

## بررسی فراوانی عوارض پوستی در دریافت کنندگان پیوند کلیه در بیمارستان‌های امام رضا(ع) و قائم (عج) مشهد

دکتر محمدجواد یزدان پناه<sup>۱</sup>، دکتر محمد ابراهیمی راد<sup>۲</sup>، دکتر محمدجواد مجاهدی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۳- دانشیار، گروه داخلی؛ دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**مقدمه:** پیوند کلیه درمان مناسبی برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه به شمار می‌رود و بیماران را به زندگی طولانی مدت با کیفیت به تر قادر می‌کند. جهت جلوگیری از رد پیوند از داروهای سرکوب‌گر ایمنی استفاده می‌شود که این داروها در قسمت‌های مختلف بدن از جمله پوست موجب عوارضی می‌شوند. شناخت به موقع این عوارض و درمان مناسب آن‌ها می‌تواند عوارض و مرگ و میر حاصل را کاهش دهد. هدف از این مطالعه بررسی عوارض پوستی در دریافت کنندگان پیوند کلیه بود.

**روش اجرا:** در این مطالعه توصیفی، عوارض پوستی ایجاد شده در ۱۰۰ بیمار گیرنده پیوند مراجعه کننده به بیمارستان‌های قائم(عج) و امام رضا(ع) شهرستان مشهد در ۶ ماهه اول سال ۸۲ مورد بررسی قرار گرفته است.

**یافته‌ها:** شصت و پنج بیمار، مرد و ۳۵ نفر زن بودند. متوسط سن بیماران ۳۶ سال (انحراف معیار = ۱۴) بود. در مجموع، ۸۸ بیمار دچار عارضه پوستی شده بودند که به ترتیب شیوع، شامل هیپرتریکوز و ظاهر کوشینگوئید، هیپرپلازی لثه، آکنه استروئید، زگیل، پیتیریازیس و رسیکالر، هریس سیمپلکس و عفونت کاندیدیایی، استریا، کراتوز اکتینیک، تانژکنازی، هیپرپلازی غدد سباسه، کچلی ناخن، پوروکراتوز و لنفوم بود.

**نتیجه گیری:** با توجه به شیوع قابل توجه ضایعه‌های پوستی در دریافت کنندگان پیوند کلیه، دقت در تشخیص و درمان زودرس آن‌ها می‌تواند عوارض و مرگ و میر احتمالی و وابسته را کاهش دهد.

**واژه‌های کلیدی:** پیوند کلیه، تظاهرات پوستی، داروهای سرکوب‌گر ایمنی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۴): ۲۸۱-۲۸۶

دریافت مقاله: ۱۳/۹/۱۷ اعلام قبلی: ۱۳/۱۱/۱

### مقدمه

بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به شمار می‌رود و بیماران را قادر به زندگی طولانی می‌کند. هم اکنون بیش از یک میلیون نفر در سطح جهان عضو پیوندی دارند (۱) که اهمیت توجه کافی به مشکلات و عوارض پیوند کلیه را نشان می‌دهد.

اگرچه بسیاری از افراد مبتلا به بیماری مرحله انتهایی کلیه (End Stage Renal Disease [ESRD]) از طریق دیالیز دارای شرایط زندگی به تری می‌شوند ولی بسیاری از این افراد به عوارض ناشی از جایگزینی ناکافی عمل کرد کلیوی مبتلا می‌شوند. پیوند کلیه درمان مناسبی برای

مؤلف مسوول: دکتر محمدجواد یزدان پناه - مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم، گروه پوست

پست الکترونیک: m\_yazdanpanah@mums.ac.ir

www.SID.ir

ریفلاکس نفروپاتی در ۶ نفر، کلیه پلی کیستیک در ۵ نفر، سنگ کلیه و دیابت هر کدام در ۴ نفر، عفونت ادراری، سندرم نفروتیک یا گلوبولونفروت، عارضه دارویی و سندرم آلپورت هر کدام در ۲ نفر و عفونت مزمن پارانشیم کلیه در یک نفر عامل بیماری مرحله نهایی کلیوی بود. در ۶۲ نفر به رغم مصاحبه و مراجعه به پرونده آنان عامل منجر به ESRD مشخص نشد. دامنه مدت پیوند بین یک ماه تا ۱۶۰ ماه بود. این مدت در ۴۲ بیمار کم تر از یک سال، در ۴۱ بیمار بین یک تا پنج سال و در ۱۷ بیمار بیش از پنج سال بود.

عوارض پوستی در ۸۸ بیمار مشاهده شد که شامل هیپرتریکوز و ظاهر کوشینگوئید هر کدام ۶۲ مورد، هیپرپلازی لثه ۴۷ مورد، آکنه استروئیدی ۲۷ مورد، زگیل ۱۱ مورد، پیتیریازیس و رسیکالر ۷ مورد، هرپس سیمپلکس و عفونت کاندیدیایی هر کدام ۴ مورد، استریا ۳ مورد، کراتوز اکتینیک ۲ مورد و تلائزکنازی، هیپرپلازی غدد سباسه، کچلی ناخن، پوروکراتوز و لنفوم هر کدام یک مورد بود.

### بحث

بسیاری از تغییرهای پوستی که در بیماران پیوند کلیه دیده می‌شود مربوط به داروهایی است که برای جلوگیری از رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرند. ظاهر کوشینگوئید در ۹۵-۵۵٪ بیماران وجود دارد و با مصرف دزهای بالای کورتیکواستروئید ایجاد می‌شود (۲). هیپرتریکوز نیز در ۶۰٪ بیماران دیده می‌شود (۲) که به واسطه افزایش تولید کراتین به وجود می‌آید، که این مطلب با برداشت بیشتر سیستمین نشاندار به داخل موی بیمارانی که تحت درمان با سیکلوسپورین بوده‌اند مشخص شده است. هیپرتریکوز توسط کورتیکواستروئید و سیکلوسپورین ایجاد می‌شود (۳) و ممکن است با کراتوز

پیوند می‌تواند موجب عوارض مهمی شود که به طور خاص از داروهای سرکوب‌گر ایمنی برای حفظ پیوند ناشی می‌شود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ۱۰۰٪-۵۰٪ بیماران پیوندی یک عارضه پوستی مربوط به پیوند را دارند. اختلال‌های پوستی همراه با پیوند کلیه که به عنوان عارضه داروهای سرکوب‌گر ایمنی توصیف شده‌اند تحت شرایط سرکوب‌گر ایمنی ایجاد می‌شوند. عواملی مانند مدت زمان پیوند، محل جغرافیایی، آب و هوا، تیپ پوست، نوع تفریح‌ها، طرز لباس پوشیدن و شیوع بیماری‌های عفونی مثل سل به میزان زیادی اختلال‌های بالینی همراه با پیوند کلیوی را تغییر می‌دهند و بر نوع و فراوانی ضایعات پوستی تأثیر می‌گذرانند (۳، ۲). شناخت به موقع این عوارض و درمان مناسب آن‌ها می‌تواند عوارض و مرگ و میر حاصل را کاهش دهد.

هدف این مطالعه تعیین فراوانی و نوع ضایعه‌های پوستی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه در مراجعان به بیمارستان امام رضا (ع) و قائم (عج) مشهد در نیمه اول سال ۱۳۸۲ بود.

### روش اجرا

این مطالعه به روش توصیفی در درمانگاه پیوند بیمارستان امام رضا (ع) و قائم (عج) مشهد در ۶ ماهه اول سال ۱۳۸۲ انجام شد و طی آن تمامی بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از اخذ نشانه‌های جمعیت شناختی - سن، جنس، عامل نارسایی کلیه و مدت پیوند آن - بیماران توسط متخصص پوست مورد معاینه قرار گرفته و در صورت لزوم از ضایعه‌ها به منظور بررسی آسیب‌شناسی نمونه‌برداری به عمل آمد.

### یافته‌ها

در مدت مطالعه ۱۰۰ بیمار (۶۵ مرد و ۳۵ زن) با میانگین سنی  $36 \pm 14$  سال (حداقل ۱۲ و حداکثر ۶۷ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. پرفشاری خون در ۱۰ نفر،

اپیدرمال در همراهی با مصرف کورتیکواستروئیدها و سیکلوسپورین A دیده می‌شوند (۲). در مطالعه اخیر یک بیمار (۱٪) دچار هیپرپلازی غدد سباسه شده بود. در مطالعه دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش، ۴٪ بیماران و در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش هم ۶٪ بیماران دچار هیپرپلازی غدد سباسه شده بودند.

۳٪ بیماران استریا و ۱٪ دچار تلائزکتازی شده بودند که نسبت به مطالعه دکتر Seckin و همکارانش که ۲۱٪ بیماران دچار استریا و ۶۶٪ دچار تلائزکتازی شده بودند، اختلاف قابل ملاحظه‌ای مشاهده شد که ممکن است به دز دریافتی استروئید یا مدت و نحوه کاهش دز آن در این مطالعه‌ها مربوط باشد. این عوارض پدیده‌های فارماکولوژیک وابسته به دز هستند.

