

بررسی هیستوپاتولوژیک ضایعات کبد در بیماران دیالیزی و پیوند کلیه مراجعه کننده به بیمارستان گلستان اهواز در طی ۵ سال اخیر

دکتر ایران رشیدی^{۱*}، معصومه خالو^۲، دکتر علیرضا مظفری^۳

خلاصه:

کبد از اعضای مهم بدن است که در انجام بسیاری از فعالیتهای مورد نیاز بدن مثل ساختن مواد مختلف و فاکتورهای انعقادی و تجزیه مواد سمی نقش دارد و در جریان بسیاری از عوامل داخلی و خارجی مثل تغییر در مواد موجود در سرم و یا عوامل عفونی و درونی دچار آسیب می‌گردد. با توجه به تعداد زیاد بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه (CRF)^۲ که اجباراً دیالیز می‌شوند و در جریان این امر با عوامل مختلف سرمی و عفونی ارتباط پیدا می‌کنند و از طرفی نمی‌توانند مواد زائد سرم را بخوبی دفع نمایند و بسیاری از ارگان‌های آنان دچار ضایعات مختلف می‌گردد، لذا ضروری است که تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد و ضایعات آن در این دسته از بیماران مورد مطالعه قرار گیرد. به همین منظور در مدت ۵ سال، بیوپسی کبد بیماران دیالیزی و پیوند کلیه که دارای تست سرولوژی Anti-HCV مثبت بوده و همچنین افزایش آنزیمهای کبدی بالاتر از حد نرمال بود مورد بررسی قرار گرفت. از بین ۲۷۴ نمونه بیوپسی کبد انجام شده در بیمارستان گلستان اهواز، ۱۸/۶۱٪ مربوط به بیماران مبتلا به CRF که دارای انواع مختلف ضایعات التهابی در کبد بودند و از این تعداد ۱۱/۶۸٪ هپاتیت مزمن داشتند.

همچنین مبتلایان به CRF که پیوند شده و افرادی که پیوند نشده و دیالیز می‌شدند از نظر هیستوپاتولوژی و مطالعه با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند، که در تعدادی از نمونه‌ها تجمع لکوسیت‌ها در فضای پورت و بطور پراکنده در عده‌ای دژنراسانس سلولولی شامل Ballooning Degeneration وجود داشت، نکروز و فیروز واضح دیده نشده ولی در درصد کمتری از بیماران نکروز قطعه‌ای^۳ در تعدادی از هپاتوسیت‌های ناحیه محیطی لوبول به چشم می‌خورد. نتیجه حاصل از این تحقیق چنین است که بیماران پیوندی ۱/۹۶٪ و بیماران دیالیزی ۷/۸۴٪ دچار هپاتیت مزمن شده که این تعداد حدود چهار برابر بیماران پیوندی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت، نارسائی مزمن کلیه، دیالیز، پیوند کلیه، بیوپسی کبد.

* استادیار و مدیر گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

** مربی گروه بافت شناسی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

*** استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

۱- نویسنده مسئول

2- Chronic Renal Failure

3- Piecemeal Necrosis

دریافت مقاله: ۸۱/۱۱/۱۶ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۲/۲۰ اعلام قبولی: ۸۳/۲/۲۸

مقدمه:

عوامل ایجاد کننده ضایعات التهابی در این گروه از بیماران محسوب می شود (۶و۷).
در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه اوره بالا باعث التهاب و ضایعه در بسیاری از ارگانها شده و ممکن است باعث ایجاد التهاب در کبد نیز گردد، لذا ضرورت بررسی پاتولوژیکی کبد با استفاده از میکروسکوپ نوری در بیماران کلیوی حائز اهمیت بوده و هدف اصلی این تحقیق می باشد.

