

پلاگر و واکنش‌های پلاگروئید ناشی از دارو:

گزارش یک بیمار و بررسی متون

دکتر مهین ولیخانی^۱، دکتر هایده غنی‌زاده^۲، دکتر معصومه بروزگری^۳، دکتر زهرا حلاجی^۴،

دکتر سیاوش طوسی^۵

۱- استاد، ۲- استادیار، ۳- دانشیار، ۴- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیمار خانمی ۴۰ ساله است که به علت شروع ناگهانی ضایعه‌های پوستی از ۴۰ روز قبل به درمانگاه پوست بیمارستان رازی مراجعه کرده است. بروز ضایعه‌ها و ایجاد اریتم، به نواحی در معرض نور محدود بوده است. در معاینه، پلاک‌های نسبتاً محدود به رنگ قهوه‌ای مایل به قرمز در پشت دست‌ها، پاهای، صورت، یکی از آرنج‌ها و کشاله ران مشهود بود. بیمار به مدت ۱۳ سال از داروی ضد تشنج کاربامازپین - به مقدار ۲۰۰ میلی گرم در روز - استفاده می‌کرده است. سایر معاینه‌های بالینی و بررسی‌های آزمایشگاهی طبیعی بود. با توجه به مورفولوژی ضایعه‌ها، برای بیمار تشخیص بالینی پلاگر داده شد و با قطع کاربامازپین و شروع نیکوتینامید - به مقدار روزانه ۵۰۰ میلی گرم - بثورات فروکش کرد و در عرض ۳ هفته بیمار بهبود یافت. پلاگر یک بیماری ناشی از نقص نیاسین است که می‌تواند به دلیل برخی داروها نیز رخ دهد.

واژه‌های کلیدی: پلاگر، کاربامازپین، واکنش پلاگروئید

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۶ دوره ۱ (۵) ضمیمه ۱: ۱۸-۲۳

وصول مقاله: ۱۴/۲/۴ پذیرش: ۱۴/۳/۵

داشته‌اند (تصویر شماره ۱). ضایعه‌های دست‌ها با ایجاد شکاف و نمایی اگزما می‌توأم بود. ضایعه‌ها عمدتاً در نواحی در معرض نور و ضربه فیزیکی (سایش توسط کفش) متتمرکز بودند. ضایعات در اندام‌ها نمای قرینه داشتند. توزیع ضایعه‌ها در صورت به طور عمده در مرکز بوده و در آرنج و کشاله ران به شکل منفرد بود (تصاویر شماره ۱ و ۲ و ۳).

در معاینه سیستمیک بیمار، به جز علایم عمومی نظیر سردرد، بی‌اشتهاایی، کاهش وزن مختصر، علایم گوارشی و سرگیجه خفیف مسأله‌ای دیده نشد. در سابقه قبلي، بیمار وضعیت مشابهی را در بستگان و اطرافيانش ذکر نمی‌کرد.

معروف بیمار

بیمار خانمی ۴۰ ساله و اهل گرجستان است که در بهمن ماه سال ۱۳۷۷ به علت ضایعه‌های پوستی متعدد به درمانگاه پوست بیمارستان رازی مراجعه کرده است. ضایعه‌های بیمار بنا بر گفته‌های وی به صورت ناگهانی از ۴۰ روز قبل از مراجعه، با تغییر رنگ پوست به سرخی، همراه با سوزش و خارش در پشت دست‌ها و مچ شروع شد و به تدریج در روزهای بعد ضایعه‌های مشابهی در صورت، آرنج و کشاله ران بروز کرده است. در معاینه پوست بیمار، ضایعه‌های صورت به شکل پلاک‌های قهوه‌ای، قرمز یا بنفش با حاشیه مشخص و در برخی نواحی همراه با پوسته بود ولی ضایعه‌های پشت پاهای و قوزک، نمای کراتوتیک و تیره‌تری

مؤلف مسؤول: دکتر مهین ولیخانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: valikhanimahin@yahoo.com

Dinucleotide Phosphate (NADP) واکنش‌های بیوشیمیایی اکسیداسیون و احیاء نقش مهمی ایفا می‌کنند(۲).

به طور طبیعی منبع عمدۀ نیاسین غذاهایی چون جگر، گوشت، غلات و ماهی است. بنابر این علی که به هر دلیل بتواند سبب کاهش یا نقص در نیاسین یا تریپتوفان یا اختلال در متابولیسم آن شوند، قادرند به بروز علایم پلاگر در شخص منجر شوند. به طور کلاسیک پلاگر با 3D مشخص می‌شود که عبارتند از : Diarrhea (اسهال)، Dermatitis (درماتیت) و Dementia (دمانس). گاهی ممکن است D چهارمی نیز به نام Death (مرگ)! عارض شود(۳).

