

پلاگر و واکنش‌های پلاگروئید ناشی از دارو:

گزارش یک بیمار و بررسی متون

دکتر مهین ولیخانی^۱، دکتر هایده غنی‌نژاد^۲، دکتر معصومه برزگری^۳، دکتر زهرا حلاجی^۴،

دکتر سیاوش طوسی^۴

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، پاها، صورت، یکی از آرنج‌ها و کشاله ران مشهود بود. بیمار به مدت ۱۳ سال از داروی ضد تشنج کاربامازپین - به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم 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 میلی‌گرم - 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 پلاگروئیدی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۵) ضمیمه ۱: ۱۸-۲۳

وصول مقاله: ۱۴/۲/۴ پذیرش: ۱۴/۳/۵

معرفی بیمار

تیره‌تری داشته‌اند (تصویر شماره ۱). ضایعه‌های دست‌ها با ایجاد شکاف و نمایی آگزمایی توأم بود. ضایعه‌ها عمدتاً در نواحی در معرض نور و ضربه فیزیکی (سایش توسط کفش) متمرکز 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 علائم عمومی نظیر سردرد، بی‌اشتهایی، کاهش وزن مختصر، علائم گوارشی و سرگیجه خفیف مسأله‌ای دیده نشد. در سابقه قلبی، بیمار وضعیت مشابهی را در بستگان و اطرافیان ذکر نمی‌کرد.

بیمار خانمی ۴۰ ساله و اهل گرگان 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 پاها و قوزک، نمای کراتوتیک و

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

پست الکترونیک: valikhanimahin@yahoo.com

است ایجاد می‌شود. نیاسین جزء اساسی دو کوآنزیم Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) و Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP) است که در واکنش‌های بیوشیمیایی اکسیداسیون و احیاء نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲).

به طور طبیعی منبع عمده نیاسین غذاهایی چون جگر، گوشت، غلات و ماهی است. بنابر این عللی که به هر دلیل بتواند سبب کاهش یا نقص در نیاسین یا تریپتوفان یا اختلال در متابولیسم آن شوند، قادرند به بروز علائم 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،۱).

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 سندرم 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 متمر ثمر بودن تریپتوفان به عنوان پیش‌ساز نیاسین شود (برای سنتز NAD) لذا، گمان می‌رود پلاگر در جوامعی که آهنی آن‌دمیک و سوء تغذیه از نظر انرژی و پروتین دارند نه تنها می‌تواند به دلیل عدم دریافت نیاسین کافی باشد بلکه می‌تواند از دریافت ناکافی آهن bioavailable iron ناشی شود.

بیمار از ۱۳ سال قبل به علت ابتلا به صرع تحت درمان با کاربامازپین، ۲۰۰ میلی‌گرم در روز، قرار داشت. علائم حیاتی بیمار در طول مدت بستری طبیعی بود و بررسی‌های پاراکلینیکی شامل آزمایش‌های هماتولوژیک، عملکرد کبد، کلیه و تیروئید، آزمایش میکروسکوپی ادرار، اندازه‌گیری سطح گلوکاگن پلازما، 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 غیراختصاصی بود و به درماتوز خاصی اشاره نمی‌کرد. ایمونوفلورسانس مستقیم از ضایعه‌های بیمار منفی گزارش شد. با توجه به مورفولوژی 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 اپتلیال در قرنیه گزارش شد. بامشورت متخصص نورولوژی، کاربامازپین بیمار به تدریج کاهش داده شد که به دنبال قطع آن و شروع قرص خوراکی نیکوتینامید، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم، 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 زمره‌ی 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

ممکن است گاهی در ناحیه ولو و واژن و اسکروتوم و پرینه ضایعه‌هایی مشابه آنچه که در کمبود ریوفلاوین شایع است وجود آید (oro-oculo-genital syndrome) (۱ و ۲). به طور کلی بثورات پوستی این بیماری در تابستان گرایش به بدتر شدن و در زمستان تمایل به فروکش کردن دارند. نمای بافت‌شناسی ضایعه‌های پلاگر، غیراختصاصی است (۸).

