

Posttransplant Trombotik Mikroanjiyopati

Dr. Neslihan G n y

Dr. İsmail Dursun

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi



Vaka Sunumu

O. İ. - Doğum Tarihi: 01.01.2005 - Erkek

- 2016 yılında 11 yaşında iken halsizlik nedeniyle başvurdu.
- Yapılan tetkiklerinde KBH tanısı aldı
- Üriner sistem görüntülemesinde böbreklerde ekojenite artışı, basit kortikal kistler ve pelvikaliksiyel ektazi tespit edildi.



Radyolojik Takip ve Progresyon

31.05.2016 - USG

Sol böbrek 90x41mm, parankim kalınlığı: 9mm; grade 1-2 pelvikaliksiyel dilatasyon, sol bb alt polde parapelvik yerleşimde bir adet 12mm çapta basit kist

Sağ böbrek 94x31mm, parankim kalınlığı: 10mm; bilateral grade 3 ekojenite artışı

20.11.2018 - USG

Her iki böbrek boyutunda azalma. Bilateral böbreklerde kortekste ve medullada çok sayıda subsantimetrik basit kistler izlenmiştir, bilateral hidroüreteronefroz

1

2

16.06.2016 - VSUG

Normal olarak değerlendirildi.

3



Aile Öyküsü ve Genetik Değerlendirme



Aile Öyküsü

Anne-baba arasında akrabalık mevcut.

KBH nedeniyle 8 yaşında kaybedilen kardeş öyküsü bulunmaktadır.



Fizik Bulgular

Polidaktili mevcut

Göz ve işitme muayeneleri normal



Genetik İnceleme

Kistik böbrek hastalıkları açısından gönderilen genetik analizde patojenik mutasyon tespit edilmedi.



Böbrek Yerine Koyma Tedavileri



Periton Diyalizi Başlangıcı

10 Ekim 2019 tarihinde periton diyalizine başlandı



Hemodiyaliz Geçişi

14 Ağustos 2020 tarihinde periton diyalizi yetersizliği nedeniyle hemodiyalize geçiş yapıldı.



Böbrek Nakli

5 Şubat 2022 tarihinde 17 yaşında iken kadavradan böbrek nakli gerçekleştirildi.

Nakil

Donör yaşı: 10

Doku uyumu : 6/1

Donör son kreatinin :0.79 mg/d

Soğuk iskemi süresi: 10.5 saat

Nakil Öncesi Klinik Durum

Antropometrik Ölçümler

48kg

Vücut Ağırlığı

-2.71 SDS

152cm

Boy

-3.59 SDS

Vital Bulgular

- Ateş: 36.5°C
- Nabız: 88/dk
- Solunum: 20/dk
- Tansiyon: 130/70 mmHg

Özel Bulgular

- El ve ayaklarda polidaktilisi mevcut. Diğer sistemler doğal





Nakil Sonrası Erken Dönem

Nakil sonrası oligürik seyreden, kreatinin gerilemeyen hastada renal doppler incelemesi yapıldı.

Transplante Böbrek

Boyut: 83x43mm, parankim ekosu grade 1 artmış. Ektazi veya taş saptanmamıştır.

Doppler Bulgular

Renal arter ve ven açık.

Rezistif indeks: 0.80-0.85 ölçülmüştür ve intrarenal direnç artışını düşündürmektedir.

Nakil Sonrası Laboratuvar Bulguları

Böbrek Fonksiyon Testleri

Kreatinin

4.03 mg/dL

BUN

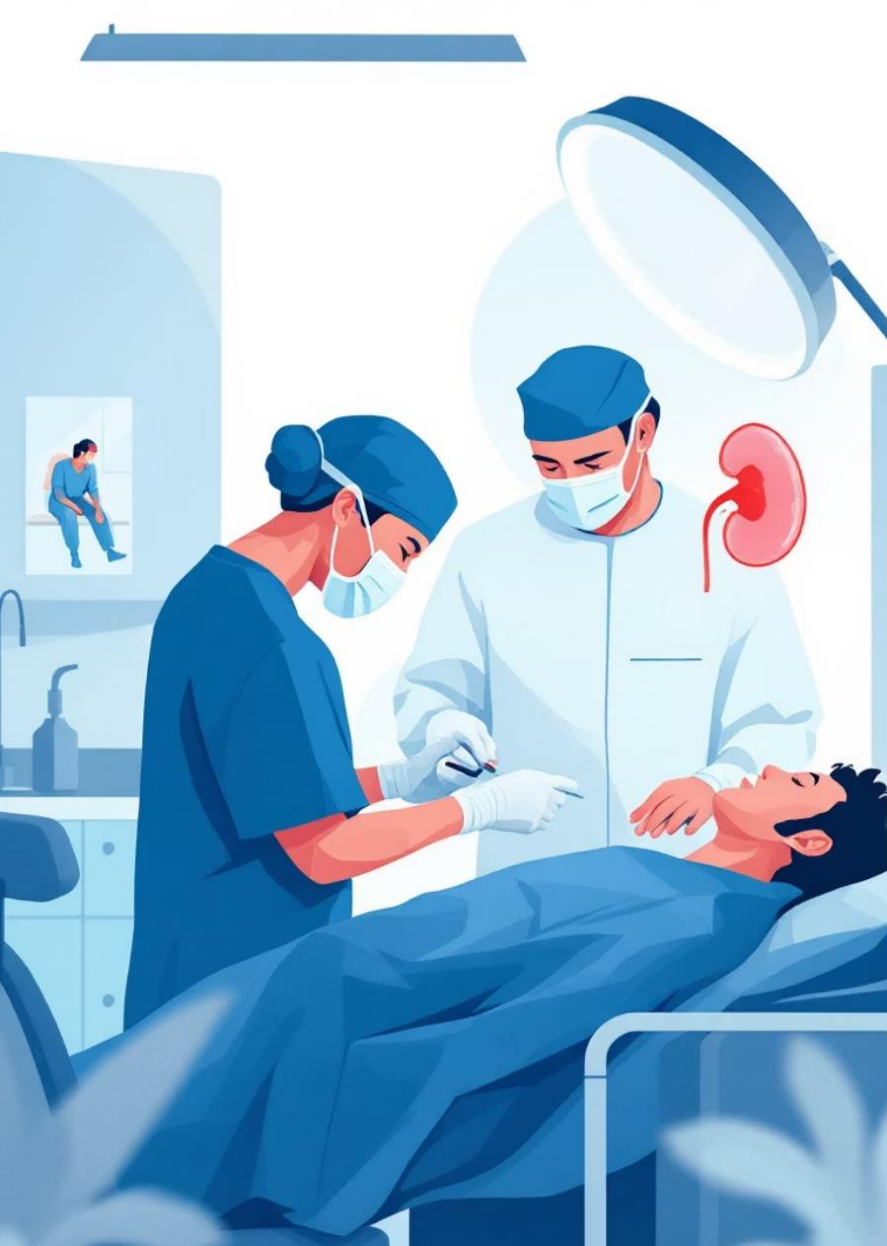
44.2 mg/dL

Hematolojik Bulgular

- HGB: 5.8 g/dL (nakilden önce 9.3)
- PLT: 82.000 /mm³ (nakilden önce 161.000)

Diğer Parametreler

- Haptoglobulin: 69.1 mg/dL (30-200)
- LDH: 445 U/L (120-300)
- Kompleman C3 ve C4 : Normal
- Takrolimus: 9.23 ng/mL
- ADAMTS13 aktivitesi %76.9



Klinik

01

Gecikmiş Greft Fonksiyonu

Nakil sonrası 1. haftada diyaliz ihtiyacının devamı nedeniyle gecikmiş greft fonksiyonu tanısı konuldu.

