

Takrolimusa Bağlı Aldosteron Rezistansı Olgu Sunumu

Feyza Bayraktar Çağlayan¹, Yener Koç¹, Taner Baştürk¹, Barış Hasbal¹, Tamer Şakacı¹, Elbis Ahabap¹, Mahmut İslam¹, Perin Nazif¹, Abdulkadir Ünsal¹

ÖZET:

Takrolimusa bağlı aldosteron rezistansı olgu sunumu

Amaç: Takrolimus ile daha sık görülmele birlikte kalsinörün inhibitörlerinin hiporeninik hipoaldosteronizm benzeri tablo geliştirerek hiponatremi ve hiperkalemi gibi elektrolit bozukluklarına yol açabildiği bilinmektedir.

Olgu: Yazımızda 32 yaşında renal transplantasyon yapılan ve takibinin 149. gününde hiponatremi ve hiperkalemi ile başvuran, tetkiklerinde normal anyon açıklı metabolik asidoz ve renal tübüler disfonksiyon saptanan, diğer nedenler dışlandıktan sonra takrolimusa bağlı elektrolit bozukluğu düşünülen vaka verilmektedir. Hastada takrolimusun everolimusla değişimi ile yanıt alınamamış ve aldosteron rezistansına bağlı tübüler disfonksiyon düşünülerek fludrokortizon başlanmış, elektrolit bozuklukları hızla düzelmiştir.

Sonuç: Böbrek nakli hastalarında takrolimusa bağlı hiponatremi ve/veya hiperkalemi saptandığında fludrokortizon tedavisi akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Böbrek transplantasyonu, hiponatremi, takrolimus

ABSTRACT:

Aldosterone resistance due to tacrolimus

Objective: Although more common with tacrolimus, it is known that calcineurin inhibitors may develop electrolyte disorders like hyponatremia and hyperkalemia by generating a hyporeninemic hypoaldosteronism-like syndrome.

Case: We present a 32 year-old female renal transplant patient who admitted to clinic with hyponatremia and hyperkalemia. Normal anion-gap metabolic acidosis and renal tubular dysfunction were detected and after other reasons were excluded, it was considered as electrolyte disorder due to tacrolimus. No response was detected after tacrolimus conversion to everolimus and considering tubular dysfunction due to aldosteron rezistance we initiated fludrocortisone therapy and electrolyte disorders rapidly improved.

Conclusion: Fludrocortisone therapy should be considered when hyponatremia and/or hyperkalemia due to tacrolimus is detected in renal transplant patients

Keywords: Renal transplantation, hyponatremia, tacrolimus

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(X):XX-XX



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Feyza Bayraktar Çağlayan,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
feyzabayraktars@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
30 Haziran 2017 / June 30, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
3 Eylül 2017 / September 3, 2017

GİRİŞ

Günümüzde kalsinörün inhibitörleri, solid organ transplantasyonları sonrasında tedavinin vazgeçilmezleridir. Takrolimus ile daha sık görülmele birlikte kalsinörün inhibitörlerinin hiponatremi ve hiperkalemi gibi elektrolit bozukluklarına yol açabildiği uzun zamandır bilinmektedir (1). Bu ilaçlarla aldosteron salınımı ve mineralokortikoid

(MK) reseptör ekspresyonunun azalması ile seyreden hiporeninik hipoaldosteronizm sendromu benzeri tablo gelişebileceği gösterilmiştir (2). Yazımızda takrolimusa bağlı aldosteron direnci gelişen ve takrolimusun bir başka immunsupresif ilaç grubu olan mTOR inhibitörlerinden everolimusla değişimi ile tedavi edilemeyip, mineralokortikoid replasmanı ile cevap alınan bir vaka verilmektedir.

