

گزارش یک مورد افزایش کراتینین با علل متعدد در بیمار پیوند کلیه

فرزانه سادات مینو^{۱،۲*}

۱- استادیار، مرکز تحقیقات نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- قطب علمی آموزشی نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

یافته / دوره بیستم / شماره ۴ / زمستان ۹۷ / مسلسل ۷۸

چکیده

دریافت مقاله: ۹۷/۲/۲۹ پذیرش مقاله: ۹۷/۹/۱۲

مقدمه: ویژگی منظم بیماران پیوند کلیه به منظور تشخیص زودرس و کنترل سریع عوارض می باشد.

خانم ۴۲ ساله که چهار ماه قبل پیوند کلیه شده و با توجه به آزمایش اخیر که کراتینین ۳/۵ میلی گرم در دسی لیتر داشته در این مرکز بستری شده بود. در ابتدا تحت درمان عفونت ادراری قرار گرفت و کراتینین شروع به کاهش کرد. سپس بعلت BK مثبت دوز ایمونوساپرسیو در وی کم شد ولی متعاقب این کار مجدداً کراتینین زیاد شد و در بیوپسی رد حاد سلولار گزارش شد. لذا پالس متیل پردنیزولون گرفت و نهایتاً با کراتینین نرمال مرخص شد. واژه‌های کلیدی: عفونت ادراری، پیوند کلیه، کراتینین.

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات نفرولوژی.

پست الکترونیک: fs-minoo@tums.ac.ir

مقدمه

بیماران پیوند کلیه در معرض آسیب‌ها و عوارض و عفونت‌های زیادی بعلت پروسه پیوند و همچنین مصرف داروهای ایمنوساپرسیو هستند.

ویزیت منظم آنها به منظور تشخیص زودرس و کنترل سریع و حتی پیشگیری از عوارض می‌باشد، عفونت‌ها، بدخیمی‌ها و توکسیسیته مستقیم خود داروهای مصرفی آنها جزو شایعترین و مهمترین عوارض می‌باشد. با توجه اینکه افزایش و کاهش داروهای ایمنوساپرسیو هر دو بیمار را متضرر خواهد کرد و می‌تواند مشکلات قانونی برای پزشک معالج ایجاد کند. لذا تنظیم آنها و به اصطلاح حرکت بر روی این لبه تیغ بسیار مشکل است.

در گزارش زیر بیمار پیوند کلیه که با افزایش کراتینین مراجعه کرده و بعد از بهبود بعلت زیاده روی در درمان مجدداً دچار مشکل می‌شود مطرح می‌کنیم.

گزارش بیمار

خانم ۴۲ ساله که چهار ماه قبل از بستری در یکی از کشورهای اطراف پیوند کلیه شده و بر اساس پروتوکل آن مرکز داروهای ایمنوساپرسیو شامل آزاتیوپرین (۵۰ میلی گرم دو بار در روز) و سیکلوسپورین ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز و پردنیزولون ۱۵ میلی گرم در روز دریافت می‌کرده است. کراتینین پایه بیمار ۰/۹ میلی گرم در دسی لیتر بوده است و با توجه به آزمایش اخیر که کراتینین ۳/۵ میلی گرم در دسی لیتر داشته توصیه به بستری در این مرکز شده بود.

در ابتدای بستری با توجه به علائم ادراری و شک به عفونت ادراری آزمایشات کشت و آنالیز ادرار ارسال شد و درمان آنتی بیوتیکی با مروپنم آغاز شد. همزمان آزمایش مربوط به بررسی عفونت سیتومگالوویروس و ویروس BK و سطح سیکلوسپورین نیز ارسال شد. سطح سیکلوسپورین بالا گزارش شد؛ C0:250 و C2:650 و لذا

