



## تأثیر سیکلوفسفامید خوراکی در بهبود تظاهرات پوستی و بیماری بینابینی ریه در بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک: یک مطالعه گذشته نگر

حمزه علی ترنگ: گروه روماتولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

فاطمه شفیعی: مرکز تحقیقات قلب و عروق لرستان، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

هادی پورمغیم: مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) Poormoghim.h@iums.ac.ir

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

سیکلوفسفامید،  
بیماری بینابینی ریه،  
امتیاز پوست،  
اسکلروز سیستمیک

**زمینه و هدف:** هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر رژیم دارویی مبتنی بر سیکلوفسفامید (CYC) بر پوست و ریه در بیماران مبتلا به بیماری بافت بینابینی ریه (ILD) مرتبط با اسکلروز سیستمیک (SSc) بود.

**روش کار:** ۲۱ بیمار در این مطالعه ی گذشته نگر با CYC خوراکی تا ۲ mg/kg درمان شدند. افزون بر این بیماران، پردنیزولون با دوز کم را نیز دریافت کردند (>10mg/kg). در این مطالعه، پارامترهای مورد بررسی شامل (FVC: ظرفیت حیاتی اجباری)، ظرفیت ریه برای انتشار مونواکسید کربن (DLCO) و وضعیت پوستی از طریق معیار نمره دهی پوست ردنان Modified Rodnan Skin Score (MRSS) بود. این پارامترها در ابتدای مطالعه و پس از ۱۲ ماه بررسی شدند.

**یافته‌ها:** میان‌هی سن بیماران در ابتدای شروع مطالعه ۳۴ و ۸۵٪ بیماران مونث و ۳۸٪ بیماران دچار نوع منتشر بیماری بودند. میانگین در صد FVC در ابتدا ۵۹/۵±۱۰/۷ و پس از درمان به عدد ۶۳/۱±۱۶/۲ رسید. میانگین تغییرات برای این پارامتر، ۱۱/۵ ± ۲/۹ (p = ۰/۱۹) بود. در صد DLCO در ابتدا و پس از درمان به ترتیب ۲۷/۵ ± ۶۷/۷ و ۲۲/۹ ± ۶۰/۰ با میانگین تغییرات ۲۳/۷ ± ۸/۰ (p = ۰/۱۲) بود. پس از ۱۲ ماه، میانگین تغییرات MRSS در بیماران تحت درمان با CYC به عدد ۴/۵ ± ۱/۴ رسید (p = ۰/۱۶).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان دادند که استفاده از سیکلوفسفامید به عنوان یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی، از بدتر شدن وضعیت بیماران از نظر پارامترهای FVC، DLCO و MRSS شد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Torang H, Shafie F, Pourmoghim H. The Effect of Oral Cyclophosphamide in Improving Skin Manifestations and Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis: A Retrospective Study. Razi J Med Sci. 2023;30(5): 144-153.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Letter to The Editor

## The Effect of Oral Cyclophosphamide in Improving Skin Manifestations and Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis: A Retrospective Study

**HamzeAli Torang:** Rheumatology Research Center, Firoozgar Hospital Tehran, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Fatemeh Shafie:** Lorestan Cardiovascular Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

**Hadi Pourmoghim:** Rheumatology Research Center, Firoozgar Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) Poormoghim.h@iums.ac.ir

### Abstract

**Background & Aims:** Systemic sclerosis is an autoimmune disease of unknown cause and is very difficult to treat. Scleroderma, or systemic sclerosis (SSc), is a multifocal systemic disorder characterized by overactive immune system, systemic inflammation, vascular damage, and tissue fibrosis. The pathogenesis of the disease is mainly based on autoimmune inflammatory processes, systemic vasculopathy and collagen deposition in the skin and internal organs, which leads to tissue fibrosis with severe functional disorders and can be one of the major causes of mortality in these patients. SSc-associated interstitial lung disease (ILD) is a common complication of SSc, which can lead to significant morbidity and mortality. As with other pulmonary fibrotic diseases, damage to epithelial cells, activation of innate and acquired immunity, and activation of fibroblasts may lead to overproduction of the matrix and ulceration of the SSc-ILD. New studies speculate that differentiation and proliferation Myofibroblasts are a key pathological mechanism that increases fibrosis in SSc-ILD. According to EULAR recommendations, cyclophosphamide is the first choice for the treatment of SSc-ILD. Cyclophosphamide acts as a cytotoxic immunosuppressive agent by modulating lymphocyte function, reducing suppression of the inflammatory response and fibrosis. Cyclophosphamide (CYC) is an immunosuppressive alkylating drug that inhibits the function of lymphocytes in the cellular environment. Moreover, bronchoalveolar lavage and pulmonary function testing are shown. Systemic and intravenous injection of immunosuppressive drugs may be associated with more potential systemic complications. A study published in the New England Journal of Medicine in 2006 found that treatment with cyclophosphamide for one year resulted in significant improvement in lung function and symptoms in patients with SSc-ILD. However, the use of cyclophosphamide is associated with potential side effects, such as increased risk of infection and cancer, and its use should be carefully evaluated on a case-by-case basis. Therefore, choosing the best method of drug administration with the aim of improving the symptoms and skin involvement in patients with systemic sclerosis can be very important and vital. In this study, the effects and immunotherapy of oral cyclophosphamide in the treatment of skin lesions and interstitial lung disease were studied.

