

بررسی علائم و درمان ۱۱۸ مورد بولوز پمفیگوئید در مراکز پزشکی اصفهان

دکتر فریبا ایرجی*

چکیده

بیماری پمفیگوئید بولوز یک بیماری تاولی جلدی مخاطی اتوایمیون در سنن پیری است. هدف از این مطالعه بررسی دموگرافیک و روشهای درمانی مختلف اجرا شده بر روی بیماران مبتلا به پمفیگوئید در اصفهان بود.

۱۱۸ بیمار مبتلا به پمفیگوئید بولوز بستری شده در مراکز پزشکی نور و الزهرا از تاریخ ۱۳۶۸ تا ۱۳۷۸ از نظر سن، جنس، نوع ضایعه، محل ابتلاء و بیماریهای زمینه و عوارض ناشی از بیماری، روشهای درمانی و میزان مرگ و میر مورد بررسی قرار گرفتند.

سن شروع بیماری در مبتلایان به پمفیگوئید ۲۵ تا ۹۲ سال بود. بیشترین سن شروع بیماری در مردان و زنان در گروه سنی ۶۰ تا ۶۹ سالگی بود. سن متوسط شروع بیماری در زنان ۶۲ سال و در مردان ۶۵ سال بود. شیوع بیماری در زنان تقریباً ۱/۵ برابر مردان بود و درگیری مخاط در سیر بیماری، ۹٪ موارد را تشکیل می داد و فراوانترین بیماری همراه آن، دیابت و بعد از آن بیماریهای قلبی بود.

موثرترین روش درمانی، درمان با پردنیزولون به تنهایی با موفقیت ۷۵٪ بود. در ۳۲ مورد عود مجدد مهمترین علت عدم مصرف صحیح دارو بود.

واژه‌های کلیدی: پمفیگوئید بولوز، اتوایمیون، پردنیزولون

مقدمه

این بیماری اولین بار به وسیله Lever شناخته شد و به علت شباهت آن به پمفیگوس آن را به این نام خواند (۱). بیماری پمفیگوئید در ابتدا با پیدایش ضایعات کهری و اریتماتو خارش دار آغاز می‌گردد و سپس با تاولهای سفت بزرگی بر روی پوست طبیعی و اریتماتو نمایان می‌گردد. تاولها در زیر اپیدرم بوده و اپیدرم روی آن سالم و دست نخورده است. انفیلترای التهابی در پوست شامل ائوزینوفیل و نوتروفیل همراه با لنفوسیت و هیستوسیتها می‌باشد (۲). پمفیگوئید بیماری سالمندان در افراد با سنین ۶۵ تا ۷۵ ساله دیده می‌شود و در هر دو جنس به طور یکسان تظاهر می‌یابد و اختصاص به مناطق جغرافیایی و نژادهای خاصی ندارد. مطالعات اخیر نشان داده است که HLA DQ7 ممکن است همراه با بیماری پمفیگوئید در مردان باشد (۲). اگر چه هیچ علت مشخصی برای ایجاد بیماری شناخته نشده است

* استادیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان

لیکن پلان، پمفیگوئید ولولار موضعی و پمفیگوئید موضعی دهانی و پمفیگوئید ندولاریس می باشد (۲). تشخیص افتراقی شامل اریتم مولتیفرم پمفیگوس، پمفیگوئید سیکاتریسه و اپیدرمولیز بولوز اکتسابی است و در مراحل اگزمایی با اگزما و کھیر اشتباه می شود که با علائم کلینیکی و بافت شناسی و ایمنوفلورسانس مستقیم و غیر مستقیم، تشخیص تایید می شود (۳). این بیماری با لیکن پلان و با پسوریازیس و به ندرت با پمفیگوس همراهی دارد. یک افزایش شیوع بدخیمی ها به خصوص در مواردی که پمفیگوئید ایمنوفلورسانس غیر مستقیم منفی دارد، دیده شده است (۱). پیش آگاهی بیماری خوب است. طول دوره بیماری معمولاً ۳ تا ۶ سال است. در اغلب بیماران با درمان، بیماری فروکش می کند. بولوز پمفیگوئید می تواند یک بیماری کشنده، به ویژه در فاز حاد تاولی در افراد مسن باشد و یک بسوم چنین بیمارانی در صورت عدم درمان خواهند مرد (۱). هدف از درمان سرکوب بیماری با حداقل دوز دارو است (۴). درمان با استفاده از استروئید موضعی و خوراکی (۲۰-۴۰ میلی گرم پردنیزولون در روز)، گاه پالس تراپی، آزوتیوپرین (۲)، تتراسیکلین، نیکوتین آمید (۵)، داپسون (۶)، متوترکسات (۷)، پلاسمافرزیس (۸)، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید (۴) می باشد. هدف از این مطالعه بررسی بیماران بولوز پمفیگوئید در شهر اصفهان از نظر سن، جنس، محل ابتلاء، نوع درمان به کار رفته، بیماریهای همراه، عوارض بیماری و یا عود بیماری و میزان مرگ و میر است تا شاید بتوان بهترین و مؤثرترین روش درمانی را برای بیمارانمان انتخاب کنیم.

مواد و روشها

این مطالعه یک بررسی توصیفی از نوع

ولی بعضی از داروها مثل فوروسماید، سولفاسالازین، پنی سیلین، پنیسیلامین، کاپتوپریل داروهای آنتی سایکوتیک، آنتاگونیستهای آلدوسترون، اشعه UVA، PUVA، ضربه به پوست، سوختگی های حرارتی، پیوند پوست، رادیوتراپی، 5-Fluorouracil موضعی در ایجاد بیماری دخیل هستند (۲). به وسیله آزمایش ایمنوفلورسانس، اتو آنتی بادی در ناحیه مامبران بازال قابل مشاهده است. آنتی ژن پمفیگوئید عمدتاً در همی دسموزوم قرار دارد که یک مولکول ترانس مامبران است. آنتی بادی در محل لامینالوسیدا متمرکز شده همراه با تجمع سلولهای التهابی و کمپلمان باعث تاول می گردد. علائم بیماری با پیدایش بثورات غیر اختصاصی بر روی اندامها شروع می شود؛ این ضایعات مشابه کھیر و گاه اگزما می باشد. بعد از ۱ تا ۳ هفته ضایعات بولوز نمایان می شود؛ اما اگر ضایعه از نوع اگزماتوز باشد ممکن است ضایعات تاولی تا چند ماه دیده نشود. قبل از پیدایش تاولها، بیمار معمولاً احساس خارش نموده و دچار ضایعات اریتماتوز می گردد. تاولها سفت و بزرگ به ابعاد ۷ سانتیمتر و یا بیشتر بوده و محل آن در نواحی فلکسور اندامها یا روی پوست تنه می باشد. تاولها حاوی مایع سروز و به ندرت خون آلود است؛ بعد از پاره شدن به حالت اروزیون درآمده و به سرعت بهبودی پیدا می کنند و تغییرات التهابی خفیف بر جای می گذارند. ضایعات مخاطی به تعداد کمتر ممکن است تظاهر نماید که اغلب محدود به دهان است. با وجود وسعت زیاد ضایعات، حال عمومی بیماران خوب می باشد (۳). تحقیقات انجام شده حاکی از آن است که پیدایش ضایعات بولوز نزد سگ مشابه پمفیگوئید بولوز می باشد (۳). اشکال بالینی پمفیگوئید به صورت پمفیگوئید موضعی بولوز و پمفیگوئید وژتان و پمفیگوئید

بیماری در تمامی سنین بجز ۷۰ تا ۷۹ سالگی، در زنان بیشتر از مردان دیده شد. فراوانترین بیماریهای زمینه‌ای همراه پمفیگوئید دیابت و بیماریهای قلبی و فشار خون بود و فراوانترین یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران لکوسیتوز موقتی بود. در جدول شماره ۱ توزیع فراوانی بیماران بر حسب سن ابتلا به تفکیک جنس نشان داده شده است.

