● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال هفتم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی ۲۵)، صفحه ۹٤ الی ۹۸، زمستان ۱۳۸۳
دریافت: ۸۲/۱۰/۱۰، پذیرش: ۸۳/۳/۱۳

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

دکتر فرشید اولیایی، [۱*] دکتر نرگس اشکوری[۲]، دکتر انسیه شفیق[۳]

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص داخلی ۳- استادیار گروه پاتولوژی 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 ٦ 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 لاپاراتومی قرار گرفت و پرفوراسیون سیگموئید مشخص گردید. طبق جواب پاتولوژی از نمونه تکه برداری روده و نیز PCR از خون تشخیص CMV colitis محرز شد. بیمار تحت درمان با گان سیکلوویر و آنتی بیوتیک وسیع الطیف قرار گرفت ولی بدلیل Sepsis ناشی از انتشار عفونت ۵ روز پس از لاپاراتومی 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 ٦ ماه اول پیوند، شک بالینی زیاد به این بیماری در گیرنده های پیوند کلیه حائز اهمیت ویژه می باشد.

واژه های کلیدی: *سایتومگالوویروس، کولیت، پرفوراسیون روده بزرگ، پیوند کلیه.*

مقدمه

سایتومگالوویروس انسانی (HCMV) یک هرپس ویروس β است(۱). حدود ۷۰٪ انسانها دارای آنتی بادی بر علیه CMV می باشند. پس از عفونت، ویروس در سلولهای اندوتلیال، ماکروفاژها، یا granulocyte stem cells باقی می ماند(۲) 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 ایمنی سلولی سندرمهای فعالیت مجدد CMV میتواند بارز شود(۳). در میان بیماران مبتلا به نقص ایمنی، بارزترین و شدیدترین فرمهای بیماری CMV در گیرنده های پیوند ریه، کلیه و قلب ایجاد می شود، CMV شایعترین عامل بیماری زای فرصت 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(۴و۱). سرکوب ایمنی یا استفاده از عوامل شیمی درمانی می توانند باعث فعال شدن ویروس از فرم latent شوند(۱). گرچه تصور می شد که ویروس بصورت کاملاً latent باقی می ماند ولی می توان آن را از ۶۱٪ نمونه های بزاق (۵)، ۱۰٪ ترشحات رحمی، ۳۷٪ نمونه های ادرار(۶) این افراد جدا نمود. در ضمن این ویروس در خون، مایع منی، ترشحات واژن،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.16.9]

شیرو مدفوع نیز یافت شده است(۷و۵). بنظر می رسد که مانند عفونت CMV،HIV[1] 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 وتماس 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 آلوده نشده اند. عفونت ثانویه مبین فعال شدن یک عفونت latent است(۱). فرم سوم عفونت CMV در گیرنده های پیوند بصورت superinfection یا reinfection است و زمانی رخ 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 لنفوسیت مانند OKT3 و ATG، عدم پاسخ سایتوتوکسیک کافی، عفونت همزمان با human herpesvirus 6 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 تائید آزمایشگاهی است. تکنیک PCR[2] وسیله ای بسیار حساس برای پیداکردن 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 درگیر می سازد. بین ۶–۱ 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، ازوفاژیت و بمیزان کمتری گاستریت است(۹). اولسرهای مری، معده، روده کوچک یا کولون می تواند باعث خونریزی یا پرفوراسیون گردد(۱۰). در CMV colitis شدید، پرفوراسیون و گانگرن توصیف شده است۰ 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 تلیوم 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 استروئید 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=۹۸وALT=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 پزشک معالج متوجه بروز تندرنس مختصر در ناحیه ربع تحتانی چپ شکم شد. در رادیوگرافی شکم هوای زیر دیافراگم جلب توجه می کرد. پس از لاپاراتومی متوجه یک پرفوراسیون ۱×۱ cm سیگموئید در محل دیورتیکولهای متعدد کوچک شدند که بدلیل سرکوب سیستم ایمنی بیمار، این پرفوراسیون کاملاً بدون علائم حاد شکمی بوده است. در نتیجه بررسی پاتولوژی انکلوزیونهای CMV در هسته سلولهای اپی تلیال 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{IgG=2.8 (+ >1.1)وIgM =1.1 (+ >1.1) }. (لازم بذکر است که قبل از پیوند IgM و CMV منفی بوده و

[1] Cyto Megalo Virus

[2] Polymerase Chain Reaction

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.16.9]

(+>1.2) CMVIgG=1.9 بوده است). بیمار تحت درمان با گان سیکلووویر و آنتی بیوتیک وسیع الطیف (با پوشش گرم منفی و بی هوازی) قرار گرفت ولی بدلیل 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 excretion بدون علامت و یا CMV viremia تعریف می شود. عفونت CMV در اکثر گیرندگان 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 ۶۰٪، ۲۰٪> و ۵۰٪-۲۰(۳). در پیوند کلیه عفونت اولیه CMV از یک دهنده سروپازیتیو به گیرنده سرونگاتیو اتفاق می افتد و علائم آن بارزتر از عفونت ثانویه است (۴و۱). در افرادی که نقص ایمنی دارند CMV سندرمهای بالینی گوناگونی ایجاد می کند که مشتمل است بر: تب و لکوپنی، هپاتیت، پنومونیت، ازوفاژیت، گاستریت، رتینیت، انسفالیت، میلیت ترانسورس، واسکولیت جلدی.

تظاهرات بیماری غالبا" با تب طول کشیده، ضعف و بیحالی، بی اشتهایی، تعریق شبانه، میالژی و آرترالژی شروع می شود و در این زمان ممکن است اختلالات تستهای کبدی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و لنفوسیتوز آتی پیک دیده شود. بطور کلی عفونت علامتدار (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، هپاتواسپلنومگالی، میالژی و آرترالژی بنام سندرم CMV نامیده می شود و امروزه تعریف می شود با: عفونت CMV بعلاوه تب توجیه نشده بمدت بیش از ۴۸ ساعت، بیحالی و افت تعداد نوتروفیلها طی سه روز متوالی. این شایعترین تظاهر CMV-associated illness در گیرنده های پیوند کلیه است. برعکس 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 ملایم در آنزیم های کبدی بارز بود. بیمار تب و هپاتواسپلنومگالی 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 ولی افزایش آنزیم های کبدی AST در ۶۳٪ موارد عفونت اولیه CMV دیده شده است(۱). در بیمار مورد بحث نیز تب، ایکتر و علائم بالینی هپاتیت وجود نداشت ولی افزایش ملایم آنزیم های کبدی مشاهده می شد.

عوارض گوارشی عفونت سایتومگالوویروس طیف وسیعی مانند ازوفاژیت، 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 اولسر پپتیک را بدنبال داشته باشد. اولسرهای کولون می تواند منجر به پرفوراسیون شود که قاعدتاً 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 نقص ایمنی و گیرنده های پیوند اعضا غالبا" 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 تندرنس خفیف در ربع تحتانی چپ ایجاد شد. داروهای سرکوب کننده ایمنی نقش مهمی در دوباره فعال کردن CMV دارند (۱). سیکلوفسفامید و آزاتیوپرین به تنهایی برای فعال کردن CMV کافی می باشند. کورتیکوستروئیدها به تنهایی قادر به این کار نیستند ولی با سایر داروها نقش سینرژیستیک دارند. استفاده از دوزهای بسیار بالای کورتیکوستروئیدها به همراه آزاتیوپرین انسیدانس بسیار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.16.9]

بالای فعالیت مجدد CMV را دارد. استفاده از سیکلوسپورین به تنهایی منجر به افزایش میزان عفونت CMV نمی شود(۱). بعبارت ساده تر: آنتی بادیهای ضد لنفوسیت بیشترین نقش را در بارزکردن بیماری CMV دارند; سیکلوسپورین، ایموران، سیکلوفسفامید اثر متوسط و استروئید نقش اندکی در این امر دارد(۱۴و۴و۳). 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 شانس 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 محتوی انکلوزیونهای بزرگ هسته ای 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 ۱و۲). یک روش بسیار حساس برای پیدا کردن CMV استفاده از تکنیک PCR است. با این روش میتوان مقادیر بسیار کم CMV DNA 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 می توان نتیجه گرفت که به رغم عدم وجود علائم بالینی بارز که منجر به عدم مراجعه زودرس بیمار به پزشک گردید، نتایج آزمایشگاهی و پاتولوژیک موید وجود CMV colitis بوده است. مراجعه دیررس بیمار به پزشک و تشخیص دیررس منجر به پیشرفت بیماری تا مرحله پرفوراسیون 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 گیرنده های پیوند کلیه بخصوص در ۶ ماه اول پس از پیوند از اهمیت انکارناپذیری برخوردار می باشد.

تقدیر و تشکر

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

****

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 immunocompramised 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.chest net.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 immunocompramised 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.16.9]

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 immunocompramised 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 Schindele 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 immunocompramised 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, Tolkoff 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:٤-٢٢٥٢٠٧١ -٠١١١.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.16.9]