

سندروم خال سلول بازال با تظاهر یک توده حساس در فک: گزارش یک

مورد

دکتر محمدجواد یزدان پناه^۱، دکتر رضا نوربخش^۱، دکتر پوران لایق^۱، دکتر مسعود ثقفی^۲

۱- استادیار، گروه پوست، ۲- دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سندروم خال سلول بازال (سندروم گورلین) یک سندروم نادر مستعد کننده برای پیدایش تومور با نحوهٔ توارث اتوزومی غالب و به طور کلاسیک شامل کارسینوم‌های متعدد سلول بازال، کراتوکیست ادنتوژنیک فک، حفره‌های کوچک (pit) کف دست‌ها و پاها، کلیسیفیکاسیون نایه جا در پرده‌های مغزی و ناهنجاری‌های اسکلتی متنوع است. در این مطالعه یک مورد تبیک سندروم گورلین در یک مرد ۵۰ ساله معرفی می‌شود که به علت یک توده حساس در فک تحتانی مراجعه کرده است.

کلمات کلیدی: سندروم خال سلول بازال، سندروم گورلین، سرطان سلول بازال متعدد

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۹۵؛ دوره ۹ (۱): ۸۹-۹۵

وصول مقاله: ۱۴/۷/۱۶ پذیرش: ۱۴/۹/۳

این سندروم روشن است^(۲). در ادامه یک مورد تبیک

سلوم گورلین معرفی می‌شود، با این توضیح که یافته‌ها با ناهنجاری‌های عنوان شده در متون علمی مطابقت دارد.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۵۰ ساله مجرد، شغل نگهبان ساختمان که به علت ضایعه‌های پوستی از دانشکده دندانپزشکی ارجاع شده بود. مشکل اصلی بیمار تورم و حساسیت فک تحتانی سمت چپ بود. شروع بیماری از ۱۰ سال قبل با تورم و درد فک بود که در همان زمان زمان باتشخیص کیست ادنتوژنیک تحت عمل جراحی فک فرار گرفت. علایم مجدد از حدود یک ماه قبل از مراجعه به صورت درد و تورم در همان ناحیه شروع شد. در معاینه بیمار، ضایعه‌های پوستی به صورت پاپول و پلاک‌های هیپرپیگماته در پوست پشت گردن سمت چپ، کانتوس داخلی راست و چپ، کناره خارجی ابروی راست، پوست سر، قدام سینه،

مقدمه

سندروم خال سلول بازال (Basal cell nevus syndrome [BCNS]) که به آن سندروم کارسینوم سلول بازال نووئید (Nevoid basal cell carcinoma) یا سندروم گورلین (Gorlin's syndrome)، سندروم گورلین (Gorlin's syndrome) یا سندروم گورلین - گولیتز نیز اطلاق می‌شود یک اختلال نادر ارثی است که با علامت مشخصه کارسینوم‌های سلول بازال متعدد همراه است^(۱). با توجه به همراهی این سندروم با تومورهای پوستی، مغزی و سایر تومورها و آغاز این ضایعه‌ها در سنین پایین تر، تشخیص امری حیاتی است. از آن جایی که آسیب‌شناسی ضایعه‌های کارسینوم سلول بازال (BCC) در این سندروم، همانند شکل نک‌گیر (Sporadic) بیماری است و تنها تعدد و سن پایین آغاز ضایعه‌ها و نیز ناهنجاری‌های همراه، تشخیص را به سوی سندروم گورلین هدایت می‌کند، بنابراین ارزش توجه به هر گونه ناهنجاری گزارش شده در

مؤلف مسؤول: دکتر محمدجواد یزدان پناه - مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه پوست

پست الکترونیک: m-yazdanpanah@mums.ac.ir

است(۱) که به صورت اتوزومی غالب منتقل می‌شود و ژن مسؤول بیماری روی کروموزوم ۹q22.3-q31 قرار دارد(۲). این سندرم ابتدا توسط Jarisch و White در سال ۱۸۹۴ گزارش شد و طیف بیماری همراه آن با جزئیات توسط گورلین، در ۱۹۶۰ توصیف شد(۴). شیوع این سندرم ۱ در ۶۰۰۰ و در مطالعه دیگر ۱ در ۵۵۶۰۰ نفر برآورد شده است(۵ و ۶).

کارسینوم سلول بازال، علامت مشخصه این سندرم است(۱) که امکان دارد صدھا یا هزاران عدد باشد(۶). ضایعه‌ها به صورت پایپول صاف، گوشته رنگ یا قهوه‌ای کم رنگ، با قطر حداقل ۱۰ میلی‌متر هستند و ممکن است شبیه خال‌های ملانوسیتی یا زایده‌های پوستی (Skin tags) باشند(۷). توزیع تومورها معمولاً دو طرفه و متقارن است و به طور معمول در پلک، بینی، گونه و پیشانی دیده می‌شوند(۲). در مطالعه Goldstain و هم‌چنین Gorlin و همکاران وی، شیوع تومورها در نواحی در معرض آفات بیش تر گزارش شده است(۸ و ۹). هم‌چنین فقط ۷۴٪ از سیاه پوستان مبتلا به این سندرم و آن هم به تعداد کم دچار ضایعه‌های BCC می‌شوند. ضایعه‌ها در فاصله بلوغ و ۳۵ سالگی ظاهر می‌شوند اما ظهور آن‌ها در ۲ سالگی هم گزارش شده است(۹).

البته چندین سندرم نادر که با بروز BCC متعدد همراه است شرح داده شده که شامل Bazex-Duper-Christol سندرم Rombo و هم‌چنین یک خانواده با BCC‌های متعدد، میلیا و موهای زبر و کم پشت هستند. اختلال‌های مو BCNS در هر ۳ سندرم مزبور وجود دارد. اما در بیماران با BCNS مو طبیعی است. ضمن این که سایر نماهای بالینی به افتراق این ۳ مورد از BCNS، کمک می‌کند. بیمارانی که به طور مزمن مصرف آرسنیک داشته‌اند نیز ممکن است به BCC متعدد دچار شود. اما دیسکرومی پوست و فقدان علایم ظاهری که در BCNS وجود دارد به افتراق

به تعداد ۸ عدد مشاهده شد که چهار ضایعه بزرگتر پوست ناحیه صورت، گردن و پوست سر (تصویر شماره ۱) مورد بیوپسی قرار گرفت که در بررسی آسیب‌شناسی هر چهار مورد سرطان سلول بازال گزارش شد. در معاینه دهان، ضایعه‌ای برجسته، با قوام سفت و سطح صاف و حساس وجود داشت که به ابعاد ۳×۴ سانتی‌متر روی قسمت تحتانی دسته استخوان فک تحتانی به خوبی لمس می‌شد. در معاینه پوست دست در ناحیه کف هر دو دست و در نیمه خارجی کف هر دو پا (تصویر شماره ۲) Pit واضح مشاهده می‌شد. ضایعه کیستیک با حدود مشخص روی پشت بند دوم انگشت چهارم و سطح کف دستی انگشت دوم دست چپ و پشت گردن وجود داشت. در معاینه فیزیکی سایر نواحی و ارگان‌ها، نکته قابل توجهی دیگری دیده نمی‌شد.

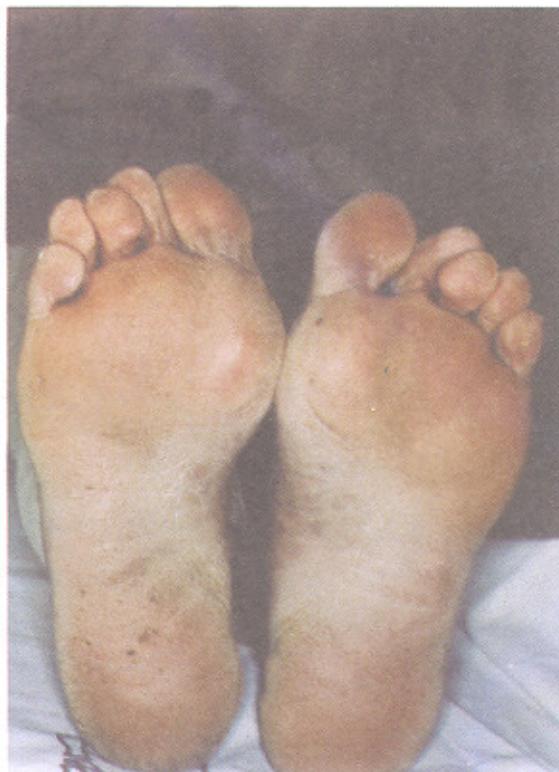
در گزارش رادیوگرافی فک (تصویر شماره ۳) بیمار نواحی شفاف متعدد بر استخوان فک تحتانی و یک ضایعه تخریبی در دسته استخوان فک تحتانی سمت چپ مشهود بود که به دلیل جراحی‌های قبلی ایجاد شده بود. در رادیوگرافی جمجمه ضایعه‌های شفاف در ناحیه جمجمه و استخوان فک تحتانی و کلیسیکاسیون داس مغز با نمای لاملاً (تصویر شماره ۴) و هم‌چنین در رادیوگرافی دست راست، ضایعه‌های کیستیک شفاف مشهود بود. در رادیوگرافی قفسه صدری یافته غیرطبیعی وجود نداشت. در آزمایش‌های روتین، شمارش کامل سلول‌های خون و میزان سدیماناتاسیون سلول‌های قرمز، هم‌چنین عملکرد کبد و کلیه طبیعی بود. سطح سرمی کلسیم و فسفر، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و پونکسیون و مغز استخوان نیز طبیعی گزارش شد.

بحث

سندرم کارسینوم سلول بازال نووئید اختلالی ارثی نادر



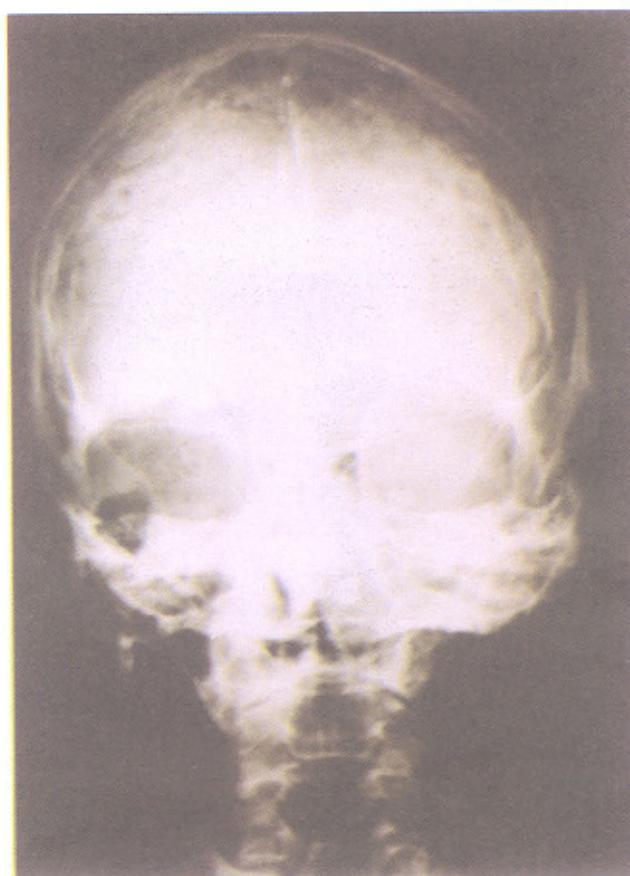
تصویر شماره ۱- ضایعه BCC روی پوست سر



تصویر شماره ۲- Pit در ناحیه هر دو پا به خصوص در نیمه خارجی



تصویر شماره ۳ - رادیوگرافی فک. نواحی متعدد شفاف در استخوان فک تحتانی و یک ضایعه تخریبی در دسته استخوان فک تحتانی چپ به دلیل جراحی قبلی مشهود است.



تصویر شماره ۴ - رادیوگرافی جمجمه. ضایعه‌های شفاف در جمجمه و استخوان فک تحتانی و کلسیفیکاسیون داس معزز با نمای لاملار مشخص هستند.

از برداشتن کیست از طریق جراحی، ممکن است عود هم دیده شود(۱۳). کلیفیکاسیون پرده های مغز به خصوص در ناحیه داس مغز همانند BCC در ستدرم گورلین، در سین پایین تر نسبت به مردم عادی آغاز و بادرصد بیش تری (۸۰٪) نیز دیده می شود(۱۴). در مطالعه Kimonis و همکاران که روی ۱۰۵ بیمار انجام شد، کلیفیکاسیون داس مغز ۹۵٪ و قادرینه مخچه ۲۰٪ گزارش شده است(۳). تومورهای مغزی مثل منتریوم و بیش تر از همه مدلوبلاستوم، احتمالاً شایع ترین عارضه کشنده هستند که شیوع آن ها ۳-۵٪ گزارش شده است. اما از آن جایی که به طور تبیک در ۲ سالگی رخ می دهند و مرجگ در مواردی زودتر از تشخیص ستدرم فرامی رسد، این رقم کمتر از شیوع واقعی است(۱).

انواع ناهنجاری های اسکلتی (تغییر شکل جمجمه، انواع ناهنجاری های مهره و دندنه، شفافیت های شعله ای شکل در استخوان های دست و پا و متاکارپ چهارم کوتاه) و هم چنین میلیا، کمدون، شکاف لب و کام و هیپرتلوریسم گزارش شده اند(۸ و ۷ و ۳). برخی گزارش ها بر وجود نواحی کیستیک کوچک در بند انگشتان و استخوان بازو تاکید دارند. این ضایعه ها که ممکن است در متاتارس ها، فمور، دندنه ها و استخوان های دیگر نیز مشاهده شود متعدد هستند و امکان دارد در نواحی مدولاری با کورتیکال استخوان ها باشند و با کانون های اسکلروتیک توأم شده مشابه Osteopoikelosis شوند. پاتوژنز این نواحی رادیولوست ناشناخته است، هر چند که ممکن است به کیست های اپیتیال داخلی استخوانی و یا لیپوما و فیرومایی مربوط باشند که در این ستدرم در نواحی دیگر نیز به وجود می آید(۱۳).

تمایل به سایر اشکال نسبلازی هم وجود دارد: فیبروسار کوم فک، فیبروسار کوم تخدان، فیروم تخدان، فیبروم قلب، رابدو میوم کشنده و کیست های لنفا틱

کمک می کند. در گزرو در مایگماتوزوم ضایعه های متعدد BCC مشاهده می شود اما وجود حساسیت شدید به نور و سایر اختلال های فتوتیپی به تشخیص این بیماری کمک می کند. از موارد دیگری که ممکن است در آن ها BCC های متعدد مشاهده شود، موارد بعد از رادیوتراپی است(۱۰). دومین ناهنجاری پوستی مشخص کشته این ستدرم، فرورفتگی هایی کوچک در کف دست ها و پاهاست(۱) که در نیمی از بیماران وجود دارد. این ضایعه ها کم و بیش مدور، با قطر ۱ تا ۳ میلی متر بالبهای عمودی ۱ میلی متر پایین تر از سطح هستند و معمولاً در دهه دوم ایجاد می شوند(۶ و ۲). سومین ناهنجاری، میلیا های سطحی و نیز کیست های عمقی تر هستند(۱). کیست های اپیدرموئید نسبتاً شایع هستند.

