

دکتر رضا یعقوبی^۱، دکتر محمد امیدیان^۱، دکتر نیلوفر سینا^۲

۱-دانشیار، ۲-دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

بیماری پمفیگوس در کودکان نادر است و در بررسی مقالات تا کنون فقط ۷۱ مورد گزارش شده است. ما دو مورد پمفیگوس ولگاریس (سنین ۱۵ و ۱۳ سالگی) را از خوزستان و از بین ۱۴۷ بیمار مبتلا به پمفیگوس که در یک فاصله زمانی ۱۳۶۸ تا ۱۳۷۹ به مرکز پوست دانشگاه علوم پزشکی اهواز مراجعه کردند، گزارش می‌کنیم. مبنای تشخیص هر یک از دو بیمار، یافته‌های

بالینی و هیستوپاتولوژی بوده است. یک بیمار را فقط با کورتیکواستروئید خوراکی و دیگری را علاوه بر استروئید سیستمیک با داپسون، جهت کاستن عارضه استروئید، درمان نمودیم. پیگیری طولانی مدت بیماران جهت شناخت شعله‌ور شدن ناگهانی بیماری و عوارض داروهای ایمنوساپرسیو ضروری است.

واژه‌های کلیدی: پمفیگوس، کودکان، خوزستان

مقدمه

پمفیگوس یک بیماری اتوایمیون است که باعث ابتلا پوست و مخاط می‌شود. پمفیگوس ولگاریس یک واریانت از پمفیگوس و یک بیماری وزیکولوبولوز است که در آن اتصال کراتینوسیت‌ها از یکدیگر گسسته و منجر به ایجاد تاول داخل اپیدرم می‌شود (۱). این بیماری معمولاً در حین و یا بعد از میانسالی دیده می‌شود. میانگین سن شروع بیماری دهه ششم و یا در سنین ۶۰-۴۰ سالگی گزارش شده است. بیماری پمفیگوس کودکان نادر و تاکنون ۷۱ مورد در جهان گزارش شده است که از این تعداد ۵۰ مورد پمفیگوس ولگاریس، ۲۰ مورد پمفیگوس فولیاسه و یک مورد پمفیگوس وژتانت بوده است (۲).

میانگین سن شروع فعالیت بالینی پمفیگوس کودکان ۱۲ سالگی است. میانگین سن ابتلا پسران و دختران به ترتیب ۱۱ و ۱۲ سالگی است. نسبت ابتلا جنس مذکر به

مؤلف مسئول: دکتر رضا یعقوبی - بخش پوست، بیمارستان سینا، اهواز.

مؤنت^۱ می‌باشد درحالی که فقط ۱۰ مورد از پمفیگوس کودکان^{۱/۹۷} کمتر از ۱۰ سال داشتند ولی اکثریت موارد بین ۱۵-۱۱ سالگی بودند که یافته اخیر افزایش ناگهانی بروز بیماری را در دوران بلوغ، پیشنهاد می‌کند (۱). کودکان معمولاً دچار ضایعات دهانی مداوم هستند ولی پوست ممکن درگیر باشد و یا نباشد (۳).

ما دو مورد پمفیگوس ولگاریس کودکان را از خوزستان گزارش می‌کنیم. تشخیص بیماران بر اساس یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژی استوار بوده و علاوه بر تجویز کورتیکواستروئید سیستمیک در درمان آنها، از داپسون به عنوان یک داروی کمکی در یک مورد، جهت کاستن عوارض استروئید استفاده کردیم.

گزارش بیماران

بیمار اول: دختری ۱۳ ساله با وزیکولها و تاولهای راجعه بر روی قسمت فوقانی سینه به مدت ۶ ماه از شهرستان همدان روی مراجعه کرد. او دو ماه بعد از پیدایش ضایعات سینه،

نتیجه کشت از ترشحات زخم استافیلوکوک کثیر و نیز کواگولاز مثبت بود. نتایج کشت‌های خون منفی و سایر آزمایشات در حد نرمال بود. پس از تزریق چندین نوع آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف تب بیمار قطع شد.

