

همراهی هیپرپلازی غدد سباسه، زگیل، سیرنگوما و فیبروم تحریکی در یک بیمار پیوند کلیه تحت درمان طولانی مدت با سیکلوسپورین و آزاتیوپرین

دکتر محمدجواد ناظمی^۱، دکتر سید ناصر عمادی^۲، دکتر سیاوش طوسی^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

قبل و مصرف داروهای سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و پردنیزولون خوراکی دچار زگیل‌های متعدد دست‌ها و پاها، سیرنگوما، پلک تحتانی، هیپرپلازی غدد سباسه، پشانی و فیبروم‌های تحریکی مخاط زبان شده است. **واژه‌های کلیدی:** سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، زگیل، هیپرپلازی غدد سباسه، فیبروم تحریکی، سیرنگوما، پیوند کلیه

فصلنامه بیماری‌های پوست، پاییز ۱۳۸۳؛ ۲۹: ضمیمه ۱، ۱۰-۵

سیکلوسپورین و آزاتیوپرین داروهای سرکوبگر ایمنی هستند که به وفور در بیماران پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرند. از سالیان قبل همراهی زگیل‌های متعدد با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی شناخته شده است. همچنین گزارش‌های متعددی از هیپرپلازی غدد سباسه با مصرف سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیه وجود دارد. بیماری که در این‌جا معرفی می‌شود خانمی ۵۷ ساله است که به دنبال عمل پیوند کلیه در ۶ سال

معرفی بیمار

یافته‌های پاراکلینیکی شامل بررسی‌های اولیه خونی، کلیوی و کبدی در محدوده‌ی طبیعی است. ضمناً شاخص‌های هپاتیت و پروسی و سندرم نقص ایمنی اکتسابی منفی است. بیمار ۹ فرزند دارد که همگی سالم هستند و در هیچ کدام از بستگان درجه اول او ضایعات پوستی مشابه وجود ندارد. بیمار، قبل از انجام عمل پیوند کلیه، هیچ گونه ضایعه پوستی را ذکر نمی‌کند.

در دهان بیمار چهار دندان با روکش طلا از ۱۸ سال قبل وجود دارد و در کل از بهداشت دهان و دندان نسبتاً خوبی برخوردار است. از پنج سال قبل، یعنی یک سال پس از عمل پیوند کلیه، روی سطوح کناری و پشتی انگشتان دست‌ها و پاها، بیمار به تدریج زگیل‌های ساده متعددی ایجاد شد (تصویر شماره ۱). به علاوه از همان زمان روی ناحیه پشانی بیمار چند عدد پاپول ناف‌دار با حاشیه برآمده

بیمار خانم ۵۷ ساله‌ای است که ۶ سال قبل به علت نارسایی کلیوی تحت عمل پیوند کلیه آلوگرافت قرار گرفته است. بیمار قبل از انجام پیوند به مدت یک سال تحت عمل همودیالیز بوده است. بیمار بعد از انجام پیوند کلیه تا زمان تحقیق سیکلوسپورین خوراکی به میزان ۳۰۰ میلی گرم در روز، پردنیزولون خوراکی به میزان ۱۰ میلی گرم در روز، آزاتیوپرین خوراکی به میزان ۵۰ میلی گرم در روز و آملودیپین خوراکی به میزان ۵ میلی گرم در روز مصرف کرده است. طی این مدت، بیمار سابقه مصرف داروی دیگری را نمی‌دهد. به جز مشکل کلیوی، سابقه هیچ گونه بیماری سیستمیک دیگری در شرح حال بیمار وجود ندارد. در حال حاضر معاینات عمومی و

مؤلف مسئول: دکتر سید ناصر عمادی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

به رنگ پوست و به ابعاد ۱-۲ میلی متر ایجاد شد که طی پنج سال اخیر، تعداد آن ها افزایش یافت ولی اندازه ضایعات رشد زیادی نکرد (تصویر شماره ۱). از یکی از این ضایعات نمونه برداری اکسیژونال به عمل آمد که در بررسی میکروسکوپی آن لوبول های بزرگ و رسیده سباسه - که به دور یک مجرای مرکزی پر از debris گرد آمده و فاقد باندهای فیبروتیک بودند - دیده شد که در مجموع با تشخیص هیپرپلازی غدد سباسه مطابقت دارد (تصویر شماره ۲).

