

نتایج پیوند کلیه در بیماران با سابقه هپاتیت C در استان گیلان

دکتر مسعود خسروی*

*استادیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

مقدمه: بیماری که سابقه ابتلاء به هپاتیت C دارند، می‌توانند تحت پیوند کلیه قرار گیرند، به شرط آن که هپاتیت C در آنها فعال نباشد و دچار عوارض کبدی پیشرفته (سیروز) نشده باشند. بعد از انجام پیوند به علت سرکوب ایمنی حاصله ویروس هپاتیت C می‌تواند دوباره فعال و باعث پیشرفت درگیری کبدی، درگیری در کلیه پیوندی (گلوبرو لونفریتیس) و پس زدگی شود.

هدف: بررسی نتایج پیوند کلیه در بیمارانی که سابقه آلودگی با ویروس هپاتیت C را داشته اند مد نظر بوده است.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش توصیفی روی ۱۴ نفر بیمار با سابقه ابتلاء به هپاتیت C از میان ۶۰ نفر بیماری که یک سال از زمان پیوند کلیه را سپری کرده بودند و در فاصله اردیبهشت ۱۳۷۷ تا اردیبهشت ۱۳۸۰ در مرکز پیوند کلیه استان گیلان در بیمارستان رازی رشت مورد پیوند کلیه قرار گرفته بودند، انجام شده است. ۱۰ نفر از ۱۴ بیمار مذکور قبل از پیوند کلیه بیوپسی کبد شدند. در زمان پیوند کلیه HCV RNA در تمام بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C منفی بوده است. داروهای مورد استفاده جهت سرکوب ایمنی عبارت بودند از: پردنیزولون، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل. بررسی‌های آماری با استفاده از SPSS-۱۰ صورت گرفته است.

نتایج: یک سال بعد از پیوند کلیه، در بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C اثر بدی روی کبد، کلیه پیوندی، طول عمر بیمار، بروز گلوبرو لونفریت جدید در کلیه پیوندی، دیده نشد. فقط در ۴ نفر از ۱۴ بیمار با سابقه ابتلاء به هپاتیت C که مورد پیوند کلیه قرار گرفته بودند، رد پیوندی پس زدگی دیده شد که ارتباطی با هپاتیت C نداشت. با وجود سرکوب ایمنی HCV-RNA در یک سال بعد از پیوند کلیه همچنان منفی باقی مانده بود. متوسط سطح پلاسمائی کراتینین در بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C ۱/۱۸ میلی گرم در صد بود. دو نفر از ۱۴ بیمار به علت مسائلی غیر از هپاتیت C فوت نمودند. نتیجه گیری: در این بررسی بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C در مقایسه با بیمارانی که آلودگی با هپاتیت C نداشتند، مشکل مهم و جدی در طی یک سال پس از پیوند کلیه نداشتند.

کلید واژه‌ها: پیوند کلیه / عوامل جلوگیری از تشکیل پادتن‌ها / هپاتیت C

مقدمه

بیماروگرافت (۱۱) ۳- هپاتیت C و استفاده از داروهای ایمینوساپرسیو هر دو می‌توانند اثرات ناگوار روی بافت کبدی داشته باشند (۴). با توجه به موارد فوق الذکر در این مطالعه ۱۴ نفر بیمار با سابقه ابتلاء به هپاتیت C که در مرکز آموزشی درمانی رازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی گیلان پیوند کلیه شده بودند، از نظر اثرات کوتاه مدت هپاتیت C و داروهای کاهنده ایمنی روی بیمار - کبد و کلیه پیوندی مورد مطالعه قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها

از اردیبهشت ۱۳۷۷ تا اردیبهشت ۱۳۸۰ از بین ۷۴ نفر بیمار که در بیمارستان رازی رشت مورد پیوند کلیه واقع شده بودند تعداد ۶۰ نفر بیمار که سال اول پس

