

کرایوتراپی در درمان گرانولوم پیوژنیک

دکتر مصطفی میرشمس شهشهانی^۱، دکتر مریم دانش پژوه^۱، دکتر علی میرشکاری^۲

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

مقدمه: گرانولوم پیوژنیک یک پرولیفراسیون خوش خیم عروقی است که در اغلب موارد بیمار آن را در ارتباط با یک ضربه خفیف می داند.

هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی پاسخ درمانی این تومور به درمان به روش کرایوتراپی بود. **بیماران و روش‌ها:** این مطالعه بالینی باز بر روی ۱۴۶ بیمار مبتلا به گرانولوم پیوژنیک در بیمارستان رازی تهران از فروردین ماه سال ۱۳۷۷ به مدت ۱ سال انجام شد. درمان به روش کرایوتراپی با نیتروژن مایع و با استفاده از اپلیکاتور پنبه‌ای انجام می‌گرفت. بیماران حداقل به مدت ۳ ماه پس از بهبودی کامل ضایعه، پیگیری شدند. **یافته‌ها:** ۱۳۵ بیمار مطالعه را به پایان رساندند.

بهبودی کامل در کلیه بیماران اتفاق افتاد. تعداد جلسات درمانی از یک جلسه تا حداکثر ۴ جلسه (میانگین $0/8 \pm 1/6$ جلسه) متغیر بود. $2/88\%$ بیماران تنها با یک یا دو جلسه درمانی بهبودی کامل پیدا کردند. عود ضایعه در سه بیمار اتفاق افتاد که در هر سه مورد درمان مجدد به روش کرایوتراپی در یک نوبت باعث بهبودی کامل ضایعه شد. **نتیجه‌گیری:** کرایوتراپی را می‌توان به عنوان روش کاملاً مؤثر در درمان گرانولوم پیوژنیک به کار برد.

واژه‌های کلیدی: کرایوتراپی، گرانولوم پیوژنیک، ازت مایع

مقدمه

گرانولوم پیوژنیک بیماری نسبتاً شایعی است که در هر دو جنس و در هر سنی دیده می‌شود. روش‌های مختلفی در درمان این بیماری بکار برده می‌شود. این روش‌ها شامل جراحی، لیزر، کورتاژ و کورتیزاسیون و کرایوتراپی می‌باشد. (۳ - ۱) هیچیک از روش‌های مذکور به عنوان روش انتخابی یا خط اول درمان نبوده و انتخاب روش درمانی بستگی به امکانات موجود و نظر درمانگر دارد. استفاده از هر یک از این شیوه‌های درمانی با مشکلاتی همراه است. برای مثال علی‌رغم نتایج بسیار مطلوب درمانی بوسیله لیزر (۵ و ۴)، هزینه بالای آن از اشکالات عمده این روش درمانی می‌باشد. همچنین در روش استفاده از کورتاژ و کورتیزاسیون، خونریزی در حین انجام کار در بعضی موارد بسیار مشکل‌ساز است. همچنین

میزان عود ضایعه به دنبال درمان با این روش، قابل توجه می‌باشد (۶). از طرف دیگر استفاده از بیحسی موضعی، در درمان به روش کورتاژ و کورتیزاسیون و یا در درمان به شیوه جراحی، اجتناب‌ناپذیر می‌باشد. این مسئله با توجه به شیوع گرانولوم پیوژنیک در کودکان، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در کنار روش‌های درمانی فوق، کرایوتراپی نیز به عنوان یکی از راه‌های قابل استفاده در درمان گرانولوم پیوژنیک مطرح می‌باشد. مزایای بالقوه این روش درمانی عبارتند از هزینه پایین، سهولت انجام کار، عدم نیاز به بیحسی موضعی و قابلیت استفاده در بیمارانی که کاندیدای خوبی برای عمل جراحی نیستند. (۳) در منابع مختلف کرایوتراپی را به عنوان یکی از روش‌های درمانی گرانولوم پیوژنیک ذکر کرده‌اند. ولی تاکنون هیچ آماری در زمینه میزان اثربخشی این روش درمانی در درمان گرانولوم پیوژنیک و نیز میزان عود ضایعه به دنبال این روش درمانی گزارش نشده است.

مؤلف مسئول: دکتر علی میرشکاری - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، کدپستی ۱۱۹۹۶

این مطالعه به منظور ارزیابی میزان بهبودی و عود گرانولوم پیوژنیک به دنبال کرایوتراپی انجام شده است.

بیماران و روش‌ها

این مطالعه بالینی باز (open clinical trial) از فروردین ماه سال ۱۳۷۷ به مدت یکسال در بیمارستان رازی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. این پژوهش بر روی کلیه بیمارانی که از نظر بالینی تشخیص گرانولوم پیوژنیک برای آنها گذاشته می‌شد و کتراندیکاسیونی برای درمان به روش کرایوتراپی نداشتند، صورت گرفت. به منظور افزایش دقت مطالعه، بیماران توسط حداقل سه پزشک مورد معاینه قرار می‌گرفتند و در صورتی که ظن تشخیصی توسط هر یک از آنها مطرح می‌شد، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید. همچنین بیماران با تاریخچه مثبت واکنش‌های سرمایی از مطالعه حذف شدند.

مشخصات بیماران شامل سن، جنس، اندازه و محل ضایعه در پرونده بیمار ثبت می‌شد. درمان با استفاده از نیتروژن مایع و به روش dipstick با استفاده از اپلیکاتور پنبه‌ای متناسب با اندازه ضایعه انجام می‌شد. عمل انجماد تا ایجاد یک حاشیه ۱ تا ۲ میلی‌متری اطراف ضایعه ادامه می‌یافت. سپس مرحله آب شدن (thawing) با سپری شدن زمانی حدود ۲ تا ۳ برابر زمان انجماد طی می‌شد و مجدداً عمل انجماد برای بار دوم تکرار می‌گشت. به عبارت دیگر هر جلسه درمانی شامل ۲ سیکل انجماد - آب شدن (freeze - thaw) بود. با توجه به زمان لازم جهت ترمیم زخم ایجاد شده به دنبال کرایوتراپی در ضایعات خوش خیم (۲ تا ۴ هفته)، معاینه مجدد بیماران ۳ هفته بعد انجام می‌شد. در موارد عدم بهبودی کامل، درمان مجدد انجام می‌شد. بیماران به مدت حداقل ۳ ماه پس از بهبودی کامل پیگیری شدند.

یافته‌ها

از ۱۴۶ بیماری که وارد این مطالعه گردیدند، ۱۱ مورد به علت عدم پیگیری از مطالعه حذف شدند. از ۱۳۵ بیمار مورد مطالعه، ۷۴ نفر (۵۴/۸٪) مرد و ۶۱ نفر (۴۵/۲٪) زن بودند. سن بیماران از حداقل ۳/۵ ماه تا حداکثر ۷۰ سال با میانگین $17/3 \pm 25/7$ سال بود. اندازه ضایعات

حداقل ۲ میلی‌متر و حداکثر ۱۴ میلی‌متر با میانگین $2/3 \pm 5/7$ میلی‌متر بود. محل ضایعات در ۷۰ بیمار (۵۱/۸٪) در سروگردن، (۶۳ مورد در صورت، ۵ مورد در سر و ۲ مورد در گردن)، در ۵۳ بیمار (۳۹/۳۶٪) در اندام‌ها (۵۰ مورد در اندام فوقانی و ۳ مورد در اندام تحتانی) و در ۱۲ بیمار (۸/۹٪) در ناحیه تنه بود. ۳ بیمار باردار بودند که به ترتیب در ماه‌های چهارم، هفتم و هشتم حاملگی مراجعه کرده بودند. در یک مورد نیز ضایعه در زمینه یک portwine stain ایجاد شده بود. مدت زمان پی‌گیری بیماران از حداقل ۳ ماه تا حداکثر ۱ سال با میانگین ۶/۵ ماه بود.

بهبودی کامل در تمامی ۱۳۵ بیمار مورد مطالعه مشاهده شد. تعداد جلسات درمانی از ۱ تا ۴ جلسه با میانگین $0/8 \pm 1/6$ جلسه بود. (جدول ۱) عود ضایعه در ۳ بیمار (۲/۲٪) اتفاق افتاد که در هر ۳ مورد نیز بهبودی کامل پس از یک جلسه درمان مجدد مشاهده شد. عود ضایعه در یک مورد پس از ۲ هفته و در ۲ مورد دیگر پس از ۲ ماه اتفاق افتاد. محل ضایعه در مورد اول در ناحیه پشت تنه (کمر) و در دو مورد دیگر در ناحیه پیشانی و لب فوقانی بود.

بهبود ضایعه در ۱۶ بیمار (۱۱/۸٪) با ایجاد اسکار و در ۷ بیمار (۵/۱٪) با ایجاد هیپوپیگمانتاسیون همراه بود. اسکار ایجاد شده در تمام بیماران (به جز یک مورد) همسطح و همرنگ پوست اطراف و اندازه آن نیز کوچکتر از اندازه ضایعه اولیه بود. فقط در یک مورد اسکار هیپرتروفیک به قطر ۳ میلی‌متر در ناحیه آرنج در بیماری که مبتلا به یک گرانولوم پیوژنیک به قطر ۷ میلی‌متر بود، ایجاد شد.

بحث

استفاده از کرایوتراپی در درمان گرانولوم پیوژنیک در منابع مختلفی ذکر شده (۳ - ۱) ولی تا قبل از مطالعه حاضر، هیچگونه مطالعه اختصاصی در ارتباط با بکارگیری این روش در درمان گرانولوم پیوژنیک انجام نشده است. مقالات متعددی در ارتباط با بکارگیری این روش درمانی به چاپ رسیده است. Zoubulis کرایوتراپی را به عنوان درمان انتخابی در اسکارهای هیپرتروفیک،

کلوئید، گرانولوم آنولر و همانژیوم کاپیلر نوزادی پیشنهاد کرده است. (۷) Michel و همکاران کرایوتراپی و لیزر flashlamp-pumped pulsed dye laser (FPDL) را در درمان همانژیوم نوزادی با یکدیگر مقایسه کرده‌اند. (۸) در این مطالعه، نتایج درمانی لیزر FPDL در همانژیوم‌های مسطح و ماکولر بهتر از کرایوتراپی بوده ولی در درمان همانژیوم‌های برجسته و زیر جلدی کرایوتراپی نتایج بهتری نسبت به لیزر داشته است. گرانولوم پیوژنیک یا lobular capillary hemangioma در حقیقت نوعی همانژیوم است که به صورت یک ضایعه برجسته و در بسیاری موارد پایه‌دار ظاهر می‌شود. لذا به نظر می‌رسد نتایج حاصل از پژوهش Michel و همکاران و پژوهش حاضر در مورد کرایوتراپی، تاییدکننده یکدیگر باشند.

شایان ذکر است که تعداد جلسات درمانی در استفاده از لیزر در درمان همانژیوم‌ها محدود به یک جلسه نبوده و گاهی تا چندین جلسه به طول می‌انجامد. (۵) جدول ۱ نشان می‌دهد که از مجموع ۱۳۵ بیمار، ۱۱۹ بیمار یعنی ۸۸/۲٪ با یک یا ۲ جلسه درمانی بهبود یافته‌اند.

زمان عود ضایعه چند هفته پس از درمان ذکر شده

است. (۹) در پژوهش حاضر یک مورد عود پس از ۲ هفته و ۲ مورد دیگر پس از ۸ هفته بوده است.

در نهایت، نکته‌ای که همواره از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، نتیجه درمانی از نظر زیبایی است. در این مطالعه در ۸۳٪ موارد نتایج عالی از نظر زیبایی مشاهده شد. در حدود ۱۲٪ بیماران بهبود ضایعه با ایجاد اسکار کوچکی همراه بود و فقط در ۵٪ بیماران بهبودی همراه با هیپوپیگمانتاسیون بود. این مطالعه نشان داد که بهبودی کامل گرانولوم پیوژنیک با کرایوتراپی در کلیه ۱۳۵ بیماری که تحت درمان و پی‌گیری قرار گرفتند، اتفاق افتاد. حتی اگر ۱۱ بیماری را که به علت عدم پیگیری از مطالعه حذف شده‌اند به عنوان عدم بهبودی تلقی کنیم، بیش از ۹۰٪ بیماران با این روش درمانی بهبود یافته‌اند.

به نظر می‌رسد نتایج حاصل از این پژوهش، می‌تواند کرایوتراپی را به عنوان خط اول درمانی در بیماران مبتلا به گرانولوم پیوژنیک مطرح کند. اگر چه رسیدن به چنین نتیجه‌گیری قاطعی نیازمند انجام مطالعاتی از نوع کارآزمایی بالینی کنترل شده می‌باشد.

جدول شماره ۱ - تعداد جلسات کرایوتراپی در ۱۳۵ بیمار مبتلا به گرانولوم پیوژنیک

تعداد جلسات کرایوتراپی	۱	۲	۳	۴
تعداد بیماران (درصد)	۷۸ (۵۷/۸)	۴۱ (۳۰/۴)	۱۱ (۸/۱)	۵ (۳/۷)

- 1 - Nigro J, Swerlick R A, Sepp N T, et al. Angiogenesis, vascular malformations and proliferations. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BV (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1996: 1509-10.
- 2 - Padilla RS. Pyogenic granuloma. In: Demis DJ (ed). Clinical dermatology. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996: 7.67.
- 3 - Kuflik EG. Cryosurgery updated. J Am Acad Dermatol 1994; 31:925-44.
- 4 - Goldberg DJ, Sciales CW. Pyogenic granuloma in children: Treatment with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 960-62.
- 5 - Glass AT, Milgram S. Flashlamp - pumped pulsed dye laser treatment for pyogenic granuloma. Cutis 1992; 49:351-53.
- 6 - Mackie RM. Soft tissue tumors. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Rook / Wilkinson / Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell, 1998: 2354-55.
- 7 - Zouboulis CH. Cryosurgery in dermatology. Eur J Dermatol 1998; 8:466-74.
- 8 - Michel S, Woltzke U, Hohenleutner U, Landthaler M. Laser and cryotherapy of hemangiomas in infancy: A direct comparison. Hautartz 1998; 49: 192-6. (abstract)
- 9 - Evans CD, Warin RP. Pyogenic granuloma with local recurrences (2 cases). Br J Dermatol 1957; 69:106.