

اپیدمیولوژی پمفیگوس در کرمان و رویدادهای ناگوار در درمان آن

دکتر علیرضا فکری^۱، پدا... نیکیان^۲ و دکتر سعدا... شمس‌الدینی^۱

خلاصه

بیماری پمفیگوس بدون درمان پرمخاطره بوده و کشنده است، اگرچه موفقیت شایان دارو درمانی در این بیماری غیرقابل انکار است ولی عوارض درمان طولانی هم می‌تواند مشکل آفرین شده و بیمار را زودتر از خود پمفیگوس از پای در آورد. این پژوهش و بررسی بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به پمفیگوس انجام شده، که بطور سرپایی و بستری به بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان در طی سالهای ۱۳۶۱ لغایت اردیبهشت سال ۱۳۷۴ مراجعه داشته و روی درمان کلاسیک گذاشته شده‌اند. بیشترین شمار بیماران در این مطالعه پمفیگوس نوع ولگاریس (vulgaris) بوده و بعد از آن پمفیگوس از نوع فولیاسه (foliaceus) قرار داشت. میزان بروز پمفیگوس ولگاریس در زنان ۳ برابر مردان بدست آمد. اگرچه شایع‌ترین سن ابتلا در این بیماری در جهان، دهه پنجم زندگی ذکر شده ولی این پژوهش بیشترین فراوانی را در دهه چهارم عمر نشان می‌دهد. مطالعه بصورت توصیفی (descriptive) و جمع‌آوری داده‌ها بصورت گذشته‌نگر انجام شده و پیدایش پیش‌آمدهای ناگوار یا به علت سیر طولانی و معمول بیماری بوده، یا بعلت عوارض دارو درمانی و یا هر دو فعال شدن سل ریوی بیمار، افزایش قند خون، تبخال چشمی، اسهال، اگزما هرپتیکوم (eczema herpeticum)، تأخیر در رشد، همراهی با بدخیمی، ضعف قوای عضلانی، افسردگی ناشی از مصرف کورتیکواستروئیدها، افسردگی ناشی از طول‌مدت بودن دوره بیماری، بهبودی دیررس و اقدام به خودکشی از جمله عوارضی بودند که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

واژه‌های کلیدی: اپیدمیولوژی، پمفیگوس، عوارض، رویداد ناگوار، افسردگی کورتیکواستروئیدی

۱- استادیار بیماریهای پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۲- عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

مجدور (χ^2) و معادله کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) استفاده شد. در این مطالعه $P < 0.05$ کمتر از ۵٪ از نظر آماری معنی دار شناخته شد.

روش درمان و عوارض

برای درمان بیمارانی که در بدو پذیرش یا در مرحله فعال (active stage) بیماری بودند از پردنیزولون خوراکی (گروه کورتیکواستروئیدها) با دوز ۱۶۰-۸۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شد، و در یک مورد استثنایی از ۲۴۰ میلی‌گرم در روز استفاده شد. در آنهایی که ضایعات پوستی با این مقدار دارو متوقف نمی‌شد از داروی دیگری بنام آزاتیوپرین (azathioprine) بعنوان داروی دوم و کمکی هم استفاده می‌شد. در مرحله کنترل بیماری (remission stage) از حداقل دوز کورتیکواستروئیدی استفاده می‌شد که نشانه‌های پوستی مخاطی آشکار بیماری را می‌پوشانید. به بیماران بطور روتین شربت آنتی اسید، نیستاتین دهانی و رژیم غذایی غنی از پروتئین و مواد قندی کم (low carbohydrate) تجویز می‌گردید و در افرادی که تحت درمان با کورتیکواستروئید بالا و بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز بودند از داروی ایزونیاژید (isoniazid) به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه برای پیش‌گیری از فعال شدن سل نیز استفاده می‌شد.