02

DSA Negatifliği

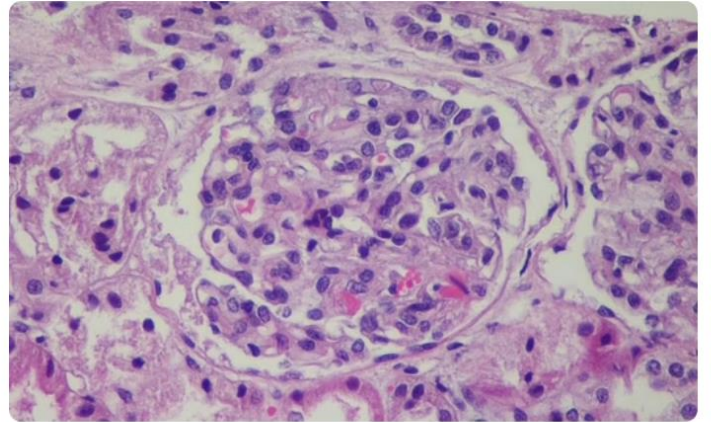
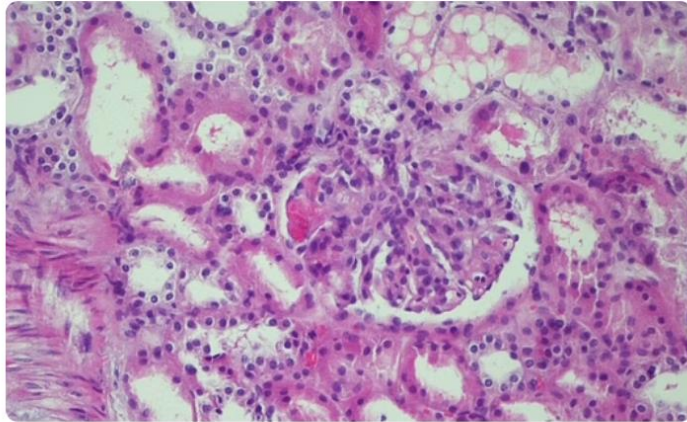
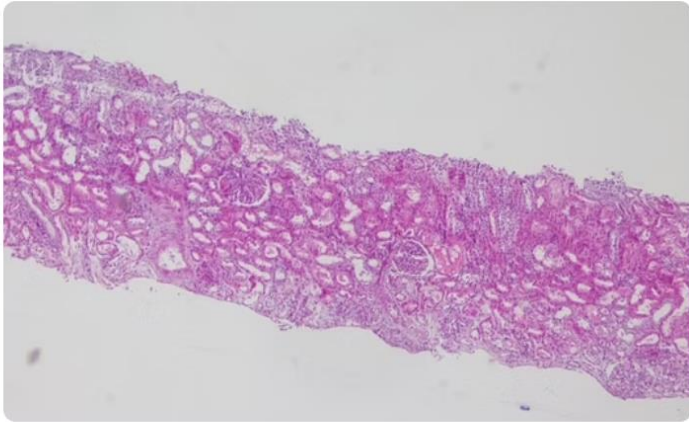
Donör spesifik antikor testleri negatif sonuçlandı

03

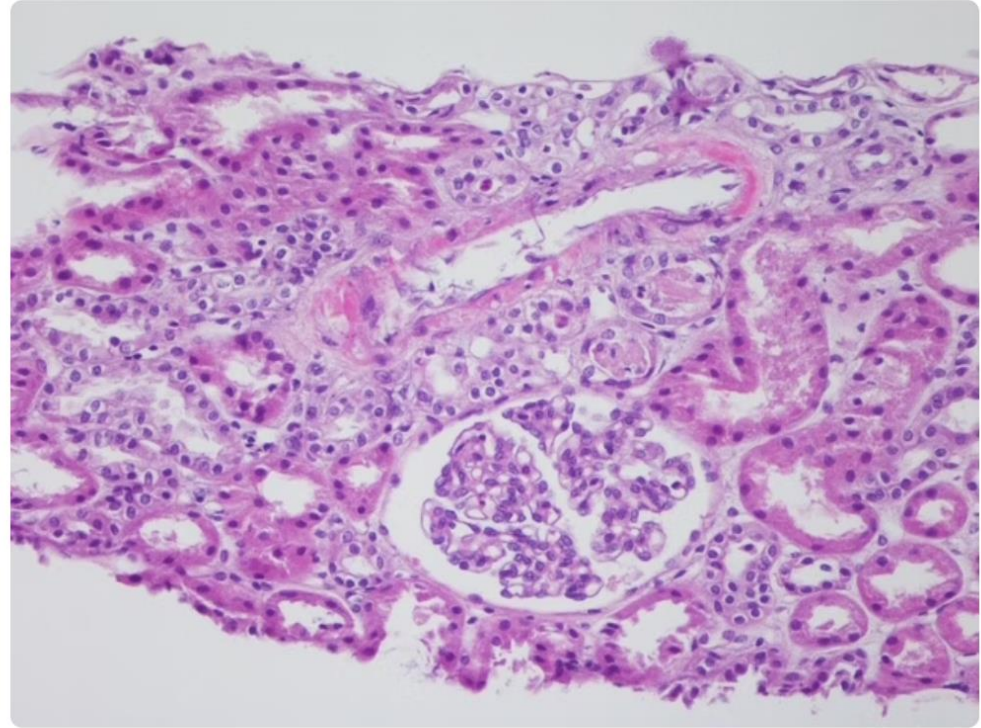
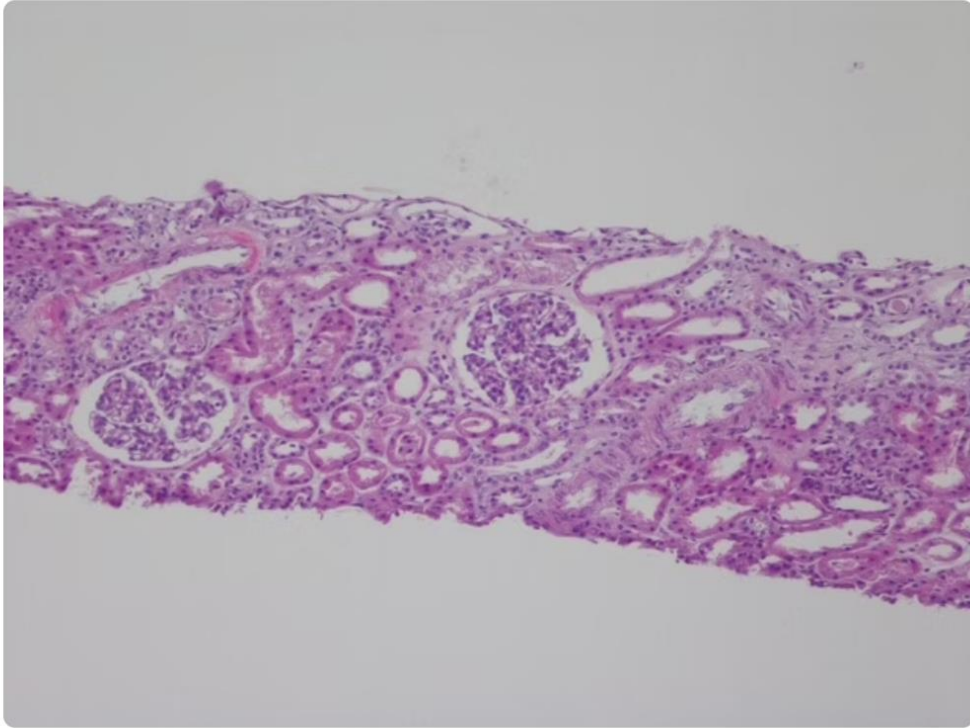
Böbrek Biyopsisi

Nakil sonrası 6. gününde yapılan biyopside [trombotik mikroanjiyopati](#) tanısı konuldu.

Biyopsi



Biyopsi





İleri Tedavi ve Takip

Tedavi Deęiřiklięi

- Takrolimus kesildi
- Pulse metilprednizolon başlandı.
- Plazmaferez uygulandı.

