

## گزارش ده مورد درمان و کنترل موفقیت آمیز پمفیگوس ولگاریس مقاوم به درمان های ایمنوساپرسیو رایج با مایکوفنلات موفتیل

دکتر پریچهر کفایی<sup>۱</sup>، دکتر نصرت پورسینا<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی یزد

نویسنده مسئول: دکتر پریچهر کفایی. نشانی: یزد، بیمارستان سوانح و سوختگی شهید صدوقی

E-mail: p.kafaie@yahoo.com

وصول: ۸۴/۱۰/۱۲، اصلاح: ۸۵/۰۱/۱۶، پذیرش: ۸۵/۰۴/۰۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** پمفیگوس ولگاریس از بیماری های اتوایمیون تاوولی می باشد که در کشور ایران شایع است. در این بیماری اتوآنتی بادی ها بر علیه یکی از اجزاء اتصالات سلول های اپیدرم به نام دسموگلین ۳ ایجاد می شوند. گرچه کورتیکواستروئید خوراکی به عنوان خط اول درمانی در این بیماری شناخته شده و به کار می رود ولی در بسیاری از موارد به علت بروز عوارض جانبی یا عدم پاسخ درمانی مناسب از داروهای ایمنوساپرسیو دیگر به عنوان درمان همراه یا کمکی استفاده می شود. از داروهای ایمنوساپرسیو جدید می توان به مایکوفنلات موفتیل اشاره کرد. هدف این مقاله، گزارش ده مورد درمان و کنترل موفقیت آمیز پمفیگوس ولگاریس مقاوم به درمان های ایمنوساپرسیو رایج با مایکوفنلات موفتیل است.

**معرفی بیمار:** در این گزارش ده بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس که به درمان های رایج پاسخ کلینیکی مناسبی نداده بودند تحت رژیم درمانی پردنیزولون و مایکوفنلات موفتیل قرار گرفتند که بهبودی تقریباً در تمام موارد طی ۴-۳ هفته آغاز شد و بعد از ۱۰-۸ هفته، کنترل کامل بیماری حاصل گردید.

**نتیجه گیری:** با توجه به تأثیر خوب و عوارض کم، مایکوفنلات موفتیل دارویی مناسب جهت درمان بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس همراه با مشکلات کبدی، کلیوی، بروز عوارض جدی کورتیکواستروئید و موارد مقاوم به درمان های رایج ایمنوساپرسیو است. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۳/ شماره ۱/ صص ۵۴-۵۱).  
**واژه های کلیدی:** پمفیگوس ولگاریس؛ درمان ایمنوساپرسیو؛ مایکوفنلات موفتیل.

### مقدمه

اپیدرم و حضور این اتوآنتی بادی ها در سرم بیماران به وجود می آید (۲). به طور معمول، پمفیگوس بر اساس محل تشکیل تاول به دو گروه مشخص پمفیگوس ولگاریس و پمفیگوس فولیاسه تقسیم بندی می شوند و پمفیگوس وژتان و پمفیگوس اریتماتو به ترتیب یکی از انواع پمفیگوس ولگاریس و پمفیگوس فولیاسه می باشند. از سال ۱۹۷۰، انواع بالینی جدیدی از پمفیگوس

واژه پمفیگوس یک گروه از بیماری های تاوولی مزمن و اتوایمیون را توصیف می کند که از نظر بالینی به صورت تشکیل تاول های سست و ایجاد آروزیون در پوست و سطوح مخاطی تظاهر می کند (۱) و از نظر هیستولوژیک آکانتولیز و تشکیل شکاف داخل اپیدرمی به علت وجود اتوآنتی بادی ها بر علیه اجزاء سطح سلول

وریدی و مایکوفنلات موفتیل در درمان پمفیگوس ولگاریس مؤثر گزارش شده است (۷,۸). در سال ۱۹۷۷ استفاده از مایکوفنلات موفتیل در جلوگیری از رد پیوند آلوگرافت کلیه توسط FDA تأیید شد و از آن سال تأثیر مایکوفنلات موفتیل به عنوان یک داروی ایمونوساپرسیو در بیماری‌های وابسته به ایمنی از جمله پمفیگوس گسترش داده شد (۹,۱۰).

تا به حال از درمان پمفیگوس با مایکوفنلات موفتیل در ایران گزارشی صورت نگرفته است و این گزارش نیز به همین منظور انجام شده است.

### گزارش موارد

در این گزارش، ۱۰ مورد شناخته شده پمفیگوس را که با بیوپسی تشخیص آن‌ها مسجل شده بود معرفی می‌شود. از این ده مورد ۶ بیمار زن و ۴ بیمار مرد هستند که در محدوده سنی ۵۰ تا ۷۰ سال قرار دارند. در ۷ مورد از بیماران تحت درمان با پردنیزولون (2mg/kg/day) همراه با آزاتیوپرین (2mg/kg/day) هستند که با کاهش دوز پردنیزولون بیماری آن‌ها عود نمود.

در دو مورد، بیماران تحت درمان با پردنیزولون (2mg/kg/day) و پلاسما فریز قرار گرفتند که باز هم پاسخ درمانی مناسب دریافت نشد.

در یک مورد بیمار به دنبال چهار سال مصرف پردنیزولون دچار دیابت شد و با آزاتیوپرین هم دچار ترومبوسیتوپنی شد و به دلیل نفروسکلروز دیابتی درمان با سیلکوسپورین هم مجاز نبود.

در ده بیمار گزارش شده بعد از شکست درمان‌های فوق، بیماران وارد مطالعه با رژیم درمانی جدید شدند که شامل رژیم درمانی پردنیزولون (2mg/Kg/day)+ مایکوفنلات موفتیل (۱g دو بار در روز) بود که بهبودی تقریباً در تمام موارد طی ۳ یا ۴ هفته آغاز شد و بعد از ۱۰-۸ هفته، بهبودی بیماران کامل شد.

از هفته سوم درمان با مایکوفنلات موفتیل، کاهش

گزارش شده است که در سال‌های اخیر مشاهدات آزمایشگاهی هدف‌های خاص آنتی‌ژنیک آن‌ها را مشخص کرده‌اند. این اشکال شامل پمفیگوس پارائوپلاستیک، پمفیگوس هرپتی فرم و IGA پمفیگوس می‌باشند (۳).

پمفیگوس ولگاریس از شایع‌ترین انواع پمفیگوس در ایران می‌باشد (۵, ۶) و عمدتاً ضایعات ابتدا در مخاط دهان به وجود می‌آیند و سپس در پوست نواحی بالای تنه و سر و گردن و اندام‌ها تظاهر می‌یابند. این ضایعات محدود به سطوح اپی تلیال منطبق سنگفرشی می‌باشند و به جز مری، ارگان داخلی دیگری درگیر نمی‌شود. تاول‌ها که کوچک و به علت محل داخل اپی درم‌شان سست هستند، به راحتی پاره می‌شوند و بخش اعظمی از مناطق آروزیون دردناک را به وجود می‌آورند. ضایعات دهانی بخصوص بسیار دردناک می‌باشند.

این ضایعات تاولی مربوط به پمفیگوس ولگاریس به وسیله تشکیل شکاف در لایه سوپرابازال مشخص می‌شود. کف این تاول‌ها از یک ردیف کراتینوسیت‌های لایه بازال تشکیل شده است که به غشاء پایه چسبیده‌اند و نمای سنگ قبر را تشکیل می‌دهند. در این بیماری اتوآنتی بادی‌های IgG بر علیه جزیی از دسموزوم به نام دسموگلین ۳ عمل می‌کنند (۶).

بر این اساس، ایمونوفلورسانس مستقیم و غیر مستقیم جهت تأیید تشخیص و ارزیابی سیر درمان می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. اساس درمان در پمفیگوس ولگاریس در جهت کاهش سنتز آنتی بادی‌ها می‌باشد، زیرا تا زمانی که سطوح قابل ملاحظه‌ای از آن‌ها وجود دارد بیماری نیز ادامه پیدا می‌کند.

کورتیکواستروئیدهای خوراکی خط اول درمان این بیماری می‌باشند. با پیدایش و پیشرفت داروهای ایمونوساپرسیو از آن‌ها جهت کاهش استفاده از دوزهای بسیار بالای استروئیدها و جلوگیری از عوارض جدی آن و در موارد مقاوم به استروئیدها استفاده می‌شود و استفاده از روش‌های دیگر مثل پلاسما فریزر و ایمونوگلوبولین

دوز پردنیزولون آغاز شد و با این کاهش دوز نیز عودی دیده نشد. درمان با مایکوفنلات موفتیل تا یک سال با دوز 2gr/day و سپس 1.5gr/day برای شش ماه و 1gr/day برای شش ماه بعد ادامه یافت و با کاهش هفتگی ۵ میلی گرم پردنیزولون با رسیدن به دوز ۱۰ میلی گرم یک روز در میان هنوز بیماران تحت کنترل قرار دارند و بیماریشان عود نداشته است.

دوروزی ایمنوساپرسیو طیف استفاده از آن را در بیماری‌های وابسته به ایمنی گسترش داده است. مایکوفنلات موفتیل یک مشتق استری از مایکوفنلیک اسید است، دارویی که سال‌ها پیش جهت درمان پسوریازیس استفاده شده است. مایکوفنلات موفتیل به خوبی به صورت خوراکی جذب می‌شود و به سرعت در کبد و کلیه به فرم گلیوکورنید کونژوگه می‌شود و توسط ادرار دفع می‌گردد. این فرم گلوگورنید توانایی نفوذ از غشاء سلول را ندارد اما بافت‌های مشخصی مثل اپیدرم، آنزیم بتاگلوگورنید از دارند که فرم غیر فعال را به فعال تبدیل می‌کند.

تأثیر و سلامتی مایکوفنلات موفتیل به عنوان یک داروی ایمنوساپرسیو طیف استفاده از آن را در بیماری‌های وابسته به ایمنی گسترش داده است. مایکوفنلات موفتیل یک مشتق استری از مایکوفنلیک اسید است، دارویی که سال‌ها پیش جهت درمان پسوریازیس استفاده شده است. مایکوفنلات موفتیل به خوبی به صورت خوراکی جذب می‌شود و به سرعت در کبد و کلیه به فرم گلیوکورنید کونژوگه می‌شود و توسط ادرار دفع می‌گردد. این فرم گلوگورنید توانایی نفوذ از غشاء سلول را ندارد اما بافت‌های مشخصی مثل اپیدرم، آنزیم بتاگلوگورنید از دارند که فرم غیر فعال را به فعال تبدیل می‌کند.

مایکوفنلات موفتیل با مهار آنزیم اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز II در ستر پورین تداخل می‌کند. این آنزیم در لنفوسیت‌های B و T تحریک شده پیدا می‌شود. مایکوفنلات موفتیل معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. عوارض اصلی آن شامل تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، آنمی خفیف قابل برگشت، لکوپنی و عفونت می‌باشد (۱۰). به دلیل احتمال افزایش خطر لنفوم در طولانی مدت بایستی مراقبت‌های دوره‌ای انجام شود. این دارو نفروتوکسیتی و آسیب کبدی مشخص ایجاد نمی‌کند و بنابراین می‌تواند در بیماران با مشکلات کبدی و کلیوی مفید باشد (۹).

درمان ایمنوساپرسیو طیف استفاده از آن را در بیماری‌های وابسته به ایمنی گسترش داده است. مایکوفنلات موفتیل یک مشتق استری از مایکوفنلیک اسید است، دارویی که سال‌ها پیش جهت درمان پسوریازیس استفاده شده است. مایکوفنلات موفتیل به خوبی به صورت خوراکی جذب می‌شود و به سرعت در کبد و کلیه به فرم گلیوکورنید کونژوگه می‌شود و توسط ادرار دفع می‌گردد. این فرم گلوگورنید توانایی نفوذ از غشاء سلول را ندارد اما بافت‌های مشخصی مثل اپیدرم، آنزیم بتاگلوگورنید از دارند که فرم غیر فعال را به فعال تبدیل می‌کند.

## بحث

گرچه از کورتیکواستروئیدهای خوراکی به عنوان درمان استاندارد پمفیگوس ولگاریس استفاده می‌شود، در بسیاری از موارد به دلیل بروز عوارض جانبی یا عدم پاسخ درمانی مناسب، از یک عامل ایمنوساپرسیو دیگر نیز استفاده می‌شود. استفاده از ترکیبات ایمنوگلوبولین به صورت عضلانی در چهل سال پیش برای پیشگیری و درمان در بیماری‌های ویروسی و سندرم‌های کمبود آنتی-بادی آغاز شد و با تولید انواع مناسب آن جهت تزریق وریدی در سال ۱۹۸۰ استفاده از آن طیف وسیع‌تری یافت. از ایمنوساپرسیوهای مؤثر می‌توان آزاتیوپرین، سیکوفسفامید، متوتروکسات و سیکلوسپورین را نام برد. بر اساس مطالعات سال‌های اخیر استفاده از ایمنوگلوبولین در درمان بیماری‌های تاولی مقاوم به درمان‌های ایمنوساپرسیو متداول مؤثر می‌باشد که از نکات مهم احتمال کاهش تأثیر این دارو در دوزهای ممتادی می‌باشد (۷).

در گزارشات دیگر استفاده از پلاسما فریز در درمان پمفیگوس ولگاریس پیشنهاد شده است که با انجام آن کاهش کوتاه مدت در میزان اتوانتی بادی‌های در گردش حاصل می‌شود که البته می‌تواند به عنوان یک عامل محرک برای تولید مجدد بیشتر آنتی‌بادی‌ها توسط

موفتیل دارویی مناسب جهت درمان بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس همراه با مشکلات کبدی، کلیوی، بروز عوارض جدی کورتیکواستروئید و موارد مقاوم به درمان‌های رایج ایمنوساپرسیو است. از نکات باز دارنده در استفاده وسیع این دارو در کشور ما قیمت بالای آن می‌باشد که شاید با مساعدت سازمان‌های مربوطه، این مشکل نیز تا حدی حل شود.

در بسیاری از گزارشات دوز ۲ گرم در روز بیماری را به خوبی کنترل نموده است (۱۶-۱۴) مانند بیماران بررسی شده در این گزارش.

بر طبق بررسی‌های انجام شده داروی مایکوفنلات موفتیل جانشین بسیار مفیدی جهت بیماری است که نمی‌توانند آزاتیوپرین را تحمل کنند (۱۵-۱۳). به هر حال با توجه به تأثیر خوب و عوارض کم، مایکوفنولات

## References

1. Thirolet J. Pemphigus: Past, Present and future. *Dermatology* 1994; 189 Suppl 2: 26-9.
2. Dugan E.M., Anhal T.G, Diaz L.A; Pemphigus. In: Jordan RE, (editor). *Immunologic diseases of the skin*. Norwalk; CT: Appleton & Lange, 1991; 279-91.
3. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999 ;40(5 Pt 1):649-71
4. Chams- Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazooch M, et al. Pemphigus: analysis of 1006 cases. *Ann Dermatol Veneral* 2002; 129: 1249.
- ۵- یعقوبی، بیماری پمفیگوس در خوزستان: مطالعه ۱۱۱ مورد. فصلنامه بیماری‌های پوست، ۱۳۷۸؛ ۳: ۲۳ - ۱۶.
6. Anhalt G Pemphigus vulgaris and the pemphigus disease spectrum; In: Arndt KA, LeBoit PE, Robison JK, Wintroub BU, EDITORS. *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders, 1996: pp. 651-63.
7. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 ;44(6): 1010-24
8. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E, Romanelli P, Chimenti S. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2001; 12(1): 19-22.
9. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krahn G, et al: Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 ;40(6 Pt 1):957-60
10. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999 ;40(2 Pt 1):265-8
11. Euler HH, Loffler H, Christophers E. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1987; 123(9):1205-10
12. Nousari H.C. The Role of Mycophenolate Mofetil in the Management of pemphigus. *Arch. Dermatol* 1999; 135(7): 799.
13. Nousari H.C., Anhalt G.J. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. In: Freedberg. IM, Eisen A Z, Wolff K. *Edifors. Fitzpatrick's dermatology in General Medicine*. (5 th ed). New York: NY: Mc Graw-Hill Co; 1999; 2853-2864.
14. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999; 135(1): 54-6
15. Bredlich RO, Grundmann- Kollmann M, Behrens S, Kerscher M, Peter RU. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1999; 141(5): 934