

اثربخشی مایکوفنولات موفتیل در درمان بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس مقاوم به درمان

زمینه و هدف: پمفیگوس از بیماری‌های شایع خودایمنی تاولی است که نیازمند درمان با سرکوب‌کننده‌ی ایمنی سیستمیک می‌باشد. سرکوب‌کننده‌های ایمنی پیش‌آگهی بیماران پمفیگوس را در دهه‌ی اخیر تغییر داده، اما استفاده‌ی طولانی‌مدت آن‌ها همراه با عوارض قابل توجهی می‌باشد. امروزه سعی بر استفاده از داروهایی جدیدتر با عوارض جانبی کمتر در این بیماری می‌باشد. یکی از این داروها مایکوفنولات موفتیل می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی این دارو در بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس مقاوم به درمان می‌باشد.

روش اجرا: پرونده‌ی ۳۰۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس مرور شد و از میان آن‌ها ۲۸ پرونده که به دلیل مقاومت به درمان، داروی مایکوفنولات موفتیل دریافت کرده بودند وارد مطالعه شدند. اطلاعات با استفاده از پرونده‌ها در پرسش‌نامه‌ی جمع‌آوری و سپس با استفاده از آزمون همبستگی Kendall's tau-c، آزمون Mann-Whitney و تحلیل واریانس تحلیل آماری داده‌ها انجام شد.

یافته‌ها: نسبت مرد به زن ۱/۸:۱ بود. میانگین سنی بیماران $43/3 \pm 13/6$ سال بود. بیماران تحت درمان با ۲ gr/day مایکوفنولات همراه ۱ mg/kg/day پردنیزولون قرار داشتند. هفده بیمار (۱۰ مرد و ۷ زن) بهبودی کامل داشتند، ارتباط معناداری بین پاسخ به درمان و جنسیت بیماران وجود نداشت ($P=0/58$). اختلاف معناداری بین میانگین سنی بیماران بهبودیافته و مقاوم به درمان وجود نداشت ($P=0/77$). ارتباط معناداری بین پاسخ به درمان با شدت درگیری مخاطی ($P=0/8$) و شدت درگیری پوستی ($P=0/8$) وجود نداشت. ۱۰ بیمار که مایکوفنولات را بیش از ۱۲ ماه دریافت کرده بودند پاسخ درمانی مناسب داشتند و طی دوره‌ی پی‌گیری بدون نیاز به مکمل دیگر هیچ عودی نداشتند.

نتیجه‌گیری: شروع اثر مایکوفنولات موفتیل آهسته است، اما مکملی مفید و با عوارض جانبی کم در درمان بیماران پمفیگوس ولگاریس، خصوصاً بیماران مقاوم به درمان، می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: پمفیگوس ولگاریس، مایکوفنولات موفتیل، بیماری‌های تاولی، درمان

دریافت مقاله: ۹۱/۱۱/۱۶ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۲۴

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۲، دوره‌ی ۴ (۱): ۱۹-۲۶

دکتر مهناز بنی‌هاشمی^۱

دکتر یلدا ناهیدی^۱

دکتر محمدجواد یزدان پناه^۱

دکتر حبیب‌الله اسماعیلی^۱

دکتر سمیه خطیب‌زاده^۲

۱. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر یلدا ناهیدی

مشهد، بیمارستان امام رضا^(ع)، گروه پوست
پست الکترونیک:

nahidiy@mums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

سرکوب‌کننده‌ی سیستمیک است که شامل استروئید سیستمیک و سایر سرکوب‌کننده‌ها به‌عنوان درمان کمکی می‌باشد. درمان با سرکوب‌کننده‌ها پیش‌آگهی بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس را در دهه‌ی اخیر تغییر داده است. کاربرد آن‌ها برای اولین بار در اوایل سال ۱۹۵۰ باعث کاهش قابل توجه در مرگ‌ومیر به