نتایج

کم‌ترین سن شروع بیماری در مراجعه کنندگان مورد بررسی ۱۶ سال و مسن‌ترین آنها ۶۴ سال بود، بطوری که میانگین سنی آنها ۴۲ سال می‌شود. تعداد ۵۷ نفر یعنی ۷۷٪ آنها را زنان و بقیه را که ۱۸ نفر بودند یعنی ۲۳٪ را مردان تشکیل می‌دادند (جدول ۱). ۵۹ نفر از بیماران پمفیگوس ولگاریس داشته و ۱۳ نفر نوع فولیاسه و اریتماتو را داشتند. یک نفر از آنها وابسته به داروی ریفامپیسین (rifampicin) بوده و ۲ نفر دیگر پمفیگوس همراه بدخیمی (malignancy associated pemphigus) تشخیص داده شد. یکی از آنها به کارسینوم برونش (bronchogenic carcinoma) و دیگری به کوریوکارسینوما (choriocarcinoma) مبتلا بود (۱۱). در طی مدت بستری بودن، چهار مورد مرگ و میر گزارش شده که یکی به سبب دیابت بوده و پس از اینکه بیمار به کمای هیپراسمولار غیرکتونی (non-ketonic) رفته، دیگر از اغماء بیرون نیامده و می‌میرد. بیمار دیگر به سبب فعال شدن سل ریوی علی‌رغم درمان فوت می‌نماید. مرگ یکی از بیماران هم به سبب کاشکسی شدید و عدم پاسخ به کورتیکواستروئید و چهارمی بعلت

پمفیگوس به گروهی از بیماریهای تاولی مزمن گفته می‌شود که علاوه بر وجود تاول پوستی، اختلال آسیب‌شناسی بصورت آکانتولیز (acantholysis) و نقص ایمنی نیز موجود باشد. از نظر جایگزینی تاول در اپیدرم، بیماری به دو دسته بزرگ معمولی (vegetan) و فولیاسه (foliaceus) با زیرگروه اریتماتو (erythematous) تقسیم می‌شود (۶،۸،۱۰).

تا چند سال قبل به کلیه ضایعات تاولی پوست پمفیگوس (pemphigus) گفته می‌شد ولی با پیدایش آزمایشهای اختصاصی این اطلاق محدودتر گردید (۱،۵،۱۰). بیماری پمفیگوس بدون درمان کشنده می‌باشد، اگرچه با شناخت داروهای کورتیکواستروئیدی و سیتوتوکسیک (cytotoxic) یا سیتواستاتیک (cytostatic) و درمانهای دیگری که بدین منظور بکار گرفته شده‌اند کاهش شدیدی در میزان مرگ و میر (mortality) این بیماران پیدا شده، ولی معلولیت (morbidity) در بیماران به میزان قابل توجهی افزایش یافته است (۴،۷). داروهایی که در پیدایش پیش‌آمدهای ناگوار در بیماران مراجعه کننده به این مرکز در طی ۱۳ سال گذشته دخیل شناخته شده کاربرد وسیع کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپرین (azathioprin) بوده که جزو داروهای درمان انتخابی اولیه می‌باشند.

روش مطالعه

بیماران مورد مطالعه ۷۵ نفر بوده که به علت ابتلاء به یکی از انواع چهارگانه پمفیگوس در عرض ۱۳ سال گذشته بطور متمادی (consecutive) مراجعه و در بخش پوست بستری شده و یا به درمانگاههای وابسته به بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان مراجعه و پس از نمونه برداری بطور سرپایی تحت درمان قرار گرفته‌اند. این مرکز در استان منحصر بفرد بوده و به کل بیماران پوستی استان پوشش درمانی می‌دهد. ملاک تشخیص قطعی پمفیگوس علاوه بر علائم بالینی واضح و آشکار، یافته‌های اختصاصی و تأییدیه آسیب‌شناسی بوده است. روش مطالعه توصیفی و جمع‌آوری داده‌ها بصورت گذشته‌نگر و از نوع گزارش موارد (case series) می‌باشد. ابتدا بیماران مبتلا به انواع مختلف پمفیگوس بطور جداگانه تقسیم و سپس هر یافته بالینی را برای هر متغیر اپیدمیولوژیکی و پیدایش پی‌آمدهای ناگوار (complications) را با نوع پمفیگوس، جنس بیماران، دوره و روش درمان به محک آماری کشیده که از روش آماری توصیفی،

فراوانی عوارض مختلف بیماری و پیش‌آمدهای ناگوار در حین درمان در ۱۳ سال گذشته در کل استان کرمان می‌تواند آشنایی بیشتری در رابطه با اپیدمیولوژی بیماری در این منطقه را سبب گردد (جدول ۳).