یکی از علل ایجاد پلاگر اشکال در متابولیسم یا انتقال نیاسین به طور مادرزادی مانند بیماری هارت ناپ (Hartnup disease) یا انحراف و تغییر در پیش‌نیاز نیاسین (تریپتوفان)، نظیر آنچه در سندروم کارسینوئید اتفاق می‌افتد، است ضمناً برخی از رژیم‌های محدود به مواد غذایی خاص می‌توانند سبب بروز پلاگر شوند مثل ذرت (پخته یا دم کرده) که با اجرای برخی پروسه‌ها (time-treating) می‌توان از بروز پلاگر جلوگیری کرد(۴).

کمبود آهن نیز می‌تواند موجب نقصان در مثمر ثمر بودن تریپتوفان به عنوان پیش‌ساز نیاسین شود (برای ستر (NAD) لذا، گمان می‌رود پلاگر در جوامعی که آنمی آندمیک و سوء تغذیه از نظر انرژی و پروتین دارند نه تنها می‌توانند به دلیل عدم دریافت نیاسین کافی باشد بلکه می‌توانند از دریافت ناکافی آهن bioavailable iron ناشی شود.

از دیگر مکانیسم‌های دخیل در ایجاد پلاگر، می‌تواند مهار روابطی در الحقاق و به هم پیوستگی نیاسین به NAD باشد(۵) مشابه آنچه که در درمان با ایزونیازید اتفاق می‌افتد. به علاوه این وضعیت همراه با مصرف داروهای

بیمار از ۱۳ سال قبل به علت ابتلا به صرع تحت درمان با کاربامازپین، ۲۰۰ میلی گرم در روز، قرار داشت. علایم حیاتی بیمار در طول مدت بستری طبیعی بود و بررسی‌های پاراکلینیکی شامل آزمایش‌های هماتولوژیک، عملکرد کبد، کلیه و تیروئید، آزمایش میکروسکوپی ادرار، اندازه گیری سطح گلوکاگن پلاسماء، سطح روی سرم، بررسی کمپلمان‌ها، تست‌های ایمونولوژیک و سونوگرافی و سی‌تی اسکن شکم طبیعی بودند.

در دو نوبت، بیوپسی‌های متعددی از نواحی کشاله ران، پشت پا و دست بیمار به عمل آمد که گزارش‌های پاتولوژی غیراخلاصی بود و به درماتوز خاصی اشاره نمی‌کرد. ایمونوفلورسانس مستقیم از ضایعه‌های بیمار منفی گزارش شد. با توجه به مورفو‌لولوژی ضایعه‌ها و توزیع آن‌ها، تشخیص بیماری پلاگر برای بیمار مطرح شد. ضمناً بیمار از نظر احتمال وجود ضایعه‌های چشمی، مورد مشاوره قرار گرفت که واسکولاریزاسیون اپیتلیال در قرنیه گزارش شد. با مشورت متخصص نورولوژی، کاربامازپین بیمار به تدریج کاهش داده شد که به دنبال قطع آن و شروع قرص خوراکی نیکوتین‌نامید، روزانه ۵۰۰ میلی گرم، ضایعه‌های پوستی در عرض ۲ تا ۳ هفته رو به بهبود نهاد.

بحث

بیماری پلاگر (pellagra) که عنوان آن متشکل از دو کلمه pella (پوست) و agra (زخم یا sore) است(۱) برای اولین بار توسط آقای Casal در سال ۱۷۳۰ در اسپانیا توصیف شد که اکثر بیماران توصیف شده در زمرة افراد الکلی، مبتلایان به سوء جذب یا عقب ماندگی ذهنی بودند. این بیماری به دلیل کمبود ویتامین نیاسین یا تریپتوفان که یک ماده پیش‌ساز نیاسین است ایجاد می‌شود. نیاسین جزء Nicotinamide Adenine و Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD)