درمان با پردنیزولون خوراکی و دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (روزانه ۵۰ میلی‌گرم) شروع شد ولی بهبودی مشاهده نشد و همچنان ضایعات وزیکولی و تاوولی ظاهر می‌شد. دوز پردنیزولون به ۶۰ میلی‌گرم روزانه افزایش داده شد. پس از یک ماه از شروع درمان تشکیل تاوول جدید قطع شد. بیمار قیافه شبیه به کوشینگ و آکنه استروئیدال خفیف پیدا کرد. جهت کاستن عوارض استروئید، با شروع کاهش تدریجی دوز پردنیزولون، ۵۰ میلی‌گرم روزانه داپسون به رژیم دارویی بیمار افزوده شد. بیمار در حال حاضر فاقد ضایعه تاوولی و تحت پیگیری است.

بحث

بیماری‌های ایمونوبولوز در کودکان شایع نیست، به طوری که Weston و همکارانش از ژاپن طی بیش از ۱۶ سال فقط ۲۴ مورد را در یک جمعیت ۴ میلیونی (خوزستان) مشابه سایرین می‌باشد و طی بیش از یک دهه و از بین ۱۴۷ مورد پمفیگوس فقط دو مورد پمفیگوس کودکان (۱/۳٪) تشخیص داده و سپس درمان شدند.

به نظر می‌رسد علیرغم نادر بودن پمفیگوس در کودکان، اشکال بالینی، سیر و درمان آن مشابه پمفیگوس بالغین می‌باشد (۵). در این گزارش، تظاهرات بالینی و نقاط ابتلا دو مورد پمفیگوس کودکان مشابه آنچه در پمفیگوس بالغین وجود دارد دیده شد.

کورتیکواستروئیدها درمان خط اول پمفیگوس کودکان هستند (۵، ۲). بیمار اول فقط با پردنیزولون خوراکی کنترل شد و اکنون پس از گذشت ۷ ماه با حداقل دوز نگهدارنده،

دچار تاوول‌هایی پراکنده در نواحی گردن، شکم، اندام‌ها، پوست سر و نیز زخم‌های دردناک بر روی مخاط لب‌ها و دهان شد.

در معاینه تاوول‌های شل، همراه با آروزیون‌های دلمه دار، مترشحه و منتشر بر روی تنه، اندامها و پوست سر دیده شد. نشانه نیکولسکی مثبت بود. آروزیون و زخم بر روی مخاط لب‌ها و دهان دیده شد. سایر یافته‌های معاینه غیرقابل ملاحظه و طبیعی بودند. نتایج تست‌های آزمایشگاهی در حد طبیعی بودند. بیوپسی پوست، تشکیل تاوول بالای لایه بازال همراه با چندین سلول آکانتولیتیک و تعداد کمی ائوزینوفیل را نشان داد. در درم ارتشاح خفیف سلول‌های ائوزینوفیلیک و لنفوسیت مشاهده شد. درمان با پردنیزولون خوراکی و با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (۴۰ میلی‌گرم روزانه) شروع شد. بعد از دو هفته از آغاز درمان بیماری کنترل شد، به طوری که ضایعات قدیمی بهبودی یافته و ضایعات جدید مشاهده نشد. تدریجاً دوز پردنیزولون کاسته شد و بعد از حدود ۷ ماه پیگیری بیمار با حداقل دوز نگهدارنده (۱۰ میلی‌گرم روزانه) تحت درمان می‌باشد.

بیمار دوم: پسری ۱۵ ساله با تاوول‌ها و زخم‌های سطحی وسیع نواحی صورت، تنه، اندامها، پوست سر و دهان به مدت ۱ ماه از شهرستان مسجدسلیمان مراجعه کرد. او حدود یک هفته بعد از ضایعات پوستی دچار ضایعات آروزیو وسیع و دردناک لب‌ها و مخاط دهان شد.

