

## مقایسه‌ی فراوانی آنتی نوکلئار آنتی بادی در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس با گروه شاهد

**زمینه و هدف:** پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمن اختصاصی پوست و غشاهای مخاطی است که در مطالعات پیشین همراهی آن با بیماری‌های بافت همبند مشاهده شده است. با توجه به این مسئله، وجود اتوآنتی‌بادی‌هایی از قبیل Anti Nuclear Antibodies (ANA) در مبتلایان دور از ذهن نمی‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ANA مثبت در بیماران پمفیگوس ولگاریس و مقایسه‌ی آن با گروه کنترل بوده است.

**روش اجرا:** در این مطالعه‌ی مورد - شاهدی گروه بیماران از میان بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس بستری در بیمارستان رازی تهران و گروه شاهد از میان مراجعین غیرمبتلا انتخاب شدند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات فرم ثبت داده‌ها بود که در آن متغیرهایی مانند سن، جنس، فنوتیپ بیماری و نتیجه‌ی آزمایش ANA ثبت می‌شد. در این مطالعه ANA به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (HEP2) اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در ۲۶/۷٪ بیماران (۸ نفر از ۳۰ نفر) مبتلا به پمفیگوس ولگاریس و ۱۰٪ افراد گروه کنترل (۳ نفر از ۳۰ نفر) ANA مثبت گزارش گردید ( $P=0/095$ ). شایع‌ترین الگوی ANA در بیماران الگوی هموژن و در افراد گروه کنترل الگوی نقطه‌ای بود ( $P=0/206$ ).

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، فراوانی موارد مثبت ANA در گروه شاهد مشابه با مطالعات پیشین بود، اما در گروه بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس فراوانی به‌دست‌آمده با آمار موجود در برخی مطالعات قبلی متفاوت بود. تفاوت در میزان حساسیت کیت‌های آزمایشگاهی و آستانه‌ی مثبت در نظر گرفتن ANA و تفاوت در نحوه‌ی گزینش بیماران مورد مطالعه، از جمله عواملی است که می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. پی‌گیری بالینی بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس و درخواست ANA در صورت وجود علائم بیماری‌های بافت همبند توصیه می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** پمفیگوس ولگاریس، آنتی نوکلئار آنتی بادی (ANA)، بیماری‌های خودایمن بافت همبند

دریافت مقاله: ۹۰/۲/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۱

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۲): ۶۹-۷۷

سیده‌نوشین قلندر پور عطار<sup>۱</sup>

دکتر نرگس قندی<sup>۲</sup>

دکتر کامبیز کامیاب‌حصاری<sup>۳</sup>

دکتر مریم غیاثی<sup>۲</sup>

دکتر مریم دانش پژوه<sup>۲</sup>

دکتر مژگان کاربخش<sup>۴</sup>

پروفسور شیدا شمس<sup>۲</sup>

۱. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳. گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر نرگس قندی

تهران، خ حافظ، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، گروه پوست، پست الکترونیک:

nghandi@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

طبق مطالعات صورت‌گرفته شیوع این بیماری در ایران بیشتر از سایر کشورها و سن مبتلایان کمتر می‌باشد، از طرفی در اکثر بیماران ایرانی (۷۰٪) درگیری هم‌زمان پوست و مخاط وجود دارد که مسبب پیش‌آگهی بدتر و مرگ‌ومیر بیشتر است<sup>۱-۴</sup>.

پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمن اختصاصی پوست و غشاهای مخاطی است. پمفیگوس ولگاریس شایع‌ترین نوع این بیماری در ایران و بسیاری از کشورهای آسیایی است<sup>۱-۴</sup>.

بیماران و گروه کنترل نشان دهند ولی در عین حال این نویسندگان، پی‌گیری بالینی و سرولوژیک این افراد را پیشنهاد کردند.<sup>۲۱</sup>

با توجه به این که فراوانی مثبت‌بودن ANA در مبتلایان به پمفیگوس‌ولگاریس در ایران تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته، مطالعه‌ی حاضر طراحی شد تا فراوانی موارد ANA مثبت در بیماران مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس تعیین و با گروه شاهد مقایسه شود.

### روش اجرا

در این مطالعه‌ی مورد - شاهدی گروه بیماران از میان افراد بالای ۱۲ سال مبتلا به پمفیگوس‌ولگاریس و بستری در بیمارستان رازی تهران که تشخیص پمفیگوس‌ولگاریس از نظر کلینیکی، هیستوپاتولوژی و ایمونولوژی برای ایشان قطعی شده و هنوز تحت‌درمان قرار نگرفته بودند انتخاب شدند. نحوه‌ی انتخاب بدین صورت بود که از زمان شروع مطالعه تمامی موارد جدید پمفیگوس‌ولگاریس که در بخش بستری می‌شدند در صورتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند پس از ارائه‌ی اطلاعات ضروری در مورد پژوهش و اهداف آن و در صورت تمایل، وارد مطالعه می‌گردیدند. لازم به ذکر است که این طرح توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفته بود. با توجه به این که ممکن است ANA در سایر بیماری‌های اتوایمیون، بیماری‌های مزمن کبدی و یا کلیوی، سرطان‌ها و مصرف داروهایی از قبیل هیدرالازین، پروکائین آمید و کینیدین مثبت شود و نیز با توجه به اثر داروهای سرکوب‌گر ایمنی، اختلالات نقص ایمنی و هورمون‌ها از جمله استروژن بر روی سیستم ایمنی، تمامی مبتلایان دارای این شرایط از مطالعه خارج شدند. جمعیت گروه کنترل نیز مراجعه‌کنندگان غیر مبتلا به پمفیگوس با سن بیش از ۱۲ سال بودند که هیچ یک از معیارهای خروج را نداشته و در عین حال از نظر سن و جنس با گروه

گروه پمفیگوس به‌عنوان بیماری خودایمن اختصاصی در نظر گرفته می‌شود ولی در مطالعاتی که تاکنون انجام شده همراهی پمفیگوس با بیماری‌های خودایمن از قبیل میاستنی‌گراویس<sup>۵</sup>، بولوس پمفیگوئید<sup>۶</sup>، بیماری‌های خودایمن تیروئید<sup>۷</sup> و بیماری‌های بافت همبند مانند لوپوس<sup>۸-۱۳</sup>، اسکلرودرمی<sup>۱۴،۱۵</sup> و شوگرن<sup>۱۶</sup> مشاهده شده است. به‌عنوان مثال، پمفیگوس اریتماتو یا سندرم Senear-Ushler یک نمونه‌ی شناخته شده از همراهی پمفیگوس فولیاسه با لوپوس اریتماتو می‌باشد.<sup>۱۷</sup>

Anti Nuclear Antibody (ANA) به‌عنوان یک مارکر غربالگری بیمای‌های خودایمن به‌خصوص بیماری‌های بافت همبند از جمله لوپوس و اسکلرودرمی در نظر گرفته می‌شود. این اتوانتی‌بادی می‌تواند حتی سال‌ها قبل از ایجاد علائم بیماری در فرد مثبت شود.<sup>۱۸</sup> البته لازم به ذکر است که این آنتی‌بادی در بسیاری از شرایط دیگر از قبیل بیماری‌های مزمن کبدی و یا کلیوی، سرطان‌ها و هم‌چنین مصرف داروهایی از قبیل هیدرالازین، پروکائین آمید و کینیدین<sup>۱۹</sup> یا حتی در افراد سالم<sup>۲۰</sup> نیز می‌تواند مثبت شود. پس مثبت‌بودن ANA الزاماً به معنی وجود بیماری در فرد نمی‌باشد.

با توجه به ماهیت خودایمنی بیماری پمفیگوس‌ولگاریس، حضور اتوانتی‌بادی‌هایی از قبیل ANA در مبتلایان دور از ذهن نمی‌باشد و حضور این اتوانتی‌بادی از نظر تشخیص، پی‌گیری روند درمان و پیش‌آگهی پمفیگوس می‌تواند حائز اهمیت باشد. هم‌چنین مثبت‌بودن ANA از نظر تشخیص زودهنگام بیماری خودایمن بافت همبند همراه و پایش فعالیت این بیماری‌ها نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد. البته در مطالعه‌ای که در آن دکتر Mejrri و همکاران به بررسی شیوع اتوانتی‌بادی‌های organ-specific و non-organ-specific در مبتلایان به پمفیگوس پرداخته‌اند، نتوانستند تفاوت معناداری را از نظر آماری بین این

است. در مرحله‌ی بعد از DAKO kits که محتوی آنتی‌بادی ضدایمونوگلوبولین انسانی کونژوگه (FITC conjugated rabbit anti-human antibodies) برعلیه IgG، IgM و IgA انسانی هستند استفاده شد و پس از گذشت ۳۰ دقیقه، لام مجدداً با بافر PBS شسته و در پایان لام در زیر میکروسکوپ فلورسانس توسط تکنسین آزمایشگاه رؤیت گردید. در صورت مثبت بودن نتیجه، الگوی مربوطه گزارش و سرم جهت تعیین تیتر ANA تا آخرین تیتري که الگو در آن مشاهده شد رقیق شده و این تیتر به‌عنوان نتیجه‌ی نهایی ثبت می‌شد. لازم به ذکر است که در این مطالعه تیتر  $\frac{1}{4}$  به‌عنوان اولین تیتر مثبت در نظر گرفته شد. در این مطالعه متغیرهای وابسته عبارت بودند از مثبت بودن از نظر ANA و دوز تجمعی کورتیکواستروئید سیستمیکی که بیماران پس از اخذ نمونه‌ی خونشان در طی یک ماه پی‌گیری دریافت کردند. متغیرهای مستقل نیز شامل سن، جنس و فنوتیپ بیماری بود. در نهایت داده‌ها توسط پژوهشگر وارد نسخه‌ی ۱۶ نرم‌افزار آماری (SPSS (SPSS Inc., IL, USA) شده و اطلاعات توصیفی به صورت جداول فراوانی و ارتباط متغیرهای مطالعه با یکدیگر با به‌کارگیری آزمون‌های آماری مناسب (t-test برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی و آزمون مربع کای برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی) مورد تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این پژوهش ۳۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس و ۳۰ فرد به‌عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. خصوصیات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در جدول ۱ ارائه شده است. در این مطالعه از میان ۳۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس در ۸ نفر (۲۶٫۷٪) ANA مثبت گزارش گردید در حالی که در گروه کنترل در ۳ نفر (۱۰٪) ANA مثبت وجود داشت. در حقیقت شیوع

بیماران هم‌خوانی داشتند و به درمانگاه عمومی بیمارستان رازی مراجعه کرده بودند.

در مطالعه‌ی حاضر، حجم نمونه بر اساس فراوانی در گروه بیماران ۳۷٫۳٪ و فراوانی در گروه شاهد برابر ۸٪ حاصله از مطالعه‌ی دکتر Blondin با فرض  $\alpha$  برابر ۰٫۰۵ و  $\beta$  برابر با ۰٫۲ محاسبه گردید که در نهایت ۳۰ بیمار و ۳۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات فرم ثبت داده‌ها بود که شامل کد فرد شرکت‌کننده و سؤالاتی در مورد سن، جنسیت، فنوتیپ پمفیگوس در مبتلایان (پوستی، مخاطی و پوستی - مخاطی) و نتیجه آزمایش ANA (مثبت یا منفی) بود. پس از اخذ رضایت کتبی افراد جهت شرکت در مطالعه، از ایشان نمونه‌ی خون گرفته شده و در لوله آزمایشی که مندرج به کد فرد شرکت‌کننده بود به آزمایشگاه ارسال و در آن‌جا سرم استخراج و در دمای ۷۰- نگهداری می‌گردید. پس از اتمام جمع‌آوری ۳۰ نمونه مربوط به گروه بیماران، پرسش‌نامه‌ی ثبت اطلاعات بیماران توسط پژوهشگر مورد بازبینی قرار گرفت. بازبینی به منظور یکسان‌سازی گروه بیماران و گروه کنترل از نظر سنی و جنسی، (group matching) انجام شد به این صورت که سن در بازه‌های ۱۰ ساله طبقه‌بندی شد، در نهایت با توجه به تعداد و جنس بیماران در هر بازه‌ی سنی گروه کنترل نیز انتخاب و به شیوه‌ی مشابه ارزیابی روی نمونه خونشان صورت گرفت. در نهایت بر روی ۶۰ نمونه ANA به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (با استفاده از کیت‌های حاوی HEP-2) چک و نتیجه گزارش گردید.

نحوه‌ی انجام آزمایش ANA به این صورت بود که ابتدا سرم رقیق‌شده بر روی لام‌هایی که از قبل سلول‌های اپی‌تلیال انسان (HEP2) بر روی آن‌ها فیکس شده، ریخته و بعد از طی ۳۰ دقیقه، لام سه نوبت با بافر PBS شسته می‌شد. لازم به ذکر است که بر روی هر لام کنترل مثبت و منفی نیز فیکس شده

جدول ۲: مقایسه‌ی شیوع ANA مثبت و توزیع جنسی و سنی آن در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس و افراد شاهد

ANNA	ANNA		خصوصیات	جمع
	مثبت	منفی		
مرد	۲ (۲۵٪)	۸ (۳۶٫۴٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	
زن	۶ (۷۵٪)	۱۴ (۶۳٫۶٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	
مرد	۲ (۲۵٪)	۸ (۳۶٫۴٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	
زن	۶ (۷۵٪)	۱۴ (۶۳٫۶٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	
مرد	۰ (۰٪)	۱۰ (۳۷٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	
زن	۳ (۱۰۰٪)	۱۷ (۶۳٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	
مرد	۰ (۰٪)	۱۰ (۳۷٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	
زن	۳ (۱۰۰٪)	۱۷ (۶۳٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	
مرد	۰ (۰٪)	۱۰ (۳۷٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	
زن	۳ (۱۰۰٪)	۱۷ (۶۳٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	

اما رابطه‌ای میان نوع بیماری در گروه مبتلایان و مثبت بودن ANA گزارش نگردید ( $P=0.760$ ). هم‌چنین الگوی ایمونوفلورسانس ANA در ۸۷٫۵٪ بیماران (۷ نفر) هموزن و در سایر موارد سنترومیک بود اما در گروه شاهد شایع‌ترین الگوی مشاهده شده الگوی نقطه‌ای (۶۶٫۷٪) گزارش گردید که البته این اختلاف در نوع شایع‌ترین الگوی ANA در دو گروه از نظر آماری معنادار محسوب نشد ( $P=0.206$ ).

هم‌چنین در این مطالعه به منظور بررسی اثر احتمالی ANA مثبت بر روی شدت بیماری دوز تجمعی کورتیکواستروئید سیستمیکی که بیماران پس از اخذ نمونه‌ی خونشان در طی یک ماه پی‌گیری دریافت کردند، محاسبه گردید و ملاحظه شد که میانگین دوز تجمعی کورتیکواستروئید در طی یک ماه در بیماران ANA مثبت ۲۱۳۰٫۹ میلی‌گرم با انحراف معیار ۹۹۸٫۱ و در سایر بیماران ۱۹۰۵٫۲ میلی‌گرم با انحراف معیار ۸۱۵٫۴ بود که تفاوت آماری معناداری را نشان نمی‌داد ( $P=0.662$ ).

### بحث

هدف اصلی ما از انجام این مطالعه تعیین شیوع مثبت بودن ANA در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس و

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس و افراد شاهد

خصوصیات دموگرافیک	گروه مورد	گروه شاهد
تعداد	۳۰	۳۰
جنسیت		
مرد (درصد)	۱۰ (۳۳٫۳٪)	۱۰ (۳۳٫۳٪)
زن (درصد)	۲۰ (۶۶٫۷٪)	۲۰ (۶۶٫۷٪)
میانگین سنی (انحراف معیار) (سال)	۳۸/۸۳ (۱۴/۸۹)	۳۸/۶۳ (۱۴/۸۸)
گروه سنی (سال)		
۱۲-۱۹	۴ (۱۳٫۳٪)	۴ (۱۳٫۳٪)
۲۰-۲۹	۵ (۱۶٫۷٪)	۵ (۱۶٫۷٪)
۳۰-۳۹	۴ (۱۳٫۳٪)	۴ (۱۳٫۳٪)
۴۰-۴۹	۹ (۳۰٪)	۹ (۳۰٪)
۵۰-۵۹	۶ (۲۰٪)	۶ (۲۰٪)
۶۰-۶۹	۲ (۶٫۷٪)	۲ (۶٫۷٪)
فوتوتیپ بیماری (%)		
پوستی	۴ (۱۳٫۳٪)	
مخاطی	۵ (۱۶٫۷٪)	
پوستی مخاطی	۲۱ (۷۰٪)	

ANA مثبت در گروه مورد ۳ برابر گروه شاهد بود (نسبت شانس ۳٫۲۷۳ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪) ولی تفاوت مشاهده شده از لحاظ آماری معنادار به دست نیامد ( $P=0.095$ ). باید اشاره کرد که در این مطالعه آستانه‌ی مثبت تلقی گردیده و اکثر افراد با نتیجه آزمایش مثبت نیز تیتراژ ۱/۴۰ داشتند. تنها در یک خانم ۵۳ ساله مبتلا به پمفیگوس ولگاریس پوستی - مخاطی تیتراژ ۱/۱۶۰ و در یک خانم ۴۴ ساله مبتلا به نوع مخاطی بیماری تیتراژ ۱/۸۰ گزارش شد. هم‌چنین بین میزان فراوانی ANA در گروه بیمار و کنترل از نظر جنس و یا میانگین سن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P$  به ترتیب ۰٫۳۳۸ و ۰٫۱۷۱) (جدول ۲).

در این مطالعه اکثریت بیماران ANA مثبت به فوتوتیپ جلدی - مخاطی بیماری (۶۲٫۵٪) مبتلا بودند

توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. در مطالعه‌ی ما دو سوم بیماران مبتلا به پمفیگوس (و بالطبع دو سوم گروه کنترل) مؤنث بودند که این یافته منطبق با شیوع بالاتر پمفیگوس در افراد مؤنث در بیماران ایرانی است<sup>۲۴</sup>. هم‌چنین از آن‌جا که شیوع ANA مثبت در افراد سالم در خانم‌های مسن بالاتر است<sup>۲۶</sup>. همین امر می‌تواند منجر به تخمین بالاتر شیوع ANA مثبت در افراد گروه کنترل در مطالعه‌ی ما شده باشد.

در این مطالعه بر اساس توصیه‌ی آزمایشگاه مسئول، آستانه‌ی  $\frac{1}{40}$  مثبت تلقی گردید و اکثر افراد با نتیجه‌ی آزمایش مثبت نیز تیتراژ یک‌چهارم داشتند. گرچه که در مطالعات قبلی و مطالعه‌ی حاضر ANA به روش یکسان چک شده است ولی در مطالعه‌ی دکتر Mejrj تیتراژ  $\frac{1}{100}$  و در مطالعه‌ی دکتر Blondin تیتراژ  $\frac{1}{160}$  مثبت تلقی شده است که در این دو مطالعه نیز اکثر افراد ANA مثبت حداقل تیتراژ مثبت در نظر گرفته شده را داشتند<sup>۲۱،۲۲</sup>. در صورت در نظر گرفتن تیتراژ  $\frac{1}{160}$  به‌عنوان اولین تیتراژ مثبت، شیوع ANA در مطالعه‌ی حاضر در گروه بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس ۳۳٪ خواهد بود در حالی که در گروه کنترل در هیچ‌یک از افراد این تیتراژ مشاهده نشد. با این وجود نیز باز هم تفاوت دیده‌شده از نظر آماری معنادار نیست. لذا چنان‌چه مشاهده می‌شود موارد تیتراژ بالا که اغلب همراه بیماری‌های خودایمن دیده می‌شوند<sup>۲۷</sup>، بسیار محدود بودند. هم‌چنین در مطالعه‌ی حاضر از افراد با نتیجه‌ی آزمایش مثبت به صورت گذشته‌نگر در مورد علائم بیماری‌های بافت همبند پرسش شد و همگی فاقد هرگونه علامت واضح یا مبهم بیماری‌های خودایمن بافت همبند بودند. لازم به ذکر است در مطالعه‌ی دکتر Blodin نیز از بیست و دو بیمار ANA مثبت تنها یک بیمار در طی پی‌گیری علائمی به نفع لوپوس و شوگرن از خود نشان داد که در نهایت تشخیص این دو بیماری نیز در وی قطعی شد<sup>۲۲</sup>. لذا به نظر نمی‌رسد مثبت‌بودن ANA ارتباط

مقایسه‌ی آن با گروه کنترل بود. این میزان در بیماران ۲۶/۷٪ (۸ نفر از ۳۰ بیمار) و در گروه کنترل ۱۰٪ (۳ نفر از ۳۰ نفر) به‌دست آمد و تفاوت دو گروه از نظر آماری معنادار نبود. مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود است و نتایج به‌دست آمده با هم یکسان نیست. در مطالعه‌ی دکتر Mejrj<sup>۲۱</sup> شیوع ANA ۱۳/۷٪ و در مطالعه‌ی دکتر Blondin<sup>۲۲</sup> این میزان ۳۷/۳٪ گزارش شده است. مطالعه‌ی اول<sup>۲۱</sup> مانند مطالعه‌ی ما نتوانست تفاوت معنی‌داری بین شیوع ANA در بیماران مبتلا به پمفیگوس با سایر افراد نشان دهد، در حالی که در مطالعه‌ی دوم تفاوت معنی‌داری بین شیوع بالای ANA در بیماران مبتلا به پمفیگوس (۳۷/۳٪) با سایرین به‌دست آمد. تفاوت در میزان حساسیت کیت‌های آزمایشگاهی و آستانه‌ی مثبت در نظر گرفتن ANA، هم‌چنین تفاوت در نحوه‌ی گزینش و تعداد بیماران مورد مطالعه، همگی عواملی است که می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این اختلاف باشد. به‌عنوان مثال در مطالعات نام برده تمام بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس حتی بیماران تحت درمان نیز وارد مطالعه شده بودند حال آن‌که داروهای سرکوب‌گر ایمنی می‌توانند بر روی تولید آنتی‌بادی و نتیجه‌ی ANA تأثیرگذار باشند<sup>۲۱،۲۲</sup>. در مطالعه‌ی ما مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس که تحت درمان بودند و هم‌چنین بیمارانی که بیماری خودایمن همراه داشتند بنا به اثرگذار بودن این عوامل بر روی نتیجه‌ی ANA وارد مطالعه نشدند. لذا به نظر می‌رسد که نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نسبت به مطالعات پیشین قابل اعتمادتر باشد.

در مطالعه‌ی حاضر شیوع ANA مثبت در گروه کنترل (۱۰٪) مشابه با مطالعات پیشین صورت گرفته بود (۸-۱۲٪)<sup>۲۱،۲۲</sup>. شیوع مثبت‌بودن ANA در افراد سالم ایرانی، در مطالعات مختلف از ۱/۷٪ تا ۲۶/۷٪ گزارش شده است<sup>۲۴،۲۵</sup>. تفاوت سنی و جنسی افراد تحت مطالعه<sup>۲۶</sup> و روش اندازه‌گیری متفاوت می‌تواند

معناداری با حضور بیماری خودایمن بافت همبند هم‌زمان مانند لوپوس داشته باشد و شاید حضور این اتوانتی‌بادی صرفاً به دلیل پاسخ خودایمن پلی‌کلونال در افراد با زمینه‌ی ژنتیکی مساعد باشد.<sup>۲۸</sup>

در مطالعه‌ی حاضر گرچه الگوی ANA در گروه بیماران با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت ولی الگوی هموزن بیشترین الگوی مشاهده‌شده در بیماران ما بود که این یافته با مطالعات قبلی مغایرت داشت زیرا که در آن‌ها الگوی نقطه‌ای شایع‌ترین الگوی گزارش شده بود<sup>۲۱،۲۲</sup> با توجه به وابستگی روش ایمونوفلورسانس به فرد انجام‌دهنده‌ی آزمایش<sup>۲۹</sup> تفاوت مهارتی افراد می‌تواند توجه‌کننده‌ی این اختلاف باشد ولی از آن جا که این الگو بیشتر در بیماری‌های بافت همبند ملاحظه می‌گردد<sup>۳۰</sup> و هم‌چنین موارد همراهی پمفیگوس و لگاریس با بیماری‌های اتوایمیون بافت همبند از قبیل شوگرن<sup>۱۶</sup>، اسکلرودرمی<sup>۱۴،۱۵</sup> و به‌خصوص لوپوس<sup>۱۳-۸</sup> گزارش گردیده است، توصیه به پی‌گیری بالینی این افراد از نظر بروز علائم بیماری بافت همبند می‌شود.

در این مطالعه نیز به منظور بررسی ارتباط ANA مثبت با شدت بیماری پمفیگوس و لگاریس، از دوز تجمعی کورتیکواستروئید سیستمیک مصرفی در طی یک ماه اول شروع درمان استفاده شد، چنانچه در برخی از مطالعات دیگر نیز از دوز کورتیکواستروئید برای تخمین شدت بیماری استفاده شده است<sup>۳۱</sup> که این میزان بین بیماران ANA مثبت و منفی تفاوت معناداری نداشت. علاوه بر این بین میزان شیوع ANA مثبت در فنوتیپ‌های مختلف بیماری تفاوت معناداری ملاحظه نگردید. در مطالعات قبلی صورت گرفته نیز بین بیماران ANA مثبت و سایر بیماران از نظر پیش‌آگهی تفاوتی گزارش نشده است<sup>۱۸</sup>. هم‌چنین در مطالعه‌ای که دکتر Malik و همکاران بر روی ۸ مورد گزارش شده همراهی لوپوس و پمفیگوس و لگاریس انجام دادند به این نتیجه‌گیری رسیدند که به‌نظر

می‌رسد سیر این دو بیماری مستقل از هم می‌باشد<sup>۱۳</sup>. ولی با توجه به اندک‌بودن مطالعات صورت گرفته جهت بررسی نقش تشخیصی و پیش‌آگهی ANA در مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس، در رابطه با این که آیا این نتایج مطابق با واقعیت‌اند یا خیر نمی‌توان قاطعانه اظهارنظر کرد و توصیه به مطالعات گسترده‌تری شود.

در مطالعه‌ی حاضر حجم نمونه بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی دکتر Blondin<sup>۲۲</sup> که بر اساس دانسته‌های تنها مطالعه‌ی صورت‌پذیرفته در این زمینه تا زمان انجام مطالعه‌ی حاضر بود، محاسبه شد ولی نتایج متفاوتی به‌دست آمد. از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی ایشان می‌توان به همسان نبودن سنی و جنسی گروه بیماران با گروه کنترل اشاره کرد که ما در این مطالعه این محدودیت را برطرف کرده و در نهایت نتیجه گرفته شد که شیوع ANA مثبت در مبتلایان با گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد که مشابه با نتایج دکتر Mejrj<sup>۲۱</sup> بود که مدتی بعد گزارش گردید. اما با توجه به حجم نمونه‌ی اندک و ناکافی بودن قدرت مطالعه پیشنهاد می‌شود مطالعه با حجم نمونه‌ی بیشتر و قدرت بالاتر جهت نتیجه‌گیری قطعی صورت گیرد.

در پایان با توجه به همسان‌سازی گروه بیماران با گروه کنترل و محدود کردن بیماران مورد مطالعه به بیماران مبتلا به پمفیگوس که تحت درمان نبوده و سایر بیماری‌های اتوایمیون را نداشتند، شاید بتوان گفت که شیوع ANA مثبت در مبتلایان تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه کنترل ندارد. اگرچه برای این که بتوان قاطعانه چنین ادعایی کرد نیاز است مطالعه‌ای با حجم نمونه‌ی بیشتر صورت گیرد. اما به دلیل این که در مطالعه‌ی حاضر در بیماران ANA مثبت الگوی هموزن و در افراد گروه کنترل که ANA مثبت داشتند الگوی نقطه‌ای، شایع‌ترین الگوی رؤیت شده بود و با توجه به همراهی الگوی هموزن با بیماری‌های بافت همبند<sup>۲۹</sup> و توجه به این نکته که ANA می‌تواند سال‌ها



16. Wallach D, Pecking A, Delvincourt C, et al. Gougerot-Sjogren's Syndrome and pemphigus. Parallel development of the dryness syndrome and auto-immune dermatosis. *Ann Dermatol Venereal* 1979; 16: 181-6.
17. Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus. Senear-Usher syndrome. *Int J Dermatol* 1985; 24: 16-25.
18. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-33.
19. Muro Y. Antinuclear antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:3-9.
20. Shu S, Nisengard RJ, Hale WL, Beutner EM. Incidence and titers of antinuclear, antismooth muscle, and other autoantibodies in blood donor. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 259-65.
21. Mejri K, Abida O, Kallel-Sellami M, et al. Spectrum of autoantibodies other than anti-desmoglein in pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 774-81.
22. Blondin DA, Zhang Z, Shideler kk, et al. Prevalence of Non-organ-specific autoantibodies in patient with pemphigus vulgaris. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 82-7.
23. Nisihara RM, De Bem RS, Hausberger R, et al. Prevalence of autoantibodies in patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 133-7.
24. Ali Hodjati N, Karkhaneh Yousefi Z, Manzari M. Serum antinuclear antibodies in coronary artery disease. *Iranian Heart Journal* 2006; 7: 11-4.
25. Farokhi S, Hojat-Farsangi M, Noohpishch MK, et al. Assessment of the immune system in 55 Iranian patient with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 706-11.
26. Hooper B, Whittingham S, Mathew JD, et al. Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol* 1972; 12: 79-87.
27. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71-81.
28. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J Autoimmune Dis* 2008; 5: 1.
29. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of Antinuclear Antibodies (ANA): comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1977; 40: 1612-8.
30. Molden DP. ANA profiles in systemic rheumatic disease. *Diagn Med* 1985; 12-8.
31. Herbst A, Bystryjn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422-7.
32. Diaz LA, Glamb RW, Silva J. Asyndrom of multiple immune auto reac. A break down in immune regulation. *Arch Dermatol* 1979; 116: 77-9.

## Comparison of the frequency of antinuclear antibodies in patients with pemphigus vulgaris and a control group

Seyedeh Noushin Ghalandarpour Attar<sup>1</sup>  
 Narges Ghandi, MD<sup>2</sup>  
 Kambiz Kamyab Hesari, MD<sup>3</sup>  
 Maryam Ghiasi, MD<sup>2</sup>  
 Maryam Daneshpazhooh, MD<sup>2</sup>  
 Mojgan Karbakhsh, MD, MPH<sup>4</sup>  
 Cheyda Chams-Davatchi, MD<sup>2</sup>

1. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Social Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Corresponding Author:**

Narges Ghandi, MD

Department of Dermatology, Razi Hospital, Vahdat-e-Eslami Square, Hafez Ave., Tehran, Iran.  
 Email: nghandi@tums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune blistering disease which is specific for skin and mucosal membranes. Its association with connective tissue diseases has already been reported. Considering this association, presence of Anti Nuclear Antibodies (ANAs) in PV patients will not be surprising. The aim of this study was to compare the frequency of ANA positive cases in patients suffering PV with a control group.

**Methods:** In this case-control study, the cases were selected from the patients with PV whom were hospitalized at Razi Hospital, Tehran. The controls were chosen from patients who did not have PV. The data were collected using a questionnaire, which was designed for gathering information on participants' age, sex, PV phenotypes, and the result of ANA test. ANA positivity was assessed using indirect immunofluorescence, HEP2.

**Results:** In 8 (26.7%) of 30 PV patients and 3 (10.0%) of 30 controls ANA was positive ( $P=0.095$ ). The most common ANA positive patterns among cases and controls were homogeneous and speckled patterns, respectively ( $P=0.26$ ).

**Conclusion:** Although in this study the frequency of positive ANA result among controls was similar to what were reported in previous studies, the frequency of this finding among PV patients was different from the previous reports. Differences in the sensitivity of the laboratory kits used in different studies as well as in the threshold for ANA positivity, and differences in the patients' eligibility criteria in different studies may explain the observed discrepancies. Clinical follow up of the PV and requesting an ANA test in the case of appearance of the signs of connective tissue diseases is recommended.

**Keywords:** pemphigus vulgaris, anti nuclear antibody, autoimmune connective tissue diseases

Received: May 1, 2011

Accepted: May 22, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (2): 69-77