پمفیگوس ولگاریس یک بیماری خودایمنی تاولی مزمن پوست و غشاهای مخاطی می‌باشد که با ایجاد اتوآنتی‌بادی علیه مولکول‌های دسموزومال مشخص می‌شود^۱. این بیماری نیازمند درمان با داروهای

میزان متوسط ۳۰٪ با فروکش کامل ۱۳٪ تا ۲۰٪ شد. با وجود این هنوز مرگومیر و ناتوانی ناشی از درمان در بیماران مبتلا به پمفیگوس وجود دارد.^۲ از طرفی برخی بیماران مقاوم به درمان هستند و استفاده طولانی مدت از عوامل سرکوب کننده می تواند عوارض جانبی جدی در آنها داشته باشد. به همین دلیل امروزه سعی می شود داروهای جدیدتر با عوارض جانبی کمتر در مبتلایان به پمفیگوس مورد بررسی قرار گیرد.

یکی از این موارد مایکوفنولات موفتیل می باشد که اولین کاربرد آن در سال ۱۹۹۰ به عنوان سرکوب گر ایمنی جهت پیشگیری از رد پیوند بوده است.^۲ مایکوفنولیک اسید که ناشی از تخمیر پنی سیلیوم / استولونیگریوم *Penicillium stolonigreum* می باشد. این دارو امروزه به طور فزاینده ای به عنوان یک عامل جداکننده بیمار از استروئید یا به صورت منوترایی استفاده می شود. مایکوفنولیک اسید به طور اختصاصی لنفوسیت های فعال شده را مهار می کند.^۳ دو نوع از مایکوفنولیک اسید به نام های مایکوفنولات سدیم و مایکوفنولات موفتیل موجود می باشد. مایکوفنولات موفتیل اثرات متعددی بر روی سیستم ایمنی دارد که به نقش آن به عنوان تضعیف کننده ایمنی کمک می کنند. شناخته شده ترین مکانیسم آن، مهار انتخابی آنزیم دخیل در بیوسنتز پورین به نام Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) است و از این طریق باعث اثر روی لنفوسیت های فعال شده می گردد.

مایکوفنولات موفتیل دارویی مفید با عوارض جانبی کم می باشد ولی بسیار گران می باشد. تقریباً قیمتی چهار برابر آزاتیوپرین دارد، اکثراً با دوز ۲ gr/day تجویز می شود^۴. چندین مطالعه درباره ی نقش درمانی این دارو در موارد مقاوم به درمان های استاندارد پمفیگوس انجام شده است^{۸-۴}. مطالعه ی Koga در ژاپن تأثیر موفقیت آمیز درمان توأم مایکوفنولات و پردنیزولون را در ۴ بیمار مبتلا به پمفیگوس مقاوم به

درمان نشان داد^۶. Bongiorno نیز نشان داد مایکوفنولات سدیم یک مکمل (Adjuvant) بی خطر و مفید در بیماران مبتلا به پمفیگوس مقاوم به درمان می باشد و حتی می تواند در موارد عدم پاسخ به آزاتیوپرین مؤثر باشد^۸. در مقابل در مطالعه ی Ioannides درمان ترکیبی استروئید و مایکوفنولات نسبت به منوترایی با استروئید در درمان پمفیگوس هیچ ارجحیتی نداشته است^۵.

از آن جایی که تاکنون در مشهد با توجه به شیوع نسبتاً زیاد پمفیگوس، مطالعه ای بر روی کارآرایی و بی ضرربودن مایکوفنولات در درمان بیماران مبتلا به پمفیگوس انجام نشده است، برآن شده ایم که این مطالعه را با هدف بررسی اثربخشی و عوارض مایکوفنولات در درمان موارد مقاوم پمفیگوس ولگاریس انجام دهیم.

