الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعالية الإيزوتريتينوئين الجهازي في علاج الحزاز المسطح المنتشر

Study of the effectiveness of systemic Isotretinoin in the treatment of disseminated Lichen Planus

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الجلدية والزهرية
أُعد في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعـداد الطالبة:

صبا مروان فرج

برئاسـة:
أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

بإشـراف:
أ.م.د. فايز الدغلاوي

٢٠١٧ – ٢٠١٨

شكر

الشكر والامتنان إلى الأستاذ فايز الدغلاوي الذي له الفضل في إتمام هذا البحث والإشراف عليه .....

الشكر لأساتذتي وأعضاء الهيئة التدريسية الكرام على عطائهم وجهدهم المبذول في سبيلنا ...

إهداء

إلى قدوتي في هذه الحياة، والعطاء الذي لاينتهي ..... أبي و أمي .

إلى من يعطي للحياة ألوانها ، رفيقات الدرب ..... إخوتي .

إلى السند الذي لا يميل و الأمان الذي لا يغيب .... زوجي .

الفهرس :

- **القسم النظري** ٥
- الحزاز المسطح : التعريف ، الوبائيات ، الآلية المرضية ٦
- التظاهرات السريرية للحزاز المسطح ٨
- الأنماط السريرية ٩
- الاختلاطات ١٥
- الأمراض المرافقة ١٦
- سير المرض والإنذار ، الاستقصاءات ١٧
- الحزاز المخطط ٢٠
- داء نيكام ٢٣
- العلاجات المستخدمة في الحزاز المسطح ٢٤
- لمحة عن الدواء المستخدم في الدراسة ٣٠
- **القسم العملي** ٣٧
- ملخص الدراسة ٣٨
- خلفية الدراسة ٣٩
- طريقة الدراسة ٤٠
- الموافقة المستنيرة ٤٢
- استبيان مرضى الحزاز المسطح المنتشر ٤٤
- جمع النتائج وتحليلها ٤٥
- النتائج ٤٦
- الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة ٤٦
- الدراسة الإحصائية التحليلية ٤٨
- صور قبل وبعد العلاج ٦٢
- مناقشة النتائج ٦٧
- مقارنة مع دراسات عالمية ٦٩
- التوصيات والمقترحات ٧١
- المراجع ٧٢

القسم النظري

تمهيد :

الحزاز المسطح Lichen Planus:

هو اندفاع التهابي مجهول السبب يصيب الجلد، الأغشية المخاطية، الشعر والأظافر، له سير مزمن مع فترات هجوع ونكس. نسبة حدوثه حوالي ٠.٥ % .(1)

الوبائيات Epidemiology: (2)

يتراوح حدوث الحزاز المسطح بين(٠.٢٢- ١%) لدى البالغين حول العالم، وعلى العكس يبدو الحزاز الفموي أكثر شيوعاً بنسبة تتراوح بين(١-٤%).

الحزاز المسطح نادر عند الأطفال ويصيب بشكل شائع البالغين خلال العقدين الرابع والسابع .

الحالات العائلية غير شائعة ولكن ذكرت حالات ترافق مع HLA-A3 , A5 , B7 , DR1.

الآلية المرضية Pathophysiology:

الحزاز المسطح هو مرض مناعي ذاتي متواسط بالخلايا التائية يستهدف الخلايا القاعدية، ويحرض بعوامل مختلفة مثل الفيروسات، الأدوية و المؤرجات التماسية.(3)

١- الآلية المرضية المناعية Immunopathology :

الرشاحة اللمفاوية في الحزاز المسطح مكونة بشكل أساسي من الخلايا التائية إيجابية ال +CD8 ، مع نسبة هامة من خلايا غاما ودلتا .

تسيطر الخلايا +CD4 و +CD8 في الأدمة ، بينما تسيطر الخلايا +CD8 في البشرة، وتم افتراض أن الخلايا التائية السامة +CD8 تتعرف إلى المستضد المرتبط مع معقد التوافق النسيجي النمط الأول MHC1 على الخلايا الكيراتينية وتقوم بحلها (4)، ويساهم إزالة تحبب الخلايا البدينة، وإفراز ميتالوبروتيناز المطرق MMP9 (matrix metalloproteinase 9) من قبل الخلايا التائية في أذية الغشاء القاعدي وبالتالي هجرة الخلايا +CD8 نحو البشرة . (5)

تبين الدراسات بالمجهر الإلكتروني زيادة عدد خلايا لانغرهانس في البشرة .(6)

٢- العضيات المسببة Causative organisms:

هنالك العديد من الفيروسات المتورطة في إمراضية الحزاز المسطح بما فيها فيروس التهاب الكبد C(7)، فيروس التهاب الكبد B(8)، فيروس الحلأ الإنساني ٦و٧(9)، فيروس الحلأ النطاقي (10)، كذلك فإن لقاح التهاب الكبد B قد يحرض المرض لدى بعض المرضى ، غالباً بعد الجرعة الثانية منه (11).

٣- العوامل الوراثية Genetics :

قد يكون هناك أهبة وراثية للحزاز المسطح مجهول السبب ، وتقدر نسبة الحدوث العائلي ب ١٠,٧ % ، ذكر ترافق الحزاز المسطح مع جينات مختلفة ل TNFa (12).

٤- العوامل البيئية Environmental factors:

١- الأدوية : هناك عدد كبير من الأدوية التي تسبب الحزاز أو اندفاع مشابه للحزاز ، بما فيها الصادات ، خافضات الضغط ، خافضات الحرارة ، مضادات الملاريا ، مضادات الاكتئاب، مضادات الاختلاج، المدرات، المعادن، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، الغلوبيولينات المناعية الوريدية (3)، وحديثاً تم إضافة ال imatinib (13)، etanercept، Adalimumab (14).

٢- الحشوات السنية الزئبقية : من المحرضات الأخرى المفترضة للحزاز الفموي هي الزئبق الموجود في الحشوات السنية المعدنية ، على أية حال فإن الدراسات الحديثة لم تثبت ارتباط قاطع بين الحزاز وهذه المواد (15).

٣- القلق والاكتئاب والتوتر شائعة عند مرضى الحزاز المسطح (16)وقد تكون من العوامل المطلقة (17).

٤- جوز التنبول : حيث أن مضغ هذه المادة شائع في الهند وجنوب شرق آسيا وهو مرتبط بتطور الحزاز الفموي (18).

التظاهرات السريرية Clinical Features : (3،19،20،21)

التظاهرات الكلاسيكية للحزاز المسطح هي آفات مكونة من حطاطات مضلعة حمراء بنفسجية قاسية لماعة بقطر ١-٣ مم ، يوجد على سطحها شبكة بيضاء تدعى خطوط ويكهام. قد تكون الحطاطات معزولة أو متجمعة بشكل خطي أو حلقي. قد يصيب أي منطقة من الجسم لكنه أشيع على الوجه الراحي للمعصمين، المنطقة القطنية وحول الكاحلين، أما النمط الضخامي فإنه أشيع ما يتوضع على الساقين والكاحلين .

عندما تصاب الراحتين والأخمصين فإن الآفات تميل أن تكون قاسية خشنة وذات لون مصفر، قد يصاب أحد الجفنين بشكل معزول أو الجفنين معاً ، كذلك قد تصاب الشفة.

تترك الآفات عادة بعد شفائها تصبغاً بنياً رمادياً بسبب ترسب الميلانين في الأدمة الحليمية .

آفات الأغشية المخاطية شائعة جداً تحدث في حوالي ٣٠-٧٠% من الحالات ، وقد تحصل دون وجود آفات جلدية، وهي أقل شيوعاً عند السود، وتعتبر المخاطية الشدقية واللسان هي أشيع المواقع إصابة ، لكن قد نرى الآفات حول الشرج،على المناطق التناسلية، الحنجرة وبشكل نادر جداً على غشاء الطبل والمري .

الخطوط البيضاء التي تشكل شبكة على المخاطية الشدقية نوعية للمرض ، قد ترى على السطح الداخلي للخدين ، حواف اللثة أو على الشفة .

تأخذ الآفات على اللسان شكل لويحات ثابتة بيضاء منخفضة قليلة بالنسبة للغشاء المخاطي المحيط . الآفات التقرحية غير شائعة في الفم ، ويعتبر السكري من الأمراض المحرضة للحزاز الفموي وقد يتراكب مع المبيضات عند بعض المرضى.

تعتبر الحكة إلى حد ما عرضاً ثابتاً ، تتراوح من إحساس بتخريش متردد خفيف إلى شعور مستمر ومزعج يعيق النوم والحياة اليومية، أحياناً قد تغيب الحكة تماماً .

تكون الآفات الضخامية حاكة بشدة ، وبشكل تناقضي نادراً مانرى آثار سحجات حيث أن المريض يميل لفرك الآفات. يعد شعور الوخز والحرقة أقل شيوعاً .

في الفم قد يشعر المريض بعدم راحة، وخز أو ألم خاصة بحال الآفات المتقرحة ، ويثار خاصة بالأطعمة والمشروبات الحارة.

الأنماط السريرية :

١- الحزازالمخاطي Lichen Planus of mucous membranes:

الآفات المحدودة بالفم أو مع إصابة جلدية خفيفة هي حالة شائعة وتشكل حوالي ١٥% من الحالات، وقد يحدث تراكب مع الحزاز التصلبي . (22)

لا تختلف الآفات عن تلك المترافقة مع آفات جلدية لكن كونها مقتصرة على الفم يجعل التشخيص صعب في بعض الأحيان . يوجد أنماط مختلفة منها الشبكي والضموري و الضخامي و التقرحي وقد يترافق أكثر من نمط .

يدخل في التشخيص التفريقي مع الآفات على اللسان والمخاطية الشدقية، الطلوان ، ومع الآفات على حافة اللثة، التهاب اللثة والمبيضات .(3)كما يجب استبعاد الوحمة البيضاء التي تصيب أرضية الفم، لطخ المدخنين التي تصيب الحنك والاندفاعات الحزازانية التي تكون غير متناظرة وتحدث بشكل موافق للحشوات السنية الزئبقية(23)، إذا أثبتت اختبارات الرقعة حساسية للزئبق حينها قد يفيد تغيير نوع الحشوة (24). بشكل استثنائي قد تمتد آفات الحزاز المسطح إلى الحنجرة والمري وتؤدي إلى عسرة بلع.(25)

قد تكون الآفات لدى الذكور الشباب محدودة بالمناطق التناسلية مع أو بدون الفم (26)، وقد تتواجد الآفات التناسلية على جسم القضيب ، الحشفة ، القلفة ، أو الصفن . يكون التقرح نادر جداً ويمكن استثناء السفلس بسهولة . وجود الآفات على المخاطية الشدقية يساعد في التشخيص ، ويمكن أن يفيد الختان في الشفاء (27) .

الآفات على المناطق التناسلية عند الإناث شائعة، قد تحدث بشكل منعزل، مرافق للآفات الفموية أو كجزء من المرض المنتشر. تتراوح الآفات التي تصيب الفرج من حطاطات شبكية مخاتلة ناعمة إلى مرض تسحجي شديد يؤدي إلى عسرة جماع، تندب وتشوه المنطقة . (28)

تم وضع معايير تشخيصية حديثاً للحزاز المسطح التقرحي الذي يصيب الفرج Erosive Lichen Planus affecting the vulva (ELPV)(29) وهي :

١- تآكلات محدودة جيداً ، ومناطق حمامية عند فوهة المهبل.

٢- وجود حواف مفرطة التقرن أو شبكة ويكهام.
٣- وجود أعراض ألم ، حرقة ، تندب وتشوه الشكل الطبيعي .
٤- وجود التهاب مهبل وإصابة الأغشية المخاطية الأخرى.
٥- نسيجياً : وجود رشاحة مكونة بشكل أساسي من اللمفاويات تصيب الوصل البشروي الأدمي ، مع علامات تنكس تميعي للطبقة القاعدية .

تم وضع تسمية لترافق الحزاز المسطح التآكلي للفرج مع التهاب اللثة التوسفي باسم المتلازمة اللثوية الفرجية المهبلية (26) .

٢- الحزاز المسطح الشعري Lichen Planopilaris:

من المرادفات الأخرى الحزاز المسطح الجريبي . عادة تظهر الآفات الجريبية خلال سير المرض، لكن قد تسيطر أحياناً مما يجعل التشخيص صعباً .(3)

من العلامات نوعية للمرض غياب العضلات الناصبة للأشعار والغدد الزهمية ، وجود رشاحة لمفاوية حول الأوعية والجريبات في الأدمة الشبكية ، غياب الموسين داخل الجريبي، إضافة للتندب إسفيني الشكل حول الجريبات، (30)، يوجد حالات بدأت على شكل حاصة على الجذع (31). تترافق الآفات الجريبية على الفروة مع بعض الوسوف وتؤدي عادة إلى حاصة ندبية . من النادر جداً أن تصاب الفروة بشكل معزول .(3)

تتألف متلازمة غراهام ليتل من حاصة ندبية على الفروة متعددة البؤر، حاصة غير مندبة للإبط و/ أو المغبن وحطاطات جريبية حزازانية متقرنة (32) .

يجب تمييز الحزاز الجريبي بالخزعة عن التقران الشعري، داء داريه، الحزاز الخنزري، الداء الموسيني الجريبي، وفي الفروة عن الذئبة الحمامية .(3)

الحاصة الجبهية التليفية هي حالة تصيب النساء المسنات خاصة وتعتبر نوعاً من الحزاز المسطح الشعري (33) وقد يترافق مع الحزاز المخاطي الجلدي (34) .

٣- الحزاز المسطح الضخامي Hypertrophic Lichen Planus:

يتطور عادة خلال الهجمة تحت الحادة ، أحياناً يتواجد بشكل معزول . غالباً يتواجد على الأطراف السفلية خاصة حول الكاحلين، قد يكون للركودة الوريدية دور في المرض .(3)

وجود الآفات الضخامية يطيل مدة المرض وقد يستمر لسنوات عديدة ، عادة يترك شفاء الآفات تندب مع فرط تصبغ وغالباً ما يوجد درجة من الضمور. (3)

يجب تمييزه عن الحزاز البسيط المزمن ، والنشواني الحزازاني (الحطاطي).

تم تسجيل تطور قرون جلدية متعددة على الآفات (35) ، كذلك شوكومات قرنية (36) ، إضافة لحالات تحول خبيث للسرطانة شائكة الخلايا SCC (37) .

٤- الحزاز المسطح على الراحتين والأخمصين

Lichen Planus of the Palms and soles:

بالرغم من كون الآفات على الوجه الراحي للمعصمين، أو على الكاحلين تحدث في أكثر من ٥٠% من حالات الحزاز، فإن الآفات على الراحة والأخمص أقل شيوعاً، وتفتقد للون وشكل الآفات النموذجية في المناطق الأخرى، حيث تكون بلون مصفر وقاسية بالجس (38). قد تأخذ شكل تقرانات نقطية أو لويحات، وسجلت حالات من أشكال حويصلية (39)، قد تكون الحكة غائبة.(3)

عندما تظهر هذه الآفات بشكل معزول فإن التشخيص يكون صعباً ويجب استبعاد السفلس، الصداف، الأثفان والثآليل .(3)

هناك نمط تقرحي نادر ، مزمن ، يصيب الراحتين والأخمصين ، يبدأ بشكل مخاتل يشبه الصداف أو التهاب الجلد الحزازاني، بعدها تتطور القرحات وقد يحدث فقدان للأظافر ، قد لا يكون هناك دليل آخر على الحزاز ، لكن أحياناً يترافق مع حاصة ندبية. (3)

٥- الحزاز المسطح السفعي Actinic Lichen Planus :

من المرادفات أيضاً الحزاز تحت المداري ، يحدث عند الأطفال أو صغار البالغين ذوي البشرة الغامقة القاطنين في المناطق المدارية ، في الحقيقة كل الحالات تظهر في الشرق الأوسط ، شرق إفريقيا أو الهند (40) .

تظهر الآفات عادة على المناطق المعرضة للشمس ، عادة الوجه ، على شكل لطخ حلقية محددة جيداً ، ذات مركز مفرط التصبغ مع هالة محيطة ناقصة التصبغ .(3)

الحزاز السفعي الحمامي Erythematous Actinic LP تم وصفه بالترافق مع الحزاز المسطح الفموي التقرحي والتهاب الكبد المزمن الفعال (41) .

يعتبر التعرض للشمس أساسي في الآلية الإمراضية، وقد يتظاهر بشكل مشابه للكلف.

٦- الحزاز المسطح المصطبغ Lichen Planus Pigmentosus: (3،42،43)

هو اضطراب صباغ يرى في الهند والشرق الأوسط ، وقد يترافق أو لا يترافق مع آفات حزاز نموذجية. يصيب فرط التصبغ البقعي بشكل أساسي الوجه والعنق والأطراف العلوية، رغم أنه قد يكون منتشر بشكل أوسع ، ويتراوح لونه من رمادي إلى بني مسود .

غالباً ما يكون منتشراً، لكن قد يأخذ أشكالاً لطخية، شبكية أو حول جريبية .

تتراوح مدة المرض بين شهرين حتى ٢١ سنة في بعض الدراسات .

أحياناً قد تسيطر إصابة المناطق المذحية خاصة الإبط . يعف عادة عن الراحتين والأخمصين والأغشية المخاطية، ولكن سجلت حالات نادرة من إصابة المخاطية الفموية .

٧- الحزاز المسطح الحلقي Annular Lichen Planus: (3،44)

بالرغم من كون وجود آفات حلقية صغيرة في سياق الحزاز المسطح هو أمر شائع، فإن وجود آفات حلقية كبيرة لوحدها يعد غير شائع . قد تكون منتشرة بشكل واسع، مع حلقة ضيقة من الفعالية ومركز منخفض ضامر. وبشكل أقل شيوعاً قد تكون الحافة

عريضة مع مركز صغير . ترى الآفات الحلقية بشكل وصفي على القضيب، أحياناً تترافق مع آفات على المخاطية الشدقية . يجب تفريقه عن الحبيبوم الحلقي .

هناك مصطلح مختلف يدعى التهاب الجلد الحزازاني الحلقي لليافعين يتظاهر على شكل بقع مستمرة حمامية لا عرضية مع لطخ مدور وحلقية مع حواف حمراء بنية ومركز ناقص التصبغ، أكثر ماتظهر على المغبن والخاصرتين . يصيب الأطفال والمراهقين . بالتشريح المرضي نرى التهاب جلد حزازاني مع نخر الخلايا الكيراتينية في ذرى الاستطالات البشروية .

٨- الحزاز المسطح النقطي Guttate Lichen Planus : (3)

الآفات منتشرة بشكل واسع وتبقى متفرقة ، قد تكون صغيرة ١-٢ مم، أو كبيرة حتى ١ سم، يجب استبعاد الصداف النقطي .

٩- الحزاز المسطح الحاد وتحت الحاد Acute and Subacute LP: (3)

هناك آفات صغير منتشرة قد تصبح متلاقية بشكل يحاكي الأكزيما ، يتغير لونها من الأحمر وتتطور نحو الأسود ثم تختفي ، يكون ظهورها على شكل مجموعات متعاقبة. يجب تمييزه عن النخالية الوردية في المراحل الباكرة وعن الأكزيما في المراحل المتأخرة . قد تأخذ الاندفاعات الدوائية الحزازانية هذا الشكل .

١٠ - الحزاز الدقيق Lichen Nitidus: (46،45،3)

هو حالة نادرة، يتظاهر سريرياً بحطاطات دقيقة بحجم رأس الدبوس، والتي تكون عادة لاعرضية، بلون الجلد وسطح لامع ، عادة تبقى متفرقة لكن قد تتجمع . قد ترى في أي منطقة لكن غالباً تفضل الذراعين، القضيب، الصدر، البطن والإليتين . عندما تصاب الراحتين والأخمصين يأخذ شكل فرط تقرن يشبه الأكزيما المزمنة المتشققة، أو حطاطات متفرقة . على الراحتين قد ياخذ مظهر يشبه الفاقوع .

قد تتطور الآفات على التشققات الجلدية. وقد يترافق مع التنقرات الظفرية ، أو تأخذ الأظافر مظهراً خشناً بسبب وجود الشقوق الطولانية . تم وصف نمط سفعي .

تكون آفات الأغشية المخاطية أندر من تلك المرافقة للحزاز المسطح. يجب تمييزه عن الحزاز الخنزري والتقران الشعري .

يميل لأن يصيب الأطفال وصغار البالغين . وتم وصف حالات عائلية منه .

تم وصف ترافق الحزاز الدقيق مع تثلث الصبغي ٢١، داء كرون ، الكولون العرطل الخلقي و داء نيمان بيك النمط B .

نسيجياً نرى رشاحة كثيفة باللمفاويات تحت البشرة مباشرة ، وتميل الاستطالات البشروية لأن تحيط بالرشاحة (مظهر الكرة والمخلب) ، أحياناً نرى تنكساً تميعياً بالطبقة القاعدية .

١١ - النمط المختلط (الحزاز المسطح مع الذئبة الحمامية القريصية)

(47) :Mixed LP

يعتبر الحزاز والذئبة القريصية مرضان مختلفان بالخصائص السريرية والنسيجية والمناعية ، على أية حال يوجد حالات تراكب بين المرضين. تم تسجيل ترافق آفات الذئبة القريصية الضمورية على الرأس والعنق والجذع العلوي مع آفات شبكية بيضاء في المخاطية الفموية ، كذلك ترافق آفات ذئبة قريصية و طفح الفراشة مع حطاطات بنفسجية على الأطراف العلوية والسفلية .

١٢- الحزاز الفقاعي والحزاز الفقاعاني

(51,50,49, 48) :Bullous Lp and LP Pemphigoides

كان يتم التمييز بينهما سابقاً سريرياً ونسيجياً ، حالياً يتم التمييز بينهما بالومضان المناعي .

في الحزاز الفقاعي تظهر الفقاعات فقط على أو قرب آفات الحزاز كنتيجة للتنكس التميعي الشديد في الطبقة القاعدية ، نسيجياً يوجد فقاعة تحت بشروية مع التغيرات النموذجية للحزاز المسطح ويكون الومضان المناعي المباشر وغير المباشر سلبيين ، ويميل الاندفاع أن يكون قصير الأمد .

في الحزاز الفقاعاني يميل الحزاز أن يكون حاداً ومعمماً ويتبع بظهور مفاجئْ لفقاعات كبيرة على الجلد المصاب وغير المصاب ، أحياناً تقتصر الآفات على الجلد المصاب .

تـم وصـف حـالات مـن الحـزاز الفقـاعي تحرضـت بسـبب ال PUVA، وتطـورت إلـى فقاعاني عقيدي .

فـي الحـزاز الفقاعـاني يوجـد فقاعـة تحـت بشـروية دون وجـود دلائـل علـى الحـزاز المسـطح، بالومضـان المنـاعي المباشـر يوجـد ترسـب خطـي ل IGg و C3 فـي الجلـد المحيط .

الأضـداد فـي الحـزاز الفقاعـاني موجهـة تجـاه النهايـة الكربوكسـيلية C مـن القطعـة NC16A مـن مستضـد الفقـاع الفقاعـاني الثـاني BPAg2 ، وكـذلك تجـاه المستضـد 200 Kda .

يبـدو أن التـنكس التميعـي فـي الطبقـة القاعديـة يكشـف المستضـدات فـي الغشـاء القاعـدي وبالتـالي يحـرض إنتـاج الأضـداد الذاتيـة . العمـر الوسـطي للمصـابين بـالحزاز الفقاعـاني أصغر من الفقاع الفقاعاني ، ويكون سير المرض أخف .

الاختلاطات Complications :

١- الشعر Hair : (52,53)

الحاصـة غيـر شـائعة فـي الحـزاز المسـطح ، لكـن غالبـاً تظهـر علـى شـكل منـاطق صـغيرة فـي الفـروة بشـكل حاصـة ضـمورية مندبـة ، تحـدث بسـبب تـدمير الجريبـات بالرشـاحة الالتهابية مع تندب .

منـاطق مـن الحاصـة قـد تسـتمر بـالظهور والامتـداد بعـد شـفاء الآفـات . النتيجـة النهائيـة هـي حاصة موهمة .

الحـزاز المسـطح الشـعري أشـيع عنـد النسـاء وحـوالي نصـف المرضـى يطـورون آفـات على الجلد الأجرد والأغشية المخاطية والأظافر . قد يحدث عند الأطفال .

٢- الأظافر Nails : (54,55,56)

إصـابة الأظـافر تحـدث فـي ١٠% مـن الحـالات وهـي مظهـر أصـغري مـن مظـاهر المـرض ، معظـم الحـالات تظهـر فـي العقـد الخـامس والسـادس وتكـون إصـابة أظـافر اليـد أشـيع مـن القـدم وتظهـر بدايـة فـي إصـبع أو إصـبعين قبـل أن تمتـد للبقيـة . أشـيع تظـاهرة

هـي زيـادة الخطـوط الطولانيـة بسـبب ترقـق الصـفيحة الظفريـة . هـذه التغيـرات عـادة تحـدث فـي سـياق الحـزاز الشـديد المنتشـر . قـد يحـدث التصـاق بـين الطيـة الظفريـة الدانيـة وسـرير الظفـر ممـا يـؤدي إلـى تخـرب جزئـي للظفـر (الظفـرة الظهريـة) . نـادراً يسـقط الظفـر بشـكل كامـل وعـادة يكـون هنـاك دليـل علـى الإصـابة بـالحزاز فـي سـرير الظفـر قبـل سـقوطه ، قـد تعـود الأظـافر للنمـو بشـكل جزئـي أو تبقـى مفقـودة بشـكل دائـم . الأذيـة الدائمة للأظافر نادرة .

حـزاز الأظـافر نـادر عنـد الأطفـال ويـؤدي إلـى حثـل أظـافر مجهـول السـبب، و هـو ذو صلة مع حثل الأظافر العشرين .

قـد تحـدث خطـوط طولانيـة مصـطبغة، فـرط تقـرن سـرير الظفـر، انحـلال أظـافر و قـد تحدث تغيرات تشبه متلازمة الأظافر الصفراء .

٣- الأغشية المخاطية Mucous membranes :

إن تطـور السـرطانة شـائكة الخلايـا علـى الآفـات الفمويـة غيـر شـائع لكـن قـد يكـون خطيـر خاصة الآفات المتقرحة (57) .

قد تحدث الآفات على الشفة، المخاطية الشدقية أو حافة اللثة .

تـم افتـراض أن التعبيـر المرتفـع عـن السيكلوأوكسـجيناز ٢ فـي الحـزاز الفمـوي قـد يكـون ذو أهمية في تطور السرطانة شائكة الخلايا . (58)

تطـور السـرطانة شـائكة الخلايـا علـى الآفـات الجلديـة والآفـات الشـرجية التناسـلية هـو ظاهرة نادرة بكل تأكيد . (59)

تم تسجيل حالات انسداد القناة الدمعية والتهاب ملتحمة تندبي . (60)

الأمراض المرافقة :

يترافـق الحـزاز المسـطح مجهـول السـبب مـع عـدد مـن أمـراض اضـطراب المناعـة مثـل التهـاب الكولـون القرحـي، الحاصـة البقعيـة، البهـاق، التهـاب الجلـد والعضـل، القشـيعة، الحـزاز التصـلبي الضـموري، الذئبـة الحماميـة الجهازيـة (61) ، الفقـاع والفقـاع نظيـر الورمي (62) .

كـذلك تـم تسـجيل ترافقـه مـع التيمومـا (63) ، وقصـور الـدرق (64) ، الـوهن العضـلي الـوخيم ، نقـص الغلوبيولينـات المناعيـة ، التشـمع الصـفراوي البـدئي (65) ،خاصـة المعالجين بالبنسلامين والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي (66) .

يوجـد ارتفـاع فـي عيـارات أضـداد الكـارديوليبين لـدى المرضـى المصـابين بـالحزاز الفموي المرتبط بال HCV . (67)

بشكل عـام فـإن مرضـى الحـزاز المسـطح يعيشـون أعمـار طويلـة بغـض النظـر عـن وجـود أمـراض مرافقـة . أيضـاً سـجل ترافـق الحـزاز المسـطح مـع السـكري (68) ، ومـع النشواني الحزازاني (69).

سير المرض والإنذار : (3)

بـالرغم مـن كـون بعـض الحـالات تتطـور بسـرعة وتتراجـع خـلال بضـعة أيـام ، فـإن البـدء عادة مخاتل .

فـي معظـم الحـالات تتسـطح الآفـات خـلال عـدة أشـهر ويحـل محلهـا فـرط تصـبغ يسـتمر لعـدة شـهور أو سـنوات. قـد يكـون هنـاك تغيـر تـدريجي بـاللون مـن الزهـري إلـى الأزرق ثـم الأسود .

التصبغ التالي قد يكون شديداً خاصة عند ذوي الجلد الغامق وضئيلاً عند ذوي الجلد الفاتح ، قد تظهر بعض الحطاطات خلال اختفاء البعض الآخر .

أحيانـاً قـد تسـتمر لمـدة أطـول ، تكبـر وتتـثخن ويصـبح سـطحها خشـناً ، و تأخـذ لونـاً بنفسجياً ، تشكل مايدعى حزاز ضخامي. تشفى بعض الآفات مع ضمور أو تندب .

قد ترى مناطق من نقص التصبغ عند الأفارقة الأمريكان ذوي الجلد الغامق .

الاستقصاءات :

يعـد التشـريح المرضـي الوسـيلة الأفضـل لتأكيـد التشـخيص، حـديثاً تـم اسـتخدام منظـار الجلد حيث يمكن ملاحظة خطوط ويكهام بشكل أفضل بواسطة المنظار . (70)

الصفات النموذجية للآفات بواسطة منظار الجلد هي شبكة من خطوط بيضاء مع كرات حمراء على المحيط . (71)

الموجودات الأبكر بالتشريح المرضي هي زيادة عدد خلايا لانغرهانس في البشرة مع رشاحة سطحية حول وعائية باللمفاويات والناسجات . سفاج خفيف يتبع بتفجي وتشكل شقوق على طول الوصل البشروي الأدمي وتجمع للخلايا الكيراتينية المتنخرة (أجسام غروانية) (72)

الصفات النسيجية النوعية ترى في الحطاطات المكتملة. نرى في مركز الحطاطة شواك غير منتظم مع سماكة غير منتظمة للطبقة الحبيبية مع فرط تقرن مطبق .

في الحزاز الفموي يزداد التكاثر البشروي . (73)

نادراً ما يوجد خطل التقرن في الحزاز مجهول السبب على عكس بعض الاندفاعات الدوائية الحزازانية . السماكة الموضعة في الطبقة الحبيبية تتوافق مع خطوط ويكهام .

تنكس الخلايا البشروية القاعدية يعطي الأجسام الغروانية (١٥-٢٠ ميكرومتر) والتي تظهر إما بشكل مفرد أو تجمعات .

قد تظهر الاستطالات البشروية مسطحة أو بشكل يشبه أسنان المنشار، ويعطي الانفصال عن الأدمة شقوق ماكس جوزيف .

ينقص عدد الأجسام الغروانية في الآفات القديمة أو الضخامية بشكل ملحوظ. يوجد رشاحة من اللمفاويات والناسجات في الحزاز الفعال ونادراً تختلط مع البلاسميات .

الخلايا الميلانية غائبة أو ناقصة العدد بشكل ملحوظ، بينما يكون سلس الصباغ مع بالعات الميلانين الأدمية نوعي وواضح .

عندما يصبح المرض غير فعال تصبح الرشاحة وبالعات الميلانين متفرقة ومحيطة بأوعية الأدمة الحليمية .

قد تبدي البشرة في الحزاز الضخامي مظهر تحلم كاذب مع شواك غير منتظم ، قد تكون الجريبات متوسعة وتأخذ مظهر الكيسات. قد لا تأخذ الرشاحة مظهراً شريطياً،

ويكـون التـنكس التميعـي بؤريـاً مـع تشـكل أجسـام غروانيـة عـادة حـول ظهـارة الجريبـات. قد نرى تليف في الآفات المزمنة.

فـي الحـزاز الضـموري قـد تكـون البشـرة ضـامرة للغايـة حتـى حـدود الطبقـة الحبيبيـة، وتكـون الاسـتطالات البشـروية عـادة ممسـوحة بشـكل كامـل مـع قليـل مـن الأجسـام الغروانية ، تبدي الأدمة الحليمية تليفاً .

قد تمتد الرشاحة في الحزاز الجريبي عبر ظهارة قاعدة الجريب مع سدادة كيراتينية.

تكـون الظهـارة فـي الحـزاز المخـاطي مترققـة مـع خطـل تقـرن ، بـالرغم مـن أنـه قـد نـرى نمطـي التقـرن. قـد تكـون الخلايـا البلاسـمية مسـيطرة علـى شـكل رشـاحة شـريطية ، تكـون الأجسـام الغروانيـة أقـل مـن الحـزاز الجلـدي الحطـاطي . تحـت الـنمط الحمـامي مـرتبط بزيادة تكاثر الخلايا مقارنة بالنمط الشبكي (74) .

عسـر التنسـج المتوسـط أو الشـديد فـي خزعـة الفـم يعتبـر عامـل خطـر لتطـور تـال للسرطان.

الحـزاز الفقـاعي نـادر ، وتتشـكل الفقاعـة بـين الغشـاء الخلـوي للخليـة الكيراتينيـة والصفيحة القاعدية، وبذلك يكون هناك فصل كبير بين الرشاحة والبشرة .

يبـدي الومضـان المنـاعي المباشـر ترسـب كـروي للغلوبيولينـات المناعيـة IgM وأحيانـاً IgG و IgA ، تمثـل الخلايـا الكيراتينيـة المتنخـرة فـي أسـفل البشـرة وعلـى الوصـل البشروي الأدمي .(75)

الومضـان المنـاعي المباشـر قـد يكـون مفيـداً فـي تفريـق الحـزاز عـن الذئبـة الحماميـة والحزاز الفقاعاني . (76)

أحيانـاً قـد تصـبح الانـدفاعات الحزازنيـة معممـة وتماثـل التهـاب الجلـد التوسـفي ، مثـل هـذه الاندفاعات عادة تكون محرضة بالأدوية .

التقرانـات الحزازانيـة السـليمة عـادة تكـون وحيـدة لكـن قـد تكـون متعـددة ، (77) وتبـدي رشـاحة حزازانيـة مـن اللمفاويـات ، و أحيانـاً خطـل تقـرن ، مـع خلايـا نخـرة فـي البشـرة دون وجـود لانموذجيـة خلويـة. قـد يظهـر التشـريح المرضـي نـادراً مظـاهر فطـار فطراني.(78)

أحياناً قد تترافق الميلانوما مع اندفاع نسيجي حزازاني .(79) والميلانوما الموضعة مع تراجع حزازاني قد تشبه التقران الحزازاني السليم نسيجياً . (80)

الحزاز المخطط Lichen Striatus :

التعريف : (3)

هو جلاد التهابي لاعرضي محدد لذاته ، يتظاهر على شكل حطاطات حمراء أو زهرية بتوزع خطي يأخذ شكل خطوط بلاشكو ، يحدث عادة عند الأطفال بعمر ٥-١٥سنة ويشفى خلال ٦-١٢ شهر. قد تظهر مناطق من نقص التصبغ التالي وتبقى لفترة أطول .

الأسباب غير مفهومة بدقة ولكن حوالي ٤٠% لديهم بنية تأتبية . الحدوث ضمن العائلات في فصل الشتاء يقترح عدوى ما غالباً فيروسية . قد تفيد الخزعة في تشخيص المرض .

الوبائيات : (81)

أكثر من ٥٠% من الحالات تحدث عند الأطفال بين ٥-١٥ سنة ، لكن الحصول بعمر الطفولة الباكرة أو عند البالغين وارد .

تصاب الإناث ضعف أو ثلاث أضعاف الذكور .

الأمراض المرافقة : (82)

يحدث بنسبة أكبر عند المصابين بالتأتبي ، وسجل حدوثه بنسبة ٤٣% مع التأتبي في إحدى الدراسات .

الآلية المرضية : (83)

بما أن المرض يتطور على خطوط بلاشكو والتي تمثل خطوط الهجرة الجنينية للأديم الظاهر ، تم افتراض أن هناك طفرة بعد الإلقاح تؤدي إلى موزاييكية جلدية .

مـن ناحيـة أخـرى فـإن شـفاء الآفـات خـلال عـدة أشـهر يقتـرح اسـتجابة للخلايـا التائيـة محرضة بإصابة فيروسية .

التشريح المرضي : (83، 84)

المظهـر النسـيجي مختلـف ويعتمـد علـى مرحلـة المـرض . عـادة رشـاحة شـريطية مكونـة مـن اللمفاويـات والناسـجات مـع تغيـرات بشـروية مختلفـة بمـا فيهـا خطـل تقـرن وفـرط تقـرن تماثـل الحـزاز المسـطح . التظـاهرة الأبكـر هـي وذمـة بـين الخلايـا . ويكـون الشـواك مثـل السـفاج مختلـف الدرجـة . الخلايـا عسـيرة التقـرن مثـل تلـك المشـاهدة فـي داء داريـه تـرى فـي حـوالي ٥٠% مـن الحـالات . قـد يكـون هنـاك تـنكس تميعـي بـؤري فـي الخلايـا القاعدية.

الأدمـة تكـون وذميـة والأوعيـة الدمويـة والملحقـات محاطـة برشـاحة مـن اللمفاويـات والناسـجات والتـي قـد تكـون كثيفـة وتمتـد عميقـاً ، لمفاويـات متفرقـة قـد تتسـلل ضـمن البشرة .

تظهـر التلوينـات المناعيـة سـيطرة الخلايـا التائيـة السـامة CD8+ بالمقارنـة مـع خلايـا CD4+ .

وراثياً : (85،86)

تـم تسـجيل حـالات عائليـة ولـم يعـرف بعـد اذا كانـت ناجمـة عـن التمـاس ووجـود عامـل معدي .

العوامل البيئية :

مـن العوامـل المحرضـة المحتملـة هـي الـرض والعوامـل المعديـة ، حيـث أشـارت بعـض الدراسـات أن حدوثـه غالبـاً فـي الفصـول البـاردة ، مـع ترافقـه أحيانـاً مـع أعـراض بادريـة تشير إلى إصابة فيروسية ، وأحياناً قد يسبق بقصة رض . (81)

مـن المحرضـات الأخـرى هـي فيـروس الحمـاق (87) ،كـذلك الحصـبة، النكـاف والحصـبة الألمانية. (83)

التظاهرات السريرية : (81,82,88)

البدء عادة مفاجئ على شكل حطاطات حزازانية متفرقة تأخذ شكلاً خطياً ، أحياناً يتظاهر على شكل حويصلات. لايوجد أعراض ، قد يكون حاك أحياناً وهذا أشيع عند البالغين . سير المرض متغير وعادة يصل إلى أقصى امتداد خلال ٢-٣ أسابيع لكن قد يستمر حتى عدة أشهر ، وقد تتلاقى الحطاطات لتأخذ شكل شريط أحمر غامق أو بني وسفي قليلاً ، يتراوح عرضه بين ٢مم حتى٢ سم ، غالباً غير منتظم . أحياناً قد تتطور هذه الأشرطة إلى لويحات خاصة على الإليتين .

تكون الحطاطات البدئية زهرية وليست بنفسجية، لاتبدي تسرراً أو خطوط ويكهام . قد تكون ناقصة التصبغ عند ذوي الجلد الغامق .

قد يحدث نقص تصبغ تال لدى حوالي ٣٠% من المرضى ، أما فرط التصبغ فإنه يحدث بشكل أقل.

الآفات تحدث بشكل أكثر شيوعاً على ذراع ، ساق واحدة أو على العنق ، لكن قد يتطور على الجذع . الآفات المتعددة نادرة ، والإصابة ثنائية الجانب استثنائية .

إصابة الأظافر قد تؤدي إلى خطوط طولانية، شقوق أو انحلال أظافر .

قد يحصل الشفاء العفوي خلال ٦-١٢ شهر في معظم الحالات ، ولكن بعض الآفات قد تستمر أكثر من سنة .

قد يتبع الشفاء بنقص تصبغ ، وبشكل أقل شيوعاً فرط تصبغ .

التشخيص التفريقي : (3,82)

الاندفاعات الحمامية الخطية التي تتوزع على طول خطوط بلاشكو أو التي تأخذ توزعاً نطاقياً، بما فيها الصداف الخطي ، داء داريه الخطي ، الحزاز المسطح الخطي، التقران المنخرب الخطي و الوحمة البشروية الثؤلولية الخطية الالتهابية

(ILVEN) ، كلها يجب وضعها كتشاخيص تفريقية .

الحزاز المسطح الخطي والصداف الخطي يمكن تمييزها بسهولة سريرياً حتى بغياب الآفات النموذجية في الأماكن الأخرى .

الوحمة البشروية الثؤلولية الخطية الالتهابية بشكل خاص لها صفات سريرية ونسيجية مشتركة مع الحزاز المخطط ، على أي حال فإن ILVEN دائماً حاكة ومستمرة بالرغم من وجود فترات تحسن .

آفات نقص التصبغ يدخل معها البهاق أو نقص التصبغ الوحماني .

سير المرض ولإنذار :

سير المرض متغير، معظم الحالات تستمر على الأقل ٦ أشهر وتشفى خلال سنة ، لكن قد تستمر الآفات فقط عدة أسابيع أو تستمر عدة سنوات لدى كل من الأطفال والبالغين .(88)

قد يأخذ سيراً مزمناً أو ناكساً ويحتاج للعلاج خاصة عند البالغين .(89)

نقص التصبغ التالي قد يستمر لسنوات خاصة عند ذوي الجلد الغامق ، وقد يكون العرض البدئي عند بعض المرضى . (82)

داء نيكام Nekam disease : (3,90,91)

من مرادفات المرض : الحزاز الأحمر وحيد الشكل ، والتقران الحزازاني المزمن.

معظم الحالات تصيب البالغين بين ٢٠-٤٠ سنة ، بالرغم من كونه قد يصيب الأطفال أحياناً .

يتظاهر على شكل حطاطات أو عقيدات تأخذ شكلاً خطياً أو شبكياً ، لها سدادة مفرطة التقرن صعبة الاقتلاع تترك مكانها عرى شعرية بارزة .

أكثر ما تشاهد الآفات على الأطراف والإليتين ، وتترافق مع اندفاع يشبه التهاب الجلد المثي على الوجه. في المرض الشديد تميل الآفات لأن تكون منتشرة ومتناظرة، حيث تصاب الحفرة أمام المرفق ، السطوح الباسطة للذراعين ، المنطقة القطنية العجزية،

الإليتين، الوجه الخلفي للفخذين والحفرة المأبضية ، وبشكل أقل المنطقة التناسلية وجوف الفم .

تحدث التظاهرات الفموية لدى حوالي ٥٠% من المرضى على شكل قلاعات فموية ناكسة ، وقرحات مزمنة أكبر حجماً ، وحطاطات حمامية متقرنة هي أشيع التظاهرات.

تصبح الأظافر متثخنة مع خطوط طولانية .

هناك حالات للمرض تالية للرض أو الأحمرية .

هناك نمط من المرض على شكل حطاطات حمامية متقرنة على الوجه ، تشفى خلال الصيف .

نسيجياً التغيرات غير نوعية، على شكل التهاب جلد مزمن ، ولكن قد نرى تغيرات حزازانية .

البعض يعتقد أن هذا المرض هو نمط من الحزاز ، بينما البعض يعتقد أنه نمط منفصل.

هناك حالة من هذا الداء بنمط نسيجي يشبه التقران المنخرب وترسب المادة النشوانية، يدعم كون هذا المرض منفصل عن الحزاز .

هناك ترافق محتمل مع التهاب الكبب والكلية ، إضافة للأمراض اللمفاوية التكاثرية .

العلاجات المستخدمة في الحزاز المسطح :

يمثل علاج الحزاز المسطح تحدي كبير ، ويعتمد على الشكل السريري، الموقع والشدة.(92)

بالنسبة للحزاز الجلدي ، والذي قد يشفى بشكل عفوي خلال ١-٢ سنة ، فإن الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف الحكة وإنقاص مدة الشفاء .

يجب الامتناع عن علاج الحزاز الفموي اللاعرضي ، أما النمط التقرحي ، والمؤلم ، فهو بحاجة لعلاج هجومي طويل الأمد . (93)

الإصابة بالفروة أو الأظافر والتي قد تترك تندباً (94، 95) ، الإصابة التناسلية (96)، إصابة المري والملتحمة ، والتي قد تحرض تضيقاً وتليفاً، تتطلب علاج سريع لتجنب التندب والسير المترقي .

العلاج الأساسي للحزاز المسطح هي الستيروئيدات الجهازية ، وبشكل مفاجئ لاتزال الأدلة حول فائدة الستيروئيدات الموضعية أو الجهازية في علاج الحزاز قليلة . (3)

الحزاز المسطح الجلدي :

الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف الحكة وإنقاص زمن شفاء الآفات

الخط الأول : (3)

الستيروئيدات القشرية الموضعية هي الخط الأول لعلاج الحزاز المسطح الجلدي ، ويجب استخدام ستيروئيدات موضعية قوية جداً (مرهم كلوبيتازول بروبيونات ٠.٠٥%) مرة يومياً مساء حتى الهجوع .

إذا لم يلاحظ تحسن خلال ستة أسابيع عندها يجب استخدام علاجات الخط الثاني .

بعد الهجوع فإن المدة المثالية للاستمرار بعلاج الصيانة غير ثابتة وتختلف من مريض لآخر .

بالنسبة للحزاز الضخامي ، يجب استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية جداً تحت ضماد كتيم.

الستيروئيدات الفموية هي الخط الأول لعلاج الحزاز المسطح الجلدي المنتشر (بريدنيزولون ٠.٥-١ مغ باليوم) حتى التحسن (عادة ٤-٦ أسابيع).

هناك دراسات قارنت بين استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية ، مع البريدنيزولون الفموي (٣٠ مغ لمدة ١٠ أيام) بالمشاركة مع الستيروئيدات الموضعية ، كانت مدة الشفاء أقصر بشكل ملحوظ مع البريدلون الفموي مقارنة مع الستيروئيدات الموضعية لوحدها (١٨ أسبوع مقابل ٢٩ أسبوع) .

بعد الهجوع يجب سحب الستيروئيدات الفموية بشكل تدريجي .

الخط الثاني : (3,97)

بينت الدراسات وجود تراجع ملحوظ ، وهجوع عند المعالجين بالأسيترتين (٣٠ مغ لمدة ٨ أسابيع) مقارنة مع الدواء الغفل .

مع الأخذ بالاعتبار التأثيرات الماسخة ، وجفاف الجلد والمخاطيات ، فإن الأسترتين يعتبر خطاً علاجياً ثانياً للحزاز الجلدي .

من علاجات الخط الثاني هو العلاج الكيماوي الضوئي أو العلاج الضوئي .

في تجربة سريرية استخدمت ال PUVA ثلاث مرات أسبوعياً على جانب واحد من الجسم ، مقارنة مع عدم علاج الجانب الآخر ، لوحظ الشفاء لدى المعالجين بنسبة ٥٠% فقط .

في دراسات أخرى حصل الشفاء خلال متوسط ٣ أشهر ، لدى ٧٠% من المعالجين ب NB-UVB.

ممكن أيضاً مشاركة ال PUVA مع الأسترتين لكن لم يتم تقييمها بعد .

كذلك ممكن مشاركة الستيروئيدات الفموية مع العلاج الضوئي كخط علاجي ثان .

العلاج الضوئي قد يزيد خطر فرط التصبغ التالي عند ذوي الجلد الغامق .

الخط الثالث :

تم إحداث الهجوع عند ١٤ من أصل ٢٤ مريض باستخدام الميتوتركسات في الأسبوع ٢٤ من العلاج . (98) لذا يعتبر الميتوتركسات خط ثالث لعلاج الحزاز المسطح المنتشر .

يوجد دراسات قيمت فعالية الغريزيوفولفين ، الهيدروكسي كلوروكين ، السلفاسالازين (99).

الحزاز المسطح الفموي :

الهدف من العلاج هو شفاء الآفات التآكلية وذلك لإنقاص الألم وتناول الوارد اليومي من الطعام بشكل طبيعي ، يجب تثقيف المريض حول الطبيعة الناكسة للمرض .

يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانية التحول للخباثة والمراقبة الجيدة للآفات (100) .

يجب تجنب التدخين والكحول ، والطعام الحار والحامض ، يجب العناية الجيدة بصحة الفم والأسنان .

الخط الأول :

الستيروئيدات القشرية الموضعية هي خط العلاج الأول للحزاز الفموي العرضي .

بغياب المستحضرات المناسبة للاستخدام الفموي ، ممكن الاستعاضة بمرهم ستيروئيدي قوي جداً (كلوبيتازول بروبيونات ٠.٠٥%) يطبق ثلاث مرات يومياً على الآفات التسحجية ، ويوصى بعدم تناول الطعام أو الشراب لمدة ساعة بعد التطبيق .

بشكل بديل للآفات الأكثر انتشاراً والأقل شدة ، أو للصيانة ممكن استخدام محلول أقراص بريدنيزولون ٥ مغ في ١٥ مل ماء ، ثلاث مرات يومياً . المبيضات البيض هي أشيع اختلاط للعلاج . (101) إذا لم يلاحظ تحسن خلال ٦ أسابيع عندها يجب استخدام علاجات الخط الثاني. مدة علاج الصيانة يختلف من مريض لآخر . في الحزاز الفموي التقرحي الشديد فإن خط العلاج الأول هو الستيروئيدات الفموية بجرعة ١مغ / كغ / يوم حتى الهجوع ، عادة ٤-٦ أسابيع . يجب إنقاص الجرعة تدريجياً لتجنب النكس .

بالنسبة للأشكال الحطاطية واللويحية فإن الريتينوئيدات هي الخط الأول للعلاج لوحدها أو بالمشاركة مع الستيروئيدات الموضعية .(3)

يوجد دراسة مقارنة بين العلاج بالدواء الغفل مع ال tazarotene ، وكانت نتائج الشفاء أعلى بكثير في المجموعة المعالجة . (102)

الخط الثاني :

بالنسبة للحزاز التقرحي ، إذا لم تحدث استجابة جيدة ، فإن الخط الثاني للعلاج هو الستيروئيدات الفموية ١مغ / كغ / يوم حتى الهجوع ، عادة ٤-٦ أسابيع .

الخط الثالث :

يوجد دراستين قارنتا مرهم تاكروليموس ٠.١ % مع كلوبيتازول بروبيونات ٠.٥% ، أحدها أثبتت أفضلية للتاكروليموس ، أما الثانية بينت أن لا فرق إحصائي بينهما (103) .

دراسة أخرى قارنت بين كريم Pimecrolimus ١% مع معجون triamcinolone acetonide ٠.١% ، بينت أنه لافرق بين الدوائين بالفعالية (104)

كذلك السيكلوسبورين لم يظهر أفضلية على الستيروئيدات الموضعية (105) .

وبذلك نستنتج أن مثبطات الكالسينورين الموضعية لم تبد تفوقها على الستيروئيدات الموضعية .

كذلك فإنه يجب استخدامها بحذر بسبب خطر التحول الخبيث للآفات .

تم تجربة مواد عديدة منها الكركم ، حمض الهيالورونيك، الألوفيرا، حقن ال BCG، الليكوبين، التاليدوميد وغيرها . (106، 107 ، 108 ، 109 ،110، 111) .

الحزاز الشرجي التناسلي : (112)

العلاج الباكر بالستيروئيدات الموضعية القوية جداً (٠.٠٥ % كلوبيتازول بروبيونات مرهم ، مرة يومياً) يساعد في الشفاء من الآفات ويمنع التندب والالتصاقات . بالرغم من كون الفعالية في منع الالتصاقات والتندب غير مؤكدة .

الهيدروكورتيزون على شكل تحاميل ، أو رغوة ، أو كريم ، يستخدم كل يومين للتوضع المهبلي .

تعتبر الجراحة خياراً بعد الشفاء الكامل إذا حصلت التصاقات .

الحزاز المسطح الشعري : (113)

من أجل تجنب الألم، الحكة و الحاصة غير العكوسة . فإن خط العلاج الأول هو الستيروئيدات القشرية القوية الموضعية (كلوبيتازول بروبيونات مرهم مرتين يومياً) . بحال عدم الاستفادة ، أو بالحالات الشديدة ، ممكن الحقن الموضعي ل triamcinolone acetonide (٠.٥ – ١٠مغ / مل) ، أو ستيروئيدات قشرية فموية (بريدنيزولون ١ مغ/ كغ/ يوم).

الحاصة الجبهية التليفية : (114)

قد يكون العلاج ذو فائدة محدودة ، لكن هناك العديد من الخيارات مثل الصادات ، الستيروئيدات القشرية ضمن الآفة، الهيدروكسي كلوروكين، التاكروليموس ومثبطات ٥ الفا ريدوكتاز .

حزاز الأظافر : (115،116،117)

هدف العلاج هو إنقاص الألم ومنع الأذية الدائمة للأظافر .

عندما يصاب أقل من ٤ أظافر ، يطبق يومياً ستيروئيد موضعي قوي جداً مرتين يومياً (مرهم كلوبيتازول بروبيونات ٠.٠٥%) ، و إذا كانت الآفات أكثر شدة ممكن حقن triamcinolone acetonide (٠.٥ – ١٠ مغ / مل) في المنطقة حول الظفر .

عندما يصاب أكثر من ثلاث أظافر ممكن استخدام البريدنيزولون الفموي (٠.٥-١ مغ / كغ / يوم) لمدة ٤-٦٦ أسبوع ، أو حقن عضلي ل trimcinolone acetonide .

يوجد حالة اقترحت استخدام ال etanercept، بالرغم من أنه سجلت حالات اندفاع مشابه للحزاز تال لاستخدام مثبطات TNFa.

الحزاز المسطح التآكلي الشديد : (118)

الستيروئيدات الجهازية هي خط العلاج الأول ، أما المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج ، أو الذين بحاجة لعلاج طويل الأمد ، ممكن استخدام مثبطات المناعة مثل (ميتوتركسات ، ميكوفينولات الموفتيل ، أذاثيوبرين) . يوجد دراسات أثبتت فعالية العلاج الضوئي الكيماوي خارج الجسم في إحداث الهجوع الكامل .

الحزاز الدقيق : (119،120)

بما أن المرض لاعرضي ومحدد لذاته ، لا حاجة للعلاج ، ممكن استخدام الستيروئيدات الموضعية إذا كانت هناك حاجة مثلا بحال التوضع على القضيب. سجلت حالات شفاء للحزاز الدقيق المعمم بعد التعرض للشمس . كذلك ال PUVA، NB-UVB و astemizole ، وممكن استخدام الأستيريتن لعلاج الحزاز الدقيق الراحي الأخمصي .

داء نيكام :

سير المرض مزمن ومعند على العلاج ، لكنه أبدى استجابة للعلاج الضوئي الكيماوي .(121) سواء لوحده أو مع الأستريتين . (122)

الحزاز المخطط : (123،124)

عادة لا حاجة للعلاج حيث أن المرض لا عرضي ويشفى عفوياً ، عند المرضى الذين يعانون من الحكة (عادة البالغين) ، فإن خط العلاج الأول هو الستيروئيدات الموضعية ، بحال المقاومة ممكن استخدام مثبطات الكالسينورين الموضعية .

الإصابة الظفرية تستجيب للستيروئيدات القوية تحت ضماد كتيم .

العلاج الضوئي يعتبر من الخيارات العلاجية أيضاً .

لمحة عن الدواء المستخدم في الدراسة :

تمتلك الريتينوئيدات العديد من الخصائص الطبية عن طريق تأثيرها على تكاثر الخلايا البشروية ، التمايز ، والموت الخلوي ، جين تثبيط الورم ، والوظائف المناعية (125)

ما يهمنا في هذا البحث هو الخواص المعدلة للمناعة والمثبطة للالتهاب والتي يعتمد عليها في علاج الحزاز المسطح المنتشر، ويعتقد بأنها تحدث عن طريق تثبيط البروتين المفعل -١ (AP-1) والعامل النووي – IL6 (NF-IL6) وهي عوامل الانتساخ الرئيسية في الاستجابة الالتهابية ، حيث وجد حديثاً أن حمض الريتينوئيك يلعب دور رئيسي في تثبيط خلايا TH17 عن طريق تثبيط IL6 ، وتحريض خلايا T المنظمة المثبطة للالتهاب . (126)

الإيزوتريتينوئين هو من الريتينوئيدات اللاعطرية (13- Cis retinoic acid) ، يمتص من لمعة الأمعاء إلى خلايا المخاطية المعوية ، ثم يعبر عن طريق الدقائق الكيلوسية إلى الكبد ، بعدها يفرز إلى الدم حيث ترتبط بالألبومين ، ثم يتجه نحو نواة الخلية الهدف. (127)

تناوله مع الطعام أو الحليب يعزز من توافره الحيوي . في الدوران يرتبط مع الألبومين . يعبر المشيمة ويفرز مع الحليب . لا يخزن في الشحم أو الكبد .(128)

يستقلب بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 ، متبوعة بالغلكزة لتحويله إلى مستقلب غير فعال ذواب بالماء، ثم الإطراح عن طريق الكلية والصفراء . (129)

تناوله مع الكاربامازبين ينقص من مستويات الأخير في الدم .(128)

يختلف العمر النصفي بين الريتينوئيدات ويبلغ حوالي ٢٠ ساعة بالنسبة للإيزوتريتنوئين الذي يعتبرمع الأليتريتينوئين من الريتينوئيدات الداخلية، تعود المستويات الطبيعية بعد أسبوعين بعد التوقف عن تناوله. يوجد منه كبسولات بعيارات مختلفة (١٠,٢٠,٣٠,٤٠ مغ) والجرعة تتراوح من (٠.٥- ٢ مغ/كغ/يوم) (130)

يرتبط مع مستقبلات حمض الريتينوئيك RAR .(125)

الايزوتريتينوئين مرخص له لعلاج العد الشديد المعند على العلاجات التقليدية ، كذلك يستخدم لعلاج الوردية ، التهاب الغدد العرقية المقيح ، التهاب الهلل المسلخ بالفروة .

التأثيرات الجانبية :

١- التأثيرات الماسخة : (127، 129)

التعرض الجنيني الباكر للريتينوئيدات يسبب مشاكل عصبية ، عينية ، قلبية وعائية ، كلوية ،رئوية ، هيكلية ، البنكرياس وتشوهات الأطراف .

تناول الريتينوئيدات خلال الثلث الأول من الحمل يسبب تشوهات قحفية وجهية ، بما فيها (الحنك المشقوق ، وتشوهات الأذن الخارجية) ، كذلك تشوهات الجهاز العصبي المركزي (استسقاء الرأس ، صغر رأس ، تشوهات مخيخية)، تشوهات قلبية (رباعي فالوت ، تبادل منشأ الأوعية الكبيرة ، العيوب الحاجزية)، شذوذات التيموس وجارات الدرق لدى ٥٠% من الحمول .

٢- التأثيرات النفسية : (131,132,133,134)

العلاقة بين العلاج بالريتينوئيدات والتأثيرات النفسية بما فيها الاكتئاب والميل للانتحار واضطرابات الشخصية ، تبقى غير ثابتة ومثيرة للجدل ، ومعظم الدراسات حول هذا الارتباط كانت حول الإيزوتريتينوئين في علاج العد الشائع .

بالرغم من كون معظم الدراسات فشلت في إثبات الارتباط بين الإيزوتريتينوئين الفموي والأعراض النفسية ، ألا أن هناك بعض منها بين أن قسم من المرضى المعالجين بالإيزوتريتينوئين تطورت لديهم أعراض اكتئاب .

ربما تكون آلية التأثير بسبب كونه يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويعدل التعبير عن الجينات في الجهازالحوفي ، وبذلك يؤثر على دور الدوبامين، السيروتونين والنور أدرينالين على المزاج والعاطفة .

نستخلص أن الاكتئاب قد يكون نادر وتأثير جانبي غير قابل للتوقع ، ويبدو أنه من الحكمة التنبيه بحال ظهرت علامات اكتئاب أو تغير المزاج عند المعالجين .

الصداع الشديد أو المتكرر قد يكون علامة للاكتئاب المسبب بالإيزوتريتينوئين.

لا يوجد دليل أن الأشخاص الذين لديهم سوابق مشاكل نفسية معرضون للخطر أكثر ولا يجب أن يتم رفض العلاج بالإيزوتريتينوئين بشكل تلقائي لمثل هؤلاء، ويجب مشاركة طبيب نفسي لتحري حدوث أي تغير في الحالة العقلية في مرحلة باكرة، كذلك فإنه من الممكن البدء بجرعة منخفضة (٠.٥مغ/كغ) لمدة شهرين ثم زيادتها تدريجياً، مما يخفف من الآثار الجانبية المحتملة .

٣- التأثيرات العينية :

يحدث جفاف العين ، والتهاب الأجفان والملتحمة الذي يختلط أحياناً بالإنتان الثانوي ، بسبب تغير ظهارة الملتحمة المسبب بالريتينوئيد (135) ، وتناقص إفرازات غدة ميبوميان (136).

يمكن تخفيف الأعراض باستخدام قطرات الدمع الصناعي ، ويجب أن ننصح المرضى بالامتناع عن استخدام العدسات اللاصقة لفترة مؤقتة .

ممكن أن تحصل عتامات قرنية لا عرضية ، لكنها غالباً لا تؤثر على الرؤية (129)

تسبب السمية الشبكية ضعف الرؤية الليلية والتي قد تستمر لسنوات (137) وهذا يجب أخذه بعين الاعتبار عند ذوي المهن التي تتطلب استيقاظ ليلاً .

٤- التأثيرات الهضمية :

الإيزوتريتينوئين متهم على وجه الخصوص بإحداث أدواء الأمعاء الالتهابية بما فيها التهاب الكولون القرحي وداء كرون ، لكن الدراسات حول هذا الموضوع متعارضة ، وحتى إن كان حقيقة يؤهب لهذه الأمراض ، فإن معدل الخطر الكلي منخفض (132).

الانزعاج الهضمي الخفيف شائع نسبياً .

٥- التأثيرات العضلية الهيكلية :

السمية بفيتامين A ممكن أن تؤدي إلى فرط التعظم الهيكلي الخلالي المنتشر (DISH) ، انغلاق مشاش باكر، تكلس الأوتار والأربطة وانخفاض كثافة العظم (129)

لكن ضمن استخدامات الريتينوئيدات في الأحوال العادية في علاج العد واضطرابات التقرن فإنه يوجد فقط خطر ضئيل جداً لمثل هذه الاختلاطات . (138)

يجب الأخذ بعين الاعتبار حدوث إغلاق المشاش الباكر عند الأطفال قبل البلوغ .

الألم العضلي عرض جانبي شائع خاصة عند النشيطين فيزيائياً ، وقد تترافق مع ارتفاع مستوى الكرياتين فوسفوكيناز (CPK). (129)

٦- التأثيرات الجلدية المخاطية :

جفاف الجلد (خاصة عند التأتبيين) وجفاف الأغشية المخاطية (خاصة ظهارة الأنف و الحافة القرمزية للشفة والملتحمة) شائع جداً ومتعلق بالجرعة .

قد تترافق مع حكة ، حمامى بالوجه ، تقوبؤ ثانوي ، أكزيما جفاف و هشاشة جلد . قد يحدث رعاف شديد . المطريات عادة تكون فعالة في علاج الأعراض وتستخدم تلك الغير مولدة للزؤان على المناطق المعرضة للعد. (128)

تدهور مؤقت في حالة العد قد تحدث عند بدء العلاج بالإيزوتريتينوئين ، لكن هذه الحالة عادة لا تحتاج تعديل الجرعة . العد الخاطف قد يحدث بشكل نادراً جداً . (139)

نفحة طور الراحة، هشاشة الأظافر، انحلال الأظافر و الحساسية الضيائية هي اختلاطات محتملة. (129)

آفات شبيهة بالحبيبوم المقيح قد تظهر بالترافق مع الآفات العدية وعلى طيات الأظافر ، تزول مع إيقاف المعالجة. (140)

هناك تقارير نادرة عن حالات سمية جلدية بعد العلاج مثل (ستيفن جونسون وانحلال البشرة النخري السمي). (141)

٧- التأثيرات العصبية :

الصداع العابر هو تأثير جانبي شائع ، ولكن بشكل قليل قد تتسبب الريتينوئيدات الفموية بارتفاع توتر سليم داخل القحف (ورم دماغي كاذب)، مع غثيان، إقياء و اضطراب رؤية ، أحياناً قد يحدث فقد بصر (142) ، خاصة بحال تم تناول الإيزوتريتينوئين مع التتراسيكلين .

٨- فرط الشحوم :

اضطراب شحوم الدم خاصة ارتفاع الشحوم الثلاثية ، إضافة لارتفاع الكوليسترول هو تأثير جانبي شائع لتناول الريتينوئيدات ، خاصة مع البيكساروتين ، ويحتاج للمراقبة أثناء العلاج .

التدبير لارتفاع الشحوم المعتدل يتضمن حمية غذائية ، زيادة النشاط الفيزيائي والحفاظ على وزن مناسب ، لإنقاص الأخطار القلبية الوعائية .

مع الارتفاع الأكبر لمستوى الشحوم نحتاج لتداخل دوائي لإنقاص خطر التهاب البنكرياس.(143)

ارتفاع الشحوم المحرض بالريتينوئيدات عكوس عند إيقاف الدواء . (129)

٩- السمية الكبدية :

ارتفاع أنزيمات الكبد المحرض بالريتينوئيدات هو أمر شائع ، ورغم قلة أهميته السريرية فإنه يحتاج للمراقبة . (129)

التهاب الكبد الشديد نادر .

١٠-التأثيرات الدموية :

نقص العدلات هو أمر شائع مع الإيزوتريتينوئين ، أيضاً قد يتسبب باضطراب الصفيحات وفقر الدم . (130)

مضادات الاستطباب Contraindications : (128)

من مضادات استطباب الريتينوئيدات الفموية الحمل والإرضاع وكذلك النساء في سن الحمل إلا بحال تم اتخاذ كل الإجراءات اللازمة لمنع حدوثه .

كذلك تناوله بنفس الوقت مع التتراسيكلين ، وفرط الحساسية تجاه الريتينوئيدات أو السواغ (خاصة الصويا ، والفستق) .

مضادات الاستطباب النسبية تتضمن القصور الكبدي والكلوي ، إضافة لفرط شحوم الدم الشديد .

المحاذير :

يمنع التبرع بالدم خلال فترة العلاج ولمدة شهر بعد إيقاف الإيزوتريتنوئين ، بسبب خطره على الجنين بحال تك نقله إلى امرأة حامل .(130)

يجب اتخاذ تدابير الوقاية من أشعة الشمس الشديدة ، و يحبذ تأجيل إزالة الأشعار بالشمع لمدة ٦ أشهر لتجنب أذية البشرة ، كذلك عمليات تسحيج الجلد وليزر تجديد البشرة ، بسبب خطر تشكل الندب الضخامية ، وعسر التصبغ . (130)

الريتينوئيدات قد تؤثر على ضبط سكر الدم عند المرضى السكريين . (128)

الفحوصات قبل البدء بالعلاج : (128)

يجب التأكد من عدم وجود حمل قبل البدء بالعلاج ويجب منع الحمل لمدة شهر بعد إيقاف الإيزوتريتينوئين .

كذلك يجب إجراء تعداد عام ، وظائف كبد ، وظائف كلية ، شحوم الدم .

المتابعة : (129)

يجب إجراء تقييم وظائف الكبد ومستوى الشحوم بالدم شهرياً (وبشكل أقل تواتر يجرى تقييم لوظائف الكلية وتعداد عام) لمدة ٣- ٦ أشهر ، ثم كل ثلاثة أشهر مع تعداد عام .

يجب إجراء فحوص للدم والبول لنفي الحمل شهرياً لدى النساء بسن الحمل ، وكذلك لمد خمسة أسابيع بعد إيقاف الدواء .

السؤال عن حالة الرؤية وأعراض تغير المزاج . المرضى اللا عرضيين لا يحتاجون تقييم روتيني لحالة العظام . لكن بحال تطور أعراض مثل تحدد حركة أو الألم يجب عندها إجراء الفحوص الشعاعية اللازمة.

القسم العملي

ملخص الدراسة

المقدمة :

الحزاز المسطح مرض شائع يسبب مشكلة جمالية للمرضى إضافة للحكة التي قد تكون معيقة للحياة اليومية . تعتبر الستيروئيدات القشرية حجر الأساس في علاج المرض ، لكن استخدامها قد يحمل الكثير من الآثار الجانبية، إضافة لوجود مضادات استطباب تمنع استخدامها في بعض الأحيان .

الإيزوتريتينوئين هو ريتينوئيد جيل أول تحمل خواصه المضادة للالتهاب فائدة في علاج العديد من الأمراض الأخرى وتبرر استخدمه في علاج الحزاز المسطح .

هدف البحث :

دراسة فعالية الإيزوتريتينوئين الجهازي في علاج الحزاز المسطح المنتشر .

طريقة ومواد الدراسة :

دراسة سريرية عشوائية شملت ٤٠ مريض مصابين بالحزاز المسطح المنتشر، عولجوا بالإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة ٢٠ مغ يومياً لمدة ثلاثة أشهر ، ثم تمت مراقبتهم شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد إيقاف العلاج لتحري النكس . وبعدها قمنا بجمع البيانات وتحليلها ودراسة التأثيرات الجانبية الناجمة عن العلاج .

النتائج :

شكل الإناث نسبة ٨٠% من المرضى . كان متوسط العمر لدى الذكور والإناث ٤١ سنة تقريباً . انخفض الشعور بالحكة بنسبة ٧٢,٥ % ، و لوحظ اختفاء الآفات القديمة بنسبة ٩٠% وتوقف ظهور الاندفاعات الجديدة بنسبة ٨٠% . بشكل عام كانت نسبة الشفاء التام ٧٢.٥% ، والشفاء الجزئي ٢٧.٥% . حصل نكس بنسبة ١٥% بعد ثلاثة أشهر من الإيقاف عند المرضى الذين شفوا شفاءً تاماً. أشيع تأثير جانبي كان الجفاف بنسبة ١٥% .

إحصائياً كانت قيمة p دوماً أصغر من 0,05 بالتالي يوجد فروق إحصائية معنوية هامة بين الحالة قبل وبعد العلاج .

الخلاصة :

الإيزوتريتينوئين فعال في علاج الحزاز المسطح المنتشر مع مطاوعة جيدة ويمكن استخدامه كبديل للستيروئيدات الجهازية .

خلفية الدراسة :

تتضمن هذه المقدمة مبررات وهدف البحث

مبررات البحث :

الحزاز المسطح مرض التهابي ناكس ، غالباً ما يكون حاك بشدة تؤثر على الحياة اليومية إضافة للإحراج الذي يسببه للمريض من ناحية المظهر ، وكذلك المضاعفات التالية من فرط تصبغ وحاصة ندبية و فقدان الأظافر وغيرها الكثير .

ماتزال الستيروئيدات القشرية حجر الأساس في العلاج ، لكن استخدامها المتكرر بسبب طبيعة المرض الناكسة قد يحمل الكثير من الآثار الجانبية ، إضافة إلى وجود مضادات استطباب لدى البعض تمنع استخدامها ، لذا كان لابد من البحث عن بدائل علاجية بكلفة مقبولة وأقل تأثيرات جانبية وفعالية جيدة .

الريتينوئيدات تمتلك خواص مضادة للتكاثر ومثبطة للالتهاب عن طريق تثبيط انتساخ عوامل مثل (NF-IL6(IL6- nuclear factor و (AP1) activator protein)والتي هي عوامل الانتساخ الرئيسية في الاستجابة الالتهابية والتكاثرية .

الإيزوتريتينوئين وهو من الريتينوئيدات المتوافرة في بلادنا وقد أثبت فعاليته في بعض الدراسات العالمية في علاج المرض ، من هنا كان الدافع لتجربته سريرياً في مشفانا لإثبات فعاليته وأمانه في علاج الحزاز المسطح المنتشر .

هدف البحث :

دراسة فعالية الإيزوتريتينوئين الجهازي في علاج الحزاز المسطح المنتشر .

طريقة الدراسة :

مكان و زمان الدراسة :

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب - جامعة دمشق .

امتدت الدراسة على مدى عام كامل منذ بداية عام ٢٠١٧ وحتى نهايته .

تكاليف الدراسة :

لا يوجد .

تصميم الدراسة :

دراسة تجريبية سريرية مستقبلية عشوائية غير مضبوطة بشاهد .

Randomized prospective open labeled uncontrolled clinical trial.

معايير الدخول :

١. مريض مصاب بالحزاز المسطح المنتشر (يعتبر منتشر إذا شمل أكثر من ثلاث مناطق تشريحية مما يلي : طرف علوي ، طرف سفلي ، جذع ، فروة ، أغشية مخاطية ، أظافر).
٢. العمر أكبر من ١٨ سنة .
٣. موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة.

معايير الاستبعاد :

١) المرضى الذين تلقوا علاج جهازي للحزاز خلال الأشهر الثلاث السابقة ، أما الذين استخدموا علاجات موضعية توقف جميعها قبل أربع أسابيع من الدخول بالدراسة.
٢) فرط الحساسية تجاه الإيزوتريتينوئين .
٣) أن يكون الحزاز من النمط الضخامي أو التقرحي التآكلي .
٤) وجود مرض جهازي ، كبدي أو كلوي .

٥) الحمل (كذلك الشك بالحمل أو التخطيط له) و الإرضاع .

٦) رفض المريض .

حجم العينة :

بلغ حجم العينة ٤٠ مريضاً من المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول خلال فترة الدراسة.

طريقة الدراسة :

يتم في الزيارة الأولى إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفر معايير القبول وغياب معايير الاستبعاد . وبعد أخذ الموافقة المستنيرة يتم فحص المريض فحص سريري كامل وطلب التحاليل المخبرية التالية :

ALT أوGPT أو ((Alanine Transaminase

AST أوGOT أو ((Aspartate Transaminase

Creatinine , Urea , CBC , Cholesterol , TG , Anti-HCV ,HBS-Ag

بعد ظهور النتائج والتأكد من كونها طبيعية ، يعطى كل مريض رقم حسب تاريخ المراجعة ووضعه على خطة العلاج وهي جرعة فموية يومية إيزوتريتينوئين ٢٠ مغ لمدة ثلاثة أشهر ، مع التأكيد على استخدام المطريات . كما تمت مراقبة خمائر الكبد إضافة للشحوم والكوليسترول شهرياً .

يتم متابعة المرضى شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد إيقاف العلاج لتحري حدوث النكس .

قسمنا الاستجابة حسب ثلاثة معايير(وهي نفس المعايير المعتمدة في دراسات أخرى عالمية) (144) هي :

١. تراجع الآفات القديمة .
٢. توقف ظهور اندفاعات جديدة .
٣. تراجع الحكة .

حيث يعتبر الشفاء تام إذا تحققت المعايير الثلاث، وجزئي بحال عدم تحقق واحد أو اثنان منها، أما فشل العلاج فهو عدم تحقق أي من العناصر الثلاث، كذلك عرفنا النكس بأنه عودة ظهور اندفاعات جديدة عند المرضى الذين شفوا شفاءً تاماً .

استمارة الموافقة على المشاركة في البحث بعد تفهم فحواه:

أنا الطبيبة صبا مروان فرج ، طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري-جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى :

تقييم فاعلية الإيزوتريتينوئين الجهازي في علاج الحزاز المسطح المنتشر

ويتضمن هذا البحث إجراء (الاستقصاءات،العلاجات،الإجراءات) التالية:

١-العلاج بالإيزوتريتينوئين الجهازي بجرعة يومية ٢٠ مغ لمدة ٣ أشهر

٢-التقييم والمتابعة حتى حدوث الشفاء السريري

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ،و أود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الإطلاع عليها،كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي ، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة . وعليه المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت ،فمن يود المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الإستمارة.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق على أن أكون مشاركاً في البحث أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك

التوقيع

التاريخ / /

ملاحظة : بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة ،تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / /٢٠١٧

استبيان مرضى الحزاز المسطح المنتشر

التاريخ:.....

الاسم:..... الجنس :ذكر☐ أنثى☐. العمر:.....سنة . الوضع الاجتماعي :.....

رقم الهاتف :..... السّكن :..... الوزن:.....كغ . الطّول :.....سم .

السّوابق المرضيّة والدّوائيّة والتّحسسيّة :.....

التّحاليل المجراة للدّخول في الدّراسة:
ناقلة الأمين الاسبارتيّة :.....IU/L. ناقلة الأمين الألانينيّة :.....IU/L.
بولة : ..... الكوليسترول : ..... الشحوم الثلاثية :.....
كرياتينين:..... .CBC..... Anti -HCV ..... HBS-Ag.....

رقم الزيارة	المناطق التشريحية المشتملة	وجود الحكة	تراجع الآفات القديمة	توقف ظهور آفات جديدة	تراجع الحكة	التحاليل المخبرية	تقييم الاستجابة
الأولى							
الشهر الأول							
الشهر الثاني							
الشهر الثالث							

المتابعة :

رقم الزيارة	وجود نكس	عدم وجود نكس
بعد شهر		
بعد شهرين		
بعد ثلاثة أشهر		

توقيع المريض: .....

جمع النتائج وتحليلها :

تم استخدام الجداول العشوائية، والتكرارية مع حساب النسب، والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين فترات العلاج ، وتم استخدام اختبارات هي :

- Paired Samples Correlations والذي من خصائصه المقارنة بين نفس المرضى بفترات مختلفة
- Chi-Square
- Independent Sampels Test وهو اختبار لإيجاد الفروق بين متحول كمّي كالعمر وبين فئات متغيرات الشعور بالحكة وظهور اندفاعات جديدة بعد العلاج وشفاء الآفات القديمة .

وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى ٠،٠٥ من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

و هكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من ٠،٠٥ يعتبر الفرق الملاحظ من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، حيث أن قيمة ال P-Value أقل من ٠،٠٥ يعتبر الفرق الملاحظ مهم إحصائياً.

النتائج :

أولاً : الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة :

وصف العينة :

شملت عينة الدراسة ٤٠ مريض ومريضة مصابين بالحزاز المسطح المنتشر ، تراوحت أعمارهم بين (١٩- ٦٣) سنة .

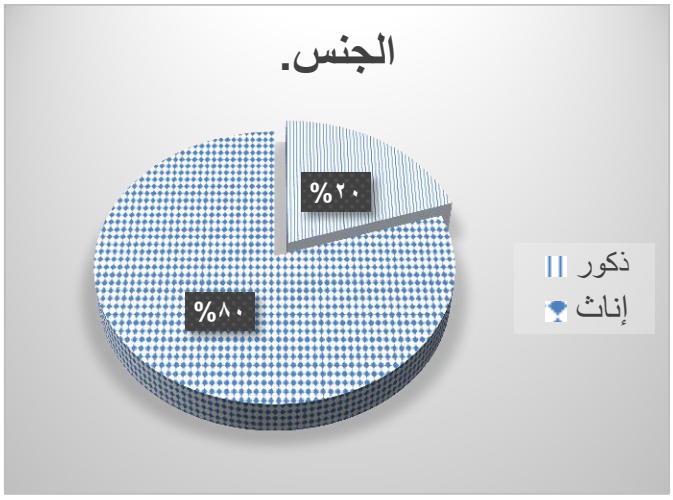
كان توزع المرضى في عينة البحث كما يلي :

أ- توزع عينة الدراسة وفقاً لجنس المريض :

يبين الجدول رقم (١) أن الفئة المسيطرة هي فئة الإناث بنسبة ٨٠%، أما الذكور شكلوا نسبة ٢٠% فقط . ويمكن رؤية هذا التوزع بشكل واضح في المخطط رقم (١) .

جدول (١) يبين توزع العينة بحسب الجنس.

	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٨	%٢٠
إناث	٣٢	%٨٠
المجموع	٤٠	%١٠٠



مخطط رقم (١).

ب - توزع عينة الدراسة وفقاً لعمر المريض :

بلغ متوسط عمر المرضى الذكور ٣٩ سنة و١٠ شهر ، أما الإناث ٤١ سنة ، فيما شملت العينة مرضى أعمارهم تتراوح بين (١٩- ٦٣) سنة كما هو واضح في الجدول رقم (٢) .

جدول (٢) يبين متوسط العمر للمرضى بالإضافة لمعايير إحصائية أخرى.

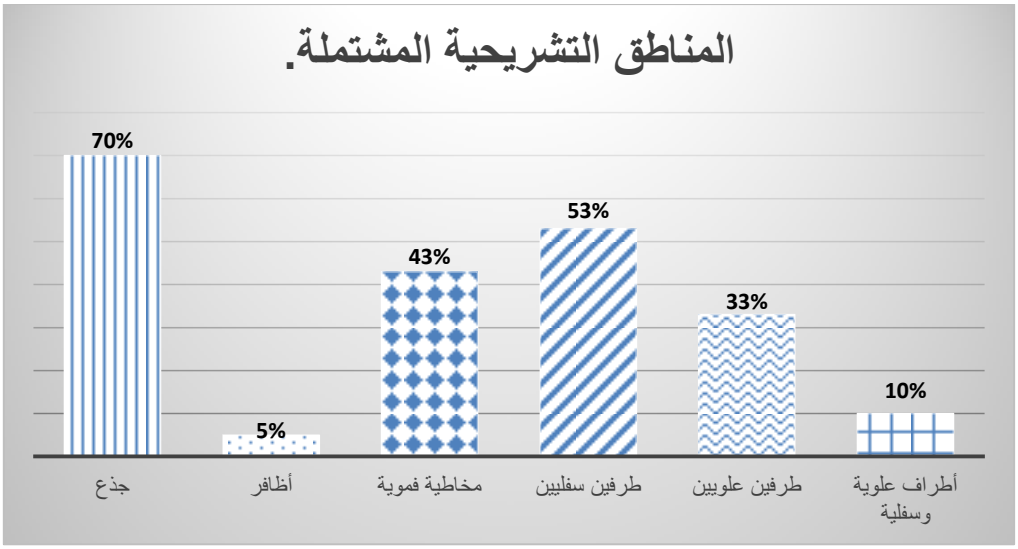
العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	MIN	MAX
ذكور	٣٩ سنة و١٠ أشهر	١٢ سنة و٦ أشهر	٢٠ سنة	٥٣ سنة
إناث	٤١ سنة	١١ سنة و٩ أشهر	١٩ سنة	٦٣ سنة

ج - توزع عينة الدراسة حسب توضع الآفات :

كل مريض كان لديه إصابة في أكثر من ثلاث مناطق تشريحية ، كانت النسبة الأعلى لإصابة الجذع بنسبة ٧٠% ، يليها الأطراف السفلية بنسبة ٥٣% ، وأدنى نسبة كانت للأظافر ٥% ، وهذا ما يبينه الجدول رقم (٣) ، والمخطط رقم (٢) .

جدول (٣) يبين توزّع مرضى العينة بحسب المناطق التشريحية المشتملة في الدراسة.

	العدد	النسبة المئوية
جذع	٢٨	%٧٠
أظافر	٢	%٥
مخاطية فموية	١٧	%٤٣
طرفين سفليين	٢١	%٥٣
طرفين علويين	١٣	%٣٣
أطراف علوية وسفلية	٤	%١٠



مخطط رقم (٢).

ء _ الاستقصاءات المخبرية :

تم إجراء التحاليل المخبرية لكافة المرضى وكانت كلها ضمن القيم الطبيعية .

ثانياً : الدراسة الإحصائية التحليلية :

تم دراسة كل من الشعور بالحكة خلال أربع فترات زمنية (قبل العلاج ، بعد شهر من العلاج ، بعد شهرين ، بعد ثلاثة أشهر) ، كذلك درسنا شفاء الآفات القديمة خلال ثلاث فترات (بعد العلاج بشهر ، شهرين ، ثلاثة أشهر) ، ايضاً ظهور اندفاعات جديدة خلال نفس الفترات السابقة و دراسة تأثير عمر وجنس المريض على كل من الأعراض السابقة .

درسنا الأعراض الجانبية الناجمة عن العلاج . و تابعنا المرضى الذين شفوا بشكل تام لتحري حدوث النكس بعد ثلاثة أشهر .

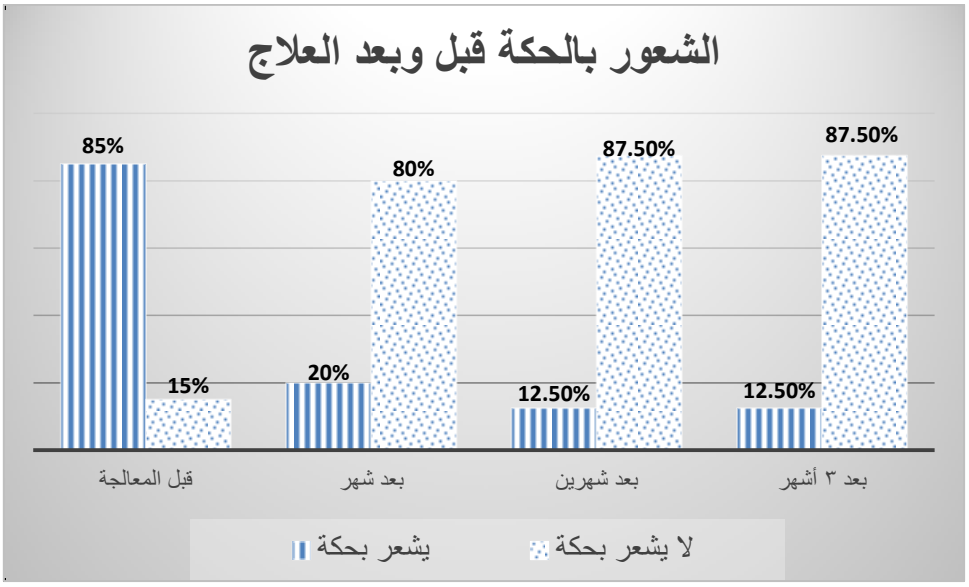
أ- دراسة الشعور بالحكة :

قبل العلاج كان عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة هو ٣٤ مريض ويشكلون نسبة ٨٥% ، انخفضت نسبتهم بمقدار ٧٢.٥ % بعد ثلاث أشهر من العلاج حيث أصبحت نسبة الشعور بالحكة ١٢.٥% ، وهذا يظهر في الجدول رقم (٤) والمخطط رقم (٣) .

تم إجراء الاختبار الإحصائي Paired Samples correlations للمقارنة بين حالة المريض قبل العلاج وبعد ثلاثة أشهر منه ، وكانت قيمة (P = 0,000001) وهي أقل من قيمة 0,05 وبالتالي يوجد تحسن ملحوظ و فرق إحصائي هام ذو قيمة معنوية .

جدول (٤) يبين عدد المرضى الذين شعروا بالحكة قبل وبعد العلاج.

	قبل المعالجة		بعد شهر		بعد شهرين		بعد ٣ أشهر	
يشعر بحكة	٣٤	%٨٥	٨	%٢٠	٥	%١٢.٥	٥	%١٢.٥
لا يشعر بحكة	٦	%١٥	٣٢	%٨٠	٣٥	%٨٧.٥	٣٥	%٨٧.٥



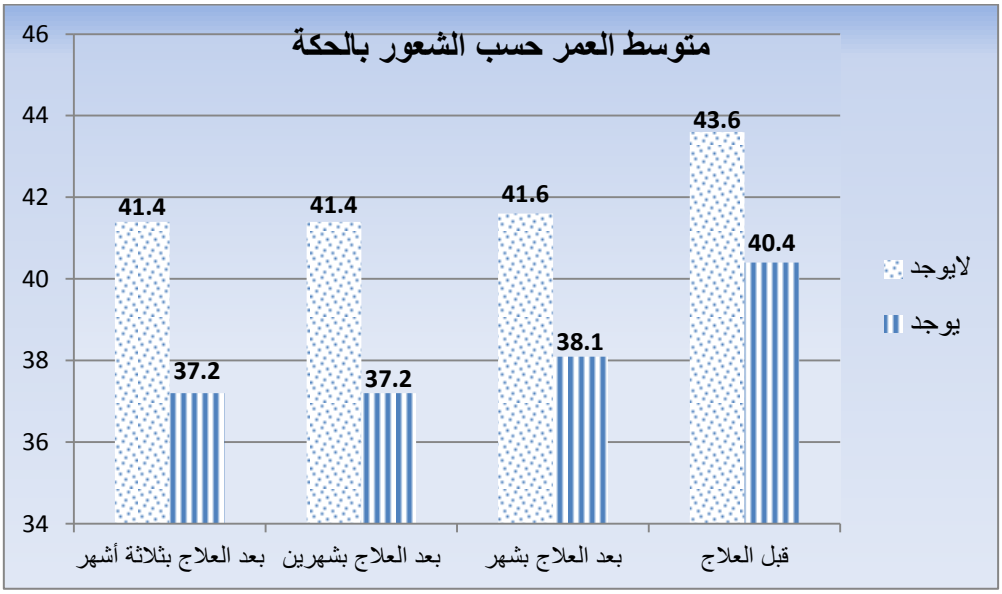
مخطط رقم (٣).

– دراسة تأثير عمر المريض على الشعور بالحكة :

تم تطبيق اختبار Independent Samples Test أربعة مرات وذلك بحسب المراحل من قبل العلاج حتى بعد العلاج بثلاث أشهر ويظهر في الجدول رقم (٦) العدد العام للمرضى وقيمة الاختبار المطبق t ودرجة الحرية (عدد المرضى الكامل-٢) وقيمة الدلالة (P-Value) والتي بمقارنتها بمستوى الدلالة (٠.٠٥) نستطيع معرفة نتيجة المقارنة اذا كانت الفروق معنوية ام لا والنتيجة هي **لا يوجد فروق إحصائية هامة بالنسبة لعمر المرضى بين من شعر بالحكة وبين من لم يكن لديهم هذا الشعور وذلك قبل العلاج وبعد العلاج بشهر وشهرين وثلاثة أشهر.**

جدول (٥) يبين عدة معايير وصفية كالمتوسط والانحراف المعياري لعمر المريض بحسب الشعور بالحكة بكل مرحلة

	الشعور بالحكة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
قبل المعالجة	توجد حكة	٣٤	٤٠.٤	١٢.٢	٢.١٠
	لا توجد	٦	٤٣.٦	٨.٧	٣.٥٧
بعد العلاج بشهر	توجد حكة	٨	٣٨.١	٨.٣	٢.٩٤
	لا توجد	٣٢	٤١.٦	١٢.٥	٢.٢١
بعد العلاج بشهرين	توجد حكة	٥	٣٧.٢	١٠.٦	٤.٧٦
	لا توجد	٣٥	٤١.٤	١١.٩	٢.٠٢
بعد العلاج بثلاث أشهر	توجد حكة	٥	٣٧.٢	١٠.٦	٤.٧٦
	لا توجد	٣٥	٤١.٤	١١.٩	٢.٠٢



مخطط رقم (٤) يبين الفروق بين وجود الحكة وعدم وجودها بحسب عمر المريض قبل وبعد العلاج

جدول (٦) يبين العلاقة بين الشعور بالحكة وعمر المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: عمر المريض والشعور بالحكة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	T	df	P-Value	الدلالة
قبل المعالجة	٤٠	-٠.٦١٣	٣٨	٠.٥٤٣	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهر	٤٠	-٠.٧٤٧	٣٨	٠.٤٦٠	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	-٠.٧٥١	٣٨	٠.٤٥٧	لا يوجد فروق
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	-٠.٧٥١	٣٨	٠.٤٥٧	لا يوجد فروق

- دراسة تأثير جنس المريض على الشعور بالحكة :

جدول (٧) يبين العلاقة بين الشعور بالحكة وجنس المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: الجنس والشعور بالحكة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجة الحرية	P-Value	الدلالة
قبل المعالجة	٤٠	٠.٠٤٩	١	٠.٦٥٦	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهر	٤٠	١.٩١٤	١	٠.١٨٣	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	١.٤٢٩	١	٠.٢٥٧	لا يوجد فروق
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	١.٤٢٩	١	٠.٢٥٧	لا يوجد فروق

الجدول رقم (٧) هو نتيجة لتطبيق اختبار كاي مربع الذي طبقناه بين جنس المرضى وبين الشعور بالحكة قبل العلاج وبعد العلاج بثلاثة مراحل ويحوي الجدول نتائج منها قيمة اختبار (كاي مربع)، ودرجة الحرية (عدد فئات متغير الجنس-١) ، وقيمة (P-Value) التي توجّهنا لاتخاذ القرار بوجود فروق هامة ومعنوية بين الجنس وبين الشعور بالحكة (بأي مرحلة) أو لا يوجد فروق هامة وفي الجدول السابق **لم يكن هنالك أي علاقة معنوية للجنس مع الشعور بالحكة في جميع المراحل .**

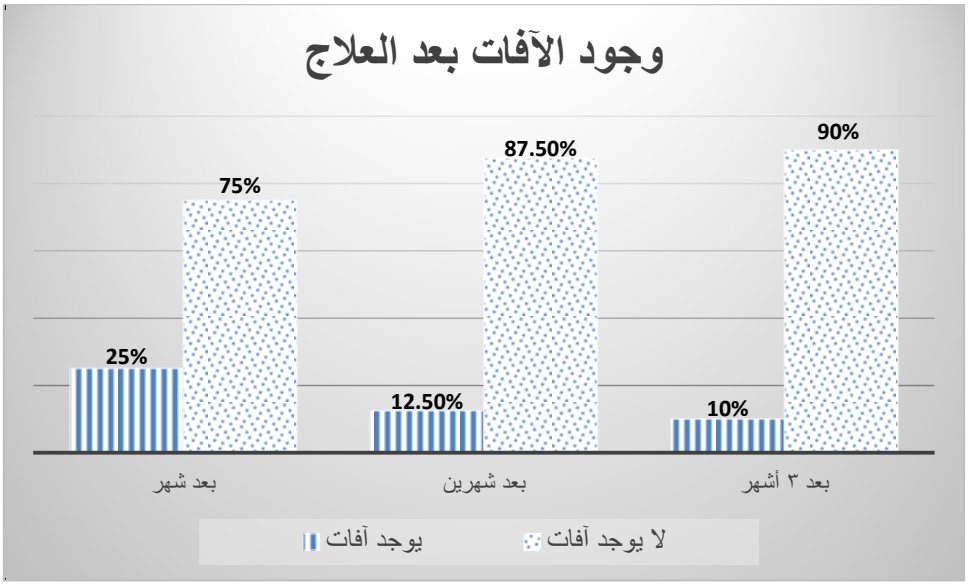
ب - دراسة شفاء الآفات القديمة :

بعد العلاج بشهر واحد انخفضت نسبة ظهور الآفات حتى ٢٥% ، ومع الاستمرار حتى ثلاثة أشهر بلغت النسبة ١٠% ، وهذا ما يظهر في الجدول رقم (٨) والمخطط رقم (٥) .

بتطبيق الاختبار الإحصائي السابق Paired Samples Correlations لمقارنة الحالة قبل العلاج وبعد العلاج بثلاث أشهر، كانت قيمة (P= 0,000096) وهي أصغر من 0,05 وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام وتناقص ملحوظ في عدد الآفات القديمة .

جدول (٨) يبين وجود الآفات القديمة بعد العلاج

	بعد شهر		بعد شهرين		بعد ٣ أشهر
يوجد آفات	١٠	%٢٥	٥	%١٢.٥	٤	%١٠
لا يوجد آفات	٣٠	%٧٥	٣٥	%٨٧.٥	٣٦	%٩٠



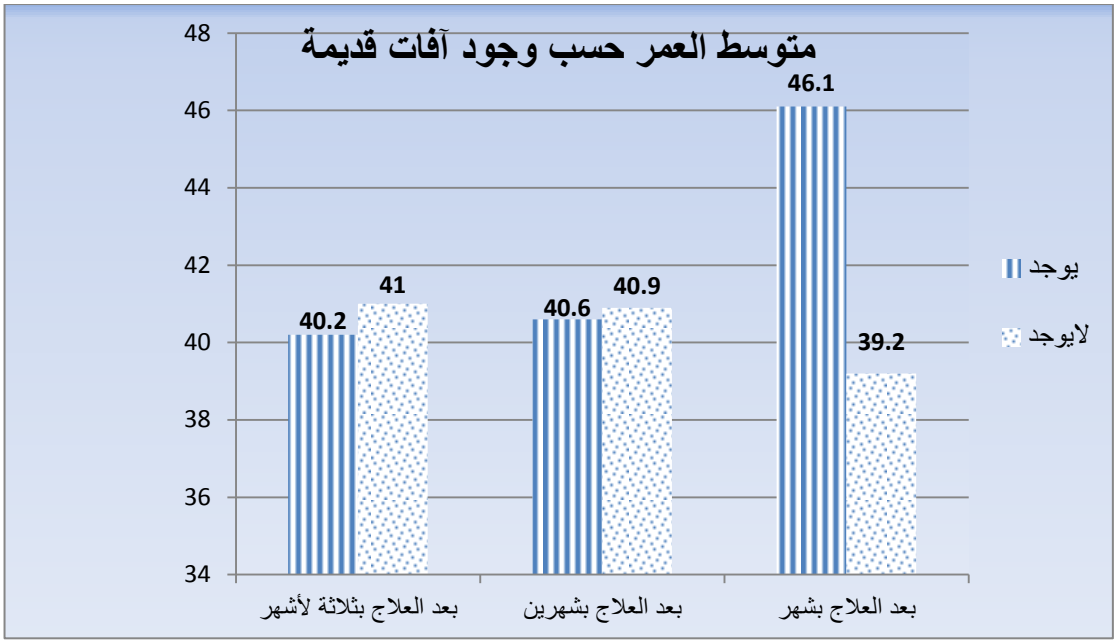
مخطط رقم (٥).

- دراسة تأثير عمر المريض على شفاء الآفات القديمة :

في الجدول رقم (١٠) تظهر نتائج تطبيق اختبار Independent Samples Test ثلاثة مرات وذلك بحسب المراحل بعد العلاج شهر وشهرين وثلاث أشهر ، ويظهر فيه العدد العام للمرضى وقيمة الاختبار المطبق t ودرجة الحرية (عدد المرضى الكامل-٢) وقيمة الدلالة (P-Value) والتي بمقارنتها بمستوى الدلالة (٠.٠٥) نستطيع معرفة نتيجة المقارنة إذا كانت الفروق معنوية ام لا والنتيجة هي لا يوجد فروق إحصائية هامة بالنسبة لعمر المرضى بين من بقيت لديه الآفات القديمة بعد العلاج بشهر وشهرين وثلاثة أشهر.

جدول (٩) يبين عدة معايير وصفية كالمتوسط والانحراف المعياري لعمر المريض بحسب وجود الآفات القديمة بكل مرحلة

	وجود آفات قديمة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
بعد العلاج بشهر	يوجد	١٠	٤٦.١	١٠.٤	٣.٣٠
	لا يوجد	٣٠	٣٩.٢	١١.٨	٢.١٦
بعد العلاج بشهرين	يوجد	٥	٤٠.٦	١١.٤	٥.١٠
	لا يوجد	٣٥	٤٠.٩	١١.٩	٢.٠٢
بعد العلاج بثلاث أشهر	يوجد	٤	٤٠.٢	١٣.١	٦.٥٧
	لا يوجد	٣٦	٤١	١١.٨	١.٩٧



مخطط رقم (٦) يبين الفروق بين من بقيت لديهم الآفات القديمة بحسب عمر المريض بعد العلاج

جدول (١٠) يبين العلاقة بين وجود آفات قديمة وعمر المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: عمر المريض ووجود آفات قديمة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	T	df	P-Value	الدلالة
بعد العلاج بشهر	٤٠	١.٦٣٨	٣٨	٠.١١٠	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	٠.٠٦٥-	٣٨	٠.٩٤٨	لا يوجد فروق
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	٠.١١٩-	٣٨	٠.٩٠٦	لا يوجد فروق

- دراسة تأثير جنس المريض على شفاء الآفات القديمة:

الجدول رقم (١٢) هو نتيجة لتطبيق اختبار كاي مربع الذي طبقناه بين جنس المرضى ووجود آفات قديمة بعد العلاج بثلاثة مراحل ويحوي الجدول نتائج منها قيمة اختبار (كاي مربع)، ودرجة الحرية (عدد فئات متغير الجنس-١)، وقيمة (P-Value) التي توجّهنا لاتخاذ القرار بوجود فروق هامة ومعنوية بين الجنس ووجود آفات قديمة أو لا يوجد فروق هامة

ونلاحظ أن هنالك علاقة معنوية للجنس مع وجود الآفات القديمة بعد العلاج بشهرين وبعد العلاج بثلاث أشهر وهذا يدل على وجود فروق بين الذكور والإناث بمستوى بقاء وجود الآفات القديمة بعد العلاج، حيث كانت نسبة التحسن أعلى عند الإناث .

أما بعد العلاج بشهر واحد فلم يكن هنالك فروق بين الذكور والاناث من حيث شفاء الآفات القديمة

جدول رقم (١١) يبين النسبة المئوية لوجود الآفات القديمة عند الذكور والإناث بعد العلاج بشهرين وثلاثة أشهر .

		يوجد آفات قديمة	**لا يوجد آفات قديمة**
بعد العلاج بشهرين	ذكور	٣(٣٧.٥%)	٥(٦٢.٥%)
	إناث	٢(٦.٢٥%)	٣٠(٩٣.٧٥%)
بعد العلاج بثلاث أشهر	ذكور	٣(٣٧.٥%)	٥(٦٢.٥%)
	إناث	١(٣.١٢%)	٣١(٩٦.٨٨%)

جدول (١٢) يبين العلاقة بين وجود الآفات القديمة وجنس المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: الجنس وجود الآفات القديمة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجة الحرية	P-Value	الدلالة
بعد العلاج بشهر	٤٠	٣.٣٣	١	٠.٠٨٩	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	٥.٧١	١	٠.٠٤٦	**يوجد فروق**
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	٨.٤٠	١	٠.٠٢٠	**يوجد فروق**

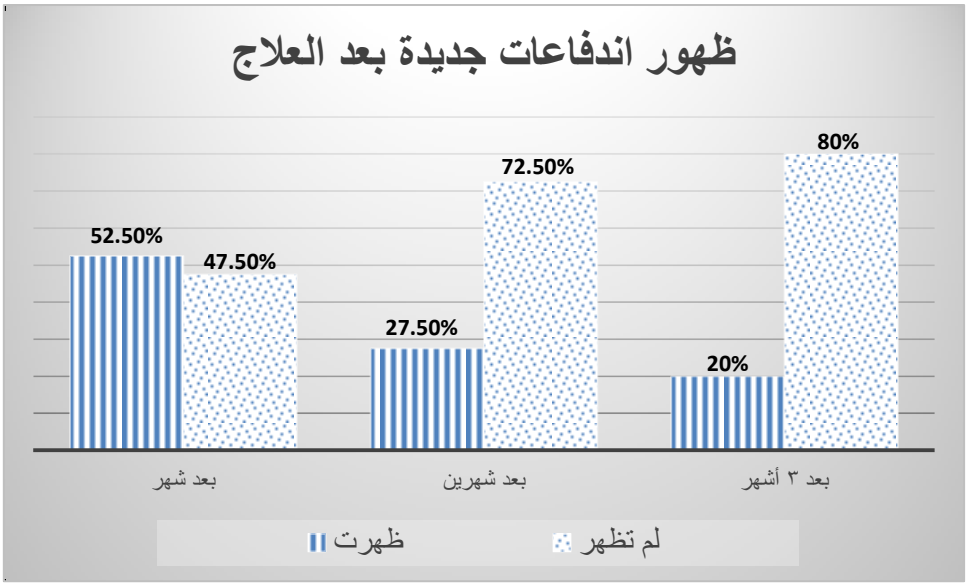
ج - دراسة توقف ظهور اندفاعات جديدة :

كما هو الحال في الشعور بالحكة واستمرار ظهور الآفات القديمة كان هناك انخفاض بعدد المرضى الذين ظهرت لديهم اندفاعات جديدة ، حيث بلغت نسبة ٢٠% بعد ثلاثة أشهر من العلاج ، وهذا يظهر في الجدول رقم (١٢) والمخطط رقم (٧) .

قمنا بإجراء الاختبار الاحصائي Paired Samples Correlations لمقارنة ظهور الاندفاعات الجديدة قبل وبعد العلاج بثلاثة أشهر وكانت قيمة P=0,0001 وهي أصغر من مستوى الدلالة وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام والتحسن واضح .

جدول (١٢) يبين ظهور اندفاعات جديدة لدى المرضى بعد العلاج.

	بعد شهر		بعد شهرين		بعد ٣ أشهر	
ظهرت	٢١	%٥٢.٥	١١	%٢٧.٥	٨	%٢٠
لم تظهر	١٩	%٤٧.٥	٢٩	%٧٢.٥	٣٢	%٨٠



مخطط رقم (٧).

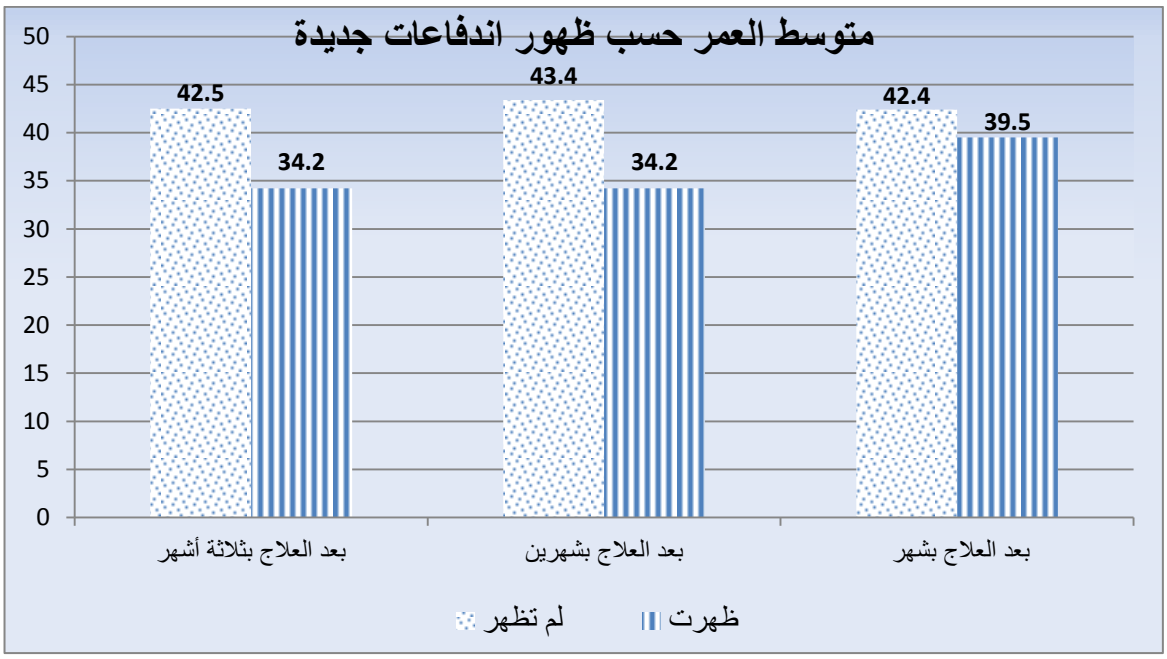
- دراسة تأثير عمر المريض على ظهور اندفاعات جديدة:

في الجدول رقم (١٤) تظهر نتائج تطبيق اختبار Independent Samples Test ثلاثة مرات وذلك بحسب المراحل بعد العلاج شهر وشهرين وثلاث أشهر ، ويظهر فيه العدد العام للمرضى ،وقيمة الاختبار المطبق t ، ودرجة الحرية (عدد المرضى الكامل-٢)، وقيمة الدلالة (P-Value) والتي بمقارنتها بمستوى الدلالة (٠.٠٥) نستطيع معرفة نتيجة المقارنة إذا كانت الفروق معنوية ام لا والنتيجة هي لا يوجد فروق إحصائية هامة بالنسبة لعمر المرضى بين من ظهرت لديه اندفاعات جديدة بعد العلاج بشهر وثلاثة أشهر أما بالمرحلة بعد شهرين فكان هنالك

فروق بالعمر بين من ظهرت لديهم اندفاعات ومن لم تظهر لهم ، حيث لاحظنا أنها أقل ظهوراً عند ذوي الأعمار الأكبر وبفرق إحصائي هام عن الأصغر سناً .

جدول (١٣) يبين عدة معايير وصفية كالمتوسط والانحراف المعياري لعمر المريض بحسب ظهور اندفاعات جديدة بكل مرحلة

	ظهور اندفاعات جديدة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
بعد العلاج بشهر	يوجد	٢١	٣٩.٥	١٢.٤	٢.٧٢
	لا يوجد	١٩	٤٢.٤	١١	٢.٥٤
بعد العلاج بشهرين	يوجد	١١	٣٤.٢	١٠.٤	٣.١٥
	لا يوجد	٢٩	٤٣.٤	١١.٤	٢.١١
بعد العلاج بثلاث أشهر	يوجد	٨	٣٤.٢	١٢.٣	٤.٣٦
	لا يوجد	٣٢	٤٢.٥	١١.٢	١.٩٨



مخطط رقم (٨) يبين الفروق بين من ظهر لديهم اندفاعات جديدة ومن لم تظهر لهم بحسب عمر المريض بعد العلاج

جدول (١٤) يبين العلاقة بين ظهور اندفاعات جديدة وعمر المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: عمر المريض وظهور اندفاعات جديدة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	T	df	P-Value	الدلالة
بعد العلاج بشهر	٤٠	٠.٧٨٧-	٣٨	٠.٤٣٦	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	٢.٣١-	٣٨	٠.٠٢٦	**يوجد فروق**
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	١.٨٤-	٣٨	٠.٠٧٣	لا يوجد فروق

- دراسة تأثير جنس المريض على توقف ظهور اندفاعات جديدة :

في الجدول رقم (١٥) نرى نتيجة تطبيق اختبار كاي مربع بين جنس المرضى و ظهور اندفاعات جديدة بعد العلاج بثلاثة مراحل ويحوي الجدول نتائج منها قيمة اختبار (كاي مربع)، ودرجة الحرية (عدد فئات متغير الجنس-١)، وقيمة (P-Value) التي توجّهنا لاتخاذ القرار بوجود فروق هامة ومعنوية بين الجنس وبين ظهور اندفاعات جديدة أو لا يوجد فروق هامة و نلاحظ أنه **لا يوجد أي علاقة معنوية للجنس مع ظهور اندفاعات جديدة**.

جدول (١٥) يبين العلاقة بين ظهور اندفاعات جديدة وجنس المريض.

المتغيرات المدروسة في هذا الجدول: الجنس وظهور اندفاعات جديدة

الفترة الزمنية	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجة الحرية	P-Value	الدلالة
بعد العلاج بشهر	٤٠	٢.٠٣	١	٠.١٥٢	لا يوجد فروق
بعد العلاج بشهرين	٤٠	٠.٥٠٢	١	٠.٣٨١	لا يوجد فروق
بعد العلاج بثلاث أشهر	٤٠	١.٩١٤	١	٠.١٨٣	لا يوجد فروق

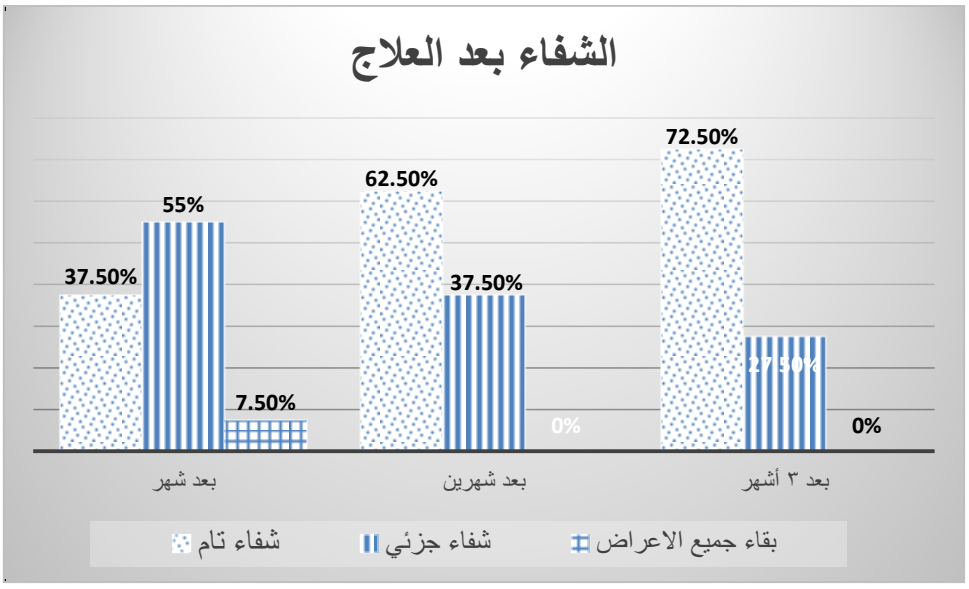
ء – دراسة حالة الشفاء :

في نهاية فترة العلاج شفي جميع المرضى سواء كان شفاء تام أو جزئي ، بنسبة ٧٢.٥% للشفاء التام مقابل ٢٧.٥ % للشفاء الجزئي . بقيت الأعراض بداية عند ٣ مرضى ، لكن تم الشفاء في نهاية الفترة العلاجية ، وهذا ما يظهر في الجدول رقم (١٦) والمخطط رقم (٩) .

بتطبيق الاختبار الإحصائي Paired Samples correlations كانت قيمة P= 0,01 وهي أصغر من 0,05 بالتالي يوجد فعالية للعلاج ونسبة الشفاء مرتفعة .

جدول (١٦) يبين حالة الشفاء بعد العلاج.

	بعد شهر		بعد شهرين		بعد ٣ أشهر
شفاء تام	١٥	%٣٧.٥	٢٥	%٦٢.٥	٢٩	%٧٢.٥
شفاء جزئي	٢٢	%٥٥	١٥	%٣٧.٥	١١	%٢٧.٥
بقاء جميع الاعراض	٣	%٧.٥	٠	%٠	٠	%٠



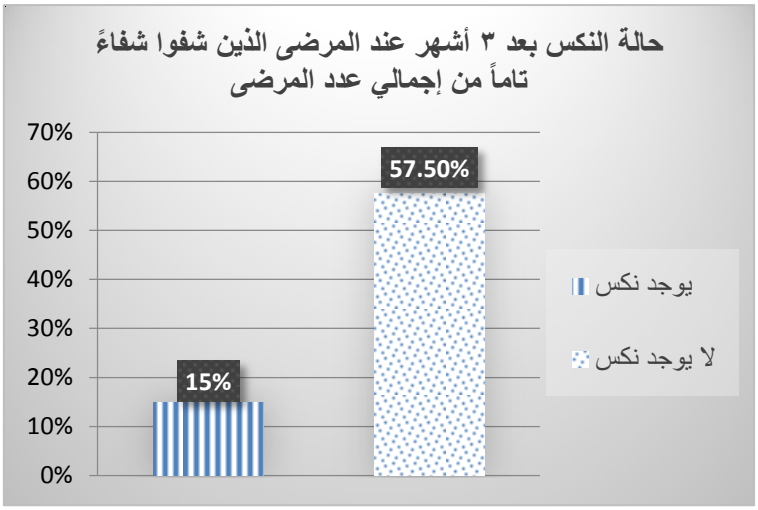
مخطط رقم (٩).

ه – دراسة نسبة النكس :

تابعنا النكس عند المرضى الذين شفوا شفاءً تاماً من إجمالي عدد المرضى ، ولاحظنا أن النكس حصل لدى ١٥% منهم بعد ثلاثة أشهر. وهذا يظهر بالتفصيل في الجدول رقم (١٧) والمخطط رقم(١٠).

جدول (١٧) يبين حالة النكس بعد ٣ أشهر عند المرضى الذين شفوا شفاءً تاماً من إجمالي عدد المرضى.

		العدد	النسبة المئوية
المرضى الذين شفوا شفاءً تاماً وشكلوا نسبة ٧٢.٥% من إجمالي عدد المرضى	يوجد نكس	٦	%١٥
	لا يوجد نكس	٢٣	%٥٧.٥



مخطط رقم (١٠).

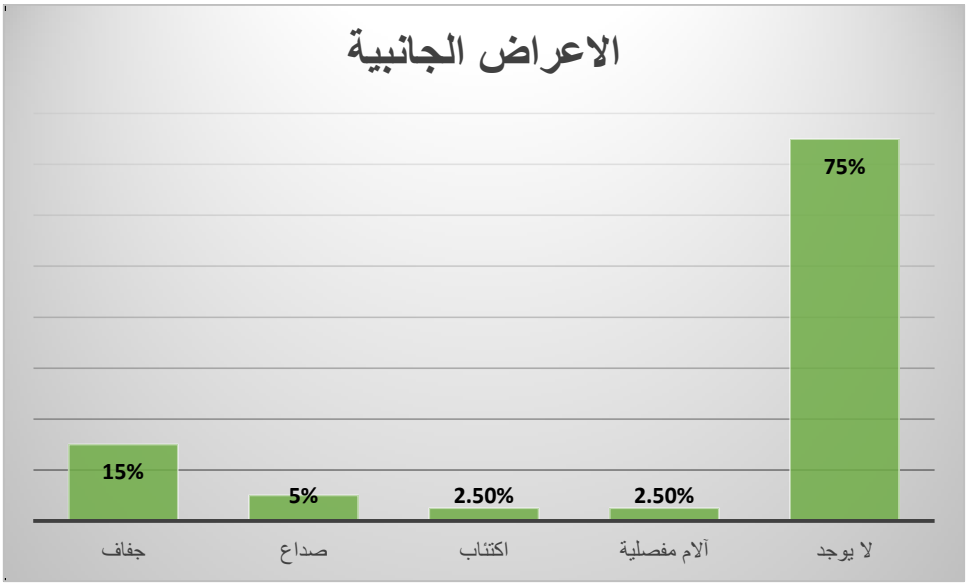
و – دراسة الأعراض الجانبية :

لم يكن هنالك أعراض جانبية لدى (٧٥%) من مرضى العينة، أمّا من تبقى منهم توزّعت الاعراض الجانبية لديهم ما بين جفاف (وهو الأشيع)، صداع، اكتئاب وآلام مفصلية فقط ، وهذا يظهر في الجدول رقم (١٨) والمخطط رقم (٨) .

لم تمنع أي من الأعراض الجانبية المرضى من الاستمرار بالعلاج .

جدول (١٨) يبين الاعراض الجانبية لدى المرضى.

	العدد	النسبة المئوية
جفاف	٦	%١٥
صداع	٢	%٥
اكتئاب	١	%٢.٥
آلام مفصلية	١	%٢.٥
لا يوجد	٣٠	%٧٥
المجموع	٤٠	%١٠٠



مخطط رقم (١١).

after
before

after
before

after
before

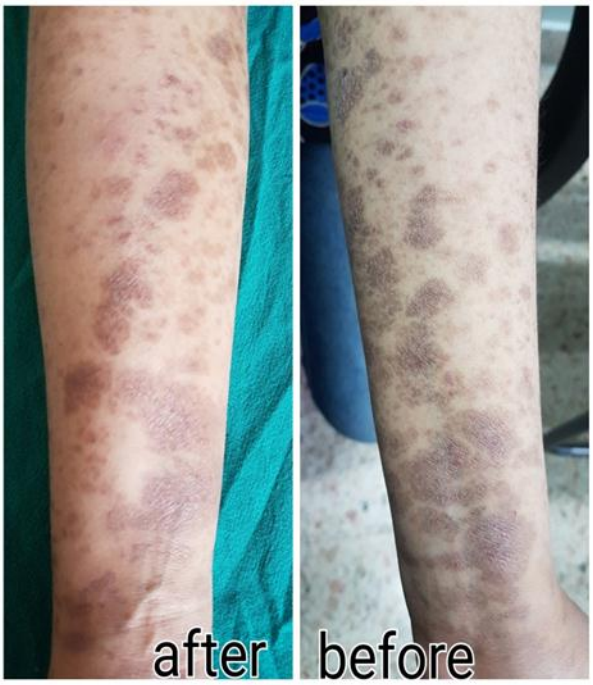
aftet
before

after
before

after
before

after

before


after
before

after
before

مناقشة النتائج :

- تم إجراء دراسة تجريبية سريرية مستقبلية عشوائية غير مضبوطة بشاهد ، لتقييم فعالية الإيزوتريتينوئين الجهازي في علاج الحزاز المسطح المنتشر على ٤٠ مريض ، لم ينسحب أي مريض من الدراسة ، تمت مراقبتهم شهرياً خلال العلاج لمدة ثلاثة أشهر ، وبعدها لمدة ثلاثة أشهر تالية لمراقبة النكس .
- تم تقييم النتائج عن طريق تراجع الشعور بالحكة ، توقف ظهور اندفاعات جديدة ، وتراجع الآفات القديمة .
- بالنسبة للشعور بالحكة فقد حقق العلاج انخفاض واضح وذلك في نهاية الشهر الأول ، واستمر ذلك التحسن حتى نهاية فترة العلاج . لم يكن هنالك فرق في النتائج بين الشهر الثاني والثالث . إضافة إلى أنه لم يكن هناك تأثير لعمر أو جنس المريض على تحسن الشعور بالحكة . قد يكون سبب تناقص هذا الشعور التزام المريض باستخدام المطريات بعد التأكيد عليها ، إضافة لتحسن آفات الحزاز بحد ذاتها بعد العلاج من جهة وراحة المريض نفسياً للتحسن من جهة أخرى .
- بالنسبة لشفاء الآفات القديمة لاحظنا تحسن كبير منذ الشهر الأول حيث انخفضت النسبة بشكل ملحوظ ، بينما كانت الفروق بسيطة مع استمرار العلاج عند المقارنة مع الشهر الثاني والثالث . لم يكن هناك تأثير للعمر على شفاء الآفات القديمة ، بينما بالنسبة للجنس كانت هناك سيطرة لتحسن الإناث بفارق إحصائي هام عن الذكور في الشهرين الثاني والثالث .
- كذلك سيطر العلاج على ظهور اندفاعات جديدة ، لكنها احتاجت فترة أطول حيث كان الفرق الأكبر في نهاية الشهر الثالث . لم يلاحظ تأثير للجنس على توقف ظهور اندفاعات جديدة ، بينما لاحظنا أن الأعمار الأكبر انخفضت النسبة عندها أكثر وبفارق إحصائي هام عن الأعمار الأصغر سناً في الشهر الثاني من العلاج .
- حقق العلاج نسبة شفاء عالية حيث كان هناك فرق واضح بين الشهر الأول والثالث ، وبقيت الأعراض بداية عند ثلاث من المرضى لكن مع تقدم الفترة الزمنية حصل الشفاء .
- العلاج كان فعال بشكل واضح وكانت السيطرة على المرض أكبر كلما تقدم الوقت من ناحية توقف ظهور اندفاعات جديدة وهذا يؤكد الخواص المضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة التي يمتلكها الإيزوتريتينوئين والتي عدلت من سير المرض .

- تابعنا النكس لدى المرضى الذين شفوا بشكل تام وبلغ عددهم ٢٩ مريض ، وعرفناه بأنه عودة ظهور اندفاعات جديدة ، وكانت نسبته ١٥% .

مقارنة مع دراسات عالمية :

أشارت بعض التقارير عن فعالية الإيزوتريتينوئين في شفاء حالات الحزاز المسطح الجلدي والمخاطي المعند على العلاجات التقليدية (145) ، كما تم استخدامه في دراسات أخرى مثل :

- **دراسة Muthu Kumaran. et al :** جرت الدراسة في الهند ، شملت الدراسة ٢٧ مريض (٢٠-٦٢ سنة) مصابين بالحزاز المسطح المصطبغ ، لم يشترط فيها أن يكون المرض منتشر ، عولجوا بالإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة ٢٠ مغ يومياً لمدة ٦ أشهر ،. تم تقسيم الاستجابة إلى خفيفة <٢٥% ، متوسطة ٢٦-٥٠ % ، جيدة >٥٠% ، اعتماداً على استقرار المرض(عدم ظهور آفات جديدة تناقص التصبغ) ، كانت نتائج العلاج جيدة والحكة هي أول الأعراض استجابة ومعظمهم أبدوا استجابة متوسطة بنسبة(٥٥.٧%) ، بقيت الأعراض عند ثلاثة من المرضى ، الأعراض الجانبية خفيفة لم تمنع الاستمرار بالعلاج مثل الجفاف وغيرها . لم تتم متابعة النكس عند المرضى .

توافقت الدراسة مع دراستنا بكون المرض استجاب للعلاج وكانت الحكة أول الأعراض استجابة ، واختلفت معها ببقاء الأعراض عند ثلاثة من المرضى أما في دراستنا شفي كل المرضى ، ربما بسبب اعتماد مقياس الشفاء هنا على زوال التصبغ الذي يحتاج وقت طويل ليختفي ، إضافة لاحتمال عدم التزام المرضى بالابتعاد عن العوامل المساهمة في ظهور الحزاز المصطبغ مثل زيت الخردل وزيت الأملا والحنة الذين وردوا بالترتيب ضمن الدراسة . (146)

	دراستنا	Muthu Kumaran. et al
العمر	١٩-٦٣ سنة	٢٠-٦٢ سنة
العدد	٤٠ مريض	٢٧ مريض
المدة	٣ أشهر	٦ أشهر
التقييم السريري	١. شفاء الآفات القديمة ٢. توقف الاندفاعات الجديدة ٣. زوال الحكة شفاء تام : زوال كل الأعراض شفاء جزئي :بقاء عرض أو أكثر	**١.** استجابة جيدة:>٥٠% **٢.** متوسطة :٢٦-٥٠% ٣. خفيفة: <٢٥% اعتماداً على استقرار المرض وتناقص التصبغ
الفعالية	P=0,01 يوجد فرق إحصائي هام العلاج فعال	P= 0,001 يوجد فرق احصائي هام العلاج فعال
الأعراض الجانبية	جفاف ، صداع ، اكتئاب ، آلام مفصلية	جفاف ، التهاب شفة ، ارتفاع عابر في أنزيمات الكبد
مكان الدراسة	سوريا	الهند
تصميم الدراسة	تجريبية سريرية مستقبلية عشوائية	دراسة غير عشوائية غير معماة

التوصيات :

- يمكن استخدام الإيزوتريتينوئين الفموي لعلاج الحزاز المسطح المنتشر .

- يمكن استخدام الإيزوتريتينوئين لعلاج الحزاز المسطح المعند على الستيروئيدات أو عند وجود مضاد استطباب لاستخدامها أو عند رفض المريض العلاج بها .

- بسبب حدوث النكس عند عدد من المرضى بعد الإيقاف ، نوصي باستخدامه بجرعات أعلى أو لفترة أطول ويفضل إجراء دراسات تضع بروتوكول مناسب لتخفيف النكس .

المقترحات :

- إجراء دراسات مقارنة بين الإيزوتريتينوئين و الستيروئيدات الجهازية من حيث الفعالية وحدوث النكس ، نظراً لما وجدناه من فعالية للإيزوتريتينوئين في السيطرة على الأعراض دون التأثيرات الجانبية التي تحدثها الستيروئيدات الجهازية .

- إجراء دراسات حول إمكانية استخدامه كعلاج مساعد بجرعة منخفضة لعلاجات الخط الأول (الستيروئيدات الموضعية أوالجهازية أحياناً) بحيث نقلل من مدة تطبيق الستيروئيدات .

- إجراء دراسات حول إستخدام الإيزوتريتينوئين بجرعاته الاعتيادية الأعلى (٠.٥-٢مغ/ كغ) ، أو لفترة أطول ، وتأثيرها على التقليل من النكس .

- إجراء دراسات تتضمن تقييم عمر الآفات ومدة الإصابة بالحزاز المسطح المنتشر وتأثيرها على فعالية الإيزوتريتينوئين في العلاج .

المراجع :

1 Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J* 2014 ;2014:742826

2 Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *J Dermatol* 2000;27(9):576–82.

3 Piguet V, M. Breathnach S, Le Cleach L , et al. Lichen Planus. In: Rook's textbook of Dermatology, 9th edn. UK,Oxford :Wiley– Blackwell Publishing .2016 ;2: (37.1 - 37.20)

4 Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, *et al*. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002 ;13(4):350–65.

5 Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31(3):158–62.

6 Deguchi M, Aiba S, Ohtani H, Nagura H, Tagami H. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses: CD1a+, factor XIIIa+, and CD68+ cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft-versus-host disease *Arch Dermatol Res* 2002;294(7):297–302

7 Pilli M, Penna A, Zerbini A, *et al*. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002;36(6):1446–52.

8 Daramola OO, George AO, Ogunbiyi AO, Otegbayo JA. Hepatitis B virus in Nigerians with lichen planus. *West Afr J Med* 2004;23(2):104–6.

9 De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, *et al*. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol* 2006;154(2):361–4.

10 Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology* 2012;225(1):22–6.

11 Limas C, Limas CJ. Lichen planus in children: a possible complication of hepatitis B vaccines. *Pediatr Dermatol* 2002;19(3):204–9.

12 Jin X, Wang J, Zhu L, *et al*. Association between –308 G/A polymorphism in TNFalpha gene and lichen planus: a meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2012;68(3):127–34

13 Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2010;90(1):73–6.

14 Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, *et al*. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):104–11

15 Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F. Do metal restorations in mouth alter clinical and histological appearance of oral lichen planus? *NY State Dent J* 2008;74(6):40–3.

16 Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):661–6.

17 Gavic L, Cigic L, Biocina Lukenda D, Gruden V, Gruden Pokupec JS. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014;43(6):410–17.

18 Stoopler ET, Parisi E, Sollecito TP. Betel quid-induced oral lichen planus: a case report. *Cutis* 2003;71(4):307–11.

19 Sanchez-Perez J, Rios Buceta L, Fraga J, Garcia-Diez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000;142(2):310–14

20 Sharma R, Singhal N. Lichen planus of the eyelids. A report of 5 cases. *Dermatol Online J* 2001;144(2):424–5.

21 Cecchi R, Giomi A. Isolated lichen planus of the lip. *Australas J Dermatol* 2002;43(4):309–10.

22 Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89–106.

23 Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003;48(2):74–9

24 Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003;148(1):70–6.

25 Chandan VS, Murray JA, Abraham SC. Esophageal lichen planus. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(6):1026–9.

26 Rogers RS, 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003;21(1):91–8, vi–vii.

27 Porter WM, Dinneen M, Hawkins DA, Bunker CB. Erosive penile lichen planus responding to circumcision. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(3):266–8.

28 Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med* 2007;52(1):43–7.

29 Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol* 2013;169(2):337–43.

30 Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(1):91–8.

31 Gupta SN, Palceski D. Lichen planopilaris presenting as truncal alopecia: a case presentation and review of the literature. *Cutis* 2003;72(1):63–6.

32 Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi–Lassueur–Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(Suppl. 2):S15–18.

33 MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):955–61.

34 Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol* 2009;160(1):75–9.

35 Sharma VK, Achar A, Ramam M, Singh MK. Multiple cutaneous horns overlying lichen planus hypertrophicus. *Br J Dermatol* 2001;144(2):424–5.

36 Chave TA, Graham-Brown RA. Keratoacanthoma developing in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol* 2003;148(3):592.

37 Krasowska D, Bogaczewicz J, Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):447–8.

38 Sanchez-Perez J, Rios Buceta L, Fraga J, Garcia-Diez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000;142(2):310–14.

39 Gunduz K, Inanir I, Turkdogan P, Sacar H. Palmoplantar lichen planus presenting with vesicle-like papules. *J Dermatol* 2003;30(4):337–40.

40 Meads SB, Kunishige J, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Lichen planus actinicus. *Cutis* 2003;72(5):377–81.

41 Skowron F, Grezard P, Merle P, Balme B, Perrot H. Erythematosus actinic lichen planus: a new clinical form associated with oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis B. *Br J Dermatol* 2002;147(5):1032–4.

42 Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):481–5.

43 Kashima A, Tajiri A, Yamashita A, Asada Y, Setoyama M. Two Japanese cases of lichen planus pigmentosus-inversus. *Int J Dermatol* 2007;46(7):740–2.

44 Di Mercurio M , et al . Annular Lichenoid Dermatitis of Youth:Report of Six New Cases with Review of the literature . Dermatology 2015.

45 Summey BT, Cusack CA. Actinic lichen nitidus. *Cutis* 2008;81(3):266–8.

46 Teixeira VB, Coutinho I, Cardoso JC, Tellhechea O. Generalized lichen nitidus in a boy with Niemann-Pick disease type B. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):977–8.

47 Gulsen Tukenmez , et al . Lupus Erythematous and Lichen planus overlap syndrome . Dermatol reports , 2011.

48 Demircay Z, Baykal C, Demirkesen C. Lichen planus pemphigoides: report of two cases. *Int J Dermatol* 2001;40(12):757–9.

49 Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000;142(3):509–12.

50 Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Albert S, Oyama N, Bhogal BS, Black MM. Lichen planus pemphigoides evolving into pemphigoid nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(6):613–16.

51 Yoon KH, Kim SC, Kang DS, Lee IJ. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180 kDa epidermal antigens. *Eur J Dermatol* 2000;10(3):212–14.

52 Amato L, Mei S, Massi D, Gallerani I, Fabbri P. Cicatricial alopecia; a dermatopathologic and immunopathologic study of 33 patients (pseudopelade of Brocq is not a specific clinico-pathologic entity). *Int J Dermatol* 2002;41(1):8–15.

53 Sehgal VN, Bajaj P, Srivastva G. Lichen planopilaris [cicatricial (scarring) alopecia] in a child. *Int J Dermatol* 2001;40(7):461–3.

54 Scheinfeld NS. Trachyonychia: a case report and review of manifestations, associations, and treatments. *Cutis* 2003;71(4):299–302.

55 Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Arch Dermatol* 2001;137(8):1027–32.

56 Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1117–18.

57 Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol* 2003;39(6):630–1.

58 Lysitsa S, Samson J, Gerber-Wicht C, Lang U, Lombardi T. COX-2 expression in oral lichen planus. *Dermatology* 2008;217(2):150–5.

59 Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008;71(5):816–17.

60 Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari HC. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):239–43.

61 Koga T, Kubota Y, Kiryu H, Nakayama J, Takeda S, Kono K. Late onset systemic lupus erythematosus with lichen planus-like eruption and cardiac tamponade. Eur J Dermatol 2000;10(8):620–2.

62 Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, *et al*. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitope spreading? Arch Dermatol 2000;136(5):652–6.

63 Calista D. Oral erosive lichen planus associated with thymoma. *Int J Dermatol* 2001;40(12):762–4.

64 Siponen M, Huuskonen L, Laara E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case–control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(3):319–24.

65 Chu CY, Yang CY, Huang SF, Lu SC, Wang LF. Lichen planus with xanthomatous change in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2000;142(2):377–8.

66 Tong DC, Ferguson MM. Concurrent oral lichen planus and primary sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol* 2002;147(2):356–8.

67 Nagao Y, Tsubone K, Kimura R, *et al*. High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus. *Int J Mol Med* 2002;9(3):293–7.

68 Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological ., characteristics. *Med Oral* 2002;7(2):121–9.

69 Hongcharu W, Baldassano M, Gonzalez E. Generalized lichen amyloidosis associated with chronic lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 2):346–8.

70 Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, *et al*. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012;166(6):1198–205.

71 Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. Arch Dermatol 2006;142(6):808.

72 Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. Eur J Oral Sci 2001;109(5):361–4.

73 Da Silva Fonseca LM, do Carmo MA. Identification of the AgNORs, PCNA and ck16 proteins in oral lichen planus lesions. Oral Dis 2001;7(6):344–8.

74 Karatsaidis A, Schreurs O, Helgeland K, Axell T, Schenck K. Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. *J Oral Pathol Med* 2003;32(5):275–81.

75 Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* 2007;32(5):275–81.

76 Kolde G, Wesendahl C, Stein H, Reichart PA. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *Br J Dermatol* 2003;148(2):374–6.

77 Toll A, Gilaberte M, Gallardo F, Iglesias M, Barranco C, Pujol RM. Multiple and extensive lichen planus-like keratoses: an underestimated cutaneous eruption observed in patients with intense sun damage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(4):472–3.

78 Al-Hoqail IA, Crawford RI. Benign lichenoid keratoses with histologic features of mycosis fungoides: clinicopathologic description of a clinically significant histologic pattern. *J Cutan Pathol* 2002;29(5):291–4.

79 Dalton SR, Baptista MA, Libow LF, Elston DM. Lichenoid tissue reaction in malignant melanoma: a potential diagnostic pitfall. *Am J Clin Pathol* 2002;117(5):766–70.

80 Dalton SR, Fillman EP, Altman CE, *et al*. Atypical junctional melanocytic proliferations in benign lichenoid keratosis. *Hum Pathol* 2003;34(7):706–9.

81 Patrizi A, Neri I, Fiorentini C, *et al*. Lichen striatus: clinical and laboratory features of 115 children. *Pediatr Dermatol* 2004;21:197–204.

82 Peramiquel L, Baselga E, Dalmau J, *et al*. Lichen striatus: clinical and epidemiological review of 23 cases. *Eur J Pediatr* 2006;165:267–9.

83 Muller CS, Schmaltz R, Vogt T, Pfohler C. Lichen striatus and blaschkitis: reappraisal of the concept of blaschkolinear dermatoses. *Br J Dermatol* 2011;164:257–62.

84 Jo JH, Jang HS, Park HJ, *et al*. Early treatment of multiple and spreading lichen striatus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:904–5.

85 Yaosaka M, Sawamura D, Iitoyo M, *et al*. Lichen striatus affecting a mother and her son. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:352–3.

86 Racette AJ, Adams AD, Kessler SE. Simultaneous lichen striatus in siblings along the same Blaschko line. *Pediatr Dermatol* 2009;26:50–4.

87 Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Lichen striatus (blaschkitis) following varicella infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1345–7.

88 Feely MA, Silverberg NB. Two cases of lichen striatus with prolonged active phase. *Pediatr Dermatol* 2014;31:e67–8.

89 Campanati A, Brandozzi G, Giangiacomi M, *et al*. Lichen striatus in adults and pimecrolimus: open, off-label clinical study. *Int J Dermatol* 2008;47:732–6.

90 Haas N, Czaika V, Sterry W. [Keratosis lichenoides chronica following trauma. A case report and update of the last literature review.] *Hautarzt*2001;52(7):629–33.

91 Criado PR, Valente NY, Sittart JA, Juang JM, Vasconcellos C. Keratosis lichenoides chronica: report of a case developing after erythroderma. *Australas J Dermatol*)2000;41(4):247–9.

92 Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012;366(8):723–32.

93 Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, *et al*. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15(3):235–43.

94 Goettmann S, Zaraa I, Moulonguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;15(3):235–43.

95 Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28(1):3–10.

96 Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142(3):289–94.

97 Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photomed* 2008;24(2):83–6.

98 Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):e410–13.

99 Omidian M, Ayoobi A, Mapar MA, Feily A, Cheraghian B. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(9):1051–4.

100 Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, *et al*. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med* 2011;40(9):677–83.

101 Malhotra AK, Khaitan BK, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):596–602.

102 Petruzzi M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002;8(6):291–5.

103 Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(2):187–93.

104 Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, *et al*. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):806–13.

105 Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 2:CD008092.

106 Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S, Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):752–60.

107 Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):299–303.

108 Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(3):573–7.

109 Xiong C, Li Q, Lin M, *et al*. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(7):551–8.

110 Saawarn N, Shashikanth MC, Saawarn S, Jirge V, Chaitanya NC, Pinakapani R. Lycopene in the management of oral lichen planus: a placebo-controlled study. *Indian J Dent Res* 2011;22(5):639–43.

111 Wu Y, Zhou G, Zeng H, Xiong CR, Lin M, Zhou HM. A randomized doubleblind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(2):188–95.

112 Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142(3):289–94.

113 Sperling LC, Nguyen JV. Commentary: treatment of lichen planopilaris: some progress, but a long way to go. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):398–401.

114 Vano-Galvan S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcon C, *et al*. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(4):670–8.

115 Piraccini BM, Saccani E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term follow-up. *Eur J Dermatol*2010;20(4):489–96.

116 Irla N, Schneiter T, Haneke E, Yawalkar N. Nail lichen planus: successful treatment with etanercept. *Case Reports Dermatol* 2010;2(3):173–6.

117 Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, *et al*. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):104–11.

118 Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, *et al*. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156(3):553–6.

119 Arizaga AT, Gaughan MD, Bang RH. Generalized lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2):115–17.

120 Kim YC, Shim SD. Two cases of generalized lichen nitidus treated successfully with narrow-band UV-B phototherapy. *Int J Dermatol* 2006;45(5):615–17.

121 Kunte C, Kerschenlohr K, Rocken M, Schirren C. Keratosis lichenoides chronica: treatment with bath-PUVA. *Acta Derm Venereol* 2007;87(2):182–3..

122 Koseoglu RD, Sezer E, Yuksek J. Keratosis lichenoides chronica treated with acitretin plus narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Dermatol* 2008;35(3):172–4.

123 Sorgentini C, Allevato MA, Dahbar M, Cabrera H. Lichen striatus in an adult: successful treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 150:776–7.

124 Park JY, Kim YC. Lichen striatus successfully treated with photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:570–2.

125 Berbis P. Retinoids: mechanisms of action. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137 Suppl. 3:S97–103.

126 Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T-cell differentiation mediated by retinoic acid. Science. 2007;317:256–60.

127 Das BC, Thapa P, Karki R, *et al*. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorg Med Chem* 2014;22(2):673–83.

128 Tidman J, M. Smith H, C. et,al .Principles of systemic therapy . In Rook's textbook of Dermatology, 9th edn. UK,Oxford :Wiley– Blackwell Publishing .2016;1:(19.37 - 19.40)

129 Patton TJ, Ferris LK. Systemic retinoids. In: *Comprehensive Dermatological Drug Therapy*, 3rd edn. London: Elsevier, 2013:252–68.

130 electronic Medicines Compendium (eMC) http://www.medicines.org.uk/emc/ (last accessed May 2015).

131 Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol* 2013;52(9):1040–52.

132 Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):71–6.

133 Rowe C, Spelman L, Oziemski M, *et al*. Isotretinoin and mental health in adolescents: Australian consensus. *Australas J Dermatol* 2014;55:162–7.

134 Wysowski DK, Swartz L. Relationship between headache and depression in users of isotretinoin. *Arch Dermatol* 2005;141(5):640–1.

135 de Queiroga IB, Antonio Vieira L, Barros J de N, *et al*. Conjunctival impression cytology changes induced by oral isotretinoin. *Cornea* 2009;28(9):1009–13.

136 Bozkurt B, Irkec MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(3):173–6.

137 Mollan SP, Woodcock M, Siddiqi R, Huntbach J, Good P, Scott RA. Does use of isotretinoin rule out a career in flying? *Br J Ophthalmol* 2006;90(8):957–9.

138 Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006;154(2):267–76.

139 Chivot M. Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:224–8.

140 Armstrong K, Weinstein M. Pyogenic granulomas during isotretinoin therapy. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(1):5–7.

141 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra. gov.uk (last accessed September 2015).Drug Safety, vol 4 issue 2:A2 .

142 Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(1):29–37.

143 Lilley JS, Linton MF, Fazio S. Oral retinoids and plasma lipids. *Dermatol Ther* 2013;26(5):404–10.

144 Indian Journal Of Dermatology, Venereology and Leprology . Year :1999, Volume:65, Issue :2, Page:66-68.

145 Woo T:Systemic Isotretinoin treatment of Oral and Cutaneous Lichen Planus .Cutis 1985:35: 385:393 .

146 Muthu S, Narang T, Saikia U, et al. low dose Isotretinoin in Lichen Planus Pigmetosus. International Journal of Dermatology 2016: (1-6).