Tablo-1: Hastanın laboratuvar verileri

Üre (mg/dl)	34	Trigliserid (mg/dl)	170
Kreatinin (mg/dl)	1	Total kolesterol (mg/dl)	206
Ürik asit (mg/dl)	4.1	Albumin (g/dl)	3.9
Glukoz (mg/dl)	76	Total Protein g/dl)	6.3
Sodyum (mmol/l)	122	CK (U/L)	21
Potasyum (mmol/l)	5.5	LDH (U/L)	221
Klor (mmol/l)	92	WBC (10 ³ /uL)	9860
Kalsiyum (mg/dl)	9.28	Hb (g/dL)	11.6
Fosfor (mg/dl)	3.4	Hct %	35.1
Magnezyum (mg/dl)	1.54	MCV (fL)	74.2
ALT (U/L)	22	Trombosit (10 ³ /uL)	317000
AST (U/L)	22	24 saatlik idrarda Na (mosm/L)	340
GGT (U/L)	77	TSH (uIU/ml)	2.8
ALP (U/L)	109	Aldosteron (ng/dL) (otururken)	28

OLGU SUNUMU

32 yaşında, Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı amiloidoz sonrası gelişen son dönem böbrek yetmezliği sonrası periton diyalizi ile takipte olan ve Mayıs 2016'da kadavradan renal transplantasyon yapılmış olan kadın hasta, transplantasyon sonrası 149. günde bulantı, halsizlik şikayeti ile transplantasyon polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkiklerinde kreatinin 1 mg/dl üre 34 mg/dl, sodyum 122 mmol/L, potasyum 5.5 mmol/L olarak saptandı. Diğer laboratuvar tetkikleri Tablo 1 de verilmiştir. Tedavisinde immunsupresif olarak takrolimus 6 mg/gün, mikofenolat mofetil 2 gr/gün, prednizolon 5 mg/gün, hipertansiyon tedavisi için metoprolol 100 mg/gün, doksazosin mesilat 8 mg/gün, profilaksi için trimetoprim sulfametoksazol, hipomagnezemi için magnezyum preparatı ve osteopeni için kalsiyum ve D vitamini preparatı bulunmakta idi. Psödohiponatremi etkenleri dışlanabilmesi için mevcut tedavisi ve tetkikleri incelendi. Hastanın tedavisinde diüretik yoktu ve yakın dönemde intravenöz sıvı replasmanı yapılmamıştı. Kan şekeri takibi yapılan hastada kan şekerleri normal sınırlarda seyretti. Albumin ve trigliserid değerleri normal olarak saptandı. Takrolimus seviyesi normal sınırlarda (7 ng/ml) saptandı, tiroid ve karaciğer testlerinde patoloji görülmedi. Klinik olarak volem eksikliği bulguları mevcuttu ve 24 saatlik idrar çıkışı 3.5-4 lt/gün civarında idi. Serum osmolaritesi 260 mosm/L, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı 340 mosm/gün, idrar volumu 3.8 lt idi, tetkikler tuz kaybettiren nefropatiler ile uyumlu olarak geldi.

Kan gazında anyon açığı 10 mmol/L ve üriner anyon açığı 7 mmol/L olarak hesaplanan hastada sonuçlar normal anyon açıklı metabolik asidoz ve renal tubuler disfonksiyon ile uyumlu görüldü. Aldosteron seviyesi (otururken, 28 ng/dL) normal olarak saptandı ve nakil sonrası takipleri incelendi hiponatremi görülmediği ve postoperatif periyod da dahil olmak üzere sodyum değerinin 130 mmol/L üzerinde seyrettiği görüldü. Tedavide ilk etapta intravenöz %0.9 NaCl infuzyonu yapıldı. Serum sodyum düzeyi 48 saat içinde normal sınırlara ulaştığında parenteral sıvı tedavisi sonlandırıldı. 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi 354 mosm/L, serum osmolaritesi 284 mosm/L olarak saptandı. İzleminde sodyum düzeyi 4 gün içerisinde tedricen azalarak 120 mmol/L seviyesine geriledi. Takiben takrolimusa bağı tuz kaybettiren nefropati olabileceği düşünülerek kullanılmakta olan takrolimus, everolimus ile değiştirildi. Everolimus ile izleminde hastanın kliniğinde (halsizlik ve bulantı) ve serum sodyum düzeyinde iyileşme olmaması üzerine aldosteron rezistansı düşünülerek fludrokortizon tedavisi 0.1 mg/gün dozunda başlandı. Tedavisinin 48. saatinden itibaren serum sodyum düzeyi artarak 140 mmol/L seviyesine yükseldi, K düzeyi 3.8 mmol/L'e geriledi. 24 saatlik idrarda Na 125 mmol/L/gün civarına geriledi. Fludrokortizon tedavisini iyi tolere eden (hipertansiyon, gastrik irritasyon vb görülmedi) hastada ilk haftanın sonunda minimal periferik ödem gelişmesi üzerine doz 0.05 mg/gün olarak azaltıldı. Periferik ödemi gerileyen, tansiyonları normal sınırlarda seyreden hasta fludrokortizon tedavisi ile taburcu edildi. Nakil sonrası