روش کار:

در این تحقیق که یک مطالعه گذشته نگر است بیوپسی های کبد مربوط به ۵ سال را که در بیمارستان گلستان انجام شده بود جمع آوری کرده و نمونه هایی که مربوط به بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بوده جدا گردید که همگی Anti-HCV مثبت بوده و همچنین افزایش آنزیمهای کبدی بالاتر از حد نرمال بود مورد بررسی مجدد قرار گرفت و ضایعات هیستوپاتولوژی کبد بوسیله رنگ آمیزی H&E^۱ مطالعه شد. سپس نمونه بیماران که پیوند شده بودند از بیمارانی که فقط دیالیز می شدند جدا گشته و بطور جداگانه مورد مطالعه قرار گرفت و پس از ارزیابی، ضایعات ایجاد شده در کبد شناسایی و نتایج آنالیز گردید.

نتایج:

در این مطالعه جمعاً ۲۷۴ مورد بیوپسی کبد وجود داشت که ۱۴۴ مورد مرد و ۱۳۰ مورد زن بودند. ۱۸/۶٪ بیوپسی از بیماران مبتلا به CRF گزارشی

کبد از ارگان های مهم بدن و بعد از پوست بزرگترین عضو بدن محسوب می شود (۱). این عضو در بسیاری از فرآیندهای اساسی و مهم فیزیولوژیک از جمله سنتز بسیاری از آنزیم های داخلی و فاکتورهای انعقادی، مواد صفراوی و همچنین متابولیسم مواد لیپیدی، کربوهیدراتها، تجمع گلیکوژن و غیر سمی کردن بسیاری از مواد و ترکیبات درونزا مثل مسود نیتروزن دار و هورمونها و مواد خارجی مثل سموم مختلف و داروها نقش حیاتی دارد (۲و۳).

با توجه به حیاتی بودن این عضو، آسیب به آن می تواند مشکلات متعدد و متنوعی را باعث شود و در جریان برخورد با بسیاری از عوامل خارجی و داخلی مثل عوامل عفونی، سموم مختلف و تغییرات ایمنولوژیک دچار ضایعه گردد (۴و۵).

نارسائی مزمن کلیه از بیماری های شایع بوده که بدنبال ضایعات مختلفی به این عضو ایجاد می گردد و افراد مبتلا به علت عدم توانایی در دفع مواد زائد مثل اوره، ضعف ایمنی ثانویه، به علت دریافت مکرر مواد سرمی و دیالیز مکرر در معرض خطر بسیاری از بیماری های مختلف می باشد و افزایش مواد زائد در سرم می تواند در بسیاری از ارگانهای بدن مثل مری، معده، پانکراس ایجاد التهاب نماید (۵).

در بیماران کلیوی به علت دیالیز مکرر، عوامل عفونی نیز در آنها شیوع بالاتری دارد بهمین علت ضایعات کبدی مختلف مثل التهاب، کلستاز و تغییرات چربی در آنها دیده شده که می تواند به علل مختلف ایجاد شود و همچنین عفونت ویروس ها بخصوص هپاتیت C یکی از شایع ترین

دیده می‌شود که اکثراً هپاتیت مزمن و بیشتر نوع پیشرونده و با تقسیم‌بندی جدید درجه $\frac{7}{4}$ می‌باشد و در این تقسیم‌بندی تجمع لنفوسیت و پلاسموسیت در فضای پورت همراه با تغییرات مختصر سلولی است و نکروز و فیبروز واضح دیده نشده و فقط درصد کمتری از بیماران هپاتیت مزمن با درجات بالا که بیشتر نکروز قطعه‌ای داشته‌اند، دیده شده است (۷).

از نظر مکانیسم ایجاد ضایعه، علل مختلفی ممکن است عامل ایجاد کننده آن باشد و در تحقیقی که در سرم بیماران در دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز در سال ۱۳۷۶ انجام شده هپاتیت C از علل شایع ایجاد التهاب در این بیماران بوده که می‌تواند ناشی از دیالیز مکرر و ارتباط سرمی باشد (۸و۶).

