

پره تیپال اپیدرمولیز بولوز: گزارش دو مورد

دکتر رضا یعقوبی^۱، دکتر نیلوفر سینا^۲، دکتر نیتون عماد مستوفی^۳، دکتر رعنا رفیعی^۴

۱- دانشیار پوست، ۲- متخصص پوست، ۳- استادیار آسیب شناسی، ۴- دستیار پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی اهواز

شامل تاول زیر لایه اپیدرم همراه با تشکیل کیست‌های میلیا و ارتشاح خفیف سلول‌های التهابی بود.

این بیماران مبتلا به شکل غیر معمول اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک هستند که به آسانی تشخیص داده نمی‌شود و از نظر بالینی شبیه برخی از بیماری‌های پوستی اکتسابی است.

واژه‌های کلیدی: اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک، پره تیپال، ضایعات آلبوپاولوئید، anchoring fibrils

فصلنامه بیماری‌های پوست، پاییز ۱۳۸۳؛ ۲۹: ضمیمه ۱، ۴۶-۳۹

پره تیپال اپیدرمولیز بولوز نوع نادری از اپیدرمولیز بولوز ارثی است که با تأخیر پیدایش ضایعات و انتشار آن‌ها مشخص می‌شود.

در اینجا، زنی ۳۵ ساله و مردی ۲۱ ساله معرفی می‌شوند که دچار خارش، ضایعات شبیه به پروریگوندولر یا لیکنیفیه، اسکار متمایل به رنگ بنفش، میلیا، دیستروفی ناخن و در یک مورد ضایعات آلبوپاولوئید در تنه بودند که برای اولین بار در سنین ۳ تا ۹ سالگی بروز کرده بود. یافته‌های آسیب شناسی

مقدمه

اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک مجموعه‌ای ناهمگن از بیماری‌های ارثی تاولی مکانیکی (mechanobullous) است که با تشکیل تاول متعاقب ضربه، میلیا، دیستروفی ناخن و اسکار مشخص می‌شود. یافته‌های میکروسکوپ الکترونی این گروه از بیماری‌ها شامل تاول در زیر لامینا دنسا و تغییرات کمی یا کیفی anchoring fibrils در محل اتصال درموایدرم است (۱).

باتوجه به نمای ظاهری متفاوتی که ممکن است در بین افراد مبتلا یا خانواده‌های گرفتار وجود داشته باشد، در حال حاضر حداقل ده شکل مشخص از اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک، بر اساس مورفولوژی و انتشار ضایعات تشخیص داده شده است که به صورت اتوزومال غالب و

مغلوب به ارث می‌رسند و تظاهرات پوستی آن‌ها محدود یا منتشر می‌باشد (جدول شماره ۱) (۱-۳).

به رغم این که بسیاری از شکل‌های بالینی اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک شناخته شده هستند ولی در بین مبتلایان به اپیدرمولیز بولوز اغلب بیمارانی دیده می‌شوند که نمی‌توان آن‌ها را به طور دقیق در طبقه‌بندی موجود قرار داد (۱). به عبارتی دیگر بین انواع اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک overlap شکل‌های بالینی وجود دارد (۴).

در این جا دو مورد از اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک که با ضایعات شبیه به پروریگوندولر و لیکنیفیه به بخش پوست بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز مراجعه کرده بودند گزارش می‌شود. از آن جایی که از نظر بالینی، این بیماران با سایر بیماری‌های پوستی نظیر پروریگوندولر، لیکن پلان هیپرتروفیک و آمیلوئیدوز جلدی شباهت بسیاری داشتند، تصمیم به معرفی آن‌ها گرفته شد. اگر چه توان انجام مطالعات ultrastructural مقدور نبود، ولی به نظر می‌رسد

مؤلف مسئول: دکتر رضا یعقوبی - اهواز، بیمارستان امام خمینی، بخش پوست، کد پستی ۶۱۳۳۵

جدول شماره ۱- طبقه بندی انواع اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک

محدود		گسترده	
اتوزوم غالب	اتوزوم مغلوب	اتوزوم غالب	اتوزوم مغلوب
Acral (minimus) Pretibial	Inversa Centripetal	آلبوپولویید (نوع Pasini) هیپرلاستیک (نوع Cockayne-Touraine) Transient bullous dermolysis of the newborn	گراویس (نوع Hallopeau-Siemens) میتیس (mitis)
* Localized , other			

*انواعی که وجود آن‌ها پیش بینی می‌شود ولی هنوز گزارش نشده است.

آزمایش‌های عملکرد کبد و کلیه در محدوده طبیعی اعلام شد. گزارش آسیب‌شناسی از ضایعات ساق پا شامل هیپرکراتوز، آکانتوز خفیف و شکاف تاولی حذفاصل در مو اپیدرم، فضا‌های کوچک کیستی (میلیا) به همراه ارتشاح خفیف سلول‌های التهابی بود (تصویر شماره ۳). رنگ آمیزی PAS به صورت ضعیف باعث مثبت شدن لایه بازال شده بود ولی رنگ آمیزی congo red برای تشخیص آمیلوئیدوز پوستی، منفی بود.

بیمار دوم: مردی ۲۱ ساله، با ضایعات اریتماتو، خارش‌دار و هیپرکراتوتیک اندام‌ها مراجعه کرد. او از سن ۳ سالگی دچار تاول و اریتم‌هایی متعاقب ضربه‌های خفیف در ساق‌ها می‌شده که با خارش شدید و خاراندن، تاول و اسکار به وجود می‌آمد. ابتدا سطوح اکستانسور ساق‌ها و سپس ساعدها، تنه و پشت درگیر می‌شدند، ضایعات به ویژه در ساق‌ها و ساعدها اریتماتو و متمایل به رنگ بنفش بودند و کاملاً نمای خطی و هیپرتروفیک داشتند. اسکار آتروفیک و میلیا در اندام‌ها و تنه مشاهده شد (تصاویر شماره ۴ و ۵). ضایعات مخاطی وجود نداشت، مو و دندان‌های بیمار طبیعی بودند. سابقه بیماری اپیدرمولیز بولوز یا بیماری دیگری در خانواده وی وجود نداشت. ناخن انگشتان هر دو پا، رشدی ناقص داشتند و دیستروفیک بودند. نتایج آزمایشات معمول، آزمون‌های عملکرد کلیه، کبد و الکترولیت‌ها در محدوده طبیعی بودند. یافته‌های

که این بیماران نمونه‌هایی از مبتلایان گروه ناهمگن اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک باشند.

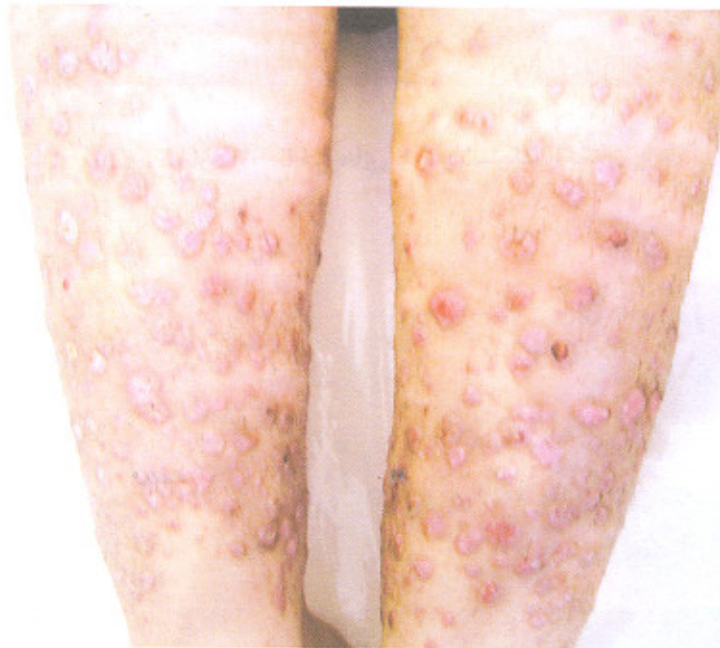
معرفی بیماران

بیمار اول: خانمی ۳۵ ساله با ندول‌های متعدد و خارش‌دار ساق‌ها مراجعه کرده بود. او سابقه بیماری خود را از ۹ سالگی و به صورت تاول متعاقب ضربه به زانو و ساق ذکر می‌کرد. از حوالی ۱۸ سالگی، شکل ضایعات به شکل ندول‌های خارش‌دار تغییر یافتند (تصویر شماره ۱). وی همچنین از دوران کودکی در انگشتان پا، تغییرات ناخنی به صورت ناخن‌های کوچک و تغییر رنگ یافته و بارشد کند را ذکر می‌کرد (تصویر شماره ۲). پدر و مادر بیمار، فامیل هستند و تغییرات ناخنی مشابه بیمار فقط در انگشتان شست هر دو پای پدر بیمار وجود دارد. دو برادر و چهار خواهر بیمار، مبتلا به تغییرات ناخنی مشابه بیمار، در انگشتان شست هر دو پا یک پا هستند.

در معاینه بالینی، ضایعات پاپولی و ندولی متعدد، دوطرفه، با قوامی نسبتاً نرم و به رنگ اریتماتو در قسمت قدامی ساق‌ها و همراه با میلیا دیده می‌شد (تصویر شماره ۱). مو و دندان‌های بیمار و سایر نقاط پوست، مخاط‌ها و نیز معاینه سیستمیک طبیعی بود. ناخن انگشتان پا تماماً کوتاه و دیستروفیک و نتایج آزمایش مستقیم (KOH) و کشت قارچ از ناخن‌ها منفی بود. نتایج آزمایش‌های معمول و

آسیب‌شناسی از نمونه‌های پوستی شامل تاول غیرالتهابی در ناحیه زیر اپیدرم همراه با هیپرکراتوز و آکانتوز بود. در درم ارتشاح خفیف سلول‌های التهابی نیز دیده شد (تصویر شماره ۶). رنگ‌آمیزی PAS به صورت فوکال باعث

مثبت شدن لایه بازال و شکاف تاولی شده بود. رنگ‌آمیزی congo red برای تشخیص آمیلوئیدوز پوستی منفی گزارش شد و مجموعه یافته‌ها به نفع تشخیص اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک تفسیر شد.



تصویر شماره ۱ - ضایعات وسیع و شبیه به پروریگوندولر روی ساق



تصویر شماره ۲ - ناخن‌های هیپوپلاستیک انگشتان پاها



تصویر شماره ۳ - شکاف تاولی زیر اپیدرم همراه با هیپرکراتوز و آکانتوز
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین، بزرگنمایی ۴۰ برابر)



تصویر شماره ۴- ضایعات آلبوپولونید روی تنه



تصویر شماره ۵- ضایعات خطی روی سطح اکستانسور ساق‌ها



تصویر شماره ۶- تاول غیرالتهابی و زیراپیدرمی همراه با میلیا
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین، بزرگنمایی ۴۰ برابر)

بحث

۳- شکل اسپورادیک (sporadic): در این نوع هیچ یک از افراد خانواده بیمار، مبتلا به اپیدرمولیز بولوز نیستند (۸). بر طبق این طبقه‌بندی به نظر می‌رسد مورد اول این تحقیق، شکل اسپورادیک و مورد دوم، شکل مخلوط باشد. بیماران معرفی شده با توجه به ضایعات اندام‌ها و با تشخیص پروریگوندولر و لیکن پلان هیپرتروفیک، سال‌ها تحت درمان دارویی بوده‌اند که در کنترل یا بهبودی بیماری آن‌ها تأثیری نداشته است.

وجود خارش در تمامی شکل‌های اپیدرمولیز بولوز، یافته شناخته‌شده‌ای است. علت خارش نامعلوم است. فقدان سلول‌های التهابی در مقاطع بافتی به نفع این مطلب است که هیستامین نقشی ندارد. تاکنون هیچ گونه اختلالی در تعداد ماست سل‌ها یا دگرانولاسیون آن‌ها در اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک پیدا نشده است (۳). ضایعات لیکنیفیه در اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک گزارش شده است. هم چنین مشخصات برجسته برخی از اسکارها و لیکنیفیکاسیون

پره تیپال اپیدرمولیز بولوز شکلی نادر از اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک است که وجه افتراق آن از سایر انواع، تأخیر در شروع بیماری و محل ضایعات است. پره تیپال اپیدرمولیز بولوز به عنوان یک نوع بالینی مجزا و مشخص، نخستین بار در سال ۱۹۴۶ توسط Kuske توصیف شد (۵،۶). برخلاف سایر شکل‌های اپیدرمولیز بولوز ارثی که در موقع تولد دیده می‌شوند، شروع پره تیپال اپیدرمولیز بولوز با تأخیر است و معمولاً بین سال‌های ۲۴-۳ سالگی ظاهر می‌شود (۶،۷). بیماران پره تیپال اپیدرمولیز بولوز از نظر بالینی در سه گروه زیر مجدداً طبقه‌بندی می‌شوند.

- ۱- شکل مخلوط (mixed) - در این نوع، نمای بالینی پاسینی (Pasini) یا کوکاین - تورین (Cokayne-Touraine) با شکل پره تیپال مخلوط دیده می‌شود،
- ۲- شکل خالص (pure): در این شکل تمامی اعضا مبتلای خانواده دچار شکل پره تیپال هستند،

موجب شباهت‌های بالینی با درماتوزهای اکتسابی نظیر لیکن سیمپلکس، لیکن پلان هیپرتروفیک، بیماری نکام (Nekam)، پروریگنندولر، آمیلوئیدوز پوستی و درماتیت آرتفکتا می‌شود. به این ترتیب پیشنهاد می‌شود که اپیدرمولیزبولوز دیستروفیک بایست در تشخیص افتراقی بیمارانی قرار گیرد که با خارش و ضایعات پوستی هیپرتروفیک یا لیکنیفیه بویژه در ساق مراجعه می‌کنند (۱).

تشخیص پره تبیال اپیدرمولیز بولوز ممکن است با نمای بالینی آن مطرح شود ولی تأیید باید با مطالعه ultrastructural باشد. تغییرات متعددی نظیر کاهش تراکم و ساختمان غیرطبیعی anchoring fibrils در اپیدرمولیزبولوز دیستروفیک گزارش شده است که خود اساس و مبنای ایجاد تاول در تمامی انواع آن می‌شود (۶). پروتئین عمده anchoring fibrils کلاژن نوع VII است که به وسیله کراتینوسیت‌ها و به میزان کمتر در فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شود. مطالعات، رابطه ژنتیکی در خانواده‌های مبتلا به اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک و ارتباط تنگاتنگ بیماری را با ژن کلاژن نوع VII تأیید کرده‌اند (۱). ژن COL7A1 مسوول کد کردن ساخته شدن کلاژن نوع VII است. جهش‌های صورت گرفته در ژن اخیر موجب پیدایش انواع تظاهرات بالینی از یک شکل شدید خورنده تا یک شکل نسبتاً خفیف بیماری می‌شود (۴). به این ترتیب به نظر می‌رسد که زیربنای بیماری‌های گروه اپیدرمولیزبولوز دیستروفیک معایب ساختمان پروتئینی کلاژن نوع VII باشد. نواقص ژنتیکی سه زنجیره (triple helix) ملکول کلاژن VII و دومن‌های

کروی (گلوبولار) قسمت انتهایی آن، باعث انواع اختلالاتی در به هم پیوستن سه زنجیره، ایجاد دایمر و aggregation جانبی می‌شود که موجب انواع تغییرات مورفولوژیک در anchoring fibrils در محل اتصال درموایدرم و ایجاد انواع بالینی مختلف اپیدرمولیزبولوز خواهد شد (۱).

محققان، مطالعات ایمونوفلورسانس (antibody mapping) را با استفاده از آنتی‌بادی‌های پلی کلونال علیه آنتی‌ژن بولوز پمفیگوئید، لامینین و کلاژن نوع IV در بیماران اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک انجام داده‌اند. این مطالعات سطح شکاف تاولی را در اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک در زیر لایه لامینا دنسا تأیید کردند زیرا که آنتی‌ژن‌ها در سقف تاول وجود دارند (۶).

به این ترتیب، تشخیص انواع اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک فقط بر مبنای شواهد بالینی استوار نیست بلکه بایست از مطالعات ultrastructural، ایمونوفلورسانس و در مراکزی که امکان آنالیز جهش‌های ژنی باشد، کمک گرفت. مشاوره ژنتیک دقیق در خصوص خانواده‌هایی که در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک هستند، مطالعه و شناخت جهش‌های ژن Col-7A1 ضروری است (۴). در بیماران معرفی شده اگر چه به دلیل فقدان امکانات بررسی‌های فوق‌الذکر صورت نگرفته است، اما مجموع علائم بالینی و آسیب‌شناسی و سیر بیماری، قویاً تشخیص پره تبیال اپیدرمولیز بولوز را مطرح می‌کند.

منابع

1-McGrath JA, Schofield OMV, Eady RAJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. Br J

Dermatol 1994; 130: 617-25.

2-Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, et al. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa.

- J Am Acad Dermatol 1991; 24: 119-35.
- 3-Goulden V, Handfield Jones S, Neild V, et al. Linear prurigo stimulating dermatitis artefacta in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1993; 129: 443-46.
- 4-Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2002; 146: 267-74.
- 5-Beele H, Naeyaert JM, Monstrey S, et al. Ulcers in pretibial epidermolysis bullosa. Grafting with autologous meshed split thickness skin and allogenic cultrued keratinocytes. Arch Dermatol 1995; 131: 990-92.
- 6-Soriano L, Farina C, Manzarbeitia F, et al. Pretibial epidermolysis bullosa. Int J Dermatol 1999; 38: 536-38.
- 7-Lichtenwals DJ, Hanna W, Sauder DN, et al. Pretibial epidermolysis bullosa: Report of a case. J Acad Dermatol 1990; 22: 346-50.
- 8-Furue M, Ando I, Inoue Y, et al. Pretibial epidermolysis bullosa. Successful therapy with a skin graft. Arch Dermatol 1986; 122: 310-13.