

پروفوراسیون روده در گیرنده پیوند کلیه مبتلا به کولیت سایتومگالو ویروس (CMV)

دکتر فرشید اولیایی،^{*} دکتر نرگس اشکوری،^۱ دکتر انسیه شفیق^۲

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل-۲- متخصص داخلي-۳- استادیار گروه پاتولوژي دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: درگیری دستگاه گوارش از علل morbidity و مرگ و میر در گیرنده های پیوند کلیه است. بین ۱ و ۶ ماه پس از پیوند بیمار مستعد به عفونتهای دستگاه گوارشی می گردد. پاتوژن ویروسی اصلی که در بیماران پیوندی دستگاه گوارش را گرفتار می کند CMV است. بروز بیماری فعال آن در بیماران سروپازیتیو حدود ۲۵٪ است.

بیماری CMV همراه با اختلالات دستگاه گوارش باعث افزایش بارز در مرگ و میر گیرنده های پیوند می گردد.
گزارش مورد: آقای ل. ن ۵۸ ساله سه هفته پس از عمل پیوند کلیه بعلت ضعف و بیحالی و کاهش سطح هوشیاری در بیمارستان بستری گردید. بتدریج علائم بصورت حساسیت مختصر در ناحیه ربع تحتانی چپ ایجاد شد. در رادیوگرافی شکم هوای زیر دیافراگم جلب توجه می کرد. بیمار تحت عمل لایپراتومی قرار گرفت و پروفوراسیون سیگموئید مشخص گردید. طبق جواب پاتولوژی از نمونه تکه برداری روده و نیز PCR از خون تشخیص CMV محرز شد. بیمار تحت درمان با گان سیکلوفیر و آنتی بیوتیک وسیع الطیف قرار گرفت ولی بدلیل Sepsis colitis ناشی از انتشار عفونت ۵ روز پس از لایپراتومی فوت نمود.

نتیجه گیری: بیماری CMV در گیرنده های پیوند کلیه می تواند مرگبار باشد. ممکن است علیرغم درگیری وسیع، علائم بالینی بسیار جزئی باشند. لذا در ۶ ماه اول پیوند، شک بالینی زیاد به این بیماری در گیرنده های پیوند کلیه حائز اهمیت ویژه می باشد.

واژه های کلیدی: سایتومگالو ویروس، کولیت، پروفوراسیون روده بزرگ، پیوند کلیه.

مقدمه

می شود، CMV شایعترین عامل بیماری زای فرست طلب است و باعث مرگ و میر قابل توجهی می گردد^(۱). CMV مانند تمام هرپس ویروسها، می تواند پس از بهبودی از عفونت حاد در فرد بیمار بصورت عفونت latent باقی بماند^(۲). سرکوب اینمی یا استفاده از عوامل شیمی درمانی می توانند باعث فعال شدن ویروس از فرم latent شوند^(۳). گرچه تصور می شد که ویروس بصورت کاملاً latent باقی می ماند ولی می توان آن را از ۶۱٪ نمونه های بزاق^(۴)، ۱۰٪ ترشحات رحمی، ۳۷٪ نمونه های ادرار^(۵) این افراد جدا نمود. در ضمن این ویروس در خون، مایع منی، ترشحات واژن،

سایتومگالو ویروس انسانی (HCMV) یک هرپس ویروس β است^(۶). حدود ۷۰٪ انسانها دارای آنتی بادی بر علیه CMV می باشند. پس از عفونت، ویروس در سلولهای اندوتیال، ماکروفازها، یا granulocyte stem cells باقی می ماند^(۷) و فرد آلوده به این ویروس می تواند آن را برای تمامی عمر با خود حمل کند. این عفونتها غالباً Latent می باشند. در صورت بروز نقصی در اینمی سلولی سندrome های فعالیت مجدد CMV میتواند بارز شود^(۸). در میان بیماران مبتلا به نقص اینمی، بارزترین و شدیدترین فرمهای بیماری CMV در گیرنده های پیوند ریه، کلیه و قلب ایجاد

مری، معده، روده کوچک یا کولون می تواند باعث خونریزی یا پروفوراسیون گردد(۱۰). در CMV colitis شدید، پروفوراسیون و گانگرن توصیف شده است. CMV colitis با بیوپسی تشخیص داده می شود که نشان دهنده typical CMV inclusion bodies می باشد. ممکن است با کشت CMV از نسج بیوپسی شده تشخیص مسجل شود. انکلوزیونهای CMV غالباً در اپی تیلیوم مخاطی و یا کریپتهای مخاطی دیده می شود(۱).