Eculizumab Tedavisi

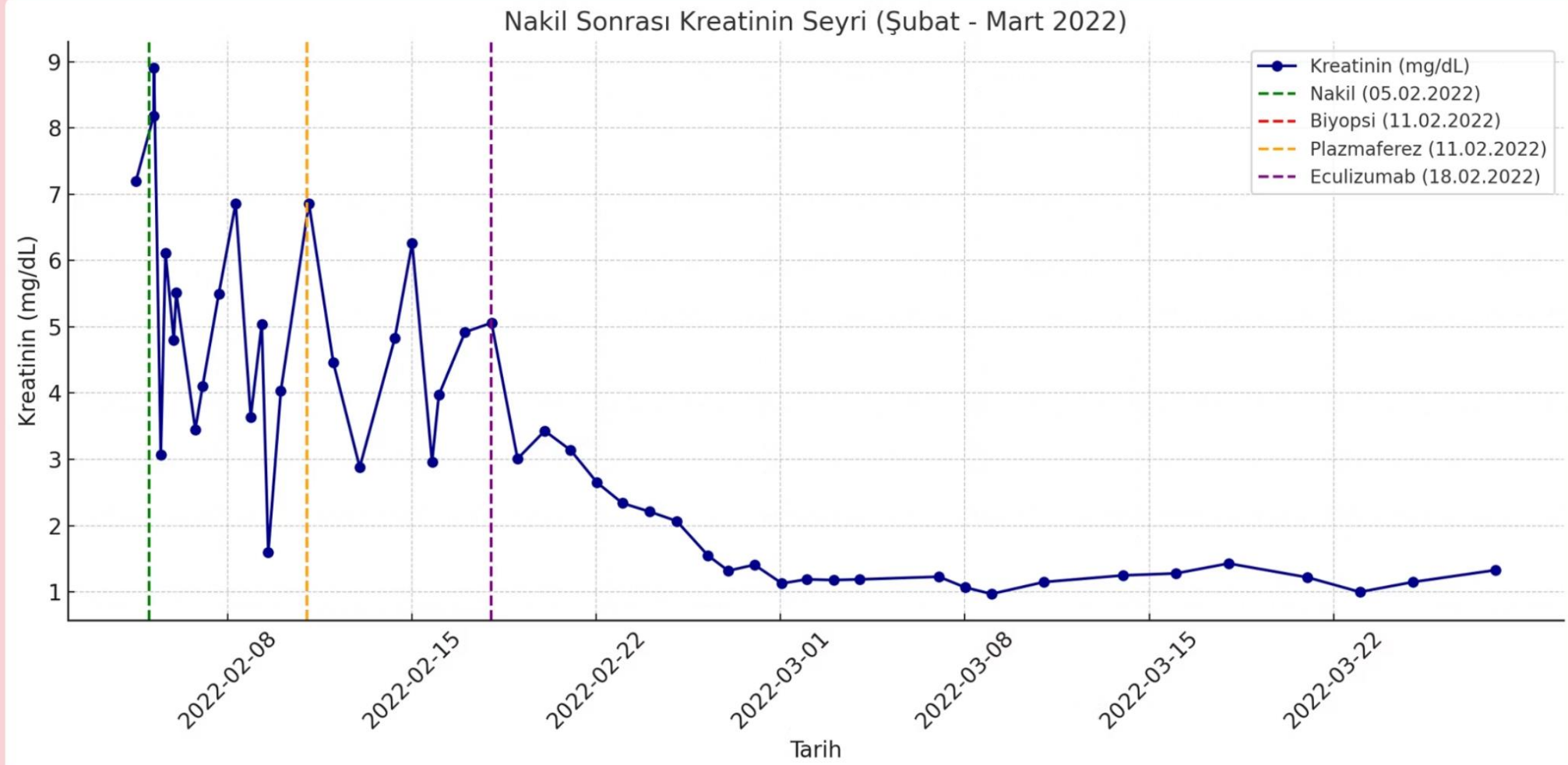
Nakilden 13 gn sonra Eculizumab tedavisi başlandı.

Antihipertansif Tedavi

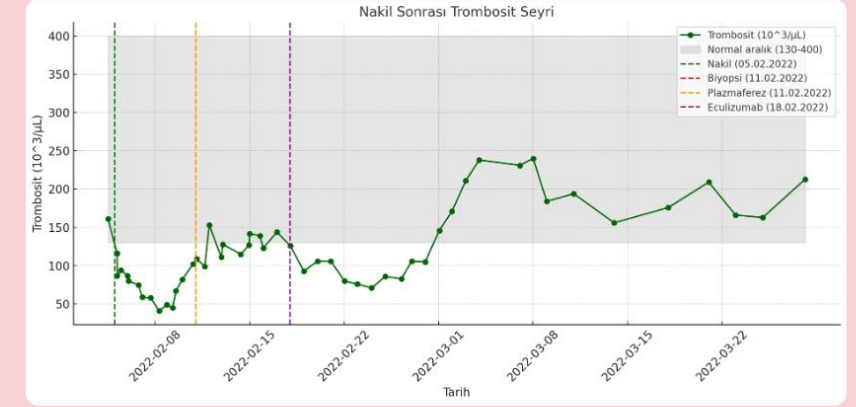
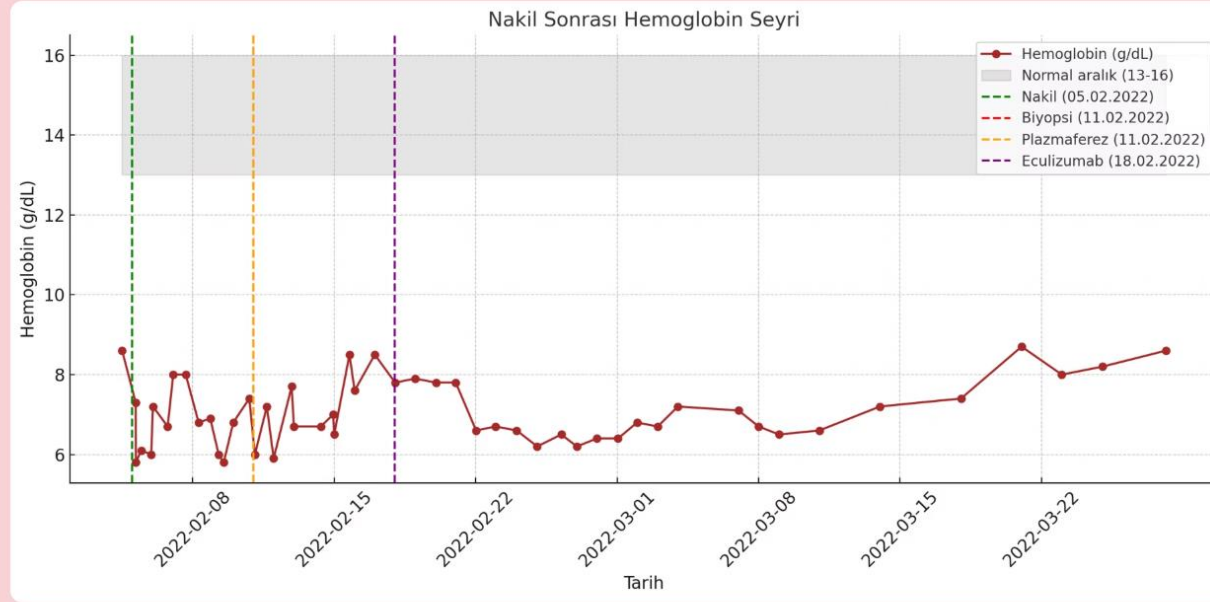
Tansiyon kontrolü sağlanamadığı için minoxidil tedaviye eklendi

İleri Değerlendirme

Trombotik mikroanjiyopatinin olası nedenlerini değerlendirmek amacıyla metabolik ve genetik inceleme gönderildi normal olarak değerlendirildi.



Nakil sonrası kreatinin seyri ve tedaviye göre değişimi



Nakil sonrası hemoglobin, trombosit ve LDH seviyelerinin seyri ve tedaviye göre değişimi

Tedavi Süreci ve İzlem Sonuçları

Siklosporin toksisitesi olmadığı görüldüğü ile birlikte takrolimus yeniden tedaviye eklendi. Eculizumab tedavisine 15 ay süre ile devam edildi.

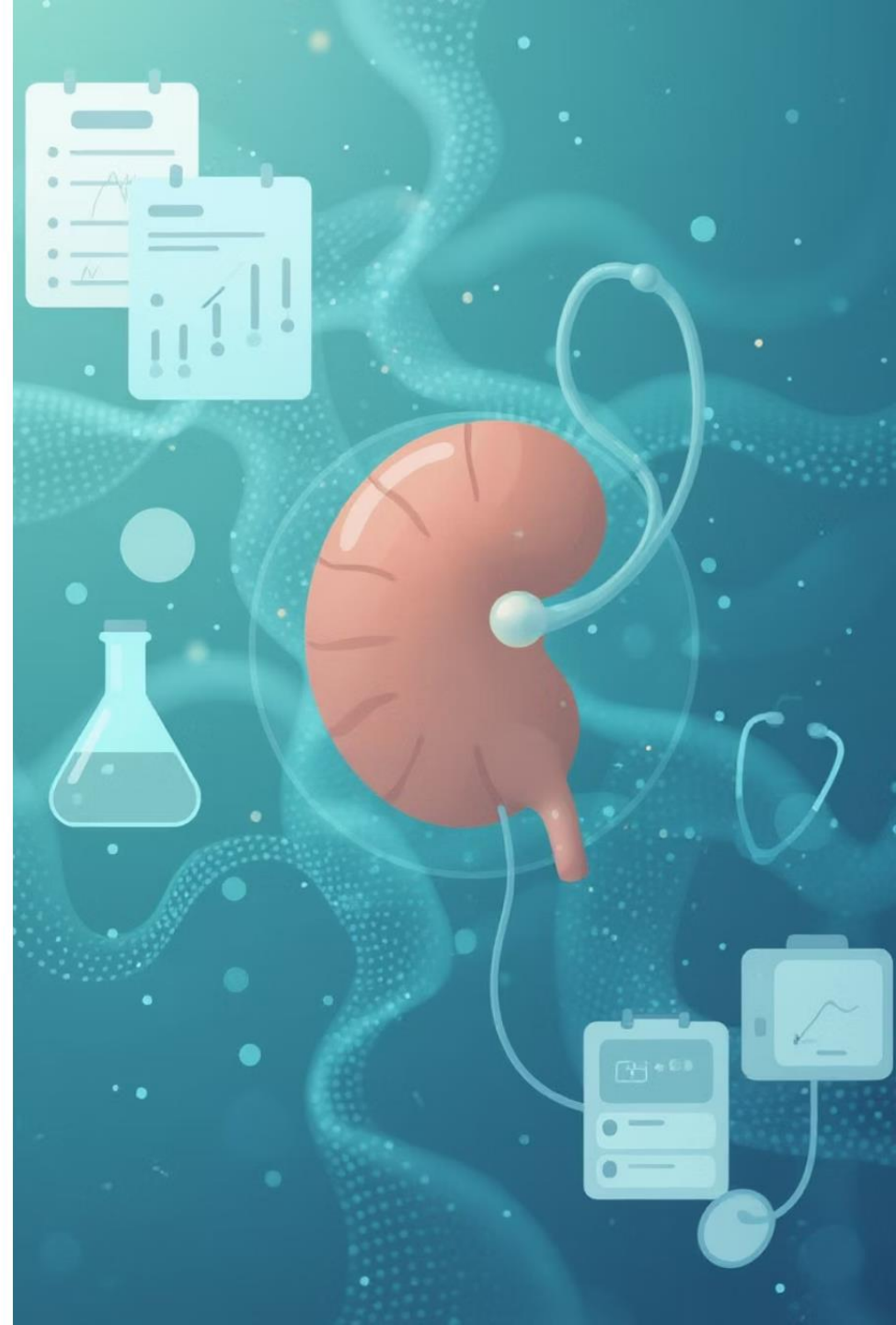
Naklin 1. yılında

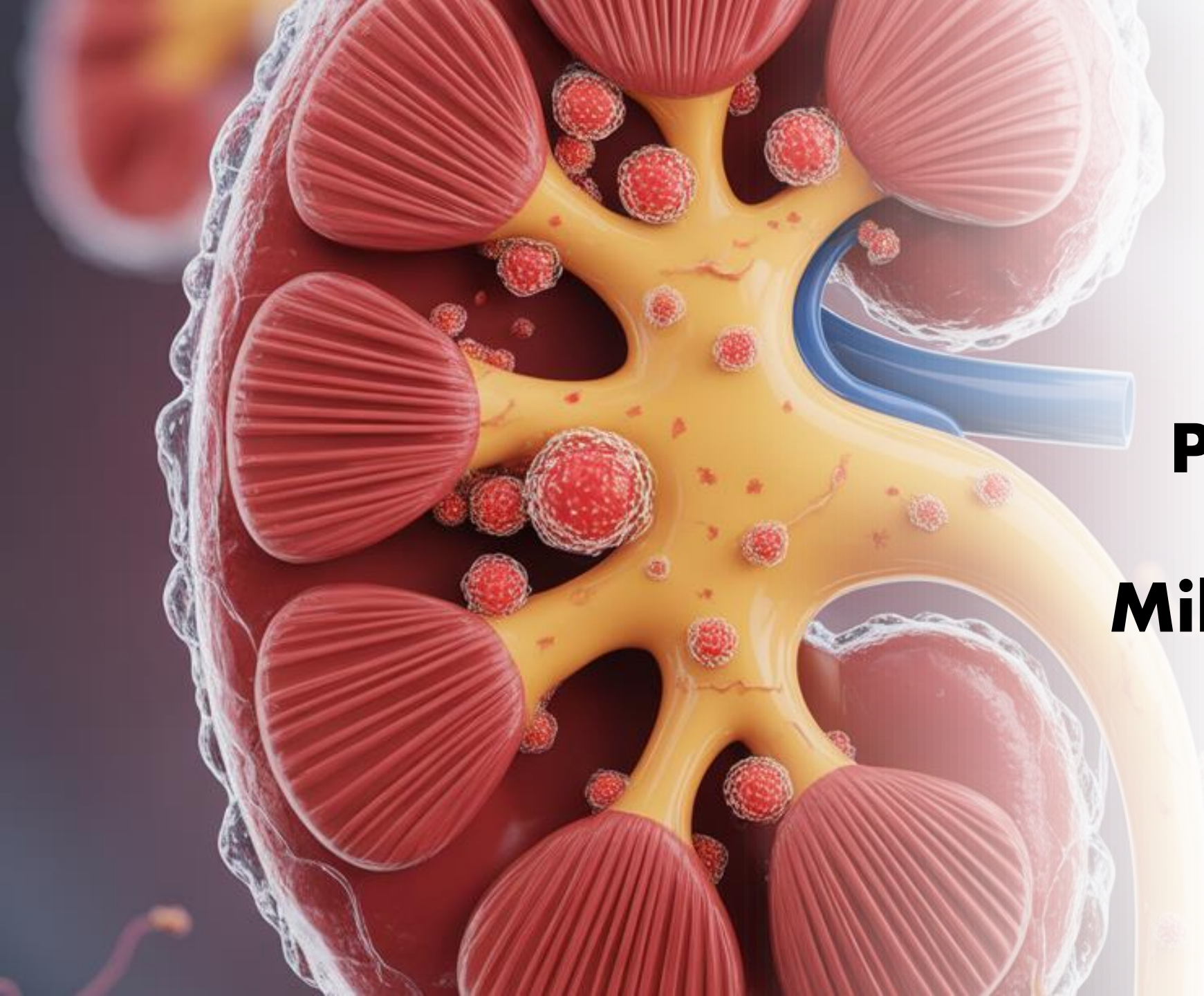
- Serum kreatinin: 1,51 gr/dL
- GFR:44 ml/dk /1,73 m²
- Proteinüri :0,32 mg/mg
- Biyopsi: Akut T hücreli atılım (grade 1)

21.02.2024 tarihinde erişkin nefrolojiye devredildi.

