گزارش یک مورد گلیوبلاستوما در گیرنده ۱۸ ساله کلیه از فامیل

*دکتر عزتا... عبدی I

دکتر حسین رسولی II

چکیده

مقدمه: از سال ۱۳٦٥ لغایت ۱۳۸۵، به مدت ۲۰ سال، نزدیک به ۲۰۱۰ مورد پیوند کلیه(عمدتاً از دهندگان غیرفامیل) در مرکز هاشمی نژاد انجام شده است. بعد از انجام عمل پیوند کلیه، به خاطر دریافت داروهای ایمونوساپرسیو، عوارضی از قبیل افزایش ریسک عفونت‌های باکتریال، ویرال و قارچی و همچنین بدخیمی‌های گوناگون، در بیماران گزارش گردیده است. با گذشت نزدیک به ۲۰ سال از اعمال جراحی پیوند در ایران، گزارشات متعددی از موارد بدخیمی بدست آمده است.

معرفی بیمار: بیمار خانم ۱۸ ساله‌ای است که برای مدت ٦ ماه، تحت همودیالیز نگهدارنده(Hemodialysis=HD) درمان می‌شد و در دی ماه ۱۳۸۲، از دهنده فامیل پدر، بیمار پیوند کلیه(Transplantation=Tx) شده است. بیماری اولیه او، نفروپاتی ناشی از رفلاکس بود که در طول ماه اول بستری، کلیه پیوندی به صورت حاد پس زده شد و تحت درمان با آنتی‌بادی ضد لنفوسیتی قرار گرفت. ۲ ماه پس از عمل پیوند، با درمان ۳ گانه سیکلوسپورین به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه، مایکوفنولات موفتیل با دوز ۱ گرم روزانه و پردنیزولون به میزان ۷/٥ میلی گرم، با کلیه پیوندی طبیعی مرخص گردید. بیمار با فاصله کوتاهی، با تب، پرمویی شدید بدن و ضعف شدید اندام‌های تحتانی مراجعه کرد که احتمال مسمومیت با سیکلوسپورین و عفونت cytomegalovirus(CMV) مطرح می‌شد. کاهش دوز سیکلوسپورین و درمان با gancyclovir تزریقی و خوراکی انجام شد. پس از گذشت ٥ ماه از پیوند، بیمار دچار تشدید ضعف پاها، بدون علایم نورولوژیک شد و بعد از بروز دو حمله تشنج، در حضور کار کلیه پیوندی طبیعی، سی‌تی‌اسکن انجام شد، که در آن ضایعات فضاگیر در اندازه‌های متفاوت در مغز گزارش شد. آبسه مغزی عفونت Toxoplasmosis و بدخیمی‌های نورولوژیک برای بیمار مطرح گردید. بیمار تحت درمان کامل آنتی‌بیوتیکی قرار گرفت و ضمن انجام روشهای تشخیصی مربوطه نظیر اسکن مغزی و آزمایشهای سرولوژیک، ۲ هفته پس از بستری مجدد فوت کرد. میکرواتوپسی بعد از مرگ، glioblastoma در مغز را گزارش کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های سی‌تی‌اسکن و بیوپسی مغز، می‌توان نتیجه گرفت که بایستی در این گونه بیماران، در صورت بروز ضعف عمومی و پیشرونده اندام‌ها، سایر تشخیص‌های افتراقی دیگر غیر از مسمومیت دارویی و یا پدیده‌های عفونی مدنظر باشد. همچنین با توجه به عدم شیوع و غیرمعمول بودن و سیر کوتاه بروز گلیوبلاستوما، احتمال وجود تومور قبلی که با ایمونوساپرسیو بروز کرده، در این بیمار مطرح می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱ – پیوند کلیه ۲ – همودیالیز ۳ – سیستم عصبی مرکزی ۴ – سایتومگالوویروس

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۱۳، تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۷

I) استادیار و فوق‌تخصص بیماری‌های کلیه و فشارخون، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، خیابان شهید والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).

