مقایسه‌ی فراوانی آنتی‌نوکلئرآنتی‌بادی در مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس با گروه شاهد

سیده‌نوشین قلندرپورعطار[1]
دکتر نرگس قندی[2]
دکتر کامبیز کامیاب‌حصاری[3]
دکتر مریم غیاثی[2]
دکتر مریم دانش‌پژوه[2]
دکتر مژگان کاربخش[4]
پروفسور شیدا شمس[2]

۱. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر نرگس قندی

تهران، خ حافظ، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، گروه پوست، پست الکترونیک:
nghandi@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

زمینه و هدف: پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمن اختصاصی پوست و غشاهای مخاطی است که در مطالعات پیشین همراهی آن با بیماری‌های بافت همبند مشاهده شده است. با توجه به این مسئله، وجود اتوآنتی‌بادی‌هایی از قبیل Anti Nuclear Antibodies (ANA) در مبتلایان دور از ذهن نمی‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ANA مثبت در بیماران پمفیگوس‌ولگاریس و مقایسه‌ی آن با گروه کنترل بوده است.

روش اجرا: در این مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی گروه بیماران از میان بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس بستری در بیمارستان رازی تهران و گروه شاهد از میان مراجعین غیرمبتلا انتخاب شدند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات فرم ثبت داده‌ها بود که درآن متغیرهایی مانند سن، جنس، فنوتیپ بیماری و نتیجه‌ی آزمایش ANA ثبت می‌شد. در این مطالعهANA به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (HEP2) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ۲۶/۷٪ بیماران (۸ نفر از ۳۰ نفر) مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس و ۱۰٪ افراد گروه کنترل (۳ نفر از ۳۰ نفر) ANA مثبت گزارش گردید (P=۰/۰۹۵). شایع‌ترین الگوی ANA در بیماران الگوی هموژن و در افراد گروه کنترل الگوی نقطه‌ای بود (P=۰/۲۰۶).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، فراوانی موارد مثبت ANA در گروه شاهد مشابه با مطالعات پیشین بود، اما در گروه بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس فراوانی به‌دست‌آمده با آمار موجود در برخی مطالعات قبلی متفاوت بود. تفاوت در میزان حساسیت کیت‌های آزمایشگاهی و آستانه‌ی مثبت درنظرگرفتن ANA و تفاوت در نحوه‌ی گزینش بیماران مورد مطالعه، از جمله عواملی است که می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. پی‌گیری بالینی بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس و درخواست ANA درصورت وجود علایم بیماری‌های بافت همبند توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: پمفیگوس‌ولگاریس، آنتی‌نوکلئرآنتی‌بادی (ANA)، بیماری‌های خودایمن بافت همبند

دریافت مقاله: ۹۰/۲/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۱
پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۲): ۷۷-۶۹

Archive of SID

مقدمه

پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمن اختصاصی پوست و غشاهای مخاطی است. پمفیگوس‌ولگاریس شایع‌ترین نوع این بیماری در ایران و بسیاری از کشورهای آسیایی است[۱-۴].

طبق مطالعات صورت‌گرفته شیوع این بیماری در ایران بیشتر از سایر کشورها و سن مبتلایان کمتر می‌باشد، از طرفی در اکثر بیماران ایرانی (۷۰٪) درگیری هم‌زمان پوست و مخاط وجود دارد که مسبب پیش‌آگهی بدتر و مرگ‌ومیر بیشتر است[۲-۴].

www.SID.ir

گرچه پمفیگوس به‌عنوان بیماری خودایمن اختصاصی درنظر گرفته می‌شود ولی در مطالعاتی که تاکنون انجام شده همراهی پمفیگوس با بیماری‌های خودایمن از قبیل میاستنی‌گراویس[۵]، بولوس پمفیگوئید[۶]، بیماری‌های خودایمن تیروئید[۷] و بیماری‌های بافت همبند مانند لوپوس[۸-۱۳]، اسکلرودرمی[۱۴و۱۵] و شوگرن[۱۶] مشاهده شده است. به‌عنوان مثال، پمفیگوس اریتماتو یا سندرم Senear-Ushler یک نمونه‌ی شناخته شده از همراهی پمفیگوس فولیاسه با لوپوس‌اریتماتو می‌باشد[۱۷].

Anti Nuclear Antibody (ANA) به‌عنوان یک مارکر غربالگری بیماری‌های خودایمن به‌خصوص بیماری‌های بافت همبند ازجمله لوپوس و اسکلرودرمی درنظرگرفته می‌شود. این اتوآنتی‌بادی می‌تواند حتی سال‌ها قبل از ایجاد علائم بیماری در فرد مثبت شود[۱۸]. البته لازم به ذکر است که این آنتی‌بادی در بسیاری از شرایط دیگر از قبیل بیماری‌های مزمن کبدی و یا کلیوی، سرطان‌ها و هم‌چنین مصرف داروهایی از قبیل هیدرالازین، پروکائین‌آمید و کینیدین[۱۹] یا حتی در افراد سالم[۲۰] نیز می‌تواند مثبت شود. پس مثبت‌بودن ANA الزاماً به معنی وجود بیماری در فرد نمی‌باشد.

با توجه به ماهیت خودایمنی بیماری پمفیگوس ولگاریس، حضور اتوآنتی‌بادی‌هایی از قبیل ANA در مبتلایان دور از ذهن نمی‌باشد و حضور این اتوآنتی‌بادی از نظر تشخیص، پی‌گیری روند درمان و پیش‌آگهی پمفیگوس می‌تواند حائز اهمیت باشد. هم‌چنین مثبت‌بودن ANA از نظر تشخیص زودهنگام بیماری خودایمن بافت همبند همراه و پایش فعالیت این بیماری‌ها نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد. البته در مطالعه‌ای که در آن دکتر Mejri و همکاران به بررسی شیوع اتوآنتی‌بادی‌های organ-specific و non-organ-specific در مبتلایان به پمفیگوس پرداخته‌اند، نتوانستند تفاوت معناداری را از نظر آماری بین این بیماران و گروه کنترل نشان دهند ولی در عین حال این نویسندگان، پی‌گیری بالینی و سرولوژیک این افراد را پیشنهاد کردند[۲۱].

با توجه به این که فراوانی مثبت‌بودن ANA در مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس در ایران تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته، مطالعه‌ی حاضر طراحی شد تا فراوانی موارد ANA مثبت در بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس تعیین و با گروه شاهد مقایسه شود.

روش اجرا

در این مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی گروه بیماران از میان افراد بالای ۱۲ سال مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس و بستری در بیمارستان رازی تهران که تشخیص پمفیگوس‌ولگاریس از نظر کلینیکی، هیستوپاتولوژی و ایمونولوژی برای ایشان قطعی شده و هنوز تحت‌درمان قرار نگرفته بودند انتخاب شدند. نحوه‌ی انتخاب بدین صورت بود که از زمان شروع مطالعه تمامی موارد جدید پمفیگوس‌ولگاریس که در بخش بستری می‌شدند درصورتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند پس از ارائه‌ی اطلاعات ضروری در مورد پژوهش و اهداف آن و درصورت تمایل، وارد مطالعه می‌گردیدند. لازم به ذکر است که این طرح توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفته بود. با توجه به این که ممکن است ANA در سایر بیماری‌های اتوایمیون، بیماری‌های مزمن کبدی و یا کلیوی، سرطان‌ها و مصرف داروهایی از قبیل هیدرالازین، پروکائین آمید و کینیدین مثبت شود و نیز با توجه به اثر داروهای سرکوب‌گر ایمنی، اختلالات نقص ایمنی و هورمون‌ها از جمله استروژن بر روی سیستم ایمنی، تمامی مبتلایان دارای این شرایط از مطالعه خارج شدند. جمعیت گروه کنترل نیز مراجعه‌کنندگان غیر مبتلا به پمفیگوس با سن بیش از ۱۲ سال بودند که هیچ یک از معیارهای خروج را نداشته و در عین‌حال از نظر سن و جنس با گروه

Archive of SID
www.SID.ir

بیماران هم‌خوانی داشتند و به درمانگاه عمومی بیمارستان رازی مراجعه کرده بودند.

در مطالعه‌ی حاضر، حجم نمونه بر اساس فراوانی در گروه بیماران ۳۷/۳٪ و فراوانی در گروه شاهد برابر ۸٪ حاصله از مطالعه‌ی دکتر Blondin با فرض α برابر ۰/۰۵ و β برابر با ۰/۲ محاسبه گردید که در نهایت ۳۰ بیمار و ۳۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات فرم ثبت داده‌ها بود که شامل کد فرد شرکت‌کننده و سؤالاتی در مورد سن، جنسیت، فنوتیپ‌پمفیگوس در مبتلایان (پوستی، مخاطی و پوستی ـ مخاطی) و نتیجه آزمایش ANA (مثبت یا منفی) بود. پس از اخذ رضایت کتبی افراد جهت شرکت در مطالعه، از ایشان نمونه‌ی خون گرفته شده و در لوله آزمایشی که مندرج به کد فرد شرکت‌کننده بود به آزمایشگاه ارسال و در آن‌جا سرم استخراج و در دمای ۷۰ـ نگهداری می‌گردید. پس از اتمام جمع‌آوری ۳۰ نمونه مربوط به گروه بیماران، پرسش‌نامه‌ی ثبت اطلاعات بیماران توسط پژوهشگر مورد بازبینی قرار گرفت. بازبینی به منظور یکسان‌سازی گروه بیماران و گروه کنترل از نظر سنی و جنسی، (group matching) انجام شد به این صورت که سن در بازه‌های ۱۰ساله طبقه‌بندی شد، در نهایت با توجه به تعداد و جنس بیماران در هر بازه‌ی سنی گروه کنترل نیز انتخاب و به شیوه‌ی مشابه ارزیابی روی نمونه خونشان صورت گرفت. در نهایت برروی ۶۰ نمونه ANA به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (با استفاده از کیت‌های حاوی HEP-2) چک و نتیجه گزارش گردید.

نحوه‌ی انجام آزمایش ANA به این صورت بود که ابتدا سرم رقیق‌شده بر روی لام‌هایی که از قبل سلول‌های اپی‌تلیال انسان (HEP2) بر روی آن‌ها فیکس شده، ریخته و بعد از طی ۳۰ دقیقه، لام سه نوبت با بافر PBS شسته می‌شد. لازم به ذکر است که بر روی هر لام کنترل مثبت و منفی نیز فیکس شده است. در مرحله‌ی بعد از DAKO kits که محتوی آنتی‌بادی ضدایمونوگلوبولین انسانی کونژوگه (FITC conjugated rabbit anti-human antibodies) برعلیه IgG، IgM و IgA انسانی هستند استفاده شد و پس از گذشت ۳۰ دقیقه، لام مجدداً با بافر PBS شسته و در پایان لام در زیر میکروسکوپ فلورسانس توسط تکنسین آزمایشگاه رؤیت گردید. درصورت مثبت‌بودن نتیجه، الگوی مربوطه گزارش و سرم جهت تعیین تیتر ANA تا آخرین تیتری که الگو در آن مشاهده شد رقیق شده و این تیتر به‌عنوان نتیجه‌ی نهایی ثبت می‌شد. لازم به ذکر است که در این مطالعه تیتر $\frac{1}{40}$ به‌عنوان اولین تیتر مثبت در نظر گرفته شد.

در این مطالعه متغیرهای وابسته عبارت بودند از مثبت بودن از نظر ANA و دوز تجمعی کورتیکواستروئید سیستمیکی که بیماران پس از اخذ نمونه‌ی خونشان در طی یک ماه پی‌گیری دریافت کردند. متغیرهای مستقل نیز شامل سن، جنس و فنوتیپ بیماری بود.

در نهایت داده‌ها توسط پژوهشگر وارد نسخه‌ی ۱۶ نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., IL, USA) شده و اطلاعات توصیفی به صورت جداول فراوانی و ارتباط متغیرهای مطالعه با یکدیگر با به‌کارگیری آزمون‌های آماری مناسب (t-test برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی و آزمون مربع کای برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی) مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این پژوهش ۳۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس و ۳۰ فرد به‌عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. خصوصیات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در جدول ۱ ارایه شده است.

در این مطالعه از میان ۳۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس در ۸ نفر(۲۶/۷٪) ANA مثبت گزارش گردید در حالی که در گروه کنترل در ۳ نفر (۱۰٪) ANA مثبت وجود داشت. درحقیقت شیوع

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس و افراد شاهد

خصوصیات دموگرافیک	گروه مورد	گروه شاهد
تعداد	۳۰	۳۰
جنسیت		
مرد (درصد)	۱۰ (٪۳۳/۳)	۱۰ (٪۳۳/۳)
زن (درصد)	۲۰ (٪۶۶/۷)	۲۰ (٪۶۶/۷)
میانگین سنی (انحراف معیار) (سال)	۳۸/۸۳ (۱۴/۸۹)	۳۸/۶۳ (۱۴/۸۸)
گروه سنی (سال)		
۱۲–۱۹	۴ (٪۱۳/۳)	۴ (٪۱۳/۳)
۲۰–۲۹	۵ (٪۱۶/۷)	۵ (٪۱۶/۷)
۳۰–۳۹	۴ (٪۱۳/۳)	۴ (٪۱۳/۳)
۴۰–۴۹	۹ (٪۳۰)	۹ (٪۳۰)
۵۰–۵۹	۶ (٪۲۰)	۶ (٪۲۰)
۶۰–۶۹	۲ (٪۶/۷)	۲ (٪۶/۷)
فنوتیپ بیماری (٪)		
پوستی	۴ (٪۱۳/۳)	
مخاطی	۵ (٪۱۶/۷)	
پوستی مخاطی	۲۱ (٪۷۰)	

ANA مثبت در گروه مورد ۳ برابر گروه شاهد بود (نسبت شانس ۳/۲۷۳ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ ۰/۷۷۴-۱۳/۸۳۲) ولی تفاوت مشاهده‌شده از لحاظ آماری معنادار به‌دست نیامد (P=۰/۰۹۵). باید اشاره کرد که در این مطالعه آستانه‌ی $\frac{1}{40}$ مثبت تلقی گردیده و اکثر افراد با نتیجه آزمایش مثبت نیز تیتر $\frac{1}{40}$ داشتند. تنها در یک خانم ۵۳ ساله مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس پوستی ـ مخاطی تیتر $\frac{1}{160}$ و در یک خانم ۴۴ ساله مبتلا به نوع مخاطی بیماری تیتر $\frac{1}{80}$ گزارش شد. هم‌چنین بین میزان فراوانی ANA در گروه بیمار و کنترل از نظر جنس و یا میانگین سن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P به ترتیب ۰/۳۳۸ و ۰/۱۷۱) (جدول ۲).

در این مطالعه اکثریت بیماران ANA مثبت به فنوتیپ جلدی ـ مخاطی بیماری (٪۶۲/۵) مبتلا بودند

جدول۲: مقایسه‌ی شیوع ANA مثبت و توزیع جنسی و سنی آن در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس و افراد شاهد

	خصوصیات	ANA مثبت	ANA منفی	جمع
گروه مورد	مرد	۲ (٪۲۵)	۸ (٪۳۶/۴)	۱۰ (٪۳۳/۳)
	زن	۶ (٪۷۵)	۱۴ (٪۶۳/۶)	۲۰ (٪۶۶/۷)
	میانگین‌سنی(سال) (انحراف معیار)	۴۸/۰ (۵/۰)	۳۵/۵۰ (۱۵/۹)	۳۸/۸۳ (۱۴/۹)
گروه شاهد	مرد	۰ (٪۰)	۱۰ (٪۳۷)	۱۰ (٪۳۳/۳)
	زن	۳(٪۱۰۰)	۱۷ (٪۶۳)	۲۰ (٪۶۶/۷)
	میانگین‌سنی(سال) (انحراف معیار)	۴۲/۳ (۷/۴)	۳۸/۲ (۱۵/۵)	۳۸/۶ (۱۴/۹)

اما رابطه‌ای میان نوع بیماری در گروه مبتلایان و مثبت‌بودن ANA گزارش نگردید (P=۰/۷۶۰). هم‌چنین الگوی ایمونوفلورسانس ANA در ٪۸۷/۵ بیماران (۷ نفر) هموژن و در سایر موارد سنترومیک بود اما در گروه شاهد شایع‌ترین الگوی مشاهده شده الگوی نقطه‌ای (٪۶۶/۷) گزارش گردید که البته این اختلاف در نوع شایع‌ترین الگوی ANA در دو گروه از نظر آماری معنادار محسوب نشد (P=۰/۲۰۶).

هم‌چنین در این مطالعه به منظور بررسی اثراحتمالی ANA مثبت بر روی شدت بیماری دوز تجمعی کورتیکواستروییید سیستمیکی که بیماران پس از اخذ نمونه‌ی خونشان در طی یک ماه پی‌گیری دریافت کردند، محاسبه گردید و ملاحظه شد که میانگین دوز تجمعی کورتیکواستروئید در طی یک ماه در بیماران ANA مثبت ۲۱۳۰/۹ میلی‌گرم با انحراف معیار ۹۹۸/۱ و در سایر بیماران ۱۹۰۵/۲میلی‌گرم با انحراف‌معیار ۸۱۵/۴ بود که تفاوت آماری معناداری را نشان نمی‌داد (P=۰/۶۶۲).

بحث

هدف اصلی ما از انجام این مطالعه تعیین شیوع مثبت‌بودن ANA در مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس و

Archive of SID
www.SID.ir

مقایسه‌ی آن با گروه کنترل بود. این میزان در بیماران ۲۶٫۷٪ (۸ نفر از ۳۰ بیمار) و درگروه کنترل ۱۰٪ (۳ نفر از ۳۰ نفر) به‌دست آمد و تفاوت دو گروه از نظر آماری معنادار نبود. مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود است و نتایج به‌دست آمده با هم یکسان نیست. درمطالعه‌ی دکتر Mejri[۲۱] شیوع ANA ۱۳٫۷٪ و در مطالعه‌ی دکتر Blondin[۲۲] این میزان ۳۷٫۳٪ گزارش شده است. مطالعه‌ی اول[۲۱] مانند مطالعه‌ی ما نتوانست تفاوت معنی‌داری بین شیوع ANA در بیماران مبتلا به پمفیگوس با سایر افراد نشان دهد، در حالی که در مطالعه‌ی دوم تفاوت معنی‌داری بین شیوع بالای ANA در بیماران مبتلا به پمفیگوس (۳۷٫۳٪) با سایرین به‌دست آمد. تفاوت در میزان حساسیت کیت‌های آزمایشگاهی و آستانه‌ی مثبت درنظرگرفتن ANA، هم‌چنین تفاوت در نحوه‌ی گزینش و تعداد بیماران مورد مطالعه، همگی عواملی است که می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. به‌عنوان‌مثال در مطالعات نام برده تمام بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس حتی بیماران تحت درمان نیز وارد مطالعه شده بودند حال آن که داروهای سرکوب‌گر ایمنی می‌توانند بر روی تولید آنتی‌بادی و نتیجه‌ی ANA تأثیرگذار باشند[۲۱و۲۲]. در مطالعه‌ی ما مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس که تحت درمان بودند و هم‌چنین بیمارانی که بیماری خودایمن همراه داشتند بنا به اثرگذاربودن این عوامل بر روی نتیجه‌ی ANA وارد مطالعه نشدند. لذا به نظر می‌رسد که نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نسبت به مطالعات پیشین قابل اعتمادتر باشد.

در مطالعه‌ی حاضر شیوع ANA مثبت در گروه کنترل (۱۰٪) مشابه با مطالعات پیشین صورت گرفته بود (۱۲-۸٪) [۲۱و۲۲]. شیوع مثبت‌بودن ANA در افراد سالم ایرانی، در مطالعات مختلف از ۱٫۷٪ تا ۲۶٫۷٪ گزارش شده است[۲۴و۲۵]. تفاوت سنی وجنسی افراد تحت مطالعه[۲۶] و روش اندازه‌گیری متفاوت می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. در مطالعه‌ی ما دو سوم بیماران مبتلا به پمفیگوس (و بالطبع دو سوم گروه کنترل) مؤنث بودند که این یافته منطبق با شیوع بالاتر پمفیگوس در افراد مؤنث در بیماران ایرانی است[۲-۴]. هم‌چنین از آن‌جا که شیوع ANA مثبت در افراد سالم درخانم‌های مسن بالاتر است[۲۶]. همین امر می‌تواند منجر به تخمین بالاتر شیوع ANA مثبت در افراد گروه کنترل در مطالعه‌ی ما شده باشد.

در این مطالعه بر اساس توصیه‌ی آزمایشگاه مسئول، آستانه‌ی $\frac{۱}{۴۰}$ مثبت تلقی گردید و اکثر افراد با نتیجه‌ی آزمایش مثبت نیز تیتر یک‌چهلم داشتند. گرچه که در مطالعات قبلی و مطالعه‌ی حاضر ANA به روش یکسان چک شده است ولی در مطالعه‌ی دکتر Mejri تیتر $\frac{۱}{۱۰۰}$ و در مطالعه‌ی دکتر Blondin تیتر $\frac{۱}{۱۶۰}$ مثبت تلقی شده است که در این دو مطالعه نیز اکثر افراد ANA مثبت حداقل تیتر مثبت در نظر گرفته شده را داشتند[۲۱و۲۲]. درصورت درنظرگرفتن تیتر $\frac{۱}{۱۶۰}$ به‌عنوان اولین تیتر مثبت، شیوع ANA در مطالعه‌ی حاضر در گروه بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس ۳٫۳٪ خواهد بود در حالی‌که در گروه کنترل در هیچ‌یک از افرد این تیتر مشاهده نشد. با این وجود نیز باز هم تفاوت دیده‌شده از نظر آماری معنادار نیست. لذا چنان‌چه مشاهده می‌شود موارد تیتر بالا که اغلب همراه بیماری‌های خودایمن دیده می‌شوند[۲۷]، بسیار محدود بودند. هم‌چنین درمطالعه‌ی حاضر از افراد با نتیجه‌ی آزمایش مثبت به صورت گذشته‌نگر در مورد علایم بیماری‌های بافت همبند پرسش شد و همگی فاقد هرگونه علامت واضح یا مبهم بیماری‌های خودایمن بافت همبند بودند. لازم به ذکر است در مطالعه‌ی دکتر Blodin نیز از بیست و دو بیمار ANA مثبت تنها یک بیمار درطی پی‌گیری علائمی به نفع لوپوس و شوگرن از خود نشان داد که در نهایت تشخیص این دو بیماری نیز در وی قطعی شد[۲۲]. لذا به نظر نمی‌رسد مثبت‌بودن ANA ارتباط

Archive of SID
www.SID.ir

معناداری با حضور بیماری خودایمن بافت همبند هم‌زمان مانند لوپوس داشته باشد و شاید حضور این اتوآنتی‌بادی صرفاً به دلیل پاسخ خودایمن پلی‌کلونال درافراد با زمینه‌ی ژنتیکی مساعد باشد[۲۸].

در مطالعه‌ی حاضر گرچه الگوی ANA در گروه بیماران با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت ولی الگوی هموژن بیشترین الگوی مشاهده‌شده در بیماران ما بودکه این یافته با مطالعات قبلی مغایرت داشت زیرا که در آن‌ها الگوی نقطه‌ای شایع‌ترین الگوی گزارش شده بود[۲۲و۲۱] با توجه به وابستگی روش ایمونوفلورسانس به فرد انجام‌دهنده‌ی آزمایش[۲۹] تفاوت مهارتی افراد می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد ولی از آن جا که این الگو بیشتر در بیماری‌های بافت همبند ملاحظه می‌گردد[۳۰] و هم‌چنین موارد همراهی پمفیگوس‌ولگاریس با بیماری‌های اتوایمیون بافت همبند از قبیل شوگرن[۱۶]، اسکلرودرمی[۱۵و۱۴] و به‌خصوص لوپوس[۱۳-۸] گزارش گردیده است، توصیه به پی‌گیری بالینی این افراد از نظر بروز علائم بیماری بافت همبند می‌شود.

در این مطالعه نیز به منظور بررسی ارتباط ANA مثبت با شدت بیماری پمفیگوس‌ولگاریس، از دوز تجمعی کورتیکواستروئید سیستمیک مصرفی در طی یک ماه اول شروع درمان استفاده شد، چنانچه دربرخی از مطالعات دیگر نیز از دوز کورتیکواستروئید برای تخمین شدت بیماری استفاده شده است[۳۱] که این میزان بین بیماران ANA مثبت و منفی تفاوت معناداری نداشت. علاوه بر این بین میزان شیوع ANA مثبت در فنوتیپ‌های مختلف بیماری تفاوت معناداری ملاحظه نگردید. در مطالعات قبلی صورت گرفته نیز بین بیماران ANA مثبت و سایر بیماران از نظر پیش‌آگهی تفاوتی گزارش نشده است[۱۸]. هم‌چنین در مطالعه‌ای که دکتر Malik و همکاران بر روی ۸ مورد گزارش شده همراهی لوپوس و پمفیگوس‌ولگاریس انجام دادند به این نتیجه‌گیری رسیدند که به‌نظر می‌رسد سیر این دو بیماری مستقل از هم می‌باشد[۱۳]. ولی با توجه به اندک‌بودن مطالعات صورت گرفته جهت بررسی نقش تشخیصی و پیش‌آگهی ANA در مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس، در رابطه با این که آیا این نتایج مطابق با واقعیت‌اند یا خیر نمی‌توان قاطعانه اظهارنظر کرد و توصیه به مطالعات گسترده‌ترمی‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر حجم نمونه بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی دکتر Blondin[۲۲] که بر اساس دانسته‌های تنها مطالعه‌ی صورت‌پذیرفته در این زمینه تا زمان انجام مطالعه‌ی حاضر بود، محاسبه شد ولی نتایج متفاوتی به‌دست آمد. ازجمله محدودیت‌های مطالعه‌ی ایشان می‌توان به همسان نبودن سنی و جنسی گروه بیماران با گروه کنترل اشاره کرد که ما در این مطالعه این محدودیت را برطرف کرده و درنهایت نتیجه گرفته شد که شیوع ANA مثبت در مبتلایان با گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد که مشابه با نتایج دکتر Mejri[۲۱] بود که مدتی بعد گزارش گردید. اما با توجه به حجم نمونه‌ی اندک و ناکافی‌بودن قدرت مطالعه پیشنهاد می‌شود مطالعه با حجم نمونه‌ی بیشتر و قدرت بالاتر جهت نتیجه‌گیری قطعی صورت گیرد.

در پایان با توجه به همسان‌سازی گروه بیماران با گروه کنترل و محدودکردن بیماران مورد مطالعه به بیماران مبتلا به پمفیگوس که تحت درمان نبوده و سایر بیماری‌های اتوایمیون را نداشتند، شاید بتوان گفت که شیوع ANA مثبت در مبتلایان تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه کنترل ندارد. اگرچه برای این که بتوان قاطعانه چنین ادعایی کرد نیاز است مطالعه‌ای با حجم نمونه‌ی بیشتر صورت گیرد. اما به دلیل این که در مطالعه‌ی حاضر در بیماران ANA مثبت الگوی هموژن و در افراد گروه کنترل که ANA مثبت داشتند الگوی نقطه‌ای، شایع‌ترین الگوی رؤیت شده بود و با توجه به همراهی الگوی هموژن با بیماری‌های بافت همبند[۲۹] و توجه به این نکته که ANA می‌تواند سال‌ها

Archive of SID
www.SID.ir

قبل از ایجاد علائم بیماری در فرد مثبت شود[۱۸]، لذا توصیه به پی‌گیری بالینی بیماران پمفیگوس‌ولگاریس و چک‌کردن ANA درصورت وجود علایم بیماری‌های بافت همبند می‌گردد، چرا که با توجه به زمینه‌ی ژنتیکی مساعد مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس و وجود مکانیسم پاتولوژیک و عوامل آغازگر مشترک بیماری‌های خودایمن بروز سایر بیماری‌های خودایمن از جمله بیماری‌های بافت همبند در این بیماران امکان‌پذیر است[۳۲ و ۲۱، ۱۳، ۱۱، ۹].

در پایان از زحمات سرکار خانم دکتر سیده‌مژگان قلندرپورعطار در ویرایش این مقاله کمال تشکر را داریم.

References

1. Javidi Z, Tayyebi Meibodi N, Nahidi Y. Epidemiology of pemphigus in north-west Iran: A 10-year retrospective study. Indian J Dermatol 2007; 52: 188-91.
2. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 Cases. Int J Dermatol 2005; 44: 470-6.
3. Asilian A, Yossefi A, Faghihi G. Pemphigus Vulgaris in Iran: Epidemiology and clinical profile. Skin med 2006; 5: 69-71.
4 Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: A10-year retrospective study (1991-2000). Int J Dermatol 2006; 45: 103-5.
5. Maize JC, Dobson RL, Provost TT. Pemphigus and myasthenia gravis. Arch Dermatol 1975; 111: 1334-9.
6. Sami N, Ahmed AR. Dual diagnosis of pemphigus and pemphigoid. Retrospective review of thirty cases in the literature. Dermatol 2001; 202: 293-301.
7. Pitoia F, Moncet D, Glorio R, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with pemphigus vulgaris. Medicina (B Aires) 2005; 65: 307-10.
8. Fong PH, Chan HL. Systemic lupus erythematosus with pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1985; 121: 26-7.
9. Hidalgo-Tenorio C, Sabio-Sanchez J, Tercedor-Sanchez J, et al. pemphigus vulgaris and systemic lupus erythematosus in a 46-year old man. Lupus 2001; 10: 824-6.
10. Kuchabal DS, Kuchabal SD, Pandit AM, et al. Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. Int J Dermatol 1998; 37: 636.
11. Nanda A, Kapoor MM, Dvorak R, et al. Coexistence of pemphigus vulgaris with systemic lupus erythematosus. Int J Dermatol 2004; 43: 393-4.
12. Ngo Aw, Straka C, Fretzin D. Pemphigus erythematosus: a unique association with systemic lupus erythematosus. Cutis 1989; 38: 160-1.
13. Malik M, Ahmed AR. Concurrence of systemic lupus erythematos and pemphigus: Coincidence or correlation. Dermatology 2007; 214: 231-9.
14. Chan LS, Cooper KD. Coexistence of pemphigus vulgaris and progressive localized scleroderma. Arch Dermatol 1989; 125: 1555-7.
15. Woscoff A, Remondino G, Jaimovich L,et al. Progressive systemic sclerosis and pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 142-4.

Archive of SID

www.SID.ir

16. Wallach D, Pecking A, Delvincourt C, et al. Gougerot-Sjogren's Syndrome and pemphigus. Parallel development of the dryness syndrome and auto-immune dermatosis. Ann Dermatol Venereal 1979; 16: 181-6.

17. Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus. Senear-Usher syndrome. Int J Dermatol 1985; 24: 16-25.

18. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; 349: 1526-33.

19. Muro Y. Antinuclear antibodies. Autoimmunity 2005;38:3-9.

20. Shu S, Nisengard RJ, Hale WL, Beutner EM. Incidence and titers of antinuclear, antismooth muscle, and other autoantibodies in blood donor. J Lab Clin Med 1975; 86: 259-65.

21. Mejri K, Abida O, Kallel-Sellami M, et al. Spectrum of autoantibodies other than anti-desmoglein in pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Vernereol 2011; 25: 774-81.

22. Blondin DA, Zhang Z, Shideler kk, et al. Prevalence of Non-organ-specific autoantibodies in patient with pemphigus vulgaris. J Cutan Med Surg 2009; 13: 82-7.

23. Nisihara RM, De Bem RS, Hausberger R, et al. Prevalence of autoantibodies in patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). Arch Dermatol Res 2003; 295: 133-7.

24. Ali Hodjati N, Karkhaneh Yousefi Z, Manzari M. Serum antinuclear antibodies in coronary artery disease. Iranian Heart Journal 2006; 7: 11-4.

25. Farokhi S, Hojat-Farsangi M, Noohpisheh MK, et al. Assessmet of the immune system in 55 Iranian patient with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 706-11.

26. Hooper B, Whittingham S, Mathew JD, et al. Autoimmunity in a rural community. Clin Exp Immunol 1972; 12: 79-87.

27. Kavanaugh A. Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 71-81.

28. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. J Autoimmune Dis 2008; 5: 1.

29. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of Antinuclear Antibodies (ANA): comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. Arthritis Rheum 1977; 40: 1612-8.

30. Molden DP. ANA profiles in systemic rheumatic disease. Diagn Med 1985; 12-8.

31. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 422-7.

32. Diaz LA, Glamb RW, Silva J. Asyndrom of multiple immune auto reac. A break down in immune regulation. Arch Dermatol 1979; 116: 77-9.

Archive of SID

www.SID.ir

Comparison of the frequency of antinuclear antibodies in patients with pemphigus vulgaris and a control group

Seyedeh Noushin Ghalandarpour Attar[1]
Narges Ghandi, MD[2]
Kambiz Kamyab Hesari, MD[3]
Maryam Ghiasi, MD[2]
Maryam Daneshpazhooh, MD[2]
Mojgan Karbakhsh, MD, MPH[4]
Cheyda Chams-Davatchi, MD[2]

1. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Social Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author:
Narges Ghandi, MD

Department of Dermatology, Razi Hospital, Vahdat-e-Eslami Square, Hafez Ave., Tehran, Iran.
Email: nghandi@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune blistering disease which is specific for skin and mucosal membranes. Its association with connective tissue diseases has already been reported. Considering this association, presence of Anti Nuclear Antibodies (ANAs) in PV patients will not be surprising. The aim of this study was to compare the frequency of ANA positive cases in patients suffering PV with a control group.

Methods: In this case-control study, the cases were selected from the patients with PV whom were hospitalized at Razi Hospital, Tehran. The controls were chosen from patients who did not have PV. The data were collected using a questionnaire, which was designed for gathering information on participants' age, sex, PV phenotypes, and the result of ANA test. ANA positivity was assessed using indirect immunofluorescence, HEP2.

Results: In 8 (26.7%) of 30 PV patients and 3 (10.0%) of 30 controls ANA was positive (*P*=0.095). The most common ANA positive patterns among cases and controls were homogeneous and speckled patterns, respectively (*P*=0.26).

Conclusion: Although in this study the frequency of positive ANA result among controls was similar to what were reported in previous studies, the frequency of this finding among PV patients was different from the previous reports. Differences in the sensitivity of the laboratory kits used in different studies as well as in the threshold for ANA positivity, and differences in the patients' eligibility criteria in different studies may explain the observed discrepancies. Clinical follow up of the PV and requesting an ANA test in the case of appearance of the signs of connective tissue diseases is recommended.

Keywords: pemphigus vulgaris, anti nuclear antibody, autoimmune connective tissue diseases

Received: May 1, 2011 Accepted: May 22, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (2): 69-77

Archive of SID

www.SID.ir