در معاینه وزیکول‌ها و تاوول‌های شل همراه با مناطق پوست رفته در تنه، اندامها، صورت و پوست سر دیده شد. بر روی لب‌ها و دهان نیز آروزیون‌های شدید و وسیع دیده شد و بیش از ۷۰٪ سطح بدن درگیر بود. نشانه نیکولسکی مثبت بود. بیوپسی پوست، تشکیل تاوول بالای لایه بازال و انباشته از سلول‌های آکانتولیتیک و گلبول‌های قرمز را نشان داد. در درم ارتشاح خفیف لنفوسیت‌ها مشاهده شد. بیمار در طی مدت بستری دچار تب‌های ممتد و مکرر می‌شد.

داپسون از سایر داروهای کمکی بی خطرتر می باشد ولی نتیجه و اثر درمانی آن در کودکان و بالغین به طور رضایت بخشی ارزیابی نشده است (۲). اگر چه داپسون از کورتیکواستروئید سیستمیک کم عارضه تر می باشد ولی دارای چندین عارضه جانبی است که بررسی پیوسته بیماران تحت درمان با آن واجب است (۶). آنتی مالاریاها دارای خواص ضدالتهاپی قوی و تنظیم کننده سیستم ایمنی است. از این دارو به طور موفقیت آمیزی در درمان پمفیگوس فولیاسه تشدید یافته با اشعه ماوراء بنفش استفاده شده است. تجویز داروهای ایمونوساپرسیو و یا طلا زمانی که استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک با مشکلات واقعی و یا بالقوه ای همراه باشد، توصیه می شود. طلا اثر سرطان زایی و یا نازایی نداشته ولی حدود ۲۵٪ کودکان مبتلا به آرتریت روماتوئید نوجوانان که با طلا درمان شدند، واکنش سمی نشان دادند. جدی ترین عوارض شایع طلا شامل سمیت کلیوی، اختلالات خونی و واکنش های آلرژیک پوستی است. آزاتیوپرین بیشترین داروی مهارکننده ایمنی است که به عنوان داروی کمکی، برای درمان با استروئید به کار می رود. به نظر می رسد امروزه متوترکسیت به سبب ایجاد عفونت و اختلال در ترمیم زخم های پوستی ندرتاً در درمان پمفیگوس استفاده می شود. درمان با سیکلوفسفامید سمی تر از آزاتیوپرین است و شانس بیشتری جهت ایجاد سیستمیت هموراژیک، نازایی، سرطان مثانه و سایر بدخیمی ها را دارا می باشد. عوارض سمی سیکلوفسفامید روی گونادها به شکل آمنوره، آروسپرمی و نازایی می باشد. این اثرات وابسته به دوز بوده و می تواند غیرقابل برگشت باشد. درمان با آزاتیوپرین می تواند منجر به مشکلات مشابه شود ولی کمتر شایع می باشد (۲). Alijotas و همکارانش نتایج درمان موفقیت آمیز بپمفیگوس فامیلی کودکان را در یک خواهر و برادر فقط با سیکلوسپورین و بدون عارضه جانبی بارز گزارش کردند. آنها معتقدند از

بدون ضایعه پوستی و مخاطی است. در یک مطالعه جامع گزارش شده است که فقط ۲۱ مورد پمفیگوس کودکان با کورتیکواستروئید خوراکی تنها و به عنوان درمان سیستمیک مهارکننده ایمنی درمان شدند که تمامی آنها به نتایج مطلوبی دست یافتند (۱).

در کودکان، درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک پرخطر می باشد. عارضه جانبی شایع و اغلب ناگزیر که مسلماً مختص به کودکان هم نیست، مهار محور آدرنال-هیپوفیز-هیپوتالاموس و اثرات همراه می باشد که می تواند موجب مشکلات عمده نیز شود (۶). سندرم کوشینگ، عفونت، تأخیر رشد، همراه تأخیر ظهور بلوغ و تکامل رشد سیستم اسکلتی شایع ترین عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها در کودکان هستند (۶ و ۱). در صورت امکان کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می بایست در زمان اصلی و اساسی پمفیگوس باشند، اگر چه راهنمای اطلاعاتی محکمی در خصوص تجویز دوز مطلوب و میزان آن به هنگام تجویز داروی کمکی وجود ندارد، پیشنهاد شده است که دوز شروع کورتیکواستروئید می بایست ۲-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم روزانه و به مدت دو هفته باشد و سپس با کاستن تدریجی دوز استروئید به ۰/۵-۰/۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم روزانه برسد. برحسب فعال بودن بیماری می توان رژیم یک روز در میان را جهت کاهش بیشتر دوز دارو اعمال کرد (۱).

