

بررسی عوارض پوستی پس از پیوند کلیه در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) از سال ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۶

دکتر سیدمحمد رضا خاتمی^۱، دکتر فرحناز فلاحیان^۲

مجله
دو ماهنامه
شماره
پزشکی تهران

خلاصه

پیوند کلیه درمان مناسبی جهت بیماران با نارسایی کلیه بشمار می رود. هدف از این مطالعه، مرور تظاهرات پوستی ناشی از وقفه سیستم ایمنی در بیماران پیوند کلیه که طی ۱۲ سال در بیمارستان امام خمینی (ره) انجام پذیرفته است، به صورت گذشته نگر و بر اساس داده های موجود در پرونده ها می باشد. بیماریهای پوستی در این بیماران به سه گروه ضایعات ناشی از عفونت ها (باکتریایی، قارچی و ویروسی)، ضایعات نئوپلاستیک و پره کانسرو و نیز ضایعات از نظر اختلال زیبایی و فرنکسیونل تقسیم شدند و بر تیب ۵/۵۵٪، ۶/۷٪ و ۴۷٪ عوارض پوستی را به خود اختصاص دادند.

کلید واژه: پیوند کلیه، عوارض پوستی پس از پیوند کلیه، وقفه ایمنی

مقدمه:

عفونت های پوستی و مخاطی گاه محل ورود بیماریهای سیستمیک و گاه خاستگاه نئوپلاسم ها (۱)، مانند بروز نئوپلاسم از زگیل، ضایعات هریس و غیره می باشد. نئوپلاسم های پوستی شایعترین نئوپلاسم در بیماران پیوند کلیه می باشند و رویداد نئوپلاسم های پوست هنوز یک عامل خطر پس از پیوند کلیه به شمار می آید. تومورهای پوست در بیماران پیوند کلیه تمایل بیشتری برای پیشرفت، عود در محل اولیه و متاستاز، نسبت به بقیه جمعیت جامعه دارند و غیر از عوامل ویروسی، از فاکتورهای ژنتیک، نور خورشید (۲) و عوارض داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی در بروز آنها نام می برند. هدف از مطالعه بیان اهمیت ضایعات پوستی در بیماران پس از پیوند کلیه با توجه به

فراوانی نسبتاً زیاد آنها (۸۱ عارضه پوستی) در ۴۰/۵٪ بیماران بررسی شده می باشد. در حالی که در بیماران ما عوارض عفونی شایعترین عارضه پوستی بود. در مطالعه دیگر (۳) همانگونه که در قسمت بحث خواهد آمد، ضایعات پوستی همراه با اختلال فرنکسیون و زیبایی، شایعترین عارضه بوده است. مهمترین عوامل بوجود آورنده عفونت های پوستی باکتریهای فرصت طلب و قارچ ها می باشند (۳) و عفونت های پوستی در این بیماران می توانند عامل شروع کننده برای بروز یک عفونت سیستمیک باشند. از آنجا که عفونت های پوستی و نیز نئوپلاسم های پوست می توانند زندگی این افراد را به مخاطره بیاندازند، تشخیص سریع و درمان به موقع آنها باعث کاهش موربیدیتی و مرگ و میر آنها

روش کار:

در یک مطالعه گذشته نگر بر اساس داده های موجود در پرونده های بخش های پیوند کلیه و طبی و درمانگاه کلیه بیمارستان امام خمینی (ره) که طی سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۶ در این بیمارستان پیوند کلیه شده اند، عوارض پوستی پس از پیوند کلیه در آنها بررسی شد. این عوارض به سه گروه عفونی، عوارض ناشی از اختلال فرنکسیون و زیبایی و عوارض نئوپلاستیک و پره کانسرو تقسیم بندی شدند. در این مطالعه عفونت های قارچی و باکتریال بر اساس تشخیص بالینی و آزمایشگاهی و عفونت های ویروسی صرفاً بر اساس تشخیص بالینی در پرونده ها درج شده اند. همچنین میزان فراوانی عفونت ویروسی ناشی از