روش اجرا

در این مطالعه ی مقطعی بررسی بیماران با روش نمونه برداری غیراحتمالی هدف مند در تمام بیماران مبتلا به پمفیگوس مراجعه کننده به بخش های پوست بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) مشهد در سال های ۸۰ تا ۹۰ که به درمان با استروئید یا استروئید و آزاتیوپرین یا سایر ادجوانت ها به جز مایکوفنولات جواب نداده اند و به همین دلیل تحت درمان با مایکوفنولات قرار گرفته اند، انجام شد.

در این مطالعه، منظور از موارد مقاوم به درمان بیمارانی می باشد که علی رغم درمان های معمول انجام شده به مدت دو ماه، ظهور ضایعات جدید کماکان در آنها ادامه داشته یا بیمار به رمسیون رفته است اما مجدداً ضایعات جدید به تعداد زیاد عود نماید.

تشخیص پمفیگوس در تمامی موارد براساس آسیب شناسی و ایمنوفلورسانس مستقیم گذاشته شده بود. داده های مرتبط به بیماران با استفاده از پرونده های بستری یا سرپایی آنها در پرسش نامه ای

مایکوفنولات قرار داشتند مورد بررسی قرار گرفت. ۱۸ نفر (۶۴/۳٪) مرد و ۱۰ نفر (۳۵/۷٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران $43/3 \pm 13/6$ سال و در بیماران مؤنث و مذکر به ترتیب $45/3 \pm 13/6$ و $42/3 \pm 13/9$ سال بود. جوان‌ترین و مسن‌ترین بیمار ۱۶ و ۷۰ سال سن داشتند. میانگین سنی در دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/58$). از ۲۸ بیمار، ۲۴ مورد (۸۵/۷٪) درگیری پوستی - مخاطی و ۲ بیمار (۷/۱٪) فقط درگیری پوستی و ۲ بیمار (۷/۱٪) فقط درگیری مخاطی داشتند. چهار بیمار (۱۴/۲٪) درگیری اطراف ناخن نیز داشتند.

۱۷ بیمار پاسخ کامل به درمان داشتند که ۱۰ نفرشان مرد و ۷ بیمار زن بودند. ۸ بیمار بهبود نسبی داشتند که شامل ۶ مرد و ۲ زن بودند. ۲ بیمار مرد و یک بیمار زن پاسخ به درمان نداشتند. با توجه به نتیجه‌ی آزمون من - ویتنی بین پاسخ به درمان و جنسیت بیماران اختلاف معناداری وجود نداشت ($P=0/58$).

میانگین سنی بیماران در گروه با پاسخ کامل به درمان $44/2 \pm 16/1$ سال، با پاسخ نسبی $40/5 \pm 10/3$ سال و در گروه بدون پاسخ به درمان $46/0 \pm 3/6$ سال بود. با توجه به نتیجه‌ی آزمون ANOVA میانگین سنی بیماران در این سه گروه یکسان بود و سن بیماران هیچ ارتباطی با پاسخ به درمان نداشت ($P=0/77$).

۲۰ بیمار (۷۱/۴٪) درگیری متوسط، ۲ بیمار (۷/۱٪) درگیری خفیف و ۴ بیمار (۱۴/۲٪) درگیری شدید داشتند و ۲ بیمار (۷/۱٪) نیز درگیری مخاطی نداشتند. از آن‌جا که در تعداد زیادی از بیماران الگوی ابتلا به صورت پوستی - مخاطی بود و شدت درگیری مخاطی اغلب متوسط و درگیری پوستی اکثراً شدید بود از کسانی که درگیری مخاطی در حد متوسط داشتند ۱۳ بیمار (۶۵٪) به درمان پاسخ کامل دادند، ۵ بیمار (۲۵٪) پاسخ نسبی داده و ۲ بیمار (۱۰٪) پاسخ