تعدادی از دگرگونی‌های پوستی دیگر که در بیماران پیوند کلیه مشاهده می‌شود به اثرات ناشی از سرکوب ایمنی مربوط است که عفونت و سرطان‌ها در این گروه هستند. زمان و ریسک نسبی عفونت‌ها به وسیله درجه سرکوب سیستم ایمنی مشخص می‌شود. این بیماران در طول ۶ ماه اول بعد از پیوند، به علت استفاده از دزهای بالای داروهای سرکوب‌گر ایمنی در ریسک بالایی از ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب هستند. ضایعه‌های پوستی در بسیاری از موارد اولین نشانه‌ی بیماری عفونی منتشر هستند (۲) در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش از ۸۰ بیمار پیوندی، عفونت‌های پوستی در ۸۶٪ از بیماران وجود داشت. شایع‌ترین عفونت‌های ویروسی در گیرندگان پیوند به وسیله ویروس‌های سایتومگال (CMV)، ابشتین بار (EBV)، هرپس سیمپلکس (HSV)، واریسل‌زوستر (VZV) و ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شود. ۵۰٪ از بیماران پیوندی ضایعه‌های جلدی مخاطی را که به وسیله HSV ایجاد می‌شوند طی ۵-۴ هفته بعد از پیوند به صورت ضایعه‌های جلدی مخاطی اوروفارنژیال یا

پیلار همراه باشد (۲) این دو عارضه - ظاهر کوشینگوئید و هیپرتریکوز- از شایع‌ترین عوارض هستند. در این مطالعه نیز شایع‌ترین عارضه هیپرتریکوز و ظاهر کوشینگوئید بودند که هر کدام در ۶۲٪ بیماران مشاهده شد. در مطالعه‌ی دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش (۳) و همچنین دکتر Seckin و همکارانش (۴) نیز این عوارض از شایع‌ترین عوارض بودند. در مطالعه دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش هیپرتریکوز در ۷۶٪ و ظاهر کوشینگوئید در ۶۴٪ بیماران مشاهده شد که با نتایج مطالعه اخیر مطابقت داشت.

هیپرپلازی لثه نیز تقریباً در یک سوم افرادی که سیکلوسپورین دریافت می‌کنند به طور زودرس ایجاد و با قطع درمان نیز بهبود می‌یابد (۲). این عارضه از طریق اثر روی فیروبیلاست‌ها ایجاد می‌شود (۳). در این مطالعه نیز هیپرپلازی لثه در ۴۷٪ بیماران مشاهده شد که مطابق نتایج بقیه مطالعه‌ها به جز مطالعه‌ی دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش است. در مطالعه‌ی دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش ۱۹٪ بیماران و در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش، ۴۰٪ بیماران هیپرپلازی لثه داشتند. این عارضه را می‌توان با برداشتن پلاک‌های سطح دندان قبل از شروع درمان کاهش داد (۵).

اختلال‌های مربوط به واحد پیلوسباسه نیز ناشی از سیکلوسپورین یا کورتیکواستروئید است (۲). آکنه در ۱۵٪ بیماران ایجاد می‌شود که عمدتاً سینه و پشت را گرفتار می‌کند و به طور شایع در بیماران پس از سن بلوغ رخ می‌دهد که فعالیت بیشتر غدد سباسه دارند (۶). شکل شدید بیماری عمدتاً در سال اول ایجاد می‌شود و با کاهش دز کورتیکواستروئید بهبود می‌یابد (۲). در این مطالعه ۲۷٪ بیماران آکنه استروئیدی داشتند که با مطالعه دکتر نیلفروش‌زاده و همکارانش که ۳۳٪ بیماران و مطالعه دکتر Seckin و همکارانش که ۳۶٪ بیماران آکنه داشتند همخوانی داشت. هیپرپلازی غدد سباسه و کیست‌های

نسبت به آمارهای نقاط مختلف دیگر دنیا پایین تر بود که احتمالاً به دلیل اختلاف روش مطالعه است. در این مطالعه، بیماران فقط یک بار ویزیت می‌شدند و مطالعه، حالتی مقطعی داشت. در مطالعه دکتر نیلفروش زاده و همکارانش ۱۸٪ بیماران زگیل، ۱۹٪ پیتیریازیس ورسیکالر، ۱۳٪ عفونت کساندیدایی، ۷٪ درماتوفیت، ۳٪ مولوسکوم کونتاژیوزوم و ۳٪ هرپس سیمپلکس داشتند. همچنین در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش ۴۸٪ بیماران عفونت‌های HPV، ۳۴٪ درماتوفیت، ۲۵٪ پیتیریازیس ورسیکالر، ۱۸٪ عفونت‌های باکتریال، ۸٪ هرپس سیمپلکس و ۳٪ گال داشتند.

