

استفاده از پسورالن خوراکی و نوردرمانی (PUVA) در مبتلایان به Graft Versus Host Disease مزمن پوستی: گزارش ۵ مورد

دکتر سیده زهرا قدسی^۱، دکتر بابک بهار^۲، دکتر کامران بلیغی^۳، دکتر محمدرضا رنجکش^۳
۱- استادیار، گروه پوست، ۲- استادیار، گروه داخلی، ۳- متخصص پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

در ۱ مورد نوع اسکرودرموئید بهبودی نسبی داشتیم و در ۱ مورد نوع توأم برای ضایعات لیکنوئید بهبودی کامل و برای ضایعات اسکرودرموئید بهبودی نسبی داشتیم. عارضه مهمی به جز افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی وجود نداشت.

به نظر می‌آید PUVA می‌تواند روش درمانی خوبی برای بیماران مبتلا به GVHD مزمن باشد و انواع لیکنوئید نسبت به اسکرودرموئید پاسخ بهتری به درمان دارند.

واژه‌های کلیدی: بیماری پیوند علیه میزبان، فتو کموتراپی با پسورالن خوراکی

فصلنامه بیماری‌های پوست، بهار، ۱۳۸۴؛ ۳۱: ۲۳۶-۲۳۲

Graft Versus Host Disease (GVHD) شایع‌ترین عارضه دیررس پیوند آلوژنیک مغز استخوان و شایع‌ترین علت عوارض و مرگ و میر در این بیماران است. برای درمان این عارضه از داروهای مهارکننده ایمنی با دوز بالا و مدت زمان طولانی استفاده می‌شود که عوارض زیادی را به دنبال دارد.

در این مقاله ۵ بیمار که GVHD مزمن پوستی ثابت شده بالینی و پاتولوژی داشتند (۳ نفر لیکنوئید، ۱ نفر اسکرودرموئید و ۱ نفر نوع توأم [mixed]) و مقاوم به درمان‌های معمول بودند طبق برنامه استاندارد (سه جلسه در هفته) تحت درمان PUVA قرار گرفتند. در ۳ بیمار با درگیری نوع لیکنوئید بهبودی کامل،

مقدمه

بیماری Graft Versus Host Disease (GVHD) به طیفی از نارسایی اعضا اطلاق می‌شود که به دنبال پیوند آلوژنیک مغز استخوان در اثر تهاجم لکوسیت‌های immunocompetent متعلق به بافت پیوندی به بافت‌های خاص در میزبان دچار کمبود ایمنی بیماری یک مشکل عمده بالینی بوده و با عوارض و مرگ

مؤلف مسوول: دکتر سیده زهرا قدسی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ghodsisz@sina.tums.ac.ir

(immunocompromised) ایجاد می‌شوند (۱،۲). این و

میر بالایی همراه است (۳).

واکنش GVHD پوستی به دو صورت حاد یا مزمن تقسیم می‌شود:

شکل حاد GVHD در ۸۰٪-۵۰٪ موارد پیوند بعد از ۲۰-۱۰ روز رخ می‌دهد (۴).

شکل مزمن GVHD ماه‌ها تا سال‌ها بعد از پیوند (بیش از ۱۰۰ روز) در ۲۵٪ موارد رخ می‌دهد (۳) و بر اساس شواهد بالینی و هیستولوژیکی به دو نوع لیکنوئید و اسکرودرموئید تقسیم می‌شود.

درمان دارویی این بیماری کورتیکواستروئید سیستمیک، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید و تالیدومید است. این داروهای مهارکننده ایمنی که با دوز بالا و برای مدت زمان طولانی به کار می‌روند عوارض زیادی دارند و بخش اعظم ناتوانی و مرگ به خاطر همین عوارض است. ضمناً بیماری GVHD مزمن ممکن است به این درمان‌ها پاسخ ندهد و مقاوم باشد، یا بعد از قطع درمان عود کند (۵،۶). بنابراین پیدا کردن روش درمانی که بتواند مؤثر و عوارض کمتری داشته باشد بسیار ارزشمند خواهد بود.

در سال‌های اخیر توجه زیادی به اثرات درمانی اشعه ماورای بنفش در درمان بسیاری از بیماری‌های پوستی که ناشی از اختلال سلول‌های T هستند معطوف گشته (۷۸) و در مطالعات محدودی نوردرمانی همراه پسورالن خوراکی (PUVA) در درمان بیماری‌های GVHD مزمن لیکنوئید و اسکلرودرموئید به کار رفته است (۷).

ما در این مقاله تجربیات خود در ارتباط با اثرات درمانی PUVA بر روی ضایعات پوستی ۵ بیمار مبتلا به GVHD مزمن را ارائه کرده‌ایم.

معرفی بیماران

این بیماران در پی پیوند مغز استخوان و به رغم دریافت داروهای ایمونوساپرسیو سیستمیک، درگیری پوستی مخاطی GVHD مزمن لیکنوئیدی یا اسکلرودرموئیدی یا هر دو را داشتند که با بررسی آسیب شناسی مشخص شده بود. بعد از معاینه کامل چشمی و انجام فرمول شمارش و آزمایشات کبدی، درمان با PUVA یک روز درمیان، حداقل ۱۲ هفته و تا زمان بهبودی کامل یا ثبات وضعیت بالینی ادامه یافت. میزان پسورالن در بزرگسالان ۱۰ میلی‌گرم و کودکان ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تعیین شد. بیماران یک ساعت بعد از خوردن پسورالن

با مقدار ۰/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع بدن تحت نوردرمانی قرار گرفته؛ مقدار آن یک جلسه در میان بر حسب وضعیت بالینی بیمار و عدم ظهور عوارض نوردرمانی به میزان ۰/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع بدن افزایش داده شد. تمام اصول ایمنی حین درمان و تا ۲۴ ساعت بعد از آن رعایت شد. پوست هر دو هفته یک بار توسط متخصص پوست قرار گرفت و آنزیم‌های کبدی و فرمول شمارش ماهانه بررسی شد. در پایان درمان نیز بیوپسی به عمل آمد.

پاسخ درمانی به سه دسته کامل - پاک شدن تمام ضایعات -، نسبی - پاک شدن بیش از ۵۰ درصد ضایعات - و بدون پاسخ - پاک شدن کمتر از ۵۰ درصد ضایعات - تعریف شد. این تعریف برای ضایعات اسکلرودرموئیدی به صورت نرم‌تر شدن ضایعات و برای انواع لیکنوئیدی به صورت از بین رفتن تغییرات التهابی و ایجاد ضایعات هیپرپیگمانته به کار می‌رود. پاسخ آسیب شناسی در انواع لیکنوئیدی به صورت از بین رفتن خصوصیات آن و ظهور ملانوفاز در درم پایپلر و در انواع اسکلرودرموئیدی به صورت کاهش دانسیته کلاژن در درم تعریف شد.

داروهای سیستمیک (پردنیزولون و سیکلوسپورین) تجویز شده توسط متخصصان خون در طی درمان برای تمام بیماران ادامه یافت.

بیمار اول: مرد ۱۹ ساله با وزن ۶۰ کیلوگرم بود که به علت لوسمی حاد میلوستیک (AML) تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته بود. زمان شروع درگیری پوستی او ۸ ماه بعد از پیوند و با نمای درگیری مخاط همراه ضایعات لیکنوئیدی بود. کبد بیمار نیز درگیری داشت. در بیوپسی lichenoid GVHD تشخیص داده شد. این بیمار تا شروع بهبودی ۲۲ جلسه تحت نور درمانی قرار گرفت. مقدار تجمعی اشعه در زمان بهبودی ۳۹/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع بود. تعداد کل جلسات نوردرمانی ۶۱ جلسه و مقدار کلی اشعه در انتهای درمان ۲۷۴ ژول بر سانتی‌متر مربع بود.

در پایان درمان، ضایعات لیکنوئیدی و مخاطی، بهبودی کامل یافتند که در آسیب شناسی نیز تایید شد. آنزیم‌های کبدی افزایش خفیف نشان داند ولی فرمول شمارش، بدون تغییر باقی ماند. بیمار در طی درمان ضایعات دیگماتنه متعدد پیدا کرد.

بیمار دوم: مرد ۲۱ ساله با وزن ۵۶ کیلوگرم که به علت آنمی آپلاستیک، پیوند مغز استخوان شده بود. ضایعات پوستی این بیمار ۸ ماه بعد از پیوند و با نمای توأم lichenoid و sclerodermoid همراه درگیری مخاط شروع شده بود و در بیوپسی lichenoid GVHD تشخیص داده شد. بیمار مزبور با درگیری هم زمان کبدی تا زمان شروع بهبودی ۱۳ جلسه تحت نوردرمانی قرار داشت. در این بیمار مقدار تجمعی اشعه ۲۵ ژول بر سانتی‌متر مربع و تعداد کل جلسات نوردرمانی ۷۲ جلسه با مقدار کلی اشعه در انتهای درمان ۳۰۶/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع محاسبه شد. در انتهای درمان، ضایعات مخاطی و لیکنوئیدی، بهبودی کامل نشان دادند که در آسیب شناسی تایید شد. ضایعات اسکرودرموئیدی، به درمان، پاسخ نسبی نشان دادند. طی درمان، فرمول شمارش بدون تغییر باقی ماند و بیمار پارونیشیای مزمن انگشتان دست به همراه ضایعات گرانولوم پیوریتیک متعدد پیدا کرد که با کرایوتراپی درمان شد. همچنین در بیمار ضایعات دیگماتنه متعدد به دنبال PUVA به وجود آمد.

بیمار سوم: زن ۲۹ ساله با وزن ۴۷ کیلوگرم، شش ماه بعد از پیوند مغز استخوان به علت لوسمی میلوستیک مزمن دچار درگیری مخاط همراه ضایعات لیکنوئیدی شده بود. تشخیص آسیب شناسی ضایعات این بیمار lichenoid GVHD اعلام شد. تعداد جلسات نوردرمانی تا شروع بهبودی ضایعات ۲۵ جلسه و دوز تجمعی اشعه در زمان شروع بهبودی ۴۴/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع بود. تعداد کل جلسات نوردرمانی ۴۱ جلسه و دوز کلی اشعه در پایان

درمان ۱۲۰ ژول بر سانتی‌متر مربع محاسبه شد. ضایعات لیکنوئیدی و مخاطی این بیمار بهبودی کامل پیدا کرد که در بیوپسی پوست نیز تایید شد. آنزیم‌های کبدی در این بیمار افزایش شدید - بیشتر از سه برابر طبیعی - نشان داد که به این علت درمان به طور موقت قطع شد. فرمول شمارش بدون تغییر باقی ماند.

بیمار چهارم: زن ۳۰ ساله با وزن ۴۶ کیلوگرم که ۶ ماه بعد از پیوند استخوان به علت لوسمی میلوستیک مزمن دچار درگیری مخاط و لیکنوئیدی شده بود. این ضایعات در بررسی آسیب شناسی lichenoid GVHD تشخیص داده شدند. تعداد جلسات نوردرمانی تا شروع بهبودی ۲۱ جلسه با مقدار تجمعی اشعه در این زمان ۶۳/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع بود. تعداد کل جلسات نوردرمانی ۴۵ جلسه و مقدار کلی اشعه در پایان درمان ۲۰۶/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع محاسبه شد. این بیمار بهبودی کامل در ضایعات لیکنوئیدی و مخاطی پیدا کرد که در بیوپسی نیز تایید شد. فرمول شمارش این بیمار طی درمان بدون تغییر باقی ماند.

بیمار پنجم: زن ۲۰ ساله با وزن ۵۰ کیلو بود که به علت لوسمی حاد میلوستیک، پیوند مغز استخوان شده بود. این بیمار ۲۰ ماه بعد از پیوند، دچار درگیری اسکرودرموئیدی شد که در آسیب شناسی sclerodermoid GVHD تشخیص داده شد. تعداد جلسات نوردرمانی تا شروع بهبودی ۱۶ جلسه با مقدار تجمعی اشعه در زمان شروع بهبودی ۷۲ ژول بر سانتی‌متر مربع بود. تعداد کل جلسات درمان با PUVA ۴۱ جلسه و مقدار کلی اشعه در پایان درمان ۲۹۸ ژول بر سانتی‌متر مربع حساب شد. در معاینه بالینی و بررسی آسیب شناسی بهبودی نسبی در ضایعات تشخیص داده شد. فرمول شمارش این بیمار طی درمان بدون تغییر باقی ماند.

روش در این مطالعه برای نوع لیکنوئید بسیار بهتر از اسکروودرموئید بوده است (۷).

مطالعه Jampel روی ۶ بیمار نیز همین نتیجه را داشته است (۹). ولی در مطالعه Aubin روی ۱۱ بیمار و Kapoor بر روی ۱۵ بیمار این درمان هم روی نوع لیکنوئید و هم روی نوع اسکروودرموئید مؤثر بوده است (۸، ۱۰).

در این مطالعه در ضایعات لیکنوئیدی در همه‌ی بیماران بهبودی کامل و در ضایعات اسکروودرموئید نیز بهبودی نسبی دیده شد.

در مورد ضایعات تنوآم، بهبودی کامل ضایعات لیکنوئید و بهبودی نسبی ضایعات اسکروودرموئید وجود داشت. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که میزان بهبودی در ضایعات لیکنوئید بیشتر از اسکروودرموئید است.

در مورد ضایعات اسکروودرموئید نیز گرچه اثر PUVA کمتر است ولی با توجه به این که این درمان باعث عدم پیشرفت بیماری و کاهش نسبی سفتی پوست می‌شود، برای بیماران راضی کننده است.

در مطالعه حاضر به غیر از افزایش ملایم آنزیم‌های کبدی هیچ عارضه دیگری مشاهده نشد و با توجه به این که درگیری کبد به دلیل GVHD و داروهای سیستمیک مصرفی توسط این بیماران نیز حاصل می‌شود و افزایش مختصر آنزیم‌های کبدی را نیز نمی‌توان قطعاً به درمان PUVA نسبت داد، باید گفت در مجموع PUVA یک روش درمانی بی‌خطر است که تا حد زیادی می‌تواند ناتوانی و درنهایت مرگ بیماران را کاهش دهد.

مکانیسم اثر PUVA در ضایعات پوستی GVHD دقیقاً معلوم نیست. ولی معلوم شده است که PUVA روی سلول‌های لانگرهانس که در GVHD مزمن مهم هستند اثر داشته و باعث فعال شدن آن‌ها می‌شود. PUVA روی سلول‌های T لنفوسیت نیز اثر دارد و پاسخ آن‌ها را نسبت به تحریک میتوزنی، غیرفعال می‌کند از طرف دیگر PUVA با اثر روی سلول‌های منونوکلتر محیطی تولید IL-1، IL-2 و IL-6 و IL-8 را کاهش می‌دهد (۷).

روی سلول‌های کراتینوسیت‌ها نیز اثر داشته و تولید ICAM-1 و HLA-II را کاهش داده و تولید IL-10 را افزایش می‌دهد و تولید IL-1 را به وسیله کراتینوسیت‌ها مهار می‌کند (۷).

درمان با PUVA تولید TNF α در سلول‌های تک هسته‌ای را کاهش داده و تولید آن در کراتینوسیت‌ها را افزایش می‌دهد.

پس به طور کلی PUVA در GVHD مزمن با اثر مستقیم روی لنفوسیت‌های افکتور و مهار بروز آنتی ژنی و نیز مهار القا سیگنال‌های کمکی تحریک کننده (مثل IL-1) با القا آنرژزی کلونال به وسیله سلول لانگرهانس عمل می‌کند و احتمالاً ترکیبی از این مکانیسم‌ها برای عمل PUVA در GVHD مزمن مهم است (۷).

مطالعات اندکی پیرامون اثر PUVA در GVHD مزمن به عمل آمده است که مهم‌ترین آن‌ها توسط Vogelsang روی ۴۰ بیمار انجام شد که در ۷۷٪ موارد بهبودی ضایعات پوستی وجود داشته است ولی تأثیر این

منابع

1-Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Rook / Wilkinson /

Ebling Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Sciences, 1998: 1919-21, 2516-

- 18, 2755-57.
- 2-Horn TD. Graft versus host disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, et al (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 1999: 1426-33.
- 3-Zecea A, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft versus host disease in children incidence, risk factors and impact on outcome. Blood 2002; 100: 1192-200.
- 4-Horn TD. Graft versus host disease. In: Arndt , LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 225-35.
- 5-Vikas B, Robert H, Colins J. Chronic graft versus host disease. JAMA 2003; 290: 2599-605.
- 6-Vogelsang GB. How I treat chronic graft vs. host disease? Blood 2001; 97: 1196-1201.
- 7-Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, et al. Treatment of chronic graft versus host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). Bone Marrow Transplant 1996; 17: 1061-67.
- 8-Aubin F, Brion A, Deconia CK E, et al. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. Transplantation 1995; 59: 151-55.
- 9-Jampel RM, Farmer ER, Vogelsang GB, et al. PUVA therapy for chronic cutaneous graft versus host disease. Arch Dermatol 1991; 127: 1673-78.
- 10-Kapoor N, Pelligrini AE, Copelan EA, et al. PUVA in treatment of graft versus host disease. Sem Hematology 1992; 29: 108-112.