بیشترین مدت بستری در بیماران مبتلا، در محدوده زمانی ۱۰ تا ۲۰ روز بود. از ۱۱۸ پرونده مورد بررسی ۳۲ نفر عود بیماری و بستری مجدد در بیمارستان داشته‌اند که در پیگیری، علت عود عدم مصرف صحیح دارو در منزل بوده است. بیشترین محل ابتلا پوست اندامها و بعد تنه بود. شروع علائم با گرفتاری مخاط دهان در ۲ بیمار و درگیری فقط پوست در ۱۰۷ بیمار و گرفتاری مخاط و پوست در ۹ بیمار دیده شد. بیشترین بیماری همراه آن دیابت (۱۵/۵٪) و بعد از آن بیماریهای قلبی و فشارخون بود. در ضمن یک بیمار لنفوم داشت و بیماری پمفیگوئید در دو بیمار، بعد از عمل جراحی ایجاد شده بود. سابقه مصرف داروی پنی سیلین در ۲۶ بیمار و مصرف فوروسماید در ۱۷ بیمار، مصرف کاپتوپریل در ۵ بیمار، مصرف اسپرونولاکتون در ۳ بیمار وجود داشت. شایعترین یافته آزمایشگاهی لکوسیتوز و بعد بالا بودن قندخون بود. در ۴ بیمار ائوزینوفیلی دیده شد. بیشترین عارضه ناشی از بیماری، پیگمانتاسیون پوست در ۹۳ بیمار، اختلالات الکترولیتی در ۱۱ بیمار، کاهش وزن در ۱۰ بیمار، عفونت پوستی در ۵ بیمار و کاندیدیازیس مخاط دهان در ۳ بیمار مشاهده شد. بیشترین میزان اثر بخشی و بهبودی کامل مربوط به رژیم درمانی پردنیزولون به تنهایی و کمترین میزان بهبودی مربوط به رژیم درمانی

گذشته‌نگر است و بر روی ۱۱۸ بیمار که از فروردین ماه سال ۱۳۶۸ تا پایان شهریور ماه سال ۱۳۷۸ که با تشخیص بالینی و هیستوپاتولوژی پمفیگوئید در بیمارستان‌های نور و الزهرا در شهر اصفهان پذیرش و بستری و تحت درمان قرار گرفته‌اند، انجام شده است. برای جمع آوری اطلاعات موجود تعداد ۶۸۰ پرونده پذیرش شده، با تشخیص بیماریهای تاولی اتوایمیون در مراکز نور و الزهرا بررسی و مورد بازبینی قرار گرفتند. از میان این تعداد، ۱۱۸ پرونده مربوط به بیماری پمفیگوئید بولور بود و معیارهای تشخیص بیماری شامل علائم کلینیکی از جمله تاولهای ساب اپیدرمی، ضایعات اگزمائی و کهیری، خارش در بیماران و انجام نمونه برداری و گاهی ایمنوفلورسانس جهت تأیید تشخیص بود و معیارهای تشخیص بهبودی، عدم ایجاد تاول و بهبودی ضایعات قبلی و خارش بیماران بود.

اطلاعات مورد نیاز جهت دستیابی به اهداف جزئی در این مطالعه بر اساس شرح حال و معاینات فیزیکی، اقدامات انجام شده و ثبت شده در پرونده بیماران، سیر بیماری و آزمایشات تشخیصی (عمدتاً نمونه برداری به عمل آمده در بیمارستان) که نتیجه آنها ضمیمه پرونده‌ها بود، جمع آوری شد. برای پیگیری بیماران از آدرس و شماره تلفن ثبت شده‌ای که در پرونده تمام بیماران وجود دارد استفاده شد. هدف از پیگیری و یافتن بیماران، بررسی وضعیت فعلی بیماری آنها، بررسی وضعیت فعلی بیمار از نظر مصرف دارو و وضعیت مرگ و میر این بیماران بوده است.

یافته‌ها

با آنالیز داده‌ها نتایج ذیل به دست آمد. میانگین و انحراف معیار سن بیماران مورد بررسی به تفکیک در آنها 15 ± 62 و در مردها 15 ± 65 بود.

علائم با درگیری پوست به تنهایی است (۱). در بیماران مورد مطالعه، درگیری پوست و مخاط در سیر بیماری در ۹٪ موارد دیده شد. در بیماران مورد مطالعه فراوانترین بیماری زمینه‌ای که همراه با پمفیگوئید دیده شد، دیابت (۱۵/۵٪) و بیماری قلبی و فشار خون (۹/۱٪) بود. در منابع درصد خاصی برای بیماری‌های همراه ذکر نشده است، فقط این نکته تذکر داده شده که بیماری پمفیگوئید همراه با بیماری‌های دیگر مثل دیابت لیکن پلان (۱)، پسوریازیس (۹)، کولیت اولسرانیو (۱) و... است. در یک بیمار ما نیز پسوریازیس وجود داشت که این همراهی می‌تواند به علت شیوع ۱٪ بیماری پسوریازیس در اجتماع باشد. نکته قابل توجه اینکه در اکثر مواردی که بیماری با دیابت همراهی داشت، بیماری پمفیگوئید بهبودی کامل پیدا نکرده بود و عود مجدد داشت. عوارض ناشی از بیماری در بیماران مورد مطالعه شامل پیگمانتاسیون پوست بدون اسکار، اختلالات الکترولیتی بخصوص هیپوناترمی و هیپوکالمی و عفونت‌های پوستی و ادراری و کاهش وزن بود. در مورد یافته‌های مثبت آزمایشگاهی آنچه در بیماران مورد مطالعه حائز اهمیت بود و بر اساس آن تشخیص بیماری داده و شروع به درمان نموده‌اند، بررسی هیستوپاتولوژیک بیماری بود که در بسیاری از موارد نتایج غیر اختصاصی بود ولی در نمونه برداری مجدد و گاهی ایمونوفلورسانس و سیر بالینی بیماری، تشخیص پمفیگوئید مسجل گردیده بود.

بر اساس نتایج آزمایشگاهی که در پرونده بیماران موجود بود، فراوانترین یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران مورد مطالعه عبارت از لکوسیتوز موقتی در ۳۹٪ موارد بود که این می‌تواند ناشی از مصرف کورتیکواستروئید باشد که به طور معمول با کاهش مقدار دارو، حتی چند

سیکلو فسفامید و پردنیزولون و داپسون به تنهایی و سیکلو فسفامید و متوترکسات و تتراسایکلین و نیاسین آمید بود. در جدول شماره ۲ توزیع فراوانی بیماران بر حسب روش‌های درمانی به تفکیک اثر بخشی آمده است. میزان اثر بخشی با در نظر گرفتن بهبودی ضایعات (بهبودی تاولها و عدم ایجاد ضایعه جدید) در نظر گرفته شده است. در درمان بیشترین اثر بخشی مربوط به رژیم درمانی تتراسایکلین و پردنیزولون بوده است (۱۰۰٪) که به دلیل کمی تعداد نمونه‌ها مورد قضاوت قرار نمی‌گیرد. در پیگیری از بیماران، دسترسی به ۳۵ بیمار میسر گردید که بیشتر از دو سال از درمان آنها می‌گذشت، ۲ نفر از بیماران به علت غیر از بیماری مورد مطالعه، فوت کرده بودند و از ۳۳ بیمار دیگر ۵ بیمار هنوز دارو مصرف می‌کردند و ماهانه به مطبعا مراجعه می‌کردند و ۲۸ بیمار به طور کامل بهبود پیدا کرده بودند.