9. ay takiplerinde serum Na düzeyi 138 mmol/L, K düzeyi 4.6 mmol/L olarak saptanmış olup düzenli takibi sürmektedir.

TARTIŞMA

Transplantasyon sonrası hiponatremi, kalsinörin inhibitörü etkisi ile tübüler sodyum kaybı, relatif hipervolemi (dilusyonel hiponatremi), postop erken dönemde poliüri, idrarla kaybın hipotonik sıvılarla yerine koyulması, gibi pekçok nedenle gelişebilmektedir (3).

Hastamızda poliüri bulunmaması, öncesinde parenteral mayi tedavisi öyküsünün olmaması ve hastanın hipervolemik olmaması ile bu nedenler dışlanmış oldu. Normal hasta popülasyonunda hiponatremiye sebep olabilecek hiperglisemi, hipotiroidi, diüretik veya ilaç kullanımı gibi etkenler hastamızda bulunmamaktaydı. Hastanın kliniğinde volum deplesyonu olması ve 24 saatlik idrarında Na düzeyinin artmış olarak saptanması tuz kaybettiren nefropati düşündürmüştür.

Renal transplantasyon sonrası verilen kalsinörin inhibitörlerinin iyon değişimi üzerine çeşitli etkileri olabileceği, örneğin; Na/K-ATPaz ve Na-K-2Cl kotransporterlarını etkileyerek hiperkalemi ve tuz kaybettiren nefropati oluşturabileceği ile ilgili ilk çalışmalar doksanlı yıllara dayanmaktadır (4,5). Bu ilaçların, takrolimus ile daha sık olmakla birlikte insan MK reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek aldosteron rezistansına neden olduğu 2002 yılında invitro bir çalışma ile gösterilmiştir (6). Bu çalışmaya devam niteliğinde yayımlanmış bir başka çalışmada immunsupresif tedavi sonrası gelişen hiponatremi ve hiperkaleminin %75 gibi yüksek bir olasılıkla aldosteron rezistansına bağlı olduğu belirtilmiştir (7). Renal transplant hastalarında yapılan bu çalışmada da siklosporin A kullanılan hastaların lenfositlerindeki MK reseptörlerinin normal sağlıklı popülasyona göre anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda aldosteron seviyesi korunurken neden hipoaldosteronizm bulguları gözlemlendiği açıklanmıştır (7). Hastamızda ağır hiponatremiye eşlik eden hiperkalemi ve normal anyon gapli metabolik asidoz bulunması aldosteron rezistansı ile yorumlanmıştır.

125 renal transplantlı hasta ile yapılan başka bir

çalışmada hiponatremi ve hiperkaleminin takrolimus kullananlarda siklosporin kullananlara göre daha sık olduğu gösterilmiş ve hiponatremisi bulunan 9 hastanın tedavisinde çalışmamıza benzer şekilde fludrokortizon kullanılmış, iyi tolere edilmiş ve hastaların serum sodyum seviyeleri düzelmiştir (1). Bu çalışmada vakalarda hiponatremi ile başvuru transplantasyondan sonra 14-79 gün içinde olmuşken, vakamızda 2015 yılında yayımlanan bir vaka sunumuna benzer şekilde başvuru transplantasyondan 149 gün sonra olmuştur (8). Benzer çalışmaların hepsinde vakamızda olduğu gibi hiponatremi ile başvuru sırasında hastalarda takrolimus düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.