Devir sırasında

- Serum kreatinin: 2,04 gr/dL
- GFR: 32 ml/dk/1,73 m²
- Protienüri : 4,5 mg/mg
- Biyopsi: Akut T hücreli atılım (grade 1) + FSGS



A 3D anatomical illustration of a kidney, showing the renal cortex, medulla, and renal pelvis. The renal pelvis is highlighted in yellow, and the renal pyramids are shown in red. A blue renal artery is visible entering the kidney. Numerous small, red, spherical lesions are scattered throughout the renal pelvis and pyramids, representing thrombotic microangiopathy. The text "Posttransplant Trombotik Mikroanjiyopati" is overlaid on the right side of the image.

Posttransplant Trombotik Mikroanjiyopati

Trombotik Mikroanjiyopati Sınıflaması



Primer TMA

Hereditör

- TTP (ADAMTS13 mutasyonu)
- aHUS (kompleman mutasyonu)
- DGKE mutasyonu
- cbIC eksikliği

Edinsel

- TTP (ADAMTS13 antikoru)
- aHUS (CFH antikoru)



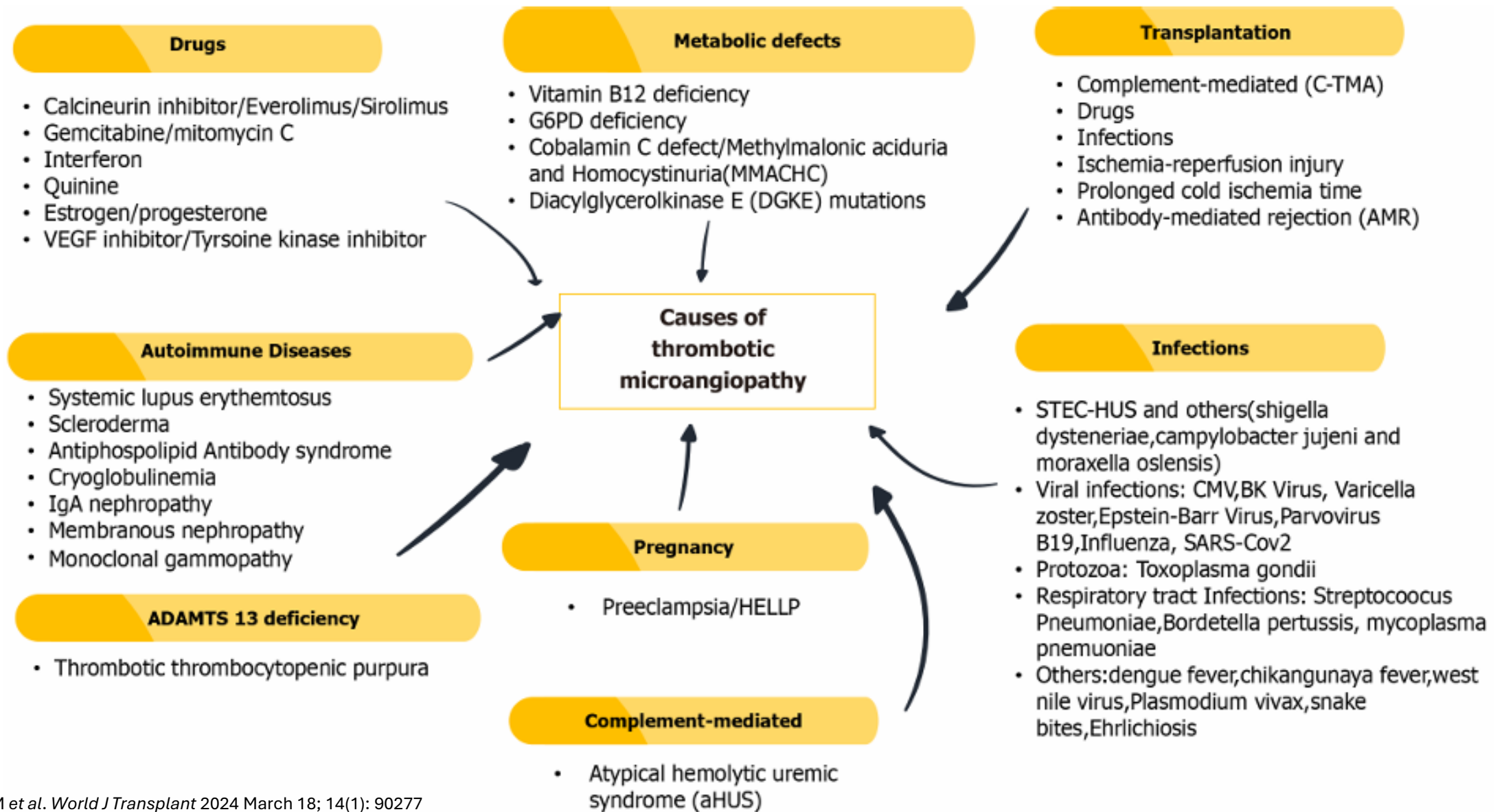
Sekonder TMA

- HELLP, preeklampsi
- Transplant
- İlaç
- Malignite
- Ağır hipertansiyon
- Otoimmün hastalıklar (CAPS, SLE, SRC)
- Glomerüler hastalıklar (ANCA+, FSGS, MN, MPGN, IgAV)

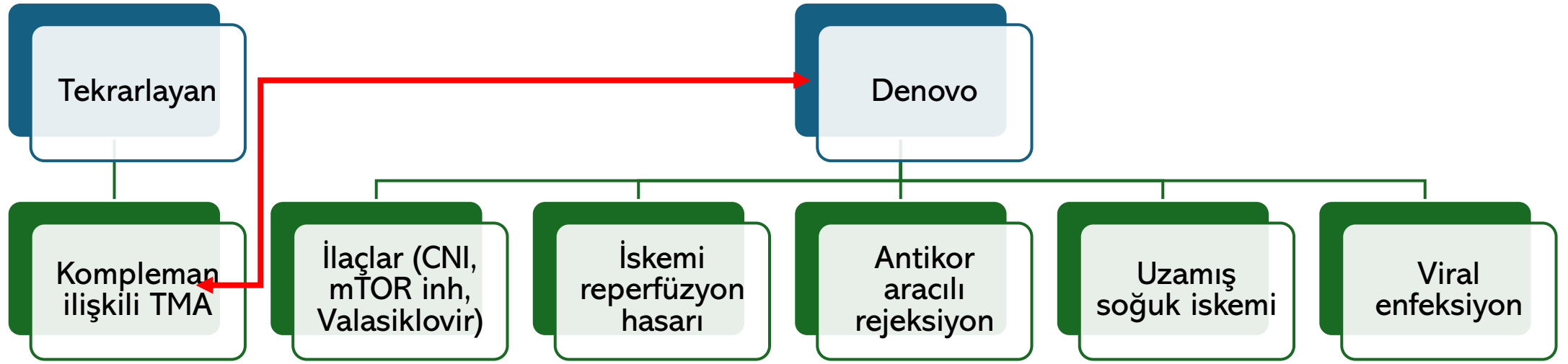


Enfeksiyon ilişkili TMA

- STEC-HUS
- Pnömonokal HUS
- HIV
- Diğer



Posttransplant TMA



De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation in adults: Interplay between complement genetics and multiple endothelial injury



