

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 سیدناصر 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 تاحتانی، هیپرپلازی غدد سباسه پیشانی 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 ویروسی 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 پیشانی 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 میلی‌گرم در روز، پردنیزولون خوراکی به میزان ۱۰ میلی‌گرم در روز، آزاتیوپرین خوراکی به میزان ۵۰ میلی‌گرم در روز و آملودپین خوراکی به میزان ۵ میلی‌گرم 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 مسوول: دکتر سیدناصر عمادی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

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

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

به رنگ پوست و به ابعاد ۱-۲ میلی‌متر ایجاد شد که طی پنج سال اخیر، تعداد آن‌ها افزایش یافت ولی اندازه ضایعات رشد زیادی نکرد (تصویر شماره ۱). از یکی از این ضایعات نمونه‌برداری اکسیژیونال به عمل آمد که در بررسی میکروسکوپی آن لُبول‌های بزرگ و رسیده سباسبه - 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 سباسبه مطابقت دارد (تصویر شماره ۲).

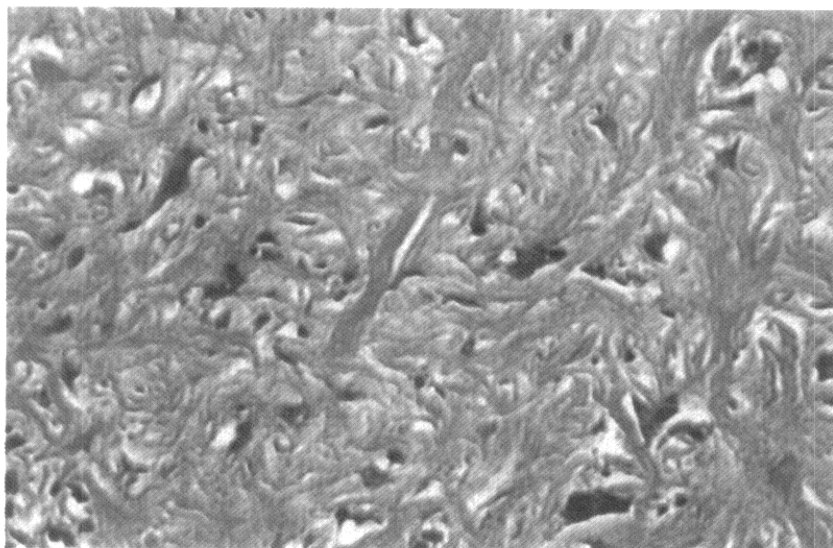
از یک سال بعد از پیوند کلیه در ناحیه فوقانی گونه و پلک تحتانی دو طرف بیمار - به صورت قرینه - پاپول‌های سطحی گرد و زاویه دار متعددی به رنگ پوست و متمایل



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



تصویر شماره ۲ - لبول‌های بزرگ رسیده سباسبه 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)

بیماران پیوند کلیه برای سرکولاسیون 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 بینابینی، نوروپاتی، پانکراتیت و شوک شود (۴). ضایعاتی که همراه با مصرف آزاتیوپرین گزارش شده‌اند عبارتند از: اگزازتم‌های 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 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 ایمونوساپرسیو 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 دیسپلاستیک 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

سیکلوسپورین A یک لیگاند ایمونوفیلین است که از طریق ترانسلوکاسیون 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 آنتی‌ژنی 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 سزاری 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 آلوپسی آرناتا، لنفوم سلول T مهاجم بعد از درمان سندرم سزاری، 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

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 فیروم‌های متعدد مخاطی در بیمار مورد نظر ما از موارد نادر است. این پدیده با توجه به بروز همزمان فیروم‌های مخاطی با سایر ضایعات و مصرف داروهای ایمونوساپرسیو می‌تواند قابل توجه باشد، به ویژه آن که پاپیلوماتوز مخاطی ناشی از سیکلوسپورین بصورت هیپرپلازی لته کراراً گزارش شده است. بنابراین می‌توان با مطالعه‌ای آینده نگر بروز فیروم 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 فیروم تحرکی) 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. *Archive of SID* 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.