**Methods:** The type of study is quasi-experimental, and 21 patients who received cyclophosphamide and had a follow-up of 12 months were included in the study. Twenty-one selected patients included in this retrospective cohort were treated with oral CYC (up to 2 mg/kg/day). Additionally, they received an additional low

### Keywords

cyclophosphamide,  
Interstitial lung disease (ILD),  
FVC,  
DLCO,  
Systemic sclerosis (SSc)

Received: 06/05/2023

Published: 29/07/2023

dose of prednisolone ( $\leq 10$  mg) for 6 months. Skin score, forced vital capacity (FVC) and diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) were assessed as outcome measures. At entry and after 12 months Modified Rodnan Skin Score (MRSS), pulmonary function tests and DLCO have been evaluated. Inclusion criteria include the following: 1- Treatment with cyclophosphamide 2- Follow-up for at least one year from the start of the first dose of the drug 3- The use of oral cyclophosphamide for at least six months 4- Filling the diagnostic criteria of ACR (American College of Rheumatology) 5. Existence Documents related to High-resolution computed tomography (HRCT), PFT and DLCO at the beginning of treatment and 12 months after treatment. Exclusion criteria also included the following: Patients who, in addition to ILD, had pulmonary artery hypertension (PAH) or severe left ventricular failure (EF  $< 50\%$ ) were excluded from the study. Patients with normal HRCT and FEV  $< 20\%$  were also excluded from the study, provided that the volume reduction was due to thickening of the skin. The patients received cyclophosphamide at a maximum dose of 2 mg/kg/day (50-100 mg/day) for 12 months. In addition, prednisolone 10-15 mg / day was initially administered for 2 months and then for 10 months at a dose of 5 mg / day. GhRh agonist and oocyte cryopreservation were used for 4 and 8 in 16 patients under 45 years of age, respectively. The major limitations of our study were the small population, and the retrospective nature of the study, which inevitably renders the study unblinded with selection biases. Other limitations included the lack of a comparative control group and the short follow-up period. An advantage of the present study is that all patients completed 1 year of treatment. We also presented all clinical and serological variables in detail, providing sufficient data for future comparative studies. The study was conducted after approval by the Ethics Committee of the University of Iran with the ethics code IRIUMS.FMD.REC.1396.9511288002.

**Results:** The patients' age at the time of ILD need to treatment/months median (IQR) were 34.0 (29.6–48.5) years, 18 (85%) had female gender, and 8 (38%) had a diffuse subtype of the disease. The mean (SD) FVC percentages obtained at baseline  $59.5 \pm 10.7$  and post-treatment  $63.1 \pm 16.2$  with mean difference  $2.9 \pm 11.5$ ,  $p=0.19$ . DLCO% in CYC treated patients at base was  $67.7 \pm 27.5$  and post treatment was  $60.0 \pm 22.9$  with a mean difference of  $-8.0 \pm 23.7$  ( $p = 0.12$ ). Following 12 months of treatment mean difference of changes in MRSS was  $-1.4 \pm 4.5$  in CYC-treated patients. In the twelfth month, 5 out of 21 patients showed improvement, while 14 patients had stable FVC. Among the patients, only one patient showed improvement in DLCO and 14 patients had stable DLCO. The non-significance of P indicates no change in the parameters and prevention of deterioration of the patient's condition in terms of the investigated parameters following the intervention. After one year of treatment with CYC, two patients showed symptoms of leukopenia, which led to a temporary reduction in the dose of the received drug to improve the condition.

**Conclusion:** Based on our findings, the use of cyclophosphamide as an immunosuppressive drug can prevent the deterioration of patients with SSc-ILD in terms of FVC, DLCO, and MRSS factors.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Torang H, Shafie F, Pourmoghim H. The Effect of Oral Cyclophosphamide in Improving Skin Manifestations and Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis: A Retrospective Study. Razi J Med Sci. 2023;30(5): 144-153.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

## مقدمه

اسکلروز سیستمیک نوعی بیماری اتوایمیون با علتی نامشخص و درمانی بسیار دشوار است. اسکلروز سیستمیک (SSC) یک اختلال چند ارگانی سیستمیک است که با فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی، التهاب سیستمیک، آسیب عروقی و فیبروز بافتی مشخص می‌شود (۱، ۲). بقرط ۴۰۰ سال قبل از میلاد مسیح این بیماری را به عنوان ضخیم شدن پوست معرفی کرد و پس از آن کوریز از این بیماری به عنوان پوست چوبی شده یاد کرده است. در سال ۱۸۳۶، Fantonetti اصطلاح اسکلرودرما با منشا کلمه‌ی یونانی skleros به معنای سختی و dermo به معنای پوست (با هدف توصیف آن به عنوان اختلالی که سبب تیره و سفت شدن پوست و آسیب حرکتی به مفاصل می‌شود) را برای این بیماری پیشنهاد کرد (۳). تقسیم بندی بیماران مبتلا به Systemic sclerosis (SSC) براساس میزان درگیری پوستی به دو گروه پوستی منتشر (dcSSc) و یا اسکلروز محدود (lcSSc) صورت می‌گیرد که مورد دوم با اسکلروز محدود و مشخص در صورت، گردن و اندام انتهایی مشخص می‌شود (۴). پاتوژنز بیماری عمدتاً بر پروسه‌های التهابی اتوایمیون، واسکولوپاتی سیستمیک و رسوب کلاژن در پوست و ارگان‌های داخلی متکی است که به فیبروز بافتی با اختلالات عملکردی شدید منتهی شده و می‌تواند یکی از علل مهم مرگ و میر در این بیماران باشد (۱، ۲). در حال حاضر علت اصلی مرگ در این بیماران درگیری ریوی هم در سطح پارانشیمال و هم در سطح واسکولار است. درگیری پوستی جلد به ویژه در انواع منتشر بیماری می‌تواند وسعت یافته و به محدودیت شدید عملکرد بیماران و کاهش کیفیت زندگی آنان منجر شود. ارزیابی نیمه کمی درگیری پوستی با استفاده از سیستم نمره بندی (MRSS (Modified Rodnan Skin score هدف ارزیابی کارایی و اثرپذیری درمان‌های نوین بسیار سودمند بوده است. این سیستم نمره دهی به طور موثری شدت درگیری پوستی و جلدی در این بیماران را نشان داده و رابطه مثبتی بین این نمره با رسوب کلاژن تأیید شده از طریق بیوپسی برقرار است. به علاوه وسعت فیبروز بافتی به طور مستقیم با

درگیری بیشتر ارگانهای داخلی در ارتباط بوده و می‌تواند بیماران با خطر بالایی مورتالیتی و موربیدیتی را پیش بینی و منعکس نماید. درمان اسکلروز سیستمیک به ویژه در نوع منتشر آن به عنوان چالشی مهم در درمان بیماران تبدیل شده و به خصوص در درمان ضایعات پوستی جلدی این بیماری بسیار حائز اهمیت است (۵-۱۰).

مشابه سایر بیماری‌های فیبروتیک ریوی، آسیب به سلول‌های اپیتلیال، فعال سازی ایمنی ذاتی و اکتسابی و فعال شدن فیروبلاستها ممکن است منجر به تولید بیش از حد ماتریکس و ایجاد زخم در SSC-ILD شود. مطالعات جدید حدس می‌زنند که تمایز و تکثیر میوفیبروبلاست‌ها مکانیسم پاتولوژیک کلیدی است که سبب افزایش فیبروز در SSC-ILD می‌شود (۱۱). تشخیص SSC-ILD براساس یافته‌های حاصل از High-resolution computed tomography (HRCT) سینه در بیماران مبتلا به SSC با شواهد عملکرد ریوی طبیعی یا غیرطبیعی صورت می‌گیرد. عوامل خطر پیشرفت بیماری چه در نوع منتشر و چه محدود کننده شامل موارد زیر می‌باشد: تشخیص بیماری پارانشیمی با کمک  $HRCT > 20\%$ ،  $FVC < 70\%$  و وجود آنتی بادی توپوایزومراز می‌باشد (۱۲). درمان بیماران مبتلا به SSC-ILD با استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی به ویژه سیکلوفسفامید (CYC) و مایکوفنولات موفتایل (MMF) با توجه به نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی صورت می‌گیرد.

نتایج حاصل از مطالعه‌ی ریه در بیماران مبتلا به اسکلرودرما نشان داد  $FVC$  به عنوان یک شاخص عملکردی ریه در گروه پلاسبو سبب بهبود ۱ درصدی آن در مقابل بهبود ۲/۶ درصدی  $FVC$  در گروه تحت درمان با CYC شد (۱۳). طبق توصیه‌های EULAR، سیکلوفسفامید اولین انتخاب برای درمان SSC-ILD می‌باشد. CYC از طریق تعدیل عملکرد لنفوسیت‌ها به عنوان یک عامل سرکوب کننده ایمنی سیتوتوکسیک عمل می‌کند که موجب سرکوب پاسخ التهابی و فیبروز کمتر می‌شود (۱۴).

سیکلوفسفامید (CYC) نوعی داروی آلكالیزه کننده ایمنوساپرسیو است که موجب مهار عملکرد لنفوسیت‌ها در محیط سلولی می‌شود. اثرات درمانی این دارو در

مدارک مربوط به HRCT، PFT و DLCO در زمان شروع درمان و ۱۲ ماه بعد از درمان. معیارهای خروج نیز شامل موارد زیر می باشند: بیمارانی که علاوه بر ILD دچار هایپرتانسیون شریان پولمونر (PAH) و یا نارسایی شدید بطن چپ ( $EF < 50\%$ ) داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران دارای HRCT نرمال و  $FEV_1 < 20\%$  با این شرط که کاهش حجم به دلیل ضخیم شدن پوست اتفاق افتاده باشد نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند. در ادامه بیماران مورد مطالعه به مدت ۱۲ ماه CYC با دوز حداکثر 100-50 mg/kg/day (2 mg/day) دریافت کردند. علاوه بر این پردنیزولون 10-15 mg/day نیز در ابتدا به مدت ۲ ماه و به دنبال آن به مدت ۱۰ ماه و با دوز 5 mg/day تجویز شد. از بین ۱۶ بیمار زیر ۴۵ سال برای ۴ و ۸ زن به ترتیب آگو نیست (GhRh و حفظ تخمک (oocyte cryopreservation) مورد استفاده قرار گرفت.

