

OLGU SUNUMU: KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ SONRASI GELİŞEN TRANSFÜZYONA BAĞLI “GRAFT VERSUS HOST” HASTALIĞI

CASE REPORT: TRANSFUSION ASSOCIATED GRAFT VERSUS HOST DISEASE FOLLOWING CARDIOVASCULAR SURGERY

Bekir AYBEY*, Diler COŞKUN, Jale AYTAÇ*****

ÖZET: Bu raporda, koroner arter “bypass” graflama ve mitral anüloplasti operasyonları sonrası gelişen bir “transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı” olgusu sunulmuştur. Altmış iki yaşındaki erkek hastada tanı; operasyondan on gün sonra başlayan ateş, karaciğer fonksiyon bozukluğu, deri döküntüleri ve hipoplastik kemik iliği bulguları gibi tipik bulguların varlığı, diğer patolojilerin (ilaç erüpsiyonu, viral enfeksiyonlar, sepsis, haşlanmış deri sendromu, toksik epidermal nekroliz) ekarte edilmesi ve deri biyopsisinin histopatolojik bulguları ile konulmuştur. Hastanın öyküsünde biri yakın akrabasından olmak üzere beş ünite kan transfüzyonu mevcuttur. Büyük bir operasyon geçiren hastada bu tablodan, transfüzyonda yakın akraba kanı kullanımının sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu olgu ile kardiyovasküler cerrahi gibi büyük operasyonlarda transfüzyonda akraba kanı kullanımından kaçınılması, zorunlu hallerde ise bu kanların ışınlanması gereği bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı, kardiyovasküler cerrahi.*

ABSTRACT: In this report, a case of transfusion-associated graft versus host disease that developed following coronary arter bypass grafting and mitral annuloplasty operations, has been presented. The diagnosis of 62 year-old male patient was based on the presence of typical findings as fever, liver function disorders, skin rash and hypoplastic bone marrow findings that began ten days after the operation; with the exclusion of other pathologies (e.g. drug eruptions, viral infections, septicemia, scalded skin syndrome and toxic epidermal necrolysis) and histopathological findings of skin biopsy. There was a history of five units of blood transfusion of which one was from a close relative. The blood from the relative was thought to be responsible for the disease. With this case, we wanted to emphasize once more that transfusion of the blood of a relative

* Florence Nightingale Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Çağlayan, İstanbul.

** İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gayrettepe, İstanbul.

*** Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Çağlayan, İstanbul.

must be avoided in patients who have undergone major operations such as cardiovascular surgery. The irradiation of these bloods before transfusion may be effective to prevent graft versus host disease.

Key words: Transfusion associated graft versus host disease, cardiovascular surgery.

G İ R İ Ş

Genellikle immün yetmezliği olan kişilere organ aktarımı yapıldığında, transplant ile aktarılan aktif T hücrelerinin varlığına bağlı olarak graftın alıcıya karşı, kişinin ölümüne neden olabilen bir immün tepki geliştirmesi “graft versus host (GVH)” reaksiyonu olarak bilinmektedir¹. Transfüzyona bağlı GVH hastalığı nadir, ancak letal bir komplikasyondur ve özellikle immünsüpresif, kanserli veya kemik iliği nakli yapılmış kişileri etkiler². Son zamanlarda immün kompetan bireylerde de transfüzyona bağlı GVHH olguları bildirilmeye başlanmıştır, ancak tanının ne sıklıkla gözden kaçtığı bilinmemektedir. Bu nedenle her yeni olgunun bilinmesi ve bildirilmesinin, risk faktörlerinin ortaya konulması ve önlemlerin alınması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır³.

