

همراهی پمفیگوس و وولگاریس و توبروس اسکروزیس: گزارش یک مورد

دکتر کامران بلیغی^۱، دکتر شیدا یزدانیان^۲، دکتر نرگس قندی^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار، بخش پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پمفیگوس وولگاریس یک بیماری اتوایمون تاوولی باتاول سوپرپازال است که احتمالاً در برخی نواحی از جمله خاور میانه شایع ترین بیماری تاوولی اتوایمون است. استعداد ایجاد آن به عوامل وراثتی وابسته است. توبروس اسکروزیس نیز تظاهراتی یک اختلال ارثی به صورت تشکیل هامارتوم در بسیاری از اعضا، به خصوص پوست، مغز، چشم، کلیه و قلب است. در این گزارش، همراهی این دو بیماری در یک فرد شرح داده شده است که به نظر می رسد اولین گزارش از همراهی این دو مورد باشد.

واژه‌های کلیدی: پمفیگوس وولگاریس، توبروس اسکروزیس

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۳): ۲۸۴-۲۸۸

وصول مقاله: ۸۴/۱۰/۵ پذیرش: ۸۴/۱۱/۶

معرفی بیمار

بیمار پسر ۱۷ ساله‌ای است که از سه هفته قبل با شکایت از عود ضایعه‌های تاوولی، دلمه دار و زخم‌های سطحی متعدد در ناحیه تنه و اندام‌ها مراجعه کرده است. مشکل بیمار از حدود سه سال پیش شروع شده که به علت ضایعه‌های تاوولی مشابه چندین بار بستری و تحت درمان‌های مختلفی قرار گرفته است. علاوه بر این از دوران کودکی در ناحیه صورت بیمار پاپول‌های متعدد اریتماتو وجود داشته است. بیمار سابقه چندین نوبت تشنج در دوران کودکی می‌دهد که بدون درمان بهبود یافته و پس از آن نیز تکرار نشده است. تحصیلات بیمار تا کلاس سوم راهنمایی است که به علت مردود شدن ترک تحصیل کرده است. در سابقه خانوادگی بیمار نکته خاصی وجود ندارد و پدر و مادر و سایر فرزندان خانواده همگی سالم هستند.

در معاینه پوست، دلمه‌های ضخیم در ناحیه سر و صورت با تراکم بیش‌تر روی گونه‌ها و چانه، پاپول‌های متعدد قرمز قهوه‌ای، سفت، یک تا چند میلی‌متری و برخی

تلائزکتاتیک روی بینی و گونه‌ها، تاول‌های شل و در بعضی موارد پاره شده و آروزیون‌های متعدد در ناحیه تنه و اندام‌ها مشهود بود (تصاویر شماره ۱ و ۲). در معاینه دهان، ضایعه‌های آروزیو در مخاط بوکال دیده شد. ضایعه ناخنی وجود نداشت. معاینه سایر ارگان‌ها از جمله بررسی چشم بود.

آسیب‌شناسی ضایعه‌های پاپولر صورت با آنژیوفیبروم منطبق بود. در بیوپسی از ضایعه‌های تاوولی تنه شکاف سوپرپازال حاوی سلول‌های آکانتولیتیک و ارتشاح سلول‌های التهابی در درم دیده شد. در بررسی ایمونوفلورسانس مستقیم، رسوب IgG در سطح کراتینوسیت‌ها و در ایمونوفلورسانس غیر مستقیم، اتوآنتی‌بادی‌های IgG در گردش خون یافت شد. در آزمایش‌های صورت گرفته فقط لکوسیتوز و افزایش سدیماتاسیون گلبول‌های قرمز مشاهده شد. تست‌های بیوشیمی و عملکرد کبد و کلیه طبیعی بود. در رادیوگرافی قفسه سینه و سونوگرافی کلیه‌ها نکته غیرطبیعی

مؤلف مسؤل: دکتر کامران بلیغی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: balighik@sina.tums.ac.ir

یافت نشد.