در این مطالعه از PFT مطابق ATS/ERS TASK FORCE جهت مطالعه ی اسپرومتری با فشار و ظرفیت انتقال ریه DLCO استفاده شد. همچنین HRCT: جهت تعیین الگوی فیبروتیک در بیماران از HRCT ریه (زیمنس) با پروتکول high resolution استفاده شد. در این تکنیک بیمار در وضعیت سوپاین و دم کامل قرار گرفته و HRCT در ۱-۱.۵ میلی متر عرض و ۱۵ میلی متر فاصله از قله ریه تا قاعده ریه انجام شد. گزارش HRCT به صورت مجزا و مستقل توسط دو متخصص شامل یک رادیولوژیست و یک متخصص ریه بررسی و در صورت عدم همخوانی به توافق می رسیدند. طبق تعریف نتایج حاصل از HRCT به سه گروه تقسیم شدند: اپاسیتی ایزوله گراند گلس،

میزان ضخامت پوست با استفاده از معیار MRSS در ابتدای مطالعه و پس از گذشت ۱۲ ماه از درمان با CYC، صورت گرفت. ضخامت پوست با استفاده از لمس کردن پوست در ۱۷ منطقه بدن شامل: صورت، قفسه سینه، شکم، ساعد راست، ساعد چپ، بازوی راست، بازوی چپ، دست راست، دست چپ، انگشتان دست راست، انگشتان دست چپ، ران راست، ران چپ، ساق

بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک و دارای فیروز بینابینی ریه (ILD) از طریق بهبود شاخص های ارزیابی شده در توموگرافی توراکس و لاواژ برونکوالوئولار و تست عملکردی ریوی نشان داده شده است (۱۵-۱۷). همچنین در برخی مطالعات اثرات بهبود دهندگی این دارو در بهبود تظاهرات پوستی و جلدی نشان داده شده است اما تاکنون تاثیر نحوه تزریق دارو به شکل خوراکی یا تزریقی بر روی تظاهرات پوستی مشخص نشده است. این مسئله زمانی اهمیت می یابد که تزریق سیستمیک و وریدی داروهای ایمونوساپرسیو ممکن است با عوارض سیستمیک بالقوه تری همراه گردد. لذا انتخاب بهترین روش تجویز دارو با هدف بهبود هرچه بیشتر علائم و درگیری پوستی در بیماران با اسکروز سیستمیک می تواند بسیار مهم و حیاتی باشد. در این مطالعه اثرات و ایمنی درمانی تجویز خوراکی CYC را در درمان ضایعات پوستی و بیماری بینابینی ریه مورد مطالعه قرار گرفت.

## روش کار

نوع مطالعه Quasi-experimental است که ۲۱ بیمار که CYC دریافت نموده بودند و پیگیری ۱۲ ماهه داشتند وارد مطالعه شدند. این بیماران بین بهمن ۱۳۹۱ و دی ۱۳۹۴ به بیمارستان فیروزگر (مرکز بالینی وابسته به دانشگاه) مراجعه کرده و ارزیابی، تشخیص و ثبت شدند. با در نظر گرفتن معیارهای ورود جهت مطالعه انتخاب شدند. اطلاعات اولیه ی بیماران شامل: اطلاعات دموگرافیک، سوابق بالینی و داروئی و شواهد بالینی در زمان معاینه در بیماران تحت درمان با CYC خوراکی گردآوری شد. بیماران در سه مقطع زمانی شامل زمان دریافت اولین دوز دارو، در پایان دوره ی درمان و ۱۲ ماه پس از آن مورد بررسی از نظر پیامدهای درمان شامل: ۱- نمره ی MRSS و ۲- تغییر در شاخص های FEV<sub>1</sub> و DLCO قرار گرفتند.

معیارهای ورود شامل موارد زیر می باشد: ۱- درمان با CYC ۲- پیگیری حداقل یکسال از شروع اولین دوز دارو ۳- استفاده از CYC خوراکی حداقل برای مدت شش ماه ۴- پر کردن معیارهای تشخیصی ACR 5. (American College of Romatology) وجود

Mann-Whitney مورد استفاده قرار گرفت. در طی دوره درمانی جهت محاسبه تغییرات در مقادیر پیوسته از تست Paired test و Chi-square برای مقادیر اسمی استفاده شد. مقادیر  $P\text{-value} \leq 0.05$  به عنوان معنادار در نظر گرفته شد و همه ی آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ انجام شد.

### یافته‌ها

**داده‌های دموگرافیک و پایه:** سن متوسط در زمان تشخیص SSc در بیماران ۳۳ سال (۲۹-۴۰/۵) بود. سن متوسط در زمان تشخیص ILD، ۳۴ (۲۹/۴۸-۵/۵) بود. زمان متوسط (IQR) در زمان ایجاد اولین علائم درگیری اینترستیشیال ریوی تا زمان تشخیص اینترستیشیال ریوی ۳۷ ماه (۱۴-۱۲۶) بود. جنسیت مونث غالب (بیش از ۸۵٪ موارد) و ۸ بیمار (۳۸٪) دارای نوع منتشر بیماری (dcSSc) بودند و در ۸ بیمار (۳۸٪)

پای راست، ساق پای چپ، مچ پای راست به پایین، مچ پای چپ به پایین و با کمک معیار نمره دهی ۰-۳ تعیین شد. در این اندازه گیری، ۰: پوست نرمال، ۱: ضخامت خفیف، ۲- ضخامت متوسط و ۳: ضخامت شدید در نظر گرفته شد. نمره کل ضخامت از ۰ (بدون ضخامت) تا ۵۱ ( ضخامت شدید در هر ۱۷ منطقه) در نظر گرفته شد. پاسخ به درمان در بیماران با توجه به تغییرات FVC و DLCO به صورت زیر تعریف شد A: بهبود یافته یا استیبل: اگر  $FVC < 10\% \Delta$  و/یا  $DLCO < 15\% \Delta$  باشد. B: تشدید یا بدتر شده: اگر  $FVC \geq 10\% \Delta$  و/یا  $DLCO \geq 15\% \Delta$  باشد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** جهت مقایسه ی تفاوت‌ها در داده های دموگرافیک و پایه از Chi-square و در صورت لزوم Fisher exact استفاده شد. برای مقایسه ی متغیرهای ممتد در دو گروه درمانی از student t-test استفاده شد. در صورت عدم وجود توزیع نرمال تست

**جدول ۱- داده‌های پایه و دموگرافیک بیماران مبتلا به SSc-ILD درمان شده با سیکلوفسفامید**

تعداد بیماران	۲۱
میان سن در زمان تشخیص بیماری <sup>b</sup> (IQR)	۳۳/۰ (۲۹/۰-۴۰/۵)
سن در زمان نیاز به درمان ILD براساس ماه (IQR)	۳۴/۰ (۲۹/۶-۴۸/۵)
میان سن مدت زمان از اولین علامت تا بروز ILD براساس ماه (IQR)	۳۷/۰ (۱۴/۰-۸۰/۵)
زن	۱۸ (۸۵)
انتشار	۸ (۳۸/۱)
میان سن نمره ی MRSS در اولین ویزیت (IQR)	۱۵/۰ (۱۱/۰-۲۱/۰)
تعداد الگوی HRCT در ابتدای ورود (%)	
Pure ground glass	۴ (۱۹)
Isolated fibrosis	۸ (۳۸)
Mixed	۹ (۴۲/۹)
میانگین درصد DLCO در زمان ورود به مطالعه $\pm SD$	۶۷/۷ $\pm$ ۹/۸
میانگین درصد FVC در زمان ورود به مطالعه $\pm SD$	۵۹/۶ $\pm$ ۱۰/۷
پدیده ی رینود	۱۶ (۷۶)
تلائنوکتازی	۱۷ (۸۱)
Dig ulcer/گانگرن	۱۱ (۵۲/۴)
رفلکس مروی	۱۸ (۸۵/۷)
آرتريت	۱۴ (۶۶/۷)
میوزیت	۵ (۲۳/۸)
تظاهرات کلیوی غیر از کریز اسکلرودرما	۶ (۲۸/۶)
میانگین $ESR \pm SD$	۲۲/۸ $\pm$ ۱۳/۹
ANA available	۱۴ (۶۶/۶)
ANA+	۱۲ (۸۵)
Anti-TOPO+	۱۱ (۹۱/۶)

ESR: Erythrocyte sedimentation rate, ANA: antinuclear antibodies, Anti-TOPO: anti-topoisomerase, MRSS: modified Rodnan Skin Score, IQR: interquartile range, HRCT: High-resolution computed tomography, ILD: interstitial lung disease, DLCO: diffusion lung capacity for carbon monoxide, FVC: forced vital capacity

جدول ۲- تغییرات DLCO، FVC و امتیاز پوستی، ابتدا و پس از درمان

پارامتر	در ابتدای مطالعه	پس از درمان	میانگین تفاوت	p-value
FVC%	۵۹/۵±۱۰/۱	۶۳/۱±۱۶/۲	۲/۹±۱۱/۵	۰/۱۹
%DLCO	۶۷/۷±۲۷/۵	۶۰±۲۲/۹	۸±۲۵/۷	۰/۱۲
امتیاز پوستی	۱۶/۴±۵/۷	۱۵/۱±۷/۷	-۱/۴±۴/۵	۰/۱۶

مخفف‌ها: DLCO: diffusion lung capacity for carbon monoxide. FVC: Forced Vital Capacity

FVC ثابت داشتند. از بین بیماران تنها یک نفر بهبود DLCO را نشان داد و ۱۴ بیمار DLCO ثابت داشتند. معنی دار نبودن P نشان دهنده ی عدم تغییر پارامترها و جلوگیری از بدتر شدن شرایط بیمار از نظر پارامترهای مورد بررسی به دنبال مداخله در نظر گرفته شد. پس از یک سال درمان با CYC، دو بیمار علائم لوکوپنی را نشان دادند که جهت بهبود وضعیت کاهش گذرای دوز داروی دریافتی صورت گرفت.

