoc E, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Eur J Intern Med* 2006;17:151-6.
4. Galel S, Malone III JM, Viele MK. Transfusion medicine. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 862-63.
5. Allanki SD, Shailesh RS, Dandamudi R. Transfusion associated graft versus host disease in an immunocompetent individual. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2006;10:47-9.
6. Aydogdu I, Kaya E, Kulu I. Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı: Beş olgunun sunumu. *Turkish Journal of Haematology (Suppl 3)* 2003;20:87.
7. Ahya R, Douglas JG, Watson HG. Transfusion associated graft versus host disease in an immunocompetent individual following coronary artery bypass grafting. *Heart* 1998;80:299-300.
8. Spector D. Transfusion-associated graft-versus-host disease: an overview and two case reports. *Oncol Nurs Forum* 1995;22:97-101.
9. Yasuura K, Okamoto H, Matsuura A. Transfusion-associated graft-versus-host disease with transfusion practice in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000;41:377-80.
10. Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev* 1996;10:31-43.
11. Triulzi D, Duquesnoy R, Nichols L, Clark K, Jukic D, Zeevi A, et al. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion* 2006;46:885-8.