

ارزیابی خصوصیات بیماران مبتلا به پمفیگوس بستری شده در بخش پوست بیمارستان سینا همدان از سال ۱۳۷۱ لغایت ۱۳۷۴

دکتر محمود فرشچیان*، دکتر مهدی پيله و ر**

چکیده:

پمفیگوس گروهی از بیماریهای اتوایمون هستند که با پیدایش تاول و اروزبونهایی در مخاط و پوست، آکانتولیز و اتو آنتی بادی بر علیه تشکیلات سطحی سلولهای اپیدرمی مشخص می شوند. هدف تحقیق، ارزیابی خصوصیات کلی بیماران پمفیگوسی بستری در بخش پوست بیمارستان سینا همدان بود. این مطالعه بصورت توصیفی و گذشته نگر و براساس اطلاعات موجود در پرونده ۳۷ بیمار مبتلا به پمفیگوس بستری شده در بخش پوست بیمارستان سینا همدان طی سالهای ۱۳۷۱ تا پایان سال ۱۳۷۴ انجام گرفت. از نظر بالینی ۲۳ نفر از افراد مورد مطالعه زن (۶۲/۲٪) و ۱۴ نفر (۳۷/۸٪) را مردان تشکیل می دادند. بیماران بیشتر در گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال قرار داشتند. در ثلث بیماران (۳۴/۴٪) ضایعه دهانی اولین تظاهر بیماری بود و این عارضه در (۸۳/۸٪) بیماران دیده شد. عود در این بیماران (۲۹/۷٪) بود. شایعترین شکل پاتولوژی در بیماران پمفیگوس ولگاریس بود و بین شروع بیماری و زمان بستری بطور متوسط ۱۰۳ روز فاصله وجود داشت. مرگ در ۴ بیمار (۳ زن و ۱ مرد) رخ داد و سببی سمی شایعترین علت مرگ بود. مطالعه حاضر نشان داد که بیماری پمفیگوس در زنان نسبت به مردان شایعتر می باشد. همچنین میزان عود در جامعه مورد مطالعه نسبت به مطالعات انجام شده در سایر کشورها بیشتر است.

کلید واژه ها: پمفیگوس - درمان / پمفیگوس - رده بندی / پمفیگوس - عوارض

مقدمه:

ایمونوپاتولوژی با آنتی بادی های متصل به بافت و در حال گردش بر علیه تشکیلات سطحی کراتینوسیت ها مشخص می گردند (۲). پمفیگوس معمولاً براساس محل پیدایش شکاف بدو گروه عمده تقسیم می شوند که شامل پمفیگوس ولگاریس و پمفیگوس فولیاسه هستند و پمفیگوس وزتان و پمفیگوس اریتماتو به ترتیب واریانت های این دو هستند. شواهد نشان داده است که

پمفیگوس گروهی از بیماریهای مزمن تاولی هستند که در سال ۱۷۹۱ توسط Wichman نامگذاری شدند (۱). تمامی فرم های اکتسابی پمفیگوس در حال حاضر بعنوان بیماریهای تاولی اتوایمون شناخته می شوند که از نظر بالینی واجد تاول های شل داخل اپیدرمی و اروزبونهایی پوستی و مخاطی، دریافت شناسی با آکانتولیز و در روشهای

* دانشیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

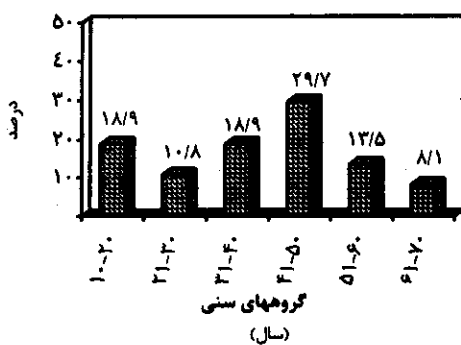
از قبیل آزیتوپرین و سیکلوفسفاماید (۲/۵-۱/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو وزن بدن روزانه)، داپسون، سیکلوسپورین، طلا و نیز تعویض پلازما استفاده می شود (۲۲-۲۴). بخاطر عوارض مصرف با دوز بالا و طولانی کورتیکواستروئیدها اخیراً از پالس تراپی متیل پردنیزولون و یا دگزامتازون همراه یا بدون پالس سیکلوفسفاماید با موفقیت استفاده شده است (۲۵،۲۶). این مطالعه با هدف ارزیابی خصوصیات بیماران مبتلا به پمفیگوس بستری در بخش پوست بیمارستان سینا از فروردین ۱۳۷۱ لغایت اسفند ۱۳۷۴ انجام گرفت.

