

## پمفیگوس در گیلان: خصوصیات بالینی و اپیدمیولوژیک در ۱۲۶ بیمار بستری

دکتر شهریار صدر اشکوری<sup>۱</sup>، دکتر آرش معبودی<sup>۲</sup>، دکتر اسماعیل اکبری دستک<sup>۳</sup>، دکتر جواد گلچای<sup>۴</sup>،  
دکتر جمیله شمس گیلانی<sup>۱</sup>، دکتر عباس درجانی<sup>۱</sup>، دکتر فرگس علیزاده<sup>۱</sup>، دکتر امیدزنگری<sup>۱</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار، ۳- متخصص پوست، ۴- دانشیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

مبتلا به پمفیگوس فولیاسه با میانگین سنی  $30/2 \pm 9/6$  سال جوان تر از مردان با میانگین سنی  $51/8 \pm 11/8$  سال بوده‌اند ( $P < 0/05$ ). نسبت مبتلایان زن به مرد  $1/5$  به  $1$  بود. در حالی که در پمفیگوس ولگاریس این نسبت  $1/44$  به  $1$  و در مبتلایان به نوع فولیاسه  $1/85$  به  $1$  بود. در  $63\%$  از مبتلایان به نوع ولگاریس شروع بیماری از مخاط دهان بوده است و  $72/4\%$  از بیماران در زمان بستری بیماری گسترده جلدی مخاطی داشته‌اند. بیماری در فصل بهار ( $32\%$ ) بیشتر از فصول دیگر شیوع داشته است. از طرفی طول مدت بستری برای دسترسی به بهبود حداقل  $80\%$  ضایعات در مبتلایان به بیماری جلدی - مخاطی پمفیگوس، بیشتر از کسانی بوده است که فقط درگیری مخاطی یا جلدی داشته‌اند ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** اطلاعات فوق به روشنی مشخص کننده لزوم آموزش مداوم گروه‌های پزشکی مرتبط با بیماری فوق (متخصصان پوست، گوش و حلق و بینی، دندانپزشکان، و پزشکان عمومی) به منظور شناسایی به موقع و ارجاع هر چه سریع‌تر بیماران است. این امر نه تنها سبب کاهش مرگ و میر و ناتوانی و مشکلات بیماران (طی بستری در بیمارستان) می‌شود، بلکه کاهش هزینه‌های بستری و درمان برای بیمار و سیستم بهداشتی را می‌تواند به دنبال داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پمفیگوس ولگاریس، پمفیگوس فولیاسه، اپیدمیولوژی

فصلنامه بیماری‌های پوست، زمستان ۱۳۸۳؛ ۳۰: ۱۰۹-۱۰۴

**مقدمه:** پمفیگوس بیماری تاولی جدی با مرگ و میر قابل توجه برای بیماران، همراه با تحمیل هزینه به سیستم بهداشتی به دلیل بستری طولانی است. به رغم نادر بودن بیماری در شمال آمریکا، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تاولی ایمونولوژیک در کشورهای آسیای شرقی چون مالزی و چین محسوب می‌شود.

**هدف:** هدف از این مطالعه تعیین خصوصیات اپیدمیولوژیک پمفیگوس در شمال ایران بوده است.

**روش اجرا:** ۱۲۶ بیمار مبتلا به پمفیگوس که تشخیص آن‌ها با علائم بالینی و آسیب‌شناسی تایید شد و بین سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۷۴ در بخش پوست بیمارستان رازی رشت بستری بوده‌اند در این مطالعه وارد شدند. اطلاعات اپیدمیولوژیک از پرونده بیماران استخراج و در برنامه آماری SPSS وارد شد و به کمک آزمون‌های آماری  $t$  و  $\chi^2$  و Pearson correlation test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** پمفیگوس ولگاریس شایع‌ترین نوع ( $83\%$ ) بیماری بود. پمفیگوس فولیاسه ( $16\%$ ) و پمفیگوس ورتان ( $1\%$ ) در مراتب بعدی قرار داشته‌اند. میانگین سنی بیماران  $45/6 \pm 16/4$  سال بوده است و بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس با میانگین سنی  $47/2 \pm 16/5$  مسن‌تر از مبتلایان به نوع فولیاسه با میانگین سنی  $37/8 \pm 14/6$  بوده‌اند ( $P < 0/02$ ). در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس بین زن و مرد تفاوت سنی قابل ملاحظه‌ای مشهود نبوده است، این درحالیست که زنان

مؤلف مسوول: دکتر شهریار صدراشکوری - رشت، بیمارستان

رازی، بخش پوست

طول مدت بستری و طول مدت درمان به منظور دستیابی به میزان بهبودی ۹۰-۸۰ درصدی از پرونده‌ها، یافته‌ها به وسیله نرم افزار آماری SPSS با استفاده از آزمون‌های t (برای متغیرهای کمی)، chi-square (برای متغیرهای کیفی) و ضریب همبستگی پیرسون (برای طول مدت تأخیر تا تشخیص و مدت بستری) با قبول مرز معنی‌داری اختلافات دومی  $P \leq 0/05$  تجزیه و تحلیل شد.

### یافته‌ها

از سال ۱۳۷۴ لغایت ۱۳۸۰ یکصد و بیست و شش بیمار مبتلا به پمفیگوس، که همگی از جمعیت بومی استان گیلان بودند، در بخش پوست بیمارستان رازی رشت بستری شدند. ۱۰۵ نفر آنان (۸۳٪) به نوع ولگاریس، ۲۰ نفر (۱۶٪) به نوع فولیاسه و یک نفر (۱٪) به نوع وژتان مبتلا بودند با این توضیح مواردی از پمفیگوس دارویی یا پارائتوپلاستیک مشاهده نشد.

میانگین سن بیماران  $45/6 \pm 16/4$  سال (حداقل ۱۱ و حداکثر ۸۳ سال) بود. این مورد برای نوع ولگاریس  $47/2 \pm 16/5$  سال و نوع فولیاسه  $37/8 \pm 14/6$  سال بود ( $P < 0/05$ ). در مبتلایان به نوع ولگاریس، میانگین سنی برای مردان  $46/3 \pm 16/7$  سال و برای زنان  $47/9 \pm 16/3$  سال و در مبتلایان به نوع فولیاسه، میانگین سن برای مردان  $51/8 \pm 11/8$  سال و زنان  $30/2 \pm 9/6$  سال ( $P < 0/0001$ ) گزارش شده بود.

از کل مبتلایان ۷۶ نفر (۶۰٪) زن و ۵۰ نفر (۴۰٪) مرد بودند. در مبتلایان به نوع ولگاریس ۶۲ زن (۵۹٪) و ۴۳ مرد (۴۱٪) و در نوع فولیاسه ۱۳ زن (۶۵٪) و ۷ مرد (۳۵٪) وجود داشت.

میانگین تأخیر در تشخیص بیماری  $4/2 \pm 4/8$  ماه و میانگین مدت بستری  $37/1$  روز و میانگین مدت درمان تا حصول بهبودی ۹۰-۸۰ درصدی و ترخیص  $32/3$  روز بود.

پمفیگوس بیماری تاولی اتوایمون مزمن و خطیر جلدی مخاطی و از علل اصلی اشغال طولانی مدت تخت‌های بیمارستانی بخش‌های پوست کشور بوده و به رغم پیشرفت‌های قابل ملاحظه درمانی و مراقبتی در بهترین سرویس‌های درمانی هنوز با میزان مرگ و میر قابل توجهی - به میزان ۱۰-۲۵٪ - همراه است. از سوی دیگر بررسی‌های انجام شده در مناطق مختلف جهان در زمینه وفور و اپیدمیولوژی و عوامل اتیولوژیک احتمالی انواع مختلف این بیماری با نتایج مختلف همراه بوده است. به نظر می‌رسد که وفور و شیوع بیماری و انواع آن در بعضی از مناطق جهان، از نواحی دیگر متفاوت است و عوامل محیطی، اقلیمی، فصلی، تغذیه‌ای، سیگار، آلودگی‌های محیطی و حتی بعضی از عادات زیستی، نیش حشرات و HSV8 در پاتوژنز یا تثبیت و تشدید انواعی از آن نقش داشته باشد (۶-۱).

بررسی حاضر به منظور تعیین خصوصیات بالینی اپیدمیولوژیک و عوامل همراه پمفیگوس در مراجعان به بیمارستان رازی رشت انجام گرفت.

### روش اجرا

در این بررسی که با روش متکی بر داده‌های موجود (existing data study) صورت گرفت، پرونده تمامی بیمارانی که از سال ۱۳۷۴ لغایت ۱۳۸۰ با تشخیص پمفیگوس (براساس نمای بالینی، یافته‌های آسیب‌شناسی و در مواردی تأیید ایمونوفلورسانس) در بخش پوست بیمارستان رازی رشت (تنها در ارجاع و بستری بیماران جلدی استان) تحت درمان قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفت. بعد از استخراج شاخص‌های سن، جنس، نوع بیماری، فصل شروع، محل تشریحی شروع، نواحی درگیر و وسعت آن، مدت تأخیر از شروع بیماری تا شروع درمان،

ولگاریس ۱۸ برابر نوع فولیاسه ذکر شده است (۱۱). در حالی که شمس و همکاران وی (۱۲) در بزرگترین مطالعه انجام شده در ایران بر روی ۱۰۰۶ بیمار پمفیگوسی شیوع ولگاریس را ۹۰٪ و فولیاسه و وژتان را به ترتیب ۷/۴ و ۲/۶٪ گزارش کرده‌اند و یعقوبی (۱۳) در بررسی ۱۱۱ بیمار شیوع ولگاریس را بالای ۹۸٪ (حدود ۴۵ برابر فولیاسه) ذکر کرده است. از سوی دیگر گزارش‌هایی از افریقای جنوبی (۱۴) و مالی (۱۵) مؤید غلبه شیوع نوع فولیاسه به ترتیب به میزان ۵۵/۳٪ و ۸۳٪ بوده است و این در حالی است که در مطالعه افریقای جنوبی ۸۰٪ موارد فولیاسه سیاهپوست و ۸۲٪ موارد ولگاریس هندی تبار بوده‌اند و این تفاوت آماری نژادی با توجه به غلبه نوع ولگاریس در آریایی‌ها (قسمتی از اروپا و آسیا و ایران) و اروپایی‌ها می‌تواند دخالت استعداد ژنتیکی و نژادی در استعداد ابتلای بیشتر سیاهان به نوع فولیاسه و سفید پوستان به نوع ولگاریس را با قوت بیشتری مطرح کند و حتی در یک نوع خاص از بیماری نیز تفاوت شیوع در شاخه‌های نژادی ملاحظه می‌شود چنانچه مطالعه Hahn-Ristic و همکاران وی مؤید شیوع بسیار بالای پمفیگوس ولگاریس در ساکنان ایتالیایی و ترک (جنوب اروپایی) آلمان در قیاس با مردم بومی آلمان و اروپای شمالی بوده است (۴).

میانگین سنی شروع پمفیگوس در بسیاری از بررسی‌های جهانی و این بررسی عمدتاً دهه ۶ و ۵ زندگی بوده و از این نظر تفاوتی بین مذکر و مؤنث موجود نبوده است در حالی که از نظر زیر گروه‌ها، موارد فولیاسه به طور معنی‌داری جوان‌تر از موارد ولگاریس بوده است و در یک زیر گروه خاص (فولیاسه) زنان با میانگین سنی  $30/2 \pm 9/6$  سال به طور بارزی جوان‌تر از مردان بوده‌اند و این در حالیست که در مطالعه مشابهی از کویت و پاکستان، سن شروع پمفیگوس به ترتیب ۳۶ و ۳۳/۸ سال گزارش شده و هیچیک، اختلاف سنی بین انواع بیماری و جنسیت در هر

بین مدت تأخیر در تشخیص و مدت بستری همبستگی معنی‌داری بدست نیامد.

در ۶۶ نفر (۶۳٪) از مبتلایان به نوع ولگاریس، شروع بیماری از حفره دهان (در ۳ نفر همراه ابتلای توأم بینی)، در ۳۸ نفر (۳۶٪) از پوست و در یک مورد (۱٪) از مخاط تناسلی بود. ۷۶ نفر (۷۲٪) از مبتلایان به نوع ولگاریس در هنگام بستری دارای ضایعات گسترش یافته از مخاط به پوست یا بالعکس بودند به طوری که در ۸۳٪ مبتلایان به نوع مخاطی و ۵۵٪ به نوع جلدی هنگام بستری ضایعات به جلد و مخاط گسترش یافته بود. مدت زمان بستری تا حصول پاسخ درمانی قابل قبول در مبتلایان به نوع جلدی مخاطی بیماری در مقایسه با نوع صرفاً جلدی یا صرفاً مخاطی بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). از ۲۰ نفر مبتلا به نوع فولیاسه فقط یک نفر (۵٪) دارای درگیری مخاطی بود.

فصل شروع بیماری در ۳۹ نفر (۳۳٪) بهار، ۲۶ نفر (۲۲٪) تابستان، ۲۵ نفر (۲۱٪) پاییز و ۳۰ نفر (۲۵٪) زمستان بود. فصل شروع بیماری در ۳۵ نفر (۳۳٪) از مبتلایان به نوع ولگاریس بهار و ۸ نفر (۴۰٪) از نوع فولیاسه زمستان گزارش شده بود.

## بحث

شیوع و بروز انواع مختلف پمفیگوس در مناطق مختلف جهان تا حدودی متفاوت گزارش می‌شود و در بسیاری از کشورهای آمریکایی و اروپایی ۷۰٪ کل موارد بیماری را نوع ولگاریس و ۱۵-۱۰٪ موارد را نوع فولیاسه تشکیل می‌دهد (۶). نتیجه حاصل از این مطالعه نیز تأیید کننده این تفاوت در شیوع دو نوع پمفیگوس است. مطالعات اخیر انجام شده در ایتالیا، یونان و بلغارستان و نیز چندین کشور آسیایی (کویت، سنگاپور، کره و ...) نیز در جهت تأیید این تفاوت بوده است (۱۰-۷، ۳، ۲). حتی در گزارش جدیدی از عربستان میزان شیوع پمفیگوس

ابتلای مخاط بینی را ذکر کرده‌اند. ابتلای مخاطی در نوع فولیاسه نیز در بررسی حاضر، همانند سایر کشورها بسیار پایین بوده است.

در هیچ یک از گزارش‌های ایرانی، رابطه تأخیر بین شروع تا بستری و شدت و حدت بیماری، مورد تجسس قرار نگرفته است در حالی که با توجه به معنی‌دار بودن رابطه تأخیر در تشخیص بیماری و بستری با گستردگی و شدت بالینی بیماری و نیاز به بستری طولانی‌تر آنها در مقایسه با موارد صرفاً مخاطی یا صرفاً جلدی در بیماران مورد این مطالعه، به نظر می‌رسد که برای رفع این مشکل و در نتیجه کاهش مرگ و میر و ناتوانی و تبعات اقتصادی - اجتماعی - روانی ناشی از اقامت طولانی بیمارستانی، برای بیمار و سرویس‌های بهداشتی و درمانی، آموزش مداوم گروه‌های پزشکی در گسترش با بیماری (دندانپزشکان، متخصص گوش و حلق و بینی و پزشکان عمومی) به منظور دسترسی به تشخیص و درمان زودتر ضروری است و این در حالیست که رامیرز و همکاران (۱۸) در بررسی ۶۰ بیمار مراجعه کننده با ضایعات مخاطی، شیوع پمفیگوس و ولگاریس را حتی بیشتر از ضایعات کاندیدیایی و آفتی و هرپسی ذکر و اشاره کرده‌اند که در شرح حال آنان تشخیص‌های مطرح شده تا قبل از مراجعه به درماتولوژیست‌ها اشتباه بوده است.

#### تقدیرنامه

از همکاری و مساعدت آقای دکتر باقرزاده مسوول تحقیقات مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان در آنالیز و تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها سپاسگزاری می‌شود.

گروه از بیماری را گزارش نکرده‌اند (۱۶ و ۱۷ و ۱۸).

از نظر کلی شیوع جنسی پمفیگوس مطالعه حاضر نسبت ابتلا (مذکر: مؤنث = ۳:۲) را نشان می‌دهد که با اکثر نتایج مطالعات اروپایی و بررسی شمس و همکاران وی قرابت دارد، در حالی که یعقوبی نسبت ابتلای مؤنث به مذکر را حدود ۵/۵ برابر گزارش کرده است که به استثنای مطالعه‌ای انجام شده در عربستان که با غلبه جنسی مذکر (مذکر: مؤنث = ۱:۲/۲) همراه بوده است (۱۱)، مؤید غلبه جنسی مؤنث در ابتلای به پمفیگوس است. مقایسه موارد ایرانی پمفیگوس احتمال افزایش غلبه جنسی مؤنث به مذکر را از مسیر شمال به جنوب کشور مطرح می‌کند.

گزارش Tsankov و همکاران وی در بلغارستان (۳) مؤید غلبه شروع تظاهرات بالینی پمفیگوس در بهار و تابستان (۷۴/۷٪ موارد) است و احتمال دخالت نور خورشید و شدت آن در تهییج و تثبیت بیماری را مطرح کرده است؛ در حالی که در مطالعه حاضر تفاوت بارزی از نظر شیوع پمفیگوس در فصول مختلف سال ملاحظه نشده است ولی به طور کلی بیشترین وفور نوع ولگاریس در بهار و نوع فولیاسه در زمستان بوده است. و این در حالیست که گیلان از نظر موقعیت جغرافیایی تا حدودی مشابه ولی گرمتر و پرنورتر از بلغارستان است.

شروع عارضه ولگاریس از نظر تظاهرات بالینی، هم در بررسی شمس و همکاران وی و یعقوبی و سایر مطالعات منتشر شده در بیش از ۶۰٪ موارد از مخاط دهان بوده و شیوع کم ابتلای مخاط بینی در این بررسی، احتمالاً به دلیل معاینه نشدن دقیق گوش و حلق و بینی بوده است در حالی که Bystryn و Hale (۱۷) در بررسی گوش و حلق و بینی بیماران پمفیگوسی در ۴۹/۱٪ از آنها در طی بیماری،

- 1-Jang HS, Oh CK, Lim JY, et al: Detection of herpes virus 8 DNA in pemphigus and chronic blistering skin diseases. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 442-48.
- 2-Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily, *Clinica Dermatologica, Universita di Catania, Italy. Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200.
- 3-Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16 year retrospective study (1980-95). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-08.
- 4-Hahn Ristic K, Rzany B, Amagai M, et al: Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern European living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 68-71.
- 5-Bastuji- Garin S, Turki H, Mokhtar I, et al. Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetic: A multi center case- control study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 249-56.
- 6-Burge SM. Intraepidermal immunobullous diseases. In Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 1998: 1847-65.
- 7-Kyriakis KP, Tosca AD, Varelizidis AG. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus. Epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995; 34: 181-85.
- 8-Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999; 38: 351-56.
- 9-Goon AT, Tan SH. Comparative study of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Singapore. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 172-75.
- 10-Seo PG, Choi WW, Chung JH. Pemphigus in Korea. *J Dermatol* 2003; 30: 782-88.
- 11-Tallab T, Joharji H, Bahamadan K, et al. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi-Arabia. *Int J Dermatol* 2001; 40: 570-72.
- 12-Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazooch M, et al. Pemphigus: analysis of 1006 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1249.
- ۱۳- یعقوبی ر. بیماری پمفیگوس در خوزستان: مطالعه ۱۱۱ مورد. فصلنامه بیماری‌های پوست؛ ۱۳۷۸؛ ۳: ۲۳-۱۶.
- 14-Aboobaker J, Morar N, Ramidial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001; 40: 115-19.
- 15-Mahe A, Flageul B, Cisse I, et al. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996; 1: 114-19.
- 16-Hafeez ZH. Pemphigus in Pakistan: a

*Archives of IR* study of 108 cases. J Pak Med Assoc 1998; 48: 9-10.

17-Hale E, Bystryn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 609-11.

18-Ramirez-Amador VA, Esquivel-Pedra L, Orozco-Topete R. Frequency of oral conditions in a dermatology clinic. Int J Dermatol 2000; 39: 501-05.