درگیری کبد توسط هپاتیت C سیری آرام و پیشرونده دارد. تقریباً در ۷۰-۵۰ درصد درگیری با هپاتیت C به صورت مزمن در آمده و سرانجام سیروز و کارسینوم کبدی از علل منتهی به مرگ در این گونه بیماران می‌باشد (۱۱ و ۱۰). ترانسفوزیون خون اصلی ترین راه ابتلاء به هپاتیت C در بیماران دیالیزی می‌باشد (۶). بیماران همودیالیزی مبتلا به هپاتیت C ممکن است بعد از پیوند کلیه با ۳ مشکل روبرو شوند: ۱- استفاده از داروهای ایمینوساپرسیو ممکن است منجر به دوباره فعال شدن ویروس هپاتیت C شود (۶) ۲- هپاتیت C در بیمار پیوند کلیه ممکن است موارد زیر را در پی داشته باشد: بروز گلوبرو لونفریت در کلیه پیوندی بواسطه کرایوگلوبولینمی (۲)، پس زدگی (۲)، اثر روی بقای

از پیوند کلیه را پشت سر گذاشته بودند جهت مطالعه انتخاب شدند. ۶۰ نفر به دو گروه تقسیم شدند: (۱) ۱۴ نفر که سابقه ابتلا به هپاتیت C را داشتند. (۲) ۴۶ نفر که سابقه ابتلاء به هپاتیت C را نداشتند. هر دو گروه از نظر اثرات داروهای کاهنده ایمنی روی کبد، بقای بیماران و بقای کلیه پیوندی، بروز پس زدگی و گلوبولونفریت در کلیه پیوندی، مورد بررسی مقایسه‌ای قرار گرفتند. همچنین در بیماران که سابقه ابتلاء به هپاتیت C را داشتند فعالیت مجدد هپاتیت C (به صورت ظهور HCV-RNA در سرم بیماران) نیز تحت بررسی قرار گرفت. بعضی از بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C مورد بیوپسی کبد در قبل از پیوند کلیه قرار گرفته بودند، در این افراد سیروز و یا نشانه‌های درگیری شدید کبدی که بتواند مانع از انجام پیوند کلیه شود یافت نشده بود (۳ و ۶).

بعد از پیوند کلیه این بیماران اجازه بیوپسی مجدد کبدی را ندادند. در بیماران با سابقه هپاتیت C قبل از پیوند کلیه HCV-RNA و کرایوگلوبولین سرم منفی بود وضعیت کبد و کلیه از طریق آزمایشات ماهیانه بیماران بررسی می شد. واحد اندازه گیری برای اوره و کراتینین mg/dl و برای آنزیم های کبدی (SGOT و SGPT) (نرمال ۴۰ IU/L) بود. داروهای مصرفی در بیماران پیوند شده عبارت بودند از: پردنیزولون ۱۰ میلی‌گرم روزانه، سیکلوسپورین (نئورال) ۳ mg/kg/day، آزاتیوپرین ۱۰۰ میلی‌گرم در شب، مایکوفنولات موفتیل (سل سپت) یک گرم صبح و شب.

نتایج

سن متوسط بیماران که مورد پیوند کلیه قرار گرفتند ۳۷ سال بود. جوان‌ترین بیمار ۱۱ ساله و مسن‌ترین ۵۹ ساله بود. ۴۰٪ بیماران زن و ۶۰٪ مرد بودند. در بین ۶۰ نفر از ۷۴ نفر بیمار ۱۴ نفر سابقه ابتلاء به هپاتیت C

داشتند. بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C در معاینه فیزیکی شواهدی به نفع سیروز کبدی نداشتند. آلبومین سرم و زمان پروترومبین نرمال بود. داروهای مصرف شده جهت ایمنوساپرشن (پردنیزولون - مایکوفنولات موفتیل - آزاتیوپرین - سیکلوسپورین) هیچ کدام در بیماران با سابقه هپاتیت C باعث افزایش آنزیم‌های کبدی نشده بود. آلکالن فسفاتاز در هر ۱۴ نفر بیمار با سابقه هپاتیت C نرمال بود. سطح سرمی آنزیم های کبدی SGOT و SGPT در یک سال بعد از پیوند کلیه در بین ۴۶ نفر بیمار دیگر که هپاتیت C نداشتند، به این صورت بود که در مورد SGOT فقط در ۳ نفر و در مورد SGPT فقط در ۲ نفر بیشتر از ۴۰ IU/L بود. سطح آنزیم‌های کبدی در یک سال بعد از پیوند کلیه در بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C نرمال بود. HCV RNA در ۱۴ نفر بیمار با سابقه ابتلاء به هپاتیت C در قبل و یک سال بعد از پیوند کلیه منفی بود. فقط ۲ نفر از ۱۴ نفر بیمار با سابقه ابتلاء به هپاتیت C به علت مسائل کاردیوواسکولر و عفونت با ویروس سیتومگال فوت نمودند. بقای گرافت در بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C خوب بود. متوسط سطح سرمی کراتینین ۱/۱۸ mg/dl بود (SD ۰/۲۰) همچنین بقای گرافت در بیماران با سابقه ابتلاء به هپاتیت C با بیمارانی که آلودگی با هپاتیت C نداشته و پیوند کلیه شده بودند مقایسه شد که اختلاف آماری نداشت. در بیماران با سابقه هپاتیت C هیچ نوع گلوبولونفریت بعد از یک سال مشاهده نشد. در ۴ نفر از ۱۴ نفر بیمار با سابقه هپاتیت C مورد پس زدگی مشاهده شد که توسط درمان‌های ضد پس‌زدگی در همگی به جز یک نفر کنترل شد. در ۴۶ نفر بیمار دیگر که سابقه ابتلاء به هپاتیت C نداشتند در یک سال بعد از پیوند کلیه ۱۴ مورد پس‌زدگی دیده شد. در مجموع کارکرد کبد

و کلیه در یک سال بعد از پیوند کلیه در بیماران رضایت بخش بود.

بحث و نتیجه گیری

میزان ابتلاء به هپاتیت C در بین گیرندگان کلیه پیوندی ۵۰-۲ می باشد (۴و۵). متأسفانه در مورد میزان ابتلاء به هپاتیت C در بین گیرندگان کلیه پیوندی در ایران هیچ گونه اطلاعاتی وجود ندارد. ازمان مشخصه اصلی عفونت با ویروس هپاتیت C می باشد و وجود سابقه ابتلاء به هپاتیت C بدون ایجاد سیروز امروزه بعنوان یک کتراندیکاسیون پیوند کلیه محسوب نمی شود (۵، ۶ و ۱۲). هپاتیت C می تواند در ۲۰-۱۵ بیماران در طی ۲۰ سال منجر به سیروز شود (۶). استفاده از الکل، آلودگی با هپاتیت C در ۴۰ سالگی، جنس مذکر، آلودگی با هپاتیت B و ویروس ایدز از جمله عواملی هستند که می توانند روی سیر پیشرفت بیماری تاثیرگذار باشند (۷). ولی تاکنون هیچ گزارشی در مورد تسریع سیر عفونت هپاتیت C توسط داروهای کاهنده ایمنی در این مورد یافت نشده است. به این دلایل محقق بر آن شد که اثرات کوتاه مدت آلودگی با هپاتیت C را در بین بیمارانی که سابقه ابتلاء به هپاتیت C را داشته و در مرکز رازی مورد پیوند کلیه قرار گرفته بودند از نظر اثرات هپاتیت C و نیز داروهای کاهنده ایمنی به کار گرفته شده در بعد از پیوند کلیه روی این نوع بیماران بررسی نماید. تمام ۱۴ نفر بیماری که سابقه ابتلاء به هپاتیت C را داشتند قبل از پیوند کلیه توسط همکاران متخصص گوارش از نظر اثرات کبدی هپاتیت C مورد بررسی قرار گرفتند و پس از اجازه ایشان مبادرت به پیوند کلیه در این گونه بیماران گردید. ۶ نفر بیمار قبل از پیوند کلیه تحت درمان با اینترفرون قرار گرفتند و پس از اطمینان از منفی شدن HCV- RNA مورد پیوند

کلیه واقع شدند. استفاده از اینترفرون بعد از پیوند کلیه به علت بروز پدیده پس زدگی ممنوع می باشد (۳ و ۴). از جمله نشانه های درگیری کلیوی بعد از پیوند کلیه در کسانی که سابقه آلودگی با ویروس هپاتیت C داشته اند پروتئینوری می باشد (۲). این امر در یک سال بعد از پیوند کلیه در هیچ یک از بیماران ما یافت نشد. هپاتیت C می تواند روی بقای گرافت در دراز مدت تاثیر گذار باشد (۲ و ۴).

در مطالعه Correl و همکاران میزان بروز پس زدگی حاد در بیمارانی که از نظر Anti - HCV Antibody مثبت بودند نسبت به کسانی که منفی بودند و مورد پیوند کلیه قرار گرفته بودند به طور قابل ملاحظه ای پائین بود (۲۸٪ در مقابل ۴۰٪/ P= ۰/۰۰۲۵). علت این امر شاید کاهش T-Helper در بیماران مبتلا به هپاتیت C بوده است (۴). همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شد که میزان بقای گرافت در بیماران مبتلا به هپاتیت C نسبت به کسانی که این آلودگی را ندارند پائین تر است (۴). لذا انجام مطالعات بیشتر در آینده به فهم این مسئله کمک می کند. در بررسی انجام شده در بیمارستان رازی فقط ۴ نفر از ۱۴ نفر بیمار مبتلا به هپاتیت C دچار پس زدگی شدند که این وضعیت به خوبی توسط درمان های لازم در همگی به جز یک نفر کنترل شد و کارکرد کلیه مجدداً طبیعی شد. در بین بیمارانی که سابقه ابتلاء به هپاتیت C را نداشتند (۶ و ۱۴ نفر) ۱۴ نفر دچار پس زدگی شدند. مهم ترین دلایل کاهش بقای عمر بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن عبارتند از: سیروز، عفونت و کار سینوم کبد هنوز مطالعه ثابت شده ای که بتواند نشان دهد که بیماران مبتلا به هپاتیت C بعد از پیوند کلیه دچار کاهش بقای عمر خود می شوند در این زمینه وجود ندارد (۴ و ۸) در مطالعه Pereira و همکاران شانس مرگ در بیمارانی که آلودگی با هپاتیت C داشته و مورد پیوند کلیه