علائم گوارشی در پلاگر شامل درد شکم، اسهال و آکلریدری است که در ۵۰ درصد از موارد دیده می‌شود (۳). از نظر علائم دستگاه اعصاب مرکزی نیز ممکن است بیمار تنها دارای درجه‌هایی از افسردگی و بی‌تفاوتی باشد یا علائم 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 تریپتوفان است که در زنان دو برابر مردان روی می‌دهد. دلیل این امر اثر مهار هورمون‌های جنسی زنانه در سنتز نیاسین از تریپتوفان می‌دانند. به نظر می‌رسد علت این که خانم‌های حامله بیش‌تر در معرض ابتلا به پلاگر هستند همین فرضیه است. آنچه که اهمیت اساسی دارد به خاطر سپردن این نکته است که در پلاگر، تمامی علائم پوستی، گوارشی و عصبی می‌توانند شدت‌های متفاوتی داشته باشند. در ضمن، در بیمار مبتلا به پلاگر بایستی همواره تغییرهای چشمی بیماری شامل *corneal vascularization* و *fine lead like 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 بایستی به عنوان علل ایجادکننده پلاگر مورد توجه قرار گیرد، نقش داروهاست که روز

از دیگر مکانیسم‌های دخیل در ایجاد پلاگر، می‌تواند مهار رقابتی در الحاق 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 دیگری نیز دیده می‌شود که در جدول شماره ۲ ذکر شده‌اند (۹-۵).

تغییرات پوستی همواره جزو زودرس‌ترین علائم 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 آگزمایی 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 مجزا می‌شود و منظره‌ی دستکشی (gauntlet) پیدا می‌کند یا در پاها نمای چکمه به خود می‌گیرد (۸). در پلاگر کلاسیک 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

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).

به روز تنوع و تعدد بیش‌تری پیدا می‌کنند. همان‌گونه که در آغاز اشاره شد از داروهای ضد تشنج می‌توان به کاربامازپین اشاره کرد که موجب بروز پلاگر یا واکنش پلاگروئید می‌شود. واکنش پلاگروئید در واقع یک واکنش توکسیک غیر آلرژیک وابسته به دز است و در گزارش‌هایی که وجود دارند آمده است، این دارو در مواقعی که میزان آن به مقادیر بالاتری مثل ۹۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد، سبب بروز ناگهانی ضایعه‌ها شده و برعکس کاهش دز به ۴۵۰ میلی‌گرم در روز موجب فروکش کردن علائم گردید (۹).

بیمار معرفی شده نمونه‌ای از واکنش‌های پلاگروئید یا پلاگر با تظاهرات عمده پوستی و نه الزاماً تریاد 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 دارو (بالاتر از دوز معمول ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) ایجاد شده، در صورتی که میزان داروی دریافتی در این بیمار از دز معمول نیز کم‌تر 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 علائم 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 فلوئومتری و به منظور ردیابی متابولیت‌های نیاسین در ادرار صورت می‌گیرد (۸). باید آگاه بود که بررسی‌های آزمایشگاهی در مورد ویتامین‌های خون و

هیدانتوئین
سدیم و پروآت
اتوسوکسیماید
کاربامازپین

جدول شماره ۳ - تشخیص‌های افتراقی پلاگر

بثورات دارویی
برخی انواع پورفیری
فوتو درماتیت‌ها
آفتاب سوختگی
لوپوس اریتماتو
آکتینیک رتیکولوئید
سایر کمبودهای تغذیه‌ای
ریوفلایین
روی
ویتامین‌های گروه B
بیماری هارت ناپ

جدول شماره ۱- علل مولد پلاگر

سوء تغذیه (مخصوصاً کمبود نیاسین و تریپتوفان رژیم غذایی)
سندرم 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

ایزونیازید
آزاتیوپرین
۵ فلورواوراسیل
سولفاپیریدین
کلرامفنیکل
داروهای ضد تشنج



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 آگزمایی 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. Australias J Dermatol 1998; 39: 42-4.
- 7-Dumitrescu C, Lichiardopol 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.