بافت‌شناسی ضایعه‌های پلاگر، غیراختصاصی است(۸). علایم گوارشی در پلاگر شامل درد شکم، اسهال و آکلریدری است که در ۵۰ درصد از موارد دیده می‌شود(۳). از نظر علایم دستگاه اعصاب مرکزی نیز ممکن است بیمارتهای دارای درجه‌هایی از افسردگی و بی‌تفاوتی باشد یا علایم شدیدتری مانند بی‌قراری، ناآگاهی به زمان و مکان، نوریت محیطی و میلیت را نشان دهد. در موارد شدید احتمال مرگ در اثر پلاگر نیز وجود دارد(۱). علت مرگ، اختلال در متابولیسم تریپتوфан است که در زنان دو برابر مردان روی می‌دهد. دلیل این امر را اثر مهاری هورمون‌های جنسی زنانه در سنتز نیاسین از تریپتوfan می‌دانند. به نظر می‌رسد علت این که خانم‌های حامله بیشتر در معرض ابتلاء به پلاگر هستند همین فرضیه است. آنچه که اهمیت اساسی دارد به خاطر سپردن این نکته است که در پلاگر، تمامی علایم پوستی، گوارشی و عصبی می‌توانند شدت‌های متفاوتی داشته باشند. در ضمن، در بیمار مبتلا به پلاگر باستی همواره تغییرات چشمی بیماری شامل lead like corneal vascularization و sclera را در نظر داشت(۷). ضایعه‌های پوستی پلاگر در تشخیص افتراقی بیماری‌های متعددی قرار می‌گیرد که در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

آنچه که امروزه باستی به عنوان علل ایجاد‌کننده پلاگر مورد توجه قرار گیرد، نقش داروهاست که روز به روز تنوع و تعدد بیشتری پیدا می‌کنند. همان گونه که در آغاز اشاره شد از داروهای ضدتشنج می‌توان به کاربامازپین اشاره کرد که موجب بروز پلاگر یا واکنش پلاگر وئید می‌شود. واکنش پلاگر وئید در واقع یک واکنش توکسیک غیرآلرژیک وابسته به دز است و در گزارش‌هایی که وجود دارند آمده است، این دارو در مواقعی که میزان آن به مقادیر بالاتری مثل ۹۰۰ میلی گرم در روز افزایش یابد، سبب بروز ناگهانی ضایعه‌ها شده و بر عکس کاهش دز به

دیگری نیز دیده می‌شود که در جدول شماره ۲ ذکر شده‌اند(۵-۶).

تغییرات پوستی همواره جزو زودرس ترین علایم و کارکتریستیک و پاتوگنومونیک پلاگر می‌باشند و اصولاً در غیاب درماتوز، تشخیص بیماری مشکل می‌شود(۷). به طور کلی درماتیت در پلاگر به صورت ضایعه‌های اریتماتو به همراه خارش و سوزش، عمدتاً در نواحی در معرض نور آفتاب یا در نواحی ضربه فیزیکی از جمله سایش بروز می‌کند. ضایعه‌های پوستی اغلب قرینه‌اند و گاهی با پوسته و گاهی هیپرکراتوز همراهند. در پاره‌ای اوقات روی ضایعه‌ها شکاف‌هایی ایجاد می‌شود و نمای اگزما مایی به چشم می‌خورد. دست‌های پلاگری بسیار کارکتریستیک است به این صورت که نواحی مبتلا در دست یا مچ و ساعد با یک خط مشخص از پوست سالم مجرزاً می‌شود و منظره‌ی دستکشی (gauntlet) پیدا می‌کند یا در پاها نمای چکمه به خود می‌گیرد(۸). در پلاگر کلامسیک در قسمت تحتانی گردن درماتیت به شکل یک باند پهن بروز می‌کند که به نام شرح دهنده پلاگر Casal's necklace نامیده می‌شود(۲). ممکن است درماتیت در صورت نیز به شکل قرینه در طرفین بینی، پیشانی، گونه و چانه بروز کند. ضمناً در پلاگر نمای بال پروانه‌ای نیز شایع است. در پیشانی، همواره یک حاشیه باریک مابین ضایعه و خط موی بیمار وجود دارد. گاهی در سایر نواحی بدن مانند شانه، بازو، آرنج و زانو نیز ضایعه‌ها دیده می‌شود. همچنین در زمینه‌ی اسکارهای قبلی قدیمی نیز ضایعه‌های غیرقرینه بروز می‌کند. حتی ممکن است گاهی در ناحیه ولو و واژن و اسکروتوم و پرینه ضایعه‌هایی مشابه آنچه که در کمبود ریوفلاوین شایع است به وجود آید (oro-oculo-genital syndrome)(۲-۱). به طور کلی بثورات پوستی این بیماری در تابستان گرایش به بدتر شدن و در زمستان تمایل به فروکش کردن دارند. نمای

جدول شماره ۱ - علل مولد پلاگر

سوء تغذیه (مخصوصاً کمبود نیاسین و تریپتوfan رژیم غذایی)
سندروم کارسینوئید
الکلیسم
بیماری‌های التهابی گوارشی مانند بیماری کرون
بیماری‌های متابولیک مادرزادی مانند هارت ناپ
مواد خاص در رژیم غذایی مثل ذرت پخته
کمبود آهن
داروها