قراری گیرند ۱/۴ برابر (برابر ۱/۹۷ تا ۱) افزایش می یابد. (۴) عمده علت مرگ در این بیماران مسائل و گرفتارهای کبدی میباشد که البته در دراز مدت رخ میدهد (۴) هرچند که براساس مطالعه Mathurin و همکاران خود هپاتیت C به تنهایی یک فاکتور مهم و مستقل در تعیین بقای ۱۰ ساله بیماران بعد از پیوند کلیه می باشد (۴). تنها ۲ نفر از ۱۴ بیمار ما که تحت پیوند کلیه قرار گرفته بودند و آلودگی با هپاتیت C داشتند به علت مسائل کاردیوواسکولر و عفونت با ویروس سیتومگال فوت نمودند. بعد از پیوند کلیه در بیماران مبتلا به هپاتیت C به علت استفاده از داروهای کاهنده ایمنی ویرمی می تواند تشدید شود در این زمینه ممکن است مقدار HCV-RNA بیشتر شده و همین امر می تواند باعث برهم خوردن تعادل میان آنتی ژن و آنتی بادی شده و در نتیجه رسوب ایمنیون کمپلکس را در نقاط مختلف از جمله کلیه ها در پی داشته باشد (۲). نوع داروهای به کار رفته جهت کاهش سطح ایمنی در بعد از پیوند کلیه می تواند روی سیر بیماری کبدی ناشی از هپاتیت C تاثیرگذار باشد (۴). بر اساس مطالعه مورالس و همکاران بیمارانی که بعد از پیوند کلیه از داروی سیکلوسپورین استفاده کرده بودند وضعیت کبدی بهتری نسبت به کسانی که از داروی آزاتیوپرین استفاده کرده بودند داشتند (۴). اخیراً نقش همزمان هپاتیت C و داروی آزاتیوپرین در پاتوژنیز بروز هپاتیت کلستاتیک فیروزان (FCH) به خوبی نشان داده شده است (۴). در مطالعه Hestine و همکاران در بیمارانی که بیوپسی کبدی آنها به نفع هپاتیت مزمن C بوده در آنهائی که اندکس Knodell بیشتر از ۵ بوده کسانی بوده اند که تحت درمان با آزاتیوپرین قرار داشته اند (۴).

در مطالعه ما از میان داروهای به کار رفته جهت کاهش سطح ایمنی (پردنیزولون، مایکوفنولات موفتیل، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین) در یک سال بعد از پیوند کلیه در بین ۱۴ نفر بیماری که سابقه آلودگی با هپاتیت C را داشته اند آنزیم های کبدی (SGPT و SGOT) افزایش نیافتند. ولی در ۴۶ نفر بیمار دیگر که مورد پیوند کلیه قرار گرفته بودند در یک سال بعد از پیوند فقط در دو نفر میزان SGPT بیش از دو برابر طبیعی شده بود این وضعیت با کاهش دوز داروی ساندیمون تخفیف یافت. یک سال بعد از پیوند کلیه در بیماران با سابقه ابتلا به هپاتیت C در بررسی، HCV-RNA منفی بود و اصولاً خود هپاتیت C اثری روی کبد تمام ۶۰ نفر بیمار نداشت. از این مطالعه چنین نتیجه گیری می شود که امروزه می توان با رعایت جنبه های مختلف نسبت به پیوند کلیه در بیماران مبتلا به هپاتیت C اقدام نمود ولی در این دسته از بیماران لازم است که علاوه بر کنترل های لازم بعد از پیوند کلیه توجه بیشتری به وضعیت به خصوص کبد و کلیه از نظر درگیری توسط هپاتیت C به شرحی که ذکر شد نموده و بدین وسیله باعث ارتقاء کیفیت زندگی در بیماران دیالیزی مبتلا به هپاتیت C شد.

توصیه ها: جلوگیری از ابتلاء به هپاتیت C مقدم بر درمان است. بدین لحاظ لازم است موارد زیر را جهت کنترل میزان آلودگی با هپاتیت C در پیش رو داشته باشیم:

۱- کنترل HCV-Aby قبل و در حین دوره دیالیز به طور منظم.

به منظور جلوگیری از بروز اثرات مخرب داروها روی کبد همزمان با هپاتیت C و نیز جلوگیری از تکثیر هپاتیت C.

۶- درمان هپاتیت C توسط اینترفرون باید قبل از پیوند کلیه صورت گیرد (۱۰ و ۱۱).

۷- در صورت امکان، بیوپسی کبد قبل و بعد از پیوند کلیه به منظور بررسی وضعیت کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت C انجام شود (۳).

۲- درمان بیماران مبتلا به هپاتیت C بخصوص قبل از انجام پیوند کلیه باید صورت بگیرد.

۳- اهداء کننده کلیه باید قبل از اهداء از نظر هپاتیت C کنترل شود.