Güncel bir başka çalışmada takrolimusun everolimus ile konversiyonu sonucunda 48 saat içinde serum sodyum düzeyi düzelmesine rağmen (7) bizim vakamızda 4 haftalık izleme süresine rağmen hiponatremide düzelme görülmemiş ve %0.9 NaCl solusyonu replasman ihtiyacı sürmüştür. Hastaya fludrokortizon başlandıktan sonra 48. saatten itibaren serum sodyum düzeyi normale dönmüş ve sonraki izleminde hiponatremi görülmemiştir. Ek olarak fludrokortizon tedavisinin renal transplantlı kalsinörin nefrotoksitesitesi mevcut hastalarda faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (1,9). Kalsinörin inhibitörleri renal toksisite oluşturabilmelerine rağmen, renal transplantasyon popülasyonunda tedavinin köşe taşıdır. Takrolimus ilişkili hiponatremi tedavisinde everolimusa konversiyon ile cevap alınan olgu sunumu (8) bulunmasına rağmen özellikle immunolojik olarak yüksek riskli hasta grubunda olmak üzere takrolimusun tedavi protokolünden çıkarılması uygun olmayabilir. Fludrokortizon tedavisi kolay kullanılabilirliği, hızlı doz titrasyonu, düşük yan etki profili nedeniyle bu amaçla tercih edilebilir. Bununla birlikte hastamızda takrolimus kesilmesine rağmen hiponatreminin düzelmemesi bu etkinin irreversible olabileceğini veya farklı mekanizmaların eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Bu alanda ileri çalışmalara olan ihtiyaç sürmektedir.

SONUÇ

Renal transplantasyon hastalarında normal takrolimus seviyesine rağmen tubuler disfonksiyon geliş-

bileceği göz önünde bulundurulmalı ve hiponatremi geliştiğinde akılda bulundurulmalıdır. Fludrokortizon, gelişmiş olan aldosterona dirençli tuz kaybetti-ren nefropatinin tedavisinde etkili ve faydalıdır. Böbrek nakli hastasında hiponatremi saptandığında ve

diğer nedenler dışlanarak ve takrolimusa bağlı hiponatremi olduğu düşünöldüğünde everolimusa dönüşüm düşünölebileceği gibi immunolojik yönden yüksek riskli hastalarda fludrokortizon, etkin bir seçenek olarak akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, et al. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 444-50. [CrossRef]
2. Heering PJ, Kurschat C, Vo DT, Klein-Vehne N, Fehsel K, Ivens K. Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression. *Clin Transplant* 2004; 18: 186-92. [CrossRef]
3. Bagchi S, Husain Zaidi S, Prasad Mathur R. Severe symptomatic hyponatremia—an uncommon presentation of tacrolimus nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2042-4. [CrossRef]
4. Tumlin JA, Sands JM. Nephron segment-specific inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by cyclosporin A. *Kidney Int* 1993; 43: 246-51. [CrossRef]
5. Ferrer-Martínez A, Felipe A, Barceló P, Casado FJ, Ballarín J, Pastor-Anglada M. Effects of cyclosporine A on Na, K-ATPase expression in the renal epithelial cell line NBL-1. *Kidney Int* 1996; 50: 1483-9. [CrossRef]
6. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombès M. Cyclosporine a and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 2002; 143: 1932-41. [CrossRef]
7. Heering PJ, Klein-Vehne N, Fehsel K, Heering, P. Decreased mineralocorticoid receptor expression in blood cells of kidney transplant recipients undergoing immunosuppressive treatment: cost efficient determination by quantitative PCR. *J Clin Pathol* 2004; 57: 33-6. [CrossRef]
8. Sayın B. Tacrolimus-Induced Salt Losing Nephropathy Resolved After Conversion to Everolimus. *Transplant Direct* 2015; 1: 9. [CrossRef]
9. Rabb HA, Niles JL, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Severe hyponatremia associated with combined pancreatic and renal transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 157-8. [CrossRef]