

مقایسه اثر درمانی متوکسالن خوراکی به علاوه اشعه فرا بنفش A به تنهایی و همراه با کلسی پوتریول موضعی در درمان ویتیلیگو

دکتر مریم اخیانی^۱، دکتر زهرا حلاجی^۱، دکتر امیر هوشنگ احسانی^۲، دکتر تورج مکرمی^۳، دکتر فرزام گروهی^۴

۱- استادیار، ۲- متخصص پوست، ۳- دستیار، ۴- پزشک عمومی؛ گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه: ویتیلیگو اختلال پیگمانتاسیون اکتسابی نسبتاً شایع است که حدود ۱٪ جمعیت جهان گرفتار آن هستند. از میان درمان‌های مختلف، مؤثرترین رایج‌ترین شیوه درمان ویتیلیگوی ژنرالیزه، اشعه درمانی سیستمیک است.

هدف: تعیین اثر سینرژیستیک کلسی پوتریول موضعی و متوکسالن خوراکی به علاوه اشعه ماوراء بنفش A (PUVA) در درمان ویتیلیگوی ژنرالیزه

روش اجرا: در این کار آزمایی بالینی تصادفی، ۴۷ بیمار مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه (که سطح درگیری بیماری آن‌ها کمتر از ۴۰٪ سطح بدن بود) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. هر دو گروه تحت درمان با PUVA سیستمیک به صورت سه جلسه در هفته قرار گرفتند. از یک گروه از بیماران خواسته شد که از کرم کلسی پوتریول موضعی (۰/۰۰۵٪) یک ساعت بعد از اشعه درمانی (هفته‌ای سه بار) روزانه یک بار بر روی ضایعات استفاده کنند. بیماران در فواصل هفتگی از لحاظ میزان پاسخ به درمان و عوارض احتمالی بررسی شدند.

یافته‌ها: متوسط پاسخ به درمان به صورت ریگمانتاسیون در گروه کلسی پوتریول و PUVA، $24/1 \pm 63/86\%$ و در گروه PUVA، $23/29 \pm 60/63\%$ بود ($P > 0/05$). تعداد جلسات اشعه درمانی و متوسط دوز تجمعی UVA در گروه کلسی پوتریول + PUVA، به ترتیب $96/33 \pm 22/66$ جلسه و $584/07 \pm 118/05$ ژول بر سانتی متر مربع و در گروه PUVA به تنهایی به ترتیب $116/27 \pm 26/1$ جلسه و $167/97 \pm 685/14$ ژول بر سانتی متر مربع بود ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: در بیماران مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه، درمان با ترکیب کلسی پوتریول و PUVA خوراکی یک درمان مؤثر و کم عارضه است و با مصرف داروی فوق تعداد جلسات اشعه درمانی و دوز تجمعی اشعه UVA برای رسیدن به حداکثر پاسخ درمانی کاهش می‌یابد و باعث تسریع ریگمانتاسیون می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ویتیلیگو، اشعه درمانی، کلسی پوتریول، متوکسالن

فصلنامه بیماری‌های پوست، بهار ۱۳۸۴؛ ۳۱: ۱۷۶-۱۷۱

مقدمه

ویتیلیگو یک اختلال دیگمانتاسیون اکتسابی پیشرونده

است که در نتیجه تخریب ملانوسیت‌ها رخ می‌دهد. این بیماری حدود ۱٪ از جمعیت دنیا را مبتلا می‌کند و غالباً در سنین ۳۰-۱۰ سالگی شروع می‌شود. حدود ۲۰٪ بیماران

مؤلف مسؤل: دکتر مریم اخیانی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، پست الکترونیک: makhyani@sina.tums.ac.ir

تاریخچه مثبت بیماری را در خانواده دارند (۴-۱). اتیولوژی بیماری پیچیده است، به طوری که بیماری مولتی فاکتوریال بوده و ۳ فرضیه عمده در ایجاد بیماری شامل self destruct hypothesis، immune hypothesis مطرح است (۱).

هنوز درمان مؤثر و رضایت‌بخش برای بیماری ویتیلیگو در دسترس نیست. اشعه درمانی با اشعه فرابنفش A همراه با متوکسالن (PUVA) یک درمان رایج و متداول است. لیکن دوره درمانی طولانی مدت می‌طلبد و همچنین خطر بروز سرطان‌های پوست نظیر squamous cell carcinoma و ملانوما را افزایش می‌دهد (۷-۵).

مطالعات اخیر اهمیت یون کلسیم را در ایجاد بیماری مطرح کرده‌اند. نقص در انتقال یون کلسیم در کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌هایی که از نمونه پوست بیماران ویتیلیگو گرفته شده است مشاهده شد (۸). کلسیم فعالیت تیوردوکسین ردوکتاز سیتوپلاسمی و غشایی را کنترل می‌کند. کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم منجر به کاهش تیوردوکسین می‌شود و این کاهش فعالیت تیروزیناز را مهار می‌کند که در نتیجه منجر به مهار سنتز ملانین می‌شود. مشخص شده است که ملانوسیت‌های گیرنده برای ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D را در سطح خود دارند (۱۰، ۹).

کلسی پوتریول، فعال‌ترین فرم ویتامین D موضعی است که روی سیستم ایمنی، مدیاتورهای التهابی و ملانوسیت‌ها مؤثر است. در مطالعاتی که روی ترکیب کلسی پوتریول و PUVA در درمان پسوریازیس صورت گرفت، هاپیریگماتاسیون به عنوان یک عارضه جانبی مشاهده شد. این امر نشان می‌دهد که ترکیب PUVA و کلسی پوتریول می‌تواند در درمان ویتیلیگو به کار رود (۷-۵).

در این مطالعه ما اثربخشی درمان هم‌زمان با PUVA و

کلسی پوتریول موضعی در مقابل PUVA به تنهایی را در درمان ویتیلیگو مورد مقایسه قرار دادیم.

روش اجرا

بیماران با سن بالای ۱۵ سال مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه که وسعت درگیری پوستی بیش از ۵٪ و کمتر از ۴۰٪ داشتند و در سال ۸۲ به درمانگاه پوست بیمارستان رازی مراجعه کردند، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی مورد مطالعه قرار گرفتند.

حجم نمونه با در نظر گرفتن $P_1=0/30$ ، $P_2=0/50$ و $\alpha=0/05$ و $\beta=0/20$ ۲۷ بیمار تعیین شد:

$$N = \frac{Z_{(1-\alpha/2)} Z_{(1-\beta/2)} [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{(P_1 - P_2)^2} = 27$$

در تمام بیماران، معاینه چشم، آزمایشات عملکرد کبدی و ANA بعمل آمد و در صورت طبیعی بودن، وارد مطالعه شدند. بیماران حامله، شیرده، سن کمتر از ۱۵ سال، ویتیلیگوی سگمنتال، سابقه درمان در ۳ ماه اخیر، سابقه واکنش غیرعادی به UVA و استفاده هم‌زمان از قرص کلسیم یا ویتامین D یا سابقه حساسیت شدید پوستی به کلسی پوتریول از مطالعه حذف شدند.

از بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه داشتند پس از اخذ رضایت آگاهانه کتبی و معاینه کامل، فتوگرافی اولیه به عمل آمد و اطلاعات مربوط در پرسشنامه درج و ثبت شد.

وسعت درگیری پوست توسط قانون ۹ و به صورت درصد، مشخص می‌شد. بیماران به طور تصادفی (بر اساس فهرست جدول اعداد تصادفی) به دو گروه درمانی تقسیم شدند. هر دو گروه تحت درمان با PUVA سیستمیک به صورت سه جلسه در هفته قرار گرفتند. دوز متوکسالن ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود و حدود ۲

ساعت قبل از اشعه درمانی تجویز می‌شد. دوز اولیه اشعه ۲ ژول بر سانتی متر مربع بوده و هر سه جلسه یک بار ۰/۵ ژول افزایش می‌یافت. در یک گروه، از بیماران خواسته شد که از کرم کلسی پوتریول ۰/۰۵٪ موضعی یک ساعت بعد از اشعه درمانی سیستمیک بر روی ضایعات ویتیلیگو استفاده کنند (فقط در روزهایی که اشعه درمانی می‌شدند). میزان بهبودی ضایعات در فواصل هفتگی ارزیابی و ثبت می‌شد.

حداکثر جلسات اشعه درمانی ۲۰۰ جلسه در نظر گرفته شد. درمان در صورتی متوقف می‌شد که ضایعات بیمار به حداکثر ریپگمانتاسیون رسیده باشد و به رغم ادامه درمان به مدت ۴ هفته به مقدار ریپگمانتاسیون افزوده نشود و یا این که هیچ ریپگمانتاسیونی پس از ۳۰ جلسه درمان مشاهده نشود.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و توصیف متغیرهای کمی و کیفی از نرم افزار آماری SPSS 11.5 و از آزمون‌های ANOVA، chi-square و independent t-test و حسب مورد، استفاده و $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۵۵ بیمار وارد مطالعه شدند که ۴۷ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. از این تعداد، ۲۶ بیمار با PUVA به تنهایی و ۲۱ بیمار با PUVA همراه کلسی پوتریول درمان شدند.

میانگین سنی بیماران در گروه PUVA، $28/9 \pm 3/9$ سال و در گروه کلسی پوتریول و PUVA، $31/2 \pm 3/1$ سال بود که از این نظر اختلاف معنی‌داری نداشتند. در گروه PUVA، ۱۲ بیمار مرد و ۱۴ بیمار زن بودند و در گروه PUVA و کلسی پوتریول، ۸ بیمار مرد و ۱۳ بیمار زن بودند و بیماران از نظر جنسیت در دو گروه، اختلاف

معنی‌داری نداشتند. از ۲۶ بیمار گروه PUVA تنها ۱ بیمار skin type II و ۲۵ بیمار skin type III داشتند ولی این اعداد برای گروه دیگر به ترتیب ۲ و ۱۹ بود که از این نظر هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. میانگین طول مدت بیماری در گروه PUVA $5/72 \pm 8/5$ سال و در گروه دوم $6/62 \pm 10/24$ سال بود که این اختلاف معنی‌دار نبود.

میزان ریپگمانتاسیون در گروه PUVA به تنهایی $23/29 \pm 63/60$ درصد و این رقم برای گروه PUVA و کلسی پوتریول $24/1 \pm 63/86$ درصد بود که اختلاف معنی‌داری نداشت.

متوسط تعداد جلسات درمانی برای ریپگمانتاسیون نهایی در گروه PUVA به تنهایی $26/10 \pm 116/27$ جلسه و در گروه PUVA و کلسی پوتریول $22/66 \pm 96/33$ جلسه بود که اختلاف معنی‌دار داشتند.

همچنین متوسط دوز تجمعی UVA برای رسیدن به حداکثر ریپگمانتاسیون در گروه درمان توأم PUVA و کلسی پوتریول $118/05 \pm 584/07$ و در گروه PUVA به تنهایی $167/97 \pm 685/14$ ژول بر سانتی‌متر مربع بود ($P < 0.05$).

پاسخ به درمان در گروه PUVA و کلسی پوتریول با مدت زمان بیماری کمتر از ۱۰ سال، $21/33 \pm 69/06$ درصد و در گروه PUVA به تنهایی $23/83 \pm 62/22$ درصد بود که اختلاف معنی‌داری نداشت. در گروه سنی کمتر از ۳۵ سال در گروه PUVA، $14/3 \pm 46/8$ پاسخ به درمان داشتند و در گروه PUVA و کلسی پوتریول $27/6 \pm 9/4$ پاسخ نشان دادند که این اختلاف معنی‌دار بود.

عوارض درمانی، اغلب خفیف و گذرا بودند. ده نفر از بیماران گروه کلسی پوتریول + PUVA دچار خارش توأم با اریتم شدند. در حالی که هیچ یک از بیماران گروه PUVA از این مشکل، شکایتی نداشتند ($P < 0.0001$). در کل، هیچ یک از بیماران دچار تاول نشدند. سوزش پوست

در بیماران گروه کلسی پوتریول + PUVa و PUVa به ترتیب در ۱۷ و ۱۵ بیمار مشاهده شد که خفیف و گذرا بود و اختلاف معنی داری نداشت. هیچ بیماری به خاطر عوارض دارویی، دوره درمان را قطع نکرد.

بحث

PUVA مؤثرترین درمانی است که برای ویتیلیگو به کار می‌رود و لیکن مدت زمان درمان با PUVa نسبتاً طولانی است (۱۱، ۱۲). از ترکیبات مختلفی مثل Khellin، فنیل آلانین موضعی و سیستمیک، پسودوکاتالاز و کلسیم برای افزایش کارایی PUVa در درمان ویتیلیگو استفاده شده است ولی نتایج حاصل نسبت به PUVa ارجحیت نداشته است (۱۳).

اخیراً در چندین مطالعه، اثرات تقویت کننده کرم کلسی پوتریول موضعی در درمان ویتیلیگو در صورت کاربرد هم زمان آن با PUVa مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴-۱۶).

Parsad و همکاران وی مطالعه مقایسه ای دوسوکور تصادفی با دوره ۱۸ ماه انجام دادند. بیماران، کرم کلسی پوتریول موضعی را روزانه ۲ بار به همراه PUVa سیستمیک انجام می‌دادند. آن‌ها ریگماتاسیون کامل را در ۷۰٪ بیماران روی درمان با کلسی پوتریول گزارش کردند در صورتی که این عدد برای گروه پلاسبو ۳۵٪ بود (۱۴).

همچنین Parsad و همکاران وی مطالعه ای را روی ۱۸ کودک مبتلا به ویتیلیگوی محدود با مصرف موضعی کلسی پوتریول روزانه یک بار و به دنبال آن تماس با نور خورشید انجام دادند که ۷۸٪ پاسخ درمانی مشاهده شد (۱۵). در هر دو مطالعه فوق ریگماتاسیون اولیه در ضایعاتی که در آن‌ها از PUVa به همراه کلسی پوتریول مورد استفاده قرار گرفت، سریع‌تر از ضایعاتی بود که فقط با PUVa تحت درمان قرار گرفته بودند. همچنین دوز

تجمعی UVA در گروه اول کمتر بود.

متوسط پاسخ به درمان (حداکثر ریگماتاسیون) در گروه کلسی پوتریول + PUVa، $24/1 \pm 63/9\%$ و در گروه PUVa، $23 \pm 60/6\%$ بود ($P > 0/05$). در حقیقت در این مطالعه پاسخ به درمان با افزودن کلسی پوتریول، بهبود آماری معنی داری نداشته و در هر دو گروه در حدود ۶۰٪ بود.

نکته قابل توجه آن است که تعداد جلسات اشعه درمانی و دوز تجمعی اشعه UVA برای رسیدن به حداکثر پاسخ درمانی و حداکثر ریگماتاسیون در پایان مطالعه در گروه کلسی پوتریول + PUVa، کمتر از گروه PUVa بود ($P < 0/05$). در حقیقت می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اگر چه استعمال کلسی پوتریول موضعی موجب تسریع در شروع ریگماتاسیون ابتدایی نمی‌شود و نهایتاً میزان پاسخ به درمان را افزایش نمی‌بخشد ولی نتایج درمانی مشابه با تعداد جلسات کمتری از اشعه درمانی و با دریافت کمتر اشعه UVA، نصیب بیمار می‌کند که به این موضوع در مطالعه Baysal و همکاران نیز اشاره شده است (۱۷).

کوتاه شدن کل دوره درمان و دریافت اشعه کمتر مهم‌ترین مزیت این روش درمانی است. کاهش دوز تجمعی اشعه UVA موجب کاهش بروز سرطان‌های پوستی و سایر عوارض مزمن و وابسته به دوز اشعه درمانی می‌شود (۱۸).

بررسی ارتباط ما بین میزان ریگماتاسیون نهایی و وضعیت بیماری (ثابت - پیش‌رونده) عملاً میسر نبود. به این علت که برخی از بیماران در طی درمان دچار پیشرفت ضایعات و برخی از موارد پیش‌رونده در طی درمان دچار توقف پیشرفت ضایعات می‌شدند.

باید ذکر کرد که در مقالات قبلی، گروه تحت درمان و شاهد در حقیقت یک گروه واحد بوده و ضایعات سمت راست بدن با ضایعات فرینه و مشابه در سمت چپ مقایسه

اشعه درمانی بر روی پوست استفاده کرد ولی استفاده از کرم، بلافاصله قبل از اشعه درمانی، موجب کاهش اثر اشعه و نیز تخریب ساختمان کرم کلسی پوتریول می‌شود و با نتایج درمانی ضعیف‌تری همراه خواهد بود (۱۹).

منابع

- 1-Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds). *Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill: New York; 1999: 949-60.
- 2-Giovanni E. Neural pathogenesis. In: Senugky J (ed). *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science; 2000: 942-46.
- 3-Bossy RE, Nordlund JJ. Vitiligo. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia: Saunders; 1996: 961-77.
- 4-Bleehen SS. Disorders of skin pigmentation. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 1998: 1802-07.
- 5-Vaquez-lopez, Perez Olivia N. Transient hyperpigmentation after calcipotriol and PUVA therapy in psoriatic patients. *Acta Derm Venerol* 1996; 76:400.
- 6-Ko Kelj F, Lavaroni G, Perkan V, Plazzer C. Hyperpigmentation due to calcipotriol (MC 903) plus heliotherapy in psoriatic patients. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1995; 75: 307-09.
- 7-Glaser R, Rowert J, Mrowietz U. Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1998; 197: 167-70.
- 8-Schallreuter-wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 11-13.
- 9-Abdel-Malek ZA, Ross R, Trinkle L, et al. Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes. *J Cell Physiol* 1988; 136: 273-80.
- 10-Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Bossy RE, Rheins LA. Pigment cell biology: An historical review. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 605.
- 11-Yalcin B, Sahin S, Bokulmez G, et al. Experience with calcipotriol as adductive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 634-37.
- 12-Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo.

- Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 167-81.
- 13-Jimbrow K. Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatol Clin* 1998; 16: 399-407.
- 14-Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998; 197: 167-70.
- 15-Parsad D, Saini R, Nagapal R. Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 317-20.
- 16-Yalcin B, Sahin S, Karaduman A, et al. Combination of PUVA and topical calcipotriol in refractory vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 5237.
- 17-Baysal V, Yildirim M, Erel A, et al. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 299-302.
- 18-Ermis O, Alposoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of PUVA therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 572-75.
- 19-Koo J. Calcipotriol / Calcipotriene (Devonex/Daivonex) in combination with phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 59-61.