که به همین منظور تهیه‌شده جمع‌آوری شد. داده‌ها شامل سن، جنس، محل سکونت و اطلاعات شخصی بیماران، وزن، شدت بیماری، محل ضایعات و مدت بیماری، سابقه‌ی درمان‌های انجام‌شده، مدت درمان با مایکوفنولات، فاصله‌ی زمانی از شروع درمان تا بهبود بیماری، عوارض جانبی داروی مایکوفنولات و نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی بیماران بود. سپس این داده‌ها با استفاده از جداول توزیع فراوانی و آزمون‌های آماری Mann-Whitney، تحلیل واریانس (ANOVA) و همبستگی Kendall's tau-c و با بهره‌گیری از نسخه‌ی ۱۱/۵ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) توصیف و تحلیل شدند.

معیار شدت بیماری 4 point scoring system می‌باشد که در مورد ضایعات دهانی: ۰ خاموش، ۱ فعالیت خفیف (تا ۳ روزیون)، ۲ فعالیت متوسط (۳-۱۰ روزیون یا ژنژیویت دسکوآماتیو ژنرالیزه)، ۳ فعالیت شدید (بیش از ۱۰ روزیون جدا یا روزیون وسیع به هم متصل) و در مورد ضایعات پوستی: ۰ خاموش، ۱ فعالیت خفیف (کمتر از ۵ ضایعه‌ی جدا)، ۲ فعالیت متوسط (ضایعات جدا به تعداد ۲۰-۵)، ۳ فعالیت شدید (ضایعات بیش از ۲۰ عدد یا ضایعات روزیو متصل به هم وسیع) است. منظور از رمسیون کامل بهبود کامل ضایعات قدیمی و عدم پیدایش ضایعات جدید در هر ویزیت و رمسیون نسبی، بهبود بیش از ۷۵٪ ضایعات قدیمی در هر ویزیت است. معیارهای ورود به مطالعه، ابتلا به پمفیگوس براساس یافته‌های هیستوپاتولوژیک، ایمونوفلورسانس مستقیم، کامل بودن اطلاعات پرونده‌ها و حداقل دوره‌ی پیگیری سه ماهه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل دریافت هم‌زمان مکمل دیگر به جز مایکوفنولات موفتیل بود.

یافته‌ها

در این مطالعه پرونده‌ی ۲۸ بیمار پمفیگوس ولگاریس که به علت مقاومت به درمان تحت درمان با

۱۰ بیمار (۳۵/۷٪) مایکوفنولات را بیشتر از یک سال، ۴ بیمار (۱۴/۲٪) حدود یک سال، ۷ بیمار (۲۵٪) برای ۹ ماه و ۶ بیمار (۲۱/۴٪) برای ۶ ماه دریافت کرده بودند. در یک بیمار مایکوفنولات به دلیل پانسیتوپنی ناشی از درمان پس از ۳ ماه درمان قطع شد.

مدت پیگیری در این مطالعه حداقل سه ماه بعد از بهبود در نظر گرفته شده بود. تمامی ۱۰ بیماری که مایکوفنولات را برای بیشتر از یکسال دریافت کرده بودند به درمان پاسخ داده بودند (یک بیمار پاسخ نسبی و ۹ بیمار پاسخ کامل). این بیماران در طی دوره پیگیری یکساله نیاز به مکمل دیگری نداشتند و هیچ عودی در آن‌ها دیده نشد.

۲۷ بیمار (۹۶/۴٪) مایکوفنولات را با دوز ۲gr/day دریافت کردند. فقط یک بیمار مایکوفنولات را با دوز ۳gr/day دریافت کرده بود. در ۲۶ بیمار (۹۲/۸٪) آثار درمانی حدود ۳ ماه پس از شروع مایکوفنولات مشاهده شد.

۳ بیمار (۱۰/۷٪) در طی درمان با مایکوفنولات در چند روز اول شروع درمان دچار حالت تهوع شدند. یک بیمار (۳/۵٪) دچار کاهش وزن شد. یک بیمار (۳/۵٪) دچار پانسیتوپنی بعد از ۳ ماه دریافت مایکوفنولات شده بود. آزمون‌های بررسی عملکرد کلیوی و کبدی تمام بیماران در محدوده‌ی طبیعی بود.

بحث

در جمعیت مورد مطالعه ۱۸ بیمار (۶۴/۳٪) مرد و ۱۰ بیمار (۳۵/۷٪) زن بودند. نسبت مرد به زن در مطالعه‌ی ما ۱/۸ به ۱ بود. طبق اطلاعات موجود در منابع، شیوع پمفیگوس در زن و مرد حدوداً برابر می‌باشد^۱. این نسبت در مطالعه‌ی Baskan^۱ به ۱ و در مطالعه‌ی اسماعیلی^۲ به ۱ بود. میانگین سنی بیماران ۴۳/۳±۱۳/۶ سال بود. طبق منابع، متوسط سن بیماران پمفیگوس حدود ۶۰-۵۰ سال می‌باشد. بیماری در افراد مسن و جوانان نیز ممکن است دیده

به درمان نداشتند. هر دو بیمار با درگیری مخاطی خفیف و یک نفر از ۴ بیمار با درگیری مخاطی شدید پاسخ کامل داشتند. از بیماران با درگیری مخاطی شدید ۱ نفر بهبودی نسبی و دو نفر بدون پاسخ بود. با توجه به آزمون همبستگی Kendall's tau-c ارتباط معناداری بین شدت درگیری مخاطی و پاسخ به درمان وجود نداشت (P=۰/۸). ۲۴ بیمار (۸۵/۷٪) درگیری پوستی شدید داشتند که در ۱۵ نفر (۶۲/۵٪) از آن‌ها پاسخ کامل به درمان و در ۶ بیمار (۲۵٪) بهبودی نسبی مشاهده شد. ۲ بیمار (۷/۱٪) درگیری پوستی متوسط داشتند که هر دو پاسخ کامل داشتند. ۲ بیمار (۷/۱٪) درگیری پوستی نداشتند. هر دو بیمار با درگیری پوستی متوسط پاسخ کامل دادند. با توجه به آزمون همبستگی Kendall's tau-c ارتباط معناداری بین شدت درگیری پوستی و پاسخ به درمان وجود نداشت (P=۰/۸).

قبل از دریافت مایکوفنولات موقتیل ۸ بیمار (۲۸/۶٪) سیکلوفسفامید، ۵ بیمار (۱۷/۹٪) متوتریکسات، ۲۴ بیمار (۸۵/۷٪) آزاتیوپرین و ۱۸ بیمار (۶۴/۳٪) پالس کورتیکواستروئید و یک بیمار (۳/۶٪) IVIG دریافت کرده بودند. همه‌ی بیماران در رژیم‌های درمانی خود پردنیزولون خوراکی نیز دریافت کرده بودند. بیشترین مکمل که طولانی‌مدت استفاده شده بود، آزاتیوپرین بود. در میان بیماران آقایی ۳۱ ساله تحت درمان با رژیم‌های مختلف اعم از کورتیکواستروئید به تنهایی، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین، متوتریکسات و حتی یک دوره ریتوکسیماب قرار گرفته بود که در نهایت بیشترین پاسخ‌دهی وی در میان این درمان‌ها به مایکوفنولات بود.

در شروع درمان پمفیگوس ۲۲ بیمار (۷۸/۶٪) پردنیزولون را با دوز ۶۰-۱۰۰ mg/day، ۲ بیمار (۷/۱٪) با دوز کمتر از ۶۰ mg/day و ۴ بیمار (۱۴/۲٪) با دوز بالاتر از ۱۰۰ mg/day دریافت کرده بودند که در اکثر بیماران این دوز به مرور زمان کاهش یافته بود.

طی دوره‌ی پیگیری یک‌ساله نیاز به مکمل دیگری نداشتند و هیچ عودی در آن‌ها دیده نشد. بنابراین جهت مشاهده اثرات کامل درمانی مایکوفنولات موافقت نیاز به زمان نسبتاً طولانی (بیش از ۳ ماه) می‌باشد. در مطالعات مختلف زمان شروع اثرات درمانی مایکوفنولات بین ۶ هفته تا ۶ ماه گزارش شده بود^{۷،۸،۱۰،۱۱،۱۳،۱۴}. در مطالعه‌ی ما در ۱ بیمار بعد از کاهش دوز مایکوفنولات به حد ۵۰۰ mg/day، بیمار دچار عود بیماری شد و جهت کنترل بیماری دوز مایکوفنولات به همان دوز اولیه (۲ mg/day) رسید. در مطالعات مورد بررسی نیز اکثر بیماران تحت پیگیری یک‌ساله قرار گرفته بودند و بعد از مشاهده‌ی پاسخ درمانی، دریافت مایکوفنولات هم‌چنان ادامه یافته بود. در مطالعه‌ی شمس بعد از قطع مایکوفنولات ۵ بیمار از ۹ بیمار بهبود یافته دچار عود بیماری شدند^{۱۵}. در مطالعه‌ی Koga نیز پس از کاهش دوز مایکوفنولات عود بیماری در ۲ بیمار گزارش شده بود^۶ که این یافته‌ها لزوم ادامه‌ی درمان با مایکوفنولات را پس از بهبودی نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی حاضر ۶۵٪ و ۲۳٪ بیماران دارای درگیری پوستی و ۶۲٪ و ۲۳٪ بیماران دارای درگیری مخاطی به ترتیب بهبودی کامل و نسبی را به‌دنبال درمان با مایکوفنولات نشان دادند، بهبودی در مطالعه‌ی اسماعیلی ۶۷٪^۲، Powell ۶۶٪^{۱۲}، Mimouni ۷۱٪^۹، شمس ۹۰٪^{۱۵}، Biessert ۹۵٪^{۱۳}، Grundmann^{۱۰} و Enk ۱۰۰٪^{۱۴} بود که این تفاوت در میزان پاسخ به درمان در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در بیماران مورد مطالعه (مورد تازه یا مقاوم به درمان و شدت بیماری)، دوز دارو، تعریف مؤلفین از بهبودی و نیز تفاوت‌های نژادی باشد.

در مطالعه‌ی ما طی درمان با مایکوفنولات، ۳ بیمار دچار عوارض گوارشی به‌صورت تهوع و استفراغ شدند، یک بیمار دچار کاهش وزن شد و یک بیمار به دلیل پانسیتوپنی حین درمان با مایکوفنولات بعد از ۳ ماه

شود اما شایع نیست^۱. میانگین سنی بیماران در مطالعه‌ی اسماعیلی ۳۶/۲۹±۱۳/۷۵ سال بود^۲.

در مطالعه‌ی ما علت شروع درمان با مایکوفنولات مقاوم‌بودن نسبت به سایر رژیم‌های درمانی (کورتیکواستروئید همراه با سایر مکمل‌ها) بود. در مطالعات Grundmann، Mimouni، Bongiorno، Koga و Bredlich نیز مایکوفنولات در درمان بیماران پمفیگوسی فعال و سرکش و مقاوم نسبت به سایر رژیم‌های درمانی شروع شده بود^{۱۱-۱۶}.

دوز مایکوفنولات دریافتی در اکثر بیماران (۲۶ بیمار) مشابه مطالعات اسماعیلی، شمس، Beisert و Enk بود^{۱۳-۱۵}، ولی دوزهای کمتر نیز در مطالعات Grundmann (۱ gr/day)^{۱۰} و Powell (شروع با دوز 500mg/day و در صورت تحمل افزایش)^{۱۲} به‌کار رفته است.

