

## بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید، بستری شده در مرکز درمانی الزهرا (س) اصفهان از سال ۹۴-۱۳۸۵

فاطمه مختاری<sup>۱</sup>، فریبا ایرجی<sup>۲</sup>، شیوا رادفر<sup>۳</sup>، علی اصیلان<sup>۴</sup>، گیتا فقیهی<sup>۵</sup>، سید محسن حسینی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** بولوس پمفیگوئید یک بیماری ایمونولوژیک و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمن تاولی پوست می‌باشد. در مطالعات بروز سالانه تا ۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ذکر شده است و مطالعات جدید، بروز رو به افزایش بیماری را نشان می‌دهد. بولوس پمفیگوئید، به طور معمول در جمعیت با سن بیشتر از ۷۰ سال اتفاق می‌افتد. میزان مرگ و میر سالانه تا ۴۰ درصد برای این بیماری گزارش شده است. این پژوهش، با هدف بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک جمعیت مورد مطالعه و ارزیابی وضعیت موجود در مرکز ایران انجام شد.

**روش‌ها:** این پژوهش، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام گرفت. در این مطالعه، ۶۹ بیمار مبتلا به بولوس پمفیگوئید که از ابتدای سال ۱۳۸۵ تا پایان سال ۱۳۹۴ بستری بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** ۵۹/۴ درصد از بیماران مورد مطالعه را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین و انحراف معیار سن ابتلا در زنان  $۱۳ \pm ۶۸$  و در مردان  $۱۴ \pm ۷۲$  سال بود ( $P = ۰/۰۱$ ). فراوان‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در میان مبتلایان، پرفشاری خون با فراوانی ۲۳/۶ درصد بود. ۱۵/۴ درصد مردان و ۳/۷ درصد زنان شرح حال مصرف فروزماید دادند. فراوانی درگیری مخاط در میان مبتلایان ۵۵/۴ درصد بود. فراوان‌ترین داروهای تجویز شده در بیماران، آنتی‌هیستامین با فراوانی ۹۸ درصد، آنتی‌بیوتیک با فراوانی ۹۷ درصد، کورتیکواستروئید موضعی با فراوانی ۹۱ درصد و کورتیکواستروئید سیستمیک با فراوانی ۸۸/۴ درصد بود. میانگین و انحراف معیار دز پردنیزولون تجویز شده  $۱۲ \pm ۵۴$  میلی‌گرم در روز می‌باشد. افزایش قند خون در ۳۰ درصد بیماران گزارش شد. ۳/۶ درصد مردان و ۱۵ درصد زنان، به مراقبت‌های ویژه طی بستری نیاز داشتند. ۴۲/۹ درصد مردان و ۴۴/۴ درصد زنان، عود مجدد بیماری پس از ترخیص را تجربه کردند. ۳۸/۶۴ درصد بیماران تا یک سال پس از ترخیص فوت شدند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به مسن بودن بیماران، شیوع بالای بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف کورتیکواستروئید جهت درمان و شانس عود و مرگ و میر بالا در سال اول، مراقبت دقیق و پی‌گیری بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید به خصوص در حین درمان و تا حداقل یک سال پس از آن لازم به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** بولوس پمفیگوئید، اپیدمیولوژی، سن، جنس، درمان، عوارض

**ارجاع:** مختاری فاطمه، ایرجی فریبا، رادفر شیوا، اصیلان علی، فقیهی گیتا، حسینی سید محسن. بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک بیماران مبتلا به بولوس

پمفیگوئید، بستری شده در مرکز درمانی الزهرا (س) اصفهان از سال ۹۴-۱۳۸۵. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۷): ۱۴۹۷-۱۴۹۱

ضایعات پوستی، به طور معمول در قسمت‌های پایینی شکم، سطح داخلی و فلکسور اندام‌ها و به میزان کمتر در سر و گردن بروز می‌کند؛ اگر چه در هر محل دیگری ممکن است بروز نماید (۵-۲). شیوع درگیری مخاط بین ۳۰-۱۰ درصد گزارش شده است (۷-۴). در مطالعات، بروز سالانه تا ۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ذکر شده است. مطالعات

### مقدمه

بولوس پمفیگوئید، یک بیماری ایمونولوژیک تاولی با مرگ و میر بالا می‌باشد (۱-۲). این بیماری، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمن تاولی پوست می‌باشد که لایه‌ی ساب‌اپی‌درمال را درگیر می‌کند (۲). بیماری دو حالت فراگیر (General) یا موضعی (Local) دارد.

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۴- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: shiva\_med88@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: شیوا رادفر

جدید، بروز رو به افزایش بیماری را نشان می‌دهد (۸، ۶، ۳). بولوس پمفیگوئید اغلب در جمعیت با سن بیشتر از ۷۰ سال اتفاق می‌افتد (۹-۲). میانگین سن ابتلا در ایران حدود ۶۵ سال گزارش شده است (۷). هر چند به ندرت، اما این بیماری در کودکان و افراد جوان هم اتفاق می‌افتد (۴). این بیماری، سبب افزایش مرگ و میر و ناتوانی در افراد می‌شود (۹، ۳-۲). میزان مرگ و میر سالانه، تا ۴۰ درصد برای این بیماری گزارش شده است (۱۰، ۳-۲). ابتلا به سایر بیماری‌های زمینه‌ای مانند بدخیمی‌ها، دیابت ملیتوس، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های کلیوی، مشکلات نورولوژیک مانند دمانس، پارکینسون، سکنه مغزی و غیره، اختلالات روان‌شناختی، بیماری‌های خودایمن نظیر آرتریت روماتوئید، کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis)، Psoriasis و لیکن‌پلان (Lichen planus) در بیماران گزارش شده است. این که «آیا بولوس پمفیگوئید با این بیماری‌ها همراهی دارد یا تنها به علت افزایش سن به صورت هم‌زمان اتفاق افتاده‌اند؟» جای بحث دارد (۱۰-۸، ۱).

مطالعات ارتباط بروز این بیماری با مصرف بعضی از داروها نظیر داروهای لوپ‌دیورتیک (Loop diuretic)، داروهای آنتی‌سایکوتیک (Antipsychotic)، داروهای ضدپارکینسون (Antiparkinson)، آلدسترون آنتاگونیست (Aldosterone antagonist)، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) یا NSAIDs، کاپتوپریل (Captopril)، فناستین (Phenastin)، پنی‌سیلامین (Penicillamine)، بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک، ACEI Angiotensin-converting-enzyme inhibitor و بتابلوکرها (Beta blocker) را نشان داده است (۹، ۶، ۴، ۱). هدف از درمان مرحله‌ی حاد، توقف ایجاد ضایعات جدید و بهبود ضایعات ایجاد شده می‌باشد. به علت مزمن بودن بیماری و امکان عود آن، درمان نگه‌دارنده جهت جلوگیری از عود بیماری لازم است. کورتیکوتراپی سیستمیک، به عنوان درمان استاندارد معرفی شده است. اگر چه دز بهینه‌ی آن هنوز نامشخص است، اما با توجه به این که این درمان عوارض جانبی جدی حتی مرگ، به ویژه در افراد با سنین بالا را به دنبال دارد، استفاده از کمترین دز مؤثر، جهت کنترل بیماری و به حداقل رساندن عوارض جانبی، توصیه می‌شود. استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی در کنترل بیماری به ویژه واریانت‌های آن مؤثر بوده است و همچنین، عوارض جانبی کورتیکوتراپی سیستمیک را به همراه نداشته است. استفاده از تتراسیکلین و نیکوتینامید به علت اثرات ضد التهابی آن در درمان بیماری کمک کننده می‌باشد. از سایر درمان‌ها شامل متوتروکسات (Methotrexate)، مایکوفنولات موفتیل (Mycophenolate)، آزاتیوپرین (Azathioprine)، داپسون (Dapsone)، سیکلوفسفاماید

### روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی است که در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام گرفت. معیارهای ورود به این مطالعه شامل تشخیص بولوس پمفیگوئید به صورت بالینی، اثبات آن با استفاده از Direct immunofluorescence (DIF) و بستری در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان از ابتدای سال ۱۳۸۵ تا پایان سال ۱۳۹۴، وجود اطلاعات کافی در پرونده و دسترسی به بیمار یا خانواده‌ی وی جهت تکمیل اطلاعات بود. همچنین، عدم امکان دسترسی به بیمار یا خانواده و یا عدم همکاری آنان جهت تکمیل اطلاعات، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

تعداد ۶۹ پرونده با تشخیص نهایی بولوس پمفیگوئید به ثبت رسیده بود و با معیارهای ورود به مطالعه مطابقت داشت. تمام ۶۹ پرونده به عنوان جامعه‌ی هدف وارد مطالعه شدند. برای به دست آوردن اطلاعات لازم، این پرونده‌ها مورد بازبینی قرار گرفت. اطلاعات مورد نیاز برای مطالعه در زمینه‌ی شرح حال و علایم بالینی بیمار، درمان‌های انجام شده برای وی و همچنین، سیر بیماری، بهبود، آزمایش‌های بیمار، عوارض ایجاد شده و مرگ بیمار مبتلا، از پرونده استخراج شد. معیار بهبودی بیماران، عدم ایجاد تاول جدید و بهبود ضایعات پوستی قبلی و علایم دیگر بیماری نظیر خارش و کھیر بود. جهت پی‌گیری بیماران با هدف اطلاع از مرگ و میر طی سال اول بیماری، با شماره‌ی تلفن موجود در پرونده‌ی وی تماس گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه، شامل مواردی بود که بیمار کمتر از ۲۴ ساعت در بیمارستان بستری بوده باشد. با توجه به این که پرونده‌های مورد مطالعه از لحاظ محتوا به شکلی بودند که امکان به دست آوردن اطلاعات مورد نیاز وجود داشت و دچار نقایص نبود که

سکنه‌ی مغزی، بیماری آلزایمر و پارکینسون، از دسته‌ی بیماری‌های به نسبت شایع در میان مبتلایان بود. فراوانی بدخیمی‌ها در میان مبتلایان ۵/۸ درصد بود. شایع‌ترین بدخیمی همراه، مربوط به کلیه و مجاری ادراری، با ابتلای ۳ نفر از بیماران بود. بدخیمی‌های دیگر شامل مالتیپل میلوما (Multiple myeloma) ۱ مورد، سرطان تخمدان ۱ مورد و Chronic myelogenous leukemia (CML) ۱ مورد بودند. از بیماری‌های خودایمن، ۲ مورد ابتلا به Psoriasis و ۱ مورد ابتلا به واسکولیت (Vasculitis) در بیماران مشاهده شد (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماری‌های همراه در جمعیت مورد مطالعه

نوع بیماری	تعداد (درصد)
فشار خون بالا	۱۶ (۲۳/۲)
دیابت	۱۱ (۱۵/۹)
بیماری‌های ایسکمیک قلبی	۸ (۱۱/۶)
بیماری‌های نورولوژیک	۶ (۸/۷)
بدخیمی	۴ (۵/۸)
بیماری خودایمن	۳ (۴/۳)
بدون بیماری زمینه‌ای	۲۱ (۳۰/۵)

از نظر سابقه‌ی داروهای مصرفی، ۱۵/۴ درصد مردان و ۳/۷ درصد زنان، شرح حال مصرف فروزماید دادند. همچنین، ۷/۴ درصد زنان انالاپریل و ۷/۴ درصد زنان شرح حال مصرف آموکسی سیلین داشتند. مصرف داروهای اسپرینولاکتون، بومتاناید، سیپروفلوکساسین، آلدسترون و پنی سیلامین گزارش نشد.

فراوانی درگیری مخاط در میان مبتلایان ۵۵/۴ درصد شامل مخاط دهان ۴۴/۶ درصد، Genitalia ۶/۸ درصد و مخاط بینی ۴/۱ درصد در میان جمعیت مورد مطالعه، در مجموع معاینه‌ی اولیه و معاینات بعدی در سیر بستری مشاهده شد.

فراوان‌ترین داروهای تجویز شده در بیماران، آنتی‌هیستامین با فراوانی ۹۸ درصد، آنتی‌بیوتیک با فراوانی ۹۷ درصد، کورتیکواستروئید موضعی با فراوانی ۹۱ درصد و کورتیکواستروئید سیستمیک با فراوانی ۸۸/۴ درصد بودند. برای ۱۹ درصد بیماران آزاتیوپرین و برای ۱۶ درصد آن‌ها متوتروکسات تجویز شد. ۲ بیمار ایمونوگلوبولین وریدی، ۲ بیمار سیکلوفسفاماید، ۲ نفر پلاسمافرزیز و ۱ نفر مایکوفنولات موفقیت‌آمیز دریافت کردند. فراوان‌ترین آنتی‌بیوتیک تجویز شده، تراسیکلین با فراوانی ۳۵/۲ درصد بود. گلوکوکورتیکوئید با فراوانی ۸/۸ درصد در جایگاه بعد قرار دارد.

شایع‌ترین کورتیکواستروئید سیستمیک تجویز شده، پردنیزولون با فراوانی ۸۹/۲ درصد بود. هیدروکورتیزون، ۶/۲ درصد فراوانی مصرف داشت.

مانع از تکمیل اطلاعات باشد، هیچ پرونده‌ای از مطالعه خارج نشد. اطلاعات به دست آمده از این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات مربوط به متغیرهای کیفی، بر اساس تعداد و درصد و برای اطلاعات مربوط به متغیرهای کمی، به صورت میانگین، انحراف معیار، کمترین و بیشترین مقدار گزارش شده است. همچنین، ارتباط بین متغیرهای کیفی با آزمون  $\chi^2$  و ارتباط بین متغیرهای کمی با آزمون t تجزیه و تحلیل شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۹ بیمار مبتلا به بولوس پمفیگوئید مورد مطالعه قرار گرفتند. ۴۱ نفر (۵۹/۴ درصد) مبتلایان زن و ۲۸ نفر (۴۰/۶ درصد) آن‌ها مرد بودند. میانگین و انحراف معیار سن ابتلا در زنان  $13 \pm 68$  و در مردان  $14 \pm 72$  سال بود و میانگین سن ابتلا در زنان به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P = 0/010$ ). کمترین سن ابتلا ۳۹ سال و بیشترین سن ۹۱ سال بود. در جدول ۱، توزیع فراوانی گروه سنی بیماران در کل و به تفکیک جنس آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، توزیع فراوانی جنس بر حسب گروه سنی اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ).

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید بر حسب سن و جنس

گروه سنی (سال)	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	جمع
۱۰-۱۹	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
۲۰-۲۹	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
۳۰-۳۹	۰ (۰)	۲ (۴/۹)	۲ (۲/۹)
۴۰-۴۹	۳ (۱۰/۷)	۰ (۰)	۳ (۴/۳)
۵۰-۵۹	۴ (۱۴/۳)	۸ (۱۹/۵)	۱۲ (۱۷/۴)
۶۰-۶۹	۳ (۱۰/۷)	۱۱ (۲۶/۸)	۱۴ (۲۰/۳)
۷۰-۷۹	۳ (۱۰/۷)	۱۲ (۲۹/۳)	۱۵ (۲۱/۷)
۸۰-۸۹	۱۵ (۵۲/۶)	۶ (۱۴/۶)	۲۱ (۳۰/۵)
۹۰-۱۰۰	۰ (۰)	۲ (۴/۹)	۲ (۲/۹)
جمع	۲۸ (۱۰۰)	۴۱ (۱۰۰)	۶۹ (۱۰۰)

از ۶۹ بیمار بررسی شده، ۴۸ نفر (۶۹/۶ درصد) دچار بیماری‌های زمینه‌ای و همراه بودند. فراوان‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در میان مبتلایان، پرفشاری خون با فراوانی ۲۳/۲ درصد، دیابت ملیتوس با فراوانی ۱۵/۹ درصد و بیماری‌های ایسکمیک قلبی با فراوانی ۱۱/۶ درصد بود. بیماری‌های نورولوژیک با فراوانی ۸/۷ درصد شامل

جدول ۳. توزیع فراوانی نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، مرگ و میر و عود بیماری در کل و به تفکیک جنس

متغیر	کل تعداد (درصد)	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	مقدار P
نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه	۷ (۱۰/۱)	۱ (۳/۶)	۶ (۱۴/۶)	۰/۰۰۳
مرگ تا یک سال بعد از ترخیص	۲۷ (۳۹/۱)	۱۱ (۳۹/۳)	۸ (۱۹/۵)	< ۰/۰۰۱
عود بیماری	۳۰ (۴۳/۵)	۱۲ (۴۲/۸)	۱۸ (۴۳/۹)	۰/۳۲۰
جمع	۶۹ (۱۰۰)	۲۸ (۱۰۰)	۴۱ (۱۰۰)	

۶۰ سال رخ می‌دهد (۱۱)، اما میانگین سن ابتلا در منابع مختلف، متفاوت ذکر شده است؛ به گونه‌ای که در محدوده‌ی بالاتر از ۶۰ سال تا بالاتر از ۷۰ سال و برای مثال ۷۷ سال در آلمان و ایالات متحده‌ی امریکا گزارش شده است (۷، ۴، ۲).

در مطالعه‌ای که در سوئد انجام شد، متوسط سن بیماران ۷۸/۹ سال بوده است (۱۲). به نظر می‌رسد سن ابتلا در کشور ما مشابه کشورهای نظیر تونس و کویت و کمتر از کشورهای اروپایی و ایالات متحده‌ی امریکا می‌باشد (۷). در مطالعه‌ی حاضر، حدود ۶۰ درصد بیماران زن بودند. همچنین، در چند مطالعه‌ی دیگر در ایران، درگیری زنان بیش از مردان گزارش شده است (۷، ۱۳)، اما این در حالی است که در مطالعات دیگری گزارش شده است بیماری در سنین بالاتر در مردان بیش از زنان دیده می‌شود (۴). همچنین، بررسی سن ابتلا به تفکیک جنسیت، حاکی از آن بود که موارد ابتلا در مردان در سنین ۸۰-۸۹ سال، ۲/۵ برابر موارد ابتلا در زنان بود.

در مطالعه‌ای که در سوئد انجام شد، نسبت ابتلای زنان به مردان ۱/۲ به ۱ گزارش شده است (۱۲). با در نظر گرفتن مطالعات مختلف به صورت قطعی نمی‌توان گفت که این بیماری با جنس ارتباط دارد. البته، با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات در ایران، به نظر می‌رسد که این ارتباط بیماری با جنس زن که در کشور ما مشاهده می‌شود، به این دلیل است که این بیماری در سن پایین‌تری نسبت به کشورهای اروپایی و امریکایی اتفاق افتاده است. فراوان‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در میان مبتلایان، پرفشاری خون، دیابت ملیتوس و بیماری‌های ایسکمیک قلبی بود.

بیماری‌های نورولوژیک با فراوانی ۹ درصد شامل سکته‌ی مغزی، بیماری آلزایمر و پارکینسون از دسته‌ی بیماری‌های به نسبت شایع در میان مبتلایان بود. در مطالعه‌ای که در فنلاند انجام شد، ۷۰ بیمار با متوسط سن ۷۷ سال بررسی شدند. شایع‌ترین بیماری‌های همراه، پرفشاری خون (۴۴ درصد)، دیابت نوع ۲ (۳۴ درصد) و بیماری ایسکمیک قلبی (۲۶ درصد) بودند. به طور تقریبی، نصف بیماران (۴۶ درصد) یک مشکل نورولوژیک داشتند (۱۴). از نظر شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید، مقایسه‌ی دو مطالعه در بیماری‌های پرفشاری خون، دیابت و بیماری ایسکمیک

میانگین و انحراف معیار دز پردنیزولون تجویز شده،  $12 \pm 54$  میلی‌گرم در روز بود. در زنان  $18 \pm 40$  میلی‌گرم در روز و در مردان  $19 \pm 81$  میلی‌گرم در روز بود. میانگین و انحراف معیار مدت زمان تجویز پردنیزولون  $8 \pm 10$  روز بود. در  $43/2$  درصد بیماران طی بستری عارضه‌ای مشاهده نشد. ۴ درصد بیماران طی بستری دچار عفونت پوستی شدند. افزایش فشار خون در ۵ درصد بیماران گزارش شد. موردی از افزایش فشار خون در زنان گزارش نشد و کلیه‌ی موارد افزایش فشار خون در بیماران مرد بود. افزایش قند خون در ۳۰ درصد بیماران گزارش شد. ۵ درصد افراد دچار افزایش آنزیم‌های کبدی شدند.

۱ نفر (۳/۶ درصد) مردان و ۶ نفر (۱۴/۶ درصد) زنان در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده بودند و تفاوت زن و مرد از این نظر، معنی‌دار بود ( $P = 0/003$ ). شایع‌ترین علت نیاز به مراقبت‌های ویژه، سپسیس، ایسکمیک میوکارد و نیاز به ایزولاسیون بود.

۲۷ بیمار (۳۹/۱ درصد) بیماران در خلال یک سال بعد از ترخیص فوت کردند که شامل ۱۱ مرد (۳۹/۳ درصد) و ۸ زن (۱۹/۵ درصد) بودند و اختلاف دو جنس در این زمینه معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). تا یک سال بعد از درمان، بیماری در ۳۰ بیمار (۴۳/۵ درصد) عود کرد که ۱۲ نفر (۴۲/۸ درصد) آنان مرد و ۱۸ نفر (۴۳/۹ درصد) زن بودند و تفاوت معنی‌داری بین دو جنس دیده نشد ( $P = 0/320$ ). میانگین و انحراف معیار سن افراد هنگام عود بیماری،  $71 \pm 10$  سال بود (جدول ۳).

## بحث

با توجه به این که بولوس پمفیگوئید یک بیماری ایمونولوژیک و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمن تاولی پوست می‌باشد (۲) و از آن جایی که بروز این بیماری رو به افزایش است (۸، ۳)، بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک موجود اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. در مطالعه‌ی حاضر، ۶۹ بیمار بررسی شدند که میانگین و انحراف معیار سن ابتلا در زنان  $13 \pm 68$  سال و در مردان  $14 \pm 72$  سال بود. در منابع دیگر نیز آمده است که این بیماری در افراد مسن با سن بیش از

با توجه به نیاز بالای ۸۰ درصد بیماران به کورتیکواستروئید سیستمیک، می‌توان گفت درصد عمده‌ی بیماران، دچار بیماری با شدت بالا بوده‌اند و با توجه به این که برای حدود ۲۰ درصد از بیماران نیاز به استفاده از داروی سرکوبگر ایمنی جهت کنترل مرحله‌ی حاد بیماری بوده است، می‌توان گفت از هر ۵ بیماری که پردنیزولون دریافت کرده‌اند، یک نفر پاسخ مناسبی به پردنیزولون نداده است. میانگین و انحراف معیار دز پردنیزولون تجویز شده،  $12 \pm 54$  میلی‌گرم در روز (در زنان،  $18 \pm 40$  میلی‌گرم در روز و در مردان  $19 \pm 81$  میلی‌گرم در روز) می‌باشد. متأسفانه، به دلیل عدم تعیین وزن بیماران در پرونده، دز دارو به ازای هر کیلوگرم وزن قابل محاسبه نمی‌باشد، اما به نظر می‌رسد که با در نظر گرفتن دز روزانه، این مقدار از دز معمول و ایمن ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، فراتر نباشد (۱). از آن جایی که به طور معمول وزن زنان کمتر از مردان می‌باشد، این تفاوت میانگین بین زنان و مردان قابل توجهی است. با توجه به این که افزایش قند خون شایع‌ترین عارضه در بیماران و در ارتباط با مصرف پردنیزولون بوده است، به نظر می‌رسد چک قند خون به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت ضروری باشد (۵). همچنین، افزایش فشار خون در مردان بیمار مشاهده شد. از این رو، توجه بیشتر به علائم حیاتی بیماران مفید است.

در مطالعه‌ی حاضر، پی‌گیری بیماران در ۳۱ درصد موارد به علت عدم دسترسی به فرد مطلع از شرایط بیمار امکان‌پذیر نبود. در موارد پی‌گیری شده، در کل ۳۸/۶۴ درصد شامل ۳۵/۳ درصد مردان و ۲۰/۷ درصد زنان، تا یک سال پس از ترخیص فوت کردند. میانگین و انحراف معیار سن افراد هنگام فوت  $6 \pm 76$  سال بود. در مطالعه‌ای که در کره به صورت گذشته‌نگر انجام شد، ۱۰۳ بیمار بررسی شدند که میزان مرگ و میر در سال اول ۱۸/۴۴ درصد و متوسط سن بیماران ۷۶ سال با محدوده‌ی ۹۶-۴۱ سال بود. شیوع دیابت، سکتی مغزی، دمانس و بیماری پارکینسون در این بیماران بالا بود (۱۸).

در سایر مطالعات، مرگ و میر در سال اول بیماری، بین ۱۰ درصد در اروپا تا ۴۴ درصد در ایالات متحده‌ی آمریکا گزارش شده است (۲). مطالعه‌ی حاضر، نشان داده است که از نظر سن فوت با سایر مطالعات همسو بوده است، اما میزان مرگ و میر بیماران در مطالعه‌ی حاضر در سال اول حدود دو برابر بیماران کره‌ای و اروپایی و نزدیک به آمار ایالات متحده‌ی آمریکا بوده است. در رابطه با مشاهده‌ی آمار بالاتر از مرگ و میر، علل احتمالی مختلف مطرح می‌شود که شامل درمان دارویی نامناسب، عدم پی‌گیری جهت درمان مناسب، عدم درمان مناسب بیماری‌های زمینه‌ای که باعث تشدید به خطر افتادن سلامت بیماران می‌شود، یا عدم آموزش‌های لازم به بیماران می‌باشند؛ چرا که این بیماری مزمن نیاز به پی‌گیری و درمان

قلبی نتایج یکسانی داشتند. در مورد مشکلات نورولوژیک، با توجه به این که حدود نیمی از بیماران مورد بررسی در مطالعه‌ی فنلاند و کمتر از ۱۰ درصد بیماران در مطالعه‌ی حاضر مشکلات نورولوژیک زمینه‌ای داشتند، دو مطالعه از نظر این بیماری با یکدیگر متفاوت بودند. علت احتمالی گزارش فراوانی بیشتر بیماری‌های زمینه‌ای همراه در مطالعه‌ی سایر کشورها، می‌تواند سن بالاتر ابتلا به بولوس پمفیگوئید در کشورهای مورد مقایسه نظیر فنلاند یا تشخیص دقیق‌تر بیماری‌های زمینه‌ای در آن کشورها باشد. در سایر مطالعات پیش‌گفته، ارتباط قابل توجهی بین بیماری‌های نورولوژیک و این بیماری وجود دارد، اما از اعداد و ارقام مربوط صحبتی نشده است (۱۵، ۲).

طی مطالعات انجام شده، در بعضی از بیماران مصرف بعضی از داروهای سیستمیک می‌تواند باعث ایجاد بولوس پمفیگوئید شود که مهم‌ترین آن‌ها دیورتیک‌ها نظیر فوروزماید و اسپرونولاکتون، NSAIDs مثل ایبوپروفن، آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر آموکسی‌سیلین و سیپروفلوکساسین و ACEIها می‌باشند (۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر، ایجاد بولوس پمفیگوئید به دنبال فروزماید، انالاپریل و آموکسی‌سیلین گزارش شد. فراوانی درگیری مخاط در میان مبتلایان در مطالعه‌ی حاضر، از نظر مقداری بیشتر و شامل مشاهده‌ی مواردی با شیوع کمتر نظیر درگیری آنونیتال و مخاط بینی بود. طبق بررسی‌های انجام شده، درگیری مخاط دهان در ۳۰-۱۰ درصد بیماران و درگیری مخاط چشم، بینی، فارینکس، ازوفاز و آنونیتال به ندرت گزارش شده است (۴، ۶).

در مطالعه‌ای که در شمال ایران انجام شد، ۱۲۲ بیمار بررسی شدند. ۵۳ درصد آن‌ها زن بودند و سن بیماران بین ۶۰-۷۹ سال بود. درگیری مخاط در ۳۱ درصد بیماران، آن هم فقط در مخاط دهان دیده شد (۳). به نظر می‌رسد بالاتر بودن درصد درگیری مخاط و مشاهده‌ی موارد با شیوع کمتر مثل مخاط بینی و آنونیتال، به این علت بوده باشد که در مطالعه‌ی حاضر، بیماران مورد معاینات مکرر در سیر بستری از نظر بروز تاول جدید قرار گرفتند و این امر، سبب افزایش گزارش‌های درگیری مخاط شد؛ در حالی که در سایر مطالعات پیش‌گفته، ارقام گزارش شده از درگیری مخاط فقط از نتایج معاینه‌ی اولیه به دست آمده یا درگیری مخاط در بیماران در سیر بستری نیز به گزارش‌های آن‌ها افزوده شده است. جهت درمان بولوس پمفیگوئید، درمان انتخابی بر اساس شدت بیماری می‌باشد. در بیماری وسیع، پردنیزولون خوراکی در اغلب موارد پیشنهاد می‌گردد. کورتن موضعی قوی نظیر کلوتازول نیز می‌تواند بیماری کلی را کنترل کند. از داروهای سرکوبگر ایمنی نظیر آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل، متوترکسات و سیکلوفسفامید می‌توان در موارد پاسخ نامناسب به پردنیزولون استفاده کرد (۱۷).

## تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای است که به شماره‌ی ۳۹۴۶۱۲ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان سپاسگزاری می‌نمایند.



مناسب دارد. جهت اطلاع دقیق‌تر از علت بالاتر بودن آمار مرگ و میر، لازم است مطالعات گسترده‌تر و دقیق‌تر صورت بگیرد. نتیجه‌گیری نهایی این که با توجه به مسن بودن بیماران و شیوع بالای بیماری‌های زمینه‌ای در میان آن‌ها و همچنین، مصرف کورتیکواستروئید جهت درمان و شانس مرگ و میر بالا در سال اول، مراقبت دقیق و پی‌گیری آن‌ها به ویژه در حین درمان و تا حداقل یک سال پس از آن لازم است (۱۴).

## References

- Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Nunn AJ, Bratton DJ, Mason J, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0.5 mg kg(-1) daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol* 2015; 173(1): 227-34.
- Cortes B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology* 2012; 225(4): 320-5.
- Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol* 2015; 54(11): 1246-9.
- Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5): 438-45.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172(4): 867-77.
- Lo SA, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31(4): 391-9.
- Esmaili N, Hallaji Z, Soori T, Chams DC. Bullous pemphigoid in Iranian patients: a descriptive study on 122 cases. *Acta Med Iran* 2012; 50(5): 335-8.
- Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(3): 307-11.
- Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10079): 1630-8.
- Cai SC, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MB. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol* 2014; 170(6): 1319-26.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bedane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012; 132(8): 1998-2004.
- Thorslund K, Seifert O, Nilzen K, Gronhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005-2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res* 2017; 309(9): 721-7.
- Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: A 10-year review. *Int J Dermatol* 2012; 51(1): 35-41.
- Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol* 2018; 28(2): 157-61.
- Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Lo SA. RETRACTED: Bullous pemphigoid: associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31(4): 400-12.
- Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(9): 1133-40.
- Bernard P, Borradori L. Pemphigoid group. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 518-9.
- Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, Won YH, Lee JB. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol* 2018; 30(1): 13-9.



## Epidemiological Survey of the Patients with Bullous Pemphigoid Hospitalized in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2006-2015

Fatemeh Mokhtari<sup>1</sup>, Fariba Iraji<sup>2</sup>, Shiva Radfar<sup>3</sup>, Ali Asilian<sup>2</sup>,  
Gita Faghihi<sup>2</sup>, Sayed Mohsen Hosseini<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Bullous pemphigoid is one of the most common autoimmune blistering diseases. Incidence of bullous pemphigoid has been estimated 4 new cases per 100000, but new studies show that the incidence rate is increasing. The disease typically happens in the elderly people usually after 70 years. Annual mortality rate for bullous pemphigoid is reported up to 40%. The aim of this study was to evaluate epidemiological features of bullous pemphigoid in center of Iran.

**Methods:** This was a cross-sectional study conducted in Alzahra hospital in Isfahan City. 69 patients with bullous pemphigoid hospitalized during the years 2008-2016 were studied.

**Findings:** 59.45% of the patients were women. The mean and standard deviation of age was  $68 \pm 13$  and  $72 \pm 14$  years in woman and men, respectively ( $P = 0.01$ ). Mucosal involvement was seen in 55.4%, and the most common underlying disease was hypertension (23.6%). 15.4% of women and 3.7% of men used furosemide, and the most commonly prescribed drugs were antihistamine (98%), antibiotics (97%), and topical (91%) and systemic (88.4%) corticosteroids, respectively. The mean and standard deviation of the dose of prednisolone was  $54 \pm 12$  mg per day. Rise in serum blood sugar was reported in 30% of patients, and 3.6% of men and 15% of women needed intensive care unit (ICU) admission. 42.9% of men and 44.4% of women had relapse after discharge, and 38.64% of patients died during one-year follow-up.

**Conclusion:** It seems that patients with bullous pemphigoid need careful follow up, especially during treatment, and at least for one year, because of their age ( $> 60$ ), underlying diseases, type of treatment (corticosteroid use), and high mortality and relapsing rates in the first year after diagnosis.

**Keywords:** Bullous pemphigoid, Epidemiology, Age, Sex, Treatment, Complication

**Citation:** Mokhtari F, Iraji F, Radfar S, Asilian A, Faghihi G, Hosseini SM. **Epidemiological Survey of the Patients with Bullous Pemphigoid Hospitalized in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2006-2015.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(507): 1491-7.

1- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Shiva Radfar, Email: shiva\_med88@yahoo.com