

درمان پسوریازیس با Systemic PUVA و Bath PUVA در بیمارستان رازی

تهران، ۸۲-۱۳۷۸

دکتر نفیسه اسماعیلی^۱، دکتر زهرا حلاجی^۲، دکتر امیر هوشنگ احسانی^۱، دکتر علی ناصر ترک^۳،
دکتر رضا محمود رباطی^۳، دکتر سیاوش طوسی^۳، دکتر فاطمه ظهیریان^۴، دکتر افسانه معرفت^۴

۱- استادیار، ۲- دانشیار، ۳- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۴- پزشک عمومی

زمینه و هدف: پسوریازیس یکی از شایع ترین بیماری های پوستی التهابی با زمینه ژنتیکی است. برای درمان این بیماری مزمن از روش های متفاوتی استفاده شده است. برای این بیماری، Systemic PUVA و Bath PUVA دو گزینه درمانی است. هدف از این مطالعه بررسی نتایج درمان پسوریازیس با Systemic PUVA و Bath PUVA در بیمارستان رازی تهران است.

روش اجرا: این مطالعه به روش گذشته نگر Routine database study صورت گرفت و طی آن پرونده ۳۹۰ بیمار مبتلا به پسوریازیس بررسی شد که از ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۲ به بخش فتوتراپی بیمارستان رازی تهران مراجعه کرده بودند. ۱۴۹ بیمار با Systemic PUVA و ۲۳۸ بیمار با Bath PUVA درمان شده بودند.

یافته ها: پسوریازیس مزمن به شکل پلاک (Plaque type)، شایع ترین نوع بیماری بود و در هر دو گروه درمانی، بیماران مرد، بیش تر از زن بودند. در ۲۰/۱ درصد بیماران که با Systemic PUVA درمان شده بودند و ۱۷/۲ درصد آن هایی که با Bath PUVA درمان شده بودند، بهبودی کامل ضایعه ها گزارش شده بود. این بهبودی معمولاً بین جلسه های بیستم تا بیست و نهم درمان رخ داده بود. متوسط دوز کلی UVA برای بهبودی کامل، حدود ۲۳۳/۴۶ ژول بر سانتی متر مربع در درمان با Systemic PUVA و ۱۰۸/۷۹ ژول بر سانتی متر مربع در درمان با Bath PUVA بود. در ۲۳/۳ درصد بیماران درمان شده با Systemic PUVA که بهبودی کامل داشتند و در ۱۷/۰۷ درصد موارد بهبودی کامل به روش Bath PUVA عود بیماری گزارش شده بود. شایع ترین عارضه در هر دو گروه تحت درمان، اریتم بوده است.

نتیجه گیری: Systemic PUVA و Bath PUVA، روش های مؤثری در درمان پسوریازیس هستند. دوز متوسط اشعه که سبب پاک شدن کامل ضایعه ها می شد به صورت معنی داری در گروهی که Systemic PUVA گرفته بودند، بیش تر بود و عود بیماری هم در این گروه بیش تر دیده شد.

واژه های کلیدی: پسوریازیس، Systemic PUVA، Bath PUVA، کم ضرری، اثربخشی

فصلنامه بیماری های پوست تابستان ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۲): ۱۰۰-۱۰۴

وصول مقاله: ۸۵/۷/۳ پذیرش: ۸۵/۹/۱۲

مقدمه

ناف مشخص می شود. پسوریازیس در زنان و مردان به یک

نسبت دیده می شود.

اولین ضایعه در اکثر بیماران در دهه سوم زندگی به وجود

می آید. یک مطالعه در مورد سن شروع پسوریازیس روی ۲۴۰۰

بیمار، حداکثر بروز بیماری را در ۲۲/۵ سالگی نشان داده

پسوریازیس بیماری مزمن و راجعه پوستی است که با علائم

بالینی متفاوتی مشخص می شود. پسوریازیس ولگاریس

شایع ترین نوع بیماری است که با پلاک های حلقوی

اریتماتواسکواموس عمدتاً روی آرنج ها، زانو ها، کمر و ناحیه

مؤلف مسوول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ehsanir@sina.tums.ac.ir

پرونده مبتلایان به پسوریازیس مراجعه کننده به بخش فتوتراپی بیمارستان رازی طی سال های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۲ صورت گرفت که تحت درمان با Systemic PUVA یا Bath PUVA قرار گرفته بودند.

