

سندروم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی به دنبال مصرف سیکلوسپورین در بیمار مبتلا به GVHD پس از پیوند مغز استخوان: گزارش موردی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۱/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۳/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: سندروم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی (RSDS) بیماری با علت نامشخص است که با درد، تورم، محدودیت حرکت، تغییرات پوستی و ازوموتور و کاهش بافت استخوانی استخوان‌ها به صورت موضعی در انتهای اندام مشخص می‌شود. فاکتورهای خطر متعددی برای این بیماری مطرح شده که یکی از آنها داروها می‌باشند. در بین داروهای ایجاد کننده این بیماری می‌توان به سیکلوسپورین اشاره کرد. **معرفی بیمار:** آقای ۳۳ ساله با سابقه لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) به دنبال پیوند مغز استخوان، دچار GVHD شده و سپس تحت درمان با سیکلوسپورین قرار می‌گیرد و دو ماه پس از مصرف دارو با درد و تورم دیستال هر چهار اندام مراجعه می‌کند. تست‌های آزمایشگاهی به غیر از تست‌های عملکرد کبدی نرمال بودند. با شک بالینی به سندروم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی از بیمار اسکن سه‌فازی رادیونوکلیدی به عمل آمد که در فاز تاخیری افزایش جذب را در نواحی زانو، ساق، پاها و دست‌ها در مرحله عروقی و استخوانی نشان داد. بر اساس یافته‌های بالینی و اسکن تشخیص RSDS گذاشته شد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به این گزارش و گزارشات مشابه به نظر می‌رسد که سیکلوسپورین را می‌توان به عنوان یکی از علل سندروم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی در نظر گرفت.

کلمات کلیدی: سیکلوسپورین، پیوند مغز استخوان، سندرم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی

سید محمد رضا مرتضوی زاده^۱
محمد باقر اولیاء^{۲*}، گلبرگ مهرپور^۳

۱- گروه هماتولوژی و انکولوژی
۲- مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
۳- گروه بیماری‌های داخلی

* نویسنده مسئول: یزد، صفایه، بیمارستان شهید

صدوقی، بخش روماتولوژی تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰
email: owlia@ssu.ac.ir

مقدمه

سندروم دیستروفی سمپاتیکی واکنشی Reflex Sympathetic Dystrophic Syndrome (RSDS) بیماری است که با درد، تورم، تغییرات تروفیک و اختلالات ازوموتور در اندام‌ها مشخص می‌شود.^۱ افزایش تعریق و تغییرات در رشد مو و ناخن نیز در مراحل از بیماری رخ می‌دهد و اغلب شرح حالی از تروما قبل از آن وجود دارد.^۱ انفارکتوس حاد قلبی، حوادث عروقی مغز و داروهای مثل فنی توئین، فنوباریتال و غیره نیز می‌توانند از علل ایجاد کننده آن باشند. اسامی متفاوتی از قبیل آتروفی سودک، آگودیستروفی، کازالژیا، سندرم دست شانه و غیره برای این بیماری به کار رفته است.^{۲،۳} در سال ۱۹۹۴ جمعیت بین‌المللی مطالعه درد (International Association Study of Pain) اصطلاح Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) را جایگزین RSDS و کازالژیا نمود. (CRPS) به دو نوع CRPS I و CRPS II تقسیم می‌شود که نوع I آن بجای RSDS به کار می‌رود.^۴ در این مقاله به معرفی بیماری می‌پردازیم که به دنبال مصرف

سیکلوسپورین پس از پیوند مغز استخوان دچار RSDS شده است.

معرفی بیمار

بیمار آقای ۳۳ ساله که به علت درد و تورم دیستال چهار اندام به کلینیک هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بود. درد و تورم بیمار از حدود سه ماه قبل از مراجعه آغاز شده و به تدریج پیشرفت کرده بود. ۲۱ ماه قبل بیمار پیوند مغز استخوان آلون شده و چند ماه بعد از پیوند به علت GVHD تحت درمان با سیکلوسپورین (شرکت زهراوی، تبریز، ایران) روزانه ۲۰۰mg قرار گرفت. دو ماه پس از دریافت سیکلوسپورین، رین، دچار درد و تورم شدید در انتهای هر چهار اندام شد که به تدریج به سمت بخش فوقانی پیشرفت نمود. در معاینه ادم گوده گذار در انتهای اندام‌ها (شکل ۱) به همراه اریتم و حساسیت در لمس، تغییر در ضخامت پوست و افزایش رشد موهای نواحی درگیر دیده می‌شد. در بررسی‌های آزمایشگاهی

جدول ۱- کرایتریای تشخیصی آلودیسترونی

گروه A	درد موضعی یا منطقه‌ای مکانیکی، التهابی یا ترکیبی از هر دو هیپراستری پوستی اختلالات وازوموتور: هیپرترمی یا هیپوترمی موضعی یا منطقه‌ای تغییرات پوستی: قرمزی، رنگ پریدگی یا سیانوز موضعی یا منطقه‌ای افزایش یا کاهش رشد مو و یا ناخن افزایش تعریق موضعی یا منطقه‌ای ادم موضعی یا منطقه‌ای
گروه B	دمینرالیزاسیون استخوانی هموزنوس یا هتروزنوس موضعی یا منطقه‌ای بدون افزایش چگالی و بدون کاهش فضاها یا مفصلی افزایش یا کاهش جذب استخوانی موضعی یا منطقه‌ای در سیتی گرافی
گروه C	عدم وجود التهاب در آزمایشات (ESR نرمال)
گروه D	سلول اندک در مایع مفصل
	احتقان عروقی بدون انفیلتراسیون برجسته سلولی در بافت شناسی سینوویوم بافت شناسی نرمال استخوان، رفیق شدن تراپکولهای استخوانی، هیپراستری موضعی یا هیپواستری موضعی
گروه E	اثرات دراماتیک کلسی تونین یا بلوک طولانی مدت توسط گوانتیدین

بحث

سندرم دیسترونی سمپاتیکی (RSDS) اغلب به دنبال تروما یا جراحی دیده می‌شود.^۱ شدت علائم ارتباطی با حادثه آغازین ندارد. بیماری در تمام نژادها دیده می‌شود، شیوع آن در خانم‌ها بیشتر است و میانگین سنی آن ۵۲/۷ سال می‌باشد.^۵ معیارهای تشخیص بیماری در پنج گروه A, B, C, D, E (جدول ۱) دسته‌بندی شده است و برای تشخیص وجود هر کدام از معیارهای گروه A, B, C یا A, C, E یا A, D, E یا A, D, E لازم است.^۵ یکی از فاکتورهای خطر RSDS داروها هستند. فنوباربیتال، فنی توفین، داروهای ضد سل از جمله داروهایی هستند که RSDS ایجاد می‌کنند.^{۱۵} در سال ۱۹۹۱ گومز RSDS ناشی از سیکلوسپورین را در بین هفت بیمار از دوست و چهل بیمار دریافت‌کننده پیوند کلیه گزارش کرد.^۶ گزارشات متعددی از RSDS ناشی از سیکلوسپورین و تاکرولیموس بین افراد دریافت‌کننده پیوند کلیه وجود دارد.^{۸-۶} در سال ۲۰۰۰ در سه بیماری که پیوند مغز استخوان شده بودند نیز RSDS گزارش گردید.^۹ اولین مورد RSDS ناشی از مصرف سیکلوسپورین در ایران توسط حقیقی و همکاران در سال ۱۳۸۱ گزارش شده است.^{۱۱} یکی دیگر از عوارض نادر به دنبال مصرف سیکلوسپورین و تاکرولیموس بعد از پیوند Calcineurin-inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS) می‌باشد که با درد



شکل ۱- ادم گوده گذار خمیری در اندام‌ها

اوره، کراتینین و CBC نرمال بود. $ALT=82IU/L$, $AST=78IU/L$, $LDH=500IU/L$ و $ALP=558IU/L$ بود. تست‌های HBsAg, HCVAb و HIVAb منفی بود و مقادیر افزایش یافته آنزیم‌ها به GVHD کبدی نسبت داده شد. با شک به RSDS ناشی از مصرف سیکلوسپورین اسکن سه‌فازی رادیونوکلئید Tripple phase radionuclide scan برای بیمار درخواست شد که افزایش جذب را در نواحی زانو، ساق، پاها و دست‌ها در مرحله عروقی و استخوانی در فاز تاخیری نشان داد که مطرح‌کننده RSDS بود. با قطع مصرف سیکلوسپورین تورم و درد در نواحی درگیر کاهش یافت. پس از دو ماه برای بیمار در یک مرکز دیگر سیکلوسپورین آغاز شد و مجدداً علائم بیمار ایجاد گردید که این مطلب تایید کننده تشخیص ما بود.