از ضایعه‌های پیش سرطانی، کراتوزاکتینیک که معمولاً در مناطق در معرض نور خورشید رخ می‌دهد، درگیرندگان پیوند کلیه در سنین پایین تر و به میزان بیش تری ایجاد می‌شود و با آتیبی سلولی شدیدتری همراه است و امکان دارد سیر سریع تری به سمت SCC داشته باشد (۱). در این مطالعه ۲٪ بیماران کراتوز آکتینیک داشتند. در مطالعه دکتر نیلفروش زاده و همکارانش، ۲٪ و در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش هم ۵٪ بیماران دچار کراتوز آکتینیک بودند. ضایعه پیش سرطانی دیگر، پوروکراتوز است که نوع سطحی منتشر آن در بیماران پیوندی می‌تواند به صورت اکتسابی و با گستردگی بیشتری ایجاد شود (۱۰). در این مطالعه نیز یک بیمار مبتلا به پوروکراتوز روی اندام‌ها شده بود.

ریسک سرطان در بیماران پیوندی به میزان زیادی در مقایسه با جمعیت عمومی افزایش پیدا می‌کند. کانسره‌های پوستی، شایع‌ترین نوع تومورهای بدخیم در بیماران پیوندی هستند (۱۱، ۱۲) و ۴۰٪ کل بدخیمی‌های بعد از پیوند را شامل می‌شوند (۲). لنفوم ۱۴٪ تا ۲۰٪ از کل تومورهای بدخیم در بیماران گیرنده پیوند کلیه را تشکیل می‌دهد که به طور متوسط ۴۵ ماه بعد از پیوند و حداقل ۱۲ ماه بعد از رژیم سیکلوسپورین تشخیص داده می‌شود (۱). SCC

آنورژیتال نشان می‌دهند. واریسلا در بیماران با ضعف ایمنی ممکن است شدید و پیش‌رفت کننده با مرگ و میر ۷ تا ۱۰٪ باشد (۷). در اثر نقص ایمنی، میزان بروز و شدت زونا نیز افزایش می‌یابد و اغلب از نظر جلدی و سیستمیک منتشر می‌شود (۸). عفونت‌های هرپس زوستر در ۱۵ تا ۳۰٪ از بیماران گیرنده پیوند در طول ۶ ماه اول بعد از پیوند ظاهر می‌شود. عفونت‌های HPV در بیماران با نقص سیستم ایمنی خلاف افراد طبیعی که زگیل در آنها محدود است ضایعاتی گسترده‌تر و منتشر ایجاد می‌کنند (۹). شیوع HPV پس از سال اول پیوند کلیه ۵ تا ۱۵٪ است و طی ۵ سال بعد از پیوند، به ۷۷ تا ۹۵٪، افزایش پیدا می‌کند (۲).

گروه دیگر از عفونت‌ها، عفونت‌های باکتریال هستند از جمله زرد زخم، باد سرخ، عفونت سلی و عفونت‌های مایکوباکتریال آتپیک که در زمینه‌ی ضعف ایمنی در این بیماران ممکن است بیش تر دیده شود. درماتوفیت‌ها اگر چه بعد از پیوند شایع هستند اما نسبت به جمعیت عمومی شایع تر نیستند (۲). پیتیریازیس ورسیکالر در ۱۸ تا ۴۸٪ بیماران گیرنده پیوند کلیه دیده می‌شود که نسبت به جمعیت عمومی به میزان بیش تری است. کلونیزاسیون قسمت فوقانی پشت با قارچ‌های پیتروسپوروم درگیرندگان پیوند کلیه نسبت به جمعیت عمومی ۲ تا ۳ برابر بیش تر است. ارگانسیم‌های پیتروسپوروم ممکن است بیماران را مستعد ابتلا به فولیکولیت کنند (۲). در این مطالعه ۲۷٪ بیماران عفونت‌های پوستی داشتند. هرپس سیمپلکس در ۴٪ بیماران مشاهده شد که طول عمر کلیه پیوندی در ۲۵٪ آن‌ها زیر یکسال بود. ۱۱٪ بیماران دچار زگیل بودند که ۱۸٪ آن‌ها طول عمر کلیه پیوندی زیر یکسال و ۵۵٪ طول عمر پیوندی بین ۵-۱ سال داشتند. ۷٪ پیتیریازیس ورسیکالر، ۱٪ درماتوفیت و ۴٪ عفونت کاندیدایی داشتند. عفونت‌های باکتریال در هیچکدام از بیماران مشاهده نشد. در کل شیوع بیماری‌های عفونی در بیماران این مطالعه

همکارانش کانسر پوستی گزارش نشده بود. در مطالعه دکتر Seckin و همکارانش، ۲ مورد BCC، یک مورد SCC و ۲ مورد سارکوم کاپوزی گزارش شده بود.