II) استادیار و متخصص جراحی عمومی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، خیابان شهید والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

در طی ۲۰ سال گذشته، نزدیک به ۲۰۱۰ پیوند کلیه(عمدتاً از دهندگان غیرفامیل) در مرکز شهید هاشمی‌نژاد انجام شده است و مجموعاً در ایران بیش از ۱۸۰۰۰ عمل پیوند کلیه انجام گردیده است.[۱]

یکی از عوارض دیررس در این گونه بیماران، به خاطر مصرف داروهای ایمونوساپرسیو به مدت طولانی، بروز بدخیمی‌های متعدد است که البته شیوع انواع آن، با بروز بدخیمی‌ها در جمعیت عمومی، متفاوت است و در بیماران پیوند کلیه، کانسر لب و زبان، سارکومای Kaposi و سایر بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو، شایع‌تر می‌باشد. بدخیمی‌های CNS و رابطه آن با پیوند کلیه، بیش‌تر در این راستا بیان شده که از دهندگان عضو با لنفومای مغزی، می‌توان پیوند انجام داد. ضایعات CNS در گیرندگان کلیه، بیش‌تر به شکل آبسه‌های مغزی گزارش شده و کانسر بسیار نادر است.[۲]

همچنین در مصرف داروی سیکلوسپورین، مسمومیت دارویی با اشکال مختلف، نظیر ضعف عضلات در اندام‌ها، پرمویی، کلستاز کبدی، ترمور، هیپرکالمی و نفروتوکسیتی گزارش شده است. این عوارض، بخصوص در مصرف دارو با دوز بالا و نیز همزمانی با مصرف بعضی داروها مثلاً Diltiazem، شرح داده شده است[۳] و بالاخره در مصرف داروی ضد پس‌زدگی آنتی‌بادی ضد لنفوسیتی، شیوع عفونت CMV بعد از پیوند گزارش گردیده است.[٤]

تومورهای مغزی بعد از پیوند، جزء بدخیمی‌های شایع نمی‌باشند و براساس جدول شماره ۱[٥]، تقریباً گزارش نشده‌اند. گلیوبلاستوما هم از آن دسته ضایعات بدخیم در مغز می‌باشد که در Registry کانسرهای بعد از پیوند ثبت نشده است. در بیمار گزارش شده، این احتمال وجود دارد که با توجه به سیر کوتاه ٦ ماهه، این عارضه به شکل نهفته در بیمار موجود بوده که با سرکوب شدن سیستم ایمنی، تظاهر بالینی پیدا کرده است.

جدول شماره ۱- سرطان‌های شایع در گیرندگان کلیه پیوندی

سرطان پوست و لب
سرطان سلولهای اسکواموس
سرطان سلولهای بازال
ملانوم بدخیم
لنفومای بدخیم
لنفومای غیر هوچکینی
سارکوم سلولهای رتیکولوم
سندرم لنفوپرولیفراتیو سلولهای B(وابسته به ویروس ابشتین‌بار)
سارکومای کاپوسی
فرم پوستی
فرم احشایی
سرطان‌های سیستم تناسلی ـ ادراری
سرطان کلیه‌های خود بیمار
سرطان‌های مثانه(مرتبط به سایکلوفسفومایید)
سرطان کلیه پیوندی(هیپرنفروما)
تومورهای ژنیکولوژیک(مرتبط با نفروپاتی آنالژزیک)
سرطان‌های ژنیکولوژیک
سرطان سرویکس
سرطان تخمدان

معرفی بیمار

بیمار، دوشیزه ۱۸ ساله‌ای بود که در دی ماه ۱۳۸۲، به دنبال یک دوره ٦ ماهه همودیالیز نگهدارنده، کاندید عمل پیوند کلیه از بستگان درجه یک(پدر) شد. بیماری اولیه که با فشار خون بالا تظاهر کرده بود و اختلال عمل کلیه را نشان داد، ناشی از رفلاکس نفروپاتی بوده که با VCUG (Retrograde voiding cystouretrography) Retrograde بخوبی تأیید شده بود.

بیمار به دنبال پیوند کلیه، یک سیر کلینیکی بسیار خوب با دیورز بالا داشت و فونکسیون کلیه پیوندی بسرعت طبیعی گردید، اما همانطوری که در هفته‌های اول پیوند متصور است، یک حمله حاد پس‌زدگی داشت که به درمان با آنتی‌بادی ضدلنفوسیتی(Anti lymphocytic globin=ALG) بخوبی پاسخ داده، پس از ۲ ماه، با دستورات ثابت دارویی سه گانه ایمونوساپراسیون (سیکلوسپورین به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه (با توجه به وزن بیمار که ٤٥ کیلوگرم بود)،