Bu raporda, kardiyovasküler cerrahi sırasında bir ünitesi birinci derece akrabasından olmak üzere beş ünite kan nakli yapılmış bir hastada gelişen akut GVH hastalığı olgusu sunulmuş ve tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Koroner arter “bypass” graflama ve mitral anüloplasti operasyonlarını geçiren 62 yaşındaki erkek hasta, operasyondan on gün sonra ateş ve halsizlik nedeni ile hastanemize başvurdu. Beş gün süreyle ateşin düşmemesi sonrası yatırılarak izlenmeye başlandı. Yatışında genel durum iyi, şuur açık, koopere, ateş 39.5°C, kan basıncı (KB) 110/60 mmHg, nabız 80/dk, solunum sayısı 20/dk idi. Sistemik muayenesinde apekte işitilen 1/6 şiddetinde üfürüm ve geçirilmiş operasyona ait skarlar dışında özellik yoktu. Özgeçmişinde yedi yıl önce geçirilen akut myokard infarktüsü ve perkütan translüminal koroner anjioplasti uygulaması, altı yıl önce ve müracaat ettiği yıl içinde tekrar geçirilen akut myokard infarktüsü mevcuttu. Soy geçmişi özellik göstermiyordu. Yatışının ilk günü yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit 6900/mm³, trombosit 228.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/saat, hemoglobin (Hb) 12.1 g, hematokrit (Hct) %37 idi. Biyokimyasal değerleri, SGOT: 122 U/L, SGPT: 142 U/L, LDH: 1088 U/L, Na: 126 mEq/L olması dışında normaldi. Tam idrar tetkiki normal bulundu.

Yatışının ikinci günü tüm vücudunda yaygın makülopapüler döküntüler başladı, SGOT: 184 U/L, SGPT: 184 U/L, LDH: 1073U/L idi. Döküntülerden ve karaciğer enzim yüksekliğinden sorumlu olabileceği düşünülerek ve hastayı daha objektif izleyebilme amacıyla tüm ilaçları kesildi. Üçüncü günü döküntüler çoğalmaya başladı (Resim 1), karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri yükselmeye devam etti, hafif ajitasyon ortaya çıktı. Dördüncü gün ateş 38.2°C, nabız 82/dk, KB 80/60 mmHg idi, hastanın sesinde kısılma, dilinde ödem, ağız içi ve etrafında üzerleri seröz

ve hemorajik krutlarla kaplı ülserler ortaya çıktı. Şuur açıldı, ancak kooperasyonda bozulma ve ajitasyonlarında artma mevcuttu. Karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri artmaya devam ederken, lökosit sayısı düşmeye başladı. Dördüncü gün SGOT: 382 U/L, SGPT: 423 U/L, LDH: 1481 U/L, GGT: 212 U/L, total bilirubin: 1,8 mg/dl iken, lökosit sayısı dört, beş ve altıncı günlerde sırasıyla 3500/mm³, 2600/mm³, 900/mm³ olarak bulundu. Anti-HSV ve anti-CMV antikorları negatif idi.

Beşinci gün dahiliye yoğun bakım ünitesine alınan hastanın genel durumu kötüydü ve koopere değildi. KB 70/40 mmHg, nabız 120/dk, solunum 25/dk, ateş 39°C idi. Yaygın makülopapüler döküntülerin yanı sıra, deride büller oluşmaya başladı (Resim 2). Ayırıcı tanıda toksik epidermal nekroliz, haşlanmış deri sendromu, büyük bir operasyon geçirdiği ve beş ünite kan almış olması nedeniyle GVH hastalığı da düşünüldü. Etiyolojiyi aydınlatılabilme amacıyla altıncı gün deri biyopsisi alındı. Yedinci gün şuuru tamamen kapandı. Derinin insizyonel biyopsi sonucu, yüzeysel perivasküler minimal dermatit ve yaygın transepidermal nekroz olarak geldi ve öncelikle GVH hastalığı ile uyumlu olduğu bildirildi. Kan kültürlerinde üreme olmayan, stafilokoksik enfeksiyon lehine hiçbir bulgusu bulunmayan, almış olduğu tüm ilaçları kesilen hastada, sepsis, haşlanmış deri sendromu ve toksik epidermal nekroliz de ekarte edilerek, klinik tablo ile derinin histopatolojik bulguları birlikte değerlendirildi ve derinleştirilen anamnez ile oğlundan kan transfüzyonu yapılmış olduğu öğrenilerek hastaya GVH hastalığı tanısı konuldu. Siklosporin A başlanan hastanın genel durumu bozulmaya devam etti. Yatışının 12. gününde lökosit



Resim 1: Hastanın gövdesindeki makülopapüler döküntüler.



Resim 2: Hastanın alt ekstremitelerindeki bülöz lezyonlar.

200/mm³ Hb 10.4 g, Hct %30.4, trombosit 10.000/mm³, SGOT: 99 U/L, SGPT: 196 U/L, LDH: 587 U/L, GGT: 483 U/L, total bilirubin: 4.2 mg/dl, direkt bilirubin: 2.66 mg/dl, BUN: 127U/L, kreatinin: 1.3 mg/dl iken hasta eksitus oldu.

T A R T I Ş M A

Transfüzyona bağlı GVH hastalığı (TB-GVHH), transfüzyonun nadir, ancak letal bir komplikasyonudur. Özellikle T hücrelerindeki kalitatif ve kantitatif bozukluklar olmak üzere immün yetmezlik veya immünsüpresyon önemli bir risk faktörüdür. Çok taze kan transfüzyonunun da hastalık riskini, aktif T hücreleri sayısını etkileyerek artırdığı bildirilmektedir³.

İmmünokompetan bireylerde TB-GVHH'nın oluşması alıcının major HLA tiplerinden birinin vericinininki ile homozigot olması sonucu gelişmektedir⁴. Burada, transfüze edilen allojenik hücrelerin elimine edilememesi sonucu CD4+ ve CD8+ donör T hücre klonlarının çoğalması, bunların alıcının HLA-II determinantlarını tanıması, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin (IL)-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin masif salınımına yol açması ve zincirleme reaksiyonlarla oluşan sitokin fırtınası sonucu da yaygın doku harabiyetinin ortaya çıkması söz konusudur³. TB-GVHH'da semptomlar genellikle transfüzyondan bir ila iki hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Klasik belirtileri; deri döküntüsü, diyare, ateş, ikterik ya da anikterik karaciğer yetmezliğidir. Derin pansitopeniye yol açan ciddi kemik iliği hipoplazisi ise hastalığı yıkıcı yapan en önemli etkidir. Hastalık ölümle sonuçlanan yokuş aşağı bir seyir izlemektedir ve neden de genellikle enfeksiyonlardır³.

Tanıda en önemli adım "tanının akla gelmesi"dir. Hastalarda döküntü, diyare, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kemik iliği diskrazisi varlığının genellikle ilaçlara bağlandığı, oysa immünsüpresif olsun veya olmasın, bu semptomları gösteren kişilerin hikayesinde transfüzyon mevcutsa, TB-GVHH tanısının akla gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Trombositopeni nedeniyle karaciğer biyopsisi gerçekleştirilemese de, deri veya kemik iliği biyopsilerini yapmak genellikle mümkündür. Kemik iliği hipoplastiktir. Derinin histopatolojik incelemesi ise patognomonik olmasa da yardımcıdır. Tanı konusunda tedaviye yanıt hemen hemen mümkün değildir³.

Son yıllarda kardiyak cerrahi sonrası gelişen ateş, deri döküntüsü, karaciğer yetmezliği ve pansitopeni ile karakterize TB-GVHH olguları bildirilmektedir⁵. Ahya ve arkadaşları⁴, kardiyak cerrahide riskin artmasını, kardiyopulmoner "bypass" ve taze kan kullanımına bağlamaktadırlar. Japonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada kardiyak cerrahi sonrası gelişen TB-GVHH olgularının %71'inde kullanılan kanın 72 saatten önce alındığı bildirilmiştir⁶. Bunun yanı sıra kardiyopulmoner "bypass"ın da mitojenik lenfosit transformasyonunda ve IL-2 yapımında azalma ile geçici bir immünsüpresyon yarattığı bildirilmiştir⁷.

Ghrew ve arkadaşları⁸ da, koroner arter "bypass" operasyonu sonrası gelişen bir TB-GVHH olgusu bildirmişler, bu olgunun deri belirtileri ile ön plana çıktığını, yaygın eritrodermik makülopapüler erüpsiyonlardan yapılan biyopside de hücresel apoptoz ile birlikte monositik infiltrasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar bu olgu ile kardiyak cerrahide geçici immünsüpresyon olduğunu vurgulayarak, donör kanı, alıcının HLA tiplerinden biri ile homozigot ise, bu geçici immünsüpresyonda donörün lenfositlerinin daha kolay TB-GVHH oluşturduğunu öne sürmüşlerdir⁸.

Bizim olgumuz da kardiyak cerrahi sonrası gelişmiştir ve tanının akla gelmesi ve geriye yönelik soruşturma ile akraba kanı transfüzyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Williamson³, kardiyak cerrahide TB-GVHH gelişiminde alıcı ile donörün ortak HLA tiplerinin varlığı ve taze kan kullanımının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ortak HLA haplotipleri, aile bireyleri arasında olabildiği gibi herhangi başka birisiyle de olabilir, ancak yakın akrabalarda olasılık daha fazladır³. Olgumuzda doku tiplendirilmesi yapılmamış olsa da, tipik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, diğer patolojilerin ekarte edilmesi (ilaç erupsiyonu, viral infeksiyonlar, sepsis, haşlanmış deri sendromu, toksik epidermal nekroliz) ve deri biyopsi sonucu ile tanı konulmuştur.

Transfüzyona bağlı GVHH, transfüzyon öncesi kan hücrelerinin gamma ışınlanması ile önlenabilir bir durumdur ve ancak riskli olduğu düşünülen belirli hasta gruplarına uygulanmaktadır^{3,9}. Bunlar da genellikle immünsüprese bireylerdir. Bu konu kardiyologları veya kalp-damar cerrahlarını pek ilgilendirmemiş gibi görünse de, bazı noktalar önemlidir. Şöyle ki; bu grup hastalar kan naklinin yakınlarından yapılmasını istemekte ve kişiler de aile bireylerine kan vermede hevesli olmaktadır. Oysa bu kanların TB-GVHH riski yönünden, enfeksiyöz açıdan taranmış herhangi birisinin kanından daha güvenli olmadığı bildirilmektedir³.

Sonuç olarak, klasik olarak immünsüpresif bireyleri etkilediği bilinse de, klinisyenler ve kan merkezlerinin immünkompetan bireylerde de kardiyovasküler cerrahi gibi büyük operasyonlar sonrası TB-GVHH gelişeceğini hatırla bulundurmaları, transfüzyonda akraba kanı kullanımından kaçınılması, zorunluluk varsa, T lenfositlerinin inaktive edilmesi amacıyla transfüzyondan önce ilgili kanların ışınlanması gereği bu olgu ile bir kez daha vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kılıçturgay K. Major histokompatibilite kompleksi, s: 43-51. İmmünoloji, 1997. Güneş-Nobel Kitabevleri, Bursa.
2. Klein HG. Allogeneic transfusion risks in the surgical patient. Am J Surg 1995; 170 (Suppl 6A): 21S-26S.
3. Williamson LM. Transfusion associated graft versus host disease and its prevention. Heart 1998; 80: 211-12.
4. 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.
5. Gebran N, Aoun JP, Aftimos G, et al. Transfusion associated graft versus host disease in immunocompetent patients. Report of two cases. J Med Liban 1999; 47: 255-8.
6. BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion associated graft versus host disease. Transfus Med 1996; 6: 261-71.
7. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, et al. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 580-91.
8. Ghrew MH, Ringrose T, Young D, Peto T. Transfusion associated graft versus host disease. Heart 1999; 82: 255-6.
9. Yasuura K, Okamoto H, Matsuura A. Transfusion-associated graft-versus-host disease with transfusion practice in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg 2000; 41: 377-80.