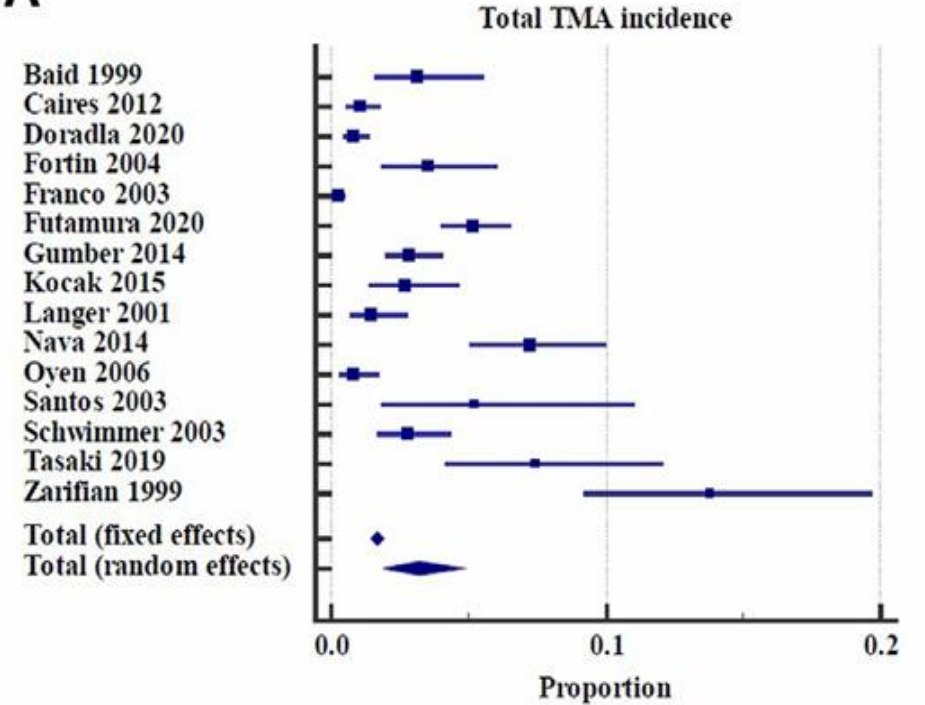
Kathleen Dessaix¹, Christophe Bontoux^{2,3} , Olivier Aubert^{1,4} ,
Anne Grünenwald⁵ , Rebecca Sberro Soussan¹ , Julien Zuber¹ ,
Jean-Paul Duong Van Huyen^{2,4} , Dany Anglicheau^{1,7} , Christophe Legendre¹ ,
Veronique Fremeaux Bacchi^{5,6} , Marion Rabant^{2,7,*} 

- 2004-2016, Fransa
- 2025 böbrek nakli hastasının 92 sinde (%4.5)
- CNİ toksisitesi %54.3, ABMR %37
- **Kompleman mut %16.7sinde** tespit edildi
- **%37 hastada** risk multiple faktörü var

Epidemiyoloji

- Posttrasnplant TMA %0.8-14
 - Tekrarlayan TMA vakaların % 5-10'unu oluşturur
 - Kompleman mutasyonuna göre rekürrens riski değişken
- Denovo TMA vakaların % 90-95'i,
- CNI ilişkili TMA insidansı %0.8-3.3

A



Test for heterogeneity: Q: 305.77, DF: 14 ($p < 0.0001$), I^2 : 95.42% (95% CI: 93.76–96.64)

CI, confidence interval; DF, degrees of freedom

Klinik

- Bazı hastalar sadece böbrekte sınırlı hasar nedeniyle hemolitik anemi ve trombositopeni olmadan da sadece ABH ile de başvurabilir
- Rekürren TMA genelde naklin ilk 1 yılında sıklıkla da ilk haftalarda
- Denovo TMA ilk 3 ayda



Rejection-associated Phenotype of De Novo Thrombotic Microangiopathy Represents a Risk for Premature Graft Loss

Vojtech Petr, MD,¹ Petra Hrubá, PhD,² Marek Kollar, MD,³ Karel Krejci, MD, PhD,⁴ Roman Safranek, MD, PhD,⁵ Sona Stepankova, MD,⁶ Jarmila Dedochova, MD,⁷ Jana Machova, MD,^{8,9} Jakub Zieg, MD, PhD,¹⁰ Janka Slatinska, MD,¹ Eva Pokorna, MD, PhD,¹¹ and Ondrej Viklicky, MD, PhD^{1,2,11}

- 2000-2019
- 4487 renal tx
- 112 posttransplant TMA
- %2.7 insidans
- 93 denovo TMA dahil edildi

TABLE 2.

Pretransplant factors associated with de novo TMA development in univariable and multivariable conditional logistic regression analyses

Pretransplant factors	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
Male sex	0.810	0.329-1.990	0.647			
Recipient age (y)	0.991	0.960-1.020	0.595			
Dialysis vintage (mo)	1.030	1.010-1.050	0.005	1.020	0.994-1.040	0.169
Retransplantation	5.060	1.560-16.40	0.007	1.140	0.264-4.890	0.864
HLA mismatch	1.190	0.808-1.760	0.377			
PRA peak	1.040	1.020-1.060	<0.001	1.030	1.010-1.060	0.005
Cold ischemia time (h)	1.330	1.140-1.550	<0.001	1.180	1.010-1.390	0.043

Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Insights Into Genetic Etiology and Clinical Outcomes

Massini Merzkani¹, Nyein Chann Wai Lynn¹, Karen Flores¹, Gaurav Rajashekar¹, Kristin Progar¹, Rowena Delos Santos¹, John P. Atkinson², Daniel C. Brennan³ and Anuja Java¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Mis
²Division of Rheumatology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Mis
 and ³Division of Nephrology, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

- 2008-2023 Washington Üniversitesi
- 68 rekürren + denovo posttransplant TMA (63 hastada genetik çalışma yapılmış)
- 3467 kontrol
- 42 (%62) kompleman ilişkili TMA
- 14 (%21) CNİ toksisitesi veya iskemi reperfüzyon hasarına bağlı TMA
- 12 (%17) diğer (enfeksiyon / otomimmün) TMA



Table 5. Comparison of measured outcomes for the 3 TMA groups

	Group 1 (n = 42)	Group 2 (n = 14)	Group 3 (n = 12)	
Measured outcomes	n (%)	n (%)	n (%)	p-value
Recurrent TMA	14 (33.3%)	None	None	
Median time to TMA development/recurrence after transplant (days)	7	5	455	0.002
TMA presentation				
• Systemic	24 (57.1%)	13 (92.8%)	2 (16.7%)	0.0005
• Renal limited	18 (42.8%)	1 (7.2%)	10 (83.3%)	
Switched to belatacept	5 (11.9%)	12 (85.7%)	2 (16.7%)	<0.0001
Eculizumab	32 (76.2%)	2 (14.3%)	2 (16.7%)	0.001
CMV infection	2 (4.8%)	2 (14.5%)	5 (41.7%)	0.004
BK infection	9 (21.4%)	2 (14.3%)	2 (16.7%)	0.82
Urinary tract infection	6 (14.3%)	4 (28.6%)	4 (33.3%)	0.25
Meningococcal infection	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pneumococcal infection	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0.09
Other infections requiring hospitalization	5 (11.9%)	6 (42.8%)	4 (33.3%)	0.03
Death-censored graft failure	11 (26.2%)	1 (7.1%)	2 (16.7%)	0.32
Death with functioning graft	4 (9.5%)	1 (7.1%)	2 (16.7%)	0.49

CMV, cytomegalovirus; TMA, thrombotic microangiopathy.