در بیمار دوم، به قصد کم کردن دوز استروئید، داپسون به رژیم دارویی او اضافه شد. به جهت تشخیص به موقع احتمال عود و شدت یافتن بیماری و هم به سبب احتمال بروز عوارض دارویی، به بیمار برای پیگیری طولانی مدت، تأکید بسیار شد. داروهای کمکی در درمان پمفیگوس کودکان شامل ایمونوساپرسیوها، طلا، آنتی مالاریا، داپسون (۲)، پلاسمافرزیس و پالس های کورتیکواستروئید می باشد (۱).

تهاجمی در نتیجه نهایی بیماری تأثیر دارد، مانع از پیشرفت است. ضروری است که پزشکان از وجود پمفیگوس ولگاریس دوران کودکی به جهت تشخیص سریع و اجتناب از تأخیر درمان مطلع باشند. همچنین با گزارشات همکاران متخصص در خصوص پمفیگوس کودکان می توان به اطلاعات بهتر و بیشتری در خصوص همه گیر شناسی، درمان مطلوب و نتایج پیگیری بیماران دست یافت. اگر چه هنوز توصیه های استاندارد در خصوص درمان حتی پمفیگوس بالغین که شایع تر است وجود ندارد، ولی تجویز کورتیکواستروئید سیستمیک به عنوان داروی انتخابی، علیرغم داشتن عوارض جانبی، به طور بارزی پیش آگهی بیماری را بهتر می کند. خطرات و اثرات سودمند تمامی داروهای مصرفی در درمان پمفیگوس کودکان را می بایست در نظر داشت و پیگیری طولانی مدت آنها نیز لازم است.

آنجائیکه درمان با داروهای مهارکننده ایمنی متداول در بچه ها با خطرات بزرگی همراه است، لذا درمان با سیکلوسپورین مورد پدید می آید. عوارض جانبی سیکلوسپورین در بیماران مبتلا به بیماری اتوایمیون کمتر از دریافت کنندگان پیوند می باشد. همچنین به نظر می رسد که بچه ها کمتر مستعد عوارض جانبی درمان با سیکلوسپورین هستند (۷).
پیش آگهی پمفیگوس در کودکان به مقیاس قابل ملاحظه ای متغیر می باشد. قبل از دسترسی به کورتیکواستروئیدها نزدیک به ۷۵٪ بیماران معمولاً طی یکسال می مردند. استفاده از کورتیکواستروئیدها میزان مرگ و میر را به طور متوسط به ۳۰٪ تقلیل داده است (۲).
از آنجائیکه سرنوشت اکثر موارد گزارش شده معلوم نیست لذا پیش بینی پیش آگهی طولانی مدت پمفیگوس ولگاریس کودکان غیر ممکن می باشد. فقط یک مورد مرگ گزارش شده است (۱) و اینکه آیا درمان سریع و

منابع

- 1- Bjarnason B, Flosadottir E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1999; 38: 680-88.
- 2- Wanankul S, Pongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol* 1999;38:29-35.
- 3- Halmet KR, Stevens SR, Gushurst C, et al. Juvenile pemphigus vulgaris associated with graves' disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 132-33.
- 4- Weston WL, Friednash M, Hashimoto T, et al. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 635-38.
- 5- Antaya RJ, Prieto VG, Prose NS. Mucosal erosions and bullae in a child. *Arch Dermatol* 2000; 136:665-70.
- 6- Qureshi WA, Ali A, Bhol KC, Ahmed AR. Juvenile pemphigus foliaceus treated with sublesional corticosteroids. *Int J Dermatol* 1997; 36: 848-58.
- 7- Alijotas J, Pedragosa R, Bosch J, Vilardell M. Prolonged remission of cyclosporine therapy in pemphigus vulgaris. Report of two siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 701-703.