در مطالعه‌ی ما ارتباط معناداری بین پاسخ به درمان و جنسیت بیماران وجود نداشت، درحالی که در مطالعه‌ی اسماعیلی پاسخ به درمان در زنان بهتر از مردان گزارش شده بود^۲. از طرفی در مطالعه‌ی اسماعیلی ارتباط بیان‌شده ضعیف بود ($P=0/48$).

در مطالعه‌ی اسماعیلی بیماران با اشکال منتشر پاسخ کمتری به درمان داشتند^۲ ولی در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معناداری بین شدت درگیری پوستی مخاطی با پاسخ به درمان وجود نداشت که علت این تفاوت می‌تواند یکسان‌نبودن گروه‌های مورد مطالعه باشد، زیرا در مطالعه‌ی اسماعیلی تمام بیماران مورد جدید و به‌عنوان خط اول درمان برایشان مایکوفنولات شروع گردید، درحالی که مطالعه‌ی حاضر فقط بر روی بیماران مقاوم انجام شد.

متوسط زمان لازم جهت بهبودی در مطالعه‌ی ما ۳ ماه بود. در مطالعه‌ی ما ۱۰ بیمار مایکوفنولات را برای بیشتر از ۱۲ ماه دریافت کرده بودند که در تمام این بیماران پاسخ به درمان مشاهده شد (۹ بیمار بهبودی کامل و ۱ بیمار بهبودی نسبی داشت). این بیماران در

جانبی کم در درمان بیماران مبتلا به پمفیگوس خصوصاً مبتلایان به پمفیگوس مقاوم به سایر رژیم‌های درمانی می‌باشد. با توجه به گران بودن این دارو (حدود ۴ برابر آزایتوپرین)، از این دارو کمتر به‌عنوان خط اول درمان بیماران پمفیگوس استفاده می‌شود. این دارو شروع اثر آهسته دارد، لذا عدم مشاهده پاسخ درمانی بعد از چند ماه از شروع درمان به‌منزله‌ی مؤثر نبودن آن نیست و باید مدت زمان بیشتری از شروع درمان بگذرد تا اثرات درمانی آن ظاهر شود و هرچه از مدت زمان درمان بگذرد پاسخ درمانی کامل‌تر خواهد بود. دارو بعد از مشاهده‌ی پاسخ درمانی باید ادامه داشته باشد و در صورت قطع آن بیمار ممکن است دچار عود بیماری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی دانشجویی به شماره ۶۶۶۱ بوده و از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت مالی قدردانی می‌گردد.

درمان را قطع کرد. شایع‌ترین عوارض مایکوفنولات عوارض گوارشی و خونی می‌باشد.^{۱۶} در مطالعه‌ی Enk علایم گوارشی در ۵ بیمار، لنفوپنی در ۹ بیمار و افزایش آنزیم‌های کبدی در ۳ مورد گزارش شد.^{۱۳} در مطالعه‌ی Mimouni به‌دلیل نوتروپنی تب‌دار و عدم تحمل گوارشی درمان در ۲ بیمار قطع شد.^۹ در مطالعه‌ی اسماعیلی عفونت خصوصاً عفونت کاندیدیایی در ۱۴ مورد، ویروسی در ۶ مورد، باکتریایی در ۴ مورد و لنفوپنی در ۱ مورد به‌عنوان عارضه‌ی درمان گزارش شده بود.^۲ در مطالعه‌ی Bongiorno سردرد در ۲ بیمار و افزایش قند خون ناشتا در یک بیمار گزارش شد.^۸ در مطالعه‌ی Powell لنفوپنی در ۱۰ مورد، ضعف در ۲ مورد، عفونت فرصت‌طلب در ۲ مورد (زوسترومایکوباکتریوم آتیپیک) و میالژی در ۱ مورد رخ داد.^{۱۲} Grundmann نیز لنفوپنی خفیف را در یک مورد گزارش داد.^{۱۰} ولی در کل، در تمام مطالعات عارضه‌ی جانبی جدی و تهدیدکننده‌ی حیات گزارش نشده بود. مایکوفنولات موفتیل مکمل مفید و با عوارض