Thrombotic Microangiopathy after Kidney Transplantation: Insights into Genetic Etiology and Clinical Outcomes



Methods



Retrospective cohort study



Biopsy or laboratory confirmed TMA



3,535 Adult kidney transplant recipients

- ✓ Genetic testing done in 93% of patients
- ✓ Complement genetic variants/autoantibodies were identified in 67% of patients

Findings

Group 1: Complement-mediated TMA
(62%)

Linked to complement abnormalities, younger age, hypertension, preeclampsia
33% developed recurrent TMA post-transplant
78% of recurrent TMA cases resulted in allograft loss

Group 2: Calcineurin inhibitor (CNI) / Ischemia Reperfusion (IRI) associated TMA
(21%)

Linked to longer cold ischemia
Higher delayed graft function

Group 3: Other TMAs
(17%)

Poor response to anti-complement therapy
No genetic variants identified
83% were renal limited TMAs

Mortality: 7.1% in CNI / IRI TMA; 17% in other TMAs
Graft failure: Highest in Complement-mediated TMA
Infection: Similar across groups

KI REPORTS
Kidney International Reports

Merzkani M et al, 2025

Visual abstract by:
Renz Pasilan, MD
X @RenzPasilan

Conclusion Comprehensive genetic testing, personalized strategies, and early intervention are crucial for managing TMA risk and preventing graft loss.

Table 3. Comparison of the baseline characteristics of the 3 TMA groups with controls

	Controls <i>n</i> = 3467	Group 1 (complement-mediated TMA) <i>n</i> = 42	<i>P</i> -value (group 1 vs. controls)	Group 2 (CNI/IRI-associated TMA) <i>n</i> = 14	<i>P</i> -value (group 2 vs. controls)	Group 3 (other TMA) <i>n</i> = 12	<i>P</i> -value (group 3 vs. controls)
Recipient characteristics							
Age (yr)	53.2 ± 14.3	38.1 ± 11.4	< 0.0001	55.1 ± 15.2	0.61	51.1 ± 18.3	0.6
Males, <i>n</i> (%)	2109 (60.8%)	23 (54.8%)	0.42	7 (50%)	0.41	4 (33.3%)	0.05
Race, <i>n</i> (%)							
White Non-Hispanic	2366 (68.2%)	29 (69.0%)	0.99	8 (57.2%)	0.7	9 (75%)	0.7

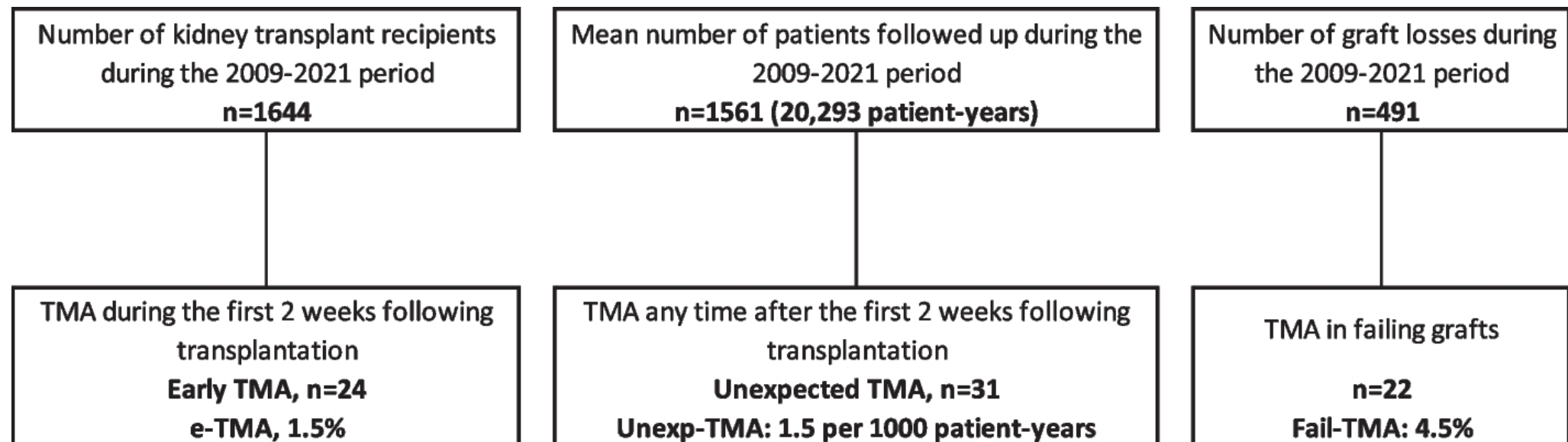
RESEARCH

Open Access



Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology

Florent Von Tokarski¹, Alexandre Fillon¹, Valentin Maisons¹, Benjamin Thoreau¹, Guillaume Bayer¹, Philippe Gatault^{1,2}, Hélène Longuet¹, Bénédicte Sautenet^{1,3}, Matthias Buchler^{1,2}, Cécile Vigneau^{4,5}, Fadi Fakhouri⁶ and Jean-Michel Halimi^{1,2*}



RESEARCH

Open Access



Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology

- Erken TMA ilk iki haftada meydana geldi ((ortanca, 3 [1–8] gün).
- Tetikleyiciler
 - akut antikor aracılı red (ABMR, $n = 4$) ve
 - bakteriyel enfeksiyonlar ($n = 6$) vardı.
 - Greft sağkalımı (GS) %100 ve
 - Tekrarlama oranı (RR) %8 idi.
- Beklenmeyen TMA takip süresince herhangi bir zamanda meydana geldi (3,0 (0,5–6,2) yıl).
- Tetikleyiciler
 - enfeksiyonlar (EBV/CMV: $n = 10$; bakteriyel: $n = 6$) ve
 - kronik aktif ABMR ($n = 5$)
 - GS %81 ve
 - RR %16 idi.
- Greft başarısızlığı ile ilişkili TMA greft kayıplarının (%2,2'si) 8,8 yıl sonra meydana geldi.