در مطالعه ای که Lo Muziio و همکاران وی روی ۳۷ بیمار در ایتالیا انجام دادند، کیست های فک و کلیفیکاسیون داس مغز، شایع ترین ناهنجاری ها بود(۱۱). کراتوکیست های فک که اغلب در ستدرم گورلین حضور دارند، به طور تبیک در پایان دهه اول و گاه بسیار دیرتر شروع می شوند(۱). بیش تر کیست ها در ناحیه مولار دسته استخوان فک تحتانی به وجود می آید اما می تواند در استخوان فک فوقانی هم ایجاد شود(۱۱).

این کیست ها معمولاً بدون علامت هستند. ولی ممکن است با درد و تورم فک همراه باشند و در اثر تهاجم موضعی موجب از دست رفتن دندان ها شوند. هم چنین میزان عود ۷۶٪، برای آن ها گزارش شده است(۱۲ و ۱). گاهی ممکن است تخلیه خود به خودی کیست اتفاق بیفتد. کیست های فکی منفرد یا متعدد هستند و می توانند قطری از ۱-۲ میلی متر تا چندین سانتی متر داشته باشند و به صورت ضایعه های رادیولوست با حدود محظوظ تظاهر کنند و به ندرت امکان دارد به شکستنگی پاتولوژیک در استخوان مبتلا منجر شوند. به علت باقی ماندن میکرو کیست ها، پس

مزانتر نیز گزارش شده است(۱۸ و ۱۹).

معیارهای اصلی شامل: BCC های متعدد تا سن ۳۰ سالگی، کراتوکیست ادتوژنیک یا کیست استخوانی Polystotic ، حفره‌های (Pit) کف دست یا پا به تعداد سه عدد یا بیش‌تر، کلسفیکاسیون داس مغز (قبل از ۲۰ سالگی) و سابقه فامیلی است.

معیارهای فرعی: شامل جمجمه بزرگ، فیبروم قلبی یا تخدمان، مدولوبلاستوم، کیست‌های لنفوزمانتریک، اختلال استخوانی یا ناهنجاری مادرزادی مثل شکاف کام یا لب و پلی داکتیلی است(۱). در بسیاری موارد ضایعه‌های پوستی Von Recklinghausen یا زایده‌های پوستی هستند تا BCC و ماهیت حقیقی آن‌ها فقط به دلیل ناهنجاری‌های همراه یا سابقه بیماری ممکن است مورد شک واقع شود(۲).

درمان کارسینوم‌های سلول بازال در این سندروم همانند شکل تک گیر بیماری به صورت برداشت جراحی یا تخریب فیزیکی با روش‌های متفاوت است، اما در این سندروم نباید از پرتو درمانی استفاده شود(۱). ۵-فلونورواوراسیل موضعی، در کاهش تعداد ضایعه‌های BCC مؤثر گزارش شده است(۱۷). درمان کراتوکیست‌های فک، جراحی است(۱).

در بیمار مورد این مطالعه هر چند در سن ۵۰ سالگی مراجعه کرده بود اما معیارهای اصلی مثبت با توجه به سن وی شامل کراتوکیست ادتوژنیک با تایید آسیب‌شناسی و Kef دست و پا به تعداد بیش از سه عدد وجود داشت Pit که مجموعاً تایید کننده تشخیص بالینی است.

از نظر آسیب‌شناسی، در بیمارانی که صدھا ضایعه BCC دارند، این نشوپلاسٹم‌ها اغلب از نوع انفتیبولوستیک یا فولیکولار و نوونید هستند. فرو رفتگی‌های کف دست‌ها و پاها، از فرو رفتگی در سطوح هیبر کراتوتیکی ایجاد شده‌اند که در زیر آن‌ها، تجمع سلول‌های بازلوئید دیده می‌شوند که در قاعده رت ریچ‌ها قرار دارند. اکثر کیست‌های پوستی به طور ساده و از نوع انفتیبولار یا کیست‌های اپیدرموئید فولیکولار هستند. کراتوکیست‌های ادونتوژنیک فک، با پوشش اسکواموس مفروش شده‌اند و یک لایه داخلی هلالی شبیه لایه کوتیکولار در استئاتوستوم‌ها دارند(۱).

ژن PTCH1 که در ناحیه کروموزومی 9q22.3 قرار دارد، به عنوان سرکوب کننده پیدایش تومور عمل می‌کند(۱۵). جهش منفرد در یک آلل این ژن منجر به ناهنجاری‌ها و جهش در هر دو آلل، سبب پیدایش تومورها و کیست‌ها در سندروم گورلین می‌شود(۱۶). در مورد تشخیص باید گفت که در اکثر موارد، ترکیبی از ضایعه‌های متعدد BCC در سن پایین، کیست‌های فک و فرو رفتگی‌های کف دست‌ها و پاها، تشخیص سندروم گورلین را اجازه می‌دهد، هر چند ناهنجاری پاتوگنومونیک که در انحصار این سندروم باشد وجود ندارد(۱). اما در مواردی که نمای بالینی در بیماران، کم تر تبیک باشد برای تشخیص در دو گروه اصلی و فرعی معیارهایی ذکر شده است که برای تشخیص، حداقل دو معیار اصلی یا یک معیار اصلی و دو معیار فرعی لازم است.

References

- Epstein E. Basal cell nevus syndrome. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintrob BU, editors. Cutaneous medicine and surgery. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996: p.1742-46.

- 2-MacKie R. Epidermal skin tumors. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998; p.1685-86.
- 3-Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997; 69: 299-308.
- 4-Bitar GJ, Herman CK, Dahman MI, et al. BCNS: Guidelines for early detection. Am Fam Physician 2002; 65: 2501-04.
- 5-Evans DGR, Ladusans EJ, Rimmer S, et al. Complications of the NBCCS: Results of a population based study. J Med Genet 1993; 30: 460-64.
- 6-Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D, Elentis R, Jaworsky C, editors. Lever's histopathology of the skin. 8th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1997; p.720.
- 7-Leffell D, Fitzgerald D. Basal cell carcinoma. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York. Mc Graw-Hill 1999; p.859.
- 8-Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Medicine (Baltimore) 1987; 66: 98-113.
- 9-Goldstain AM, Bale SJ, Peck GL, et al. Sun exposure and BCC in the NBCCS. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 34-41.
- 10-Ervin H, Epstein JR. Basal cel nevus syndrome. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Mc Graw-Hill. 5th edition 1999; p.1862-65.
- 11-Lo Muzio L, Nacini PF, Savoia A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. Clin Genet 1997; 55: 34-40.
- 12-Meara JG, Shah S, LiK K, et al. Cunningham MJ. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. Laryngoscope 1998; 108: 280-83.
- 13-Resnick D, editor. Diagnosis of bone and joint disorders. 4th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; p.4683-85.
- 14-Stavrou T, Dubovsky EC, Reaman GH, et al. Intracranial calcification in childhood medulloblastoma: Relation to nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Neuroradiol 2000; 21: 790-94.
- 15-Saddanha G, Fletcher A, Slater N. BCC: a dermatologic and molecular biological update. Br J Dermatol 2003; 148: 195-202.
- 16-Cohen MM JR. Nevoid basal cell carcinoma syndrome molecular biology and new hypothesis. Int J Oral Maxillofac Surg 1999; 28: 216-23.
- 17-Strange PR, Tand PG. Long-term management of BCNS with topical tretinoin and 5-fluorouracil. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 842-45.