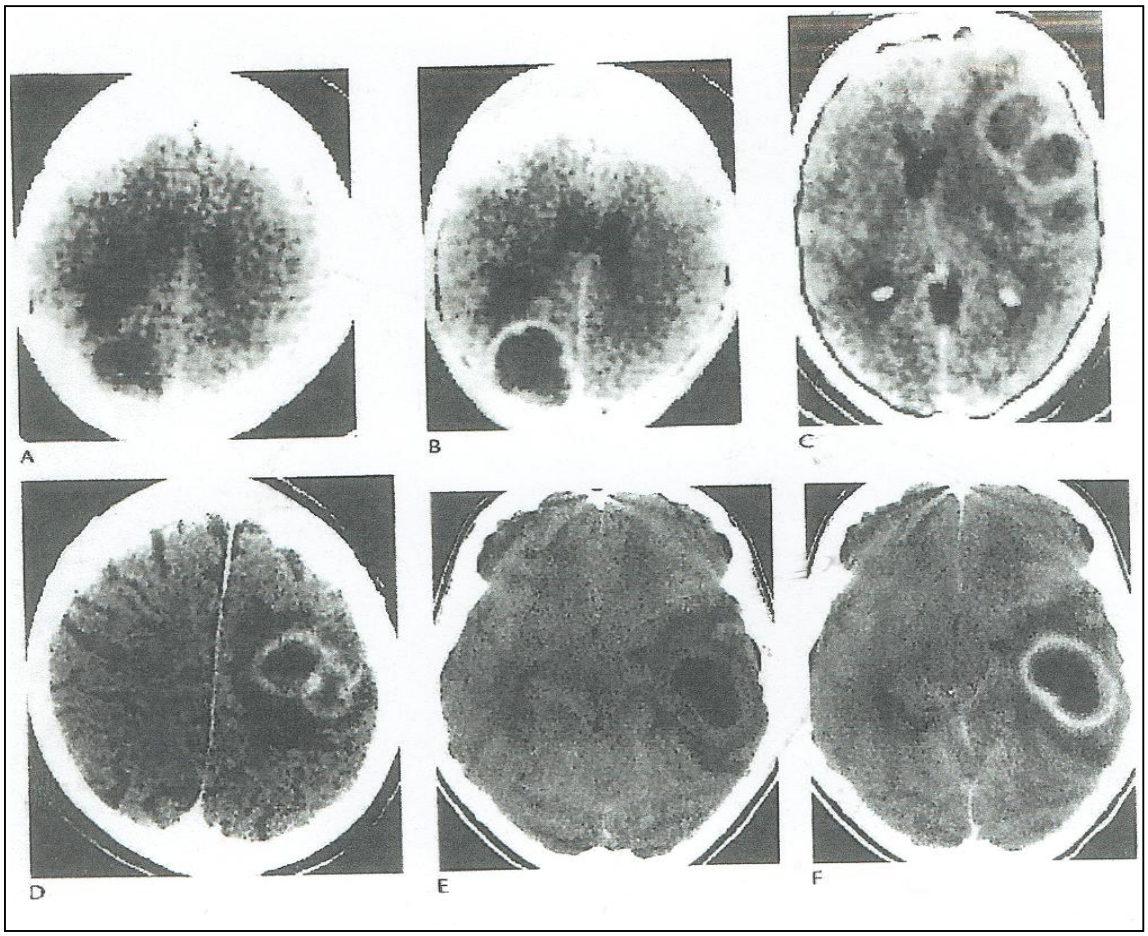
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

سل‌سپت(مایکوفنولات موفتیل با دوز ۱ گرم روزانه) و پردنیزولون به میزان ۷/۵ میلی‌گرم در روز)، مرخص گردید.

بیمار، مدت کوتاهی پس از ترخیص، با علایم ضعف عمومی در عضلات اندام‌ها، پرمویی (hirsutism)، ترمور و تب مراجعه کرد که با احتمال مسمومیت دارویی، سطح ساندیمون درخواست شد که به روش momo clonal RIA، ۲۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و در کنترل مجدد، ۲۳۳/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر که سطح بالایی است، گزارش شد. مقادیر دریافتی، به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در روز کاهش یافت و علایم به طور عمومی تخفیف یافت.