RESEARCH

Open Access

Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology

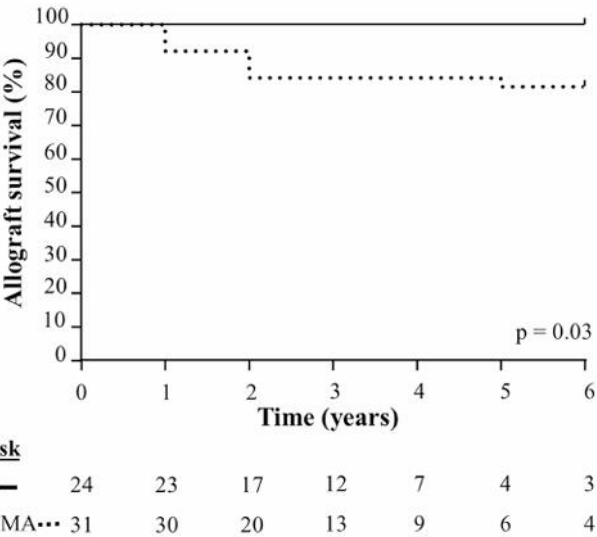
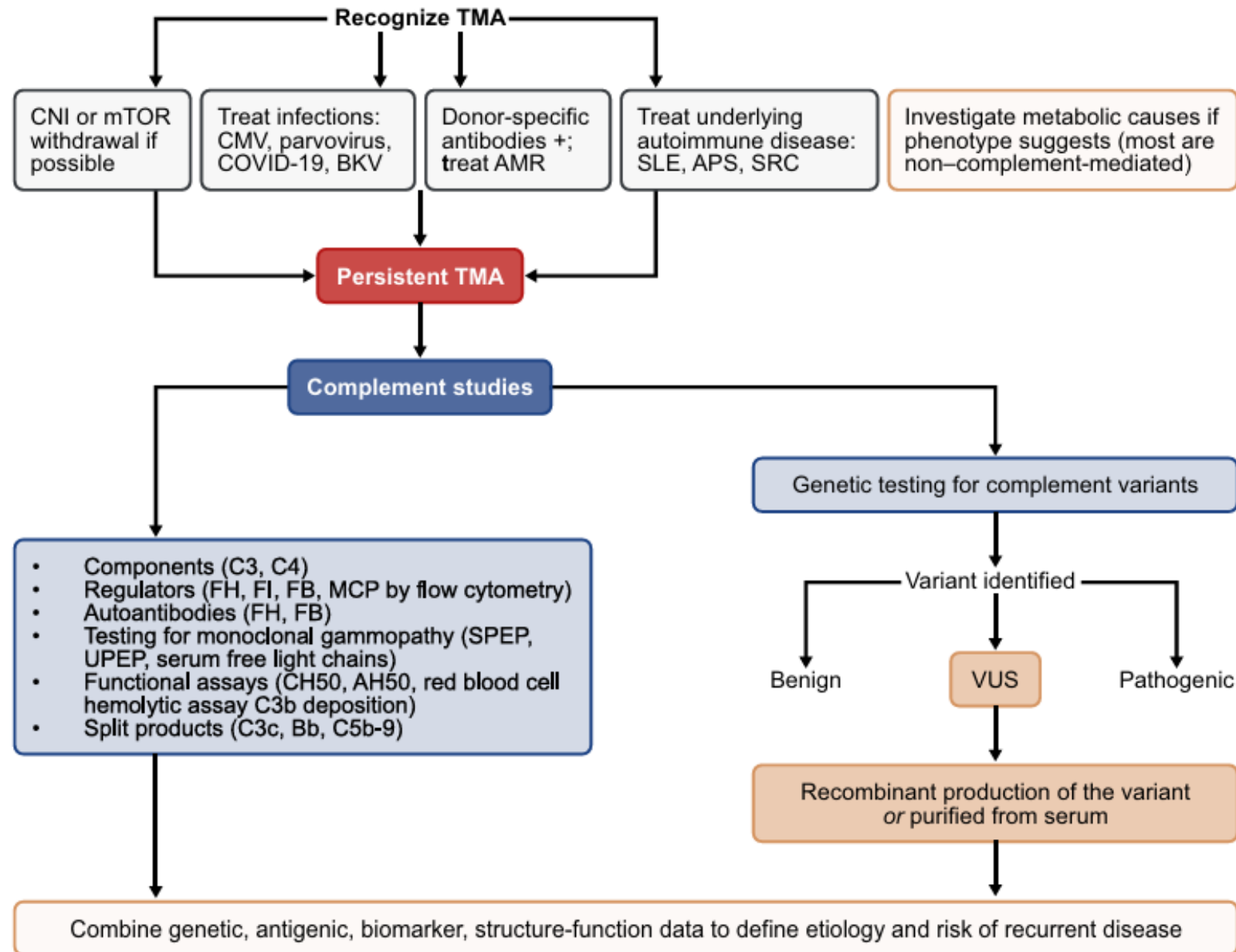


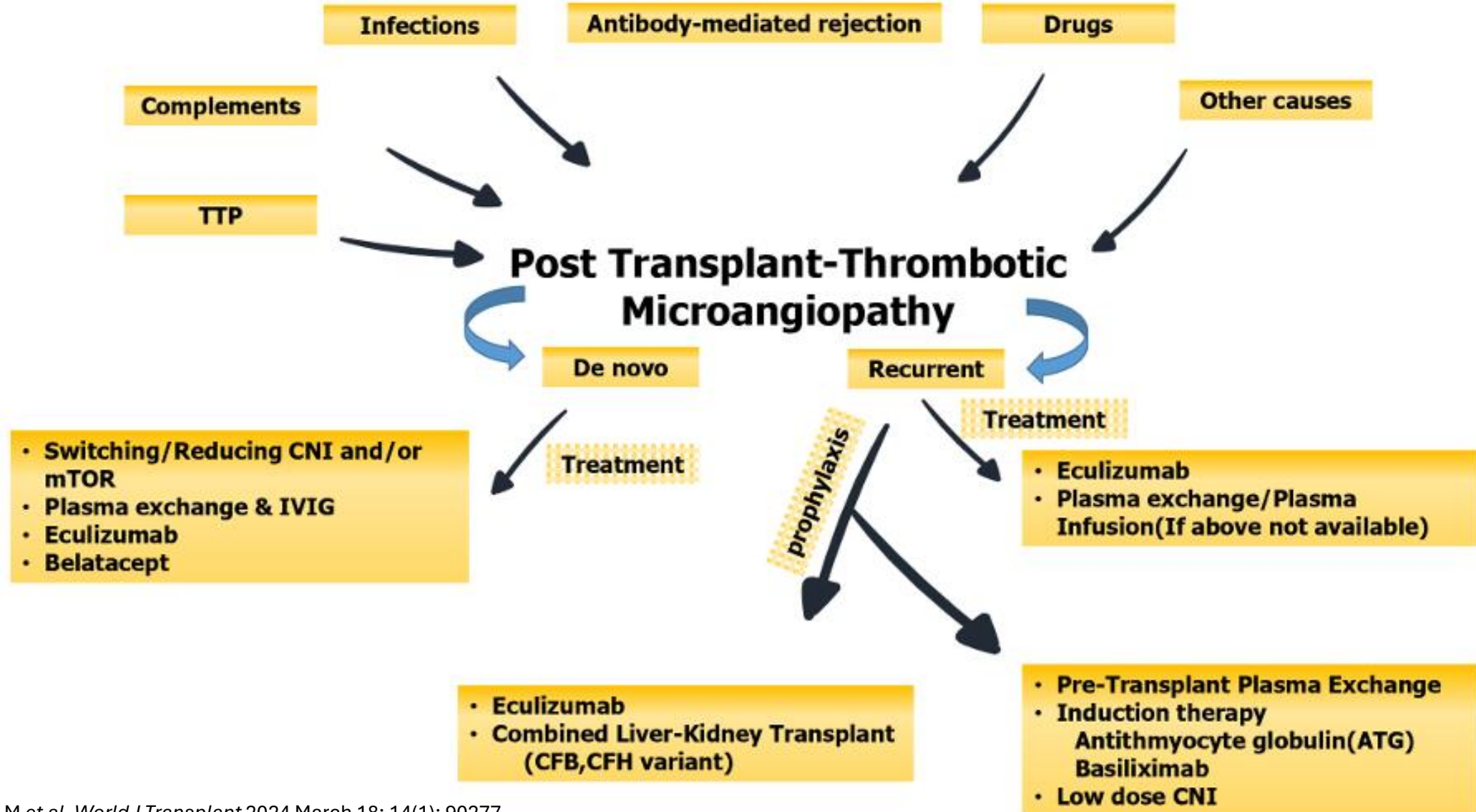
Fig. 2 Overall allograft survival during follow-up

Table 3 Long-term outcome after TMA

Clinical outcomes	Early TMA n = 24	Unexpected TMA n = 31	Failure TMA n = 22	P-value
In-hospital adverse event				
Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (14)	< 0.05
Major cardiovascular event, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (14)	< 0.05
Renal replacement therapy, n (%)	2 (8)	3 (10)	22 (100)	-
Graft loss, n (%)	0 (0)	0 (0)	22 (100)	-
Clinical outcomes at last follow-up				
Time to last follow-up, months, median (IQR)	30 (14–46)	23 (16–48)	24 (3–58)	0.85
Death, n (%)	1 (4)	4 (13)	1 (5)	0.49
Serum creatinine levels, µmol/L, median (IQR)	145 (110–194)	193 (100–293)	-	0.26
Graft loss, n (%)	0 (0)	6 (19)	-	0.03
TCMR, n (%)	1 (4)	3 (10)	-	0.62
ABMR, n (%)	2 (8)	4 (13)	-	0.68
Recurrent TMA during follow-up, n (%)	2 (8)	5 (16)	6 (27)	0.23
Retransplantation, n (%)	0 (0)	1 (3)	10 (45)	-

TMA Thrombotic microangiopathy, IS Immunosuppressive, TCMR T cell-mediated rejection, ABMR Antibody-mediated rejection







Teşekkürler