میزان سیکلوسپورین به ۷۵-۱۰۰ کاهش یافت. با ادامه درمان آنتی بیوتیکی پاسخ به درمان عالی و کراتینین در حال افت بود و نهایتاً به ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر رسید. در این زمان جواب BK ویروس در خون ۱۰^۵ و در ادرار ۱۰^۸ اعلام شد. با توجه به اینکه کراتینین هنوز به حد نرمال قبلی نرسیده بود و ممکن بود درجاتی از عفونت BK نیز باعث این قضیه باشد کاهش ایمنوساپرشن و شروع IVIG برای بیمار انجام شد. کراتینین بعدی ۱/۳ میلی گرم در دسی لیتر بود ولی بدنبال کاهش ایمنوساپرشن (پرونیزولون ۵ میلی گرم، قطع آزاتیوپرین، سیکلوسپورین ۵۰ میلی گرم دو بار در روز)، در روزهای بعدی مجدداً کراتینین به ۱/۵ و سپس ۱/۷ و ۲ میلی گرم در دسی لیتر رسید. احتمال ریجکشن بعلت کاهش ایمنوساپرشن و یا عود عفونت ادراری و یا اثر BK نفرورپاتی وجود داشت. کشت و آنالیز ادرار انجام شد که منفی بود و نمونه بیوپسی کلیه که به پاتولوژی ارسال شد، رد حاد سلولار گزارش شد و BK سرم و ادرار که مجدد چک شد افزایش تیترا را نشان نداد.

لذا برای بیمار پالس متیل پردنیزولون با دوز کم ۲۵۰ میلی گرم (بعلت BK مثبت) در سه روز متوالی داده شد و داروهای ایمنوساپرسیو بیمار بیشتر شد. آزاتیوپرین ۵۰ میلی گرم دو بار در روز و پردنیزولون ۱۵ میلی گرم و سیکلوسپورین ۷۵-۱۰۰ شد. کراتینین بیمار خوشبختانه شروع به کاهش کرد و نهایتاً به ۰/۹ رسید و سپس کاهش آهسته ایمنوساپرشن شامل پردنیزولون ۱۲/۵ میلی گرم و سپس ۳ روز بعد آزاتیوپرین ۲۵-۵۰ و ۳ روز بعد سیکلوسپورین ۷۵-۷۵ انجام شد. کراتینین همچنان ۰/۹ بود و بیمار مرخص شد تا بطور سرپایی ادامه کاهش ایمنوساپرشن به منظور کاهش BK ویرمی انجام شود.

بحث

در بیماران پیوند کلیه نیاز است که بطور مرتب آزمایشات و معاینات مخصوص انجام شود تا بتوان به

آزمایشات دوره ای آنها در بیمار توصیه شده است ولی با توجه به هزینه بالای انجام این آزمایشات، بندرت بطور روتین انجام می شود (۷).

لذا این ویروس‌ها در اغلب موارد بعد از افزایش کراتینین چک می شوند. ولی در این زمان احتمال پاسخ دهی به درمان کمتر از زمانی است که آنها را قبل از افزایش کراتینین پیدا کنیم.

در این بیمار نیز بدنبال آزمایشات دوره ای متوجه افزایش کراتینین شده و سپس آزمایشات BK و سیتومگالو ویروس و آنالیز و کشت ادراری و سطح مهار کننده کلسی نورین چک شده است و بعد از درمان عفونت ادراری و پاسخ به درمان با توجه به BK مثبت در خون ($>10^4$) کاهش داروهای ایمونوساپرسیو انجام شده ولی بعلت کاهش زیاد از حد ایمونوساپرشن، بیمار دچار رد پیوند و افزایش مجدد کراتینین شده است. در مورد کاهش داروهای ایمونوساپرسیو تاکید به کاهش آهسته و تدریجی آنهاست تا از رد پیوند جلوگیری شود. حتی گفته می شود در هر ویزیت بیمار فقط دوز یکی از داروهای ایمونوساپرسیو را می توان کم کرد. در مورد کاهش سیکلوسپورین گفته شده که هر بار فقط مجاز به کاهش ۲۵ درصد از دوز دارو می باشیم. علاوه بر این در صورت بروز رد پیوند حاد و وجود BK مثبت همزمان، درمان رد پیوند با استفاده از دوز بالای کورتیکواستروئید نیز خطرناک است و احتمال تشدید BK ویرمی وجود دارد. یکی از درمانهایی که همزمانی رد حاد پیوند و BK ویرمی مطرح می شود، استفاده از IVIG است. با توجه به این که این بیمار بدنبال مشاهده BK ویرمی آن را دریافت کرده بود، لزومی به تکرار وجود نداشت. البته در مورد این بیمار بدنبال افزایش مجدد کراتینین، بجز احتمال رد پیوند، احتمال BK نفروپاتی و عود عفونت ادراری نیز مطرح بود ولی با توجه به آنالیز و کشت ادرار و اندازه گیری مجدد

سرعت مشکلات آنها را پیدا و در جهت رفع آنها اقدام کرد. یکی از آزمایشات که مکرراً انجام می شود سطح پلاسمايي کراتینین است تا در صورت افزایش آن، بتوان علت را یافت و درمان کرد. علت افزایش کراتینین ممکن است کاهش ایمونوساپرشن و در نتیجه رد پیوند باشد و یا افزایش ایمونوساپرشن و توکسیسیتی ناشی از داروها بخصوص مهار کننده های کلسی نورین که شامل سیکلوسپورین و تاکرولیموس است (۱،۲) که این موارد را با بررسی سطح دارو و انجام بیوپسی کلیه مشخص می کنیم. البته سایر علل برای افزایش کراتینین شامل عفونت های مختلف که مهمترین آنها در پیوند کلیه، عفونت ادراری و سیتومگالوویروس و BK هستند. برای عفونت ادراری و سیتو مگالوویروس درمانهای پیشگیرانه از ابتدای پیوند تا زمانهای خاصی انجام می شود ولی علی رغم آن ممکن است این عفونت ها ظاهر شوند (۳). عفونت ادراری در شش ماه اول بعد از پیوند کلیه شایع و مهم است و باید به طور جدی و طولانی درمان شود (۴). سیتو مگالوویروس میتواند باعث افزایش کراتینین و یا عفونت در سایر ارگانهای حیاتی مثل ریه و کبد و روده ها شود که هر کدام عوارض خاص خود را دارد (۵). BK نیز پولیوما ویروسی است که مخصوص کلیه پیوندی است و در سایر پیوندها نگران آن نیستیم. در واقع در سیستم ادراری که سطح ایمنی پایینی بعلت داروهای ایمونوساپرسیو دارد، پدیدار می شود و در صورت ایمونوساپرشن قوی، حتی می تواند به خون راه یابد و آن زمان است که می تواند کراتینین را بالا ببرد و در پاتولوژی بافت کلیه پیوندی دیده شود. متأسفانه درمان مناسبی ندارد و مهمترین درمانی که تا این زمان برای آن در نظر گرفته شده، کاهش ایمونوساپرشن بیمار است (۶). البته از داروهایی مثل لفلونامید نیز در این مورد استفاده میشود ولی چون نیاز به تنظیم سطح دارو دارد، به راحتی قابل استفاده نیست. با توجه به اهمیت سیتومگالوویروس و BK

تیترا BK، و اینکه در نمونه بیوپسی کلیه نیز اثری از BK نفروپاتی در پاتولوژی گزارش نشد، سایر احتمالات رد شد. خوشبختانه بیمار فوق با درمان رد پیوند و اصلاح دوز داروهای ایمونوساپرسیو درمان شده و با کراتینین نرمال مرخص شد.

Archive of SID

References

1. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Nov-Dec;29(6):1376-1385.
2. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 ;66(12):1177-1187.
3. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc.* 2017 Nov;49(9):2070-2075.
4. Gołębiewska JE, Dębska-Słizień A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014 Aug;16(4):605-615.
5. Boan P, Swaminathan R, Irish A. Infectious complications in indigenous renal transplant recipients in Western Australia. *Intern Med J.* 2017 Jun;47(6):648-655.
6. Devresse A, Tinel C, Vermorel A, Snanoudj R, Morin L, Avettand-Fenoel V, et al. No clinical benefit of rapid vs gradual tapering of immunosuppression to treat sustained BK virus viremia after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Int.* 2018 Dec 19. doi: 10.1111/tri.13392.
7. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Zhu YR, Johnson CP, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation.* 2012 Oct 27;94(8):814-821.

Report of increased creatinine with more than one etiology in a kidney transplanted disease

Minoo Fs^{1,2*}

1. Assistant Professor of Nephrology, Nephrology Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran, fs-minoo@tums.ac.ir.

2. Center of Excellence in Nephrology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Received: 21 Oct 2018

Accepted: 3 Dec 2018

Abstract

Background: Kidney transplant patients should be regularly visited to prevent complications.

A 42-year old female, who had received a kidney transplant 4 months previously, was admitted to hospital due to increased creatinine of up to 3.5 mg/dl. She was first treated for a urinary infection, resulting in a decrease of creatinine level. Then a decreasing immunosuppressive dose was given, due to a BK positive result. A creatinine level increase resulted, and acute cellular rejection was reported in a kidney biopsy. Next methyl prednisolone was administered, and finally, creatinine level became normal.

Keywords: Urinary infection, Kidney transplantation, Creatinine

***Citation:** Minoo Fs. Report of increased creatinine with more than one etiology in a kidney transplanted disease. *Yafte*. 2019; 20(4):8-13.