References

1. Stanley RJ. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. Fitzpatrick's: dermatology in general medicine. 7thEd. New York: Mc Graw-Hill; 2008. p. 459-68.
2. Esmaili N, Shams-Davatchi S, Valikhani M, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 159-64.
3. Zwerner J, Fiorentio D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Therapy* 2007; 20: 229-38.
4. Baskan EB, Yilmaz M, Tunali S, Saricaoglu H. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1432-4.
5. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 855-60.
6. Koga H, Ishii N, Hamada T, et al. Successful treatment with mycophenolate mofetil of four Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 472-5.
7. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041-8.

8. Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of refractory pemphigus. *Int J Dermatol* 2010; 49: 693-9.
9. Mimouni D, Anhalt GJ, Gummins DL, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139: 739-42.
10. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 957-60.
11. Bredlich RO, Grundmann-Kollman M, Behrena S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999; 141: 934.
12. Powell AM, Albert S, Al Fares S, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149: 138-45.
13. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447-54.
14. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 54-6.
15. Chams-Davatchi C, Nonahal Azar R, Daneshpazooch M, et al. Open trial of mycophenolate mofetil in the treatment of resistant pemphigus vulgaris. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 23-5.
16. CellCept® (mycophenolate mofetil capsules). 2010. Available at: <http://www.Rocheusa.Com/products/cellcept/pi-html> Accessed Sep 20, 2011.

Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of patients with recalcitrant pemphigus vulgaris

Mahnaz Banihashemi, MD¹
 Yalda Nahidi, MD¹
 Mohammadjavad Yazdanpanah,
 MD¹
 Habib-o-Allah Esmaeeli, MD¹
 Somayyeh Khatibzadeh, MD²

1. Department of Dermatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Background and Aim: Pemphigus is one of the most common types of autoimmune blistering disease that requires systemic immunosuppressive therapy. Immunosuppressive therapy has improved the disease outcome in recent decades, but long-term use of them has side effects. Recently, it has been tried to evaluate immunosuppressive drugs with less side effects. One of them is mycophenolate mofetil. The aim of this study was to evaluate of therapeutic efficacy of this drug in the patients with refractory pemphigus vulgaris.

Methods: Three hundred files of patients with pemphigus vulgaris were reviewed and among them 28 patients who had received mycophenolate mofetil due to resistance to treatment were entered to this study. The data were obtained from patients' files and were analyzed using Kendall's tau-c correlation, Mann-Whitney and ANOVA tests.

Results: Male to female ratio was 1.8:1 with an average age of 43.3±13.6 year. Twenty-eight cases of pemphigus vulgaris were treated receiving 2gr/day mycophenolate mofetil + 1mg/kg/day prednisolone. Remission occurred after 3 months. Seventeen patients (10 men and 7 women) had complete remission. There was no significant association between gender and treatment response ($P=0.58$). There was no significant association between mean age of treated patients and untreated patients with treatment response ($P=0.77$). Also, there was no significant association between severity of mucosal ($P=0.80$) and severity of skin involvement with treatment response ($P=0.80$). Ten patients who received mycophenolate mofetil more than 12 months had treatment response to mycophenolate mofetil and they did not have any relapse in the follow up period.

Conclusion: Mycophenolate mofetil is effective and safe as an adjuvant therapy in patients with pemphigus vulgaris especially in refractory pemphigus. Initiation of the therapeutic effect is slow.

Keywords: pemphigus vulgaris, mycophenolate mofetil, bullous diseases, treatment

Received: Feb 5, 2013 Accepted: Mar 14, 2013

Dermatology and Cosmetic 2013; 4 (1): 19-26

Corresponding Author:
 Yalda Nahidi, MD

Department of Dermatology, Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran.
 Email: nahidi@mums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare