

## میزان پاسخ به درمان با دوز پایین کورتیکواستروئید

### سیستمیک در بیماران ویتیلیگو

بیمارستان رازی، ۸۰-۱۳۷۹

دکتر مصطفی میرشمس شهشهانی (استادیار)، دکتر زهرا حلاجی (استادیار)، دکتر امیر هوشنگ احسانی (متخصص)، دکتر سیاوش

طوسی (دستیار)

گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

#### چکیده

**مقدمه:** بیماری ویتیلیگو یک اختلال پیگمانتاسیون اکتسابی بوده که در حدود یک درصد جمعیت را درگیر می‌نماید و خود را بصورت مناطق دیپگمانته نشان می‌دهد. از آن جایی که یکی از علل احتمالی ایجاد ویتیلیگو اتوایمیونیتی می‌باشد، کورتیکواستروئید سیستمیک با تضعیف سیستم ایمنی می‌تواند موجب توقف پیشرفت ضایعات ویتیلیگو و حتی ریپگمانتاسیون شود. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی دوز پایین کورتیکواستروئید سیستمیک در بیماران مبتلا به ویتیلیگو در حال پیشرفت است.

**مواد و روشها:** هفتاد و چهار بیمار با ویتیلیگو در حال گسترش مورد بررسی قرار گرفتند. به بیماران روزانه  $0.3\text{mg/kg}$  از قرص پردنیزولون برای دو ماه اول داده شد. برای ماه سوم دوز دارو به نصف مقدار اولیه رسید و همچنین در ماه چهارم و پنجم نیز دوز دارو نصف مقدار ماه قبل بود. اثرات درمانی با استفاده از گرافی قبل و بعد از مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. عوارض جانبی درمان نیز در هر ماه مورد توجه قرار گرفت.

**یافته ها:** توقف در پیشرفت ضایعات و ریپگمانتاسیون بترتیب در  $74/3\%$  و  $64/1\%$  مشاهده گردید که میانگین ریپگمانتاسیون  $26/8\%$  بود. فرم لوکالیزه بیماری، سن پایین تر شروع بیماری، سفید نشدن موهای ناحیه ضایعه و درصد گرفتاری کمتر با پاسخ درمانی بهتری همراه بود. این در حالی بود که هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه جنسی و داشتن سابقه خانوادگی ویتیلیگو در پاسخ به درمان بیماران مشاهده نگردید. بهترین پاسخ درمانی مربوط به ضایعات سر و صورت بود و بدترین پاسخ درمانی مربوط به مخاط بود. عوارض جانبی درمان حداقل بوده و دوره درمانی را تحت تأثیر قرار نداد.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** دوز پایین کورتیکواستروئید بدون داشتن عوارض جدی در جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر می‌باشد ولیکن میزان پاسخ به درمان به صورت ریپگمانتاسیون قابل توجه نمی‌باشد و این روش درمانی برای افرادی که ضایعات در حال گسترش دارند و قادر به استفاده از استروئید موضعی و فتوتراپی نمی‌باشند قابل انجام است.



## مقدمه

کاهش تیتراآنتی‌بادی بر علیه ملانوسیت در بیمارانی که تحت درمان با استروئید خوراکی بوده‌اند دیده شده است (۷، ۸). در این مطالعه میزان اثربخشی دوز پایین کورتیکواستروئید خوراکی در بیماران ویتیلیگو و اثرات درمانی آن مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یکسویه انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه از بین بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۷۹ و ۸۰ که ویتیلیگوی در حال گسترش داشتند انتخاب شده است. تمام افرادی که بیماری آنها در حال گسترش بوده، سن بالای ده سال داشته و درصد ابتلاء به بیماری بالای ۱۵٪ داشته‌اند وارد مطالعه شده‌اند.

بیماران مورد مطالعه در عرض سه ماه گذشته هیچ دارویی استفاده نکرده بودند. تشخیص بیماری توسط مطالعه‌گر (درماتولوژیست) براساس علائم بالینی و تاریخچه صورت گرفته است. درصد گرفتاری بیماران برحسب قانون ۹٪ سوختگی اعمال شده و در نهایت جمع‌گردیده و عدد کل به عنوان درصد گرفتاری مشخص شده است. برای هر بیمار پرسشنامه مخصوص و رضایت‌نامه توسط مطالعه‌گر تکمیل شده و نحوه انجام درمان برای بیمار توضیح داده شده است. برای بیماران روزانه  $0.3 \text{ mg/kg}$  از پردنیزولون خوراکی برای دو ماه شروع شد. دارو بصورت یکجا بعد از صبحانه به بیماران داده شد. قبل از شروع درمان از تمامی بیماران گرافی به عمل آمد. بعد از دو ماه دوز دارو به نصف دور فوق تقلیل داده شده است. در ماه چهارم دوز دارو نصف دوز ماه سوم بوده و در ماه پنجم نیز به نصف دوز ماه چهارم تقلیل یافته است. در هر ماه بیماران ویزیت شده از ضایعات آنها گرافی بعمل آمده و با گرافی‌های قبل مقایسه گردیده است. همچنین عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو به صورت ماهیانه مورد ارزیابی قرار گرفته است. در انتهای ماه پنجم پاسخ به درمان با

ویتیلیگو یک اختلال دیپگمانتاسیون اکتسابی است که در نتیجه تخریب ملانوسیت‌ها روی می‌دهد (۱). این بیماری در حدود ۱٪ جمعیت را درگیر می‌کند (۲). شیوع آن در هر دو جنس برابر است و پیک سنی آن بین ده تا سی سالگی می‌باشد (۳). در ۵۰ درصد موارد بیماری قبل از بیست سالگی شروع می‌شود (۴). اتیلوژی ویتیلیگو پیچیده است و به نظر می‌رسد مولتی‌فاکتوریال باشد. چندین فاکتور محیطی شامل استرس، تروماهای فیزیکی و روانی و تماس شدید با اشعه UV در اتیلوژی ویتیلیگو ذکر شده‌اند (۳، ۹) ویتیلیگو به سه فرم لوکالیزه ژنرالیزه و یونیورسالیس تقسیم بندی می‌شود که شایعترین فرم بالینی بیماری فرم ژنرالیزه می‌باشد (۳، ۶). در پاتولوژی بیماری فقدان ملانوسیتها در حفاصل درم و اپی‌درم و در میکروسکوپ الکترونی افزایش تعداد سلولهای لانگرهانس در لایه بازال مشاهده می‌گردد (۳). سه نظریه عمده در پاتوژنز بیماری دخیل می‌باشند:

### ۱- Neural hypothesis

### ۲- Self-Destruction hypothesis

### ۳- Immune hypothesis

روشهای درمانی مختلفی برای ویتیلیگو استفاده می‌گردد که شامل استروئید موضعی، کلسی‌پوتریول موضعی، مولتی‌ویتامین، جراحی، total PUA، systemic PUA، و... می‌باشند (۱).

هیچکدام از درمانهای فوق بعنوان روش انتخابی یا خط اول درمان نبوده و انتخاب روش درمانی به امکانات موجود و نظر درمانگر وابسته است (۶). در مجموع با توجه به گرانی، وقت‌گیر بودن و بعضاً انجام‌پذیر نبودن بعضی از روشهای درمانی فوق و با توجه به اینکه یکی از مکانیسم‌های پاتوژن بیماری اتوایمیونیتی می‌باشد، ممکن است استروئیدهای سیستمیک در توقف گسترش ضایعات و حتی پیگمانتاسیون مجدد آنها مؤثر واقع شوند. کاهش در تخریب سلولی که توسط آنتی‌بادیهای ضدملانوسیت ایجاد می‌شود و همچنین

درصد ریگماتاسیون ایجاد شده محاسبه گردیده و با میزان اولیه دیگماتاسیون مقایسه شده است.