طی و تزکیه بیمارستان امام خمینی (ره) شماره ۳۵

۱- استادیار بیماریهای داخلی- کلیه، بخش طبی چهار و پیوند کلیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
۲- متخصص داخلی، بخش طبی چهار و پیوند کلیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

جدول شماره ۱- ضایعات پوستی مشاهده شده پس از پیوند کلیه در بیماران مورد مطالعه

نوع ضایعه	تعداد	درصد
ضایعات همراه با اختلال فونکسیون و زیبایی	۳۰	۳۶/۴
گرد شدن صورت (Moon face)	۷	۸/۶
هیپرتریگوز	۲	۲/۴
هیپرپیگمانتاسیون موضعی	۱	۱/۲
ضایعه لیوماتوز	۱	۱/۲
تجمع غیرطبیعی چربی	۱	۱/۲
آکنه	۳	۳/۷
استریا (Stria Distensae)	۱	۱/۲
Mottling پوست	۱	۱/۲
کبیر	۲	۲/۴
درماتیت مزمن	۱	۱/۲
خشکی پوست	۲	۲/۴
زخم و نکروز	۱	۱/۲
پورپورا	۳	۳/۷
هیپرپلازی لثه ها	۲	۲/۴
آکیموز	۲	۲/۴
عفونت ها	۴۵	۶۹/۳
تیه آور سیکالر	۸	۹/۸
مالاسزیا فورفور	۱	۱/۲
مایسلوم آرترواسپور	۱	۱/۲
کاندیدایز دهان	۹	۱۱/۱
کاندیدایز اوروفارنکس	۳	۳/۷
کاندیدایز ولوواژینیت	۴	۴/۹
زخم عفونی و نکروز همراه دیابت	۲	۲/۴
عفونی شدن پوست در محل متاستاز غده لنفاوی	۱	۱/۲
زگیل	۴	۴/۹
هریس سیمپلکس	۳	۳/۷
هریس زوستر	۹	۱۱/۱
نئوپلاسم ها	۶	۷/۴
سارکوم کاپوزی	۳	۳/۷
اسکواموس سل کارسینوما	۲	۲/۴
بازال سل اپیتلیوما	۱	۱/۲

متوسط زمان بروز هریس زوستر در بیماران ۲۰/۶ ماه بود. درگیری درماتوم توراسیک در ۵ بیمار و درگیری بیش از یک درماتوم در ۶ بیمار ملاحظه شد. درگیری و انتشار هریس زوستر در بیماران بشرح زیر بود: درگیری درماتوم های لومبو ساکرال با انتشار به خلف ران یکطرفه در یک بیمار؛ درگیری یکطرفه صورت همراه با استوماتیت و کراتیت هریسی در یک بیمار، درگیری یک درماتوم توراسیک یکطرفه در ۲ نفر، درگیری درماتوم لومبار یکطرفه در یک بیمار، درگیری یک درماتوم توراسیک و یک درماتوم لومبار یکطرفه در یک بیمار، درگیری پشت سرو گردن همراه با انتشار به جمجمه بصورت فاسیال پالسی و سندرم رامسی هانت در یک بیمار، درگیری یک درماتوم توراسیک خلفی و یک درماتوم توراسیک قدامی در یک بیمار، درگیری کف دست و انگشتان و

ویروس پاپیلومای انسانی سرویکس (HPV) در زنان محاسبه نشده است. زمان پیگیری بیماران از یک تا ۶۰۸ ماه بود. داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی شامل آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و پردنیزولون بود و بیماران با رد پیوند حاد پالسی متیل پردنیزولون و در صورت لزوم ALG دریافت می کردند. بجز در مورد بیماران با نئوپلاسم پوست، تغییر رژیم داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی در سایر گروهها در نظر گرفته نشده است.