بیشتر بیمارانی که هپاتیت را با درجات بالاتر داشته‌اند به علت افزایش مواد توکسیکی از جمله اوره، احتمالاً دچار ضایعه شده‌اند. سیانات حاصل از تجزیه اوره می‌تواند منجر به کربامیلاسیون لیوپروتئین‌ها و پپتیدها گردد که عوارض سوء آن منجر به اختلال عملکرد اعضای مختلف می‌گردد (۲).

یکی از اختلالات مهم در عملکرد اعضای بدن، اختلال در عملکرد سیستم ایمنی است که در اثر کاهش لنفوسیت‌ها و آتروفی بافت‌های لنفوئید رخ می‌دهد و بطور کلی فعالیت همه انواع گلبول‌های سفید در بیماران مبتلا به اورمی تحت تأثیر قرار می‌گیرد بنابراین این افراد مستعد ابتلا به عفونت می‌شوند (۹و ۱۰).

اختلال دیگری که می‌توان به عنوان شایع‌ترین نشانه‌های سندرم اورمی نام برد اختلالات

شده که همگی Anti-HCV مثبت بوده و میزان آنزیم‌های کبدی در آنها بالاتر از حد نرمال بود و دارای انواع مختلف هپاتیت بودند، از این تعداد $\frac{11}{68}$ هپاتیت مزمن داشتند.

از نظر شیوع سنی هپاتیت در بیماران مبتلا به CRF، کمترین سن ۱۶ سال و بیشترین سن گرفتاری ۵۵ سال بوده و در زنان $\frac{77}{8}$ ٪ و در مردان $\frac{22}{2}$ ٪ گرفتار هپاتیت بودند.

همچنین ضایعات التهابی از نظر وجود لکوسیت‌های شامل لنفوسیت و پلاسموسیت در فضای پورت و در داخل لوبول همچنین وجود نکروز، دژنراسی هپاتوسیتها، وجود فیبروز در فضای پورت و داخل لوبول مورد توجه قرار گرفت که بر اساس سیستم Knodell درجه هپاتیت در نمونه‌های مختلف درجه‌بندی شد. در تعدادی از نمونه‌ها تجمع لکوسیت‌ها در فضای پورت و بطور پراکنده در عده‌ای دژنراسی سلولی شامل Ballooning Degeneration وجود داشت. نکروز و فیبروز واضح دیده نشده ولی درصد کمتری از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن دارای نکروز قطعه‌ای در هپاتوسیت‌های ناحیه محیطی لوبول بوده‌اند (شکل‌های ۱، ۲، ۳).

میزان هپاتیت مزمن در بیماران پیوند شده $\frac{1}{96}$ ٪ که بیشتر هپاتیت مزمن فعال بوده و در بیماران دیالیزی $\frac{7}{84}$ ٪ دچار هپاتیت مزمن بودند که در این گروه بیشتر هپاتیت مزمن پیشرونده دیده شده است.

بحث:

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که در کبد بیماران مبتلا به CRF ضایعات التهابی مختلف

ضایعات کبدی بیشتر بصورت نکروز قطعه‌ای و تغییرات چربی بود (۱۲). همچنین در کالیفورنیای آمریکا نیز تحقیقی مشابه در سال ۲۰۰۰ نشان می‌دهد که از بین بیماران مبتلا به CRF که دیالیز می‌شدند ۳۷ نفر مبتلا به هپاتیت C بوده که از این تعداد ۷۹ درصد مبتلا به فیبروز و ۱۱ درصد مبتلا به سیروز شدند (۱۳).