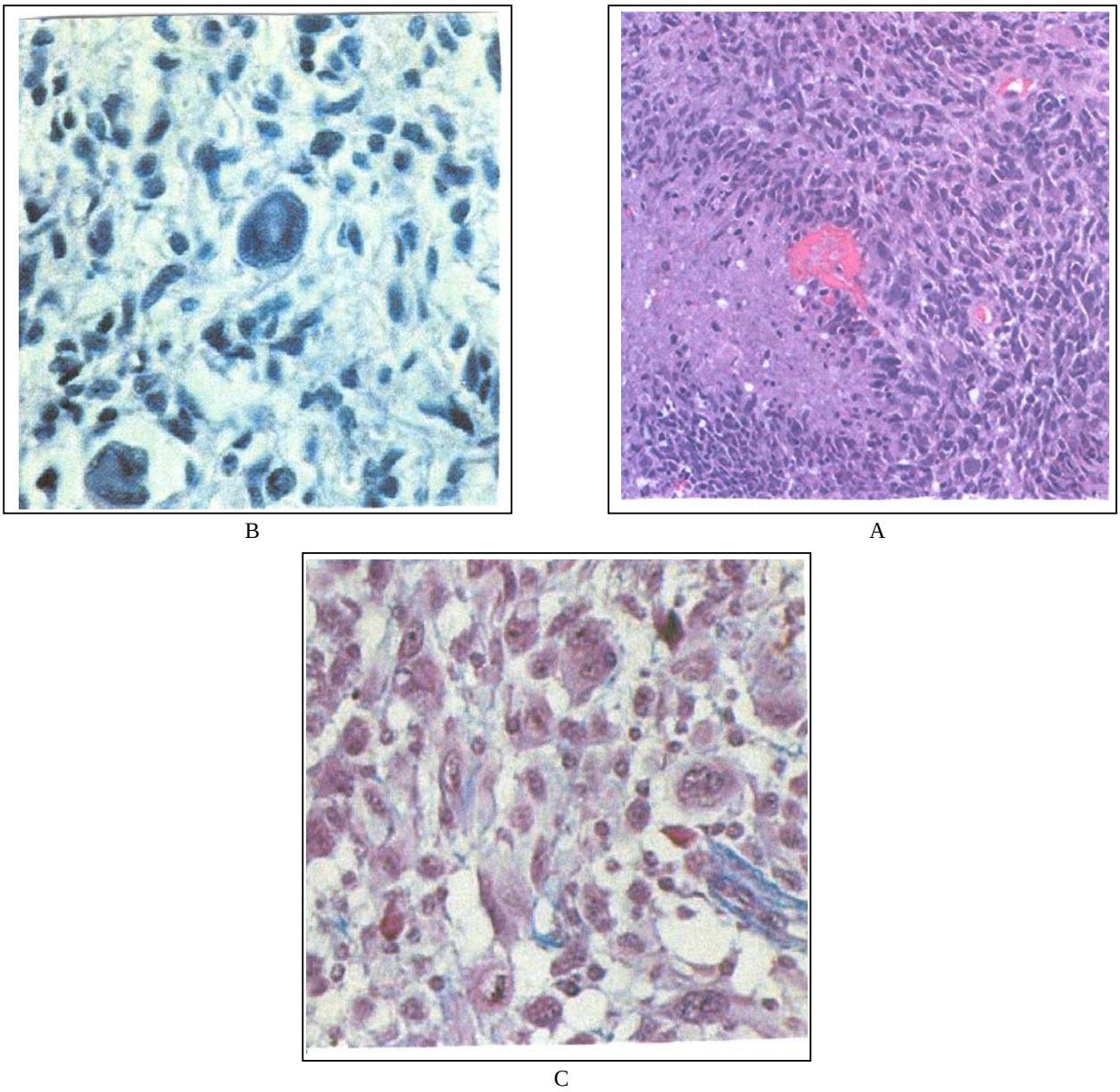
با ادامه تب، بررسی‌های دیگر جهت بیمار انجام شد که سرانجام تست سرولوژیک CMV، مؤید عفونت با سیتومگالوویروس گردید. CMV IgG و CMV IgM، بیش از ۰/٤۰ میلی‌گرم به ازای هر میلی‌لیتر گزارش شد، در ادامه، CMV-DNA-PGR بیمار، مثبت گزارش شد. درمان با gancyclovir به شکل تزریقی انجام شد و سپس با تهیه داروی خوراکی cytoven از خارج از کشور، درمان به مدت ۲ ماه کامل شد. در ماه پنجم بستری، با همه تمهیدات فوق، به دلیل ادامه علایم بخصوص muscle weekness شدید و نیز بروز دو حمله تشنج، از بیمار CT Scan بعمل آمد که ضایعات متعدد در مغز گزارش گردید(شکل شماره ۱).

حال بیمار، رو به وخامت گذاشت و با توجه به یافته‌های CT scan، احتمالاتی نظیر آبسه‌های مغزی، عفونت Toxoplasmosis و بدخیمی‌های مغزی، جهت بیمار مطرح گردید. از تشخیص‌های فوق، فقط منفی شدن تست سرولوژیک Toxoplasma کمک کننده بوده و بیمار در حضور کار طبیعی از کلیه پیوندی فوت نمود. با اجازه والدین فقط یک میکرواتوپسی با سوزن Cook از مغز بعمل آمد که تشخیص glioblastoma را تأیید کرد(شکل شماره ۲).



شکل شماره ۱– یافته‌های CT-scan: ضایعات مولتی‌فوکال در سی‌تی‌اسکن که بیش‌تر شبیه آبسه‌های متعدد مغزی هستند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]



شکل شماره ۲– افزایش سلولاریتی و منطقه نکروز کواگولاتیو که به وسیله سلولهای تومورال احاطه شده، از خصوصیات گلیوبلاستوما است.

بحث

انجام اعمال پیوند اعضاء، بخصوص پیوند کلیه، لزوم پیگیری طولانی مدت بیماران را به دلیل مصرف داروهای ایمونوساپرسیو ضروری نموده است. بدیهی است جهت نگهداری عضو پیوندی، شروع ایمونوساپراسیون با پروتوکل‌های دارویی متعدد و در دوزهای مختلف، توصیه شده است که همزمان با مصرف این داروها و به دلیل سرکوبی سیستم عصبی، بروز عوارضی در کوتاه مدت و دراز مدت شرح داده شده است. پروتکل عمومی مورد مصرف در ایران، سه داروی عمده سیکلوسپورین، مایکوفنولات موفتیل و پردنیزولون است؛ در رژیم‌های دودارویی و تک دارویی، با دوز بالاتری از داروی انتخابی، سیستم ایمنی را سرکوب می‌نمایند.[۱] به این ترتیب بروز عفونت‌های غیرمعمول در ٦ ماهه اول پیوند و عوارض

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

دیررس نظیر بروز بدخیمی‌ها در مصرف طولانی مدت داروهای فوق بایستی مورد توجه باشد.[۲و ۳]

عفونت با سیتومگالوویروس در بیماران پیوندی بخصوص در آنهایی که در دوره بعد از پیوند، جهت کنترل rejection، از آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیتی استفاده گردیده، بسیار گزارش شده است.[٤و ٦] گرچه در پروتکل انتخاب دهنده و گیرنده، تیتر سرولوژیک و حتی کنترل PCR(Polymerase chain reaction) برای سیتومگالوویروس انجام می‌شود و از دهندگان عضو که درگیری فوق را داشته باشند، صرف‌نظر می‌شود، ولیکن بروز تب و علایم عمومی به همراه اختلال در عملکرد کلیه پیوندی در بیماران، بایستی با کنترل آزمایشگاهی این بیماری همراه باشد.[٤و ٧] همچنان که در بیمار گزارش شده، با برقراری تب و مثبت شدن تست CMV به روش CMV-DNA-PCR، درمان کلاسیک با gancyclovir تزریقی و cytoven خوراکی به مدت ۲ ماه کامل انجام شد.[۸و ۹]

داروی سیکلوسپورین که جزء اصلی پروتکل‌های درمانی سه دارویی در حال حاضر در ایران می‌باشد و به دلیل اثرات بسیار چشمگیر آن در outcome عضو پیوندی، تحت عنوان cyclosporin era در کتب مرجع نامبرده می‌شود، دارای عوارض فراوانی بخصوص در دوز بالا و در مصرف توام با داروهای دیگر می باشد که حتماً بایستی مورد دقت قرار گیرد. عوارضی نظیر Tremor، کلستاز کبدی، پرمویی، ضعف عضلات، هیپرکالمی، هیپرتانسیون و نفروتوکسیتی بسیار مورد مطالعه قرار گرفته و گزارش شده است.[۱۰] بسیاری از داروها، با این دارو دارای interaction هستند، بعضی از داروها باعث افزایش سطح دارویی سیکلوسپورین و کاهش آن می‌شوند. داروهایی نظیر اریترومایسین و دیلاتیازم، باعث افزایش و ترکیباتی نظیر باربیتورات‌ها و ایزونیازید سبب کاهش دوز دارو می‌گردند.