یافته ها:

۱۴۰ نفر (۷۰٪) از گیرندگان کلیه مرد و ۶۰ نفر (۳۰٪) زن بودند. متوسط سن بیماران در زمان دریافت کلیه ۳۳/۷۴ سال بود. ۱۶۴ (۸۲٪) بیماران از دهنده زنده غیرفامیل و ۳۵ (۱۷/۵٪) آنها از دهنده زنده فامیل و یک نفر (۰/۵٪) از جسد کلیه گرفته بودند. ۸۱ مورد عارضه پوستی (۴۰/۵٪) در بیماران مشاهده شده است (جدول شماره ۱). عوارض پوستی شامل ضایعات همراه با اختلال فونکسیون و زیبایی ۳۰ مورد (۳۷٪)، عفونت های پوست ۴۵ مورد (۵۵/۵٪) و نئوپلاسم ها ۶ مورد (۷/۶٪) می شود.

متوسط زمان بروز هریس سیمپلکس پس از پیوند کلیه در بیماران ۲ سال و متوسط زمان بروز زگیل در بیماران ۳/۷ سال بود. در ۶۳/۶٪ از بیماران با کاندیدایز دهان و اوروفارنکس (۷ مورد از ۱۱ مورد) همزمان پدیدار شد پیوند حاد بالینی مطرح بوده که ۶ مورد آنها پالسی کورتن و ۳ مورد ALG دریافت نموده بودند و در ۲ مورد به علت لکونی شدید و احتمال عفونت پالسی کورتن تجویز نشده است. در ۲ مورد از ۴ مورد بیمار با ولوواژینیت کاندیدیایی همزمان پدیدار شد پیوند حاد بالینی مطرح بوده است (۵۰٪).

نئوپلاسم پوست قبل از عمل پیوند کلیه تحت دیالیز بودند ۳/۴ سال بود. متوسط میزان کراتینین در کل بیماران با نئوپلاسم پوست هنگام تشخیص نئوپلاسم ۱/۱۶ mg/dl و در بیماران با سارکوم کاپوزی ۱/۱۷ بود. متوسط سن شیوع نئوپلاسم های پوست ۵۱ سال و متوسط زمان بروز نئوپلاسم پس از پیوند ۳/۵ سال بود و در ۶۶/۶٪ از بیماران دهنده کلیه غریبه زنده و در ۲۳/۳٪ دهنده کلیه فرد زنده فامیل بود. در مورد بیماران با سارکوم کاپوزی متوسط سن تشخیص سارکوم کاپوزی ۵۳/۵

ساعت و یک درماتوم خلفی توراسیک در یک بیمار. عفونت باکتریال پوست در یک فرد دیابتی منجر به تشکیل آبسه در سطح پلانتر پای چپ و انگشت کوچک همان طرف شده است و در فرد دیگر عفونت پسودومونایی در زخم محل متاستاز اسکواموس سل کارسینوما به غده لنفاوی آگزیلری، باعث سپتی سمی گردیده است. عفونت قارچی دهان در فرد دیگر به بیماری سیستمیک قارچی منجر شده است. متوسط زمانی که بیماران پیوند کلیه با

سال، متوسط زمان بروز کانسر تا عمل پیوند کلیه ۲/۶ سال و نسبت فرد دهنده کلیه در ۶۶/۶٪ دهنده زنده غریبه و در ۳۳/۳٪ موارد دهنده زنده فامیل بود. متوسط زمان پی گیری کل بیماران با نشویلاسم پوست ۱۴/۷۵ ماه و در بیماران سارکوم کاپوزی ۱۰ ماه بود.

در ۳ بیمار با نشویلاسم پوست که ۲ مورد آن سارکوم کاپوزی داشتند، بیماری دیابت وجود داشت. رژیم وقفه دهنده سیستم ایمنی قبل از تشخیص نشویلاسم پوست در همه بیماران به جز یک مورد شامل سه دارو بود. درمان های انجام شده در مورد ۳ بیمار سارکوم کاپوزی کاهش و یا قطع داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی و دو مورد شیمی درمانی بوده است. در مورد ۳ بیمار با بازال سل اپیتلیوم و اسکواموس سل کارسینوما جراحی انجام شده که در یک مورد جهت متاستاز شیمی درمانی نیز انجام شده است.

