

## گزارش یک مورد اپیدرمولیز بولوزای جانکشنال با تظاهرات گوارشی

دکتر سیاوش ظفر دعاگو، مرتضی عزیزی، دکتر سیدرضا محبی، دکتر مهسا مولایی، دکتر محمدرضا زالی\*

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** اپیدرمولیز بولوزا مشتمل بر گروهی از بیماری‌های هتروژنوس ژنتیکی نادر مربوط به پوست است که همگی ویژگی مشترک تاول زدن در پاسخ به تروماهای مکانیکی خفیف را دارا می‌باشند. با عنایت به نادر بودن بیماری مذکور و علائم غیر معمول آن، این گزارش ارائه گردید. **معرفی مورد:** بیمار خانم ۲۲ ساله‌ای است که از دوران طفولیت تا ۱۳ سالگی در پاسخ به تروماهای خفیف دچار تاول‌های خود بهبود یابنده می‌شده و با تابلوی دیس‌فازی پیشرونده و ادینوفازی نسبت به جامدات و مایعات به علت تنگی مری از ۲ سال قبل تحت بررسی است. در هیستوپاتولوژی، تاول‌های ساب اپیدرمال منطبق با تشخیص اپیدرمولیز بولوزای نوع جانکشنال مطرح گردید. **نتیجه‌گیری:** پزشکان باید در مواجهه با تنگی راجعه مری به همراه علائم پوستی، احتمال این بیماری را در نظر داشته باشند. **واژگان کلیدی:** اپیدرمولیز بولوزای جانکشنال، تظاهرات گوارشی، تاول‌های ساب اپیدرمال.

### مقدمه

به صورت محافظه‌کارانه و پیشگیرانه است ولی بیماری تاولی عفونی با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شود، افتراق بین این دو دسته بیماری مهم است و برای تشخیص و طبقه‌بندی اپیدرمولیز بولوزا انجام بیوپسی پوستی مورد نیاز است. میزان بروز اپیدرمولیز بولوزا حدود ۱۹ مورد در هر ۱ میلیون نفر موالید زنده در کشور آمریکا گزارش شده است. هم‌چنین مطالعات مختلف در سال‌های اخیر از نقاط مختلف جهان حاکی از آن است که این بیماری به شدت نادر می‌باشد (۳-۶). JEB یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به ترتیب کاهش وخامت به ۳ دسته (۱) Herlitz، (۲) Mitis و (۳) نوع ملایم‌تری به نام Generalized Atrophic Benign Epidermolysis Bullosa یا GABEB تقسیم‌بندی می‌شود (۲، ۷).

### معرفی مورد

بیمار خانمی ۲۲ ساله متولد و ساکن اراک است. شروع بیماری از دوره نوزادی با ایجاد ضایعات تاولی عود کننده در انتهای بدن، خصوصاً پشت دست و پاها بود. بیمار محصول یک حاملگی طبیعی بوده و در زمان تولد تولد طبیعی به نظر می‌رسیده است. پدر و مادر بیمار هیچ گونه ارتباط فامیلی با هم نداشتند. از سن ۵ سالگی به بعد، بیمار دچار ضایعات زخمی سطحی در مخاط دهان

اپیدرمولیز بولوزا مشتمل بر گروهی از بیماری‌های هتروژنوس ژنتیکی مربوط به پوست است که همگی ویژگی مشترک تاول زدن در پاسخ به تروماهای مکانیکی خفیف را دارا می‌باشند. این بیماری اغلب موروثی است. یک دسته بندی گسترده، مبتنی بر علائم بالینی، الگوی ژنتیکی توارث و ویژگی‌های بررسی میکروسکوپی، بر اساس آخرین طبقه‌بندی توسط کمیته بین‌المللی ثبت اپیدرمولیز بولوزا انجام شد و این بیماری با توجه به جدانشدگی و تاول زدن لایه‌های مختلف پوستی به ترتیب افزایش وخامت بیماری به ۳ گروه عمده طبقه‌بندی گردید (۱):

(۱) Simplex (SEB) (جداشدگی اینترا اپیدرمال پوست، ۲) Junctional (JEB) (جدا شدگی پوست در لامینا لوسیدا و ۳) Dystrophic (DEB) (جدا شدگی پوست در ساب لامینا دنسا).

اپیدرمولیز بولوزا به سادگی می‌تواند با یک بیماری تاول زنده عفونی اشتباه شود (۲). با توجه به این که درمان اپیدرمولیز بولوزا

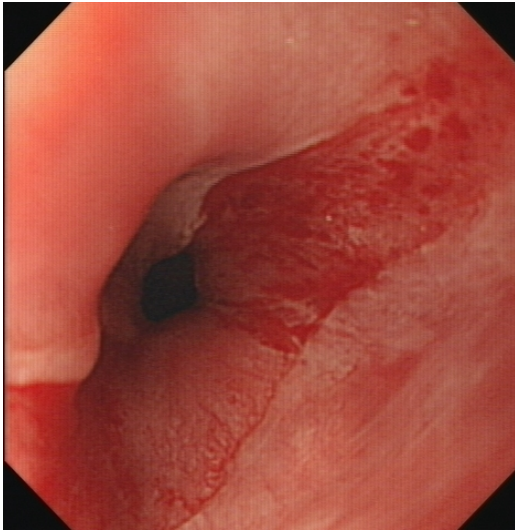
آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و

کبد، دکتر محمدرضا زالی (e-mail: mrzali@rigld.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۱۹

سگمان‌های بلند تنگ و باریک در قسمت‌های بالایی، میانی و تحتانی مری مشهود بودند (شکل‌های ۲ و ۳).



شکل ۲- اندوسکوپی فوقانی. تنگی مری در سگمان میانی مری دیده می‌شود.



شکل ۳- بلع باریوم. سگمان‌های تنگ و باریک در قسمت‌های بالایی، میانی و تحتانی مری مشاهده می‌شود.

انجام مانومتري مری موفقیت‌آمیز نبود. در ریزبینی از یک قطعه بافت پوست ساق پای راست بیمار به ابعاد ۰/۹×۰/۶×۰/۵ سانتی‌متر جداشدگی اپیدرم از درم زیرین با

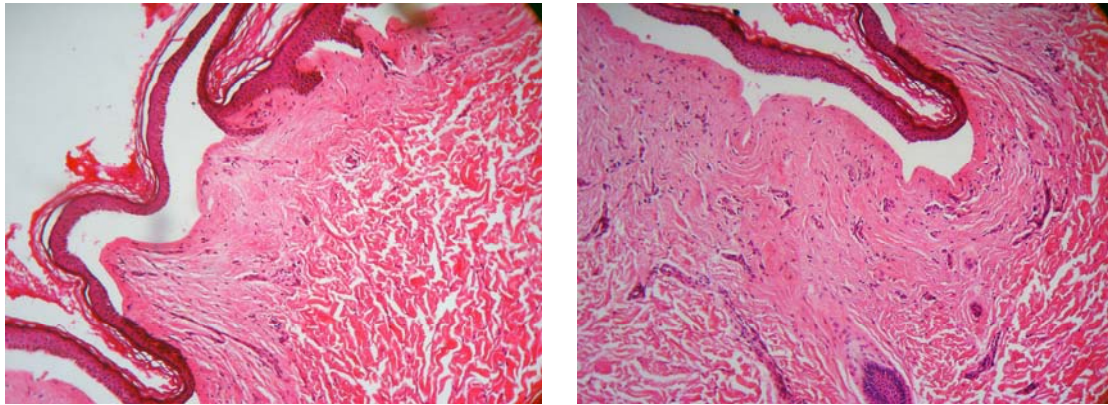
و مری شد که به تدریج منجر به تنگی مری و دیس‌فاژی گهگاهی به جامدات گردید. اولین مراجعه این بیمار حدود ۱۱ ماه پیش بود، اما از ۲ ماه پیش به تدریج دیس‌فاژی با ادینوفاجی به جامدات و مایعات همراه گردید، به طوری که بیمار ذکر می‌کند بعد از خوردن غذا با فشار دچار هماتمز می‌شود اما سابقه مصرف مواد محرک مخاط وجود نداشت. در ضمن بیمار مبتلا به یبوست مزمن نیز می‌باشد.

سابقه بیماری پوستی در خواهر ۱۴ ساله وی وجود دارد. وی نیز از ۶ ماه قبل دچار دیس‌فاژی مشابه گردیده است. برادر ۲۸ ساله آنها نیز ضایعات پوستی خفیف داشته، اما فاقد دیس‌فاژی می‌باشد. ضایعات تاولی عمدتاً به دنبال ترومای خفیف ظاهر می‌شود که مایع داخل تاول شفاف بوده و بدون ایجاد اسکار یا میلیا بهبود می‌یافته است. تمایل به ایجاد تاول به دنبال تروما تا حدود سن ۱۳ سالگی برطرف شده است.



شکل ۱- دیستروفی ناخن‌های دست

برای بیمار رژیم مایعات و درمان وریدی آغاز گردید و با توجه به طولانی بودن طول تنگی در بلع باریوم (Barium swallow)، اتساع مری با بالون TTS انجام شد که ظاهراً موفقیت‌آمیز بود و دیس‌فاژی مری کاهش یافت، ولی در حدود ۱ ماه پس از ترخیص، مجدداً با تشدید دیس‌فاژی و ادینوفاجی مراجعه نمود که سه نوبت TTS شد که موفق نبود و در نهایت بیمار روی سیکلوسپورین و کورتیزول گذارده شد که علایم وی تحت کنترل در آمدند و طبق برنامه درمان به مایکوفنولیت تغییر خواهد یافت. در معاینه بالینی بیمار عصبی به نظر می‌رسید و اندکس توده بدنی وی ۱۸ کیلوگرم بر مترمربع بود. به جز ناخن‌های دیستروفیک که به گفته بیمار از سن ۲ سالگی بوجود آمده بودند (شکل ۱)، نکته قابل‌ذکر یافت نشد. نتایج آزمایشات بیمار در جدول ۱ ذکر گردیده‌اند. در آخرین بلع باریوم انجام شده و اندوسکوپی فوقانی (قبل از دیلاتاسیون به وسیله TTS)،



شکل ۴- هیستوپاتولوژی از نمونه پوستی. جداسازی اپیدرم از درم زیرین با تشکیل تاول ساب اپیدرمال و ارتشاح اندک سلول‌های التهابی مزمن در اطراف عروق درم مشاهده می‌شود.

Bullous Impetigo یا Toxic epidermal Necrolysis بیماری‌های ایمونولوژیک مثل پمفیگوس یا بولوس پمفیگوئید و بیماری‌های ارثی مثل اپیدرمولیز بولوزا می‌شود. تشخیص مبتنی بر معاینه فیزیکی، هیستوپاتولوژی، ایمونوفلورسانس مستقیم و کشت باکتریال است (۱-۴).

معمولاً نوع JEB به ندرت با درگیری‌های گوارشی همراه است، ولی همان طور که در این بیمار دیده می‌شود، علایمی نظیر دیسفاژی، ادینوفاژی، تنگی راجعه مری و یبوست تظاهر پیدا کرده است و این می‌تواند نکته خوبی باشد که پزشکان بالینی در فرایند درمانی تنگی راجعه مری به همراه علائم پوستی، احتمال این بیماری را نیز در نظر داشته باشند (۸-۱۰). درمان اولیه اپیدرمولیز بولوزا به صورت محافظه‌کارانه و پیشگیرانه است که شامل پیشگیری از تروما، مراقبت از زخم، رژیم غذایی مناسب و کنترل عفونت می‌باشد. در این مورد خاص ما مجبور به بالون‌گذاریهای متعدد نیز شدیم. تحقیقاتی نیز در رابطه با استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی مثل سیکلوسپورین و گلوکوکورتیکوئیدها از جمله تریامسینولون صورت گرفته است که تا حدی نتیجه بخش بوده است. البته بعضی مقالات نیز معتقدند که درمان دارویی در اپیدرمولیز بولوزا منع مصرف دارد، چون این یک بیماری ژنتیکی است و هیچ دارویی قادر به اصلاح نقص مولکولی آن نیست (۱۱،۳). امروزه کارهای متعددی نیز بر روی ژن درمانی صورت گرفته، ولی هنوز در مراحل مطالعاتی می‌باشد و عملاً برای درمان بیماران کاربردی نیست (۱۲، ۱۳). لازم به ذکر است که این بیماران امید به زندگی طبیعی داشته و بیماران مونث می‌توانند باردار گردند.

تشکیل تاول ساب‌اپیدرمال مشاهده شد. تاول مذکور عاری از التهاب و دبری سلولی بود و ارتشاح بسیار اندک سلول‌های التهابی مزمن در اطراف عروق درم مشهود بود که منطبق با تشخیص JEB می‌باشد (شکل ۴).

جدول ۱- نتایج آزمایشات پاراکلینیکی بیمار\*

نوع آزمایش	نتایج
WBC	۵۶۰۰ /μl
Hb	۱۲/۸ gr/dl
PLT	۱۹۸ x ۱۰ <sup>۳</sup> /μl
LDH	۳۴۵ IU/L
ALT	۱۵ IU/L
AST	۱۴ IU/L
ALK	۹۸ IU/L
CPK	۲۳ IU/L
Cr	۰/۷ mg/dl
K	۳/۸ meq/L
TSH	۰/۹ mU/L
FBS	۸۷ mg/dl
Ca	۸/۷ mg/dl
P	۲/۳ mg/dl

\* WBC: گلبول سفید؛ HB: هموگلوبین؛ PLT: پلاکت؛ LDH: لاکتات دهیدروژناز؛ ALT: آلانین آمینوترانسفراز؛ AST: آسپاراتات آمینوترانسفراز؛ ALK: آلکالین فسفاتاز؛ CPK: کراتین فسفوکیناز؛ Cr: کراتینین؛ K: پتاسیم؛ TSH: هورمون محرکه تیروئید؛ FBS: قند خون ناشتا؛ Ca: کلسیم؛ P: فسفر؛ μl: میکرولیتر؛ gt/dl: گرم در دسی‌لیتر؛ IU/L: واحد بین‌المللی در لیتر؛ meq/L: میلی‌اکی‌والان در لیتر؛ mU/L: میلی‌واحد در لیتر

## بحث

ضایعات تاولی در دوران طفولیت، طیف وسیعی از تشخیص‌های افتراقی را مطرح می‌سازند که شامل بیماری‌های عفونی از جمله

## REFERENCES

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:931-50.
2. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2010; 37: 214-19.
3. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphan J Rare Dis* 2010; 5: 12-29.
4. Pope E. Epidermolysis bullosa care in Canada. *Dermatol Clin* 2010; 28: 391-92.
5. Medvez M, Kárpáti S. Epidermolysis bullosa care in Hungary. *Dermatol Clin* 2010; 28: 421-23.
6. Abahussein AA, Al-zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN. Epidermolysis bullosa in the Eastern province of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 1993; 32: 579-81.
7. Marinkovich MP, Pai S. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 371-80.
8. Freeman EB, Kogelmeier J, Martinez A, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1308-14.
9. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 147-58.
10. Travis SPL, McGrath JA, Turnbull AJ, Schafield OM, Chan O, et al. Oral and gastrointestinal manifestation of epidermolysis bullosa. *Lancet* 1992; 340: 1505-506.
11. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJC, Lovell PA, Lai-Cheong JE, Graham RM, et al. Autosomal dominant junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1094-97.
12. Ortiz-urda S, Lin Q, Yant SR, Keene D, Key MA, Khavari PA. Sustainable correction of junctional epidermolysis bullosa via transposon-mediated nonviral gene transfer. *Gene Ther* 2003; 10: 1099-104.
13. Goto M, Sawamura D, Ito K. Fibroblasts show more potential as target cells than keratinocytes in COL7A1 gene therapy of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 766-72.
14. Ferrari S, Pellegrini G, Mavilio F, DeLuca M. Gene therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2005; 23: 430-36.