روش کار:

این بررسی بصورت گذشته نگر و با نگرشی توصیفی انجام شد. جامعه آماری آن را ۳۷ بیمار مبتلا به پمفیگوس تشکیل می داد. برای انجام تحقیق پرسشنامه ای تهیه گردید که با توجه به اطلاعات موجود در پرونده بیماران بستری و بیوپسی کامل گشت و ضمن جمع آوری این اطلاعات آمارگیری لازم بعمل آمد. در این پرسشنامه اطلاعات مربوط به سن، جنس، محل زندگی، تشخیص بالینی و پاتولوژی، محل ضایعه، مدت بیماری و نیز درمان و عوارض آن، عود بیماری و مرگ ناشی از درمان گنجانیده شده بود. بعد از بررسی پرونده بیماران و تکمیل پرسشنامه، اطلاعات استخراج شده با استفاده از نرم افزار Spss for windows مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج:

از نظر جنسی در این بررسی ۲۳ زن (۶۲/۲٪) و ۱۴ مرد (۳۷/۸٪) مبتلا به پمفیگوس وجود داشت که نسبت زن به مرد ۱/۶ به ۱ می باشد. گروه سنی بین ۴۱ تا ۵۰ سال با ۲۹/۷ درصد بیشترین گروه سنی مبتلا به پمفیگوس بودند (نمودار ۱).

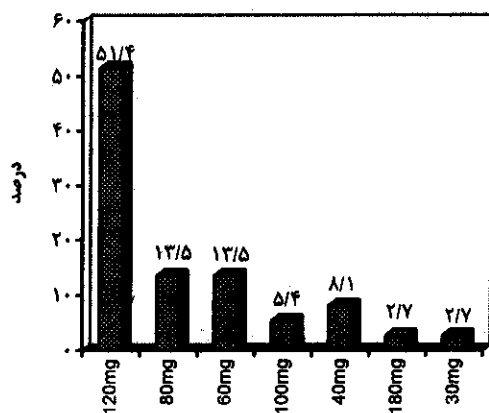


نمودار ۱: توزیع فراوانی نسبی سن در جمعیت مورد پژوهش

اتوانتی بادی های جنس IgG بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس و پمفیگوس فولیاسه به ترتیب با ساختمانهای دسموزومی شامل دسموگلیتین ۳ و دسموگلیتین ۱ واکنش نشان میدهد (۳-۵). در طی سه دهه گذشته فرم های نادر پمفیگوس توصیف شده اند که شامل پمفیگوس هرپتی فرم، IgA پمفیگوس و پمفیگوس پارائنوپلاستیک می باشند. پمفیگوس ولگاریس شایعترین فرم پمفیگوس است (۶). آروزیونهای دهانی معمولاً هفته ها یا ماهها قبل از ضایعات پوستی ظاهر می نمایند. در یک مطالعه کام نرم در ۸۰ درصد بیماران تظاهر اولیه بوده است (۷). شیوع بیماری در دو جنس برابر است (۸) و سن شروع بیماری بین ۵۰ تا ۶۰ سالگی می باشد ممکن است در کودکی و یا پیری هم شروع شود (۹). سن شروع در پمفیگوس فولیاسه و اریتماتو نسبت به پمفیگوس ولگاریس متغیر بوده و بر خلاف Pemphigus Vulgaris که تفاوت نژادی خاصی ندارد در قوم یهودی شایعتر است (۱۰). ضایعات در پمفیگوس فولیاسه معمولاً از صورت و با منظره بال پروانه ای شروع شده ممکن است به قفسه سینه، پشت و یا سر گسترش یابد و بصورت مناطق اریتماتو، پوسته دار و کراسته است و ممکن است تاول هم دیده شود. دهان در پمفیگوس فولیاسه و اریتماتو بندرت گرفتار می شود (۱۱). پمفیگوس اریتماتو مخلوطی از پمفیگوس فولیاسه و SLE بوده و در این بیماری ANA مثبت بوده، تست Lupus band مثبت نشان می دهند (۱۲،۱۳). ۵ درصد افرادی که دی پنی سیلامین و یا کاپتوپریل استفاده می کنند دچار پمفیگوس می شوند که اغلب از نوع فولیاسه است (۱۴،۱۵). قبل از معرفی گلوکواستروئیدها پمفیگوس ولگاریس در تمامی بیماران و پمفیگوس فولیاسه در ۶۰ درصد آنها کشنده بود (۱۶). در حال حاضر و علیرغم درمانهای جدید پمفیگوس ولگاریس هنوز یک بیماری مورتالیتی و موربیدیتی بالا می باشد (۱۷). عفونت عامل مهم مرگ در بیماران است (۱۸). میزان مرگ و میر در پمفیگوس ولگاریس در حال حاضر حدود ۱۰ درصد و در مورد پمفیگوس فولیاسه خیلی کمتر می باشد (۱۹). در درمان پمفیگوس از کورتیکواستروئیدها با دوز بالا (بیش از ۱۲۰ میلی گرم روزانه) و هم دوز پائین (۶۰ میلی گرم روزانه) استفاده شده است (۲۰،۲۱). همراه کورتیکواستروئید از داروهایی

۲۹/۷ درصد و صورت با ۲۴/۳ درصد قرار داشتند، حداقل زمان از شروع بیماری تا تشخیص یک هفته و حداکثر دو سال و متوسط ۱۰۳ روز بود. فراوانی نسبی عود در جمعیت مورد مطالعه ۲۹/۷٪ (۱۱ مورد عود و بستری مکرر).

بطور کلی ۷۳ درصد بیماران با دوز ۱۲۰-۸۰ میلی گرم پردنیزولون همراه ۱۵۰ میلی گرم ایموران تحت درمان قرار گرفتند در بین بیماران ۴ مورد پمفیگوس فولیاسه وجود داشت که یکی از آنها پمفیگوس دارویی (کاپتوپریل) بود که پس از قطع درمان و استفاده از کورتیکواستروئید موضعی بهبود یافت. سه مورد دیگر با روش پردنیزولون خوراکی روزانه ۴۰ میلی گرم توأم با استروئید موضعی درمان شدند. سه مورد پمفیگوس محدود به دهان با دوز روزانه ۶۰ میلی گرم پردنیزولون خوراکی و ۱۵۰ میلی گرم ایموران بهبود یافتند (نمودار ۳).



نمودار ۳: توزیع فراوانی نسبی تجویز پردنیزولون در جمعیت مورد پژوهش

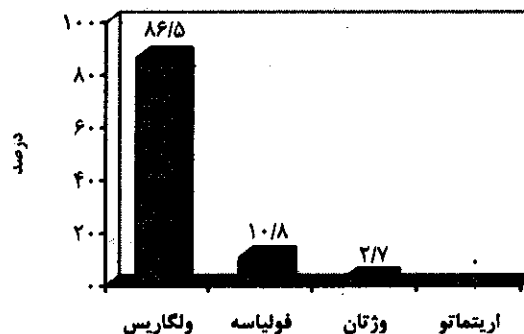
در ۷۰/۳ درصد بیماران عارضه ای مشاهده نشد. فراوانترین عارضه ناشی از درمان عوارض پوستی و سپتی سمی هر کدام با ۸/۱ درصد بودند. در مراحل بعد نکرور سر استخوان فمور و عوارض گوارشی هر کدام با فراوانی نسبی ۵/۴ درصد قرار داشتند. مرگ در ۴ بیمار، ۳ زن و یک مرد رخ داد که پمفیگوس هر سه بیمار زن از نوع پمفیگوس ولگاریس و علت مرگ آنها سپتی سمی ناشی از استافیلوکوک بود، پمفیگوس بیمار مرد از نوع فولیاسه و علت مرگ انفارکتوس قلبی بود. بنابراین شایعترین علت مرگ در بیماران بستری سپتی سمی با فراوانی نسبی ۱۰/۸ درصد بود.

محل سکونت بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: محل سکونت بیماران مبتلا به پمفیگوس بستری در بخش پوست بیمارستان سینا همدان از سال ۷۱ لغایت ۷۴

محل سکونت	تعداد	درصد
شهر همدان	۹	۲۴/۳
روستاهای همدان	۲	۵/۴
ملایر	۸	۲۱/۶
کیبودرآهنگ	۱	۲/۷
قهاوند	۲	۵/۴
اسداباد	۱	۲/۷
نهاد	۱	۲/۷
سنندج	۵	۱۳/۵
قروه	۴	۱۰/۸
سنقر	۱	۲/۷
مریوان	۲	۵/۴
کنگاور	۱	۲/۷
مجموع	۳۷	۱۰۰

شایعترین شکل بالینی بیماری پمفیگوس ولگاریس با ۳۲ بیمار (۸۶/۵٪) و پس از آن پمفیگوس فولیاسه با ۴ بیمار و پمفیگوس وژتان با یک بیمار قرار داشتند (نمودار ۲).



نمودار ۲: توزیع فراوانی نسبی اشکال کلینیکی پمفیگوس در جمعیت مورد پژوهش

ضایعه دهانی بطور کلی در ۳۱ بیمار (۸۳/۸٪) دیده شد و ۱۲ بیمار (۳۲/۴٪) اولین تظاهر بیماری بود.

شایعترین محل گرفتاری در تمام بیماران (پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه) ضایعات تنه با ۸۶/۵ درصد بود و در مراحل بعد مخاط دهان با ۸۳/۴ درصد، اندام تحتانی با ۴۳/۲ درصد، اندام فوقانی ۴۰/۵ درصد، سر با

2. Dugan EM , Annhalt G, Diaz LA. Pemphigus. In: Jordan RE, (ed). Immunologic diseases of the skin. Norwalk (CT): Appleton & Lange 1991; 279-91.
3. Amagai M, Hashimoto T, Green KI, et al. Antigen – specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol 1995; 104: 895-901.
4. Amagai M, Klus-Kovtum V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris , a disease of cell adhesion. Cell 1991; 67: 689-77.
5. Amagai M, Koch PJ, Nishakawa T, et al. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein) is localized in the lower epidermis , the site of blister formation in patients. J Invest Dermatol 1996; 106: 351-5.
6. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. Dermatol Clin 1993; 11: 429-452.
7. Larney PJ, Rees TD. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 54-57.
8. Krain LS. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients. Arch Dermatol 1974; 110: 862.
9. Kanwar AJ. Further experience with pemphigus in children . Pediatr Dermatol 1996; 11: 107.
10. Pisanti M. Pemphigus vulgaris : Incidence in Jews of different ethnic groups , according to age , sex , and initial lesion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974; 38: 382.
11. Perry HD, Brunsting LA. Pemphigus foliaceus. Arch Dermatol 1965; 91: 10.
12. Beutner EH, Chorzelski TP. IgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 89-97.
13. American ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus : Presentation of four cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 215-222.
14. Kvechle MK. Angiotensi – Converting enzyme inhibitor induced pemphigus: Three cases and

بحث:

اگرچه براساس اطلاعات موجود شیوع بیماری پمفیگوس در دو جنس یکسان است (۸) ولی مطالعه حاضر و مطالعه دیگر که در بیمارستان رازی تهران انجام گرفته است (۲۷) نشان می دهد که بیماری پمفیگوس در ایران در جنس مونث شایعتر می باشد. از طرف دیگر سن شروع بیماری که براساس گزارشات موجود ۵۰ تا ۶۰ سالگی است (۹) در این تحقیق و دو مطالعه دیگر در ایران پائین تر می باشد (۲۷،۲۸). از نظر شیوع انواع مختلف پمفیگوس اطلاعات این پژوهش شبیه اطلاعات موجود دیگر کشورها می باشد (۲۹). تشخیص نهائی بیماری پمفیگوس ممکن است گاهی به درازا بکشد ، فاصله زمانی شروع بیماری تا تشخیص نهائی ۴-۷ سال گزارش شده است و علت آنهم تظاهر خفیف بیماری می باشد (۲۹). در یک بیمار مبتلا به پمفیگوس این مطالعه نیز مدت زمان ۲ سال تا تشخیص قطعی طول کشیده است. از نظر تظاهرات بالینی و چگونگی گرفتاری پوستی و مخاطی در بیماران مطالعه اخیر تشابه با سایر گزارشات موجود زیاد است (۷،۸،۱۱) ، ولی بنظر می رسد که ضایعات در بیماران این پژوهش کمی شدیدتر باشد که احتمالاً ناشی از عدم تشخیص به موقع توسط پزشکان عمومی و مراجعه دیرتر بیماران به بخش پوست جهت درمان باشد. توجه به دوز داروها مصرف شده در درمان بیماران ایرانی نشان می دهد که در مقایسه با سایر کشورها (۲) این بیماران با دوزهای پائینتر کورتیکواستروئیدی توصیه شده پاسخ می دهند. ضمن مواظبت دقیق و درمان استاندارد میزان مرگ و میر ناشی از پمفیگوس ولگاریس ۱۰ درصد است (۱۹) این میزان بسیار نزدیک به ۱۱ درصد مرگ و میر بیماران مطالعه حاضر می باشد. با توجه به سوابق مکرر بستری در تعدادی از بیماران این مطالعه ، بنظر می رسد که عود در این بیماران نسبتاً بالا باشد. با توجه به شرح حال بیماران احتمالاً این عود ناشی از عدم مصرف داروهای تجویز شده و قطع سریع آنها پس از بهبودی و مشکلات موجود در مراجعات مجدد می باشد.

منابع :

1. Thivolet J. Pemphigus : Past , present and future . Dermatology 1994; 189 (Suppl 2): 26-9.

- literature review. Mayo Clin Proc 1994; 69: 1166.
15. Mutasim DF, Pelc NJ. Paraneoplastic pemphigus. Dermatol Clin 1993; 11: 473-481.
 16. Fitzpatrick TB. Dermatology in general medicine , 5th ed. New York: Mc Graw – Hill , 1999: 663.
 17. Bystryk JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus . An update (review). Arch Dermatol 1996; 132: 203.
 18. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus . J Am Acad Dermatol 1982; 7: 221.
 19. Seidenbaum M. The course and prognosis of pemphigus. A review 115 patients. Int J Dermatol 1988; 27: 580.
 20. Lever WF, Schaumburg – Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1984; 120: 44-47.
 21. Ratnam KV, Phay KL. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. Int J Dermatol 1990; 29: 363-367.
 22. Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 437-442.
 23. Basset N. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Arch Dermatol 1987; 123: 783-785.
 24. Lapidoth M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: Preliminary study . J Am Acad Dermatol 1994; 30: 752-757.
 25. Appelhans M, Bonsmann G. Dexamethasone – cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. Hautarzt 1993; 44: 143-147.
 26. Pandya AG, Sontheimer RD. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous cyclophosphamide. Arch Dermatol 1992; 128: 1626-1630.
۲۷. ماندگار فرد منیژه. اپیدمیولوژی pemfigos در ایران. پایان نامه دکتری تخصصی بیماریهای پوست و مو. دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۲.
۲۸. موید محمدجعفر، طوسی پرویز. بررسی بیماران مبتلا به pemfigos بستری در بیمارستان لقمان حکیم در ۱۲ سال گذشته. نبض، شماره ۹، ۱۳۷۳: ۳۹-۴۱.
29. Micali G, Musumeci ML, Nadca MR. Epidemiological analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. Int Dermatol 1998 May; 37: 197-200.