از ضایعه‌های متفرقه، یک بیمار دچار آفت دهانی شده بود که طول عمر کلیه پیوندی بیشتر از ۵ سال داشت. یک بیمار نیز از ۲ ماه قبل از مراجعه در انگشت شست پای راست مبتلا به ingrowing toenail بود. یک بیمار نیز به ضایعه‌های پسوریاتیک مبتلا بود که این ضایعه‌ها را از سال‌ها قبل از ESRD و پیوند کلیه ذکر می‌کرد.

در مجموع، با توجه به نتایج این مطالعه که به موجب آن بیش از ۸۸ درصد بیماران دچار عارضه پوستی شده بودند و همچنین تعداد رو به افزایش بیماران پیوندی، آن هم در حالی که برخی از آن‌ها امروزه بیش از ۲۰ سال عمر می‌کنند، مراقبت از پوست بیماران، طبق یک برنامه منظم و در صورت لزوم، انجام اقدامات سریع درمانی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

شایع‌ترین بدخیمی پوستی در بیماران پیوند کلیه است و ۵۰ تا ۲۵۰ برابر نسبت به جمعیت عمومی شیوع بیش تری دارد. در مقایسه، BCC، ۱۰-۶ برابر در بیماران پیوند کلیه شایع‌تر است. نسبت BCC به SCC از چهار به یک در جمعیت عمومی به یک به سه تا چهار در بیماران پیوند کلیه معکوس می‌شود. بدخیمی‌های غیرملانومی در بیماران پیوند کلیه در سنین پایین‌تری ایجاد می‌شوند و سریع‌تر، تهاجمی‌تر، با میزان عود بالا و پتانسیل متاستاز بیش‌تر ظهور می‌یابند. از نظر بالینی ممکن است تشخیص بین SCC و کراتوز آکتینیک و زگیل‌ها مشکل باشد (۲). ملانوم در بیماران پیوند کلیه نسبت به جمعیت عمومی ۲ تا ۹ برابر بیشتر اتفاق می‌افتد اما این مسأله اثبات نشده است. ریسک ملانوم در پیوند کلیه ممکن است از طریق انتقال از دهنده بیمار باشد (۲). سارکوم کاپوزی نیز در این بیماران ۱۰۰-۵۰ برابر شایع‌تر از جمعیت عمومی دیده می‌شود (۱).

در این مطالعه یک بیمار (۱٪) مبتلا به لنفوم غیرهوچکین بود. در مطالعه دکتر نیلفروش‌زاده و

## References

- 1-Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, et al. Skin diseases following organ transplantation-risk factors and new therapeutic approach. *Transplant Proc* 2001; 33: 1848-53.
- 2-Nunley JR. Dermatologic manifestations of renal disease. *Medical College* 2002; 5-7.
- ۳- نیلفروش‌زاده م ع، فخری شوشتری م م، جعفری ف. بررسی فراوانی ضایعه‌های پوستی و مخاطی در ۱۱۷ بیمار دریافت کننده پیوند کلیه مراجعه کننده به بیمارستان نور و علی اصغر اصفهان در تیر و مرداد ۱۳۷۶. فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۱؛ ۸(۴): ۱۰-۱۵.
- 4-Seckin D, Oguz Gulec T, Demirag A, et al. Renal transplantation and skin diseases. *Transplant Pro* 1998; 30: 802-4.
- 5-Scully C. The oral cavity. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998: 3047-123.
- 6-Williams LC, Nesbitt LT. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 63-77.
- 7-Mackie RM. Epidermal skin tumours. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998; 1651-93.
- 8-Hutr JC. Antiviral treatment in chickenpox and herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1988; 85: 84-89.

- 9-Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell science, 1998: 995-1095.
- 10-Kanitakis J, Misery, Nicolas JF. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with AIDS. Br J Dermatol 1994; 131: 284-89.
- 11-Bayes B, Lauz urica R, Fuente MJ, et al. Cutaneous neoplasm and it's relationship with factors due to renal transplant. Transplant Proc 1999; 31: 2317-18.