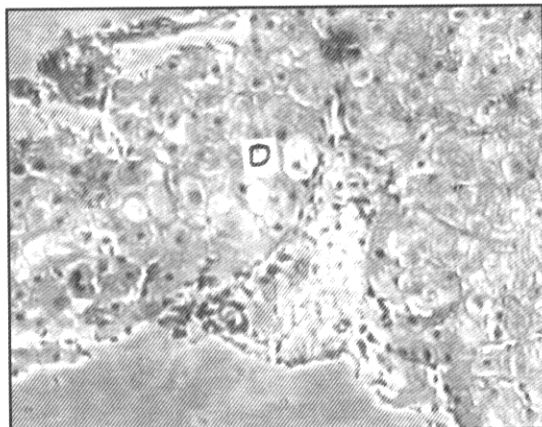
بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند شیوع هپاتیت پائین‌تر از بیماران دیالیزی است که عامل دیالیز مکرر و ارتباط سرمی را می‌توان به عنوان علت مهم ایجاد هپاتیت و ضایعات التهابی محسوب کرد (۶۸). هپاتیت در بیماران پیوندی نیز ممکن است به علت مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند و به علت ضعف ایمنی و عوامل عفونی باشد (۱۵ و ۱۴).

بنابراین به این نتیجه می‌رسیم که در بیماران مبتلا به CRF هر چه سریع‌تر و تا حد امکان پیوند کلیه انجام شود زیرا پیوند از مهم‌ترین و کاملترین روش درمان این بیماران بوده و می‌تواند با دفع کامل مواد زائد و عدم دیالیز مکرر که خود منبع بسیاری از بیماری‌ها است، از بسیاری از ضایعات این بیماران جلوگیری نمود.

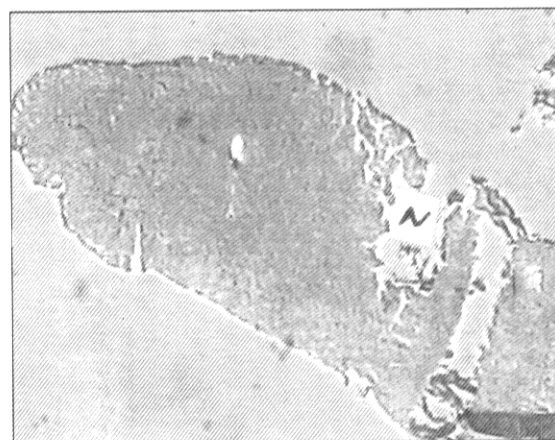
در موارد نارسائی مزمن کلیه بررسی تست‌های کبدی مکرر برای تشخیص به موقع و سریع ضایعات کبدی می‌تواند باعث تشخیص و درمان این ضایعات در مراحل اولیه شده و از بروز ضایعات پیشرونده کبد که نهایتاً در ۱۰٪ بیماران دیالیزی به سیروز منتهی می‌شود جلوگیری بعمل آورد (۶).

گوارشی است که در مراحل بسیار پیشرفته بیماری مزمن کلیه زخمهای مخاطی در قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش بوجود می‌آید که گاه با خونریزی نیز همراه می‌باشد (گاستروانتریت اورمیک)، اولسرپپتیک بطور شایع دیده می‌شود، پانکراتیت و آنژیودیسیلازی کولون همراه با خونریزی مزمن در بیماران دیالیزی شایع‌تر است (۶). به علت واکنش‌های التهابی اورمی و به علت انتقال عوامل مختلف، کبد نیز که یکی از احشاء مهم حفره شکمی است می‌تواند دچار ضایعات التهابی گردد. بررسی میزان شیوع ضایعات هیستوپاتولوژیکی کبد در بیماران مبتلا به CRF که تحت درمان با دیالیز بوده و یا پیوند کلیه شده‌اند در برخی از کشورها نیز گزارش شده است در تحقیقی که در روسیه انجام شده ضایعات کبدی در ۱۴۰ بیمار مبتلا به CRF که تحت درمان با دیالیز بودند ارزیابی شد که تقریباً نیمی از بیماران (۴۸٪) هپاتیت B حاد داشتند که به درمان خوب دادند و در ۶٪ بقیه بیماران هپاتیت B حاد و ۶٪ هپاتیت B مزمن تشخیصی داده شده در ۲۴٪ هپاتیت C مزمن، ترکیب هپاتیت B و C در ۲٪ از بیماران و فقط ۱۲٪ از بیماران ضایعات کبدی خاصی نداشتند (۱۱).