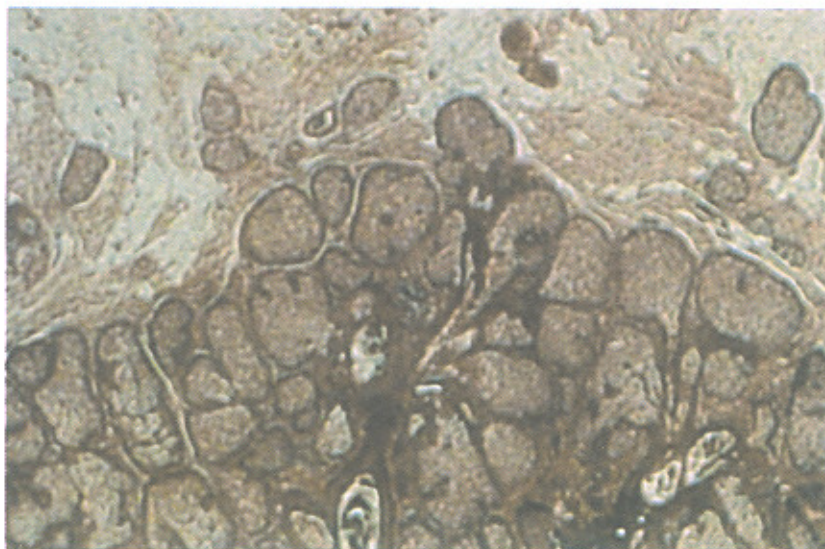
از یک سال بعد از پیوند کلیه در ناحیه فوقانی گونه و پلک تحتانی دو طرف بیمار - به صورت قرینه - پاپول های سطحی گرد و زاویه دار متعددی به رنگ پوست و متمایل

به زرد قهوه ای، با سطحی صاف و به ابعاد کم تر از ۲ میلی متر ایجاد شده که با تشخیص بالینی سیرنگوما مطابقت دارد (تصویر شماره ۱).

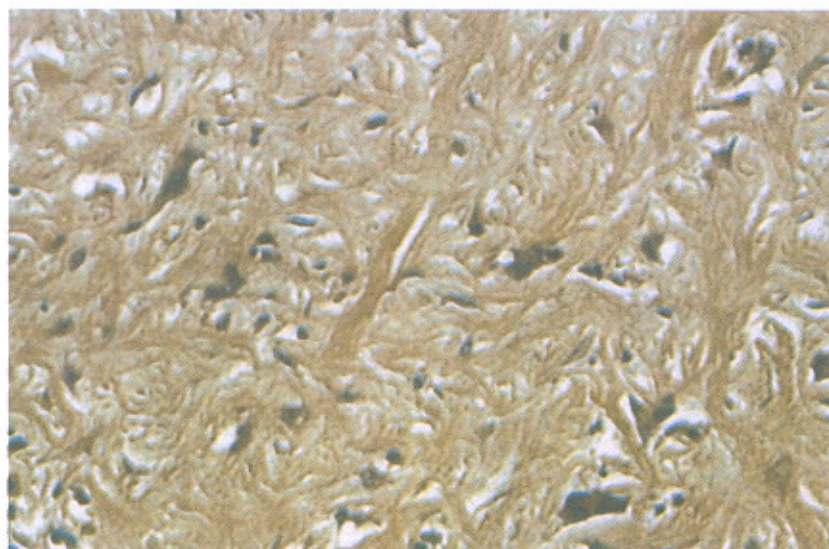
چهار سال پس از انجام پیوند به تدریج در سطح پشتی زبان بیمار، پنج عدد پاپول به ابعاد تقریبی ۵ در ۵ میلی متر با رنگ صورتی که در لمس، قوام سفت داشتند، ایجاد شد (تصویر شماره ۱). از یکی از آن ها نمونه برداری به عمل آمد که در بررسی با میکروسکوپ نوری، اپیتلیوم شاخی مطابق کراتینیزه بر روی باندهای ضخیم کلاژن مشاهده شد که به نفع تشخیص فیروم تحریکی مخاطی است (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۱- همراهی زگیل، سیرنگوم، هیپرپلازی غدد سباسه و فیروم در بیماری با درمان طولانی مدت با سیکلوسپورین، (الف) زگیل، (ب) فیروم مخاط تحریکی، (ج) هیپرپلازی غدد سباسه، (د) سیرنگوما



تصویر شماره ۲ - لبول‌های بزرگ رسیده سباسه به دور مجرای مرکزی
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین ، بزرگنمایی ۴۰ برابر)



تصویر شماره ۳- اپی تلیوم شاخی مطبق کراتینیزه بر روی باندهای ضخیم کلاژن
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ئوزین ، بزرگنمایی ۱۰۰ برابر)

سیکلوسپورین A یک لیگاند ایمونوفیلین است که از طریق ترانسپلوسایون داخل سلولی ماده‌ای به نام فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال، مراحل اولیه فعالیت ژنی سلول‌های T را متوقف می‌کند. سیکلوسپورین A به طور انتخابی فعالیت ناشی از آنتی ژن تولیدکننده اینترلوکین ۲ را که توسط لنفوسیت‌های Th و CD4+ صورت می‌گیرد، مهار می‌کند و منجر به توقف تزیاید این رده سلولی می‌شود (۱). از طرف دیگر سیکلوسپورین A عملکرد عرضه‌ی آنتی ژنی سلول‌های لانگرهانس را نیز مهار می‌کند (۲). این دارو عمدتاً در بیماران پیوند کلیه به کار می‌رود ولی امروزه توسط درماتولوژیست‌ها در درمان پسوریازیس، موارد مقاوم به درمان درماتیت آتوپیک، پمفیگوس، مایکوزیس فونگوئیدس و سندرم سزارى نیز به کار می‌رود (۳). پاره‌ای از عوارض جانبی سیکلوسپورین عبارتند از: هیپرتریکوز، هیپرپلازی لثه، آنژیوادم، پسودوفولیکولیت هیپرپلاستیک ناحیه ریش، آنافیلاکسی، سندرم نشت مویرگی منجر به ضایعات پورپوریک در نواحی تحت فشار و فلکسورها، سردرد، تشنج، علائم گوارشی، دردهای عضلانی-اسکلتی، نفروتوکسیسیته و افزایش فشار خون ناشی از آن، هپاتوتوکسیسیته، هیپرکالمی و ترمور. بعلاوه گزارش‌هایی از کارسینوم سلول سنگفرشی، سارکوم کاپوسی، ارتشاح خوش خیم لنفوسیتی در بیماران مبتلا به پسوریازیس و آلپسی آرائاتا، لنفوم سلول T مهاجم بعد از درمان سندرم سزارى، لنفوم، رابدومیولیز و میوپاتی همراه با مصرف سیکلوسپورین هم وجود دارد (۴). در ضمن گزارش‌های متعددی مبنی بر ایجاد هیپرپلازی غدد سباسه در نواحی در معرض آفتاب افراد پیوند کلیه که سیکلوسپورین دریافت کرده‌اند نیز وجود دارد (۵-۸).

آزاتیوپرین یک مشتق مرکاپتوپورین است که در

بیماران پیوند کلیه برای سرکوب سیستم ایمنی به کار می‌رود. این دارو می‌تواند منجر به سرکوب مغز استخوان، علائم گوارشی، علائم افزایش حساسیت به صورت تب، راش ماکولوپاپولر، کهیر، واسکولیت، اریتم مولتی فرم، اریتم ندوزوم، زردی کلستاتیک، هپاتیت، نکروز کبدی، پنومونی بینایی، نوروپاتی، پانکراتیت و شوک شود (۴). ضایعاتی که همراه با مصرف آزاتیوپرین گزارش شده‌اند عبارتند از: اگرانتم‌های شبیه آکنه، هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر، کراتوآکانتوم، گال نروژی، کارسینوم سلول سنگفرشی، لنفوم غیرهوچکین، پوروکراتوز Mibelli و پوروکراتوز آکتینیک سطحی منتشر. زگیل‌های بزرگ و متعددی در دست‌های افرادی که پیوند کلیه داشته‌اند و تحت درمان طولانی مدت با آزاتیوپرین و پردنیزولون بوده‌اند گزارش شده است (۹). کراتوز آکتینیک، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول بازال لب و پوست و ملانوم بدخیم در بیماران پیوندی تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسو با شیوع بالاتری نسبت به افراد عادی دیده می‌شود. که این بیماران غالباً با آزاتیوپرین و پردنیزولون تحت درمان بوده‌اند (۴). در مطالعه‌ای که یک سال بعد از پیوند کلیه صورت گرفت، ۱۵ درصد از ۱۲۰ بیمار مورد بررسی دچار زگیل‌های پوستی شدند که این رقم بعد از ۵ سال به ۹۰ درصد رسید (۱۰). به طور کلی بروز زگیل در بیماران پیوند کلیه حدود ۵۰ درصد است که بیشتر از HPV-2 و HPV-4 ناشی می‌شود. زگیل‌ها ممکن است گسترده باشند و تغییرات دسپلاستیک و بدخیمی نشان دهند (۴). هر چند Bunni و همکارانش نتوانستند اختلاف معنی‌داری در شیوع تظاهرات پوستی بیماران پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین در مقایسه با بیماران تحت درمان با آزاتیوپرین طی ۴ سال اول پیوند نشان دهند، ولی به نظر می‌رسد که ضایعات زگیلی بعد از ۵ سال از زمان پیوند در رابطه با مصرف آزاتیوپرین افزایش قابل ملاحظه‌ای

فیبروم تحریکی، ضایعه‌ای شبه توموری است که حاوی بافت فیبروز است و به وسیله اپی تلیوم شاخی کراتینیزه پوشیده می‌شود. این ضایعه اغلب بدون پایه است و تشخیص آن با نمونه‌برداری میسر خواهد شد(۴). گزارش خاصی مبنی بر همراهی فیبروم‌های تحریکی مخاطی با مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یافت نشده است.

ضایعات پاپیلوماتوز جلدی و مخاطی ایجاد شده در بیماران مزبور از لحاظ اتیولوژی در دو دسته قرار می‌گیرند: دسته اول ضایعات ویروسی ناشی از ضعف سیستم ایمنی به دنبال مصرف داروهای ایمونوساپرسیو که در واقع همان زگیل‌های متعدد هستند. دسته دوم ضایعات واکنشی ناشی از تأثیر داروهای ایمونوساپرسیو روی ضمایم جلدی - مخاطی که منجر به تغییرات هیپرپلاستیک - مانند هیپرپلازی غدد سباسه و هیپرتریکوز - می‌شوند. بیمار مورد تحقیق قبل از عمل پیوند کلیه هیچ گونه ضایعه پوستی نداشته و ضایعات جدید پوستی و مخاطی شامل زگیل‌های متعدد دست‌ها و پاها، سیرنگومای گونه و پلک تحتانی، هیپرپلازی غدد سباسه و فیبروم تحریکی مخاطی به دنبال

مصرف داروهای فوق‌الذکر ایجاد شده است. در بیماران پیوندی تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو، زگیل‌های متعدد و بزرگ مکرراً شرح داده شده است. همچنین گزارش‌های متعددی از هیپرپلازی غدد سباسه همراه با مصرف سیکلوسپورین وجود دارد ولی بروز فیبروم‌های متعدد مخاطی در بیمار مورد نظر ما از موارد نادر است. این پدیده با توجه به بروز همزمان فیبروم‌های مخاطی با سایر ضایعات و مصرف داروهای ایمونوساپرسیو می‌تواند قابل توجه باشد، به ویژه آن که پاپیلوماتوز مخاطی ناشی از سیکلوسپورین بصورت هیپرپلازی لثه کراراً گزارش شده است. بنابراین می‌توان با مطالعه‌ای آینده نگر بروز فیبروم مخاطی و سایر ضایعات پاپیلوماتوز مخاطی را در کسانی که تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو هستند مورد توجه قرار داد. در بیمار مورد گزارش، چهار نوع ضایعه پوستی - مخاطی (شامل سیرنگوما، زگیل، هیپرپلازی غدد سباسه و فیبروم تحریکی) مشاهده می‌شود که بعد از پیوند کلیه و در ضمن مصرف سیکلوسپورین و آزاتیوپرین به وجود آمده است، که البته می‌تواند یافته‌ای کاملاً تصادفی باشد.

منابع

- 1-Gallagher RB, Cambier JC. Signal transmission pathways and lymphocyte functions. *Immunol Today* 1990; 11: 187-89.
- 2-Anonymous. Unmasking immunosuppression. *Lancet* 1991; 338: 789.
- 3-Ellis CN. Cyclosporin in dermatology. *Proceedings of symposium. J Am Acad Dermatol* 1991; 23: 1231-34.
- 4-Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998: 3326-27.
- 5-Bunny MH, Benton EC, Barr BB. The prevalence of skin disorders in renal allograft recipients receiving cyclosporin A, compared with those receiving azathioprine. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 379-82.

- 6-Berker DAR, Taylor AE, Quinn AG. Sebaceous hyperplastic and dysplastic processes. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 695-99.
- 7-Pakula A, Garden J. Sebaceous hyperplasia and basal cell carcinoma in a renal transplant patient receiving cyclosporin. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 139-40.
- 8-Walther T, Hohenleuter U, Landthaler M. Sebaceous gland hyperplasia as a side effect of cyclosporin A, treatment with the Co2 laser. Deutsch Med Wochenschr 1998; 19: 25-26.
- 9-Spencer ES, Anderson HK. Viral infections in renal allograft recipients treated with longterm immunosuppression. R Med J 1979; 2: 829-30.
- 10-Rudlinger R, Smith LW, Bunney MH, et al. Human papilloma virus infection in a group of renal transplant recipients. Br J Dermatol 1986; 115: 681-92.