

بهبود سریع آفت تناسلی با FK-506 در بیماری بهجت

دکتر منصور کریمی فر^۱، دکتر مژگان کریمی فر^۲، دکتر منصور ثالثی^۱، دکتر هادی کریم زاده^۲،
دکتر زهرا سید بنکدار^۳، دکتر پیمان متقی^۳، دکتر علی محمد فاطمی^۱

خلاصه

مقدمه: بهجت یک بیماری مزمن با درگیری ارگان‌های متعدد است که با آفت‌های مکرر دهانی و تناسلی، ضایعات پوستی، درگیری چشمی، عصبی و گوارشی مشخص می‌شود. در این گزارش پاسخ سریع یک آفت بزرگ و دردناک تناسلی به پماد تاکرولیموس موضعی گزارش می‌شود.

معرفی بیمار: بیمار دختر ۲۴ ساله‌ای بود که با سابقه‌ی آفت‌های مکرر دهانی و تناسلی، درگیری چشمی، پسودوفولیوکولیت در اندام‌های تحتانی و تست پاترژی مثبت تحت درمان با متوترکسات، آزاتیوپرین، پردنیزولون، فولیک اسید و کلسیم از ۴ ماه قبل قرار گرفته بود. بیمار با وجود مصرف این داروها، در حدود ۱ ماه قبل از مراجعه، دچار یک آفت دردناک ناحیه‌ی تناسلی به ابعاد 18×28 میلی‌متر شده بود که حتی در راه رفتن بیمار نیز تأثیر گذاشته بود. پس از تجویز پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد دو بار در روز، ضایعه‌ی تناسلی در عرض ۲۰ روز بهبودی کامل پیدا نمود.

واژگان کلیدی: بیماری بهجت، آفت تناسلی، FK-506.

مقدمه

بیماری در ژاپن، ۱۳/۶ در ۱۰۰۰۰۰ (۳) و در ایران، ۸۰ در ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد (۴). بیماری، زنان و مردان را به یک نسبت گرفتار می‌کند ولی در کل، مردان در خاورمیانه و زنان در شمال اروپا و آمریکا بیشتر گرفتار می‌شوند. برای تشخیص این بیماری به طور معمول از معیارهای بین‌المللی استفاده می‌شود که شامل آفت مکرر دهانی به همراه دو مورد از چهار مورد زخم عود کننده‌ی تناسلی، ضایعات چشمی، درگیری پوست و تست پاترژی مثبت می‌باشد (۵-۶).

آفت دهانی مهم‌ترین ضایعه‌ی مخاطی و نیز شایع‌ترین ضایعه‌ی بیماری بهجت است که در ۹۶ درصد بیماران دیده می‌شود. این آفت از یک اولسراسیون گرد یا بیضی شکل دردناک که کف آن نکروز سفید رنگ داشته و اطراف آن را هاله‌ی قرمز رنگی فرا گرفته است، تشکیل می‌شود. شیوع آفت

بیماری بهجت یک بیماری التهابی مزمن ناپایدار می‌باشد. ارگان‌های متعددی مانند چشم، سیستم عصبی، دستگاه گوارش، پوست، مخاط و ... ممکن است در جریان این بیماری درگیر شود. با وجود گذشت زمان، هنوز هم عامل و علت اصلی بروز بیماری بهجت شناخته نشده است. این بیماری ابتدا در مسیر جاده‌ی ابریشم باستانی (از شرق قاره‌ی آسیا تا سواحل مدیترانه) مشاهده گردید (۱). اما امروزه با توجه به پدیده‌ی مهاجرت، این بیماری را می‌توان در نقاط مختلف دنیا کم و بیش مشاهده نمود. بیماری در زمینه‌ی ژنتیکی مساعد و بعضی عوامل محیطی در یک فرد بارز می‌شود.

بالاترین شیوع بیماری بهجت در ترکیه (۸۰ تا ۳۷۰ بیمار در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت) می‌باشد (۲). شیوع

^۱ استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر منصور کریمی فر

تب وجود نداشت و حال عمومی بیمار خوب بود. نتایج آزمایشات بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است. این بیمار سابقه‌ی آفت دهانی دردناک از ۲۰ سالگی با بسامد ماهیانه سه بار داشت و بیان می‌کرد که طول مدت بهبودی هر آفت حدود ۱۰ روز به طول می‌انجامیده است. همچنین، سابقه‌ی آفت تناسلی دردناک از یک سال قبل با بسامد ۲ بار در سال را می‌داد، که حدود ۲۰ روز بهبودی آن به طول انجامیده بود. بیمار شرح حالی از اریتم ندوزوم نداشت و تست پاترژوی مثبت بود. سابقه‌ی پسودوفولیکولیت در اندام تحتانی از یک سال قبل را می‌داد و از ۴ ماه قبل از مراجعه، دچار درگیری چشمی به صورت هیپرمی و ادم دیسک بینایی، التهاب عنبیه و اووئیت خلفی شده بود.