جدول شماره ۲ - داروهای مولد پلاگر

ایزوونیازید
آزاتیوبرین
۵ فلورواوراسیل
سولفایپریدین
کلرامفنیکل
داروهای ضدتشنج
هیدانتوئین
سدیم و الپروات
اتوسوکسیماید
کاربامازپین

جدول شماره ۳ - تشخیص‌های افتراقی پلاگر

بثورات دارویی
برخی انواع پورفیری
فوتو درماتیت ها
آفتاب سوختگی
لوپوس اریتماتو
آکنیک ریکولوئید
ساپر کمبودهای تغذیه‌ای
ریوفلاوین
روی
ویتامین‌های گروه B
بیماری هارت ناپ

۴۵۰ میلی گرم در روز موجب فروکش کردن علایم گردید(۹).

بیمار معرفی شده نمونه‌ای از واکنش‌های پلاگروئید با پلاگر با تظاهرات عمدۀ پوستی و نه الزاماً ترباد کلاسیک ذکر شده است. در این بیمار علاوه بر داروی کاربامازپین که به عنوان علت اصلی عارضه به حساب می‌آید باید نقش عوامل همراه دیگر را نیز در نظر داشت. در اغلب گزارش‌های قبلی، پلاگر در مقادیر افزایش یافته دارد (بالاتر از دوز معمول ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در روز) ایجاد شده، در صورتی که میزان داروی دریافتی در این بیمار از دز معمول نیز کم تر بوده است.

احتمال دارد مصرف طولانی مدت دارو و همزمانی آن با تغذیه ناکافی بیمار، بر اساس اظهارات اطرافیانش، در ایجاد پلاگر نقش داشته باشد. ممکن است استفاده نکردن از رژیم غذایی مناسب یا وجود علایم خفیف گوارشی قبلی در ایجاد واکنش‌های پلاگروئیدی ناشی از دارو به عنوان عوامل برانگیزاننده عمل کنند. قابل ذکر است که تشخیص پلاگر اساساً بالینی و بر پایه مورفولوژی ضایعه‌های پوستی است. تشخیص قطعی به وسیله فلورومتری و به منظور ردیابی متابولیت‌های نیاسین در ادرار صورت می‌گیرد(۸). باید آگاه بود که بررسی‌های آزمایشگاهی در مورد ویتامین‌های خون و ادرار می‌توانند گمراه کننده باشند چرا که ارقام به دست آمده با غلظت‌های بافتی ویتامین‌ها تناسب ضعیفی دارند و در نهایت بهبود سریع بالینی به دنبال جایگزین کردن ویتامین‌ها می‌تواند تشخیص را تأیید کند(۱۰).



تصویر شماره ۱ - نمای کراتوتیک و تیره در محل سایش به وسیله کفش در پشت پا و قوزک بیمار مبتلا به واکنش پلاگروئید



تصویر شماره ۲ - ضایعه‌ها با نمای اگزماپی در نواحی در معرض نور در مرکز صورت در بیمار مبتلا به واکنش پلاگروئید



تصویر شماره ۳ - ضایعه کشاله ران به شکل پلاک قهوه‌ای، قرمز یا بنفش با حاشیه مشخص و در برخی نواحی همراه با پوسته در بیمار مبتلا به واکنش پلاگروئید

References

- 1-Fine RM, Rudman ID. Pellagra. In: Demis DJ (ed). Clinical dermatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996: 12-53.
- 2-Oakley A, Wallace J. Pellagra. In: Freedberg IN, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill; 2003: 1732-33.
- 3-Katsambas JD. Pellagra. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1998: 2659-60.
- 4-Malfait P, Moren A, Dillon JC, et al. An out break of pellagra related to change in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. Int J Epidemiol 1993; 22: 504-11.
- 5-Stadler R, Orfanos CE, Immel C. Drug-induced pellagra. Hautarzt 1982; 33: 279-80.
- 6-Wood B, Rademaker M, Oakley A, et al. Pellagra in a woman using alternative remedies. Australas J Dermatol 1998; 39: 42-4.
- 7-Dumitrescu C, Lichiardopel R. Particular features of clinical pellagra. Rom J Intern Med 1994; 32: 165-67.
- 8-Isaac S. The gauntlet of pellagra. Int J Dermatol 1998; 37: 599.
- 9-Heyer G, SomonM, Schell H. Dose dependent pellagroid skin reaction caused by carbamazepine. Hautarzt 1998; 46: 123-25.
- 10-Fushs J. Vitamins and skin. Ther-Umsch 1994; 51: 489-95.