

تغییرات شمارش سلول های خونی (CBC) در بیماران دچار پمفیگوس و بولوز پمفیگوئید

حمیده هریرچی قدیم 1 ، سانای عزیزی فرد 2 ، سیما جداری 3

1-دانشیار، گروه پوست دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

2-دستیار، گروه پوست دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

3-پزشک عمومی

زمینه و هدف: بیماری های ایمونوبولوز از بیماری های مهم اتوایمون پوستی و برخی از آن هانظیر پمفیگوس در صورت عدم درمان مرگبارند. بنابراین مانند سایر بیماری های اتوایمون، استروئید و سیتوتوکسیک در درمان آن ها نقش اساسی دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تغییرات شمارش سلول ها خونی در بیماران دچار پمفیگوس و بولوز پمفیگوئید تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین و ارائه ی فواصل مناسب جهت سنجش آن بوده است.

مواد و روش ها: 63 بیمار مبتلا به پمفیگوس و 15 بیمار مبتلا به بولوز پمفیگوئید تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین خوراکی بستری در بخش پوست مرکز آموزشی درمان سینا تحت بررسی قرار گرفتند. دوز پردنیزولون 1 mg/kg در روز و دوز آزاتیوپرین 2mg/kg در روز بوده است. شمارش سلول های خون به طور هفتگی انجام شده است و حداقل مدت بستری 6 هفته است. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS-18 و independent- T test انجام گردید.

نتایج: از بیماران دچار پمفیگوس ، 19 بیمار در هفته ی سوم و 6 بیمار در هفته ی چهارم و 5 بیمار در هفته ی پنجم دچار افت هموگلوبین و هماتوکریت شدند. افت پلاکت سرم در 12 بیمار گزارش شد. از بیماران دچار بولوز پمفیگوئید 2 بیمار در هفته ی اول و 4 بیمار در هفته ی سوم دچار افت هموگلوبین و هماتوکریت و 3 بیمار دچار افت پلاکت شدند. کاهش سلول های سفید در بیماران دچار پمفیگوس در 5 بیمار در هفته ی چهارم تحت درمان و در بیماران دچار بولوز پمفیگوئید در 2 بیمار در هفته ی سوم درمان مشاهده شد.

نتیجه گیری: در سیر درمان بیماری های ایمونوبولوز پوستی نیز افت شمارش سلول های خونی ممکن است و این کاهش در هفته های سوم به بعد درمان بارز تر است. لذا بررسی هفتگی تا زمان کاهش دوز داروها پیشنهاد می شود.

مقدمه:

بیماری پمفیگوس (pemphigus) از بیماری های تاولی مهم پوستی است که در اثر تولید آنتی بادی بر ضد اتصالات بین سلول های کراتینوسیتیپوست بروز می کند و موجب بروز تاول های شل و زخم های سطحی در پوست می گردد(1). بیماری بولوز پمفیگوئید (Bullous Pemphigoid) نیز از بیماری های ایمونولو بولوز پوستی و در اثر تولید آنتی بادی بر ضد غشاء پایه ی اپیدرم ایجاد شده خود را با بروز تاول های سفت در سطح پوست نشان می دهد(2). نظیر دیگر بیماری های اتوایمون جهت درمان این بیماری ها معمولاً از استروئید و سیتوتوکسیک سیستمیک استفاده می شود که رایج ترین روش ها، درمان خوراکی با پردنیزولون به میزان 1mg/kg در روز و آزاتیوپرین 2mg/kg در روز می باشد. البته درمان pulse با متیل پردنیزولون وریدی به مدت سه روز و سیکلوفسفامید به مدت یک روز نیز انجام می گردد. استفاده ی بیشتر از آزاتیوپرین بیشتر به دلیل اثرات ضد التهابی آن توصیه می شود(3). مطالعه ی حاضر با هدف بررسی تاثیر درمان با سیتوتوکسیک و استروئید خوراکی در گروهی از بیماران مبتلا به پمفیگوس و پمفیگوئید و ارائه ی فواصل مناسب جهت بررسی شمارش سلول های خونی بوده است.

مواد و روش ها:

مطالعه به صورت توصیفی مقطعی در فاصله ی زمانی مهر 1388 تا مهر 1392 در بخش پوست مرکز آموزشی درمانی سینا انجام شده است. اطلاعات مربوط به بررسی از پرونده ی بیماران دچار پمفیگوس و بولوز پمفیگوئید که اولین بستری در مرکز را داشته اند استخراج و در پرسشنامه ی خاصی ثبت گردید. کلیه ی بیمارانی که تحت درمان با پردنیزولون 1 mg/kg در روز و آزاتیوپرین 1mg/kg در روز بوده اند، وارد مطالعه شدند. تمام بیماران حداقل 6 هفته در بخش بستری بوده اند. شمارش سلولی به صورت هفتگی و حداقل 6 بار انجام شده است. مقادیر پایه برای تمام بیماران ثبت شد. با توجه به کیت های بیمارستان سینا حداقل هموگلوبین نرمال 12، حداقل سلول های سفید نرمال 4000 و حداقل پلاکت نرمال 150000 بوده است. تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزار SPSS-18 و independent T-test انجام شد.

نتایج:

از 78 بیمار بستری، 63 بیمار مبتلا به پمفیگوس و 15 بیمار مبتلا به بولوز پمفیگوئید بوده اند. از بیماران دچار پمفیگوس 39 بیمار (61.8٪) مرد و 24 بیمار (38.2٪) زن بوده اند. همچنین از 15 بیمار مبتلا به بولوز پمفیگوئید، 9 بیمار مرد (60٪) و 6 بیمار (40٪) زن بوده اند. با توجه به شمارش کامل سلول های خونی شامل هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش سلول های سفید و پلاکت نتایج ثبت گردید. از بیماران دچار پمفیگوس بیشترین مورد کاهش هموگلوبین و هماتوکریت در هفته ی سوم و شامل 19 بیمار (30٪) بوده است (جدول 1). کاهش سلول های سفید در بیماران مبتلا به پمفیگوس تنها در 5 بیمار (7.9٪) و در هفته ی چهارم و نیز افت پلاکت در 12 بیمار (18.9٪) و در هفته ی پنجم درمان بوده است. در مورد بیماران دچار بولوز پمفیگوئید، از کل 15 بیمار 2 بیمار (13.3٪) در هفته ی اول و 4 بیمار (26.6٪) در هفته ی سوم درمان دچار

افت هموگلوبین و هماتوکریت شدند. در 2 بیمار (13.3٪) نیز کاهش سلول های سفید خون مشاهده شد. افت پلاکت در بیماران گروه اخیر، در 3 بیمار (20٪) و در هفته ی چهارم درمان بوده است.

بحث:

بیماری پمفیگوس (pemphigus) از جمله بیماری های ایمنوبولوز پوستی است که در صورت عدم درمان مرگبار است. در این بیماری اتو آنتی بادی بر ضد اتصالات بین سلول های کراتینوسیتی اپیدرم ایجاد می شود. بیماری بولوز پمفیگوئید (Bullous Pemphigoid) نیز از همان گروه بیماری هاست اما تولید آنتی بادی متوجه اجزای غشاء پایه ی پوست می باشد. برخلاف بولوز پمفیگوئید، بیماری پمفیگوس در صورت عدم درمان مرگبار است. از زمانی که درمان با استروئید سیستمیک در درمان آن به کار می رود، موارد مرگ و میر به میزان بسیار زیادی کاهش یافته است. درمان به صورت خوراکی (پردنیزولون به همراه آزاتیوپرین و یا سیکلوفسفامید) و یا پالس وریدی (متیلپردنیزولون به همراه سیکلوفسفامید) انجام می شود. (4و5)

بدیهی است که نظیر هر روش درمانی دیگری، استفاده از استروئید و سیتوتوکسیک موجب بروز عوارض جانبی بسیاری خواهد شد. در بررسی های متعدد انجام شده، بیماران دچار افزایش قند خون، چربی خون بالا، فشار خون بالا و ... شده اند که همگی به مصرف استروئید خوراکی نسبت داده شده است و امروزه بر استفاده از استروئید هایی با عوارض کمتر تاکید می شود. (6و7). تغییر شمارش سلول های خون در اثر تجویز استروئید شایع نبوده است و تنها در برخی از مطالعات تایید شده است. چنانچه Pasternak و همکاران نشان دادند که حتی استروئید استنشاقی نیز ممکن است منجر به افزایش نوتروفیل های سرم شود (8). طبق تحقیقات Baris و همکاران، استفاده از استروئید خوراکی در درمان سندرم نفروتیک ممکن است منجر به تغییرات شمارش سلولی گردد. (9).

طبق بررسی دیگر که توسط Klaustermeyer و همکاران در سال 2016 انجام شده استفاده از استروئید در درمان آسم ممکن است موجب تشدید ائوزینوفیلی شود. (10). به هر حال تغییرات شمارش سلولی در اثر تجویز استروئید در بیماری های پوستی نیز شایع نبوده است. چنانچه مثلاً در درمانویتیلیگو با استروئید خوراکی مورد خاصی مشاهده نشده است (11). اما باید دانست که مصرف آزاتیوپرین در درمان بیماری های پوستی نظیر پمفیگوس همانند سایر موارد مصرف سیتوتوکسیک ها ممکن است منجر به لکوپنی و حتی پان سیتوپنی گردد. از آنجا که شروع اثر آزاتیوپرین معمولاً از 15 روز بعد است، لذا از هفته ی دوم به بعد انتظار تغییرات بیشتری داریم. چنانچه در بیماران مبتلا به پمفیگوس مورد بررسی ما، بیشتر بیماران (19 بیمار) در هفته ی سوم دچار افت هموگلوبین و هماتوکریت شده اند. حتی در بیماران مبتلا به بولوز پمفیگوئید نیز افت هموگلوبین در هفته ی سوم بارزتر بوده است.

نتایج تحقیقات مشابه در مورد آزاتیوپرین در راستای نتایج تحقیق اخیر بوده اند. چنانچه بررسی Martizen و همکاران نشان داد که پان سیتوپنی در اثر تجویز آزاتیوپرین از هفته ی سوم به بعد بارزتر است(12). در بررسی دیگری که در مورد بیماران تحت پیوند اعضا انجام شد، با اینکه عوارض آزاتیوپرین از سایر سیتوتوکسیک ها کمتر بوده است ولی به هر حال منجر به کاهش سلول های سفید ، کاهش هموگلوبین و حتی کاهش پلاکت نیز شده است(13). جالب است بدانیم با اینکه امروزه روش های جایگزین سیتوتوکسیک ها در درمان بیماری های مختلف از جمله بیماری های پوستی پیشنهاد شده است. اما عوارض این دارو ها بر سلول های سفید و هموگلوبین محتمل است. چنانچه موارد بسیاری از لکوپنی در زمینه ی مصرف ایمونوگلوبولین داخل وریدی در درمان بولوز پمفیگوئید(14) و سندرم استیونس جانسون (15) بروز نموده است.

نتایج بررسی اخیر و تحقیقات مشابه نشان می دهد که لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی در درمان بیماری های پوستی با استروئید و آزاتیوپرین نه در اثر تجویز استروئید بلکه در نتیجه ی عوارض ناشی از مصرف سیتوتوکسیک مذکور بود. بررسی های هفتگی شمارش سلول های خونی در طی بستری و هر 2 هفته یک بار پس از ترخیص پیشنهاد می گردد.

هفته های پس از شروع درمان	تعداد	فراوانی (درصد)
اول	-	-
دوم	2	3.1
سوم	19	30.1
چهارم	6	9.5
پنجم	5	7.9
ششم	3	4.7

جدول 1 : فراوانی افت هموگلوبین و هماتوکریت در بیماران دچار پمفیگوس تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین با توجه به هفته های درمان

References:

- 1 - Wascke J. The desmosome and pemphigus . Histochem Cell Biol 2008 ; 130 : 21-54
- 2 – Schmidt E, Zilickens D. Pemphigoid diseases. Lancet 2013; 381: 320- 32

- 3 - Cholera M1, Chainani-Wu N . Management of Pemphigus Vulgaris. *AdvTher*. 2016 Jun;33(6):910-58. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4. Epub 2016 Jun 10.
- 4 - Khatri ML . Pemphigus in North-Western Yemen: A therapeutic study of 75 cases. *Indian J DermatolVenereolLeprol*. 2016 May-Jun;82(3):359. doi: 10.4103/0378-6323.175917.
- 5 - Sinha AA1, Hoffman MB1, Janicke EC . Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol*. 2015 Apr;25(2):103-13. doi: 10.1684/ejd.2014.2483.
- 6 - Liu D1, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
- 7 - Gleeson D. Standard Treatment in Adults: Which Steroid? Or without Steroids? *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:75-82. doi: 10.1159/000440751. Epub 2015 Dec 7.
- 8 - Pasternak Y1, Yarden-Bilavsky H2, Kodman Y, et al. Inhaled corticosteroids increase blood neutrophil count by decreasing the expression of neutrophil adhesion molecules Mac-1 and L-selectin. *Am J Emerg Med*. 2016 Jul 6. pii: S0735-6757(16)30396-5. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.003. [Epub ahead of print]
- 9 - Baris HE1, Baris S2, Karakoc-Aydiner E, et al. The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2016 May;175(5):685-93. doi: 10.1007/s00431-016-2694-x. Epub 2016 Jan 30.
- 10 - Klaustermeier WB1, Choi SH. A perspective on systemic corticosteroid therapy in severe bronchial asthma in adults. *Allergy Asthma Proc*. 2016 May;37(3):192-8. doi: 10.2500/aap.2016.37.3941.
- 11 - Sharma CK1, Sharma M1, Aggarwal B, et al. Different Advanced Therapeutic Approaches to Treat Vitiligo. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2015;34(4):321-34.
- 12 - MartínezFaci C1, Ros Arnal I2, Martínez de Zabarte Fernández JM, et al. [Azathioprine-induced pancytopenia: case series]. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Aug 1;114(4):e252-5. doi: 10.5546/aap.2016.e252. Epub 2016 Aug 1.
- 13 - Ventura-Aguilar P1, Campistol JM1,2, Diekmann F1. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):303-19. doi: 10.1517/14740338.2016.1132698. Epub 2016 Jan 28.
- 14 - Tuchinda P1, Ritchie S, Gaspari AA. Bullous pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. *Cutis*. 2014 May;93(5):264-8.
- 15 - Aihara M1, Kano Y2, Fujita H, et al. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2015 Aug;42(8):768-77. doi: 10.1111/1346-8138.12925. Epub 2015 May 18.

