

تأثیر فتوتراپی در درمان درماتیت آتوپیک مقاوم به درمان

دکتر حسن صیرفی^۱، دکتر فرشاد فرنقی^۱، دکتر سعید فتح آبادی^۲

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

مقدمه: به دلیل سیر مزمن درماتیت آتوپیک و وابستگی اکثر بیماران به استروئید، یافتن درمان جایگزین مناسب، از ارزش بالایی برخوردار است.

هدف: تعیین میزان اثربخشی فتوتراپی در درمان درماتیت آتوپیک و همچنین بررسی عوامل احتمالی مؤثر در میزان پاسخ‌دهی بیماران به درمان (PUVA) Psoralen+UVA.

روش اجرا: ۱۳ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک مقاوم به درمان با سن بالای ۱۰ سال، تحت درمان با PUVA ۲ یا ۳ جلسه در هفته تا بهبودی کامل و یا حداکثر ۳۰ جلسه قرار گرفتند. میزان بهبودی بر اساس کاهش شدت ۶ علامت خارش، قرمزی، لیکنیفیکاسیون، خشکی، پوسته‌ریزی و excoriation در انتهای دوره

درمان و ۲ ماه پس از آن مورد بررسی قرار گرفت.
یافته‌ها: ۱۰ بیمار (۷۷٪) در انتهای درمان و ۹ بیمار (۶۹/۲٪) ۲ ماه پس از خاتمه درمان بیش از ۵۰٪ بهبودی نشان دادند. هیچ ارتباطی معنی‌داری بین سطح پادتن IgE سرم قبل از درمان، محل ضایعات، سن و جنس بیمار با میزان پاسخ‌دهی به فتوتراپی بدست نیامد. اما بیمارانی که سابقه خانوادگی آتوپیی داشتند، به طور معنی‌داری پاسخ بهتری به درمان نشان دادند.

نتیجه‌گیری: PUVA روش درمانی مناسبی در درمان موارد مقاوم درماتیت آتوپیک می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: درماتیت آتوپیک، فتوتراپی، PUVA

مقدمه

ویروسی و قارچی می‌باشد (۵-۱). توزیع ضایعات پوستی و شکل آن در گروه‌های مختلف سنی متفاوت است (۱).

روش‌های درمانی مختلفی برای درمان درماتیت آتوپیک وجود دارد. نوع درمان به کاررفته برحسب شکل بیماری، سن، جنس و وضعیت اجتماعی در بیماران مختلف متفاوت است (۱).

اساس درمان درماتیت آتوپیک مبتنی بر کاهش خشکی پوست با استفاده از نرم‌کننده‌ها، مرطوب‌کننده‌ها (جهت آبرسانی به پوست)، کاهش و حذف عوامل محرک، استفاده از ضدالتهاب‌های استروئیدی موضعی و کاهش خارش پوست با استفاده از داروهای موضعی و سیستمیک

درماتیت آتوپیک یک درماتوز اگزمایی مزمن و راجعه شایع است که با ضایعات پوستی خارش‌دار شدید همراه با یکسری تغییرات پوستی ویژه مشخص می‌شود (۲، ۱).

این بیماری به صورت ضایعات اگزمایی حاد، تحت حاد و مزمن تظاهر می‌کند (۱). به غیر از خارش که علامت اصلی درماتیت آتوپیک است سایر یافته‌ها شامل خشکی پوست، تغییرات رنگدانه‌ای، مشکلات چشمی و افزایش استعداد ابتلا به بعضی عفونت‌های پوستی باکتریایی،

مؤلف مسئول: دکتر سعید فتح آبادی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، بخش پوست

می باشد (۶، ۲-۱).

موارد مقاوم بیماری را می توان با استفاده از استروئیدهای سیستمیک و داروهای تغییردهنده ایمنی (Immunomodulators) نظیر آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و اینترفرون گاما درمان کرد (۷).

فتوتراپی با اشعه ماوراء بنفش (Ultraviolet =UV) جهت درمان ضایعات، در چند دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است. این واقعیت که درمانیت آتوپیک در فصول آفتابی نظیر تابستان بهبود می یابد، پایه استفاده از این روش در درمان بیماران بوده است.

روش های مختلف فتوتراپی که تاکنون مورد استفاده قرار گرفته عبارتند از: UVA₁ با دوز بالا، (ECP)، extracorporeal photochemo-therapy، UVB، UVA + UVB (PUVA) psoralen + UVA و narrow band UVB (۱۲-۸).

