Original Paper

Therapeutic effect of cryotherapy in facial lentigo and junctional nevus

Javidi Z (MD)[1], Maleki M (MD)*[2], Mashayekhi V (MD)[2], OmidvarBorna A (MD)[3]

[1]Professor, Department of Dermatology, Imam Reza Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [2]Associate Professor, Department of Dermatology, Imam Reza Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [3]Dermatologist.

Abstract

Background and Objective: Superficial pigmented lesions are the most common complaint in dermatology. This study was done to assess the therapeutic effect of cryotherapy in facial lentigo and junctional nevus.

Materials and Methods: In this descriptive study, 100 cases of flat-pigmented lesions with diameters up to 2 mm and after taking a photograph with USB microscope M2 (Scalar) treated with one freeze thaw cycle with liquid nitrogen through an applicator for 2 second in Imam Reza hospital, Mashhad, Iran during 2004-05. The patients were visited 3 times again through 3 successive months. According to the decrease in color of the lesion, patients were divided into 4 groups: sever pigmentation, no response, partial (>50% color loss) and complete response (<50% color loss). Data were analyzed using SPSS-11.5 and Wilcoxon test.

Results: 96% of our patients were female and 4% were male. Mean age was 30±11.7 years. Based on Fitzpatrick criteria fifteen patients had type 2, fifty had type 3 and 35 had type 4 skin color. After the period of 3 months follow up, 6% of the patients completely healded, 58% had partial response, 31%with no response and 5% develop hyperpigmentation. Response in patients with type 2 Fitzpatrick skin color was clinically better than type 3 and 4 but this difference was not significant.

Conclusion: Cryotherapy is considered as a simple, cost effective and safe therapeutic regiment in treating of 64% facial pigmental lesions.

Keywords: Cryotherapy, Lentigo, Junctional nevus, Face

*** Corresponding Author: Maleki M (MD), E-mail: malekim@mums.ac.ir**

Received 2 January 2012 **Revised** 14 August 2012 **Accepted** 14 October 2012

This paper should be cited as: Javidi Z, Maleki M, Mashayekhi V, OmidvarBorna A. [Therapeutic effect of cryotherapy in facial lentigo and junctional nevus]. J Gorgan Uni Med Sci. 2013; 15(1): 75-79. [Article in Persian]

تحقیقی

اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی صورت

دکتر زری جاویدی[۱]، دکتر مسعود ملکی*[۲]، دکتر وحید مشایخی[۲]، دکتر امیر امیدوار برنا[۳]

۱- استاد گروه پوست، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۲- دانشیار گروه پوست، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۳- متخصص پوست.

چکیده

زمینه و هدف : *ضایعات رنگدانه‌ای و خال‌های سطحی پوست صورت مشکلات زیادی را از نظر زیبایی و درمانی ایجاد می‌کنند. این مطالعه به منظور تعیین اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی صورت انجام شد.*

روش بررسی : *این مطالعه توصیفی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به لنتیگو و خال سطحی صورت با اندازه حداکثر ۲میلی‌متر که به درمانگاه پوست بیمارستان امام‌رضا (ع) مراجعه نمودند؛ طی سال‌های ۸۵-۱۳۸٤ انجام شد. پس از عکسبرداری ضایعه توسط USB microscope M2 (Scalar) تیپ پوستی بیمار تعیین شد. سپس هر ضایعه با نیتروژن مایع به وسیله اپلیکاتورپنبه‌ای به مدت ۲ ثانیه درمان شد. درمان بیماران در طی سه بار مراجعه به فواصل یک ماه پیگیری و ارزیابی شد. نتایج درمان در چهار گروه تشدید پیگمانتاسیون، بدون پاسخ، پاسخ نسبی و پاسخ کامل طبقه‌بندی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون ناپارامتری ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته‌ها : *در مجموع ۲۹۸ ضایعه در ۹٦بیمار زن و ٤ بیمار مرد مورد درمان قرار گرفت. متوسط سن بیماران ۱۱/۷±۳۰سال بود. براساس معیار فیتزپاتریک ۱۵بیمار تیپ پوستی ۲، ۵۰ بیمار تیپ پوستی ۳ و ۳۵ بیمار تیپ پوستی ٤ داشتند. سه ماه پس از درمان بهبودی کامل در ٦درصد، بهبودی نسبی در ۵۸درصد، عدم پاسخ به درمان در ۳۱درصد و افزایش رنگدانه در ۵ درصد از بیماران دیده شد. پاسخ درمانی در تیپ پوستی ۲ نسبت به تیپ‌های ۳ و ٤ از نظر بالینی بهتر ارزیابی گردید؛ ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین بین پاسخ به درمان و سن بیماران اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری : *نتایج این مطالعه نشان داد که سرمادرمانی با استفاده از نیتروژن مایع به عنوان یک روش ساده، ارزان و بی‌خطر در درمان ضایعات پیگمانته سطحی در ٦٤درصد موارد با پاسخ کامل و یا نسبی همراه است.*

کلید واژه‌ها : *سرمادرمانی ، لنتیگو ، خال سطحی*

* نویسنده مسؤول : دکتر مسعود ملکی ، پست الکترونیکی malekim@mums.ac.ir

نشانی : مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش پوست، تلفن و نمابر ۸۵۲۵۰۰۸-۰۵۱۱

وصول مقاله : ۹۰/۱۰/۱۲ ، اصلاح نهایی : ۹۱/۵/۲۴ ، پذیرش مقاله : ۹۱/۷/۲۳

مقدمه

لنتیگو (lentigo) و خال ملانوسیتی به‌خصوص در نواحی آشکار بدن به‌دلیل تضاد با رنگ طبیعی پوست یکی از شایع‌ترین مشکلات مراجعین به متخصص پوست است. این ضایعات ناشی از تکثیر خطی یا گروهی ملانوسیت‌ها در لایه بازال است. سلول‌های رنگدانه‌ای پوست در لایه بازال اپیدرم قرار می‌گیرند و ساخت و توزیع رنگدانه در این سلول‌ها در اثر تماس با اشعه ماوراء بنفش آفتاب تسریع می‌یابد. ضایعات رنگدانه‌ای در پوست یا به علت افزایش تولید رنگدانه (با تعداد سلول طبیعی) و یا به علت افزایش تعداد و اختلال در توزیع سلول‌های رنگدانه‌ای ایجاد می‌شوند (۱). با این که افتراق این دو نوع ضایعه از یکدیگر با نمای بالینی ممکن نیست؛ ولی افتراق موارد تیپیک آنها از دیگر ضایعات پیگمانته پوست برای متخصصین پوست مشکل نیست. این مطالعه به منظور تعیین اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی (junctional nevus) صورت انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به لنتیگو و خال سطحی صورت با اندازه حداکثر ۲میلی‌متر که به درمانگاه پوست بیمارستان امام‌رضا (ع) مراجعه نمودند؛ طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام شد. ضایعات پیگمانته سطحی با اندیکاسیون درمان توسط متخصص پوست تشخیص داده شد و بیماران به روش نمونه‌گیری آسان وارد مطالعه شدند.

برای بیماران و یا والدین وی توضیحات کامل در خصوص روش درمانی و بیان احتمال بروز عوارضی مانند پررنگ‌تر شدن،

اسکار و بروز هاله قرمز رنگ در محل انجام عمل و ذکر احتمال اندک بروز عوارض با توجه به زمان تماس کم ماده سرمازا با پوست بیمار و نیز توضیح سایر روش‌های درمانی ارائه شد. سپس با موافقت بیماران و یا والدین آنان و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی مطالعه انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود ضایعه پیگمانته سطحی لنتیگو و خال جانکشنال؛ سالم بودن پوست محدوده درمان از نظر عفونت، التهاب و اسکار؛ اندازه ضایعه بالینی حداکثر تا ۲ میلی‌متر؛ امکان مراجعه مجدد بیمار سه بار پیاپی با فاصله یک ماه برای ویزیت مجدد بود.

متغیرهای مطالعه شامل سن، جنس، تعداد ضایعات، تیپ پوستی بیمار و میزان پاسخ به درمان (تغییر رنگ) بود.

پس ازتعیین تیپ پوستی بر اساس جدول فیتز پاتریک (۲)، با قرار دادن USB microscope M2 (Scalar) ساخت کشور ژاپن روی ضایعه عکسبرداری با بزرگ‌نمایی در حد ۵۰ برابرانجام شد. سپس برای بیمار با استفاده از نیتروژن مایع توسط اپلیکاتور به مدت ۲ ثانیه سرمادرمانی و فقط در یک نوبت انجام شد. به‌طوری که برای هر بیمار جداگانه مقداری از نیتروژن مایع از محفظه اصلی در ظرف یکبار مصرف ریخته شد و با استفاده از اپلیکاتور بر روی ضایعه قرار داده شد. در ابتدای مطالعه و بعد از درمان طی سه بار مراجعه در هر ماه از ضایعات عکسبرداری شد. در عکسبرداری‌های قبل و بعد از درمان، تغییرات رنگ ضایعات از نظر بالینی ارزیابی و نتایج با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج درمان در چهار گروه تشدید پیگمانتاسیون یا بدترشدن نمای ضایعه، عدم پاسخ یا کاهش رنگ کمتر از ۵۰درصد در ضایعه، پاسخ نسبی به صورت کاهش رنگ ۵۰درصد و بیشتر و پاسخ کامل به صورت محو کامل ضایعه طبقه‌بندی شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون ناپارامتری ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۲۹۸ ضایعه در ۹۶بیمار زن و ۴ بیمار مرد مورد درمان قرار گرفتند. کمترین سن بیماران ۱۲ سال و بالاترین ۶۵ سال با میانگین سنی ۱۱/۷±۳۰سال بود. میانه تعداد ضایعات در هر بیمار۳عدد و حداکثر تعداد ضایعات ۷ ضایعه بود.

براساس معیار فیتزپاتریک ۱۵بیمارتیپ پوستی دو، ۵۰ بیمار تیپ پوستی ۳ و ۳۵ بیمار تیپ پوستی۴ داشتند.

یک‌ماه پس از درمان (ویزیت اول) افزایش رنگ در ۵ بیمار، بدون پاسخ و تغییر بالینی در ۱۶ بیمار، پاسخ نسبی در ۷۰ نفر و بهبودی کامل در رنگ ضایعه در ۹ بیمار مشاهده شد.

در ویزیت دوم تغییری در تعداد بیماران دچار عارضه به‌وجود نیامد. عدم پاسخ در ۲۸ نفر، پاسخ نسبی در ۶۰ نفر و بهبودی کامل در ۷ نفر مشاهده گردید.

سه ماه پس از درمان (ویزیت آخر) بهبودی کامل در ۶ نفر، بدون تغییر بالینی در ۳۱نفر، پاسخ نسبی در ۵۸ نفر و دچار عارضه افزایش رنگ در ۵ نفر تعیین شد. ارتباط آماری معنی‌داری بین سن بیماران و پاسخ ضایعات به درمان مشاهده نشد.

میزان پاسخ به درمان ضایعات و تغییرات آن در ویزیت‌های ماه اول، دوم و سوم به تفکیک تیپ پوستی در جدول یک آمده است.

جدول ۱ : ارزیابی کلی پاسخ به سرمادرمانی متناسب با تیپ پوستی در بیماران با لنتیگو و خال سطحی مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امام رضا (ع) طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴

	تیپ پوستی	تعداد	Mean Rank
ویزیت اول	۲	۱۵	۵۳/۶۳
	۳	۵۰	۵۰/۹۴
	۴	۳۵	۴۸/۵۳
ویزیت دوم	۲	۱۵	۵۳/۶۳
	۳	۵۰	۴۸/۹۸
	۴	۳۵	۴۴/۶۳
ویزیت سوم	۲	۱۵	۵۴/۵۷
	۳	۵۰	۴۷/۸۰
	۴	۳۵	۴۵/۳۷

بحث

در این مطالعه درمان ضایعات پیگمانته سطحی در ۶۴درصد موارد با پاسخ کامل و یا نسبی همراه بود. پاسخ به درمان در بیماران با تیپ پوستی ۲ از نظر آماری با سایر بیماران تفاوت آماری معنی‌داری نداشت؛ ولی از نظر بالینی بیشتر از بقیه بوده و ماندگاری بالاتری داشت. همچنین میزان پاسخ نسبی و کامل طی ماه‌های دوم و سوم پس از درمان به‌تدریج کمتر شد و در واقع رنگ ضایعات در تعدادی از بیماران به‌طور نسبی یا کامل طی ماه‌های بعدی عود نمود. به طوری که پاسخ نسبی از ۷۰ مورد به ۵۸ مورد و پاسخ کامل از ۹ مورد به ۶ مورد کاهش یافت. در پایان ماه سوم در مجموع ۶۴ نفر (بیش از ۵۰درصد موارد) به درمان پاسخ نسبی یا کامل نشان دادند.

در مطالعه Ortonne و همکاران نیز ماندگاری نتایج سرمادرمانی برای ضایعات پیگمانته متغیر بود و عود نسبی یا کامل پیگمانتاسیون در ماه‌های اول پس از درمان (تا شش ماه) ذکر شد (۳).

در مطالعه حاضر عوارض در ۴ بیمار با تیپ‌پوستی ۳ و یک بیمار با تیپ پوستی ۴ مشاهده شد. در بیماران با تیپ پوستی ۲ میزان پاسخ از نظر بالینی بالاتر از بقیه تیپ‌های پوست بود که بیانگر پاسخ بهتر در تیپ‌های پوستی روشن است. به این یافته در مطالعات دیگر (۸-۴) اشاره شده است و در مطالعه حاضر موفق به اثبات آماری آن نشدیم.

با مطالعه تحقیقات گذشته، طراحی دقیق دوسوکور و کنترل شده با پلاسبو در خصوص اثرات روش‌های درمانی مختلف از جمله سرمادرمانی بر ضایعات پوستی بسیار اندک است. در مجموع می‌توان مطالعات انجام شده را به دو دسته تعیین اثر سرمادرمانی بر ضایعات پوستی (۷-۴) و یا مقایسه اثر سرمادرمانی با روش‌های دیگر یا مقایسه چندروش بر بهبودضایعات‌پوستی (۸و۹) تقسیم‌نمود.

Rosenblam در سال ۱۹۸۵ اثرات سرمادرمانی را در بیماران مبتلا به لنتیگوهای متعدد بررسی و اثرآن را خوب ارزیابی نمود. البته به تیپ پوستی بیماران و روش ارزیابی تغییررنگ ضایعات اشاره‌ای نشد و تغییر رنگ ابراز شده توسط بیماران، ملاک ارزیابی قرار گرفت (۴).

در مطالعه Leroy و همکاران سرمادرمانی برای درمان لنتیگوهای ناشی از نوردرمانی به‌کار برده شد و بیماران تا ۵ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. استفاده از سرمادرمانی باعث بهبودی کامل ضایعات گردید و تا ۵ سال بعد نیز بازگشت ضایعه مشاهده نشد (۵).

مطالعه Hosaka و همکاران در ژاپن روی بیماران مبتلا به خال Ota ولنتیگو آفتابی، خال ابی و خال spilus انجام شد و در یک دوره ۱۵ ساله ۶۰۰ بیمار تحت درمان با نیتروژن مایع قرار گرفتند و نتیجه درمان بسیار مفید و موثر گزارش شد (۶).

در مطالعه Zouboulis و Almond-Roesler ۲۰ بیمار با لنتیگو آفتابی در پشت دست با اندازه بیش از ۳ میلی‌متر به مدت ۵ تا ۱۰ ثانیه مورد سرمادرمانی (منفی ۳۲ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفتند. معیار پاسخ به درمان براساس رویت ضایعه در فواصل یک و شش‌ماه بود. با ارزیابی کروماتومتریک ضایعه، کاهش ۸۰درصد رنگدانه با زمان درمان به مدت ۵ ثانیه و کاهش ۱۰۰درصد رنگدانه با زمان ۱۰ ثانیه درمان دیده شد. البته به تقسیم‌بندی تیپ‌های پوست بیماران اشاره‌ای نشده است (۷).

در مطالعه Stern و همکاران ۱۳ بیمار با ۹۹ ضایعه لنتیگو تحت اثر سرمادرمانی با نیتروژن مایع و مقایسه با لیزر دی‌اکسید کربن و لیزر آرگون در قرار گرفتند. اثر سرمادرمانی در کاهش رنگ ضایعات از هر کدام از لیزرهای آرگون و دی‌اکسیدکربن بیشتر و بهتر ارزیابی شد. در آن مطالعه نیز به تقسیم‌بندی تیپ‌های پوست بیماران اشاره‌ای نشد (۸).

در مطالعه رضیعی و همکاران در تهران، بهبودی با روش سرمادرمانی در درمان لنتیگوی سولار به‌طور قابل توجهی بیشتر از تری‌کلرواستیک‌اسید ارزیابی شد (۹).

آکادمی بیماری‌های رنگدانه‌ای آمریکا PDA (Pigmentarydisorder Academy) (۳) تمامی روش‌های درمانی را برای ضایعات رنگدانه‌ای ناشی از آفتاب مطالعه کرده است و براساس نتایج حاصله دستورالعملی تهیه نموده که روش‌های درمانی را براساس یافته‌های بالینی طبقه‌بندی و ارزش هرکدام از آنها را بیان می‌کند و با آنچه که United State Preventive Services Task Force (US PSTF) درخصوص مراقبت‌های بهداشتی اولیه بر آن تاکید دارد (۳)؛ مطابقت دارد.

سرمادرمانی برای درمان لنتیگوهای آفتابی روش موثری است و باعث کاهش قابل توجه در رنگ ضایعات اکثر بیماران در یک پیگیری شش‌ماهه می‌شود (۳). این روش درمانی کم‌هزینه و قابل دسترسی است و می‌توان با تکرار درمان نتیجه بهتری نسبت به یک بار درمان مشاهده نمود.

با توجه به نمای آسیب‌شناختی مشخص ضایعات پیگمانته، در صورت بررسی هیستوپاتولوژی قبل از درمان، با قاطعیت بیشتری می‌توان در خصوص نقش درمان برحسب نوع ضایعه اظهارنظر نمود. البته با توجه به مراجعه بیشتر بیماران به منظور درمان ضایعات صورت و آثار نامطلوب باقی‌مانده از انجام نمونه‌برداری، محققین با استقبال بیماران مواجه نمی‌شوند. به همین دلیل در هیچ یک از مطالعات انجام شده از بیماران، قبل از درمان آزمایش هیستوپاتولوژی به‌عمل نیامده است.

در صورت استفاده از دستگاه ترموالکتریک با سنجش سرمای حاصله در سطح پوست، می‌توان از سرد شدن بیش از حد پوست و ایجاد عوارض جلوگیری نمود. در زمان مطالعه چنین دستگاهی در سطح کشور در دسترس نبود.

با توجه به این که افزایش زمان درمان می‌تواند منجر به افزایش احتمال عوارض گردد؛ ما در این مطالعه با توجه به تعداد بیشتر بیماران با تیپ پوستی بالا، انجام درمان در یک نوبت و به‌مدت ۲ ثانیه را مدنظر قرار دادیم تا شانس ایجاد عوارض را کاهش دهیم که تاحدودی می‌توان درصد کمتر میزان پاسخ نسبت به مطالعات دیگر را به این امر نسبت داد. لذا می‌توان در مطالعات مشابه و برای بیماران با تیپ پوستی روشن درمان را با زمان بالاتر و دفعات بیشتر انجام داد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سرمادرمانی با استفاده از نیتروژن مایع به عنوان روشی ساده، ارزان و بی‌خطر در درمان ضایعات پیگمانته‌سطحی در ۶۴درصدموارد با پاسخ‌کامل یا نسبی همراه است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر امیر امیدوار برنا برای اخذ تخصص پوست از دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بدین‌وسیله از همه دستیاران رشته پوست بیمارستان امام رضا (ع) که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند؛ صمیمانه قدردانی می‌نماییم.

References

1. Newton Bisho JA. Lentigos, Melanocytic Naevi and Melanoma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Vol 3. Chap 54. 9th. Oxford: Wiley-Blackwell. 2010; pp: 54.3-54.4.

2. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):869-71.

3. Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, Hexsel D. Treatment of solar lentigines. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54(5 Suppl 2):S262-71.

4. Rosenblum GA. Cryotherapy of lentiginous mosaicism. Cutis. 1985 Jun;35(6):543-4.

5. Leroy D, Dompmartin A, Dubreuil A, Louvet S. Cryotherapy of PUVA lentigines. Br J Dermatol. 1996 Dec;135(6):988-90.

6. Hosaka Y, Onizuka T, Ichinose M, Yoshimoto S, Okubo F, Hori S, Keyama A. Treatment of nevus Ota by liquid nitrogen cryotherapy. Plast Reconstr Surg. 1995 Apr;95(4):703-11.

7. Almond-Roesler B, Zouboulis CC. Successful treatment of solar lentigines by brief gentle cryosurgery using a Kryomed device. Br J Dermatol. 2000 Jul;143(1):216-8.

8. Stern RS, Dover JS, Levin JA, Arndt KA. Laser therapy versus cryotherapy of lentigines: a comparative trial. J Am Acad Dermatol. 1994 Jun;30(6):985-7.

9. Raziee M, Balighi K, Shabanzadeh-Dehkordi H, Rabati RM. [Comparison of efficacy of cryotherapy versus trichloroacetic acid in the treatment of solar lentigo on hands]. Iran J Dermatol. 2006;9(4): 308-12. [Article in Perisan]