در سال ۱۹۹۹ تحقیقی در نیویورک نشان داد که از ۱۲۹ بیمار مبتلا به هپاتیت C از ۶۷ نفر آنها بیوپسی کبد به عمل آمد که از این تعداد ۲۲ نفر بیماران دیالیزی بودند که ضایعه بصورت التهاب فعال فضای پورت همراه با فولیکولهای لنفاوی بود و ۴۵ نفر از بیماران پیوند کلیه شده بودند که



شکل ۳: بیوپسی کبد بیماران مبتلا به CRF .
D : Ballooning Degeneration (رنگ آمیزی
H&E، بزرگنمایی X20).

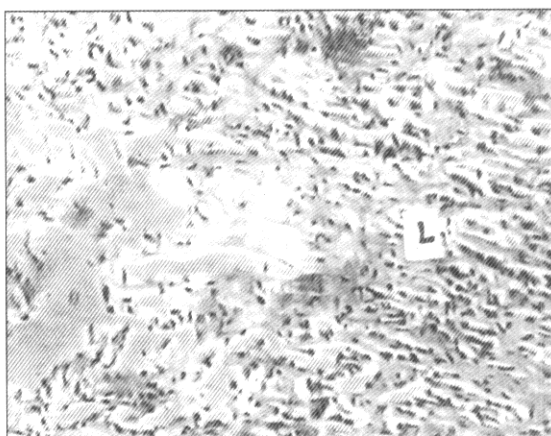


شکل ۱: بیوپسی کبد بیماران مبتلا به CRF .
N: نکروز قطعه‌ای (رنگ آمیزی H&E،
بزرگنمایی X4).

منابع:

- 1- Kerr J. Atlas of functional histology. 2th ed. London: Mosby.2000; 263-266
- 2- Powell D. Diseases of the liver, gall bladder, and bile ducts. In : Goldman L, Bennett j. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia: W.B.Saunders company. 2000; 767-770
- 3- Stevens A. Lowe J. Human Histology. 2th ed. London: Mosby.2000; 215-222
- 4-Crawford J. The liver and the biliary tract. In: Cotran R. Kumar V. Collins T. Robbins Pathology Basic of Disease. 6 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1999; 846-869
- 5- Brenner R, Disorders of the kidney and urinary tract . In: Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th ed. New York : Mc Grow. Hill Companies.2001; 1551-1558
- 6- Pol S, Pichard A, HCV infection and hemodialysis. Seminars in Nephrology. July 2002. Volume 22. Number 4
- 7- Jau-Shin WU. HAI. (Histological Activity Index) by Knodell . Last updated Apr .22,2003

۸- مکوندی منوچهر، ممبینی حیات. بررسی شیوع Anti-HCV مثبت در بیماران دیالیزی مراجعه کننده به بیمارستان سینای اهواز. مجله علمی



شکل ۲: بیوپسی کبد بیماران مبتلا به CRF .
L: تجمع لنفوسیتی (رنگ آمیزی H&E،
بزرگنمایی X20).

- 12- Glicklick D. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. 1999 Jan; 94 (1): 159-63
- 13-Martin P. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. Transplantation. 2000 Apr 15; 69(7):1236-7.
- 14-Campistol J. Esforzado N, Hepatitis C virus- positive patients on the waiting list for transplantation. Seminars in Nephrology. July 2002. Volume 22. Number 4.
- 15- Morales J. Campistol J, Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. Seminars in Nephrology. July 2002. Volume 22. Number 4.

پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز. اسفند ماه

۱۳۷۹، شماره ۲۹. صفحه ۵-۱.

- 9- Cucciaioni S. Pellegrini L. Lymphocyte subsets in hemodialyzed and HCV patients. Nephron. 1998; 78 (2) : 226-7
- 10- Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. Infect Dis Clin North Am 2001 Sep : 15 (3) : 813-32.
- 11- Zubkin ML. Selivanov NA. Distribution and features of infection with hepatitis viruses B and C during hemodialysis treatment. Vopr Virusol 2000 Jan-Feb; 45 (1): 10-4