در این مطالعه اثرات درمانی فتوتراپی با PUVA در بیماران مبتلا به درمانیت آتوپیک مقاوم به درمان و عوامل مؤثر بر پاسخ به درمان با این روش، مورد بررسی قرار گرفت.

روش اجرا

این مطالعه، یک پژوهش مداخله ای از نوع before-after study است که بر روی بیماران مبتلا به درمانیت آتوپیک مقاوم به درمانهای رایج مراجعه کننده به بیمارستان رازی تهران در یک فاصله زمانی ۱۸ ماهه از ابتدای فروردین ۷۹ لغایت پایان شهریور ۸۰، انجام گرفت. تشخیص درمانیت آتوپیک بر اساس معیارهای Rajka-Hanifin گذاشته شد.

شرط ورود به مطالعه سن بالای ۱۰ سال و ابتلا به درمانیت آتوپیک مقاوم بود که بصورت عدم برطرف شدن شکایات و علائم بیماری با وجود درمانهای رایج (استروئید

موضعی، نرم کننده ها، مرطوب کننده های موضعی و آنتی هیستامین ها) در طول یکسال گذشته مشخص می گردید. در صورت عدم امکان مراجعه برای پیگیری، وجود ممنوعیت کاربرد فتوتراپی به هر دلیل و یا مصرف همزمان داروهای سیستمیک تضعیف گر ایمنی (سیکلوسپورین، استروئید با دوز بالا، ایموران و ...)، بیماران وارد مطالعه نشدند. پس از اخذ کتبی رضایت از بیماران همراه با توضیح کافی در مورد روش درمان به کاررفته و مشکلات و محدودیت های مربوط به آن، ۱۳ بیمار بصورت نمونه گیری از نوع آسان (convenient) وارد مطالعه شدند. برای کلیه بیماران، قبل از هر نوع مداخله، مشاوره چشم پزشکی و اندازه گیری سطح سرمی پادتن IgE انجام گرفت.

شش علامت اصلی بیماری شامل خارش، قرمزی، لیکنیفیکاسیون، خشکی، پوسته ریزی و excoriation قبل از شروع درمان و به طور هفتگی در طی درمان و هر دو هفته بعد از اتمام دوره درمان تا ۲ ماه در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت و به آنها بر اساس نظر متخصص پوست، از ۰ تا ۳، شماره داده شد: فقدان عارضه = ۰، عارضه مختصر = ۱، عارضه متوسط = ۲، عارضه شدید = ۳، و مجموع این شماره ها به عنوان شماره کلی (total score) در نظر گرفته شد.

مواردی که score شدت بیماری آنها پس از اتمام درمان به میزان بیش از ۹۰٪ کاهش یافته بود، به عنوان "بهبودی خوب"، آنهایی که بین ۵۰ تا ۹۰٪ کاهش یافته بود به عنوان "بهبودی متوسط"، آنهایی که بین ۱۰ تا ۵۰٪ کاهش یافته بود به عنوان "بهبودی ضعیف"، آنهایی که بین ۱۰٪-۰ تغییر یافته بود به عنوان "بدون تغییر" و در نهایت آنهایی که score آنها با درمان بیشتر شده بود به عنوان "بدتر شدن" در نظر گرفته شدند.

بیماران ۰/۶ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

معیار ۵۰۳/۳۴۱۱ واحد بود. ۱۰ بیمار (۷۶/۹٪) سابقه مثبت خانوادگی آتوپی و ۳ مورد (۲۳/۱٪) سابقه منفی خانوادگی داشتند.

متوسط تعداد جلسات اشعه درمانی ۲۳/۳ جلسه (حداقل ۱۰ و حداکثر ۳۰ جلسه و با انحراف معیار ۷/۲۵ جلسه) بود. میزان بهبودی بیماران در انتهای درمان و ۲ ماه پس از خاتمه درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میزان بهبودی بیشتر از ۵۰٪ در انتهای دوره و ۲ ماه پس از خاتمه درمان در بیمارانی که سابقه خانوادگی آتوپی داشتند، به صورت معنی داری بیشتر از سایرین بود بدین ترتیب که در انتهای درمان ۹ نفر از ۱۰ بیمار (۹۰٪) دارای سابقه خانوادگی مثبت در مقابل ۱ نفر از ۳ بیمار (۳۳/۳٪) بدون سابقه خانوادگی آتوپی، بهبودی بیشتر از ۵۰٪ داشتند ($P=0/01$). این اختلاف ۲ ماه پس از خاتمه درمان نیز کماکان معنی دار بود ($P=0/04$). اما بین محل گرفتاری و میزان پاسخ به درمان، بلافاصله پس از قطع درمان و یا دو ماه پس از آن ارتباطی وجود نداشت (به ترتیب $P=0/41$ و $P=0/22$). همچنین بین جنس بیمار و پاسخ به درمان بلافاصله بعد از اتمام و بعد از ۲ ماه پیگیری ارتباط معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $P=0/41$ و $P=0/12$). بین سن بیمار و سطح پادتن IgE سرم قبل از درمان، بلافاصله پس از قطع درمان و یا دو ماه پس از آن نیز ارتباطی مشاهده نگردید.

متوکسالن خوراکی مصرف نموده و ۲-۰/۵ ساعت بعد تحت تابش اشعه UVA قرار گرفتند. دوز اولیه اشعه ۲ تا ۱۵ ژول بر سانتیمتر مربع بر اساس نوع پوست بیمار بوده و در هر جلسه درمان ۰/۵ ژول بر سانتیمتر مربع افزایش داده می شد، تا به حداکثر ۱۲ ژول بر سانتیمتر مربع برسد. درمان تا زمان بهبودی کامل (حداکثر ۳۰ جلسه) ادامه داشت. تعداد جلسات درمان بر اساس تحمل بیمار ۲ یا ۳ بار در هفته بود.

داده های جمع آوری شده از طریق نرم افزار آمار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی نقش متغیرهای زمینه ای در میزان بهبودی، از روش های آنالیز واریانس (برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی نظیر سن و سطح پادتن با پاسخ درمانی) و آنالیز Chi square (برای تعیین ارتباط متغیرهای کیفی نظیر سابقه خانوادگی آتوپی، جنس و ... با پاسخ درمانی) استفاده شد. نتایج آزمون ها در سطح $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن ۱۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۳/۱ سال (با توزیع سنی ۴-۱۷ سال و انحراف معیار ۷/۶۹ سال) بود. ۸ بیمار (۶۱/۵٪) مرد و ۵ بیمار (۳۸/۵٪) زن بودند. متوسط سطح پادتن IgE سرم قبل از درمان ۴۶۰ واحد در دسی لیتر بود که حداقل آن ۶۳ واحد و حداکثر ۱۷۷۱ واحد با انحراف

جدول شماره ۱- میزان بهبودی ۱۳ بیمار مبتلا به درماتیت آتوئیک مقاوم به درمان در انتها و ۲ ماه پس از خاتمه

درمان با PUVA

میزان بهبودی	تعداد افراد بهبود یافته در انتهای درمان (%)	تعداد افراد بهبود یافته در ۲ ماه پس از خاتمه درمان (%)
بهبودی خوب	۴ (۳۰/۸)	۲ (۱۵/۴)
بهبودی متوسط	۶ (۴۶/۲)	۷ (۵۳/۸)
بهبودی ضعیف	۱ (۷/۷)	۱ (۷/۷)
بدون تغییر	۱ (۷/۷)	۲ (۱۵/۴)
بدتر شدن	۱ (۷/۷)	۱ (۷/۷)

میزان تأثیر PUVA در درمان درماتیت آتوپیک به ترتیب ۷۴٪ و ۸۲٪ نشان داده شده است (۱۱، ۱۲).

نتایج مطالعه حاضر تقریباً به نتایج مطالعات فوق نزدیک بوده و اختلاف مشاهده شده احتمالاً به علت مشکلات روش انجام کار می‌باشد.

حال سؤال اینجاست که آیا زیرگروه خاصی از بیماران درماتیت اتوپیک به PUVA پاسخ بهتری می‌دهند؟ آیا می‌توان بر مبنای یکسری عوامل مثل سابقه خانوادگی درماتیت، سطح پادتن IgE سرم، محل گرفتاری و یا سن بیمار پاسخ به PUVA را پیشگویی کرد؟ و بطور کلی آیا ارتباطی بین این عوامل و پاسخ درمانی وجود دارد؟ این مطالعه از این نظر که عوامل فوق را مورد ارزیابی قرار داده است، در نوع خود منحصر به فرد می‌باشد.

در این مطالعه بین محل گرفتاری پوستی، سن، جنس و IgE سرم بیماران قبل از درمان، با میزان پاسخ به درمان هیچ ارتباطی مشاهده نشد. اما نشان داده شد که بین سابقه خانوادگی آتوپسی با میزان پاسخ درمانی بیماران ارتباط وجود دارد.

در هر حال، به علت محدود بودن تعداد بیماران مورد مطالعه، نیاز به مطالعات بیشتر به منظور نتیجه‌گیری قاطعانه‌تر احساس می‌شود. لذا پیشنهاد می‌گردد با توجه به شرایط خاص کشور ما، محدودیت امکانات، عدم دسترسی به narrow band UVB، ECP، و نیز محدود بودن دسترسی به narrow band UVB، مطالعات بیشتری در مورد عوامل مؤثر در پاسخ به درمان PUVA جهت بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک به عمل آید، تا بهره‌وری و کارایی این روش، که تنها روش فتوتراپی در دسترس است، بیش از پیش افزایش یابد.

بیماری درماتیت آتوپیک در موارد مزمن و مقاوم، بسیار آزاردهنده است و خارش شدید و ضایعات گسترده التهابی پوست، زندگی فرد را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد. از آنجائیکه این بیماری اغلب در سنین کودکی و جوانی ایجاد می‌شود، برخی از بیماران در وضعیت کاتابولیک قرار گرفته، دچار تأخیر رشد می‌شوند.

در مطالعه حاضر، میزان بهبودی بر اساس کاهش score شدت بیماری، پس از خاتمه درمان و ۲ ماه بعد از آن به ترتیب در ۱۰ بیمار (۷۷٪) و ۹ بیمار (۶۹/۲٪)، خوب یا متوسط بود.

مشاهدات اولیه حاکی از بهبودی درماتیت آتوپیک در فصول آفتابی سال بوده است. بعدها با انجام تحقیقات ایمنی‌شناسی، مکانیسم اثر فتوتراپی در درمان این بیماری تا حدودی شناخته شد. فتوتراپی با کاهش تولید اینترفرون گاما در ضایعات پوستی منجر به مهار ضایعات اکرمایی می‌شود (۱۳). مکانیسم‌های دیگری هم در این مورد دخیل هستند، مثلاً ICAM-1 که توسط کراتینوسیت‌های اپیدرم عرضه می‌شود نقش عمده‌ای در جذب سلول‌های التهابی به اپیدرم دارد. عرضه این مولکول بدنبال فتوتراپی کاهش می‌یابد. از سوی دیگر UV با القاء عرضه گیرنده اینترلوکین ۲، باعث کاهش تولید آن در اپیدرم می‌شود. لنفوسیتها در مقایسه با منوسیتها و ماکروفاژها، حساسیت بیشتری به این مرگ برنامه‌ریزی شده که توسط UV القاء می‌شود، دارند (۱۴). بر این مبنای، محققین تصور می‌کنند که شاید نور و فتوتراپی با اشعه UV در درمان درماتیت آتوپیک مؤثر واقع شود.

در مطالعات قبلی توسط W.J. De Kort و B. Prinz،

- 1-Kristal L, Klark RAF. Atopic dermatitis. In: Arndt KA, Robinson JK, LeBoit PE, et al. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 195-204.
- 2-Leung DYM, Tharp M, Bogvniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al(eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 1464-79.
- 3-Vickers FH. The natural history of atopic eczema. Acta Derm Venereol 1980; 92: 113-15.
- 4-Williams HC. The natural history of childhood eczema. Br J Dermatol 1998; 139: 834-39.
- 5-Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 763-68.
- 6-Loden M. Effect of topically applied lipids in surfactant irritated skin. Br J Dermatol 1996; 134: 215-20.
- 7-Van Joost T. Efficacy of low dose cyclosporine in severe atopic disease. Arch Dermatol 1987; 12: 166-67.
- 8-Krutmann J (ed). Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Berlin: Springer; 2001.
- 9-Krutmann J. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 589-93.
- 10-Sheegon MP. Oral psoralene photochemotherapy in severe childhood atopic eczema in update. Br J Dermatol 1993; 4: 431-36.
- 11-De Kort WJ. Bath psoralene-UVA therapy in atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venerol 2000; 14(3): 172-74.
- 12-Prinz B. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. Arch Dermatol Res 1994; 287: 48-52.
- 13-Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. Dermatol Therapy 1996; 1: 24-31.
- 14-Hudson. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 1996; 135: 332-37.