۴- بعد از پیوند کلیه گیرنده کلیه باید در فواصل زمانی مناسب از نظر هپاتیت C کنترل شود (۹).

۵- کاهش یا قطع بعضی از داروهای کاهنده ایمنی بعد از پیوند کلیه در بیماران با سابقه آلودگی با هپاتیت C

منابع

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Review Article. The New Eng J of Med 2001; 345(1): 41-52.
2. Philipneri M, Bastani B. Kidney Disease in Patients with Chronic Hepatitis C. Cur Gaster Reports 2001;3: 79-83.
3. Keefeemmet B, Current Treatment of Chronic Hepatitis C Stanford University Medical Center. Medscape Gastroenterology E Journal 2002; 4(2): 429-322.
4. Hepatitis C Virus Infection and Renal Transplantation. AM J of Kidney Dis 2001; 38(5).
5. Yu JTHT, Lau GKK. Treatment of Hepatitis B and C following Nonliver Organ Transplants Current Hepatitis Reports 2003;2(2): 82-87.
6. Hepatitis C Virus Infection in Kidney Transplant Recipients and Kidney Donors, Nephrology Dialysis Transplantation 2002;15(Suppl 7): 7-9.
7. Bernstein D. Diagnosis and Management of Hepatitis C. Medscape, 2002:9.
8. Chronic HCV Infection Dose not Affect Survival after Kidney Transplantation Clin Transplant 2002; 16: 130-136.
medscape.com/viewarticle/434111.
9. Saab S, Brezina M, Gitnick G. Hepatitis C Screening Strategies in Hemodialysis Patients AM J of Kidney Dis 2001; 38(1): 91-97.
10. Sherlock S, James D. Hepatitis C Virus Diseases of the Liver and Biliary System. 11 th ed. London: Mosby, 2002: 305-19.
11. Rajender RK. Public Health Impact Natural History, Diagnosis and Clinical Management of Hepatitis C. Emerging Clin Options with Interferon – Based Therapies.
12. Paul M, Friedman LS. Chronic Viral Hepatitis and the Management of Chronic Renal Failure. Kidney Inter 1995; 47: 1231-41.

Results of Renal Transplantation in Patients with Past History of Hepatitis C in Guilan Province

Khosravi M.

Abstract

Introduction: Patients with hepatitis C infection who are candidates for renal transplantation, can undergo renal transplantation if hepatitis C is inactive and without any liver cirrhosis. After renal transplantation due to induced immunosuppression, hepatitis C virus can be reactivated and cause progression of liver disease as well as kidney transplant involvement (glomerulonephritis, rejection).

Objective: The purpose of this study was to evaluate the results of renal transplantations in patients with a past history of hepatitis C involvement.

Materials and Methods: This research is a cross-sectional study on 14 patients with a past history of hepatitis C from a total of 60 patients who had passed one year after kidney transplantation, and between 1998- 2001, of 14 patients, 10 people had liver biopsy before transplantation. HCV-RNA was negative in the patients at the time of transplantation and after that, immunosuppressive drugs used were prednisolone, ciclosporin, azathioprine, and mycophenolatemofetil. Then, data were analyzed by SPSS.10

Results: One year after transplantation, no detrimental effects were seen in those patients with a past history of hepatitis C on liver and transplanted kidney, life time of patient and graft survival. HCV-RNA was negative. Rejection cases were seen in 4 cases out of 14 patients with hepatitis C, that was not due to hepatitis C. No glomerulonephritis cases were seen posttransplantation. The mean plasma creatinine was 1.18 mg/dl. No side effects of immunosuppressive drugs were seen on liver of these 14 patients. Only two persons among 14 patients died because of cardiovascular problems and cytomegalovirus infection.

Conclusion: This study showed that short- term consequences in our patients with a past history of hepatitis C infection in comparison with those who were not infected with hepatitis C one year post-transplantation, were generally good.

Key words: Hepatitis C/ immunosuppressive Agents/ kidney Transplantation