گزارش مورد

آقای ل.ن. ۵۸ ساله در پائیز سال ۱۳۸۱ جهت انجام عمل پیوند کلیه در بیمارستان شهید بهشتی بابل بستری شدند. در مدت ۱۵ روز بستری بدلیل افزایش کراتی نین و احتمال پس زدگی پیوند سه روز تحت درمان پالس استرتوئید قرار گرفتند. با محرز شدن مسمومیت با داروی سیکلوسپورین تزریق دارو قطع شد و بیمار با کراتی نین ۱/۴ ترخیص گردید. یک هفته بعد، بیمار بعلت ضعف و بیحالی و خواب آلودگی مجدداً بستری شد. در معاینه بدون تب بود، ایکتر دیده نمی شد و شکم نرم بود. در آزمایشات اولیه بجز افزایش ترانس آمینازها (AST=۹۸ و ALT=۷۲) نکته مثبت دیگری وجود نداشت. در مدت بستری ESR بالا نبود. بیمار بدون تب باقی ماند. آزمایش آنتی بادی و PCR جهت بررسی CMV درخواست شد. سه روز بعد پژشک معالج متوجه بروز تندرنس مختصر در ناحیه ربع تحتانی چپ شکم شد. در رادیوگرافی شکم هواز زیر دیافراگم جلب توجه می کرد. پس از لاپارatomی متوجه یک پروفوراسیون 1×1 cm بود. سیگموئید در محل دیورتیکولهای متعدد کوچک شدند که بدلیل سرکوب سیستم ایمنی بیمار، این پروفوراسیون کاملاً بدون علائم حاد شکمی بوده است. در نتیجه بررسی پاتولوژی انکلوزیونهای CMV در هسته سلولهای اپی تیلیال روده بزرگ مشخص بود و CMV colitis محرز گردید. در همین حین نتیجه CMV PCR بصورت مثبت گزارش شد.

در سه روز آخر بستری WBC بیمار به حدود ۴۰۰۰-۳۰۰۰ کاهش یافت. آنتی بادی بر علیه CMV تنها بصورت خفیفی مثبت گزارش شد^۱ (IgG=2.8 (+>1.1) و IgM=1.1 (+>1.1)). لازم بذکر است که قبل از پیوند IgM و CMV منفی بوده و

شیرو مدفعه نیز یافت شده است(۷و۵). بنظر می رسد که مانند عفونت CMV,HIV^۱ گاه یک عفونت تحت بالینی با پیشرفت تدریجی ایجاد می نماید(۸). CMV می تواند به روشهای گوناگون منتقل شود ازجمله: انتقال خون، پیوند اعضا, nursing, قطره های aerosol و تماس مستقیم فرد به فرد(۴).

CMV می تواند هم عفونت اولیه و هم عفونت ثانویه ایجاد کند. عفونت اولیه در بیماران سرونگاتیو اتفاق می افتد که قبلاً هرگز به این ویروس آلووده نشده اند. عفونت ثانویه میین فعال شدن یک عفونت latent است(۱). فرم سوم عفونت CMV در گیرنده های پیوند بصورت reinfection یا superinfection میدهد که یک گیرنده سروپازیتیو، سلولهای عفونی latent را از یک دهنده سروپازیتیو دریافت نماید و ویروس که پس از پیوند دوباره فعال شده است از منشا فرد دهنده باشد(۴).

ریسک فاکتورهای بروز بیماری CMV در گیرنده های پیوند عبارتند از : عفونت اولیه، استفاده از داروهای ضد لنفوسيت مانند ATG و OKT3، عدم پاسخ سایوتوتکسیک کافی، عفونت همزمان با 6 human herpesvirus و سن فرد گیرنده (۱۱).

تشخیص آزمایشگاهی عفونت CMV وابسته به رشد ویروس از ادرار یا سایر مایعات بدن و یا مشاهده اجزای ویریون مانند آنتی ژنهای ویرال یا DNA ویرال است. تشخیص تقریباً همیشه وابسته به تأیید آزمایشگاهی است. تکنیک PCR^۲ وسیله ای بسیار حساس برای پیدا کردن CMV است(۱). توصیه شده است که پس از پیوند در بیماران پرخطر یعنی دهنده (+) و گیرنده (-) و یا پس از استفاده از OKT3 آزمایش CMV PCR بصورت هفتگی یا دوهفته یکبار و تست سرولوژی CMV بصورت ماهانه چک شود(۱).

CMV ارگانهای مختلف از جمله دستگاه گوارش را در گیر می سازد. بین ۱-۶ ماه پس از پیوند، بیمار مستعد به عفونت دستگاه گوارش می شود(۱۱) و بروز بیماری فعال در آن در بیماران سروپازیتیو در حدود ۲۵٪ است(۱۲). بیماری دستگاه گوارش شامل کولیت، ازو فاژیت و بمیزان کمتری گاستریت است(۹). اولسرهای

^۱ Cyto Megalo Virus

^۲ Polymerase Chain Reaction

illness در گیرنده های پیوند کلیه است. بر عکس در عفونت ثانویه، تنها ۱۹٪ موارد تب دیده می شود.

در بیمار مورد بحث در ابتدای مراجعه به بیمارستان تنها ضعف و بیحالی و خواب آلودگی و اختلال ملايم در آنزیم های کبدی بارز بود. بیمار تب و هپاتوسانپلنوگالی نداشت. لکوپنی تنها در سه روز آخر بارز گشت و در CXR نکته خاصی مشهود نبود. با توجه به مثبت بودن CMV IgG بیمار قبل از پیوند کلیه، احتمالاً عفونت وی از نوع ثانویه بوده است. عدم وجود علائم بالینی و آزمایشگاهی واضح نیز موید مطلب است. هپاتیت CMV با علائم بالینی مشخص پس از پیوند کلیه بسیار نادر است و لی افزایش آنزیم های کبدی در AST در ۶۳٪ موارد عفونت اولیه CMV دیده شده است(۱). در بیمار مورد بحث نیز تب، ایکتر و علائم بالینی هپاتیت وجود نداشت و لی افزایش ملايم آنزیم های کبدی مشاهده می شد.

عوارض گوارشی عفونت سایتومنگالولوپروس طیف وسیعی مانند ازوفارژیت، گاستریت، دئودنیت، کولیت و پروکتیت را شامل می شود که بسته به محل آن میتواند علائمی چون بلع دردناک، خونریزی گوارشی فوقانی یا تحتانی، علائم اوسلر پیتیک را بدنبال داشته باشد. اوسلرهای کولون می تواند منجر به پرفوراسیون شود که قاعدهاً علائم پرفوراسیون را بصورت شکم حاد، پریتونیت و سپتی سمی نشان می دهد ولی این علائم در نزد بیمار فوق الذکر دیده نشد. بیماری روده ای ناشی از CMV در بیماران مبتلا به نقش ایمنی و گیرنده های پیوند اعضا غالباً همراه با درد شکمی می باشد. معمولاً درد بصورت مداوم و شدید یا کرامپی در ربع تحتانی توصیف شده است(۱۳). CMV colitis ممکن است بصورت یک توده همراه با انسداد نسبی و یا بصورت ضایعه ای شبیه سارکومای کاپوزی خود را نشان دهد(۱). در بیمار مورد بحث در بدو ورود به بیمارستان علائم شکمی وجود نداشت ولی بتدریج پس از سه روز تدرننس خفیف در ربع تحتانی چپ ایجاد شد. داروهای سرکوب کننده ایمنی نقش مهمی در دوباره فعال کردن CMV دارند (۱). سیکلوفسپامید و آزاتیوپرین به تنها یابرای فعال کردن CMV کافی می باشند. کورتیکوستروئیدها به تنها یابرا قابلی قادر به این کار نیستند ولی با سایر داروها نقش سینرزیستیک دارند. استفاده از دوزهای بسیار بالای کورتیکوستروئیدها به همراه آزاتیوپرین انسیدانس بسیار

