

Comparison of Hydroxychloroquine and Methotrexate in Treatment of Patients with Localized Scleroderma

Hamideh Azimi*, Farideh Golfroushan, Maryam Nasimi

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 7 Nov, 2012 Accepted: 6 Jan, 2013

Abstract

Backgrounds and Objectives: Localized scleroderma is an inflammatory cutaneous disease with certain clinical presentations that primarily affects derma and subcutaneous adipose tissue and causes scar like sclerosis. Many different treatments have been recommended till now which most of them was upon case studies or with no control or limited number of patients.

Materials and Methods: In a double blind randomized clinical trial, we studied 30 patients with localized scleroderma who achieved inclusion criterias in the form of two groups (group A under treatment with methotrexate and group B under treatment with hydroxychloroquine, 15 patients in each group) stiffness of the skin and pruritus Was evaluated in the week 4, 8 and 12 examinations and all the data from patients was analyzed with appropriate analytical tests.

Results: In our study, 9(36%) of patients was male and 16 (64%) was female. The mean age of the patients was 36.8 ± 13.5 yrs. Patients were at the age range of 13 yrs to 74 yrs. Mean MSS score for patients in methotrexate group before the intervention was 12.3 ± 3.7 that decreased to 7.2 ± 2.8 . this number in the hydroxychloroquin group decreased from 10.7 ± 4.1 to 7.7 ± 3.4 and there was a significant difference between two groups analytically. The VAS regarding to stiffness of skin and cutaneous involvement before and after the treatment was significantly different ($P=0.0001$).

Conclusion: With regard to minimal increase in liver enzymes in patients under treatment with methotrexate it can be resulted that both methotrexate and hydroxychloroquin is effective in reducing pruritus, skin hardness in patients with localizes scleroderma and none of them is not preferred too each other.

Keywords: Hydroxychloroquin, Localized scleroderma, Methotrexate

*Corresponding author:

E-mail: hamide_azimi@yahoo.com

مقاله پژوهشی

مقایسه اثرات درمانی هیدروکسی کلروکین و متوتروکسات در درمان بیماران مبتلا به اسکلرودرمی لوکالیزه

حمیده عظیمی: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: hamide_azimi@yahoo.com

فریده کلفروشان: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
مریم نسیمی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۸/۱۷ پذیرش: ۹۱/۱۰/۱۷

چکیده

زمینه و اهداف: اسکلرودرمی لوکالیزه یک بیماری التهابی جلدی با تظاهرات بالینی مشخص می باشد که به صورت اولیه درم و چربی زیر جلدی را درگیر می کند و در نهایت سبب ایجاد اسکلروز شبه اسکار می شود. تاکنون درمان های مختلفی برای این بیماری پیشنهاد شده است، اما اغلب آنها براساس مشاهدات موردی با تعداد محدود بوده یا بدون مقایسه با شاهد انجام شده است.

مواد و روشها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور، ۳۰ بیمار با تشخیص قطعی اسکلرودرمی لوکالیزه که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در قالب دو گروه (به ترتیب گروه A تحت درمان با متوتروکسات و گروه B تحت درمان با هیدروکسی کلروکین، هر گروه ۱۵ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. بهبود سفتی و خارش بیماران طی معاینات هفته ۴، ۸ و ۱۲ بعد از شروع درمان بررسی شده و در مرحله نهایی تمام داده های بیماران با آزمون های آماری مناسب مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافتهها: نه نفر (۳۶ درصد) از بیماران مرد و ۱۶ نفر (۶۴ درصد) زن بودند. میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی، $۳۶/۸ \pm ۱۳/۵$ سال بود که در محدوده سنی ۷۴-۱۳ سال قرار داشتند. متوسط نمره MSS قبل از مداخله در گروه تحت درمان با متوتروکسات، $۱۲/۳ \pm ۳/۷$ بود که به $۷/۲ \pm ۲/۸$ کاهش یافته بود. در گروه تحت درمان با هیدروکسی کلروکین هم از $۱۰/۷ \pm ۴/۱$ به $۷/۷ \pm ۳/۴$ کاهش یافته بود که تفاوت میزان تغییرات از لحاظ آماری در هر دو گروه معنی دار بود ($P=۰/۰۰۱$). تفاوت VAS مربوط به سفتی و شدت درگیری پوستی بعد از درمان نسبت به قبل نیز در هر دو گروه معنی دار بود ($P=۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: با در نظر گرفتن افزایش مختصر آنزیم های کبدی در مورد بیماران تحت درمان با متوتروکسات می توان این گونه بیان کرد که هر دو داروی متوتروکسات و هیدروکسی کلروکین در بهبود شدت درگیری، خارش و سفتی پوست در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی لوکالیزه موثر هستند و هیچ گونه ارجحیتی نسبت به یکدیگر ندارند.

کلیدواژهها: اسکلرودرمی لوکالیزه، هیدروکسی کلروکین، متوتروکسات

مقدمه

نوع پلاکی بیماری (درگیری تنه شایع ترین محل درگیری) شایعترین واریان مورفه آ است که ضایعه کلاسیک به صورت موربانه به شکل یک پلاک قرمز یا بنفش رنگ کمی برجسته و گاه ادماتو شروع می شود که رفته رفته به طرف محیط گسترش می یابد. این ضایعه اغلب بدون علامت بوده و مورد توجه بیمار قرار نمی گیرد. سپس قسمت مرکزی ضایعه به سمت اسکلروز شبه اسکار تغییر ماهیت می دهد. براساس عمق اسکلروز پوست به طور پیشرونده ایندوره می شود. ساختارهای جلدی از قبیل مو و غدد عرق اغلب از دست می رود (۲).

مورفه آ یا اسکلرودرمی لوکالیزه یک بیماری التهابی جلدی با تظاهرات بالینی مشخص می باشد که به صورت اولیه درم و چربی زیرجلدی را درگیر می کند و در نهایت سبب ایجاد اسکلروز شبه اسکار می شود. شیوع بیماری با افزایش سن افزایش می یابد، بطوریکه شیوع آن ۵۰۰ مورد در یک میلیون نفر در سن ۱۸ سالگی و ۲۲۰۰ مورد در یک میلیون نفر در سن ۸۰ سالگی می باشد. بجز فرم مورفه آی خطی که در هر دو جنس شیوع یکسانی دارد، این بیماری در زنان شایعتر از مردان است (۱).

کردند. بیماران گروه A، تحت درمان با متوتروکسات ۱۵ میلی گرم هفتگی (جمعه ها) و اسید فولیک روزانه یک عدد به جز روزهای جمعه و بیماران گروه B، تحت درمان با هیدروکسی کلروکین دو بار در روز قرار گرفتند. پاسخ به درمان به صورت تثبیت یا بهبود MSS تعریف شد. در صورت پاسخ مناسب درمانی دوز اولیه ثابت می ماند. داروها به مدت ۱۲ هفته داده شدند و بیماران هر ۴ هفته ارزیابی می شدند. ارزیابی اولیه شامل بررسی داروهای مصرفی و معاینه فیزیکی کامل بود که در پایان مطالعه تکرار گردید. هر ۴ هفته بررسی بالینی و یافته های هماتولوژیک (Hb, HCT, Platelet, WBC, BUN, Cr, Alk-P, AST, ALT, Billirubin) و عوارض احتمالی نیز بررسی می شد. همچنین بیماران قبل از شروع درمان تحت معاینه چشم پزشکی از جهت عدم وجود کنترا اندیکاسیون برای درمان با هیدروکسی کلروکین قرار گرفتند، اما چون طول دوره درمانی کمتر از شش ماه بود نیاز به معاینه مجدد چشم پزشکی مجدد نگردید. بررسی بالینی پوست با MSS انجام گرفت. MSS یک روش ارزیابی بالینی پوست است که در آن بدن به هفت ناحیه تقسیم می شود (R): سر و گردن، تنه، بازوها، دست ها، انگشتان، اندام تحتانی و پاها. درجه ضخامت و انعطاف پذیری (T) به صورت ۰ تا ۳ درجه بندی شد: ۰ = پوست نرمال = ۱ پوست ضخیم شده = ۲ کاهش امکان نیشگون گرفتن یا حرکت پوست = ۳ عدم امکان نیشگون گرفتن یا حرکت پوست. منطقه با شدیدترین درگیری تعیین کننده این درجه می باشد. علاوه بر این وسعت درگیری در هر منطقه به این صورت محاسبه می شود: ۰ = بدون درگیری = ۱ کمتر از ۳۳٪ تا ۳۳٪، ۲ = ۳۳٪ تا ۶۷٪، ۳ = بیشتر از ۶۷٪. جمع عددی ضخامت همراه با درصد درگیری در هر ناحیه درگیر MSS را تشکیل می دهد. کمترین درجه درگیری ۰ در محل بدون درگیری و بیشترین درجه ۴۲ برای درگیری شدید در تمام نواحی می باشد. از مقیاس آنالوگ بینایی VAS جهت ارزیابی بیمار از سفتی و خارش استفاده گردید، که هر دو معیار سفتی و خارش توسط بیمار با مقیاس صفر تا ۱۰ بیان می شدند که صفر بیان کننده عدم وجود سفتی و خارش و ۱۰ بیان کننده حداکثر سفتی و خارش بود. در این سیستم صفر نشان دهنده عدم وجود سفتی و خارش، ۱-۳ نشان دهنده خارش و سفتی خفیف، ۴-۶ نشان دهنده خارش و سفتی متوسط، ۷-۱۰ نشان دهنده سفتی و خارش شدید می باشد. بعد از ۱۲ هفته درمان و پیگیری، علائم objective یا عینی و فانکشنال و عوارض احتمالی از طرف پزشک معالج و بیماران مورد ارزیابی قرار گرفتند. پیامد اولیه به صورت بهبود سفتی طی معاینات هفته ۴، ۸ و ۱۲ بعد از شروع درمان دارویی و پیامد ثانویه به صورت بهبود سفتی و خارش از نظر بیمار در هفته های فوق الذکر تعریف گردید. شایان ذکر است که روش تحقیق به تأیید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. همچنین این مطالعه بعنوان مطالعه کارآزمایی بالینی در سایت IRCT تحت شماره ۲۰۱۱۱۰۵۷۷۱۲ N2 به ثبت رسیده است. داده های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه نرم افزاری آماری بکار رفته SPSS نسخه ۱۶ بود. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون مقایسه میانگین ها برای گروههای مستقل و متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square یا Fisher's Exact Test استفاده شده است. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

سیر بالینی بیماری متغیر بوده اما اغلب ۳ تا ۵ سال پیشرفت کرده و بعد متوقف می شود. مورفه آ به صورت بسیار نادر تهدید کننده حیات می باشد. هر چند در ۱۰ درصد بیماران، ایجاد اسکار ممکن است نه فقط منجر به تظاهرات بالینی بدشکل کننده شود، بلکه سبب کنتراکچر واضح و عقب ماندگی رشد و نقابسی شود که برای تمام طول عمر فرد را مبتلا می کند (۳). این مسئله به ویژه در مورد مورفه آی خطی صادق است که در دو سوم موارد قبل از ۱۸ سالگی فرد را مبتلا می کند. بنابراین درمان مؤثر برای اغلب بیماران که بیماری بیش از درم سطحی را درگیر کرده، اندیکاسیون دارد (۴).

تاکنون درمان های مختلفی برای این بیماری پیشنهاد شده است، اما اغلب آنها براساس مشاهدات موردی با تعداد محدود بوده یا بدون کنترل انجام شده است. این درمان ها شامل داروهای موضعی مثل کورتون موضعی و تزریقی، مهار کننده های کلسینورین موضعی، آنالوگ های ویتامین A و D، درمان های سیستمیک مثل کورتون و آنالوگ های ویتامین A، پنی سیلامین، متوتروکسات و در نهایت PUVA و UVA1 تراپی می باشد (۵). درمان با متوتروکسات براساس مطالعات گذشته نگر با تعداد نمونه زیاد مؤثر گزارش شده اما در مورد درمان با هیدروکسی کلروکین تجربه ای وجود ندارد (۶).

با توجه به اینکه مطالعات متنوعی در مورد داروهای مختلف در مراکز تحقیقاتی سراسر دنیا صورت گرفته و از طرفی دیگر با عنایت به اینکه چنین مطالعه ای در منطقه ما بر روی بیماران انجام نشده، لذا بر آن شدیم تا با توجه به اهمیت موضوع و در راستای درمان موثرتر بیماری اسکلوئردمی لوکالیزه، اثرات درمانی هیدروکسی کلروکین همراه با کورتون موضعی و متوتروکسات با کورتون موضعی را در بیماران مبتلا مورد بررسی و مقایسه قرار دهیم.

مواد و روش ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور، ۳۰ بیمار با تشخیص قطعی اسکلوئردمی لوکالیزه که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در قالب دو گروه (بترتیب گروه A و B، هر گروه ۱۵ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. مکان انجام مطالعه کلینیک تخصصی پوست بیمارستان سینا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز بود. مدت انجام کل مطالعه ۱۲ ماه بود که از اول خرداد ماه سال ۱۳۹۰ هجری- شمسی لغایت تیر ماه سال ۱۳۹۱ جمع آوری اطلاعات داده های اولیه، ارزیابی بیماران و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفته است. کلیه افراد شرکت کننده که شرایط ورود به مطالعه را داشتند و به شرط رضایت حضور در مطالعه در فاصله زمانی یکساله از تصویب طرح (۳۰ نفر)، در قالب دو گروه بمدت ۳ ماه مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند. تخصیص تصادفی افراد در یکی از گروه های مورد مطالعه با استفاده از نرم افزار Randalist بود. مطالعه به صورت دو سویه کور بوده و داروها شامل متوتروکسات و هیدروکسی کلروکین توسط داروساز در پوشش کپسولی مشابه قرار داده شدند. بیماران گروه A از کپسول شماره ۱ و بیماران گروه B، از کپسول شماره ۲ استفاده کردند. به این ترتیب بیمار و پزشکی که نتایج تغییرات حاصل در پوست را ثبت می کرد از ماهیت دارو اطلاعی نداشتند. شایان ذکر است که بیماران دو گروه از کورتون موضعی یکسان روی ضایعات پوستی استفاده می

یافته‌ها

۳ مورد از بیماران گروه A، بدلیل ایجاد عوارض شدید متوتروکسات و ۲ مورد از بیماران گروه B نیز بدلیل عدم مراجعه بعدی جهت پیگیری‌های بعدی از مطالعه خارج شدند. در کل، ۹ نفر (۳۶ درصد) از بیماران مرد و ۱۶ نفر (۶۴ درصد) هم زن بودند که به تفکیک گروهی، در گروه A، ۵ نفر (۴۱/۷ درصد) از بیماران مرد و ۷ نفر (۵۸/۳ درصد) زن بودند. در گروه B نیز، ۴ نفر (۳۰/۸ درصد) از بیماران مرد و ۹ نفر (۶۹/۲ درصد) زن بودند. از نظر جنسیت بیماران، تفاوت بین دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود ($P=0/44$). میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی، $13/5 \pm 36/8$ سال بود که در محدوده سنی ۱۳-۷۴ سال قرار داشتند. به تفکیک گروهی نیز، میانگین سنی بیماران در

گروه A، $15/5 \pm 40/2$ سال (۱۷-۷۴) و در گروه B، $11 \pm 33/7$ سال (۱۳-۵۶) بود. در این مطالعه، تفاوت سنی بین دو گروه بیماران مورد بررسی نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P=0/24$) (جداول ۱ و ۲).

در مورد بیماران گروه A، که تحت درمان با متوتروکسات بودند، عوارض شدید دارویی فقط در ۳ مورد از بیماران بصورت افزایش پاتولوژیک آنزیم های کبدی (بیش از ۳ برابر) مشاهده شد که از مطالعه حذف شدند. در مورد بیماران گروه B، نیز تمامی بیماران در ابتدای مطالعه و دوره پیگیری بعد از مداخله از نظر عوارض چشمی مورد معاینه چشم پزشکی قرار گرفتند که هیچ یک از آنها عوارض چشمی هیدروکسی کلروکین را نداشتند (جداول ۳ و ۴).

جدول ۱: مقایسه اطلاعات و یافته های پاراکلینیک قبل از مداخله بین دو گروه بیماران

متغیر	Group A (N=12)	Group B (N=13)	مقدار P
MSS	$12/3 \pm 3/7$ (۴-۱۷)	$10/7 \pm 4/1$ (۴-۱۶)	۰/۳۳
VAS مربوط به خارش	$5/5 \pm 2/3$ (۰-۹)	$4 \pm 2/6$ (۰-۸)	۰/۱۵
VAS مربوط به سفتی	$7/5 \pm 1/7$ (۵-۱۰)	$7/6 \pm 1/9$ (۴-۱۰)	۰/۹۶
AST	$24/5 \pm 3/6$ (۲۰-۳۱)	$21/6 \pm 4/5$ (۱۹-۲۹)	۰/۰۹
ALT	$20/9 \pm 3/4$ (۱۶-۲۷)	$20/5 \pm 3$ (۱۵-۲۶)	۰/۷۷
Total Bill	$0/6 \pm 0/1$ (۰/۵-۰/۹)	$0/7 \pm 0/1$ (۰/۵-۰/۹)	۰/۵۳
Alk.p	$180 \pm 22/7$ (۱۵۰-۲۲۰)	$197 \pm 26/2$ (۱۶-۲۳۹)	۰/۳۵
Cr	$0/6 \pm 0/1$ (۰/۵-۰/۹)	$0/7 \pm 0/1$ (۰/۶-۱/۱)	۰/۵۸
BUN	$20/6 \pm 2/6$ (۱۶-۲۵)	$20/8 \pm 2/2$ (۱۸-۲۵)	۰/۸۵
WBC	6500 ± 1100 (۵۴۰۰-۹۰۰۰)	7130 ± 1000 (۵۸۰۰-۸۹۰۰)	۰/۱۹

جدول ۲: مقایسه اطلاعات و یافته های پاراکلینیک ۱۲ هفته بعد از مداخله بین دو گروه بیماران

متغیر	Group A (N=12)	Group B (N=13)	مقدار P
MSS	$7/2 \pm 2/8$ (۱-۱۲)	$7/7 \pm 3/4$ (۳-۱۵)	۰/۶۹
VAS مربوط به خارش	$3/1 \pm 1$ (۰-۴)	$0/8 \pm 1/4$ (۰-۴)	۰/۶۷
VAS مربوط به سفتی	$2/4 \pm 1/1$ (۰-۵)	$2/7 \pm 0/9$ (۲-۵)	۰/۴۱
AST	$39 \pm 11/3$ (۱۷-۵۲)	$26/4 \pm 5/5$ (۱۷-۳۸)	۰/۰۰۲
ALT	$35/4 \pm 12/5$ (۱۸-۶۰)	23 ± 4 (۱۸-۳۲)	۰/۰۱
Total Bill	$0/8 \pm 0/1$ (۰/۵-۱)	$0/7 \pm 0/1$ (۰/۴-۰/۹)	۰/۱۹
Alk.p	$201 \pm 27/4$ (۱۴۰-۲۳۱)	$193/4 \pm 38/4$ (۱۱۰-۲۶۵)	۰/۵۳
Cr	$0/7 \pm 0/1$ (۰/۵-۰/۹)	$0/6 \pm 0/1$ (۰/۵-۰/۸)	۰/۱۷
BUN	$18/9 \pm 2/3$ (۱۵-۲۳)	$19/4 \pm 2/3$ (۱۴-۲۳)	۰/۵۷
WBC	5850 ± 827 (۴۶۰۰-۷۴۰۰)	6130 ± 665 (۵۳۰۰-۷۱۰۰)	۰/۳۷

جدول ۳: مقایسه تغییرات متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در گروه A

مقدار P	بعد از درمان	قبل از درمان	متغیر
<۰/۰۰۱	۷/۲±۲/۸ (۱-۱۲)	۱۲/۳±۳/۷ (۴-۱۷)	MSS
<۰/۰۰۱	۱/۳±۱ (۰-۴)	۵/۵±۲/۳ (۰-۹)	VAS مربوط به خارش
<۰/۰۰۱	۲/۴±۱/۱ (۰-۵)	۷/۵±۱/۷ (۵-۱۰)	VAS مربوط به سفتی

جدول ۴: مقایسه تغییرات متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در گروه B

مقدار P	بعد از درمان	قبل از درمان	متغیر
۰/۰۰۰۱	۷/۷±۲/۴ (۳-۱۵)	۱۰/۷±۴/۱ (۴-۱۶)	MSS
۰/۰۰۲	۱/۴±۰/۸ (۰-۴)	۴±۲/۶ (۰-۸)	VAS مربوط به خارش
۰/۰۰۰۱	۲/۷±۰/۹ (۲-۵)	۷/۶±۱/۹ (۴-۱۰)	VAS مربوط به سفتی

بحث

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور برای مقایسه اثرات درمانی و عوارض احتمالی هیدروکسی کلروکین با متوتروکسات در درمان بیماران مبتلا به اسکلودرمی لوکالیزه با حجم نمونه ۳۰ نفر انجام گرفته است. براساس جستجو در مرکز آمار و اطلاعات ایران نظیر مطالعه فوق تاکنون در ایران انجام نشده است. اکثریت مطالعات یافت شده در منابع اینترنتی از نوع case-series بوده و اغلب گروه کنترل وجود نداشته است. تنها تعداد محدودی مطالعه کنترلی با پلاسبو یافت شد که در آنها تعداد بیماران کم بوده و بدون گروه کنترل بوده است. هرچند هیدروکسی کلروکین جزء درمان های اسکلودرمی لوکالیزه ذکر شده ولی مطالعه ای در مورد آن یافت نشد. از سوی دیگر هیچ مطالعه مقایسه ای بین هیدروکسی کلروکین و متوتروکسات انجام نشده است. لذا این مطالعه با تعداد نمونه بیشتر و در دو گروه مورد مطالعه، برای مقایسه اثرات درمانی و عوارض احتمالی دو داروی متوتروکسات و هیدروکسی کلروکین طراحی شده است. درمان با متوتروکسات براساس مطالعات گذشته نگر با تعداد نمونه زیاد مؤثر گزارش شده اما در مورد درمان با هیدروکسی کلروکین تجربه ای وجود ندارد (۶). مطالعه‌ی Marieke در سال ۱۹۹۸ میلادی در هلند نشان داد که متوتروکسات در مورفه‌ی آبی گسترده درمان مفیدی است، اما چون بهبود خود به خودی ناشایع نیست، مطالعات آینده نگر، دو سویه کور و با کنترل پلاسبو جهت تعیین تاثیر متوتروکسات در این بیماری ضروری است (۴). این مطالعه به صورت آینده نگر در یک دوره ۲۴ هفته طراحی شد که به صورت دوز هفتگی ۱۵ میلی گرم متوتروکسات خوراکی بود. اگر پاسخ بالینی بعد از ۱۲ هفته ناکافی بود، دوز متوتروکسات به ۲۵ میلی گرم در هفته افزایش می یافت. پاسخ بالینی به صورت تثبیت و یا بهبود MSS تعریف شد. بیماران هر ۴ هفته ارزیابی شدند. در شروع مطالعه، هفته ۱۲ و ۲۴ بعد از درمان سطح PNP که مارکر سرولوژیک برای کلاژن تیپ ۳ سنتتاز است سنجیده شد. در این مطالعه معیار MSS با ارزیابی شدت سفتی در ۷ ناحیه بدن و وسعت درگیری محاسبه شد. همچنین از VAS هم برای ارزیابی بیمار از سفتی و خارش استفاده شد. در پایان ۲۴ هفته درمان بهبود واضح در MSS ($P=0/01$) و VAS از نظر شدت سفتی

مشاهده شد. سطح PNP تغییر نیافت و هیچ نوع عارضه جدی مشاهده نشد (۴). مشابه مطالعه Marieke و همکاران، در مطالعه ما نیز، تغییرات MSS بعد از درمان در هر دو گروه نسبت به قبل از دوره درمانی کاهش چشمگیری داشته است که در هر دو گروه معنی دار بود ($P=0/0001$). در مطالعه ما نیز عارضه چندانی در مورد استفاده از متوتروکسات در بیماران وجود نداشت و غیر از افزایش شدید آنزیم های کبدی در مورد سه نفر از بیماران مورد دیگری بوجود نیامد. قابل ذکر است که در مقایسه دو گروه مورد مطالعه بصورت کلی متوسط آنزیم های کبدی در گروه تحت درمان با متوتروکسات بطور جزئی بالاتر از گروه تحت درمان با هیدروکسی کلروکین بود. همانند مطالعه Marieke تغییرات VAS در مورد خارش و سفتی بعد از درمان نسبت به قبل درمان نیز در هر دو گروه بیماران معنی دار بودند (به ترتیب $P=0/0001$ و $P=0/002$). بر خلاف مطالعه Marieke، در مطالعه ما سطح PNP بعنوان مارکر سرولوژیک برای کلاژن تیپ ۳ سنتتاز در هیچ یک از بیماران دو گروه چک نشده بود. در مطالعه‌ی که توسط Seyger و همکاران صورت گرفته پاسخ هیستولوژیکی اسکلودرمی لوکالیزه و سیستمیک به درمان با متوتروکسات مورد بررسی قرار گرفته است. این دو بیماری با وجود تفاوت بالینی از نظر هیستولوژی مشابه می باشند و هر دو به خوبی به درمان با دوز پائین متوتروکسات پاسخ می دهند. هدف از مطالعه فوق نشان دادن تفاوت پاسخ هیستولوژیکی این دو بیماری به درمان بود. در ۷ بیمار با مورفه آ و ۸ بیمار با اسکلودرمی سیستمیک بیوسی پوست قبل و ۲۴ هفته بعد از درمان با متوتروکسات با دوز پائین صورت گرفت. در مرکز و حاشیه فعال مورفه آ کاهش واضح در رنگ آمیزی تناسین بعد از ۲۴ هفته از درمان مشاهده شد. در صورتیکه در اسکلودرمی سیستمیک تغییر بارزی بعد از متوتروکسات تریابی در هیستولوژی ایجاد نشد. تکثیر اپیدرمال و رنگ آمیزی پروتوگلیکان هپاران سولفات تغییری نشان نداد. هر چند در هر دو بیماری ضایعات پوستی از نظر بالینی به درمان پاسخ دادند. اسکلودرمی سیستمیک هیچ نوع تغییری در پارامتر های ایمونوهیستوکمیکال نشان نداد، در حالیکه مورفه آ تغییر

گروه کاملا مشابه مورد بررسی قرار گرفته است. تا بحال در ایران اثرات درمانی و مقایسه عوارض جانبی آنها در درمان اسکلوئودرمی لوکالیزه مورد بررسی قرار نگرفته است. در مطالعه مروری دیگر که توسط Ngugen و همکاران انجام شده، درمان های مختلفی جهت اسکلوئودرمی لوکالیزه ذکر گردید. از جمله متوتروکسات با دوز کم هفتگی به تنهایی یا همراه با کورتون سیستمیک (پالس داخل وریدی متیل پردنیزولون ماهیانه یا پردنیزولون خوراکی) که درمان موثری برای مورفه آ عنوان شده است. همچنین درمان با هیدروکسی کلروکین برای اسکلوئودرمی لوکالیزه توصیه شده اما اطلاعات کمی در مورد موفقیت آن در مقالات پزشکی یافت شده است (۱۰).

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن افزایش مختصر آنزیم های کبدی در مورد بیماران تحت درمان با متوتروکسات می توان این گونه بیان کرد که هر دو داروی متوتروکسات و هیدروکسی کلروکین در بهبود شدت درگیری، خارش و سفتی پوست در بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی لوکالیزه موثر است و هیچ گونه ارجحیتی نسبت به یکدیگر ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی را از تمامی پرسنلی که به نحوی در انجام کارهای پژوهش سهیم بودند، اعلام می دارند.

References

1. Kroft EB, Chowars Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases. *Br J Dermatol* 2009; **160**(5): 1075-1082.
2. Uziel Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000; **136**: 91-95.
3. Marieke M. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 2002; **39**: 220-225.
4. Van den Hoogen FH, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P. Localized and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy. *J Pathol* 2006; **193**(4): 511-516.
5. Fitch PG, Gokcan H, Yilmaz U, Sahin FI. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006; **33**(3): 609-614.
6. Weibel MC, Naderi N, Farnood A, Firouzi F, Habibi M. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *British Journal of Dermatology* 2006; **155**: 1013-1020.
7. Seyger J, Dutz J. Treatment options for localized scleroderma. *Skin Therapy Lett* 2000; **5**: 3-5.
8. Bruns B, Ogura Y, Chen FF. Comparison of MTX with placebo in treatment of localized scleroderma. *Br J Rheumatol* 2010; **35**: 364-372.
9. Greta, Ahmad T, Wong ML, Tse P, Jewell DP. First case series on the use of hydroxychloroquine for morphea. *Br J Dermatol* 2009; **153**: 815-820.
10. Ngugen S, Rafaty M, Sratgef K. Levels of type IV collagen and laminin fragments in serum from patients with progressive localized scleroderma. *J Rheumatol* 2008; **15**: 969-972.

یافت. این تفاوت در الگوی دینامیک نشان می دهد که با وجود شباهت بالینی ضایعات این دو بیماری یکسان نیستند (۷).
در مطالعه ما نیز تمام بیماران شرکت کننده مبتلا به اسکلوئودرمی لوکالیزه بودند و موردی از اسکلوئودرمی سیستمیک وجود نداشت. برخلاف مطالعه Seyger، در مطالعه ما پاسخ بالینی بر اساس بهبود سفتی طی معاینات هفته ۴، ۸ و ۱۲ بعد از شروع درمان دارویی و پیامد ثانویه به صورت بهبود سفتی و خارش از نظر بیمار در هفته های فوق الذکر تعریف گردید و بیوپسی پوستی جهت ارزیابی تاثیر درمان انجام نشد. در یک مطالعه مروری دیگر که توسط Bruns و همکاران انجام شده، درمان با متوتروکسات در ۱۰ بیمار مبتلا به مورفه آ ذکر شده که این درمان، به عنوان درمان موثر با عوارض جانبی قابل تحمل معرفی شده است اما در این مطالعه گروه کنترل وجود نداشت (۸). در یک مطالعه مروری مشابه که در مورد پاتوژنز و مدلته های درمانی اسکلوئودرمی لوکالیزه توسط Greta و همکاران صورت گرفته است، از درمان های سیستمیک مختلف برای این بیماری نام برده شده است. از جمله هیدروکسی کلروکین با دوز ۲۵۰ میلی گرم روزانه یا کلروکین ۲۰۰ میلی گرم روزانه برای ۳ تا ۶ ماه که شواهد تاثیر آن محدود به گزارشات موردی می باشد. از درمان های دیگر متوتروکسات ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم در هفته ذکر شده که در فاز حاد اسکلوئودرمی لوکالیزه موثر است. بعضی از نویسندگان درمان ترکیبی با متوتروکسات همراه با کورتیکواستروئید را به ویژه در موارد سریعاً پیشرونده بیماری ترجیح می دهند (۹). در مطالعه ما تاثیر این دو درمان موثر سیستمیک بصورت مداخله ای در دو