در مورد آکنه، خشکی پوست و هیپرپلازی لثه ها از آنجا که همه بیماران علامت دار مراجعه نموده اند، آمار واقعی بیش از ارقام فوق می باشد.

بحث و نتیجه گیری:

بیشترین میزان عوارض پوستی در بیماران مورد مطالعه ما عفونت ها بود و در بین ضایعات عفونی، عفونت های قارچی شایع تر بودند. اما در مطالعه دیگر (۳) عفونت های ویروسی شایع ترین عفونت بوده اند. زگیل (Wart) که عامل آن (HPV) ویروس پاپیلوما ای انسانی می باشد، در ۹۲٪-۲۰ بیماران پس از پیوند کلیه مشاهده می شود و معمولاً پس از ۶-۵ سال پس از پیوند کلیه ظاهر شده و به مرور زمان بروز آن نیز بیشتر می شود (۳). در حالی که در یک مطالعه شیوع زگیل در بیماران ۳۰/۹٪ ذکر شده، در بیماران ما در ۴/۹٪ بیماران ملاحظه شده

است. در یک مقاله از زگیل به عنوان ضایعه پره کانسر و نام برده و انکوژن های سلولی HPV در تومورهای پوست ۶۰٪ بیماران پس از پیوند کلیه مشاهده شده است (۴). یک مورد Bowen اپیتلیوما و یک مورد اسکواموس سل کاسینوما در زمینه زگیل معرفی شده است (۳).

همچنین همراهی زگیل با اسکواموس سل کارسینوما و اپیدرمودیپلازی و روسیفرمیس نیز ذکر شده است (۴). شیوع HPV سرویکس در زمان پس از پیوند کلیه بیشتر بوده (۵) و نشویلاسم های دستگاه تناسلی پس از پیوند کلیه ۱۴ برابر جمعیت کلی زنان ذکر نموده اند (۶). ایجاد وقفه سیستم ایمنی پس از پیوند کلیه منجر به استعداد عفونت ها شده و علیرغم وجود آنتی بادی علیه ویروس هرپس، عفونت این ویروس در اثر نقص ایمنی سلولی در برابر آنتی ژنهای ویروس اتفاق می افتد (۷). عفونت های پوستی نقش مهمی در بقای بیماران دارند و می توانند منجر به عفونت سیستمیک شوند. شیوع عفونت های پوست در زمان بلافاصله پس از پیوند کلیه که بیمار دوز بالایی از داروهای وقفه سیستم ایمنی را دریافت نموده بیشتر است (۳).

ریسک کانسرهای پوست پس از پیوند

۴۰-۲۰ برابر بیش از بقیه جمعیت است (۸) و ضایعات پوستی معمولاً در مناطقی که در معرض نور خورشید بوده اند، بوجود می آید. از علل آن، اختلالات عملکرد سلولهای T.helper و کاهش تعداد و قابلیت معرفی کردن آنتی ژن توسط سلولهای لانگرهانس در پوست می باشد. نور ماوراء بنفش باعث آسیب DNA می شود و مقدار دریافت اشعه خورشید قبل از پیوند نیز در بروز کانسر پس از پیوند مهم است. آزاتیوپرین مانع سنتز و ترمیم DNA می شود و دو متابولیت آن یعنی ۶ مرکاپتوبورین و متیل-نیترو-تیو-ایمیدازول فعالیت فتواکسیدانت قوی داشته، در حضور نور ماوراء بنفش باعث فتوسنسیتیویتی و فتوالرژی می شوند (۴). از طرف دیگر آزاتیوپرین نقش مهمی در موتاژنز و کانسر پوستی بازی می کند و رابطه مستقیمی بین کانسر پوست و میزان ۶- تیوگوانین گلبولهای قرمز ذکر شده است (۹). شیوع اسکواموس سل کارسینوما در بیماران پیوند عضو بیشتر از بازال سل کارسینوما می باشد و نسبت شیوع این دو کانسر برعکس می شود (۷). همچنین متاستاز، عود و سیراسکواموس سل کارسینوما در بیماران پیوند عضو بیشتر می باشد. از عوامل مساعد کننده نشویلاسم های پوست پس از پیوند از



