

Karaciğer nakli sonrası mikofenolat mofetile bağlı kolit: Olgu sunumu

Colitis due to mycophenolate mofetil after liver transplantation: Case report

Zeynep Ebru ESER¹, Serkan YARAŞ², Bünyamin SARITAŞ², Fehmi ATEŞ², Engin ALTINTAŞ², Ebru SERİNSÖZ³, Orhan SEZGİN²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

Karaciğer nakli sonrası ishal sık olarak izlenmektedir. İshal gelişmesinden enfeksiyöz ajanlar ve nakil sonrası kullanılan immünsüpresif ajanlar sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. Burada mikofenolat mofetil kullanımı sonrası ishal gelişen ve kolit saptanan bir olguyu sunacağız.

Diarrhea is seen often after liver transplantation. Infectious agents and immunosuppressive therapy are generally the responsible factors for the development of diarrhea. Here, we report a case presenting with diarrhea who was diagnosed as colitis due to mycophenolate mofetil.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, mikofenolat mofetil, kolit

Key words: Liver transplantation, mycophenolate mofetil, colitis

GİRİŞ

Karaciğer (KC) nakli sonrası ishal sık olarak izlenmektedir. KC nakli sonrası gelişen ishalden özellikle de enfeksiyöz ajanlar ve immünsüpresif ajanlar sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. Burada mikofenolat mofetil (MMF) ile ilişkili ishal nedeniyle takip ettiğimiz bir olguyu sunacağız.

OLGU SUNUMU

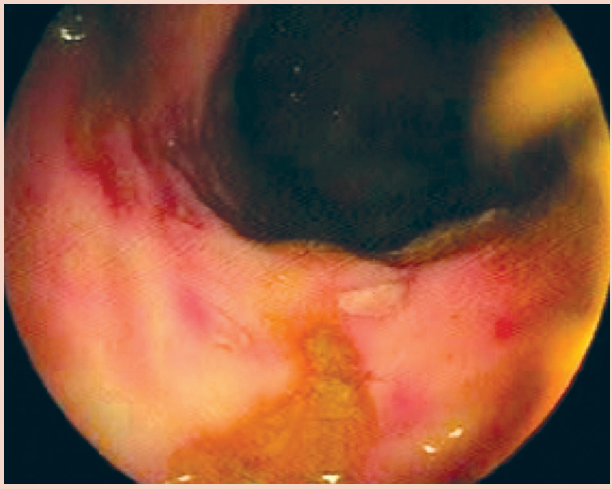
Altmış bir yaşında erkek hasta yaklaşık 1 aydır günde 10-12 defayı bulan dışkılama şikâyeti ile başvurdu. Hastanın dışkılanması kansız, mukuslu, sulu, sarı renkteymiş. Hasta günde 2 defa 500 mg ornidazol ve liyofilize saccharomyces boulardii 282,5 mg tedavisi almış ancak fayda görmemiş. Hastanın tüm karnına yayılan ağrısı olmuş, beraberinde bulantı, kusma, ateş şikâyeti olmamış. Son 3 günde dışkılama sayısı günde 20-25 defayı bulmuş ve karın ağrısı artmış. Alkolik karaciğer sirozu ile takip edilen hastaya 17 ay önce canlıdan canlıya karaciğer nakli yapılmış. Hastaya mikofenolat mofetil oral 500 mg, 2x1 gr, takrolimus oral 2x0,5 mg başlanmış. Fizik muayenede ateş: 36,8°C, nabız: 92 dk, solunum sayısı: 18 dk, kan basıncı: 120/70 mmHg, insizyonel herni mevcut, bunun dışındaki muayenesi normal. Laboratuvar değerlerinden beyaz küre: 7590 uL hemoglobin: 13,1 g/dl hematokrit: 37,7 trombosit: 308000/mm³, total bilirübin: 0,775 mg/dl direk bilirübin: 0,47 mg/dl idi. Alanin amino

transferaz: 6 U/L (N:<31U/L), asparat aminotransferaz: 8,7 U/L (N:<31U/L), üre: 37,2 mg/dl, kreatinin: 1,27 mg/dl, albumin: 2,96 g/dl, kan şekeri: 133 g/dl, alkalin fosfataz: 101 U/L (30-240 U/L), INR: 1,01, gama glutamil transferaz:124 U/L (<32 U/L), protrombin zamanı: 14 sn (N:12-17 sn). Seroloji testlerinden Anti HAV IgM (-) Anti HAV Ig G (+), Anti HCV (-), Anti Hbs (+), Anti HIV (-). Anti CMV Ig M: negatif, Anti CMV Ig G pozitif. *Clostridium difficile* antijeni negatif saptandı. Dışkı mikroskopisinde bol eritrosit, 4-5 lökosit ve *Escherichia histolitica* kist ve trofozoitleri saptandı, gönderilen dışkı kültüründe üreme olmadı. Ateşi olması üzerine alınan 2 adet kan kültüründe üreme olmadı. Metronidazol 2x500 mg parenteral ve siprofloksasin 3x500 mg oral başlandı. Hastaneye başvurduğu gün yapılan sigmoidoskopisinde rektum ve sigmoid kolonda zimba ile delinmiş gibi keskin kenarlı yıldız görünümünde çok sayıda milimetrik ülser izlendi. (Resim 1). Sitomegalovirus (CMV) koliti düşünüldü, çoklu biyopsiler alındı, anal kanal normaldi, alınan biyopsi örneklerinde aktif kronik inflamasyon, rejeneratif değişiklik saptandı (Resim 2). Hastaya gansiklovir parenteral 350 mg başlandı. Hastaya yatışının 12. gününde yapılan kontrol kolonoskopide hepatic köşeye kadar ilerlendi. Kirlilik nedeniyle daha ileriye gidilemedi. Transvers kolonda çok sayıda keskin kenarlı, tabanı beyaz eksuda ile kaplı, zimba deliği tarzında 4-5

İletişim: Serkan YARAŞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zeytinlibahçe Cd. 33090 Akdeniz, Mersin
E-posta: drserkan1975@hotmail.com • Tel: +90 354 337 43 00

Geliş Tarihi: 31.12.2012 • **Kabul Tarihi:** 02.05.2013



Resim 1. Kolonoskopide görülen ülserler.

mm çapında ülserler izlendi. İnen kolonda da benzer ülserler mevcuttu. Sigmoid kolon, rektum lümen ve mukozası normaldi. Anal kanalda minimal iç hemoroidler vardır. Biogaia (*Lactobacillus reuteri*) tedavisi başlandı. Şikâyetleri devam eden hastanın tekrar gönderilen dışkı mikroskopisi temiz saptandı, dışkı kültüründe normal barsak florası saptandı, *Cryptosporidium* oookistleri görülmedi. Daha önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan hastadan balgamda ARB gönderildi ve sonuçları negatif geldi. Doku ve serumdaki CMV PCR sonuçları negatif geldi, dokuda CMV kolitini düşündürecek bir bulguya saptanmadı. Hastanın ishalinin sebebi olarak düşünülen mikofenolat mofetil kesildi, takrolimus 2x1 tb'e devam edildi. Mikofenolat mofetil kesilmesi sonrasında ishal tablosu düzeldi.

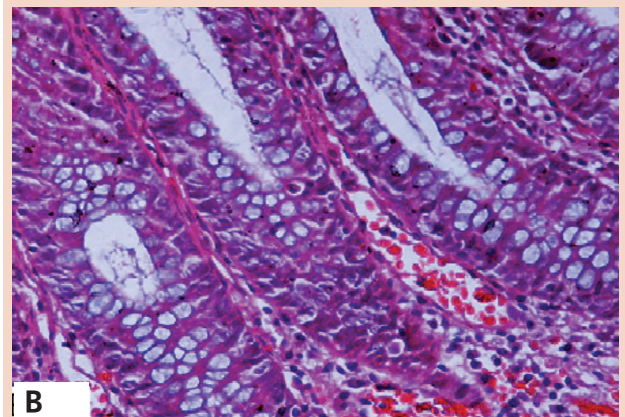
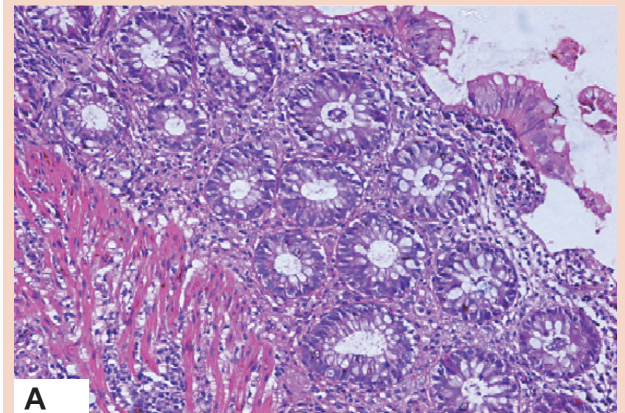
TARTIŞMA

Transplant alıcılarında ishal sık görülür; %13-43 arasında değişmektedir (1,2). En sık neden enfeksiyöz ajanlar ve immünsüpresif ajanlardır. Toplam 302 transplant hastasının alındığı bir çalışmada 31 hastada ishal saptanmış (%10); ishal bu hastalarda en sık ilk 4 ay içinde gözlenmiştir; bu olguların 1/3'ünde ishal etyolojisi olarak *C. difficile* saptanmıştır (3). *C. difficile* nazokomiyal bir patojendir ve antibiyotik kullanımına bağı olmaksızın immünsüprese hastalarda ve transplant alıcılarında izlenir. *C. difficile* bağı ishal insidansı %3 oranında izlenmiştir (3). *C. difficile*'e bağı ishal sulu vasıfta olup hafif ateş ve kramp tarzında karın ağrısı eşlik eder (4-6). Bizim olgumuzda *C. difficile* antijeni negatif saptandı.

Sitomegalovirus (CMV), karaciğer nakli sonrası en sık izlenen viral ajandır; genellikle transplantasyon sonrası ilk 2-4 ay içinde izlenir. Gastrointestinal sistem (GIS) tutulu-

mu CMV'ye bağı olarak nadir olarak gözlenir, hastalar sıklıkla ateş, ishal ve karın ağrısı semptomları ile başvurur. Karaciğer nakli olan hastalarda CMV enfeksiyonu görülme insidansı %23-%85 oranında izlenir, ancak CMV hastalığı gelişme oranı %15- %40 arasındadır (7). Son zamanlarda CMV enfeksiyonu oranı artmasına rağmen, yüksek riskli alıcılara uygulanan profilaksi sonucunda CMV hastalığı insidansında azalma gözlenmiştir (8). 93 karaciğer nakli hastasının dahil edildiği bir çalışmada CMV enfeksiyon insidansı %27 olarak izlenmiş, ancak sadece 25 hastanın 2'sinde (%8) ilk başvuru nedeni kolit olmuştur (9). Bizim olgumuzda CMV IgM negatif, CMV-PCR negatif saptandı, histolojik incelemede CMV kolitine ait bulgu saptanmadı. Bakteriyel ajanlardan *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, viruslardan *Astrovirus*, *Adenovirus* ve *Rotavirus*, parazitlerden *Mikrosporidia*, *Cryptosporidia* ve *E. histolytica* da karaciğer nakli alıcılarında gözlenebilir (1,10,11,13,14). Bizim olgumuzda bu enfeksiyöz ajanlara ait bulgu saptanmadı.

Olgumuzda ayrıca immünsüpresif ilaçlara bağı ishal araştırıldı.



Resim 2. Kolon biyopsisinde kript epitelinde rejeneratif değişiklikler (A) ve kript epitelini infiltre eden polimorfonükleer lökositler (B) saptandı.

Siklosporin, kalsinörin inhibitörü olarak kullanılan bir ajandır; birkaç farklı oral formu (klasik ve mikroemülsiyon formu) bulunmaktadır. Klasik formu kullanan, karaciğer nakilli hastalarda ishal görülme insidansı %27-47 arasında değişmektedir (21). Mikroemülsiyon formu kullananlarda eski forma göre ishal daha az olarak izlenmektedir. Karaciğer nakli olan hastalarda semptomatik ishale bağlı olarak siklosporin'i bırakma oranı oldukça düşüktür. Son zamanlarda karaciğer nakli olan hastalarda siklosporin tedavisinin yerini büyük oranda takrolimus almıştır (22). Karaciğer naklinde takrolimus'a bağlı ishal görülme insidansı ile %37-72 olarak saptanmıştır (22, 23). Takrolimus siklosporine göre daha fazla ishale sebep olmaktadır. Sirolimusa bağlı olarak diyare gelişimi diğer immünsüpresif ajanlar ile karşılaştırıldığında daha az oranda gözlenmektedir (24).

İmmünsüpresiflerden mikofenolat mofetil (MMF), T ve B lenfositleri, pürin sentezini inhibe ederek süprese eder. Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal toksik etkileri vardır. Karaciğer nakli sonrası MMF'ye bağlı ishal oranı %14 ile %51 oranında değişmektedir. MMF'nin diğer ajanlara göre daha sık olarak ishale yol açtığı gözlenmiştir, ishali mekanizması bilinmez. 547 hasta ile yapılan bir çalışmada 3 gr MMF 1-2 mg/kg azotiopürin alan hasta ile kortikosteroid - siklosporin kombine tedavisi alan hasta karşılaştırılmış ve MMF grubunda %51,3 diğer grupta ise %49,8 oranında ishal gözlenmiştir (15). Tek başına MMF kullanıldığında ishal oranı daha az gözlenmiştir (16-18). İshal şiddetinin doza bağımlı olmadığı saptanmıştır (19). Kolonda Crohn hastalığı benzeri değişiklikler, eroziv enterokolit ve graft-versus host hastalığı benzeri kolonik değişikliklerin MMF ilişkili olduğu bildirilmiştir. MMF ilişkili kolitte

değişiklikler direk toksisiteye veya kolonda MMF'nin neden olduğu sekonder immünolojik mekanizmalara bağlı olabilir. Solid organ transplantasyonu yapılan 40 hastanın alındığı bir çalışmada mikofenolat mofetil kullanan 32 hastada kolon mukozası; normal (%31), inflamatuvar barsak hastalığı benzeri (%28), graft versus host hastalığı benzeri (%19), iskemi benzeri (%3) ve kolit benzeri (%16) değişiklikler olarak saptanmış. 8 hastalık kontrol grubunda sadece bir hastada kolonda graft versus host hastalığı benzeri bulgulara rastlanmıştır (20).

Bizim hastamızda ilacın kesilmesini takiben ishali de kesilmesi nedeniyle ishal, MMF'ye bağlandı.

Karaciğer nakli sonrasında ishal yapan diğer nedenler arasında graft versus host hastalığı, posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon kanseri de düşünülmelidir.

Karaciğer nakli sonrası ishal tablosu sık olarak izlenebilmektedir. İnsidansı tam olarak bilinmemekle beraber %10-43 arasında olduğu öngörülmektedir. İshal gelişiminden özellikle en sık olarak infeksiyöz ajanlar (en sık CMV ve *C. difficile* v.s.), immünsüpresif ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer nakli sonrasında ishali olan hastalarda öncelikle bu nedenlerin dışlanması gerekmektedir. İmmünsüpresif ajanlar içindende mikofenolat mofetilin ishale yol açtığı (en sık olarak) unutulmamalıdır. Nitekim bizim olgumuzda mikofenolat mofetilin kolon mukozasında yaptığı hasarlanma sonrası ishale yol açtığı adı geçen ilacın kesilmesiyle hem semptomatik hem de endoskopik düzelme ile gösterildi. Bu nedenle transplant alıcılarında immünsüpresif dozajları dikkatlice ayarlanmalı, doku örneği de sağlanması açısından endoskopik inceleme akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-407.
2. Altıparmak MR, Trablus S, Pamuk ON, et al. Diarrhoea following renal transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 212-6.
3. Wong NA, Bathgate AJ, Bellamy CO. Colorectal disease in liver allograft recipients-a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:231-6.
4. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 204-10.
5. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 725-30.
6. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834-44.
7. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 537-49.
8. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Impact of evolving trends in recipient and donor characteristics on cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 106-10.
9. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:362-369.
10. Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1853-8.
11. van Kraaij MG, Dekker AW, Verdonck LF, et al. Infectious gastroenteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 299-303.

12. Goetz M, Eichenlaub S, Pape GR, Hoffmann RM. Chronic diarrhea as a result of intestinal microsporidiosis in a liver transplant recipient. *Transplantation* 2001; 71: 334-7.
13. Gerber DA, Green M, Jaffe R, et al. Cryptosporidial infections after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 50-5.
14. Palau LA, Kemmerly SA. First report of invasive amebiasis in an organ transplant recipient. *Transplantation* 1997; 64: 936-7.
15. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 442-50.
16. Cantarovich M, Tzimas GN, Barkun J, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil combined with very low-dose cyclosporine microemulsion in long-term liver-transplant patients with renal dysfunction. *Transplantation* 2003; 76: 98-102.
17. Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, et al. Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. *Transpl Int* 2004; 17: 518-24.
18. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, et al. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation* 2003; 76: 130-6.
19. Fairbanks KD, Thuluvath PJ. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant recipients: a single center experience. *Liver Transpl* 2004; 10: 1189-1194.
20. Moreno JM, Rubio E, Gomez A, et al. Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil as monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1874-6.
21. Selbst MK, Ahrens WA, Robert ME, et al. Spectrum of histologic changes in colonic biopsies in patients treated with mycophenolate mofetil. *Mod Pathol* 2009; 22: 737-43.
22. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1110-5.
23. Levy G, Villamil F, Samuel D, et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1632-8.
24. Neff GW, Montalbano M, Tzakis AG. Ten years of sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35(Suppl 3): 209S-16S.