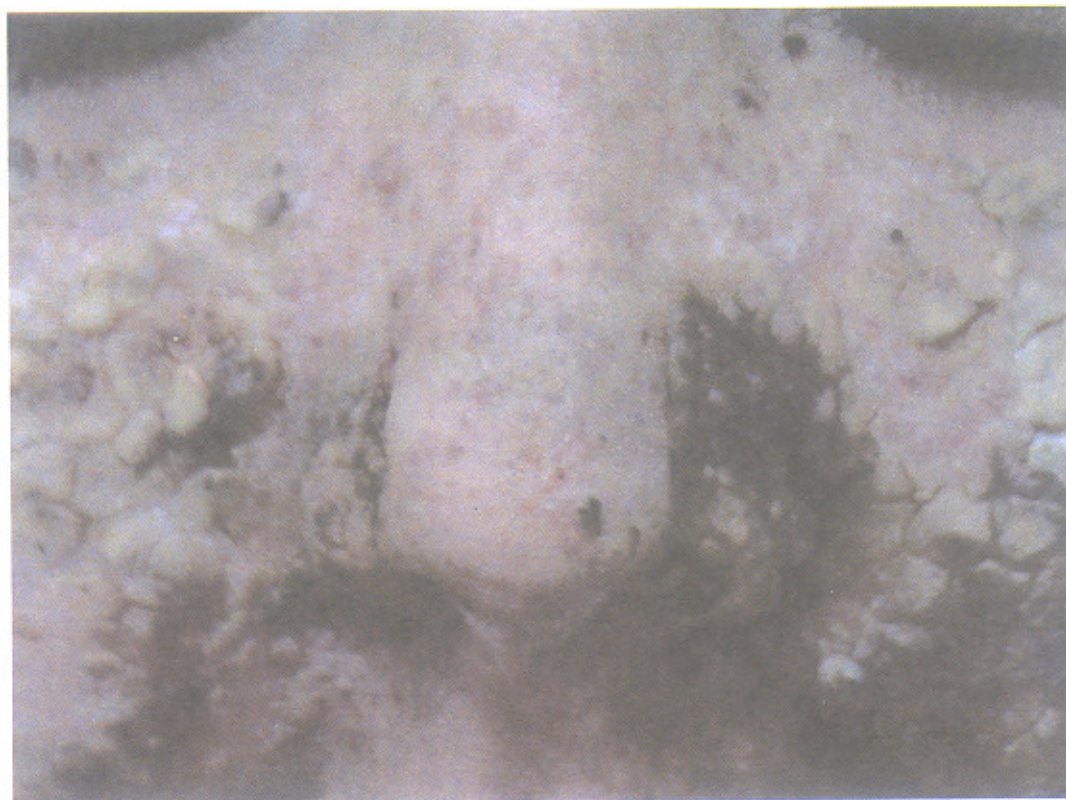
مجموع یافته‌های فوق در کنار علایم بالینی با تشخیص Pemphigus Vulgaris (PV) منطبق بود. باتوجه به سابقه تشنج دوران کودکی و پاپول‌های اریتماتو ناحیه صورت که از نظر بالینی و آسیب‌شناسی با آنژیوفیبروم منطبق بود و ضریب هوشی پایین‌تر از طبیعی، تشخیص Tuberosus sclerosis (TS) برای بیمار مطرح شد که به علت پیدانشدن سایر تظاهرات‌های TS در معاینه از جمله بررسی با لامپ وود، معاینه چشم طبیعی، سونوگرافی طبیعی کلیه و سایر بررسی‌های صورت گرفته، به نظر رسید که بیمار بیش‌تر به شکل partial این بیماری مبتلا باشد.

در بیمار مزبور برای ضایعه‌های آنژیوفیبروم قبلاً در دوره‌های بهبودی PV، چندین نوبت کوتریزاسیون صورت گرفت که تا حدی در بهبود وضع ظاهری او مؤثر بود. برای درمان PV نیز بیمار با درمان‌های مختلف، کنترل شده ولی مجدداً دچار عود ضایعه‌ها می‌شد. در اولین دوره،

تحت درمان با پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار گرفت که به علت کوتاه بودن طول دوره بهبودی، گرفتار عود شد. در اولین عود، علاوه بر داروهای فوق داپسون نیز دریافت کرد. مجدداً با دوز پردنیزولون ۱۵ میلی‌گرم دچار عود شد و این بار تحت درمان با پردنیزولون و پالس سیکلوفسفامید قرار گرفت که با دوز پردنیزولون ۶۰ میلی‌گرم در روز، ضایعه‌ها برای بار چهارم عود کردند. سپس مایکوفنولات موپتیل جایگزین سیکلوفسفامید شد که این بار با دوز ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز باز هم دچار عود شد که تحت درمان با پردنیزولون ۱۲۰ میلی‌گرم در روز و آزاتیوپرین ۱۵۰ میلی‌گرم در روز و یک دوره IVIG (۴۰ میلی‌گرم در روز برای مدت ۵ روز) همراه با آنتی‌سپتیک‌های موضعی قرار گرفت. پس از کنترل ضایعه‌ها دوز پردنیزولون به تدریج کاهش یافت و بهبودی کامل ضایعه‌های تاوولی و اروزیو جلدی مخاطی و بهبودی نسبی ضایعه‌های کراسته صورت به تدریج مشاهده شد.



