

ERITROCITOZA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ŽELJKA MUSTAPIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, VESNA LOVČIĆ¹ i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu i ¹Opća bolnica Bjelovar, Odjel za nefrologiju, Bjelovar

Posttransplantacijska eritrocitoza se definira kao povišenje hematokrita iznad 51%, a javlja se u 8-15% bolesnika nakon transplantacije bubrega. Bolest se najčešće javlja između 8 i 24 mjeseca od transplantacije. U četvrtine bolesnika dolazi do spontane remisije bolesti tijekom 2 godine, dok se u ostalih 75% bolesnika javljaju simptomi zbog hiperviskoznosti krvi (glavobolje, hipertenzija, pletora). Etiologija je multifaktorska, a kao glavne čimbenike uključuje eritropoetin, sustav renin-angiotenzin (RAS) i IGF-1. Inhibicija RAS sustava bilo ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin I receptora učinkovita je terapija u više od 90% bolesnika i dovodi do sniženja hematokrita unutar 2-6 tjedana smanjujući incidenciju komplikacija (cerebrovaskularni infarkt, plućna embolija), koje bez terapije dovode u 1-2% bolesnika do smrtnog ishoda.

Ključne riječi: eritrocitoza, transplantacija bubrega, etiologija, liječenje

Adresa za dopisivanje: Željka Mustapić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: zpaleka1@hotmail.com

UVOD

Eritrocitoza nakon transplantacije bubrega (PTE) prvi puta je u literaturi opisana 1965. godine kod primatelja bubrega od srodnog darivatelja kod kojeg je prije transplantacije učinjena bilateralna nefrektomija (1). Nakon toga PTE postaje sve češće prepoznata komplikacija transplantacije bubrega koja se javlja u 8-15% bolesnika (2-6). Definirana je kao hematokrit primatelja iznad 51%, što je za 2,5 standardne devijacije iznad referentnih vrijednosti hematokrita zdravog pojedinca (2). Da bi se postavilo dijagnozu PTE, potrebno je isključiti druge moguće uzroke eritrocitoze kao što su policitemija rubra vera, hipoksemija, prisutnost policističnih bubrega ili bolesti jetre, posebno u bolesnika s poznatom infekcijom hepatitisom B ili C koji su u povećanom riziku za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Preporuča se učiniti i ultrazvučni pregled nativnih i transplantiranog bubrega uz tri jutarnja uzorka urina za citološku analizu radi isključenja karcinoma bubrega kao potencijalno fatalnog uzroka PTE.

PTE se javlja najčešće unutar 2 godine od uspješne transplantacije (3,7,9-11) i u 25% bolesnika dolazi do spontane remisije bolesti. U ostalih bolesnika, PTE perzistira uz moguće kliničke simptome u većine bolesnika (do 60%) (6), koji se javljaju zbog povećanja gustoće krvi, a time i poremećene reologije. Najčešće je riječ o glavoboljama, pletori, letargiji i vrtoglavicama. Čak do 30% bolesnika s PTE razvije tromboembolijski incident, dok ih 1-2% u konačnici umre zbog komplikacija (tromboflebitis, cerebrovaskularni infarkt, plućna embolija...) (2,9,12-14).

ETIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

Etiologija samog poremećaja još nije u potpunosti razjašnjena, ali postoji opći konsenzus da je riječ o multifaktorskoj etiologiji. Iako su prvi izvještaji navodili eritrocitozu kao posljedicu bubrežne ishemije zbog stenoze bubrežne arterije, sljedeće studije nisu dokazale takvu hipotezu (2,15). U studiji iz jednog centra u kojem je incidencija PTE bila 17%,

uspoređena su klinička obilježja bolesnika s PTE (53 pacijenta) i bez PTE (49 kontrolnih primatelja) pri čemu su kao rizični faktori prepoznati pušenje, dijabetes, te razdoblje bez reakcije odbacivanja, ali ne i stenoza arterije presatka. Najkonstantniji rizični faktor koji se proteže kroz sve studije je muški spol (9,16-21), a velikoj većini bolesnika s PTE, njih čak 80%, nije učinjena nefrektomija nativnih bubrega (7,13,22,23).

Eritropoeza je u prvom redu ovisna o lučenju eritropoetina iz peritubularnih stanica bubrega (u slučaju smanjene saturacije krvi kisikom i lučenjem iz hepatocita). To je i razlog zbog kojeg su početna istraživanja i teze bili usmjereni na povišenu koncentraciju eritropoetina kao osnovnog krivca za razvoj PTE. Takva je postavka i bila točna u većine bolesnika koji su imali i nativni bubreg (13,24-26). Čini se kako transplantirani bubreg ima dobru povratnu spregu između lučenja eritropoetina (Epo) i povišenja hematokrita (ako nije stimuliran npr. stenozom bubrežne arterije), dok nativni bubreg u uvjetima eritrocitoze ne reagira smanjenjem lučenja Epo, već djeluje po principu "tercijarne hipereritropoetinemije" (25,27,28). Nefrektomija nativnih bubrega u tim je slučajevima bila rješenje problema (24,29,30). Međutim, u ostalim se slučajevima čini kako su za razvoj PTE odgovorni drugi faktori, jer kod njih koncentracija Epo u plazmi može biti u granicama referentnih vrijednosti ili čak snižena zbog adekvatne supresije (3,27). To je prikazano u studiji Danovitcha i suradnika (19), u kojoj je od 15 pacijenata s PTE kod samo jednog koncentracija Epo u plazmi bila povišena, dok je u ostalih u jednakom broju bila ili normalna ili snižena. Nastavljeno je s istraživanjem drugih faktora koje se smatralo mogućim "krivcima" za hiperstimulaciju eritropoeze te se pokazalo kako inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) i protein koji ga veže (IGFBP) mogu biti odgovorni na način da pojačavaju osjetljivost receptora na EPO ili direktnom stimulacijom eritropoeze. Neke su studije pokazale kako koncentracija IGF-1, ali ne i eritropoetina pozitivno korelira s vrijednostima hematokrita u bolesnika s uremijom i bolesnika s transplantacijom (31,32). Druga je pokazala kako bolesnici s transplantiranim bubregom imaju značajno povišene razine IGF-1 u odnosu na zdrave ispitanike, bez značajne razlike u koncentraciji Epo, dok skupina bolesnika s transplantacijom s PTE u odnosu na skupinu bez PTE ima značajno povišenu razinu IGFBP i razliku u omjeru IGF-1/BP (33). Također je na životinjskom modelu dokazano da subterapijske koncentracije eritropoetina u kombinaciji s IGF-1 mogu u potpunosti korigirati anemiju kroničnog bubrežnog zatajenja (34). Napredak u istraživanju etiologije tog sve češće prepoznatog stanja i hematopoeze uopće, omogućila je dostup-

nost čistim rekombiniranim faktorima rasta, povećanje spektra ciljnih progenitornih stanica, uvođenje definiranih uvjeta "serum-free" kultura kao i ciljana blokada faktora rasta i njihovih receptora posljednjih godina. Zahvaljujući napretku znanosti i razmišljanju na molekularnoj razini pojašnjeni su i mehanizmi kojima npr. Epo sprječava apoptozu eritroidnih stanica (35-38), ali se u etiologiji PTE kao mogući odgovorni faktori spominju i proteini koji provode signal i aktiviraju transkripciju (tal-1/SCL, Rbtn2/LMO2 i GATA obitelj transkripcijskih faktora) te IL-3 i faktor koji stimulira rast granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) s obzirom da njihov beta lanac funkcionalno djeluje na Epo receptor čime modulira njegovo djelovanje (39). Hipoksija kao faktor koji potiče eritropoezu nije bila razjašnjena do sredine 90-ih godina kada su Semenza i sur. započeli s otkrivanjem molekularnih mehanizama homeostaze kisika, pri čemu su razina oksihemoglobina i prijenos kisika tkivima iskristalizirani kao osnovni regulatori eritropoeze. Pokazali su kako hipoksija preko više identificiranih transkripcijskih faktora aktivira transkripciju Epo (40,41) koji se veže na svoje receptore na eritroidnim progenitornim stanicama i eritroblastima.

Eritrocitoza se liječila venepunkcijama kada bi hematokrit dosegao vrijednosti od 55% (42) sve do 1989. godine kada je objavljeno da enalapril može uzrokovati reverzibilnu anemiju u bolesnika s transplantiranim bubregom s visokim ili normalnim vrijednostima hematokrita (43), ali uz uobičajenu komplikaciju, tešku anemiju zbog nedostatka željeza (16). Nakon 1989. godine učestalo je razmišljanje o potencijalnoj koristi takvog učinka enalapрила u bolesnika s PTE uz sve veći interes za ulogu sustava renin-angiotenzin u eritropoezi.

