

دکتر عباسعلی امیدی^۱، دکتر مهرداد کاتبی^۲، دکتر شادی قناد کافی^۳، دکتر هومن توسلیان^۲، دکتر امیرحسین جعفریان^۳

۱- استاد، ۲- متخصص، ۳- دستیار؛ گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

شامل پلاک‌های پوستی لوزی شکل، ناهنجاری گوش خارجی، اکتروپیون و اکلابیوم شدید و نیم خم شده semi flexion سخت اندام‌ها است.

واژه‌های کلیدی: اکتیوز، هارلیکونین، اکتیوز مادرزادی

فصلنامه بیماری‌های پوست، زمستان ۱۳۸۳؛ ۳۰: ۱۵۴-۱۴۹

اکتیوز هارلیکونین Harlequin یک اکتیوز مادرزادی و یکی از شدیدترین انواع اختلالات شاخی شدن پوست است که میزان بروز آن یک در سیصد هزار تولد است و علائم بالینی ظاهری کاملاً مشخصی دارد. در این مقاله دو مورد اکتیوز هارلیکونین یا به عبارتی جنین هارلیکونین که حاصل ازدواج فامیلی است گزارش می‌شود. یافته‌های اختصاصی بالینی این دو مورد،

معرفی بیماران

مورد اول: نوزاد مذکر فوت شده، با سن تولد ۲۵ هفته و وزن ۱۷۰۰ گرم، محصول ازدواج فامیلی از مادر ۳۴ ساله و پدر ۴۱ ساله بود که برای کالبد گشایی و بررسی آسیب شناسی به بخش پاتولوژی بیمارستان قائم مشهد معرفی شد. این نوزاد دو ساعت پس از تولد فوت شد. یافته‌های ماکروسکوپیک این نوزاد مرده عبارت از پلاک‌های پوستی لوزی شکل (diamond-like)، آنومالی گوش خارجی، اکتروپیون، اکلابیوم (لب‌های به خارج برگشته) شدید و اندام‌های نیمه خم شده، بدون انعطاف هستند.

در بررسی احشای داخلی، به جز بیضه داخل شکمی طرف چپ، ناهنجاری دیگری مشهود نبود. در بررسی میکروسکوپیک، آلوئول‌های ریه‌های چپ و راست کلابه بود و در بعضی از آلوئول‌ها کراتینوسیت وجود داشت و عروق دیواره آلوئول‌ها پر خون بود. در برش‌های پوست

هیپرکراتوز شدید و واکوئول‌های چربی در لایه شاخی پوست و زیر اپیدرم مشاهده می‌شد. علت مرگ، آسپیراسیون مایع آمنیوتیک به نظر می‌رسید (تصویر شماره ۱).

مورد دوم: نوزاد مؤنث ۲۸ هفته، حاصل یک ازدواج فامیلی از یک مادر ۲۵ ساله و پدر ۲۹ ساله بود. وزن موقع تولد ۱۳۵۰ گرم بود و دو روز پس از تولد فوت شد. در بررسی ماکروسکوپیک این نوزاد مرده، تظاهرات مشخص اکتیوزهارلیکونین از جمله پلاک‌های پوستی لوزی شکل وجود داشت (تصویر شماره ۲). در مشاهده میکروسکوپی برش‌های بافتی، ریتین نسبتاً کلابه و در فضاها آلوئولی، وجود کراتینوسیت مشهود بود. در برش‌های پوست هیپرکراتوز و پاراکراتوز شدید مشاهده می‌شد.

در هر دو مورد بیماری گزارش شده، رنگ آمیزی چربی (سودان ۳) بر روی برش‌های تهیه شده از بافت منجمد شده (frozen section)، واکوئول‌های چربی در لایه شاخی پوست و زیر اپیدرم را نشان می‌دهد (تصویر شماره ۳).

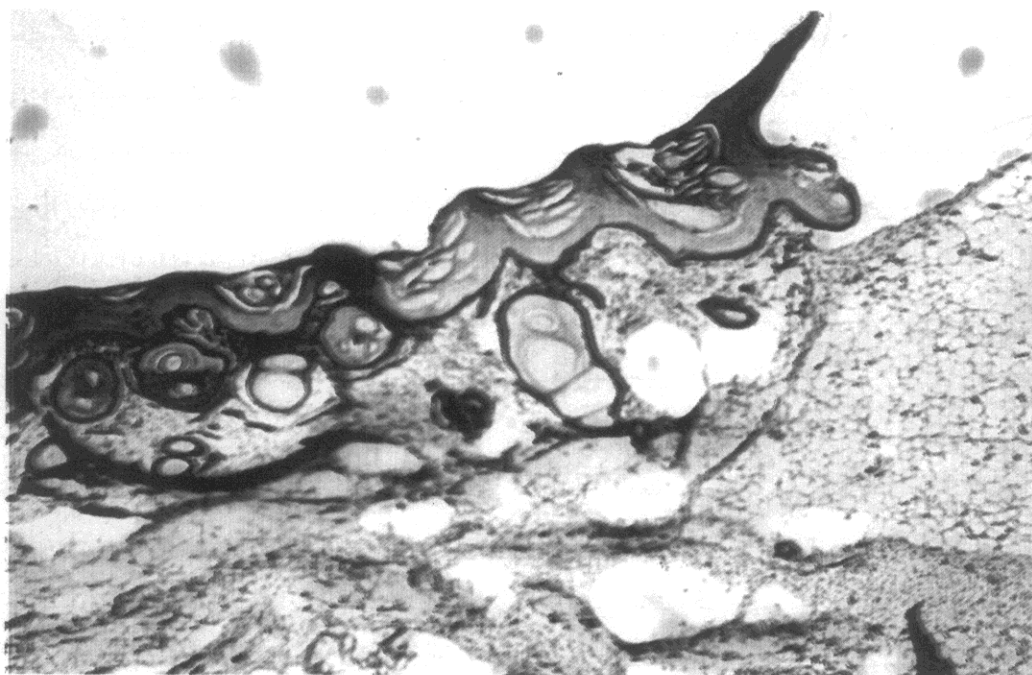
مؤلف مسوول: دکتر عباسعلی امیدی - مشهد، بیمارستان قائم (عج)، بخش پاتولوژی



تصویر شماره ۱- نوزاد مذکر ۲۵ هفته‌ای فوت شده، با تظاهرات واضح ایکتیوزهارلیکوپین به صورت پلاک‌های پوستی، گوش خارجی و بینی ابتدایی، اکتروپیون و اکلابیوم شدید و اندام‌ها در وضعیت نیمه خم شده



تصویر شماره ۲- نوزاد مؤنث ۲۸ هفته‌ای با تظاهرات مشخص ایکتیوزهارلیکوپین



تصویر شماره ۳- در رنگ آمیزی چربی روی برش‌هایی frozen section، واکنش‌های چربی در لایه شاخی پوست و زیر اپیدرم مشاهده می‌شود (رنگ آمیزی سودان ۳ - ۴۰۰ برابر)

بحث

ایکتیوز هارلیکوین (Harlequin ichthyosis [HI]) اکتیوز مادرزادی شدید، با شیوع یک در ۳۰۰۰۰۰ مورد تولد است. این اکتیوز نادر و بسیار شدید با ضخامت غیرطبیعی پوست جنین مشخص می‌شود و ظاهر کاملاً آشکاری دارد که دو مورد آن را گزارش می‌شود.

ایکتیوز شدید مادرزادی که با هیپرکراتوز شدید تمام پوست بدن نوزاد مشخص می‌شود، دارای اشکال مختلفی است که هر یک از انواع آن با مکانیسم پاتوژنتیک خاص خود مرتبط است (۱،۲). در تقسیم بندی این اختلالات اختلاف نظر وجود دارد.

جنین هارلیکوین (Harlequin Fetus) یک نوع نادر و بسیار شدید اکتیوز مادرزادی با درگیری داخل رحمی پوست با وراثت به صورت خصیصه اتوزومال مغلوب است.

ظاهر بیمار کاملاً مشخص و تقریباً غیرقابل اشتباه با انواع دیگر است. آقای Olive Hart در سال ۱۷۵۰ یک مورد اکتیوز هارلیکوین با بقای ۲ روز را معرفی کرد (۳). معمولاً طرح پوستی مشخص و کشندگی سریع بیماری باعث اطلاق واژه جنین هارلیکوین می‌شود اما با توجه به این که هم اکنون امکان بقای طولانی تر وجود دارد اصطلاح اکتیوز هارلیکوین مناسب تر به نظر می‌رسد. اغلب کودکان، نارس هستند و یک پوشش سخت هیپرکراتوتیک به صورت پلاک‌های پوستی با چسبندگی شدید در سراسر بدن دارند که مدت کمی پس از تولد شبیه لباس دلقک هارلیکوین (Harlequin's costume) می‌شود (۳). این بیماران ممکن است میکروسفال باشند و اکترپیون و اکلابیم و ادم شدید ملتحمه دارند که حتی چشم‌ها را می‌پوشاند. گوش‌های خارجی و بینی حالت

است. پاراکراتوز در تیپ ۳ بیماری شدید است و امکان دارد در بیماران مبتلا به تیپ‌های ۱ و ۲ هم دیده شود. معمولاً یافته مشخص دیگری در میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شود، اما گاهی دارای کاهش لایه گرانولر و واکوئول‌های چربی در لایه شاخی، پاپیلوماتوز یا التهاب درم هستند (۳)، که این موارد می‌تواند تغییرات ثانویه ناشی از به هم خوردن اثر تنظیمی لایه شاخی پوست در پرولیفراسیون اپیدرمال باشد (۹).

در رابطه با توارث ایکتیوزهارلیکونین، شواهدی دال بر توارث مغلوب بیماری در گزارش‌های متعدد از ازدواج‌های فامیلی وجود دارد (۳، ۴، ۱۰) به علاوه اخیراً پیشنهاد شده که ممکن است یک جهش غالب، مسوول این اختلال باشد و موزائیسیم‌های والدین در جهش‌ها، منجر به عود در حاملگی‌های بعدی شود (۱۱، ۱۲). بیماران این مطالعه یک تاریخچه خویشاوندی مشخص دارند که شاهد خوبی بر توارث مغلوب است.

گاهی تشخیص افتراقی ایکتیوزهارلیکونین با collodion baby مطرح می‌شود اما به دلیل شکل مشخص بالینی عمدتاً تشخیص معلوم است. همچنین به علت بروز زودرس در نوزادی ممکن است با درموپاتی رستریکتیو (restrictive dermopathy) اشتباه شود، اما در ضایعه آخری مشخصات دیسمورفیک صورت و آرتروگریپوز (arthrogryposis) و پوست ضخیم وجود دارد (۱۳).

برخورد با ایکتیوزهارلیکونین عبارت از مراقبت شدید پوست و چشم‌ها و کنترل دقیق آب و الکترولیت‌ها و مشاوره والدین به علاوه نظارت دقیق از نظر عفونت‌ها است. بیمار اختلال حرکتی و تنفسی (به علت تحرک کم قفسه صدری) دارد و در مکیدن پستان دچار مشکل است، همچنین بی‌ثباتی حرارت بدن و نارسایی کلیوی نیز شایع است. در سال‌های اخیر با مراقبت صحیح و استفاده از

ابتدایی دارد. تکامل داخل رحمی پوست در این افراد اختلال دارد و هیپرکراتوز کانال مو در سه ماهه دوم بارداری رخ می‌دهد که باعث بروز اشکالات فوق ساختمانی مشخص در اپیدرم جنینی می‌شود.

نوزاد مبتلا، به ندرت بیش از چند هفته زنده می‌ماند و گاهی مرده به دنیا می‌آید اما با درمان مناسب حتی تا ۹ سال بقا، گزارش شده است (۴).

در رابطه با اتیلوژی، در سال ۱۹۷۰، نقص در بروز کراتین و رسوب چربی اپیدرمال ذکر شده است (۳). سلول‌های شاخی کشت شده این بیماران نقص در ریزش (desquamation) داشت. نقص در محتوی چربی گرانول‌های لاملار، شامل فقدان یا گرانول‌های غیرطبیعی در سلول‌های لایه گرانولر اپیدرم، وجود واکوئول‌های چربی در لایه شاخی که جایگزین اجسام لاملار شده‌اند و فقدان لایه چربی بین سلولی در حد فاصل لایه‌های گرانولر-کورنئال است که در بررسی با میکروسکوپ الکترونی مشاهده شد (۳، ۵). یک اشکال اولیه اپیدرمال به خصوص دفسفوریل‌اسیون مختل در پی فعالیت پروتئین فسفاتاز غیرطبیعی که مانع تبدیل پروفیل‌اگرین (profilagrin) فسفوریل به فیلاگرین (filagrin) می‌شود به عنوان علت احتمالی تظاهرات بیماری مطرح شده است (۶). به نظر می‌رسد این آنزیم هم در تولید یک پروتئین اصلی تشکیل دهنده گرانول‌های کراتوهایالن، یعنی پروفیل‌اگرین و هم در تنظیم بیوسنتز چربی‌ها نقش داشته باشد (۳). همچنین در ایکتیوزهارلیکونین هر دو نوع سلول اپی‌تلیال و مزانشیمال پوست گرفتارند اما اختلال اولیه مربوط به کراتینوسیت‌ها است (۷). اختلال متابولیسم چربی در میتوکندری‌ها نیز به عنوان علت اختلال ساخت اجسام لاملار ذکر شده است (۸).

از نظر ریخت‌شناسی ارتوهیپرکراتوز شدید دیده می‌شود که به داخل فولیکول‌های متسع مو گسترش یافته

میکروسکوپ الکترونی در هفته ۱۸ بارداری (در طی فاز پری درم)، قبل از بروز شاخی شدن پوست امکان پذیر است. همچنین دیدن این واکوئول‌ها در کراتینوسیت‌های مجتمع‌کننده شده از اپیدرم فولیکولار در آمنیوسنتز هفته ۱۷ بارداری میسر است (۱۵، ۱۲).

منابع

- 1-Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol* 1998; 37: 722-28.
- 2-Murphy-Brown L, Vella JA, Lawlor-Klean P. Harlequin ichthyosis: A case study. *Neonatal Netw* 2004; 23: 7-12.
- 3-Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM, Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1998; 1501-03.
- 4-Odom RB, James WD, Berger TG (eds). *Andrew's diseases of the skin*. Philadelphia: W.B.Saunders; 2000: 701-04.
- 5-Akiyama M. The pathogenesis of severe congenital ichthyosis of the neonate. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 96-104.
- 6-Kam E, Nirunskisiri W, Hager B, et al. Protein phosphatase activity in human keratinocytes cultured from normal epidermis and epidermis from patients with harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 874-82.
- 7-Flekman P, Hager B, Dale BA. Harlequin ichthyosis keratinocytes in lifted culture differentiate poorly by morphologic and biochemical criteria. *J Invest Dermatol* 1997; 109:36-38.
- 8-Hashimoto K, De Dobbeleer G, Kanzaki T. Electron microscopic studies of harlequin fetus. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 214-23.
- 9-Micali G, Lacarrubba F, Bongu A, West DP. The skin barrier. In: Freinkel RK, Woodley DT (eds). *The Biology of the skin*. New York: Parthenon publishing; 2001: 225-26.
- 10-Unamuno P, Pierola JM, Fernandez E, et al. Harlequin fetus in four siblings. *Br J Dermatol* 1987; 116: 569-72.
- 11-Dale BA, Kam E. Harlequin ichthosis: variability in expression and hypothesis for disease mechanism. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1471-77.
- 12-Suzumori K, Kanzaki T. Pre-natal diagnosis of Harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy: report of two cases. *Prenat Diagn* 1991; 11: 451-57.
- 13-Thakur S, Pal L, Phadke SR. Lethal ankyriated keratinocytes in lifted culture differentiate poorly by morphologic and biochemical criteria. *J Invest Dermatol* 1997; 109:36-38.

انکوباتورهای مرطوب‌کننده به مدت چند هفته تا زمان کنده شدن پوسته‌ها، مواردی از بقای طولانی در ایکتیوزهارلیکوین به دست آمده است. در یک مورد، کودک ۹ ساله با هوش طبیعی گزارش شده است (۱۴).
در خاتمه شایان ذکر است که تشخیص قبل از تولد بیماری با دیدن وزیکول‌های غیرطبیعی اینترا اپیدرمال با

arthrogryposis with ichthyosis: overlap with Neu-Laxova syndrome, restrictive dermopathy and harlequin fetus. Clin Dymorphol 2004; 13: 117-19.

14-Roberts LJ. Long term survival of a harlequin fetus. J Am Acad Dermatol 1989; 212: 335-39.

15-Akiyama M, Halbrook KA. Analysis of skin-derived amniotic fluid cells in the second trimester; detection of severe genodermatosis expressed in the fetal period. J Invest Dermatol 1994; 103: 674-77.