در بیمار مورد نظر، مقدار داروی مصرفی (۱۵۰ میلی‌گرم روزانه)، با توجه به وزن ٤٥ کیلوگرم بیمار بوده که دوز بالایی محسوب نمی‌گردد.[۱۱] علایمی نظیر ضعف شدید عضلانی و پرمویی شدید در این بیمار بروز کرد. از بین تستهای آزمایشگاهی که به روشهای مختلف جهت اندازه‌گیری سطح دارویی وجود دارند و در جدول شماره ۲ به آنها اشاره شده، در این مطالعه از روش monoclonal RIA جهت تعیین سطح توکسیک دارو استفاده شده است. سطح دارویی در این بیمار، کاهش یافته بود، گرچه علایم عمومی تا حدودی رو به کاهش نهاده بود، ولیکن ضعف شدید عضلات پروکسیمال و نیز بروز تشنج، لزوم پیگیری‌های بعدی را مطرح نمود.

جدول شماره ۲- متدهای اندازه‌گیری سطح سیکلوسپورین[۵]

روشهای اندازه‌گیری	درجه اختصاصی تست	سطح دارویی توصیه شده ng/ml
RIA(monoclonal)	+	Serum 50-125 Blood 100-400
HPLC	+	Blood 100-400
RIA(polyclonal)	-	Serum 150-300 Blood 200-800
FPIA(Abbott TDX system)	–	Blood 200-350

در CT scan انجام شده(شکل شماره ۱) با توجه به وجود ضایعات فضاگیر متعدد در اندازه‌های مختلف، احتمال عفونت انگلی نظیر Toxoplasmosis، آبسه‌های مغزی به دلیل سرکوبی سیستم ایمنی و نیز بدخیمی مطرح گردید. بیمار تحت پوشش آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف بود، از طرفی تست سرولوژیک برای TOXO، منفی گزارش شد. همانطوری که در شرح حال هم آمده است، متأسفانه وخامت عارضه مغزی به طوری شدید و پیشبرنده بود که قبل از اتخاذ تصمیم‌های تشخیصی و درمانی دیگر، بیمار فوت نمود.

انجام میکرواتوپسی، با اجازه والدین، توسط سوزن Cook و از طریق nasal، نتیجه پاتولوژیک یک بدخیمی بسیار نادر glioblastoma مغزی را گزارش نمود(شکل شماره ۲). بروز بدخیمی‌ها بعد از پیوند، بخصوص در دراز مدت، نسبت به جمعیت عمومی انسانی، از نظر شیوع تفاوت دارد.[۱۱]

کانسر لب و زبان، ضایعات لنفوپرولیفراتیو و کاپوسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

سارکوما بسیار شایع می‌باشند و سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی، بسیار بسیار نادر هستند. در این بیمار، زمان کوتاه بستری، بروز علایم بهبود نیافته عصبی مرکزی به صورت ضعف عضلانی و تشنج و نیز یافته‌های سی‌تی‌اسکن مغزی، راهنمای خوبی در جهت تشخیص بدخیمی مغزی بوده است.

ضعف عضلات پروکسیمال، بخصوص در اندام تحتانی، در مسمومیت با داروی سیکلوسپورین دیده می‌شود. همچنین عفونت‌های غیر معمول باکتریال، قارچی و انگلی در بیماران ایمونوساپرسیو پیوند اعضاء و کلیه، مکرراً گزارش شده است.

در مصرف ALG، شیوع CMV هم گزارش شده است، ولیکن در این بیمار، به دلیل بروز علایم نورولوژیک نظیر تشنج و عدم پاسخ درمانی حتی با کاهش سطح سیکلوسپورین، تشخیص‌های افتراقی دیگر مطرح گردید. یافته CT scan و پاتولوژی بعد از مرگ از ضایعه مغزی، یک بدخیمی نادر با سیر کوتاه مدت بالینی (glioblastoma) را نشان داد که ممکن است این ضایعه به صورت اولیه در مغز بوده و با مصرف داروهای ایمونوساپرسیو خود را نشان داده است و یا اینکه به طور ثانویه به دنبال مصرف داروی ضد ایمنی در این بیمار ایجاد شده است.