RSDS در مراحل اولیه بیماری لنفادم، ترومبوفلیت، آرتریت‌های التهابی و کریستالی، نکروز استخوانی، مراحل انتهایی اسکلوئودرمی و کنتراکچر دوپویترن می‌باشد که تظاهرات کلینیکی و یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی در افتراق اینها از RSDS کمک کننده است.^۵ به نظر می‌رسد RSDS ناشی از سیکلوسپورین از علل دردهای پس از پیوند و یکی از عوارض مهم این دارو می‌باشد که باید در تجویز این دارو مد نظر قرار بگیرد. با توجه به جستجوی انجام شده، بعد از سال ۲۰۰۴ گزارشی از همراهی این سندرم و سیکلوسپورین یا داروهای دیگر وجود نداشت و منابع مورد استفاده آخرین گزارشات از این دست می‌باشد.

شدید حاد در اندام‌های تحتانی شروع می‌شود. افزایش سطح خونی سیکلوسپورین، عدم پاسخ به مسکن‌های معمولی، پوکی استخوان به صورت موضعی و ادم مغز استخوان در MRI از دیگر یافته‌های این بیماری است. در این بیماری تغییرات در رنگ و حرارت پوست، افزایش تعریق، تغییرات در رشد مو، ناخن‌ها و حساسیت در لمس که در RSDS وجود دارد دیده نمی‌شود.^{۱۱} در بیمار ما هیچ فاکتور خطر دیگری برای RSDS وجود نداشت. بنابراین با شک به RSDS ناشی از سیکلوسپورین دارو را قطع نمودیم که به تدریج کاهش درد و تورم دیده شد. درد، تورم، حساسیت در لمس پوست و تغییرات در موهای نواحی درگیر CIPS را رد می‌کرد. از تشخیص افتراقی‌های

References

1. Marshall AT, Crisp AJ. Reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 692-5.
2. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: 16-23.
3. Galer BS. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1994; 344: 691.
4. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-33.
5. Doury P, Dequeker J. Regional and heritable bone and collagen diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby 1998; p. 1-44.8.
6. Muñoz-Gomez J, Collado A, Gratacós J, Campistol JM, Lomeña F, Llena J, et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 625-30.
7. Naredo Sánchez E, Balsa Criado A, Sanz Guajardo A, Pantoja Zarza L, Martín Mola E, et al. Leg bone pain syndrome due to cyclosporine in a renal transplant patient. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 653-6.
8. Grandtnerová B, Lepej J, Marková I, Spisiaková D. The reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower extremities in patients after kidney transplantation: another complication of cyclosporin A therapy? *Vnitř Lek* 1998; 44: 93-7.
9. Stamatoullas A, Ferrant A, Manicourt D. Reflex sympathetic dystrophy after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1993; 67: 245-7.
10. Haghghi A, Owlia MB, Shirani F, Javadzadeh A. Reflex sympathetic dystrophy syndrome due to cyclosporine: a case report. *Hormozgan Med J* 2002; 6: 47-9.
11. Kida A, Ohashi K, Kobayashii T, Sakai M, Yamashita T, Akiyama H, et al. Incapacitating lower limb pain syndrome in cord blood stem cell transplant recipients with calcineurin inhibitor. *Pathol Oncol Res* 2004; 10: 204-6.

Cyclosporine-induced reflex sympathetic dystrophy syndrome in a patient with graft versus host disease after bone marrow transplantation: a case report

Received: April 12, 2008 Accepted: May 31, 2008

Abstract

Mortazavizadeh SM R.
Owlia M B.^{1*}
Mehrpoor G.

1- Department of Hematology and
Oncology

2- Department of Rheumatology
Research Center, SSUMS

3- Department of Internal Medicine

Background: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS) is a rarely described complication which characterized by pain, edema, movement and vasomotor disorders, trophic changes in the skin and patchy demineralization of bone in extremities. There are numerous risk factors such as trauma, surgery, myocardial infraction and drugs. Cyclosporine (CsA) is one of the drugs which can induce RSDS.

Case report: Herein we described a 33- years old man (known case of ALL) with severe painful and edematous extremities, which was being treated with cyclosporine because of Graft Versus Host Disease (GVHD) after bone marrow transplantation. His laboratory tests were normal except for AST and ALT. With impression of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome triple-phase bone scan was done, Increased uptake and delayed wash-out in vascular and bony phase is considered typical for RSDS. Due to clinical and triple-phase bone scan findings the diagnosis was established. Symptoms of RSDS improved when CsA was discontinued.

Conclusion: According to this case report and the other ones, Cyclosporine could be considered as the etiology of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome.

Keywords: Cyclosporine, bone marrow transplantation, reflex sympathetic dystrophy syndrome.

* Corresponding author: Shahid Sadoughi
Hospital, Safaeieh, Yazd, IRAN
Tel: +98-351-8224000
email: owlia@ssu.ac.ir