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که از نظر سنی بین بیماران ما و سایر بیماری‌هایی که در نقاط دیگر جهان بررسی شده‌اند، تفاوتی وجود ندارد. سن شروع در زنان به طور متوسط ۶۲ سال با انحراف معیار ۱۵ سال و در مردان ۶۵ سال با انحراف معیار ۱۵ سال بدست آمد. در منابع آمده است که این بیماری در افراد مسن بالای ۶۰ سال دیده می‌شود و در زیر ۲۰ سال نادر است (۱).

در این بررسی نسبت ابتلا زن به مرد ۱/۵ به یک بود و ۶۱٪ بیماران زن بودند؛ در منابع، بیماری را در هر دو جنس، به طور مساوی گزارش داده‌اند (۲). از نظر محل شروع علائم بیماری، فراوانترین محل درگیری پوست بود که به تنهایی ۹۰٪ را در بر می‌گرفت و با نتایج سایر منابع تفاوتی ندارد؛ زیرا آنها نیز اظهار می‌دارند که در اکثر موارد، شروع

نیستند؛

در حالی که در بعضی از مقالات از اثر بخشی این سری از داروها گزارشهای متعددی چاپ شده است. علت عود مجدد بیماری در اکثر موارد قطع خود سرانه دارو از سوی بیمار بوده است. در بیماران مورد مطالعه مرگ و میر ناشی از بیماری یا عوارض دارویی خوشبختانه مشاهده نشد؛ در این مورد بعضی از منابع ۱۵٪ تا ۲۰٪ مرگ و میر را بیشتر در اثر عوارض ناشی از درمان می‌دانند (۲).

تشکر و تقدیر

از مسئولان محترم بیمارستانهای نور و الزهرا اصفهان که همکاری لازم را داشتند، تقدیر می‌گردد.

روز پس از مصرف دارو، به همان مقدار اول باز می‌گردد و تعداد لکوسیت ندرتاً از ۲۰۰۰۰ تجاوز کرده است؛ در منابع نیز فراوانترین یافته آزمایشگاهی لکوسیتوز بوده است (۲). یافته دیگر آزمایشگاهی افزایش قند خون در بیماران بود که تعدادی نیاز به مصرف انسولین برای کنترل قند پیدا کردند. سایر یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: افزایش آنزیمهای کبدی (۴٪)، افزایش سرعت رسوب (۷٪)، اتوزینوفیلی (۴٪).

در بیماران مورد مطالعه مؤثرترین روش درمانی پردنیزولون به مقدار ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم روزانه بود که میزان اثر بخشی آن ۷۵٪ بود. این روش درمانی از نظر عوارض ناشی از درمان نیز بهتر بود، زیرا عوارضی مانند لکوپنی ناشی از ایمران و سایر داروهای ایمنوساپرسیو را نداشته و به تدریج با بهبود علائم باید مقدار دارو را کم کرد. در این روش درمانی مرگ و میر ناشی از بیماری یا عوارض درمانی نیز وجود نداشت. در کتب مرجع نیز بهترین درمان را همین روش درمانی (به میزان ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز) می‌دانند (۲). یک روش درمانی که نتایج بسیار خوبی داشت ترکیب پردنیزولون (۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم) و تتراسیکلین بود که در سه مورد موفقیت آمیز بود، ولی متأسفانه حجم نمونه برای بررسی کم بود. از روش درمانی پردنیزولون ایمران در ۳۳ مورد استفاده شده بود که موفقیت آن ۶۰٪ بود ولی عوارض آن بیشتر از رژیم پردنیزولون به تنهایی بود. در سایر روشهای درمانی اجرا شده مثل درمان با داپسون به تنهایی و درمان با متوترکسات و پردنیزولون و درمان با سیکلوفسفامید و پردنیزولون هر یک با ۱ مورد، درمان با تتراسیکلین و نیاسین آمید در ۳ مورد، هیچکدام از بیماران بهبودی پیدا نکردند که به علت حجم کم نمونه‌ها و عدم تأثیر آنها قابل بحث

prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1993;129:49-53.

9. Saeki H, Hayashi N, Komine M. A case of generalized pustular psoriasis followed by bullous disease. Br J Dermatol 1996; 134: 738-45.

References

1. Stanley JR. Bullous pemphigoid in Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. Fitzpatrick dermatology in general medicine. 5 ed, Mc Graw Hill, 1999; p. 666-71.

2. Wojnarowska F, Eady RA, Burge SM. Bullous eruptions in Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of dermatology, 6th ed, Blackwell Science, 1998; p. 1866-71.

۳. مقصدی، م. بیماریهای پوست و ضمامم: بیماریهای تاولی پوست. اصفهان، انتشارات جلوه، ۱۳۷۵، ۱۰۳۹-۱۰۵۱

4. Korman NJ. Bullous pemphigoid the latest in diagnosis prognosis and therapy. Arch Dermatol 1998; 134(9):1137.

5. Hornschuh B. Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetazol. J Am Acad Dermatol 1997; 36:101.

6. Bouscartal F. Treatment of bullous pemphigoid with dapson: retrospective study of 36 cases. J AM Acad Dermatol 1996; 34:683.

7. Paul MA. Low dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1994; 31:620.

8. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P. Controlled trial of azathioprine and lasma exchange in addition to

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به پمفیگوئید بولوز بر حسب سن ابتلاء و جنس

مجموع	زن	مرد	محدوده سن شروع بیماری
۰	۰	۰	۱۰-۱۹
۲	۲	۰	۲۰-۲۹
۵	۳	۲	۳۰-۳۹
۱۳	۷	۶	۴۰-۴۹
۲۸	۱۹	۹	۵۰-۵۹
۳۶	۲۴	۱۲	۶۰-۶۹
۱۶	۷	۹	۷۰-۷۹
۱۵	۸	۷	۸۰-۸۹
۳	۲	۱	>۹۰
۱۱۸	۷۲	۴۶	مجموع

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به پمفیگوئید بولوز بر حسب روشهای درمانی

با تفکیک اثر بخشی

روش درمانی اجرا شده	کل بیماران	تعداد بیماران بهبود یافته	میزان اثر بخشی بر حسب درصد
پردنیزولون به تنهایی	۶۵	۴۸	۷۵٪
پردنیزولون + ایموران	۳۳	۱۹	۶۰٪
پردنیزولون + داپسون	۴	۲	۵۰٪
داپسون به تنهایی	۱	۰	۰
تتراسیکلین + نیاسین آمید	۲	۰	۰
بپردنیزولون و متوترکسات	۱	۰	۰
سیکلو فسفامید + پردنیزولون	۱	۰	۰
پردنیزولون + تتراسیکلین	۳	۳	۱۰۰٪
تتراسیکلین + تریامسینولون موضعی	۱	۰	۰
تریامسینولون یا کلوبتازول موضعی	۶	۳	۵۰٪

Study on Signs and Treatment of 118 Cases of Bullous Pemphigoid in Health Centers in Isfahan

*Iraji F. M.D.**

Abstract

Bullous pemphigoid is a subepidermal blistering skin and mucous membrane disease which usually occurs in the elderly. This research was a demographic study to assess different treatments in 118 patients with pemphigoid in the city of Isfahan.

We have evaluated the patients according to their age, sex, site of lesion, concurrent diseases, treatment, recurrence and mortality. The patients had been admitted and hospitalized in dermatology wards of Al-Zahra and Nor Hospitals during the years 1368 to 1378 (1989-1999).

The range of age for onset of pemphigoid was 25 to 92. The largest group of patients were aged between 60-96. The mean of age in females was 62 and in males 65. Pemphigoid was more frequent in women since the overall ratio of female to male was 1.5:1.

Involvement of mucousal membrane was 9%. The most frequent concurrent diseases with pemphigoid in order of frequency were diabetes and cardiac diseases.

In this study we found that the most effective therapy was oral prednisolone with 75% effectiveness. We observed 32 recurrent cases due to refusal of treatment.

Key words: Pemphigoid, Autoimmune diseases, Prednisolone

* Assistant Professor, Department of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences