

مقایسه اثربخشی کرایوتراپی و تری کلرواستیک اسید در درمان لنتیگوی آفتابی دست

دکتر مرتضی رضیعی^۱، دکتر کامران بلیغی^۱، دکتر حسین شبانزاده دهکردی^۲، دکتر رضا محمود رباطی^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: لنتیگوی آفتابی یکی از حالت‌های شایع و خوش خیم افزایش ملانوسیت‌ها است که معمولاً در افراد میان سال و مسن ظاهر می‌یابد و موجب نگرانی آن‌ها می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای اثربخشی و ایمنی کرایوتراپی و اسید تری کلرواستیک در درمان لنتیگی آفتابی پشت دست بود.

روش اجرا: در این کار آزمایی بالینی ضایعه‌های لنتیگوی پشت دست ۳۳ بیمار به صورت تصادفی تحت درمان با کرایوتراپی یا محلول اسید تری کلرواستیک ۳۳٪ قرار گرفت. قبل و بلافاصله بعد از درمان و هم چنین دو ماه بعد از درمان از ضایعه‌ها عکس برداری شد. میزان بهبودی و بروز عوارض جانبی با استفاده از آزمون مربع کای مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۵ بیمار مطالعه را به پایان رساندند که کرایوتراپی در مقایسه با اسید تری کلرواستیک پاسخ درمانی بارزتری داد ($P=0/025$). اما این درمان دردناک‌تر بود و بهبود ضایعه‌ها زمان طولانی‌تری لازم داشت. در دو روش درمانی میزان هیپرپیگمانتاسیون پس از درمان تقریباً یکسان بود. نتایج درمانی در بیماران با تیپ پوستی پایین‌تر به طور واضحی به‌تر بود.

نتیجه‌گیری: کرایوتراپی در مورد لنتیگوی آفتابی پشت دست در مقایسه با اسید تری کلرواستیک در افراد با تیپ پوستی پایین‌تر روش به‌تر درمان به نظر می‌رسد. عارضه اصلی درمان، به ویژه در افراد با تیپ پوستی بالا هیپرپیگمانتاسیون است. در مجموع، مهم‌ترین معیار برای درمان بیماران با کرایوتراپی یا اسید تری کلرواستیک تیپ پوستی آنان است.

واژه‌های کلیدی: کرایوتراپی، لنتیگو، اسید تری کلرواستیک

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۴): ۳۰۸-۳۱۲

وصول مقاله: ۱۵/۳/۲۰ پذیرش: ۱۵/۵/۱

مقدمه

لنتیگوهای آفتابی، ماکول‌های هیپرپیگمانته‌ای هستند که معمولاً در مناطق در معرض نور مانند صورت و پشت دست‌ها ایجاد می‌شوند (۱). این ضایعه‌ها با افزایش سن شیوع بیش‌تری می‌یابند و نشانه‌ای از آسیب‌نوری و عامل خطری برای کانسره‌های ملانومی و غیرملانومی هستند. مواجهه حاد یا مزمن با نور آفتاب و اشعه ماورا بنفش در آسیب‌شناسی این ضایعه‌ها نقش عمده‌ای ایفا می‌کند (۲). لنتیگوهای آفتابی پیش‌بدخیم نیستند اما سبب نگرانی بیماران می‌شوند و به عنوان یک مشکل زیبایی به حساب

می‌آیند.

در لنتیگوهای آفتابی تعداد ملانوسیت‌ها و محتوای ملانین آن‌ها افزایش می‌یابد. آزاد شدن ملانین و اختلال‌های سلولی هیچ‌کدام در لنتیگوهای آفتابی مشاهده نمی‌شود (۳). در زمینه درمان لنتیگوهای آفتابی روش‌های مختلف درمانی شامل ترتینوئین موضعی (۴)، هیدروکینون (۵)، کرایوتراپی (۶ و ۷)، اسید تری کلرواستیک (۴ و ۶) و اخیراً جراحی با لیزر (۸ و ۹) و *intense pulsed light* (IPL) (۱۰ و ۱۱) ارایه شده است.

لیزر که به واسطه القای تخریب حرارتی ملانین اثر

مؤلف مسوول: دکتر حسین شبانزاده دهکردی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

(یک متخصص و دو دستیار پوست) بدون اطلاع از نوع درمان، میزان تغییر را از روی تصویرهای قبل و بعد از درمان و بر اساس تعیین درصد روشن شدن ضایعه‌ها (روشن شدن تا ۲۰٪= بدون بهبودی، ۲۰ تا ۴۹٪= بهبودی خفیف، ۵۰ تا ۷۵٪= بهبودی متوسط و بیش از ۷۵ درصد= بهبودی بارز) درجه‌بندی کردند.

از بیماران در مورد میزان رضایت درمانی پرسش شد و همه‌ی آنان از نظر عوارض ناخواسته مانند هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب، هیپوپیگمانتاسیون، اسکار آتروفیک یا هیپرتروفیک مورد معاینه قرار گرفتند. بیماران به مدت دو ماه به منظور تعیین نتیجه درمان و سرعت بهبود ضایعه‌ها پی‌گیری شدند.

داده‌ها با استفاده از آزمون مربع کای در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

۳۳ بیمار (۴ مرد و ۳۱ زن) وارد مطالعه شدند و مطالعه با ۲۵ بیمار (همگی زن) به پایان رسید.

دو ماه پس از پایان مداخله در هیچ‌یک از بیماران بهبودی بارز (بیش از ۷۵٪)، هیپوپیگمانتاسیون پس از ضایعه، اسکار آتروفیک یا هیپرتروفیک دیده نشد.

میزان بهبودی ضایعه‌ها ۲ ماه پس از درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. بهبودی متوسط در ضایعه‌های درمان شده با کرایوتراپی به صورت معنی‌داری بیش تر بود ($P < 0/025$).

از ۲۵ بیمار مورد مطالعه ۶، ۹ و ۱۰ نفر به ترتیب دارای تیپ پوستی II، III و IV بودند. توزیع بیماران با پاسخ متوسط بر اساس گروه‌های درمانی و تیپ پوستی در جدول ۲ نشان داده شده است. اختلاف دو گروه درمانی در پاسخ درمانی متوسط فقط در بیماران دارای تیپ پوستی ۲ معنی‌دار بود ($P < 0/03$).

می‌کند، اکثراً درمان انتخابی ولی گران است و در بسیاری از مناطق نیز در دسترس نیست. ترکیب‌های موضعی در بسیاری از موارد درمانی، مقرون به صرفه است اما معمولاً در برطرف کردن تیرگی ضایعه‌ها اثربخشی کافی ندارد.

از آن جا که کرایوتراپی و اسید تری کلرواستیک هر دو درمان‌هایی مؤثر، در دسترس و مقرون به صرفه هستند، در این مطالعه اثربخشی و ایمنی این دو روش در درمان لنتیگوهای آفتابی پشت دست، مورد بررسی قرار گرفت.

روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی روی ۳۳ بیمار با سن ۳۰ تا ۷۱ سال و تیپ پوستی ۲ تا ۴ فیتزپاتریک صورت گرفت. بیماران روی هر دست حداقل ۵ ضایعه داشتند. افراد مسن‌تر از ۸۰ سال، مبتلا به کراتوز سبورئیک در پشت دست‌ها، افرادی که تحت درمان‌های قبلی یا فوتوتراپی قرار گرفته بودند و هم چنین افراد مبتلا به پدیده رینود از مطالعه خارج شدند.

ضایعه‌های دست‌های بیماران به صورت تصادفی تحت یکی از دو درمان زیر قرار گرفت: پس از تمیز کردن پشت دست‌ها با صابون و آب، محلول اسید تری کلرواستیک ۳۳٪ با نوک سواب پنبه‌ای به روی ضایعه‌های یکی از دست‌ها مالیده شد و ضایعه‌های دست دیگر با تماس مستقیم با نیتروژن مایع به وسیله سواب پنبه‌ای به مدت ۳-۵ ثانیه، طوری که دو سوم سطح هر ضایعه تحت پوشش باشد، مورد درمان قرار گرفت.

در مورد پرهیز از آفتاب و استفاده از ضد آفتاب روی دست‌ها توصیه‌های لازم به بیماران ارائه شد. بیماران در مورد این که کدام درمان دردناک‌تر است، مورد پرسش قرار گرفتند. از ضایعه‌های تحت درمان، قبل و بلافاصله بعد از درمان و هم چنین دو ماه بعد از آن با یک دوربین دیجیتال و شرایط یکسان عکس برداری شد. سه مشاهده گر

جدول شماره ۱ - میزان بهبودی ضایعه‌های لنتیگویی آفتابی پشت دست ۲ ماه پس از درمان با اسید تری کلرواستیک یا کرایوترابی با نیتروژن مایع

نوع درمان / میزان بهبودی	کرایوترابی	اسید تری کلرواستیک ۳۳٪
بدون تغییر	۷	۱۰
بهبودی ضعیف	۸	۱۲
بهبودی متوسط	۱۰	۳
جمع	۲۵	۲۵

جدول شماره ۲ - توزیع پاسخ درمانی متوسط ضایعه‌های لنتیگویی آفتابی دست بر اساس گروه‌های درمانی و تیپ پوستی بیماران

تیپ پوستی / گروه‌های درمانی	II	III	IV
کرایوترابی	۶ (۱۰۰٪)	۴ (۴۴٪)	۰ (۰٪)
اسید تری کلرواستیک ۳۳٪	۲ (۳۳٪)	۱ (۱۱٪)	۰ (۰٪)

در این مطالعه اثربخشی کرایوترابی در روشن کردن لنتیگوهای آفتابی پشت دست بیش از اسید تری کلرواستیک بود. با این وجود فقدان بهبودی بارز با این درمان‌ها و درصد کم بهبودی متوسط (۴۰٪) با کرایوترابی و ۱۲٪ (با اسیدتری کلرواستیک) نشان گر اثربخشی پایین هر دو روش درمانی است.

در مطالعه‌ای مشابه در پورتوریکو روی ۲۱ زن با استفاده از کرایوترابی با اسپری و اسید تری کلرواستیک ۳۰٪، میزان بهبودی ۷۱٪ با کرایوترابی و ۴۷٪ با اسید تری کلرواستیک گزارش شد (۶). این تفاوت بارز می‌تواند به علت روش کرایوترابی (سواب پنبه‌ای یا اسپری)، مدت زمان کرایوترابی و وجود افراد بیش‌تری با تیپ پوستی بالا در مطالعه حاضر باشد.

هر دو روش درمانی در افراد با تیپ پوستی پایین‌تر

۱۰ بیمار تحت کرایوترابی در مقایسه با ۱۱ بیمار تحت درمان با تری کلرواستیک اسید، هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب نشان دادند. اختلاف دو گروه از این بابت معنی‌دار نبود. در نظرخواهی از خود بیماران، ۶۸٪ کرایوترابی را مؤثرتر، ۸۴٪ کرایوترابی را دردناک‌تر و ۷۶٪ بهبودی با اسید تری کلرواستیک را سریع‌تر دانستند.

بحث

در این مطالعه بیست و پنج بیمار تحت درمان و پی‌گیری کامل قرار گرفتند که تمامی آن‌ها زن بودند. از آن جایی که بروز لنتیگویی آفتابی در هر دو جنس یکسان است (۳) این حالت در مقایسه با مردان می‌تواند بیان‌گر توجه بیش‌تر زنان به مسایل ظاهری باشد.

مؤثرتر است به ویژه، کرایوتراپی در تیپ پوستی ۲ نسبت به اسید تری کلرواستیک برتری دارد.

ملانوسیت‌ها در مقایسه با سایر سلول‌های اپیدرم نسبت به سرما حساسیت بیش‌تری دارند. این سلول‌ها در دمای بین ۴- تا ۷- درجه سانتی‌گراد تخریب می‌شوند اما سلول‌های سنگ‌فرشی آسیب‌سرمایی تا ۲۰- درجه سانتی‌گراد را نیز تحمل می‌کنند (۳) و بر این اساس احتمال هیپوپیگمانتاسیون بعد از درمان وجود دارد. از دیگر سو زمان انجماد پیشنهادی در مورد لنتیگوهای آفتابی پشت دست در مطالعه‌های مختلف متفاوت است. در برخی موارد این زمان برای هر ضایعه ۵ تا ۱۰ ثانیه است و برخی دیگر از مطالعه‌ها، زمانی بین ۱ تا ۵ ثانیه را توصیه می‌کنند (۸ و ۳۰). در این مطالعه از کرایوتراپی با سواب پنبه‌ای به مدت ۳ تا ۵ ثانیه در مورد هر یک از ضایعه‌ها استفاده شد.

در انتهای مطالعه هیچ عارضه‌ای به جز هیپوپیگمانتاسیون در ۴۰٪ گروه کرایوتراپی و ۴۴٪ گروه اسید تری کلرو استیک مشاهده نشد که نسبت به سایر مطالعه‌ها بالاتر است. این تفاوت می‌تواند به علت مراقبت‌های ناکافی پس از درمان و سایر دلایل مورد ذکر در بالا در مورد بهبودی کافی نیافتن باشد. افزایش زمان انجماد می‌تواند به تخریب بیش‌تر ملانوسیت‌ها و بهبودی بالاتری منجر شود. افزایش

بروز هیپوپیگمانتاسیون می‌تواند به دلیل تیپ پوستی بالاتر بیماران در مطالعه حاضر باشد. بر این اساس پیشنهاد می‌شود که در مورد بیماران با پوست روشن کرایوتراپی با زمان انجماد بیش‌تری صورت گیرد. اگر چه کرایوتراپی نسبت به اسید تری کلرواستیک اثربخشی بیش‌تری دارد ولی بهبودی با دردی بیش‌تر و زمانی طولانی‌تر همراه است.

اخیراً لیزرهایی مانند Q-switched Nd: YAG لیزرهای جدیدتر در حال تکامل هستند (۸). این انتظار وجود دارد که در آینده لیزردرمانی حتی نسبت به درمان‌های مرسوم فعلی ارجحیت یابد.

گزارش‌هایی از بهبود مناسب با درمان‌های ترکیبی مانند ۴- هیدروکسی آنیزول ۲٪ و ترتینوئین (۱۳ و ۱۲)، هیدروکینون ۲٪ و سیکلودکستین (۱۴) ارایه شده است. یک مهارکننده جدید و برگشت پذیر تیروزیناز- داکسی آربوتین - دریچه جدیدی را در درمان لنتیگوهای آفتابی گشوده است (۱۵).

در مجموع برای درمان لنتیگوهای آفتابی پشت دست با کرایوتراپی یا اسید تری کلرواستیک انتخاب بیماران با تیپ پوستی پایین‌تر توصیه می‌شود. در این حالت اثربخشی درمان بالاتر و پیگمانتاسیون پس از درمان کم‌تر است.

References

- 1-Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocytes. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (editors). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science; 2004: 38.3.
- 2-Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R, et al. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 225-29.
- 3-Hexel DM, Maxxhco R, Bohn J, et al. Clinical comparative study between cryotherapy and local dermabrasion for the treatment of solar lentigo on the back of the hands. *Dermatol Surg* 2000; 26: 457-62.
- 4-Hymphroys TR, Werth V, Dzubow L, et al. Treatment of photodamaged skin with TCA and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 638-44.
- 5-Farris PK. Combination therapy for solar lentigines. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(5 suppl): s23-26.

- 6-Lag-Janer A, Lygo-Somolinos A, Sanchez JL. Comparison of TCA solution and cryosurgery in the treatment of solar lentigines. *Int J Dermatol* 2003; 42: 829-31.
- 7-Zouboulis CC. Cryosurgery in dermatology. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 466-74.
- 8-Tood MM, Rallis TM, Crewels TW, et al. A comparison of 3 lasers and liquid nitrogen in the treatment of solar lentigines: a randomized, controlled comparative trial. *Arch Dermatol* 2000; 136: 841-46.
- 9-Li YT, Yang KC. Comparison of the frequency double Q-switch Nd:YAG laser and 35% TCA for the treatment of facial lentigines. *Dermatol Surg* 1999; 25: 202-04.
- 10-Kawada A, Shiraishi H, Asai M, et al. Clinical improvement of solar lentigines and ephelides with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg* 2002; 28: 504-08.
- 11-Bjerring P, Chirstiansen K. Intense pulsed light source for treatment of small melanocytic naevi and solar lentigines. *J Cutan Laser Ther* 2000; 2: 177-81.
- 12-Ortonne JP, Camacho F, Wainwright N, et al. Satety and efficacy of combined used of 4-hydroxyanisole (Mequinol)2% /tretinoin 0.01% solution and sunscreen in solar lentigines. *Cutis* 2004; 74: 261-64.
- 13-Fleisher AB Jr, Schwatzed EH, Colby SI, et al. The combination of 2% 4-hydroxy anisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 459-67.
- 14-Petiti L, Pierard GE. Analytic quantification of solar lentigines lightening by a hydroquinone-cyclodextrin 2% formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 546-54.
- 15-Biossy RE, Vissher M, De Long MA. Deoxyarbutin: A novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol* 2005; 14: 601-08.