## یافته‌ها

بیماران شامل ۸۰ نفر بودند. ۶ بیمار بعلت عوارض جانبی دارو را قطع نمودند و مطالعه روی ۷۴ بیمار انجام گردید که شامل ۳۸ مرد (۵۱/۴٪) و ۳۶ (۴۸/۶٪) بودند. توزیع پراکندگی سنی بیماران در محدوده ۱۵ تا ۵۹ سال با میانگین ۲۶/۸ سال و انحراف معیار ۱۱/۱۳ بود. مدت زمان ابتلاء به بیماری در محدوده ۰/۱۳ تا ۲۰ سال، با میانگین ۶/۵۱ سال و انحراف معیار ۴/۸۱ بود. درصد گرفتاری بیماری در محدوده ۱۰٪ تا ۸۴٪ با میانگین ۲۷/۶٪ و انحراف معیار ۱۰ متغیر بود. ۵۴ بیمار (۷۳٪) سابقه خانوادگی از بیماری ویتیلیگو نداشتند. این در حالی است که ۲۰ بیمار (۲۷٪) در بستگان درجه اول و دوم سابقه مثبت از بیماری ویتیلیگو داشتند. ۵۰ بیمار (۶۷/۶٪) فرم ژنرالیزه بیماری و ۲۴ بیمار (۳۲/۴٪) بیمار فرم لوکالیزه بیماری را داشتند. در ۲۳ بیمار (۳۱/۱٪) سفیدی موها در روی ضایعات وجود داشت و در ۲۶ بیمار (۳۵/۱٪) سفیدی موها در روی ضایعات وجود نداشت. در ۲۵ بیمار (۳۳/۸٪) در بعضی از ضایعات سفیدی موها وجود داشت. میانگین دوز آغازین پردنیزولون ۱۹/۰۴mg در روز با انحراف معیار ۴/۱۵، حداقل ۸/۴mg و حداکثر ۳۲/۵mg بود. در ۱۹ بیمار (۲۵/۷٪) عوارض ناشی از درمان مشاهده گردید ولی در ۵۵ بیمار (۷۴/۳٪) هیچ عارضه جانبی مشاهده نشد. شایعترین عوارض جانبی شامل موارد زیر بود: تورم صورت در ۴ بیمار (۲۱/۰۵٪)، افزایش وزن در ۳ بیمار (۱۵/۷٪)، ضایعات اکنه‌ای فرم، افزایش اشتها، درد شکم، استریا، هایپرتیکوز هر کدام در ۲ بیمار (۱۰/۵٪) و اختلال قاعدگی و تکرار ادرار هر کدام در بیمار (۵/۲٪). در ۱۹ بیمار (۲۵/۷٪) ضایعه جدید در طی درمان مشاهده شد و این در حالی است که در ۵۵ بیمار (۷۴/۳٪) بیماری در طی درمان متوقف گشت. در میان ۷۴ بیمار در ۲۸ بیمار (۳۷/۹٪) هیچ پاسخ درمانی بصورت ریگماتاسیون روی داد که بین حداقل ۱۳/۶٪ تا حداکثر ۶۸/۱٪ متغیر بود و با

احتساب این که ۲۸ بیمار هیچ پاسخی نشان نداده بودند میانگین پاسخ به درمان ۲۶/۸٪ با انحراف معیار ۲۴/۱۶ محاسبه گردید. در مقایسه دو گروه جنسی و نیز مقایسه دو گروه با سابقه خانوادگی مثبت و منفی برای ویتیلیگو از نظر پاسخ به درمان با آزمون آماری Mann-Whitney test، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها در پاسخ به درمان مشاهده نگردیده است. در مورد فرم درگیری شامل ژنرالیزه و لوکالیزه و با توجه به آزمون آماری فوق، اختلاف آماری معنی‌داری بین این دو گروه در پاسخ به درمان مشاهده گردید. بدین صورت که پاسخ برای گروه لوکالیزه بهتر بود. ( $P < 0/001$ ) ضمناً اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مطالعه که سفیدی موها داشته و نداشته در پاسخ به درمان مشاهده نشد. ( $P < 0/05$ )

بهترین پاسخ برای درگیری سر و صورت با میانگین پاسخ به درمان ۶۳/۹٪ (حداقل ۳۳/۳٪ و حداکثر ۱۰۰٪، انحراف معیار ۱۷/۲) بود و بدترین پاسخ به درمان برای مخاط با میانگین پاسخ به درمان ۱۸/۷٪ (حداقل صفر و حداکثر ۵۰٪، انحراف معیار ۲۵/۸) بود. با آزمون آماری Mann-Whitney test اختلاف معنی‌داری بین سن و شروع بیماری و نیز درصد گرفتاری بدن با نتیجه درمان مشاهده شد. بدین صورت که هر چه سن ابتلا و یا درصد گرفتاری کمتر بودند پاسخ درمانی بهتری مشاهده گردید. ( $P < 0/05$ ) ۳۴ بیمار (۴۶٪) پاسخ درمانی ۲۵-۱۰۰٪ بصورت ریگماتاسیون داشتند در حالیکه ۲۳ بیمار (۳۱٪) پاسخ درمانی ۵۰-۲۵٪ و ۱۷ بیمار (۲۳٪) پاسخ درمانی ۶۸-۵۱٪ داشتند.

## بحث

ویتیلیگو سبب مشکلات روحی و اجتماعی خصوصاً در بیماران با پوست رنگی می‌شود. نتیجه درمانی ویتیلیگو هنوز برای تعداد زیادی از بیماران رضایت‌بخش نمی‌باشد. دو روش درمانی عمده که جهت بیماران بکار می‌رود PUVA و استروئید موضعی می‌باشند (۹). PUVA درمان مناسبی برای بیمارانی که ویتیلیگو در حال پیشرفت دارند نمی‌باشد. استروئیدهای موضعی بصورت گسترده‌ای برای درمان ویتیلیگو

Pasricha و Khaitan ۸۰٪ و در مطالعه Kim و همکارانش ۷۰/۴٪ بوده است. در مطالعه ما میانگین پاسخ به درمان ۲۶/۸٪ بود که از مطالعات قبلی کمتر بود.

در این مطالعه ما نتیجه گرفتیم که برای جلوگیری از گسترش ضایعات ویتیلیگو، درمان با دوز پایین کورتیمواستروئید خوراکی در کسانی که بیماریشان در حال پیشرفت می‌باشد، یک روش درمانی خوب و بدون عوارض جانبی مهم می‌باشد، ولیکن این روش بعنوان یک درمان برای ریگمانتاسیون و بهبودی ضایعات ایده‌آل بنظر نمی‌رسد.

بکار می‌روند اما استفاده از آنها در فرم ژنرالیزه بیمار غیر عملی است و همچنین در این وسعت گسترده سبب عوارض جانبی ناخواسته نظیر آتروفی پوست، تانژکتازی و استریا می‌شوند (۱۰،۱۱)

در مطالعه ما در ۵۵ بیمار (۷۴/۳٪) توقف در پیشرفت ضایعات وجود داشت که این رقم در مطالعات مشابه توسط Pasricha و Khaitan در سال ۱۹۹۳، ۸۹٪ و توسط Kim و همکاران ۸۷/۷٪ گزارش گردیده است. (۱۲ و ۱۳) پاسخ به درمان در ۴۶ بیمار (۶۲/۱٪) روی داد که این رقم در مطالعه

## منابع

1. Leboit PE. Disorders of skin color. In: Arndt KA, Robinson JK, Leboit PE. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1996; p. 1210-1216.
2. Bleehen SS. Disorders of skin color. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of dermatology, 6<sup>th</sup> ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications 1998; p. 1802-1805.
3. Ortome JP, Yashiaki H. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: David B, Mosher B, Fitzpatrick JO. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 5<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press 1999; p. 949-962.
4. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's diseases of the skin, 9<sup>th</sup> ed. New York: WB Saunders Company 2000; p. 1065-1068.
5. Grimes PE. Vitiligo: an overview of therapeutic approaches. Dermatol Clinical 1993; 2: 325-338.
6. Seung-Kyung H, James J. Nordlund Vitiligo 2000, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; p. 638.
7. Hannskchen D, Bystrn JC. Systemic steroids suppresses anti melanocyte antibodies in vitiligo. J of Cutaneous Med Surgery 1997; p. 193-195.
8. Hanns K, Kim HI, et al. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. J of Dermatol Science 1993; 6: 201-205.
9. Frenk E. Treatment of vitiligo. Hautarzt 1986; 37: 1-5.
10. Bleehens SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroid, light and electron microscopic studies. Br J Dermatol 1976; 94(suppl 2): 43-50.
11. Clayton RS. A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate as the treatment of vitiligo. Br J Dermatol 1977; 96: 71-73.
12. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. Inter J Dermatol 1993; 31: 753-757.
13. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. Inter J Dermatol 1999; 38: 546-550.