Istraživanja su se usmjerila na funkciju renin-angiotenzin sustava (RAS) i njegovo djelovanje na sniženje broja crvenih krvnih stanica u prvom redu bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem (44), kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (45,46) i bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (45,49). Ustanovljeno je kako je ishemija bubrežnog parenhima zajednički poticaj za lučenje i renina i Epo (50), te da administracija renina ili angiotenzina II *in vivo* stimulira lučenje eritropoetina (51). Julian i sur. (23) su pokazali povećanje serumskog Epo u ljudi nakon primjene egzogenog angiotenzina II. Ta su opažanja potakla razmišljanja da klinički učinak ACE inhibitora leži u njegovoj sposobnosti snižavanja razine Epo. Međutim, ipak novije su studije pokazale da ACE inhibitori smanjuju hematokrit ne djelujući na razinu Epo (9,19), već vjerojatno inhibiraju an-

giotenzinom posredovano povećanje rasta eritroidnih progenitornih stanica (52). Nadalje, stimulacija eritropoeze angiotenzinom II povezana je s povećanjem unutarstaničnog kalcija u eritroidnim progenitornim stanicama bolesnika s PTE (53). Primijećena je sposobnost antagoista angiotenzin I receptora (AT_1R) losartana, da smanji eritroidni rast *in vitro* i snizi hematokrit u bolesnika s PTE u kojih je dokazana pojačana ekspresija AT_1 receptora (19,52,53). Aktivacija angiotenzin 1 receptora pokazala je da se aktiviraju Jak2/Stat, IRS2, i p70 S6 kinaze s posljedicom aktiviranja Epo receptora (EpoR) na ne-eritroidnim stanicama (54) aktualizirajući pitanje ima li djelovanje angiotenzina i EpoR funkcionalnu ulogu u eritropoezi. Postavilo se i pitanje utjecaja polimorfizma ACE gena, ali dosadašnja istraživanja pokazuju da se PTE pojavljuje ranije u bolesnika s ACE II genotipom, ali da polimorfizam ne korelira s hematokritom ili učinkovitošću terapije ACE inhibitorima (55,56).

LIJEČENJE POSTTRANSPLANTACIJSKE ERITROCITOZE

U prvom redu treba prepoznati i liječiti sve uzroke daljnjeg povišenja hematokrita u bolesnika s PTE, kao što su pojačana diureza, dehidracija, povraćanje, proljev, slabo kontrolirani dijabetes melitus. Učinkovitost ACE inhibitora i blokatora AT_1R pokazana je u sistematskom pregledu osam randomiziranih istraživanja koja su uključivala 231 bolesnika. Liječenje bilo ACE inhibitorima ili antagonistima AT_1R dovelo je značajnog pada hematokrita u usporedbi s kontrolnom skupinom (-4,%). Niske doze ACE inhibitora (za početak 2 mg enalapрила dnevno ili 12 mg kaptopрила 2 puta na dan) (3,56,57) dovode do sniženja hematokrita na normalne ili gotovo normalne vrijednosti u gotovo svih bolesnika s PTE unutar 2-6 tjedana od početka liječenja. Nuspojave su kao i kod pacijenata liječenih zbog arterijske hipertenzije, u prvom redu suhi kašalj, koji se javlja u oko 10% slučajeva i rijetko zahtijeva kratkotrajni prekid liječenja ACE inhibitorima. Također mogu inducirati i srednje tešku anemiju u bolesnika nakon transplantacije bubrega i povećati potrebu za Epo u bolesnika na kroničnoj dijalizi (37,38,44). Anemija je kao i ostale nuspojave ovisna o dozi lijeka i prestaje kratkotrajnim prekidom terapije. Antagonist AT_1R , losartan se također pokazao uspješnim u liječenju PTE (23, 58), ali uz nešto blaže sniženje hematokrita u odnosu na ACE inhibitore i učinak koji se javlja

najčešće unutar 8 tjedana od uvođenja lijeka. Sadašnje preporuke su započeti terapiju losartanom u dozi od 50 mg/dan uz mogućnost povećanja doze na 100 mg nakon 4 tjedna, jer je povezan s manje nuspojava od ACE inhibitora. Ako na navedenu terapiju ne dođe do sniženja hematokrita niti 4 tjedna nakon povećanja doze, može se prijeći na enalapril u dozi od 10 do 20 mg ili neki drugi ACE inhibitor u ekvivalentnoj dozi. Mali broj bolesnika, 5-10%, koji ne reagiraju na terapiju ACE inhibitorima, ne reagira niti na terapiju AT_1R antagonistima, pa se u tom slučaju može dati s kombinacijom ACE inhibitora i teofilina (59). Teofilin ima usku terapijsku širinu i nije učinkovit kao ACE inhibitori (60). Terapija se nastavlja neograničeno s obzirom da su relapsi česti (61,62,63), a riječ je o lijekovima koji se daju i kao antihipertenzivna terapija bolesnika s transplantiranim bubregom pri čemu i usporavaju razvoj progresivnog bubrežnog zatajenja (64,65).

ZAKLJUČAK

Posttransplantacijska eritrocitoza javlja se unutar 2 godine od transplantacije bubrega u 8-15% pacijenata. Riječ je o bolesti multifaktorske etiologije u koju su uključeni u prvom redu eritropoetin, angiotenzin II, IGF-1 i IGFBP. Inaktivacija sustava renin-angiotenzin, bilo ACE inhibitorima ili inhibitorom AT_1 receptora je najučinkovitija, sigurna i dobro podnošljiva terapija koja se obzirom na učestale recidive nastavlja neograničeno.

LITERATURA

1. Nies BA, Cohn R, Schrier SL. Erythremia after renal transplantation. *N Engl J Med* 1965; 273: 785-8.
2. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennet WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731-7.
3. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Post transplant erythrocytosis. An enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 1994; 25: 1-11.
4. Ramos EL, Balagtas R. Post-transplant erythrocytosis. *J Nephrol* 1992; 5: 9-13.
5. Quinibi WY, Barri Y, Deval E, Al-Forayn O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1153-9.

6. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003; 63: 1187-94.
7. Frei D, Guttman RD, Gorman P. A matched-pair control study of post transplant polycythemia. *Am J Kidney Dis* 1982; 1: 36-42.
8. Perazella M, McPhedran P, Kliger A i sur. Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis: Efficacy independent of circulating erythropoietin levels. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 495-500.
9. Usalan C, Erdem Y, Cagear M i sur. Effect of enalapril on exaggerated erythropoietin response to phlebotomy in erythrocytotic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2884-9.
10. Mulhern JG, Lipkowitz GS, Braden GL i sur. Association of post-renal transplant erythrocytosis and microalbuminuria: Response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Nephrol* 1995; 15: 318-22.
11. Kessler M, Hestin D, Mayeux D i sur. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 1996; 45: 83-9.
12. Dagher FJ, Ramos E, Erslev A i sur. Erythrocytosis after renal allotransplantation: Treatment by removal of the native kidneys. *South Med J* 1980; 73: 940-2.
13. Sumrani NB, Daskalakis P, Miles AM i sur. Erythrocytosis after renal transplantation. A prospective analysis. *ASAIO J* 1993; 39: 51-5.
14. Schramek A, Better OS, Adler O i sur. Hypertensive crisis, erythrocytosis, and uraemia due to renal-artery stenosis of kidney transplants. *Lancet* 1975; 1: 0-1.
15. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL i sur. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 86-90.
16. Gaciong Z, Koziak K, Jarzylo I i sur. Erythropoietin production after kidney transplantation. *Ann Transplant* 1996; 1: 29-33.
17. Schwenger V, Zeier M, Rnz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 434-9.
18. Danovitch GM, Jamgotchian NJ, Eggena PH i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism. *Transplantation* 1995; 60: 132-7.
19. Lal SM, Trivedi HS, Ross G Jr. Long term effects of ACE inhibitors on the erythrocytosis in renal transplant recipients. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 13-6.
20. Tezani A. Post-transplant hypertension and hypertensive encephalopathy in renal allograft recipients. *Nephron* 1983; 34: 73-8.
21. Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1991; 115: 954-5.
22. Julian BA, Brantley RR jr, Barker CV i sur. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1104-8.
23. Thevenod F, Radtke HW, Grutzmacher P i sur. Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int* 1983; 24: 227-32.
24. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB i sur. Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation* 1990; 50: 613-6.
25. Martino R, Oliver A, Ballarin JM, Remacha AF. Postrenal transplant erythrocytosis: Further evidence implicating erythropoietin production by the native kidneys. *Ann Hematol* 1994; 68: 201-3.
26. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D i sur. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; 57: 661-6.
27. Dagher FJ, Ramos E, Erslev A i sur. Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allograft recipients? *Transplantation* 1979; 28: 496-8.
28. Fyhrquist F, Renlund M, Kuhlback B. Erythropoietin and renin after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 29(Suppl): S143-5.
29. Friman S, Nyberg G, Blohme I. Erythrocytosis after renal transplantation: Treatment by removal of the native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 969-73.
30. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F i sur. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: Role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997; 64: 913-8.
31. Urena P, Bonnardeaux A, Eckardt KU i sur. Insulin-like growth factor I: A modulator of erythropoiesis in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 40-4.
32. Brox AG, Mangel J, Hanley JA i sur. Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins. *Transplantation* 1998; 66: 1053-8.
33. Brox AG, Zhang F, Guyda H, Gagnon RF. Subtherapeutic erythropoietin and insulin-like growth factor-I correct the anemia of chronic renal failure in the mouse. *Kidney Int* 1996; 50: 937-43.
34. Gossman J, Thurmann P, Bachmann T i sur. Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1996; 50: 973-8.
35. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2107-9.
36. Klaassen RJ, van Gelder T, Rischen-Vos J i sur.

- Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with post-transplant erythrocytosis. *Transplantation* 1997; 64: 780-2.
37. Socolovsky M, Nam H, Fleming MD i sur. Ineffective erythropoiesis in Stat5a(-/-)5b(-/-) mice due to decreased survival of early erythroblasts. *Blood* 2001; 98: 3261-73.
38. Jubinsky PT, Krijanovski OI, Nathan DG i sur. The beta chain of the interleukin-3 receptor functionally associates with the erythropoietin receptor. *Blood* 1997; 90: 1867-73.
39. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM i sur. Hypoxia inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5680-4.
40. Semenza GL. Regulation of erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 863-84.
41. Barenbrock M, Spieker C, Rahn KH, Zidek W. Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 241-3.
42. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 199-205.
43. Volpe M, Tritto C, Testa U i sur. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profile. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
44. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I i sur: Association between activation renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1999; 106: 158-64.
45. Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Int Med* 2001; 134: 426-7.
46. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V i sur. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 53-9.
47. Pagel U, Jelkmann W, Weiss C. A comparison of the effects of artery constriction and anemia on the production of erythropoietin. *Pflugers Arch* 1988; 413: 62-6.
48. Freid W, Barone-Varelas J, Barone T, Anagnostou A. Effect of angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 520-5.
49. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-4.
50. Gupta M, Miller BA, Ahsan N i sur. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with post transplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000; 70: 1188-94.
51. Marrero MB, Schieffer B, Paxton WG i sur. Direct stimulation of Jak/Stat pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature* 1995; 375: 247-50.
52. Jimeno L, Rodado R, Barrios Y i sur. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism gene, IGF-1, and other factors in the response rate of hematocrit to enalapril treatment in patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 1012-3.
53. Kedzierska K, Kabat-Koperska J, Safranow K i sur. Influence of angiotensin I-converting enzyme polymorphism on development of post-transplant erythrocytosis in renal graft recipients. *Clin Transplant* 2008; 22: 156-61.
54. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M i sur. Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 1994; 58: 311-4.
55. Yildiz A, Cine N, Akkaya V i sur. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 542-6.
56. Navarro JF, Garcia J, Macia M i sur. Effects of losartan on the treatment of posttransplant erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 370-2.
57. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.9.3. Haematological complications. Erythrocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4: 49-50.
58. Ok E, Akcicek F, Toz H i sur. Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1623-6.
59. Shih LY, Huang JY, Lee, CT. Insulin-like growth factor I plays a role in regulating erythropoiesis in patients with end-stage renal disease and erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 315-22.
60. Rell K, Koziak K, Jarzyo I i sur. Correction of post-transplant erythrocytosis with enalapril. *Transplantation* 1994; 57: 1059-63.
61. Mazzali M, Filho GA. Use of aminophylline and enalapril in posttransplant polycythemia. *Transplantation* 1998; 65: 1461-4.
62. Macgregor MS, Rowe PA, Watson MA i sur: Treatment of post-renal transplant erythrocytosis. Long-term efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephron* 1996; 74: 517-21.
63. Montanaro D, Groupuzzo M, Boscutti G i sur. Long-term therapy for postrenal transplant erythrocytosis with ACE inhibitors: efficacy, safety and action mechanisms. *Clin Nephrol* 2000; 53: 47-51.
64. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberu J i sur. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: 1-22.

S U M M A R Y

POST-TRANSPLANT ERYTHROCYTOSIS

Z. MUSTAPIC, N. BAŠIĆ-JUKIĆ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia*

Post-transplant erythrocytosis is defined as an increase in hematocrit above 55%. It occurs in 10%-15% of renal transplant recipients, most commonly from 8 to 24 months after transplantation. Twenty-five percent of patients experience spontaneous remission within 2 years, while 75% develop symptoms and signs of hyperviscosity (headache, hypertension, plethora). The etiology is multifactorial and includes erythropoietin, renin-angiotensin system (RAS) and IGF-1 as the main factors. RAS inhibition with either ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers is efficient therapy which decreases hematocrit in 90% of patients within 2 to 6 weeks, thus decreasing the incidence of fatal complications (like pulmonary embolism and stroke).

Key words: erythrocytosis, renal transplantation, etiology, treatment