جدول ۳: شیوع انواع مختلف پمفیگوس و اپیدمیولوژی

انواع پمفیگوس	فراوانی مطلق	بروز بیماری در جنس			اولین تظاهر بیماری در	
		مرد	زن	درصد	پوست	مخاط
ولگاریس	۵۹	۱۳	۴۶	۷۸/۵	۳۷	۴۰
فولیاسه	۱۳	۵	۸	۱۷/۵	۷	۴
دارونی	۱	—	۱	۱/۵	—	۱
همراه بدخیمی	۲	—	۲	۲/۵	۱	۱
جمع	۷۵	۱۸	۵۷	۱۰۰	۴۵	۴۶

یکی از یافته‌های مهم این بررسی فراوانی بیشتر بیماری در خانمها در این منطقه است. اگرچه شیوع بیماری در جهان در هر دو جنس یکسان گزارش شده ولی بررسی علت فراوانی بیماری در زنهای این منطقه نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد. شایع‌ترین سن ابتلا در میان بیماران بررسی شده دهه چهارم زندگی می‌باشد (جدول ۱) که نسبت به آمار جهانی که دهه پنجم را نشان می‌دهد تا حدی متفاوت است و می‌تواند بعلت جوان بودن جامعه ما باشد. با توجه به مطالعات انجام شده قبلی توسط بوتنر و همکاران (Beutner et al) و سایر محققین فراوانی بیشتر بیماری را در زنهای قبل از ۲۰ سالگی نشان داده است (۱،۳،۵،۱۰). در این بررسی نیز ۲ مورد از مبتلایان کمتر از ۲۰ سال داشتند و هر دو نفر آنها خانم بودند (جدول ۱)، شاید با زمینه ژنتیک فرد رابطه داشته باشد، چون هاشیموتو و همکاران (Hashimoto et al) فراوانی بیماری را در افرادی که دارای HLA A۱۰ هستند همچون نژاد یهود (اشکنازی) و افراد معمولی که دارای HLA DR۴ باشند اثبات نموده است (۲،۳،۱۰).

نوع ولگاریس در این مطالعه به تنهایی ۳ برابر دیگر انواع پمفیگوس دیده شد (جدول ۳). در یک مطالعه مشابه که توسط پزرینال و همکاران (Perez Bernal et al) (۹) در اسپانیا در یک دوره ده ساله بر روی بیماران بخش پوست و بیمارهای مقاربتی انجام دادند نتیجه مشابهی حاصل شد، یعنی از ۳۴ بیمار پمفیگوسی مراجعه کننده به آن مرکز ۳۰ نفر آنها یعنی ۹۰٪ مبتلا به

خودکشی متعاقب افسردگی شدید بوده است. دو مورد حاملگی حین مصرف دارو دیده شد که هر دو با زایمان طبیعی پایان پذیرفتند.

فراوانی بیماری در خانمها حدود ۳ برابر آقایان بود و شایع‌ترین سن ابتلا در دهه چهارم زندگی می‌باشد.

جدول ۱: رابطه سن و جنس با پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه

نوع جنس بیمار	پمفیگوس ولگاریس			پمفیگوس فولیاسه			جمع کل
	زن	مرد	جمع	زن	مرد	جمع	
کمتر از ۲۰ سال	۲	۰	۲	۰	۰	۰	۲
۲۰-۲۹ سال	۸	۵	۱۳	۱	۱	۲	۱۴
۳۰-۳۹ سال	۱۴	۸	۲۲	۲	۷	۹	۲۹
۴۰-۴۹ سال	۱۶	۰	۱۶	۲	۳	۵	۱۹
۵۰-۵۹ سال	۶	۰	۶	۱	۲	۳	۸
جمع	۴۶	۱۳	۵۹	۸	۵	۱۳	۷۲

جدول ۲: پیش‌آمدهای ناگوار در بیماران پمفیگوسی تحت درمان کلاسیک

پیش‌آمدهای ناگوار در بیماران پمفیگوس	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار	تعداد بیمار
ولگاریس	۳۳	۱	۱۰	۲	۱	۱	۱	۵۲
فولیاسه	۳	—	—	—	—	—	—	۴
دیگر انواع	۲	—	—	—	—	—	—	۳
جمع	۳۸	۱	۱۱	۲	۱	۱	۱	۵۹

بحث و نتیجه گیری

پمفیگوس بیماری تاولی مزمن شدید پوست و مخاط می‌باشد که طیف گسترده جهانی اتوایمیون (خود ایمنی) داشته و جزو اختلالات ایمنولوژیک می‌باشد و دو جنس را یکسان گرفتار می‌نماید و چون بدون درمان اغلب سیری کشنده و وخیم دارد (۹)، لذا شناخت بهتر بیماری و گسترش منطقه‌ای آن و تعیین

یک مورد آن خیلی شدید بود و در نهایت منجر به خودکشی گردید. افسردگی شدید و اختلالات روانی دیگری که در مصرف کننده‌های طولی‌المدت کورتیکواستروئید دیده می‌شود می‌تواند منجر به خودکشی گردد.

ماتسوکاوا و همکاران (Matsukava et al) بررسی را در بیماران مبتلا به لوپوس سیستمیک در ژاپن انجام دادند و ۷ مورد اقدام به خودکشی را در این مطالعه یافتند، همچنین کاهش سریع دوز داروی مصرفی کورتیکواستروئید و پیدایش بی‌خوابی در بیماران از متغیرهای وابسته‌ای شناخته شد که در اقدام به خودکشی مؤثر شناخته شد (۱۰)، لذا توجه به وضعیت خواب و افسردگی بیماران بخصوص در مواقعی که استروئید این بیماران کاهش داده می‌شود می‌تواند اهمیت حیاتی داشته باشد (جدول ۲).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که میزان شیوع پمفیگوس در استان کرمان در زنها ۳ برابر مردان است و این فراوانی در سنین پایین‌تر بیشتر است. متوسط سن شیوع در دهه چهارم زندگی می‌باشد. چون بیماری پمفیگوس توأم با درمان بدون مراقبت کافی می‌تواند پرمخاطره باشد و بیمار را زودتر از خود پمفیگوس از پای در آورد، لذا کنترل همه جانبه بیماران در حین درمان ضرورت حیاتی داشته و کوچکترین تغییر رفتاری، جسمانی و آزمایشگاهی در بیمار نباید نادیده گرفته شود.

پمفیگوس نوع ولگاریس بودند (۹).

در بررسی حاضر که مربوط به بیماران پمفیگوس مراجعه کننده و تحت درمان بخش پوست بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان در طی یک دوره سیزده ساله می‌باشد، عوارضی مانند درد و سوزش سردل، آکنه استروئیدی، استریای (striae) پوستی و چاقی و سیمای مخصوص کوشینگوئید (cushingoid) بفراوانی دیده شده که اغلب بطور نشانه‌ای درمان شده‌اند ولی پیش‌آمدهای ناگوار شدید مثلاً فعال شدن سل ریوی در ۲ مورد، گرفتاری مشکوک به سل ریوی در یک مورد و افزایش گلوکز خون در ۳۶ مورد که ۸ نفر از آنها علائم دیابت شدید را داشتند و نیاز به درمان جدی پیدا نمودند. کاندیدیازیس دهان بعلت مکیدن نیستاتین دهانی بطور روتین کمتر آشکار می‌شد ولی سوزش و خارش ناشی از برفک (candidiasis) ناحیه واژن در ۳ نفر دیده شد. تأخیر در رشد در ۲ مورد و آگزما هرپتیکوم (eczema herpeticum)، تبخال چشمی، اسهال و چاقی شدید هرکدام یک مورد دیده شد. علی‌رغم توصیه لزوم رعایت اقدامات برای جلوگیری از آبستنی دو مورد حاملگی حین مصرف دارو دیده شد که هر دو با زایمان طبیعی پایان پذیرفت و مادر و بچه هیچکدام در بدو تولد مشکلی نداشتند. افسردگی که بطور معمول در پی بیماریهای مزمن و طولانی مدت بروز می‌کند، در این بیماران نیز دیده شده، ولی روان پریشی ناشی از تغییر در دوز کورتیکواستروئیدها (corticosteroidal psychosis) در ۹ نفر از بیماران مورد مطالعه نیز دیده شد که در

Summary

Epidemiology of Pemphigus and Treatment Outcome in Kerman

A.R. Fekri, MD¹; Y. Nikian, MSPH²; and S. Shamsadini, MD¹

1. Assistant Professor of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Islamic Republic of Iran

2. Academic Member, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Islamic Republic of Iran

The usual outcome of pemphigus without treatment is death. The introduction of corticosteroids has greatly reduced the mortality of this condition, though a significant morbidity remains. The patients who are receiving high-dose steroids together with other immunosuppressive agents are at risk and may cause death through drug side effects and opportunistic infections. This descriptive study has been done on 75 cases of hospitalised or outpatients suffering from pemphigus, data collection was retrospective. Fifty six cases were pemphigus vulgaris and 7 cases were foliaceus type. The high peak frequency of pemphigus was in the age range of 30-40. Females were 3 times more affected to pemphigus vulgaris than men.

Epidemiological varieties and therapeutic side effects such as pulmonary tuberculosis, hyperglycemia, ophthalmic herpes, diarrhea, eczema hepeticum growth retardation, malignancy, corticosteridal depression and suicide in a case have been evaluated in this study.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1995; 2(1): 12-16

Key Words: Side effect, Cortico steroidal depression, Pemphigus, Epidemiology

References

1. Arnold HL, Odom RB, *et al*: Diseases of the skin clinical dermatology, chronic listering pustular dermatosis. 8th ed. Philadelphia, EWB Saunders, 1990; pp534-543.
2. Beutner EH, Chorzelski TP, *et al*: Autoimmunity in concurrent myasthenia gravis and pemphigus erythematosus. *J Am Medical Association* 1968; 203: 845-849.
3. Beutner EH, Chorzelski TP: Studies on etiologic factors in pemphigus. *J Cutan Pathol* 1976; 3: 67-74.
4. David JD: Fine vesiculobullous disease. In Demis J (ed): Clinical dermatology, RV, 20, Vol 2 Philadelphia, JB Lippincott Co, 1993; pp2-10.
5. Lapidoth M, David M, *et al*: The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: Preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 752-757.
6. Lever WF, Lever GS: Histopathology of the skin 2th ed. Chapter 7 Philadelphia, JB lippincott Co, 1990; pp116-121.
7. Matsukawa Y, Sawada S, *et al*: Suicide in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3 (1) pp31-35.
8. Patercon AL, Lamey P J, *et al*: Pemphigus vulgaris precipitated by Glibenclamide therapy. *Journal Pathology Medicine* 1993; 22 (2): 92-95.
9. Perez - Bernal AM, Moreno Jc, *et al*: Ten years experience of the treatment of 34 cases of pemphigus. *J Dermatol Treat* 1992; 2 (2): 73-75.
10. Pye RJ: Bullous eruptions. In Champion RH, Burton JL, *et al* (eds): Textbook of dermatology. 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992; pp1638-1640.
11. Pye RJ: Bulous eruptions. In Champion RH, Burton FJ, *et al* (eds): Textbook of dermatology. 5th ed. Oxford, Blackwell scientific Publications, 1992; pp2419-2420.