به دنبال بروز این عوارض، بیمار تحت درمان با آزاتیوپرین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه، پردنیزولون به میزان ۳۰ میلی‌گرم روزانه، متوترکسات خوراکی به میزان ۱۵ میلی‌گرم هفتگی، فولیک اسید به میزان ۱ میلی‌گرم روزانه و مکمل‌های کلسیمی بود. با وجود مصرف این داروها، بیمار دچار یک آفت بزرگ تناسلی دردناک به ابعاد ۱۸ × ۲۸ میلی‌متر شده بود و در عرض ۳۰ روز قبل از مراجعه بهبودی حاصل نکرده بود (شکل ۱). در این مرحله، مشاوره‌ی پوست

تناسلی کمتر از دهانی است و در ۶۳ درصد موارد دیده می‌شود (۷). آفت تناسلی در جنس زن اغلب بزرگ‌تر از یک سانتی‌متر و عمیق‌تر از آفت‌های دهان و بسیار دردناک است. آفت بیشتر روی ولو دیده می‌شود ولی در واژن و دهانه‌ی رحم نیز می‌تواند ایجاد شود. آفت بزرگ یا غول پیکر در ناحیه‌ی ولو شایع‌تر از سایر نقاط بوده، در زنان بیشتر از مردان دیده می‌شود. آفت تناسلی باعث اختلالات موضعی می‌شود و از خود اسکار باقی می‌گذارد. در مردان آفت اغلب روی بیضه‌ها قرار می‌گیرد ولی روی پنیس و مه‌آ نیز می‌تواند ایجاد شود. آفت اطراف آنوس نادر است و در هر دو جنس دیده می‌شود. در مطالعه‌ی Evereklioglu اشاره به درمان ضایعات مخاطی با تاکرولیموس شده است (۸).

در مطالعه‌ی شمس دواچی و همکاران به مؤثر و بی‌خطر بودن Pimecrolimus موضعی (یکی دیگر از مهارکننده‌های کلسی نورین) در آفت تناسلی اشاره شده است (۹).

گزارش مورد

بیمار، دختر خانم ۲۴ ساله‌ای بود که در سال ۱۳۸۸ به دلیل درد شدید ناحیه‌ی تناسلی به بیمارستان مراجعه نمود. شدت درد به حدی زیاد بود که در راه رفتن بیمار اختلال ایجاد کرده بود. علائم حیاتی طبیعی و

جدول ۱. آزمایشات بیمار هنگام مراجعه

| | | | |
|--------------|------------|--------------|---------------|
| WBC= ۹۳۰۰ | | | |
| PMN= ۷۰ درصد | Na= ۱۳۹ | ANCA: منفی | PT= ۱۳ |
| LYM= ۲۲ درصد | | | |
| RBC= ۵۳۰۰۰۰۰ | ESR= ۵۵ | dsDNA: منفی | PTT= ۳۱ |
| Hb= ۱۳/۲ | CRP= +++++ | HLAB5: منفی | INR= ۱ |
| MCV= ۸۴/۲ | BUN= ۹ | HLAB51: منفی | C-ANCA: منفی |
| HCT= ۴۲ | Cr= ۰/۸ | HLAB27: منفی | P-ANCA: منفی |
| PLT= ۲۹۷۰۰۰ | K= ۴ | VDRL: منفی | Urine-: طبیعی |

آلفا، آنتی متابولیت‌ها و داروهای آلکیله کننده استفاده شده است (۱۰).

پماد تاکرولیموس، از مشتقات ماکرولیدها، نوید دیگری در کنترل آفت‌های تناسلی بزرگ و دردناک می‌باشد. مکانیسم عمل این دارو نخستین بار که به صورت خوراکی برای کنترل رد پیوند اعضا به کار رفت، مهار فعالیت لنفوسیت‌های T و همچنین مهار ایمنی هومورال گزارش گردید. این دارو ۱۰۰ برابر قوی‌تر از سیکلوسپورین و مهار کننده‌ی کلسی‌نورین می‌باشد. این دارو به یک پروتئین داخل سلولی به نام FK باند می‌شود و باعث مهار نسخه برداری سیتوکین‌هایی نظیر IL2 و مهار فعالیت اولیه‌ی لنفوسیت‌های T می‌گردد. تاکرولیموس به صورت ضعیفی از دستگاه گوارش جذب می‌شود (به طور متوسط ۲۵ درصد). این دارو علاقه‌ی فراوانی به بافت‌های چربی داشته، به صورت وسیعی در بافت‌ها منتشر می‌گردد و تقریباً به صورت کامل در کبد و روده متابولیزه می‌شود. نیمه عمر این دارو ۵ تا ۱۶ ساعت است. پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد با موفقیت متوسطی در بیماران با ضایعات پوستی مقاوم SLE و دیسکوئید لوپوس به کار رفته است (۱۱). می‌توان از این دارو برای کنترل آفت‌های بزرگ و دردناک تناسلی نیز استفاده نمود. عوارض جانبی این پماد بسیار اندک است و شامل سوزش و خارش در محل استفاده می‌باشد؛ گه‌گاه بیماران از علائم Flu-like و سردرد نیز شکایت می‌نمایند.

انجام گرفت و هرپس تناسلی رد شد. برای بیمار پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد موضعی به میزان ۲ بار در روز شروع شد و ضایعه‌ی وی بعد از ۲۰ روز بهبود یافت.



شکل ۱. آفت تناسلی دردناک بزرگ در بیماری بهجت

بحث

درمان‌های موضعی متعددی برای درمان آفت‌های دهان و ناحیه‌ی تناسلی به کار می‌رود؛ استفاده از کرم‌های استروئیدی موضعی نظیر Adcortyl in orabase ۰/۱ درصد به میزان ۳ تا ۴ بار در روز، که باعث بهبود درد و زخم دهان و ناحیه‌ی تناسلی می‌گردد، نمونه‌ای از این درمان‌ها است.

دهان شویه‌ی سوکرافات به میزان ۱ g/۵ ml چهار بار در روز باعث کاهش درد، تکرار آفت دهانی و کاهش زمان التیام آن می‌گردد (۱۰).

تزریق تریامسینولون در داخل آفت‌های بزرگ دهان و ناحیه‌ی تناسلی نیز در بهبود ضایعات مذکور مؤثر است. در موارد مقاوم، همراه با درگیری‌های سیستمیک از کلشی‌سین، پردنیزولون، سیکلوسپورین A، اینترفرون آلفا، داروهای ضد تومور نکروز فاکتور

References

1. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. Rev Rhum Engl Ed 1996; 63(7-8): 512-9.
2. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Med Interne (Paris) 1999; 150(6): 488-98.
3. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. Postgrad Med J 2000; 76(900): 629-37.
4. Davatchi F, Tehrani Banihashemi A, Gholami J, Faezi ST, Forouzanfar MH, Salehi M, et al. The prevalence of musculoskeletal complaints in a ru-

- ral area in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, rural study) in Iran. *Clin Rheumatol* 2009; 28(11): 1267-74.
5. Rachel A. Behcet's disease. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Genovese M, Sargent J, Ruddy S, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB. Saunders; 2005. p. 1396-401.
 6. Moutsopoulos HM Behcet's syndrome. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008. p. 2132.
 7. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 1-18; quiz 19-20.
 8. Evreklioglu C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(2): 317-28.
 9. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, Nadji A, Moghaddassi M, Yousefi M, et al. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(3): 253-8.
 10. Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135(5): 529-32.
 11. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(11): 1383-5.

Archive of SID

Rapid Improvement of Genital Aphthae by Topical FK-506 in Behcet's Disease

Mansoor Karimifar MD¹, Mozhgan Karimifar MD², Mansour Salesi MD¹, Hadi Karimzadeh MD³, Zahra Sayed Bonakdar MD³, Peyman Mottaghi MD³, Ali Mohamad Fatemi MD¹

Abstract

Background: Behcet's disease is a chronic, complex multisystemic disease characterized clinically by oral and genital aphthae, cutaneous lesions, and ophthalmic and gastrointestinal manifestations.

Case report: We describe a 24-year-old woman with recurrent oral and genital aphthae, ophthalmic lesions, pseudofolliculitis lesions in skin of lower limbs, and positive result on patch testing. She was treated with methotrexate, azathioprine, prednisolone, folic acid and calcium. Despite using these drugs from 4 months ago, she also was complaining from a genital aphthae (2.8 × 18 mm in diameter) from 30 days before admission affected on gaiting. After using of topical FK-506, genital aphthae resolved after 20 days.

Key words: Behcet's disease, Genital aphthae, FK-506.

¹ Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Internist, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansoor Karimifar MD, Email: mansoor_karimifar@yahoo.com