

بررسی آسیب‌شناسی ضایعات پوستی با نمای زگیلی در بیماران پیوند کلیه

دکتر فریبا ایرجی^۱، دکتر اسداله کیانی^۲، دکتر شهرزاد شهیدی^۳، دکتر رامش وهابی^۴

۱- استادیار گروه پوست، ۲- دستیار گروه پوست، ۳- استاد یار گروه داخلی، ۴- استاد یار گروه آسیب‌شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵۰ عدد ضایعه زگیلی که در این بیماران بیوپسی شد، ۴۷ عدد (۹۴٪) زگیل معمولی و ۳ عدد (۶٪) زگیل همراه با دیسپلازی گزارش شد. هیچ موردی از بدخیمی در آسیب‌شناسی این ضایعات مشاهده نشد. تمام این بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین، پردنیزولون و ایموران بوده‌اند. متوسط زمان پیوند در بیماران ۴۹ ماه بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه اکثر ضایعات با نمای زگیلی در بیماران پیوند کلیه، در آسیب‌شناسی شواهدی از دیسپلازی و یا بدخیمی نداشتند و یافته‌های آنها مطابق با نمای بالینی آنها، یعنی زگیل ساده بود. شاید این امر به خاطر گذشتن مدت زمان کمتری از پیوند کلیه در بیماران ما بوده است.

واژه‌های کلیدی: بیمار پیوند کلیه، زگیل، هیستوپاتولوژی

مقدمه: زگیل در بیماران پیوند کلیه شایع است و شیوع آن از ۲۴٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است. در این بیماران فرآیند تبدیل زگیل به کارسینوم، تسریع می‌شود. هر چند در بیماران بدون نقص ایمنی آسیب‌شناسی زگیلهای معمولی قابل پیش‌بینی است، ولی در بیماران پیوند کلیه این امر صادق نیست.

هدف: هدف از این مطالعه، بررسی آسیب‌شناسی ضایعات زگیلی در بیماران پیوند کلیه بود.

روش اجرا: ۵۵ بیمار پیوند کلیه ارجاعی به درمانگاه‌های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از نظر ضایعات زگیلی معاینه شدند. از ضایعاتی که در معاینه زگیل به نظر می‌رسیدند، بیوپسی به عمل آمد و آسیب‌شناسی ضایعات بررسی شد.

یافته‌ها: از ۵۵ بیمار پیوند کلیه بررسی شده، ۱۷ نفر (۳۰/۹٪) مبتلا به ضایعات زگیلی بودند. از مجموع

مقدمه

زگیل در بیماران پیوند کلیه شایع است و شیوع آن از ۲۴٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است. طیف عفونت با Human Papilloma Virus (HPV) در بیماران پیوند کلیه از یک زگیل معمولی تا کارسینوم سلول سنگفرشی Squamous Cell Carcinoma (SCC) متفاوت است.

مؤلف مسئول: دکتر اسداله کیانی - اصفهان، بلوار صفا، بیمارستان الزهراء، بخش پوست

علاوه بر مهار سیستم ایمنی، نور ماوراء بنفش نیز ممکن است به صورت یک کوفاکتور در ایجاد بدخیمی‌های همراه با عفونت HPV در بیماران پیوند کلیه نقش داشته باشد. در این بیماران، زمان تبدیل زگیل به کارسینوم نیز تسریع می‌شود. در بررسی بالینی زگیل در این بیماران باید احتیاط نمود. هر چند در بیماران بدون نقص ایمنی، آسیب‌شناسی زگیل‌های معمولی کاملاً قابل پیش‌بینی می‌باشد ولی در بیماران پیوند کلیه این امر صادق نیست (۱).

پیوند ۱ ماه تا حداکثر ۱۰ سال و بطور متوسط ۴۹ ماه (کمتر از ۵ سال) بود. تمام بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده سیستم ایمنی شامل پردنیزولون، سیکلوسپورین و آزاتیوپرین بودند.

بحث

علیرغم مطالعه مشابه قبلی در این زمینه که در آن تعداد موارد دیسپلازی و بدخیمی، درصد قابل توجهی از ضایعات با نمای زگیلی را در بیماران پیوند کلیه تشکیل داده است، در این مطالعه در اکثر موارد (۹۴٪)، آسیب‌شناسی ضایعاتی که نمای بالینی آنها زگیل معمولی بود، مطابقت با نمای بالینی آنها داشت. فقط در ۶٪ موارد، دیسپلازی همراه وجود داشته و موردی نیز از بدخیمی گزارش نشد.

در بیماران پیوند عضو، با فاصله کمی بعد از پیوند، زگیل ایجاد می‌شود و در ۵ سال بعد از پیوند، تا ۹۰٪ بیماران مبتلا به زگیل می‌باشند (۳). به طور کلی شیوع زگیل در بیماران پیوند کلیه از ۲۴ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱). در ایجاد سرطانهای پوست در بیماران پیوند کلیه، HPV را دخیل می‌دانند. در یک مطالعه DNA ویروس HPV از گروه ایجادکننده اپیدرمودیسپلازی و روسیفرم را در بیوپسی ضایعات پیش بدخیم و سرطانهای پوستی غیرملانومایی در بیماران پیوند کلیه، ردیابی کرده‌اند (۴)، همچنین بسیاری از ضایعات پیش بدخیم و بدخیم مخاط دهان در بیماران پیوند عضو، همراه با وجود HPV بوده است (۵). نقش HPV حتی در ایجاد ضایعات بدخیم پوستی در بیماران بدون نقص ایمنی نیز مطرح است (۶).

به هر حال، نقش HPV در اتیولوژی کارسینوم در جا و مهاجم ناحیه تناسلی به خوبی اثبات شده است. ولی نقش احتمالی HPV در اتیولوژی سرطانهای پوستی غیرملانومایی که به صورت نسبتاً شایع در بیماران پیوند کلیه دیده می‌شود، تا این اواخر کاملاً شناخته نشده بود. این

در یک مطالعه که بر روی ۱۳ بیمار پیوند کلیه صورت گرفت، از ۵۹ ضایعه که نمای بالینی آنها زگیل معمولی به نظر می‌رسید، بیوپسی به عمل آمد. بررسی پاتولوژی آنها نشان داد که ۱۸ ضایعه SCC، ۱۹ ضایعه زگیل همراه با دیسپلازی و فقط ۱۶ ضایعه زگیل ساده بوده است. بقیه ضایعات، آسیب‌شناسی مطابق با اپیدرمودیسپلازی و روسیفرم، کراتوزهای غیراختصاصی و یک مورد هم کارسینوم سلول بازال بوده است. این مطالعه نشان داد که ارتباط بین نمای بالینی و آسیب‌شناسی ضایعات در بیماران پیوند کلیه، ضعیف می‌باشد (۲).

با توجه به این پیش زمینه، ما نیز تصمیم گرفتیم که آسیب‌شناسی ضایعات با نمای زگیلی را در بیماران پیوند کلیه بررسی نماییم و میزان تغییرات دیسپلاستیک و یا بدخیمی را در این ضایعات تعیین نماییم.

روش اجرا

۵۵ بیمار پیوند کلیه که توسط نفرولوژیست به درمانگاههای پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت بررسی ضایعات پوستی ارجاع داده شده بودند، از نظر وجود ضایعات زگیلی معاینه شدند. از ضایعات پوستی که در معاینه نمای زگیلی داشتند، بیوپسی به عمل آمد و جهت بررسی بافتی به آزمایشگاه آسیب‌شناسی فرستاده شد.

یافته‌ها

از ۵۵ بیمار بررسی شده، ۱۷ نفر (۳۰/۹٪) مبتلا به ضایعات پوستی با نمای زگیلی بودند. از مجموع ۵۰ عدد ضایعه زگیلی که در این بیماران بیوپسی شد، ۴۷ عدد (۹۴٪) در آسیب‌شناسی زگیل معمولی، ۳ عدد (۶٪) زگیل همراه با دیسپلازی گزارش شد. موردی از تغییرات بدخیمی در پاتولوژی هیچیک از ضایعات گزارش نشد. مدت زمان

امر به خاطر نبودن سیستم‌های ردیابی حساس انواع HPV در ضایعات پیش بدخیم و بدخیم بوده است. ولسی با روشهای جدید از جمله PCR نقش HPV در سرطانهای پوستی غیرملانومایی، بیشتر شناخته شده است (۷). حتی در موهای کننده شده از بیماران پیوند کلیه نیز میزان انواع HPV عامل ایدرومودیسپلازی و روسیفورم، بیشتر از میزان آن در افراد سالم داوطلب بوده است (۸). اکنون HPV در ایجاد سرطانهای پوستی در بیماران پیوند کلیه، به شدت مطرح است (۹). یافتن DNA ویروس پاپیلومای انسانی در سرطانهای پوستی غیرملانومایی در این بیماران، این نقش را تأیید می‌کند (۱۰).

در ایجاد زگیل در بیماران پیوند کلیه، رژیم دارویی نیز مؤثر می‌باشد. در یک مطالعه، سه رژیم درمانی متفاوت از داروهای مهارکننده سیستم ایمنی در بیماران پیوند کلیه در رابطه با ایجاد زگیل در این بیماران بررسی شد. پردنیزولون + آزاتیوپرین (PA)، پردنیزولون + آزاتیوپرین + سیکلوسپورین (PAC) و پردنیزولون + سیکلوسپورین (PC) سه رژیم درمانی متفاوت بررسی شده بودند. در این مطالعه نشان داده شد که در گروه تحت درمان با رژیم PAC و PC در مقایسه با گروه تحت درمان با رژیم PA، زگیل زودتر ایجاد شده است. در ۲ بیمار، بررسی آسیب‌شناسی ضایعه زگیلی، تغییرات بدخیمی را نشان داد (۱۱).

همگی بیماران بررسی شده در این مطالعه، حداقل در مقطعی از زمان، تحت درمان با رژیم سه دارویی پردنیزولون + سیکلوسپورین + آزاتیوپرین بوده‌اند. ولسی آسیب‌شناسی هیچیک از ضایعات زگیلی تغییرات بدخیمی و ترانسفورماسیون نوپلاستیک را نشان نداد و فقط در سه مورد، تغییرات دیسپلاستیک گزارش شد.

میزان زگیل و سرطانهای پوستی غیرملانومایی با مدت زمان پیوند نسبت مستقیم دارد و با افزایش این زمان میزان ضایعات زگیلی و سرطانهای پوستی غیرملانومایی نیز در این بیماران افزایش می‌یابد. در یک مطالعه، ۴۰٪ بیماران پیوند کلیه که بیش از ۹ سال از مدت پیوند آنها می‌گذشته است، مبتلا به سرطانهای پوستی غیرملانومایی بوده‌اند (۱۲). متوسط زمان پیوند در بیمارانی که در مطالعه ما بررسی شدند، ۴۹ ماه (کمتر از ۵ سال) بوده است که شاید این امر توجه‌کننده عدم تغییرات بدخیمی و شیوع کم تغییرات دیسپلاستیک در آسیب‌شناسی ضایعات زگیلی این بیماران باشد.

به جز مدت زمان مهار سیستم ایمنی، سایر عواملی که همراه با افزایش خطر SCC و BCC در بیماران پیوند کلیه می‌باشد عبارتند از: سن بالای بیمار هنگام پیوند، وجود کراتوز آکتینیک، جنس مرد و شغل بیرون از خانه. شرح حال مصرف تنباکو با خطر ایجاد SCC همراه می‌باشد (۱۳).

به هر حال با توجه به شیوع نسبتاً بالای زگیل در بیماران پیوند کلیه، شناخته شدن نقش HPV در ایجاد سرطانهای پوستی غیرملانومایی در این بیماران، اینکه همیشه از روی ظاهر بالینی ضایعات نمی‌توان تغییرات آسیب‌شناسی آنها را خصوصاً در مواردیکه مدت زمان زیادی از پیوند گذشته باشد پیش‌بینی نمود، آموزش مداوم بیمار در رابطه با معاینه پوست به طور منظم ضروری می‌باشد. در مواردیکه خطر ایجاد بدخیمی پوستی در بیمار بالا می‌باشد (مثل شغل خارج از خانه و ضایعات بدخیم قبلی)، معاینه منظم پوست و آموزش بیمار در مورد استفاده از ضدآفتاب‌ها و محافظت از نور آفتاب امری بسیار ضروری می‌باشد (۱۴).

امر به خاطر نبودن سیستم‌های ردیابی حساس انواع HPV در ضایعات پیش بدخیم و بدخیم بوده است. ولی با روشهای جدید از جمله PCR نقش HPV در سرطانهای پوستی غیرملانومایی، بیشتر شناخته شده است (۷). حتی در موهای کنده شده از بیماران پیوند کلیه نیز میزان انواع HPV عامل اپیدرمودیسپلازی و روسیفورم، بیشتر از میزان آن در افراد سالم داوطلب بوده است (۸). اکنون HPV در ایجاد سرطانهای پوستی در بیماران پیوند کلیه، به شدت مطرح است (۹). یافتن DNA ویروس پاپیلومای انسانی در سرطانهای پوستی غیرملانومایی در این بیماران، این نقش را تأیید می‌کند (۱۰).

در ایجاد زگیل در بیماران پیوند کلیه، رژیم دارویی نیز مؤثر می‌باشد. در یک مطالعه، سه رژیم درمانی متفاوت از داروهای مهارکننده سیستم ایمنی در بیماران پیوند کلیه در رابطه با ایجاد زگیل در این بیماران بررسی شد. پردنیزولون + آزاتیوپرین (PA)، پردنیزولون + آزاتیوپرین + سیکلوسپورین (PAC) و پردنیزولون + سیکلوسپورین (PC) سه رژیم درمانی متفاوت بررسی شده بودند. در این مطالعه نشان داده شد که در گروه تحت درمان با رژیم PAC و PC در مقایسه با گروه تحت درمان با رژیم PA، زگیل زودتر ایجاد شده است. در ۲ بیمار، بررسی آسیب‌شناسی ضایعه زگیلی، تغییرات بدخیمی را نشان داد (۱۱).

همگی بیماران بررسی شده در این مطالعه، حداقل در مقطعی از زمان، تحت درمان با رژیم سه دارویی پردنیزولون + سیکلوسپورین + آزاتیوپرین بوده‌اند. ولی آسیب‌شناسی هیچیک از ضایعات زگیلی تغییرات بدخیمی و ترانسفورماسیون نوپلاستیک را نشان نداد و فقط در سه مورد، تغییرات دیسپلاستیک گزارش شد.

میزان زگیل و سرطانهای پوستی غیرملانومایی با مدت زمان پیوند نسبت مستقیم دارد و با افزایش این زمان میزان ضایعات زگیلی و سرطانهای پوستی غیرملانومایی نیز در این بیماران افزایش می‌یابد. در یک مطالعه، ۴۰٪ بیماران پیوند کلیه که بیش از ۹ سال از مدت پیوند آنها می‌گذشته است، مبتلا به سرطانهای پوستی غیرملانومایی بوده‌اند (۱۲). متوسط زمان پیوند در بیمارانی که در مطالعه ما بررسی شدند، ۴۹ ماه (کمتر از ۵ سال) بوده است که شاید این امر توجیه‌کننده عدم تغییرات بدخیمی و شیوع کم تغییرات دیسپلاستیک در آسیب‌شناسی ضایعات زگیلی این بیماران باشد.

به جز مدت زمان مهار سیستم ایمنی، سایر عواملی که همراه با افزایش خطر SCC و BCC در بیماران پیوند کلیه می‌باشد عبارتند از: سن بالای بیمار هنگام پیوند، وجود کراتوز آکتینیک، جنس مرد و شغل بیرون از خانه. شرح حال مصرف تنباکو با خطر ایجاد SCC همراه می‌باشد (۱۳).

به هر حال با توجه به شیوع نسبتاً بالای زگیل در بیماران پیوند کلیه، شناخته شدن نقش HPV در ایجاد سرطانهای پوستی غیرملانومایی در این بیماران، اینکه همیشه از روی ظاهر بالینی ضایعات نمی‌توان تغییرات آسیب‌شناسی آنها را خصوصاً در مواردیکه مدت زمان زیادی از پیوند گذشته باشد پیش‌بینی نمود، آموزش مداوم بیمار در رابطه با معاینه پوست به طور منظم ضروری می‌باشد. در مواردیکه خطر ایجاد بدخیمی پوستی در بیمار بالا می‌باشد (مثل شغل خارج از خانه و ضایعات بدخیم قبلی)، معاینه منظم پوست و آموزش بیمار در مورد استفاده از ضد آفتاب‌ها و محافظت از نور آفتاب امری بسیار ضروری می‌باشد (۱۴).

- 1-Androphy EJ, Beutner K, Olbricht S. Human papillomavirus infection. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, et al (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:1105.
- 2-Blessing K, McLaren KM, Benton EC, et al. Histopathology of skin lesions in renal allograft recipients: an assessment of viral features and dysplasia. *Histopathology* 1989;14: 129-39.
- 3-Odom RB, James WD, Berger TG. Viral diseases. In: Odom RB, James WD, Gerger TG (eds). *Andrews' diseases of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000:518.
- 4-de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, Ter Schegget J, et al. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesion and skin cancer. *Transplantation* 2000; 69: 44-49.
- 5-Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, et al. Role of human papillomavirus in cutaneous and oral manifestations of immune suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 49-57.
- 6-Bens G, Wieland U, Hofmann A, et al. Detection of new human papillomavirus sequences in skin lesions of a renal transplant recipient and characterization of one complete genome related to epidermodysplasia verruciformis-associated types. *J Gen Virol* 1998; 79: 779-87.
- 7-de Villiers EM, Lavergne D, McLaren K, et al. Prevailing papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int J Cancer* 1997; 73: 356-61.
- 8-Boxman IL, Brekhout RJ, Mulder LH, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 712-13.
- 9-Mansat-Krzyzanowska E, Dantal J, Hourmant M, et al. Frequency of mucosal HPV DNA detection (types 6/11, 16/18, 31/35/51) in skin lesions of renal transplant patients. *Transpl Int* 1997; 10: 137-41.
- 10-Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, et al. Human papilloma-virus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and immunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 802-11.
- 11-Barbera A, Tessari G, Talamini G, et al. Analysis of risk factors for cutaneous warts in renal transplant recipients. *Nephron* 1997; 77: 422-26.
- 12-Glover MT, Niranjana N, Kwan JT, et al.

Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Sug* 1994; 47: 86-89.

13-Ramsay HM, Fryer AA, Reece S. et al. Clinical risk factors associated with

nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 167-76.

14-Cowen EW, Billingsley EM. Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:697-701.