شکل شماره ۱- ضایعات پوستی سارکوم کاپوزی در یک بیمار پیوند کلیه

- فاکتورهای ژنتیک نام برده شده و عدم تجانس HLA-B و هموزیگوزیسی HLA-DR به عنوان عوامل افزایش دهنده ریسک کانسرو و HLA-A₁₁ به عنوان عامل محافظتی ضد کانسر پوست معرفی شده است (۱۰).
- بقیه عوارض پوستی داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی بشرح زیر می باشد:
- سیکلوسپورین با اثر بر روی فولیکولهای پیلوسباسه باعث کیست اپیدرمال می شود.
- عارضه دیگر آن هیپرپلازی لته می باشد (۳). همچنین هیپرتریکوزیس و نیز افزایش ضخامت پوست در اطفال ذکر شده است (۴). از عوارض پوستی کورتن تلانژکتازی، استریا، هیپرهیدروز، آتروفی پوست، گرد شدن صورت و اکیموز می باشد (۳).
- آموزش بیماران جهت جلوگیری از قرار گرفتن در معرض نور مستقیم خورشید، تشخیص و درمان سریع عفونت های پوست و مخاطات و معاینه منظم بیماران و برداشتن ضایعات پوستی مشکوک (۲)، جهت کاهش عوارض پوستی ضروری است.
- در پایان از زحمات همکاران خود در بخش های طبی چهار و پیوند کلیه که بیماران را تحت نظر داشته اند و نیز از راهنمایی های ارزشمند خانم دکتر پروین منصوری قدردانی می گردد.

REFERENCES:

- 1- Dreno. B, Mansat. E, Legovx. B. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Jun; 13(6): 1374-9.
- 2- Dreno. B, Mansat. E, Legovx. C: Skin cancers in transplant patients. *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 1997. 27: 377-89.
- 3- Barba. A, Tessari. G: Renal transplantation and skin diseases. *Nephron.* 1996; 73:131-136.
- 4- Morris. P.J. *Kidney transplantation book*, 4th. ed, philadelphia, Saunder's company. 1994; 336, 394, 358, 514.
- 5- Maclean AB, Lynn KL. Colposcopic assessment of the lower genital tract in female renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 1986, 26: 45-47.
- 6- Abel FA: Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1989. 21: 167-179.
- 7- Mervyn. I. Elgart. *Dermatologic clinics.* 1990; 314.
- 8- Hartevelt. MM, Bouwes Bavnick JN, Koone Am, Vermeer BJ, Badenbroucke JP. Incidence of skin cancers after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation.* 1990. 49: 506-509.
- 9- Lennard. L. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br.J. Dermatol.* 1985.113. 723-729.
- 10- Bouwes Bavnick JN, Vermeer BJ.: Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. *New Eng. J. Med.* 1991. 325; 843-848.

ABSTRACT

Renal Transplantation and Skin Disease

Mohammad Reza. Khatami¹. MD, Farahnaz. Fallahian². MD

Nephrology and Kidney Transplantation Section, Imam Khomeini Hospital, Tehran of Medical Sciences, University, Iran.

Renal transplantation is a major therapeutic advance for patients with end - stage renal failure. The aim of this study is to review the current literature on skin manifestations due to immunosuppression in renal transplant recipients, and to present the results of a 12-year follow - up of 200 renal transplant recipients performed in the Imam Khomeini hospital of Tehran University of medical Sciences, Iran.

Cutaneous diseases of renal transplant recipients classified as: skin infections (bacterial, mycoses, Viral infections); Precancerous and neoplastic; and lesions of functional anesthetic interest, which included 55.5% 7.6% and 37% of skin lesions, respectively.

Key words: Renal transplantation, skin lesions, immunosuppression.



1- Assistant Professor of Nephrology . Kidney Transplantation Section, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences
2- Internist, Nephrology and. Kidney Transplantation Section, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences