

دکتر رضا یعقوبی^۱، دکتر نیلوفر سینا^۲، دکتر نبتون 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 تیبال، ضایعات آلبوپا بولویید، anchoring fibrils

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

پره تیبال 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 آلبوپا بولویید 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 درمواپیدرم 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 مسول: دکتر رضا یعقوبی - اهواز، بیمارستان امام خمینی،

بخش پوست، کد پستی ۶۱۳۳۵

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

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

آزمایش های عملکرد کبد و کلیه در محدوده طبیعی اعلام شد. گزارش آسیب شناسی از ضایعات ساق پا شامل هیپرکراتوز، آکانتوز خفیف و شکاف تاوولی حدفاصل در مو ایدرم، فضا های کوچک کیستی (میلیا) به همراه ارتشاح خفیف سلول های 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، خارش دار و هیپرکراتوتیک اندام ها مراجعه کرد. او از سن ۳ سالگی دچار تاوول و اریتماتو های متعاقب ضربه های خفیف در ساق ها می شده که با خارش شدید و خارانندن، تاوول و اسکار به وجود می آمد. ابتدا سطوح اکستانسور ساق ها و سپس ساعدها، تنه و پشت درگیر می شدند، ضایعات به ویژه در ساق ها و ساعدها اریتماتو و متمایل به رنگ بنفش بودند و کاملاً نمای خطی و هیپرتروفیک داشتند. اسکار آتروفیک و میلیا در اندام ها و تنه مشاهده شد (تصاویر شماره ۴ و ۵). ضایعات مخاطی وجود نداشت، مو و دندان های بیمار طبیعی بودند. سابقه بیماری ایدرمولیز بولوز یا بیماری دیگری در خانواده وی وجود نداشت. ناخن انگشتان هر دو پا، رشدی ناقص داشتند و دیستروفیک بودند. نتایج آزمایشات معمول، آزمون های عملکرد کلیه، کبد و الکترولیت ها در محدوده طبیعی بودند. یافته های

که این بیماران نمونه هایی از مبتلایان گروه ناهمگن ایدرمولیز بولوز دیستروفیک باشند.

معرفی بیمار

بیمار اول: خانمی ۳۵ ساله با ندول های متعدد و خارش دار ساق ها مراجعه کرده بود. او سابقه بیماری خود را از ۹ سالگی و به صورت تاوول متعاقب ضربه به زانو و ساق ذکر می کرد. از حوالی ۱۸ سالگی، شکل ضایعات به شکل ندول های خارش دار تغییر یافتند (تصویر شماره ۱). وی همچنین از دوران کودکی در انگشتان پا، تغییرات ناخنی به صورت ناخن های کوچک و تغییر رنگ یافته و با رشد کند را ذکر می کرد (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 یا یک پا هستند.

در معاینه بالینی، ضایعات پاپولی و ندولی متعدد، دو طرفه، با قوامی نسبتاً نرم و به رنگ اریتماتو در قسمت قدامی ساق ها و همراه با میلیا دیده می شد (تصویر شماره ۱). مو و دندان های بیمار و سایر نقاط پوست، مخاط ها و نیز معاینه سیستمیک طبیعی بود. ناخن انگشتان پا تماماً کوتاه و دیستروفیک و نتایج آزمایش مستقیم (KOH) و کشت قارچ از ناخن ها منفی بود. نتایج آزمایش های معمول و

Archiv of SID
مثبت شدن لایه بازال و شکاف تاوی شده بود. رنگ آمیزی
congo red برای تشخیص آمیلوئیدوز پوستی منفی
گزارش شد و مجموعه یافته‌ها به نفع تشخیص اپیدرمولیز
بولوز دیستروفیک تفسیر شد.

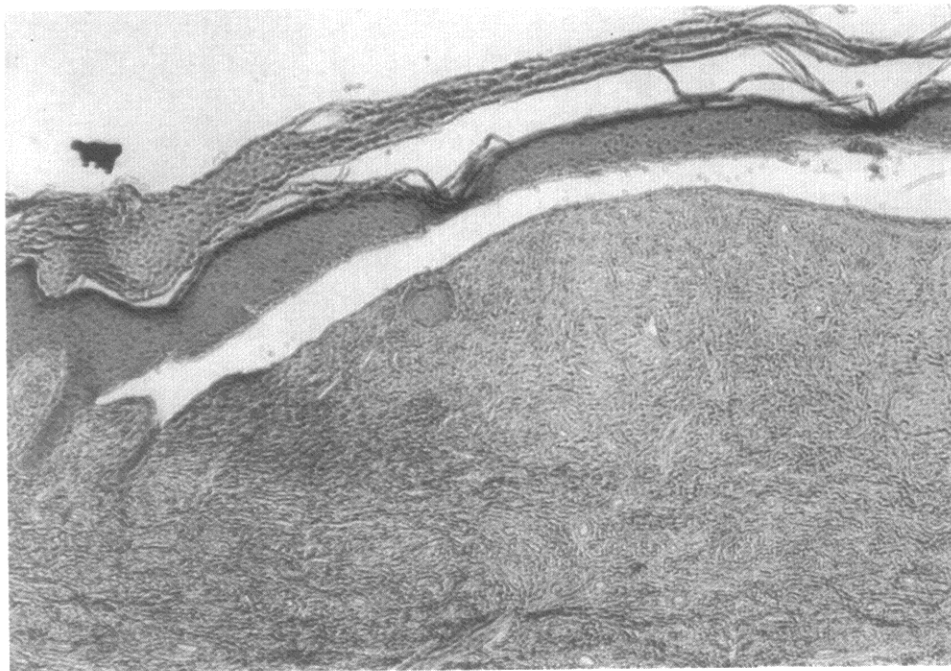
آسیب‌شناسی از نمونه‌های پوستی شامل تاول غیرالتهابی در
ناحیه زیر اپیدرم همراه با هیپرکراتوز و آکانتوز بود. در درم
ارتشاح خفیف سلول‌های التهابی نیز دیده شد (تصویر
شماره ۶). رنگ آمیزی PAS به صورت فوکال باعث



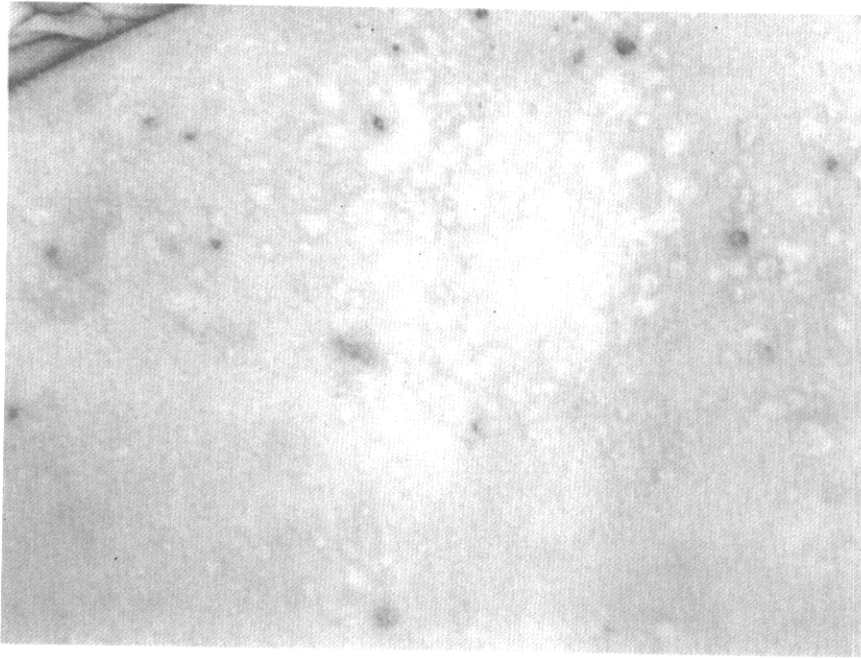
تصویر شماره ۱ - ضایعات وسیع و شبیه به پروریگوندولر روی ساق



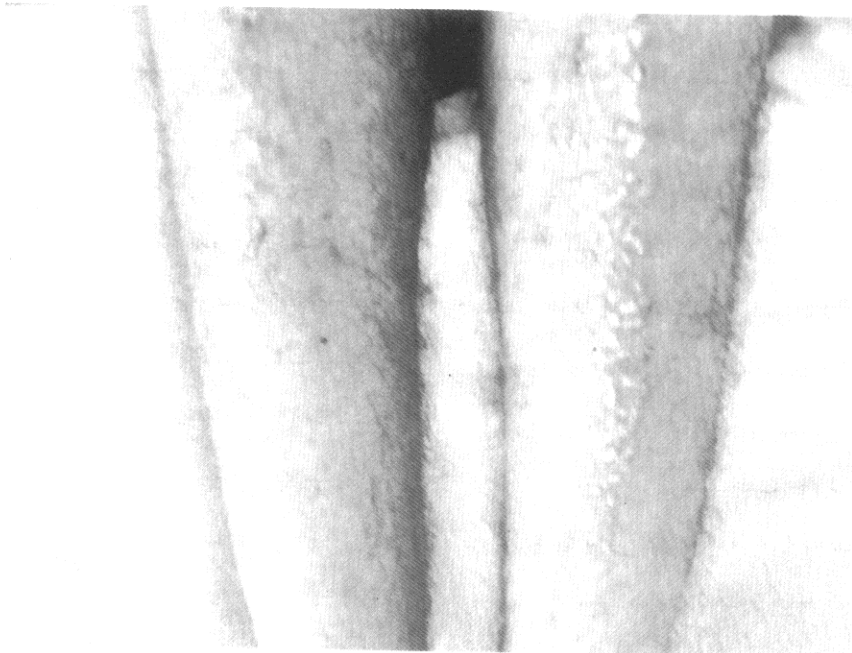
تصویر شماره ۲ - ناخن‌های هیپوپلاستیک انگشتان پاها



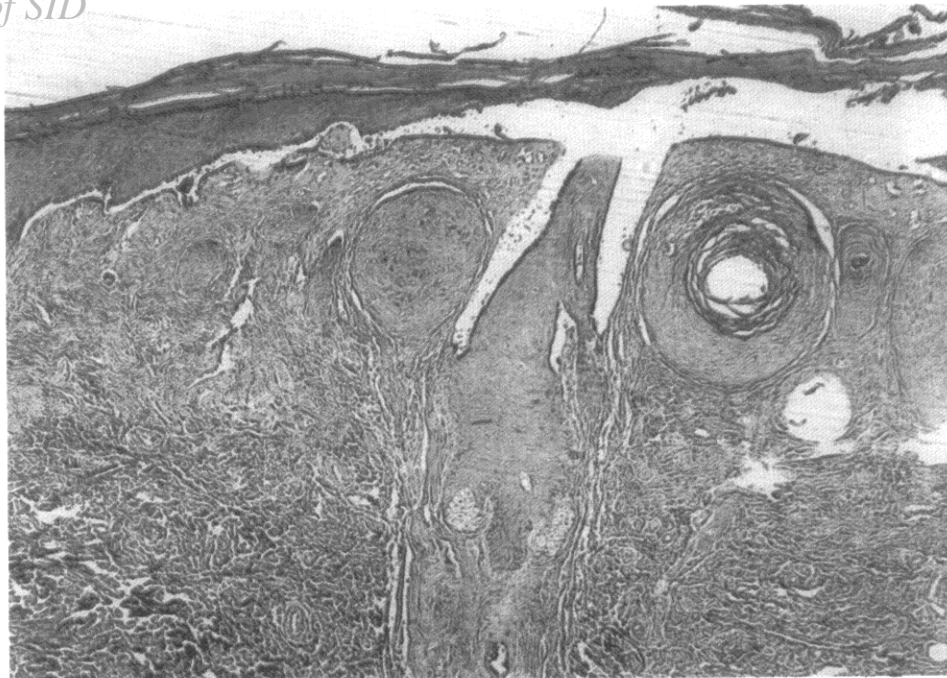
تصویر شماره ۳ - شکاف تاولی زیر اپیدرم همراه با هیپرکراتوز و آکانتوز
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی ۴۰ برابر)



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 ائوزین، 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 تیسیال 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 تیسیال 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 تیسیال اپیدرمولیز بولوز با تأخیر است و معمولاً بین سال‌های ۲۴-۳ سالگی ظاهر می‌شود (۶،۷). بیماران پره تیسیال 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 تیسیال مخلوط دیده می‌شود،
- ۲- شکل خالص (pure): در این شکل تمامی اعضا مبتلای خانواده دچار شکل پره تیسیال هستند،

کروی (گلوبولار) قسمت انتهایی آن، بساعت 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 اپیدرمولیز بولوز 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 تاوولی را در اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک در زیر لایه لامینا دنسا تأیید کردند زیرا که آنتی‌ژن‌ها در سقف تاوول 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 تیپال اپیدرمولیز بولوز را مطرح می‌کند.

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

تشخیص پره تیپال 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 اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک گزارش شده است که خود اساس و مبنای ایجاد تاوول در تمامی انواع آن می‌شود (۶). پروتئین عمده anchoring fibrils کلاژن نوع VII است که به وسیله کراتینوسیت‌ها و به میزان کمتر در فیرو بلاست‌ها 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 اپیدرمولیز بولوز دیستروفیک معایب ساختمان پروتئینی کلاژن نوع VII باشد. نواقص ژنتیکی سه زنجیره (triple helix) ملکول کلاژن VII و دومن‌های

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.

Arch 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 cultured

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.