### بحث

در مطالعه‌ی FAST (fibrositis Alveolitis in Scleroderma Trial)، آقای تاشکین و همکاران نشان دادند که CYC می‌تواند سرعت افت عملکرد ریه را کاهش داده و باعث بهبود نسبی دیس پنه و ضخیم شدن پوست طی ۱۲ ماه درمان فعال شود. و نمودند (۱۸). مطالعه‌ی SLS (sclerodermal lung study) در زمینه‌ی درمان SSc و SSc-ILD کمک بسیار زیادی نمود. پارامترهای فیزیولوژیک ریوی در گروه درمان شده با CYC مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان فیبروز ریه در SSc با پردنیزولون low dose و CYC iv و به دنبال آن آزارام ۵۰ (Azathioprine) می‌تواند سبب ثبات عملکرد ریه، عدم افزایش عوارض جانبی و تحمل درمان شود. در این بیماران پیامدها شامل FVC و DLCO بوده و بیماران به مدت یکسال درمان شدند (۱۹).

در کارآزمایی بالینی که در سال ۱۹۹۱ و توسط Raghu G و همکاران صورت گرفت اثر پردنیزولون و آزارام ۵۰ در مقایسه با پردنیزولون به تنهایی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصله نشان دادند ترکیب دو دارو safe بوده و ممکن است در درمان IPF در

درصد) متوسط MRSS (۱۱-۲۱) ۱۵ بود. تنها یک سیگاری (خانم) مبتلا به dcSSc در گروه تحت درمان با CYC وجود داشت. داده‌های شروع مطالعه نشان داد که نمای گراندد گلس خالص HRCT در ۱۹٪ بیماران، الگوی رتیکولار، در ۸ نفر (۳۸٪)، و الگوی مختلط در ۹ بیمار (۴۲/۹٪) دیده شد.

میانگین درصد FVC(±SD) در شروع این مطالعه ۱۰/۱ ± ۵۹/۵ و DLCO نیز ۹/۸±۶۷/۳ بود. یافته‌های بالینی در مورد پدیده‌ی رینود، تلانژکتازی، گانگول/زخم انگشتان به ترتیب ۱۶(۷۶٪) و ۱۷(۸۱٪) و ۱۱(۴۲٪) بود. در ۵ بیمار (۲۳/۸٪) میوزیت و ۱۸ بیمار (۸۵/۱٪) ریفلاکس ازوفازژ یال و در ۱۵ بیمار (۶۶/۷٪) آرتریت دیده شد. کریز کلیوی اسکلوئیدوما (SRC) قبل و طی انجام مطالعه در این بیماران وجود نداشت اما درگیری کلیوی غیر SRC شامل: proteinuria ≥1+، هماچوری، کست RBC در ۶ بیمار (۲۸/۶) مشاهده شد. متوسط ESR ساعت اول ۱۳،۹±۲۲،۸±SD بود. نتایج حاصل از آزمایش وجود آنتی بادی هسته‌ای برای ۱۴ بیمار (۶۶٪) در دسترس بود. ۱۲ بیمار (۸۵٪) ANA مثبت و در ۱۱ بیمار (۹۹/۶٪) توپوایزومراز وجود داشت. جزئیات مربوط به یافته‌های پایه و دموگرافیک بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

میانگین درصد FVC در ابتدا ۱۰/۷±۵۹/۵ و پس از درمان به عدد ۱۶/۲±۶۳/۱ رسید. میانگین تغییرات برای این پارامتر، ۱۱/۵±۲/۹ (p=۰/۱۹) بود. درصد DLCO در ابتدا و پس از درمان به ترتیب ۲۷/۵±۶۷/۷ و ۲۲/۹±۶۰/۰ با میانگین تغییرات ۲۳/۷±۸/۰- (p=۰/۱۲) بود. پس از ۱۲ ماه، میانگین تغییرات MRSS در بیماران تحت درمان با CYC به عدد ۴/۵±۱/۴- رسید (p=۰/۱۶) (جدول ۲). در ماه دوازدهم ۵ نفر از ۲۱ نفر بهبود را نشان دادند در حالیکه ۱۴ بیمار

داد (۱۷). بررسی نتایج حاصل از نمره ی MRSS نشان داد که تجویز CYC به صورت خوراکی به مدت ۱ سال از بدتر شدن نمره ی اسکور پوستی جلوگیری کرده و این شاخص را در حد پایه که مربوط به ابتدای مطالعه بود نگه می دارد که با نتایج حاصل از مطالعه ی Bruni و همکارانش هم سو بود. در این مطالعه، پژوهشگر به مقایسه ی تجویز خوراکی و ورید CYC بین دو گروه از بیماران مبتلا به SSC-ILD به مدت دو سال پرداخت که نتایج حاصل نشان دادند، تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر FVC، DLCO و MRSS وجود نداشت (۲۱).