تصویر شماره ۱ - آروزیون‌های متعدد دلمه‌دار روی پوست صورت و تنه بیمار



تصویر شماره ۲- دلمه‌های ضخیم و آنژیوفیبروم در ناحیه صورت

بحث

پمفیگوس وولگاریس (PV) Pemphigus Vulgaris بیماری تاولی اتوایمون مرتبط با عوامل وراثتی است. بستگان درجه اول این بیماران، بیش‌تر در معرض ابتلا به بیماری‌های اتوایمون قرار دارند. هم‌چنین PV در بیمارانی که سایر اختلال‌های ایمنولوژیک دارند نیز دیده شده است. تیموما و میاستنی گراویس در این بیماران گزارش شده است. ممکن است پمفیگوس در بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتو نیز رخ دهد. همراهی با بولوس پمفیگوئید، بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو و عوامل ویروسی نیز در این بیماران شرح داده شده است.

PV شایع‌ترین بیماری تاولی اتوایمون در کشورهای شرقی از جمله ایران است ولی می‌تواند همه‌ی نژادها و هر دو جنس را درگیر کند. PV بیش‌تر در سنین متوسط و به

ندرت در کودکان دیده می‌شود (۱ و ۲). در این بیماری علیه دسموگلین ۳ کراتینوسیت‌ها آنتی‌بادی وجود دارد. از نظر بالینی در ۵۰ تا ۷۰ درصد موارد با ضایعه‌های مخاطی دهان تظاهر می‌کند که ممکن است تنها تظاهر این بیماری باشد یا چند ماه بعد ضایعه‌های جلدی ظاهر شوند. ضایعه‌های مخاط دهان معمولاً به صورت اروزیون‌های نامنظم است که به کندی بهبود می‌یابد. سایر مخاط‌ها مانند ملتحمه، بینی، حلق، حنجره، مری و ژنیتال هم ممکن است درگیر شود. علائم پوستی PV بیش‌تر در ناحیه سر، صورت، اگزایلا، کشاله ران و نواحی در معرض فشار و به شکل تاول‌های شل دیده می‌شود که تاول به زودی پاره می‌شود و اروزیون دردناکی به جای می‌گذارد. بهبود ضایعه‌ها بدون ایجاد اسکار است ولی امکان دارد با تغییرهای پیگمانتاسیون همراه باشد. در محل چین‌های

پمفیگوئید، بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو و عفونت‌های ویروسی مانند HIV (۱).

توبروس اسکروزیس (TS) یک بیماری ژنتیک با ایجاد هامارتوم در ارگان‌های مختلف خصوصاً پوست، چشم، کلیه و قلب است. نحوه توارث آن اتوزومال غالب است ولی به نظر می‌رسد که در ۶۰-۷۰ درصد موارد ناشی از ایجاد یک موتاسیون جدید باشد. تظاهرهای مشخصه این سندرم عبارتند از ضایعه‌های پوستی، عقب‌ماندگی ذهنی و تشنج. شروع قبل از ۵ سالگی با تغییرات پوستی یا تشنج معمول است، اگر چه ممکن است تا زمان نوجوانی یا بزرگ‌سالی به تأخیر بیفتد (۱). برای تشخیص قطعی TS وجود دو تظاهر مازور نیاز است. این نشانه‌ها عبارتند از (۸):

- Facial angiofibroma or forehead plaque
- Periungual fibroma
- Shagreen patch
- Multiple retinal nodular hamartoma
- Cortical tuber
- Subependymal nodule
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Cardiac rhabdomyoma
- Renal angiomyolipoma
- Hypomelanotic macules (more than 3)

از نظر بالینی در بعضی موارد فقط یکی از اجزای این سندرم وجود دارد که به آن شکل partial می‌گویند. تظاهرهای پوستی TS در ۶۰-۷۰ درصد موارد وجود دارند و عبارتند از:

- آتریوفیروم: به ندرت در زمان تولد یا شیرخوارگی و معمولاً بین سنین ۳ تا ۱۰ سالگی و گاهی دیرتر ظاهر می‌شوند. این ضایعه‌ها در زمان بلوغ گسترش می‌یابند و سپس بدون تغییر می‌مانند. آتریوفیروم‌ها به صورت پاپول‌های جدا از هم، سفت، قرمزقهوه‌ای و تلائزکتاتیک با اندازه یک تا ده میلی‌متر هستند که از چین‌های نازولابیال به سمت گونه‌ها و چانه گسترده می‌شوند.

- فیروم اطراف ناخن: معمولاً در زمان بلوغ و در محل چین‌های ناخن ایجاد می‌شوند.

پوستی ضایعه‌ها نمای وژتاسیون پیدا می‌کنند. ممکن است دیستروفی ناخن‌ها، پارونیشی حاد و هماتوم زیر ناخن در PV دیده شوند.