فهرست منابع

1- Dantal J, Humant M, Cantarovich D. Effect of long term immunosuppression in kidney-graft recipient on cancer incidence: Randomized comparison of two cyclosporine regiments. Lancet 1998; 351: 623-8.

2- Soluilov JP, Giral M. Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. Transplantation 2001; 72(12 supp): 589-93.

3- Penn I. Neoplastic complication of transplantation. Semin respir infect 1993; 8: 233-9.

4- Fishman JA, Ruber RH. Infection in organ transplant recipient. N Eng J Med 1998; 338: 1741-51.

5- Brenner BM, Rector FC. The kidney. 7th ed. Vol 2. Philadelphia: Sandors; 2004. p. 2833-40.

6- Patel R. Infections in recipient of kidney transplantation. Infect Dis Clin north Am 2001; 15: 901-52.

7- Rubur RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Clin infect Dis 2001; 3: S1-S5.

8- Kusne S, Shapiro R, Feng J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipient. Transplant infect dire 1999; 1: 187-203.

9- Dikerman MZ, Cathomas G, Steiger J. Cytomegalovirus infection and graft failure in renal transplantation. Transplantation 2001; 71: 764-7.

10- Christophen S, Wilcox C, Tisher C. Hand book of nephrology and hypertension. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 300-7.

11- Robert W Schrier. Disease of the kidney and urinary tract. 7th ed. Vol 3. Philadelphia: Lipincott William and Wilkins; 2001. p. 2911-24.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Glioblastoma in an 18 Year Old Living Related Kidney Recipient (Case Report)

***E. Abdi, MD** [I] **H. Rasooli, MD** [II]

Abstract

Introduction: From 1986 to 2005, for 20 years about 2010 renal transplantations(TX) have been performed in our center mainly from unrelated kidney donor. Various bacterial, viral, fungal infections and malignancy after transplantation have been reported due to use of suppressive medications. After 20 years of experience with kidney transplantation in Iran, there are many reports of various malignancies.

Case Report: The patient was an 18 year old girl who had been under maintenance hemodialysis(HD) for 6 months. She underwent renal Tx from her father in March 2004. Pathological diagnosis of her native kidney was reflux nephropathy. She had an episode of rejection during the first month and was treated with anti lymphocyte globulin(ALG). Two months after renal Tx we planned to discharge the patient on triple immunosuppressive therapy with excellent allograft function. (Cyclosporine 150mg per day, Mycophenolate Mophtyl 1mg per day, Prednisolone 7.5 mg). Patient was readmitted in our center with fever, severe hirsutism and lower extremity weakness; cyclosporine toxicity and CMV infection was suggested. Treatment with gancyclovir was started and cyclosporine dosage reduced. CMV serologic test was positive significantly. IV gancyclovir and 2 months oral anti CMV therapy was initiated for the patient and dosage of cyclosporine reduced to 100 mg/daily. Five months after renal TX, patients was readmitted for progressive lower extremity weakness without focal neurological symptoms; 2 episodes of convulsion was noted clinically with normal renal function. On the first day of admission, CT of brain was done. Three space occupaying lesions with different sizes were noted. Brain abscess, toxoplasmosis and CNS malignancy were 3 differential diagnoses in neurologic and neurosurgical consultation. Unfortunately under severe investigation and therapeutic strategies, patient died 2 weeks after admission with functional graft. Brain biopsy showed glioblastoma of brain.

Conclusion: With the very interesting CT finding we conclude that in patients with lower extremity weakness other diagnoses besides drug toxicity must be considered. Also it is possible that occult glioblastoma, which is a rare and uncommon malignancy, was provocated with immunosuppression.

Key Words: **1) Kidney Transplantation(Tx)** **2) Hemodialysis(HD)** **3) Central Nervous System(CNS)** **4) Cytomegalovirus(CMV)**

I) *Assistant Professor, Nephrologist, Vanak sq., Valiasr St., Shaheed Hashemi Nejad Hospital, Iran University of medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

II) *Assistant Professor, General Surgeon, Vanak sq., Valiasr St., Shaheed Hashemi Nejad Hospital, Iran University of medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]