پس از اتمام مطالعه، در بیماران دریافت کننده ی CYC تغییر آماری معنی داری در ILD و نمره پوست مشاهده نشد. در بدو ورود FVC و DICO % تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشتند. با این حال، به نظر می رسد بیمارانی که درمان تهاجمی تری (برای مثال CYC) دریافت می کردند، در زمان تشخیص ILD، جوان تر بودند. آنها همچنین دارای زیرگروه منتشر، مدت زمان کوتاهتر بیماری و الگوی شیشه مات کمتر در HRCT بودند. این یافته ها ممکن است در نتیجه ی یک طبقه بندی غلط اجتناب ناپذیر در یک مطالعه باز و در یک عمل بالینی معمول باشد. که این نیز می تواند در پاسخ به درمان تأثیر بگذارد. به نظر می رسد که هر دو گروه از نظر تظاهرات پایه ای یکسان نیستند که این موضوع مقایسه را دشوار می سازد. ما تأکید می کنیم که هیچ عارضه جانبی عمده یا برگشت ناپذیری در بیماران تحت درمان با آزارام ۵۰ وجود ندارد، اما عارضه طولانی مدت سیکلوفسفامید، از جمله سرطان مثانه و سایر بدخیمی ها (۲۲)، ممکن است محتمل باشد که در مطالعه ی کوتاه مدتی با سائز نمونه ی کوچک مانند نمونه ی ما، قابل تشخیص نیست.

در مطالعه ی ما، آنتی بادی های anti-TOPO1 در ۲۱ بیمار که سطح آنتی بادی آنها مورد سنجش قرار گرفته بود، تشخیص داده شد. نتایج حاصل از مطالعه ی ما با نتایج حاصل مطالعه ی Bézézné و همکاران یکسان بود. در این مطالعه ۲۷ بیمار مبتلا به ILD ناشی از SSC مورد بررسی قرار گرفتند که در ۲۳ نفر از آنها (۸۵٪) آنتی بادی TOPO1 دیده شد (23). مطالعات اخیر،

بیماران SSC مفید با شد (۲۰). در مطالعه ای که توسط Winterbauer بر روی ۲۰ بیمار مبتلا با ILD که با بیوپسی باز تشخیص داده شده بودند صورت گرفت، درمان با پردنیزولون و آزارام ۵۰ انجام شد. ۱۲ بیمار بهبود در تمامی پارامترهای بالینی، پاتولوژیک و اکوکاردیوگرافیک را نشان دادند و میزان فیبروز ریوی کمتر بود. در این بیماران حجم های ریوی و تبدلات گازی نیز بهبود یافتند (۲۱).

Dheda و همکارانش اثر آزارام ۵۰ در ILD ناشی از SSC را مورد بررسی قرار دادند. رژیم درمانی این بیماران ترکیب پردنیزولون low dose و آزارام ۵۰ بود و نتایج نشان دادند که آزارام ۵۰ می تواند به خوبی عملکرد ریوی را stable کرده و سبب بهبود علائم SSC شود (22). در مطالعه ی Nadashkevich و همکارانش درمان با CYC خوراکی و آزارام ۵۰ در بیماران early dcSSc مورد مقایسه قرار گرفتند. طی این مطالعه هر دو گروه در ۶ ماه اول پردنیزولون دریافت کردند و بعد از ۱۸ ماه تفاوت معناداری در MRSS، حملات رینود، ESR در گروه درمان شده با CYC نسبت به آزارام ۵۰ مشاهده شد. در این مطالعه FVC و DLCO پس از درمان خوراکی با CYC بی تغییر و در گروه آزارام ۵۰ بدتر شد (۱۷).

شیوع پایین بیماری SSC باعث شده که مطالعات صورت گرفته در رابطه با این بیماری بسیار کم باشند. در مطالعه ی حال حاضر، اطلاعات مربوط به ۲۱ مریض مبتلا به SSC-ILD که به مدت ۱ سال CYC و پردنیزولون با دوز پایین مصرف کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی پارامترهای DLCO:FVC و MRSS روند بهبود بیماران مبتلا به SSC-ILD به دنبال مصرف خوراکی CYC مورد بررسی قرار گرفت (۱۸). نتایج حاصل نشان دادند که مصرف خوراکی CYC در بیماران سبب بهبود نسبی FVC و جلوگیری از بدتر شدن DLCO می شود که با نتایج مطالعات Nadashkevich و همکاران تقریباً هم سو بود. در این مطالعه که به مدت ۲ سال CYC با دوز 2mg/kg/day همراه با پردنیزولون ۴۰ mg تجویز شد، نتایج، بهبود در شاخص های DLCO:FVC، اسکور پوستی و... را نشان



انتخاب غیر کورکوران می کند. محدودیت های دیگر شامل عدم وجود یک گروه کنترل مقایسه ای و دوره ی پیگیری کوتاه بود. یک مزیت مطالعه ی حاضر این است که همه بیماران ۱ سال درمان را گذرانده اند. ما همچنین تمام متغیرهای بالینی و سرولوژیک را با جزئیات ارائه دادیم که داده های کافی برای مطالعات مقایسه ای آینده را فراهم می کند.

### نتیجه گیری

استفاده از CYC به عنوان یک داروی ایمنو ساپر سیو می تواند از بدتر شدن وضعیت بیماران مبتلا به SSc-ILD از نظر فاکتورهای FVC، DLCO و MRSS جلوگیری کند.

**ملاحظات اخلاقی:** مطالعه پس از تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه ایران با کد اخلاق IRIUMS.FMD.REC.1396.9511288002 انجام گرفت.

### References

1. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Zee B, Steen V, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol.* 1993;20(11):1892-6.
2. Furst D, Clements P, Steen V, Medsger Jr T, Masi A, D'angelo W, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25(1):84-8.
3. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *J Clin Med.* 2022;11(9):2299.
4. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *New Engl J Med.* 2009;360(19):1989-2003.
5. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, Simmons M, Sterz M, Furst DE. Skin score: a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1256-63.
6. Steen VD, Medsger Jr TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828-35.
7. Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ

تأثیرات مفید استفاده از CYC در درمان tILD در بیماران مبتلا به SSc را نشان می دهند (2, 4, 6, 8). در یک مطالعه ی تصادفی غیر کور که به مقایسه ی استفاده از CYC در مقابل آزارام ۵۰ در بیماران مبتلا به ILD ناشی از SSc پرداخته بود، 30 بیمار با SSc منتشر زودرس در هر گروه درمانی با دوره ی درمان ۱۸ ماه مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران در گروه CYC تغییراتی در %FVC و %DLCO در پایان دوره ی درمان نشان ندادند، اما بیماران در گروه تحت درمان با آزارام ۵۰ به طرز قابل توجهی بدتر شدند (۱۱). ذاکری و همکاران در یک مطالعه دو سو کور، اثرات درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین در بیماری آرتریت روماتوئید را با یکدیگر مقایسه کردند. آن ها ۷۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال را بمدت ۲۴ هفته و بطور تصادفی در دو گروه ۳۵ نفر در گروه آزاتیوپرین و ۴۱ نفر در گروه متوترکسات وارد کردند که ۶۹ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. مقایسه زمان شروع اثرات بالینی، میزان بهبودی کلینیکی، ارزیابی کلی پزشک از فعالیت بیماری و متغیرهای آزمایشگاهی بجز کاهش بیشتر در تیترا فاکتور روماتوئید در گروه متوترکسات از نظر آماری معنی دار نبود. عوارض جانبی، در گروه آزاتیوپرین بیشتر بود و عوارض وخیم منجر به خروج از مطالعه ۲ نفر در گروه آزاتیوپرین بعلمت نوتروپنی و یک نفر در گروه متوترکسات بعلمت افزایش آنزیم های کبدی بود (۲۴).

در مطالعه ی حال حاضر، گرچه بیماران در زمان ورود دوره ی بیماری متفاوتی داشتند اما ضخیم شدن پوست تا حدودی با درمان با CYC بهبود یافت. نتایج حاصل با نتایج سه مطالعه ی بزرگ چند مرکزی انجام شده توسط امجدی و همکاران یکسان بود (25)، یک تمایل عمومی به نرم شدن پوست در طول زمان بدون تفاوت بین بیماران دارای دوره های مختلف بیماری در بدو ورود، وجود داشت. در مطالعه Nadashkevich و همکاران، MRSS در بیماران که CYC دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی بهبود یافت (17). محدودیت های عمده مطالعه ما جمعیت کوچک، و ماهیت مطالعه ی گذشته نگر بود که به ناچار مطالعه را با تعصبات

involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.

8. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2445-54.

9. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2983-9.

10. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2422-31.

11. Mirsaedi M, Barletta P, Glassberg MK. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: new directions in disease management. *Front Med.* 2019;6:248.

12. Fischer A, Patel NM, Volkmann ER. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: focus on early detection and intervention. *Open Access Rheumatology: Res Rev.* 2019:283-307.

13. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):241.

14. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620-8.

15. Krishna Sumanth M, Sharma VK, Khaitan BK, Kapoor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 2007;46(2):218-23.

16. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Currence S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1351-8.

17. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin rheumatol.* 2006;25:205-12.

18. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.

19. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous

cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70.

20. Raghu G, DePasio WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):291-6.

21. Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, et al. Diffuse interstitial pneumonitis: clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med.* 1978;65(4):661-72.

22. Dheda K, Laloo U, Cassim B, Mody G. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2004;23:306-9.

23. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1064-72.

24. Zakeri Z, Sanadgol H, Sadeghi Taban M, Lowsari AA. Comparison of therapeutic effects and side effects of methotrexate and azathioprine in rheumatoid arthritis. *Med J Tabriz Uni Med Sci.* 2005;27(4):33-38.

25. Amjadi S, Maranian P, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Postlethwaite AE, et al. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2490-8.