در بررسی آسیب‌شناسی، تاول سوپرابازال حاوی سلول‌های آکانتولیتیک و در بعضی موارد اسپونژیوز اتوزینوفیلیک و هم چنین ارتشاح مخلوط سلول‌های التهابی دیده می‌شود که شامل تعدادی اتوزینوفیل نیز است. تشخیص PV با ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) تایید می‌شود که رسوب IgG و با شیوع کم‌تر C3 و IgM در سطح کراتینوسیت‌ها را نشان می‌دهد. ایمونوفلورسانس غیر مستقیم (IIF)، در بیش از ۸۰ درصد بیماران، اتوآنتی‌بادی‌های در گردش خون را نشان می‌دهد (۱)، از ELISA نیز برای یافتن آنتی‌بادی‌های ضد دسموگلیین می‌توان بهره جست (۱۳ و ۱۴). اساس درمان PV، کورتیکواستروئید سیستمیک است. پردنیزولون با دوز ۱-۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در اکثر موارد برای کنترل بیماری کافی است. تعدادی از ایمونوساپرسیوها به عنوان درمان کمکی (adjuvant) همراه با کورتیکواستروئید سیستمیک مورد استفاده دارند، از جمله آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید (۴ و ۱)، سیکلوسپورین و مایکوفنولات موفتیل (۵ و ۱). درمان‌های دیگری که همراه با کورتیکواستروئید سیستمیک استفاده می‌شوند عبارتند از داپسون، طلا (۶ و ۱)، تتراسیکلین، پلاسمافرز و IVIG (۷ و ۱). درمان‌های موضعی عبارتند از کورتیکواستروئید موضعی به صورت تزریق داخل ضایعه، پرمنگات پتاسیم و آنتی‌سپتیک‌های موضعی برای کاهش عفونت‌های پوستی و ترکیب‌های موضعی نیستاتین، آمفوتریسین یا یکی از ایمیدازول‌ها برای کاهش خطر کاندیدیاز دهانی (۱).

همراهی PV با بیماری‌های مختلفی توصیف شده است از جمله تیموما، میاستنی گراویس، لوپوس، بولوس

در بررسی آسیب‌شناسی در اکثر ضایعه‌های پوستی افزایش کلاژن مشهود است. آنژیوفیبروم شامل غدد سباسه و عروق خونی هیپرپلاستیک است (۱).

برای درمان آنژیوفیبروم می‌توان از pulsed dye laser و برای ضایعه‌هایی که بیش‌تر حالت پاپولر و ندولر دارند لیزر CO2 استفاده کرد. درمان ضایعه‌های سایر ارگان‌ها رضایت‌بخش نیست (۹).

بیمار مزبور یک مورد PV مقاوم به درمان‌های معمول بوده و نکته جالب توجه در این بیمار، همراهی PV با TS است که بر اساس آگاهی‌های ما، تاکنون موردی از همراهی این دو بیماری گزارش نشده است.

Shagreen patch: یک پلاک هم‌رنگ پوست، ضخیم، مختصری برآمده و معمولاً در ناحیه لومبوساکرال است.

Ash-leaf macules: در زیر لامپ وود به آسانی مشخص و اغلب در ناحیه تنه و اندام‌ها دیده می‌شوند. از تظاهرهای پوستی دیگر، پلاک‌های فیروماتوسفت خصوصاً در ناحیه پیشانی و سر و فیروم‌های پایه‌دار در ناحیه گردن و زیربغل است.

عقب ماندگی ذهنی در ۶۰-۷۰ درصد بیماران و تشنج تقریباً در تمام مواردی دیده می‌شد که عقب ماندگی ذهنی دارند و در ۷۰ درصد کسانی که هوش متوسط دارند. حملات تشنجی اغلب پیش‌رونده است ولی ممکن است دوران بهبود طولانی هم وجود داشته باشد.

References

- 1-Burns T, Breathnach S, Cox N, et al (editors). Rook's textbook of dermatology. London: Blackwell Sciences 2004; 12:33-36, 41.5-12.
- 2-Korman NJ. Pemphigus. Dermatol Clin 1990; 8: 689-700.
- 3-Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. Br J Dermatol 2002; 147: 261-5.
- 4-Kanwar AJ, Kaur S, Thami GP. Long-term efficacy of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. Dermatology 2002; 204: 228-31.
- 5-Powell AM, Albert S, Al Fares S, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. Br J Dermatol 2003; 149: 138-45.
- 6-Harman KE, Albert S, Black MM. British Association of Dermatologists guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003; 149: 926-37.
- 7-Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 1049-57.
- 8-Gomez MR, Sampson JR, Whittemore EH (editors). Tuberous sclerosis complex. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- 9-Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. Br J Dermatol 2002; 147: 337-42.