بیمارانی که در پرونده خود پی گیری مرتبی نداشتند، از مطالعه حذف شدند. درمان PUVA سیستمیک شامل مصرف خوراکی یک ماده حساس کننده به نور (photosensitizer) نظیر ۸-متوکسی پسورالن (8-MOP) با یک دوز ثابت (۰/۶-۰/۸ mg/kg) بود که حدود ۲ ساعت پس از مصرف آن، دوزهای متفاوتی از UVA (بر حسب حساسیت بیمار) تجویز می شد. دوز UVA در حد مقادیر ساب اریتماتو (عموماً بین ۰/۵ تا ۱/۵ ژول بر سانتی متر مربع) افزایش می یافت. دوز UVA برای یک درمان مشخص، نباید سبب اریتم شدید می شد. درمان سه بار در هفته صورت می گرفت و برای محافظت از نور خورشید در طول ۸ تا ۱۲ ساعت پس از مصرف پسورالن، اقدام های لازم به عمل می آمد. برای محافظت از چشم ها، در اطراف عینک پلاستیک بلوک کننده UVA پیچیده می شد و به مدت ۲۴ ساعت پس از مصرف پسورالن، در محیط بیرون نیز مورد استفاده قرار می گرفت. در محیط داخل اتاق، خصوصاً در زیر نور فلورسانت روشن، همان پوشش محافظ برای چشم ها، توصیه می شد.

درمان Bath PUVA عبارت بود از اضافه کردن ۵۰ میلی گرم متوکسالن به ۲۰۰ لیتر آب شیر که بیمار قبل از دریافت UVA، به مدت ۱۵ دقیقه در وان حمام حاوی این محلول، دراز می کشیدند.

یافته ها

پرونده ۳۹۰ بیمار بررسی شد. نتیجه قطعی درمان در مورد سه بیمار در پرونده ذکر نشده بود که این سه بیمار، از مطالعه حذف شدند. ۲۳۸ مورد (۶۱/۰۲ درصد) از بیماران با Bath PUVA و

است. یک پیک دوم سنی، حدود ۵۵ سالگی در ۱۱/۸ درصد بیماران دیده شده است. هم چنین هر چه شروع بیماری زودتر باشد، احتمال سابقه فامیلی مثبت پسوریازیس، بیش تر است (۱). گر چه اشعه آفتاب عموماً مفید است ولی درصد کوچکی از بیماران پسوریازیس با نور شدید آفتاب تحریک می شوند و از تشدید بیماری در تابستان خصوصاً نواحی در معرض نور آفتاب، رنج می برند (۲). بیش تر مطالعه ها حاکی از آن هستند که هنگامی که پسوریازیس به صورت یک بیماری لوکالیزه ظاهر می شود، در تمام طول زندگی باقی می ماند و در فواصل غیر قابل پیش بینی عود می کند. بهبود خود به خودی نیز در برخی رخ می دهد (۱).

در دهه های اخیر، برای این بیماری روش های متفاوت درمانی یافت شده که اکثراً به صورت تجربی بوده است و مانند تمام بیماری های دیگر که علتی نامعلوم دارند، رژیم های درمانی جدید دایماً مورد بررسی قرار می گیرد (۱). در مورد این که آیا باید هدف تمام درمان های پسوریازیس، پاک شدن کامل ضایعه ها باشد، بحث وجود دارد. در بسیاری شرایط، بیماران پاک شدن موفقیت آمیز پوسته ریزی را یک پاسخ درمانی کافی می دانند. با این حال، وقتی ضایعه ها در نواحی قابل رؤیت نظیر دست ها وجود دارد، بهبودی کامل لازم است (۳). مطالعه های متعددی اثر مفید اشعه ماوراء بنفش را در درمان بیماری های پوستی التهابی یا لنفوپرولیفراتیو مزمن نشان داده است (۴). درمان با نور ماوراء بنفش، به عنوان یک درمان مؤثر در پسوریازیس تلقی می شود که می تواند به روش های مختلفی مانند Systemic PUVA و Bath PUVA به کار رود.

در مطالعه حاضر نتایج درمان پسوریازیس با Systemic PUVA و Bath PUVA از سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۲ در بیمارستان رازی تهران بررسی شده است.

روش اجرا

این مطالعه به روش Routine data base study روی

۶۵ جلسه درمان گرفته بودند. در ۱۷/۲ درصد بیماران پاک شدن کامل ضایعه‌ها گزارش شده بود. در ۴/۲ درصد بیماران، پاک شدن کامل ضایعه‌ها در طی ۱۹-۱۰ جلسه، ۱۱/۳ درصد در طی ۴۹-۲۰ جلسه و ۱۷/۷ درصد پس از ۵۰ جلسه درمان اتفاق افتاده بود. حداقل دوز کلی اشعه برای پاک شدن کامل ۱۴ ژول بر سانتی متر مربع و حداکثر ۵۹۰ ژول بر سانتی متر مربع با متوسط ۱۰۸/۷۹ ژول بر سانتی متر مربع بوده است ($SD=129/21$). دوز اشعه UVA در بیماران که Bath PUVA شده بودند به صورت قابل ملاحظه‌ای کم‌تر از گروه Systemic PUVA بود ($P<0/05$). در ۱۷/۷ درصد بیماران که پاک شدن کامل ضایعه‌ها را تجربه کرده بودند عود گزارش شده بود. در ۳۵ مورد (۲۱ درصد) عوارضی شامل اریتم (۱/۴ درصد)، خارش (۴/۱۴ درصد)، درماتیت (۲/۳ درصد)، فولیکولیت (۱/۳ درصد) و افزایش آنزیم‌های کبدی (۱/۸ درصد)، اریتم و خارش هم‌زمان (۲/۳ درصد) گزارش شده بود و هیچ موردی از تهوع یافت نشد.

بحث

اثربخشی درمان Systemic PUVA در پاک شدن ضایعه‌های پسوریازیس، به کمک مطالعه‌های متعدد مشخص و تایید شده است (۵). PUVA سبب پیگمانتاسیون سریع پوستی می‌شود که به افزایش دوز اشعه نیاز دارد. استفاده از دوزهای پایین‌تر پورالین یا UVA، هم‌چنین دوره‌های طولانی درمان، ممکن است سبب پاسخ ندادن پسوریازیس گردد. حتی ممکن است موجب برگشت (relapse) بیماری در افراد تحت درمان شود.

پسورالین نظیر ۸-متوکسی پسورالین (8-MOP) به DNA متصل می‌شود. با انرژی UVA، پسورالین‌ها بین اسیدهای نوکلئیک دو رشته‌مقابل هم در DNA پیوند کووالان برقرار می‌کنند. ایجاد این Photo-adduct متصل به هم دو عملکردی

۱۴۹ بیمار (۳۸/۲ درصد) با PUVA سیستمیک درمان شده بودند.

در میان ۱۴۹ بیماری که تحت درمان Systemic PUVA قرار گرفته بودند، شایع‌ترین نوع بیماری، پسوریازیس مزمن به شکل پلاک بود (۵۴/۴ درصد). ۶۲/۴ درصد بیماران مرد و ۳۷/۶ درصد زن بودند. حداقل سن بیماران ۱۴ سال و حداکثر سن، ۸۱ سال بود و متوسط سنی بیماران ۳۷/۷۸ سال بود ($SD = 15/06$). ۲۵/۵ درصد بیماران کم‌تر از ۱۰ جلسه و ۲۵/۵ درصد بیش‌تر از ۶۵ جلسه تحت درمان قرار گرفته بودند. در کل، ۲۰/۱ درصد بیماران پاک شدن کامل ضایعه‌های پسوریازیس را تجربه کرده بودند. ۴/۶۹ درصد موارد، در بین جلسه‌های دهم تا نوزدهم، ۱۲/۰۶ درصد بین جلسه‌های ۲۰ تا ۴۹ و در ۳/۳۵ درصد پس از ۵۰ جلسه درمان، پاک شدن کامل ضایعه‌ها را تجربه کرده بودند. حداقل دوز کلی اشعه برای پاک شدن کامل ضایعه‌ها، ۴۱ ژول بر سانتی متر مربع و حداکثر ۷۴۴ ژول بر سانتی متر مربع با متوسط ۲۳۳/۴۶ ژول بر سانتی متر مربع بود ($SD=168/68$). در ۶/۸ درصد بیماران (۲۳/۳ درصد کسانی که پاک شدن کامل ضایعه‌ها را تجربه کرده بودند) عود گزارش شده بود. در ۳۷ بیمار (۳۰/۲ درصد) عوارض شامل اریتم (۱۰/۸۳ درصد)، خارش (۶/۱ درصد)، افزایش آنزیم‌های کبدی (۴/۸۳ درصد)، درماتیت (۴/۲۲ درصد)، تهوع (۲/۴۱ درصد) و فولیکولیت (۱/۸۱ درصد)، اریتم و خارش هم‌زمان (۴/۲ درصد) گزارش شده بود.

۲۳۸ بیمار با Bath PUVA تحت درمان قرار گرفته بودند. پسوریازیس مزمن به شکل پلاک، شایع‌ترین نوع بیماری در این گروه بود (۶۲/۶ درصد). ۵۱/۷ درصد موارد، مرد و ۴۸/۳ درصد زن بودند. حداقل سن بیماران ۷ سال و حداکثر ۸۳ سال با متوسط سنی ۳۷/۹۶ سال ($SD=16/06$) بود. بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت ($p>0/05$). ۲۸/۹ درصد بیماران حداکثر ۱۰ جلسه و ۱۷/۲ درصد نیز بیش از

شد(۶).

ریسک ملانوم بدخیم، خصوصاً در افرادی وجود دارد که بیش از ۲۵۰ جلسه درمان گرفته اند (۷). دیده شده است که استفاده از وان حمام حاوی ۸-متوکسی پسورالن، به اندازه تجویز خوراکی آن مؤثر است. در عین حال به میزان کم تری از اشعه UVA نیاز دارد و عوارض جانبی کم تری ایجاد می کند. بنابراین به نظر می رسد که مصرف 8-MOP به این ترتیب، یک روش جایگزین مناسب برای PUVA خوراکی باشد(۸).

مهم ترین مزایای Bath PUVA عبارتند از: نبود آثار سیستمیک نظیر ناراحتی های دستگاه گوارش (تهوع در ۱۳ درصد بیماران) که 8-MOP می گیرند دیده می شود) و کاهش دوز UV به میزان یک چهارم دوزی که در PUVA معمولی استفاده می شود که این امر به کاهش ریسک سرطان های پوستی غیرملانومی منجر می شود(۹). علاوه بر این، اریتم در نوع Bath PUVA، کم تر دیده می شود. محافظت از چشم ها با عینک آفتابی لازم نیست. مطالعه های تجربی نشان داده است که Bath PUVA، پرولیفراسیون کراتینوسیت ها را کاهش می دهد و فعالیت لنفوسیت های T در ضایعه ها را مهار می کند (۱۰). یک مطالعه پیشنهاد کرده است که Bath PUVA با تری متیل پسورالن (TMP) نسبت به PUVA با 8-MOP در ایجاد سرطان های پوستی ریسک کم تری دارد که احتمالاً دلیل آن، این است که با Bath PUVA دوز UVA مصرفی، ۱۵ تا ۲۰ برابر کم تر است(۱۱).

هدف مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی و عوارض جانبی Bath PUVA و Systemic PUVA در بیماران ایرانی بود. تعداد ۳۹۰ بیمار بررسی شدند که ۱۴۹ نفر درمان سیستمیک و ۲۳۸ بیمار Bath PUVA دریافت کرده بودند. در دو گروه، از نظر سن و جنس هیچ تفاوت آماری قابل توجهی وجود نداشت. هم چنین بین تعداد جلسه های درمانی مورد نیاز در

(bifunctional)، سبب مهار برگشت ناپذیر سنتز DNA و میتوز می شود(۱). به نظر می رسد که این واکنش در اپیدرم هیپرپرولیفراتیو بیماری پسوریازیس مهم باشد. از آن جایی که این اتصال های بین رشته ای در اپیدرم انسانی تحت درمان، هنوز نشان داده نشده است، باید مکانیسم هایی به جز اتصال به DNA در نظر گرفته شود. با توجه به این که PUVA در درمان انواع مختلفی از درماتوزها مؤثر است و برخی از آن ها با هیپرپرولیفراسیون اپیدرم ارتباط ندارند، لذا به نظر می رسد که بیش از یک نوع اثر درمانی وجود داشته باشد.

تقریباً ۹۵ درصد دارو در عرض ۸ ساعت از طریق کلیه دفع می شود. در این مدت حساسیت پوست به اشعه UV شدیداً افزایش می یابد. بنابراین در تمام طول مدت درمان، بیمار باید به هنگام روز، با پوشیدن لباس های محافظ و سایر اقدام های مناسب حفاظتی از قرار گرفتن در معرض نور خورشید دوری کند(۱).

اریتم و آفتاب سوختگی واضح، شایع ترین عوارض هستند و حداقل در ۳۰ درصد موارد با درجه های مختلف دیده می شود. با توجه به مطالعه های موجود، تهوع در ۱۲ درصد بیماران و خارش در ۲۵ درصد آنان مشاهده می شود. یک درماتیت خفیف صورت مشابه درماتیت سبورئیک که گلابلا، گونه ها و چین های نازولابیال را گرفتار می کند، در ۵ درصد بیماران دیده می شود(۲). عوارض دیررس شامل طیفی از صدمه های پوستی ناشی از قرار گرفتن طولانی مدت در برابر نور خورشید نظیر الاستوز سولار، پوست خشک و پرچین و چروک و هیپر و هیپوپیگمانتاسیون هستند. لنتیگوی ناشی از PUVA که می تواند برای سال ها باقی بماند، بیان گر پتانسیل ایجاد کانسره های پوستی است. Stern و همکارانش ۱۳۸۰۰ بیمار را که درمان PUVA گرفته بودند، بررسی و آن ها را به مدت ۵/۷ سال پی گیری کردند. در این بیماران، افزایش میزان کارسینوم سلول های اسکواموس به شکل وابسته به دوز UVA دیده

۱۹ تا ۲۵ جلسه درمان رخ می دهد و میزان UVA مورد نیاز، بین ۱۰۰ تا ۲۴۵ ژول بر سانتی مترمربع است (۱۲).

انتخاب درمان با Bath PUVA یا Systemic PUVA باید بر اساس سابقه پاسخ قبلی به درمان و شرایط بیمار، از جمله کمپلایانس وی و مسوولیت پذیری برای اقدام های پیش گیرانه لازم صورت گیرد. میزان پاک شدن کامل ضایعه ها در مطالعه حاضر با سایر مطالعه ها تفاوت زیادی داشت که ممکن است به عوامل زمینه ای نژادی یا اثربخشی داروی مصرف شده مربوط باشد.

بیماران درمان شده با Systemic PUVA و Bath PUVA هیچ تفاوت معنی داری دیده نشد. تفاوت ۲/۹ درصدی بین دو گروه به لحاظ پاک شدن کامل ضایعه ها، از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0.1$). دوز متوسط اشعه که سبب پاک شدن کامل ضایعه ها می شد به صورت معنی داری در گروهی که Systemic PUVA گرفته بودند، بیش تر بود و عود بیماری هم در این گروه بیش تر دیده شد. عوارض خفیف و قابل تحمل در گروه تحت درمان با Systemic PUVA بیش تر دیده شد که با اکثر مطالعه های قبلی، هم خوانی دارد. چنان که در این مطالعه مشاهده شد، در بیش تر موارد، پاک شدن ضایعه های پس از

References

- 1-Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis: In: Freedberg I N, Eisen A Z, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2003: 1651-62.
- 2-Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2004: 35.31-37.
- 3-Al Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 796.
- 4-Simon JC, Pfiieger D, Schopf E. Recent advances in phototherapy. Eur J Dermatol 2000; 10: 642-45.
- 5-Henseler T, Wolff K, Honigsmann K, et al. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. European PUVA Study: A cooperative study among 18 European centers. Lancet 1981; 18: 853-57.
- 6-Stern RS, Larid N, Melski J, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with PUVA. N Engl J Med 1984; 310: 1156-61.
- 7-Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH, et al. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (Psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). N Engl J Med 1997; 336: 1041-45.
- 8-Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. PUVA therapy for psoriasis: Comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 754-60.
- 9-Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J Invest Dermatol 1998; 91: 120-24.
- 10-Steit V, Wiedow O, Christophers E, et al. Treatment of psoriasis with polyethylene sheet bath PUVA. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 208-10.
- 11-Lindel B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. Arch Dermatol 1992; 128: 1341-44.
- 12-Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, et al. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. Dermatology 2001; 202: 108-15.