CMV IgG=1.9 (+>1.2) بوده است. بیمار تحت درمان با گان سیکلوفیر و آنتی بیوتیک وسیع الطیف (با پوشش گرم منفی و بی هوایی) قرار گرفت ولی بدليل sepsis ناشی از انتشار عفونت ۵ روز پس از لاپاراتومی فوت شد.

بحث

تمام پیوندهای بزرگ از جمله پیوند کلیه همراه با افزایش خطر عفونت CMV می باشند(۱). عفونت CMV بصورت CMV viremia تعريف می شود. عفونت CMV در اکثر گیرندها پیوند بخصوص در سه ماه اول که سرکوب ایمنی شدیدتری دارند، رخ می دهد(۴). در خلاصه ای از ۱۶ مطالعه روی ۱۲۷۶ بیمار، میزان عفونت بعد از پیوند کلیه بین ۵۹ تا ۷۰٪ با میانه ۷۰٪ بوده است(۱).

عفونت CMV می تواند بصورت اولیه، Reactivation و یا superinfection باشد و بروز تظاهرات بالینی در این سه فرم عفونت متفاوت است یعنی بترتیب ۰٪، ۲۰٪ و ۵۰٪(۳). در پیوند کلیه عفونت اولیه CMV از یک دهنده سروپازیتیو به گیرنده سرونگاتیو اتفاق می افتد و علائم آن بازتر از عفونت ثانویه است (۴). در افرادی که نقش ایمنی دارند CMV سندرومهای بالینی گوناگونی ایجاد می کند که مشتمل است بر: تب و لکوپنی، هپاتیت، پنومونیت، ازوفارژیت، گاستریت، رتینیت، انسفالیت، میلیت ترانسسورس، واسكولیت جلدی.

تظاهرات بیماری غالباً با تب طول کشیده، ضعف و بیحالی، بی اشتهايی، تعریق شبانه، میالژی و آرتراژی شروع می شود و در این زمان ممکن است اختلالات تستهای کبدی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و لنفوسیتوز آتی پیک دیده شود. بطور کلی عفونت عالمدار (بیماری) را می توان به دو دسته: بدون درگیری ارگان خاص (سندرم ویرال)، با درگیری ارگان خاص دسته بندی نمود(۴). مجموعه علائم تب، لکوپنی، لنفوسیتهای آتی پیک، لنفوسیتوز، هپاتوسانپلنوگالی، میالژی و آرتراژی بنام سندرم CMV نامیده می شود و امروزه تعریف می شود با: عفونت CMV بعلوه تب توجیه نشده بمدت بیش از ۴۸ ساعت، بیحالی و افت تعداد نوتروفیلها طی سه روز متوالی. این شایعترین تظاهر CMV-associated

CMV را در مایعات بدن پیدا نمود(۱). در بیمار مورد بحث بررسی خون با تکنیک PCR جهت CMV مثبت بوده است. از بررسی این بیمار می‌توان نتیجه گرفت که به رغم عدم وجود علائم بالینی بارز که منجر به عدم مراجعه زودرس بیمار به CMV پزشک گردید، نتایج آزمایشگاهی و پاتولوژیک موید وجود colitis بوده است. مراجعه دیررس بیمار به پزشک و تشخیص دیررس منجر به پیشرفت بیماری تا مرحله پروفوراسیون روده و نهایتاً منجر به فوت بیمار گردید. لذا ذکر مجدد این نکته ضروری است که شک بالینی به بیماری CMV و اقدام جهت تشخیص و درمان زودرس این بیماری در گیرنده‌های پیوند کلیه بخصوص در ۶ ماه اول پس از پیوند از اهمیت انکارناپذیری برخوردار می‌باشد.

تقدیر و تشکر

از زحمات سرکار خانم موسوی سرپرستار بخش پیوند در جمع اوری اطلاعات مربوط به پرونده بیمار و سرکار خانم مهدی نیا برای تایپ مقاله صمیمانه تشکر می‌کنیم.

بالای فعالیت مجدد CMV را دارد. استفاده از سیکلوسپورین به تنها یی منجر به افزایش میزان عفونت CMV نمی‌شود(۱). بعارت ساده‌تر: آنتی‌بادیهای ضد لنفوцитی بیشترین نقش را در بارزکردن بیماری CMV دارند؛ سیکلوسپورین، ایموران، سیکلوفسفامید اثر متوسط و استروئید نقش اندکی در این امر دارد(۱۴ و ۳). در بیمار مورد بحث پس از پیوند داروهای پردنیزولون، ایموران و سیکلوسپورین استفاده شد و یک دوره سه روزه نیز تحت درمان با پالس استروئید قرار گرفت. بنابراین بیمار در معرض شанс متوسط تا بالا برای دوباره فعال شدن CMV قرار داشته است.

در تاریخچه CMV ذکر شده است که اولین آزمایش بکار رفته برای تشخیص عفونت CMV بر مشاهده سلولهای محتوى انکلوزیونهای بزرگ هسته‌ای در سدیمان ادرار استوار بوده است(۱). در بیمار مورد بحث نمونه بافتی روده جهت بررسی پاتولوژی فرستاده شد و انکلوزیونهای CMV در سلولهای اپی تلیال گزارش گردید(شکل ۱ و ۲). یک روش بسیار حساس برای پیدا کردن CMV استفاده از تکنیک PCR است. با این روش میتوان مقادیر بسیار کم



References

1. Crumpacker C. Cytomegalovirus in: principles and practice of infectious disease, 5th ed, Mandell, Douglas, Bennett , Churchill Livingstone 2000; PP: 1586–99.
2. Plotkin SA. Vaccines for varicella, Zoster virus and cytomegalovirus: recent progress. Science 1994; 265: 1383–5.
3. Ong ELC. Viral infections in the immunocompromised host. Hospital Update 1995; Lewis and Clark Blood Services Regions 1995; 18: 153-8.
4. Aguado JM. Cytomegalovirus infection in transplant patients, American college of chest physicians <http://www.chestnet.org/education/online/PCCU/vol 15/lesson 13 – 14 Nov 2003>.
5. Kashden J, Frison S, Fowler K, et al. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 1998; 19: 254–9.
6. Gautheret AD, Aubin JT, Poirel L, et al. Detection of human betaherpesvirinae in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects. Journal of Clinical Microbiology 1997; 35: 1600–3.
7. Tierney EL, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical and treatment, 38th ed, Appleton and Lange, Stamford CT 1999; pp: 1263–4.

8. Scholz M, Rabenau HF, Doerr HW, et al. CMV related immunopathology. *Intervirology*, New york, Karger 1999; 42 (5-6): 277-426.
9. Britt WJ. Infections associated with human CMV, in: *Cecil textbook of medicine*, Goldman L, et al. 21st ed, Saunders 2000; P: 1816.
10. Hirsch MS. Cytomegalovirus, in: *Harrison's principles of internal medicine*, Braunwald E, et al. 15th ed. Mc Graw Hill 2002; P: 1113.
11. Smith PD, Janoff EN. Approach to gastrointestinal problems in the immunocompromised patient in: *textbook of gastroenterology*, 3rd ed, Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell D, Lippincott Williams and Wilkins 1999; P: 1038.
12. Weisdorf Schinelle S, Lake JR. gastrointestinal complications of solid organ and hematopoietic cell transplantation in: *Gastrointestinal and liver diseases*, Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MM, 7th ed. W.B Saunders 2002; P: 475.
13. Smith PD, Janoff EN. Approach to gastrointestinal problems in the immunocompromised patient in: *textbook of gastroenterology*, 3rd ed, Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell D, Lippincott Williams and Wilkins 1999; P: 1041.
14. Hibberd PL, Tolkkoff Rubin EN, Cosimi AB, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53: 68–72.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، گروه داخلی، تلفن: ۰۴۱۱۱-۰۷۱۰۲۰۲۲