گرانولوم آنولر منتشر با تظاهرات بالینی شبیه اریتماجیراتوم ریپنس در یک بیمار دیابتی

دکترایرج اسفندیارپور[1]، دکترفرشید درویش دماوندی[2]، دکتر فرناز فهیمی[3]
۱ـ دانشیار، ۲ـ دستیار؛ گروه پوست، ۳ـ استادیار، گروه رادیولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی کرمان

گرانوم آنولر یک بیماری التهابی خوش خیم پوستی با علت ناشناخته است که تظاهرات بالینی متفاوتی دارد. شایعترین تظاهر بالینی بیماری به صورت پاپولهای گروهی حلقوی به رنگ پوست است که معمولاً ازروی اندامها بخصوص سطوح طرفی و پشتی انگشتان، دستها، مچها و پشت پاها شروع می‌شود. انواع بالینی این بیماری مثل لوکالیزه(محدود)، ژنرالیزه (منتشر)، زیرجلدی، خطی، پرفوریتینگ و نوع پچی گزارش شده است.نوع منتشر ممکن است بصورت ضایعات پراکنده و منتشر بخصوص در ناحیه تنه تظاهر نماید و یا به شکل ضایعات آنولار و circinate اریتماتوس شبیه اریتما مولتی فرم، اریتمامیگرنس، اریتما آنولاره سنتریفوگوم و یا اریتما جیراتوم ریپنس رخ دهد.

در این گروه بیماران جزء پاپولر کمتر از اریتما مشخص است. این نوع ضایعات توسعه فرا از مرکز(centrifugal) داشته و ممکن است هیپرپیگمانتاسیون مرکزی نیز وجود داشته باشد.

مورد زیر، گزارش خانمی ٤٦ ساله و دیابتی است که مبتلا به گرانولوم آنولر منتشر همراه با پلاک‌های قرمز رنگ آنولر و circinate شبیه آنولار اریتما بود. در ابتدا با توجه به علائم بالینی و بافت شناسی تشخیص اریتماجیراتوم ریپنس برای‌وی مطرح گردید اما یافته‌های آسیب شناسی تشخیص گرانولوم آنولر منتشر را اثبات نمود.

واژه‌های کلیدی: گرانولوم آنولر، اریتما جیراتوم ریپنس، دیابت

فصلنامه بیماریهای پوست، بهار ۱۳۸۳؛ ۲۷: ۱۹۱-۱۸۵

مقدمه

گرانوم آنولر یک بیماری خوش خیم التهابی پوست است که از نظر بالینی بصورت پاپولها و پلاکهای بدون علامت و یا همراه با خارش مختصر در اندامها بخصوص سطوح پشتی انگشتان و مچ دست و پا مشخص می‌شود. اگرچه این بیماری بدنبال گزش حشرات، اشعه ماورای بنفش، آزمون توبرکولین، عفونت‌های ویروسی (مثل زونا، اپشتین بار ویروس، ایدز)، هوچکین، سرطانهای داخلی ، مصرف ویتامین D و آلوپورینول گزارش شده ولی علت اصلی آن ناشناخته مانده است (۱۱ـ۱).

انواع مختلف بیماری شامل نوع لوکالیزه (محدود) ژنرالیزه (منتشر)، زیرجلدی، خطی، پرفوریتینگ و پچ می‌باشد(۱۳،۱۲،۵). شکل منتشر ۱۵ درصد انواع بیماری را تشکیل می‌دهد و به علت بالاتر بودن سن شروع بیماری، احتمال همراهی بیشتر با دیابت و HLAB35 ، بهبودی خودبخودی کمتر و پاسخ درمانی ضعیف بصورت جداگانه

مؤلف مسئول: دکتر ایرج اسفندیارپور ـ کرمان، بزرگراه امام، پردیسه افضلی پور،مرکز آموزشی ـ درمانی افضلی پور

طبقه‌بندی می‌شود(۱۶-۱۳، ۶). نوع منتشر ممکن است بصورت ضایعات پراکنده و منتشر پاپولر بخصوص در ناحیه پشت و یا به شکل ضایعات آنولر و circinate ، که از الحاق پاپولها به یکدیگر با نظم حلقوی بوجود آمده‌اند تظاهر نماید. این ضایعات arcuate dermal erythema نامیده می‌شوند(۱). یکی از شکلهای مشخص این نوع، پلاک‌های قرمز حلقوی با پاپولهای نامحسوس و گاها فاقد پاپول است که شبیه اریتما آنولاره سنتریفوگوم، اریتما میگرنس، اریتما جیراتوم ریپنس و اریتما مولتی فرم تظاهر می‌کند. این ضایعات همگی توسعه فرا از مرکز (سنتروفوگال) داشته و ممکن است در مرکز هیپرپیگمانتاسیون بر جای بگذارند. دابسکی و همکاران (۱۶) در مطالعه خود در یکصد بیمار مبتلا به گرانولوم آنولر منتشر ، وجود ضایعات آنولار اریتما مشابه اریتما آنولار سنترویفوگوم را در ۵ بیمار گزارش کرده‌اند. هدف از ارائه این مقاله معرفی بیماری دیابتی مبتلا به گرانولوم آنولرمنتشر است که در ابتدا با ضایعات آنولار بر روی تنه مراجعه کرده بود و با توجه به علائم بالینی و بافت شناسی ابتدا تشخیص اریتما جیراتوم ریپنس برای وی مطرح شد اما یافته‌های بعدی تشخیص گرانولوم آنولر را ثابت کرد که در نوع خود نادر می‌باشد.

معرفی بیمار

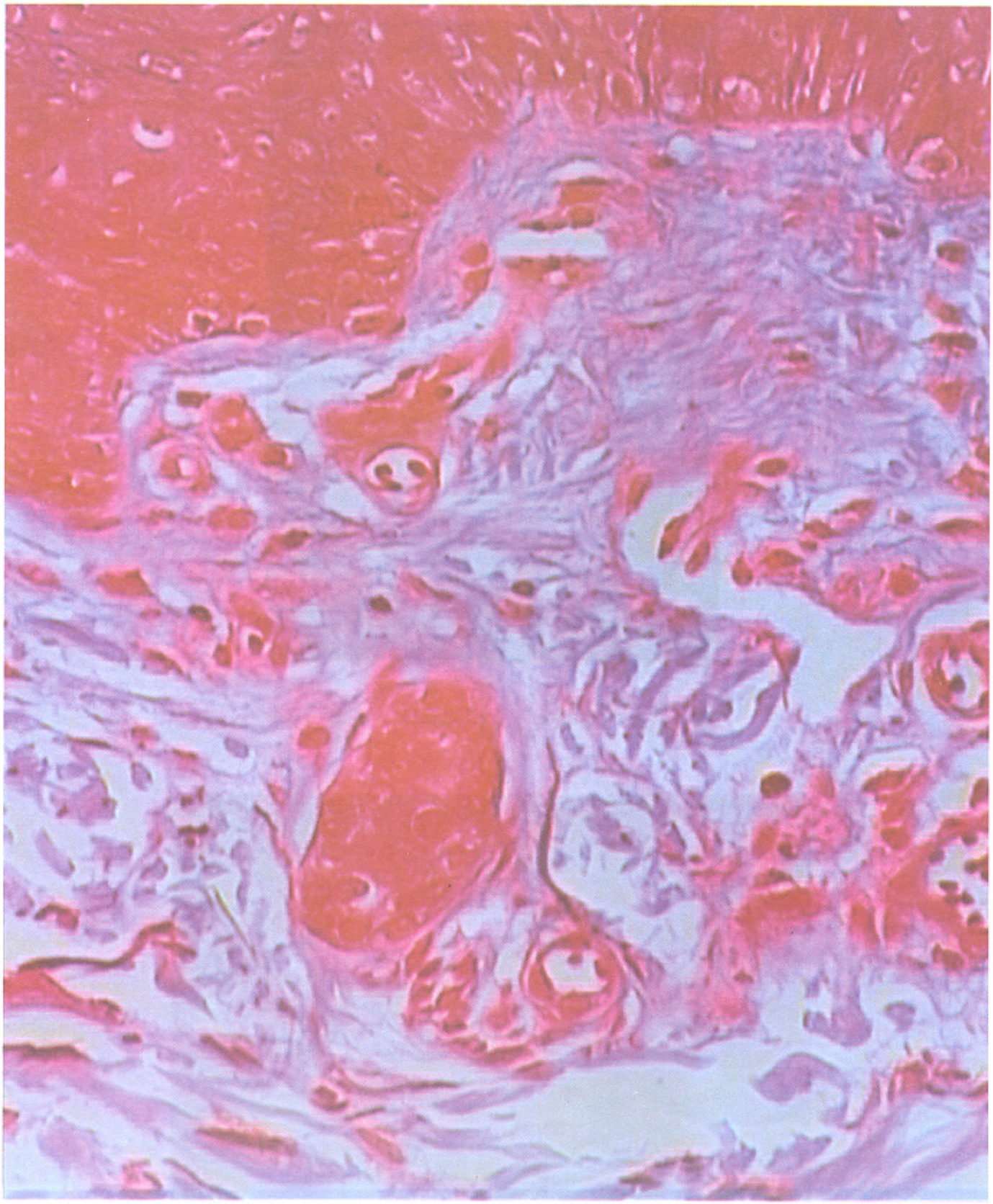
بیمار خانمی ٤٦ ساله و خانه‌دار می‌باشد که بعلت وجود ضایعاتی قرمز با حاشیه برجسته مراجعه نموده است. ضایعات از ۸ ماه قبل از ناحیه شکم شروع شده، به آرامی گسترش یافته و مختصراً خارش داشته‌اند. با مراجعه به پزشک متخصص پوست و با تشخیص‌های بالینی اریتماآنولار سنتریفوگوم و اریتما جیراتوم ریپنس از ضایعه روی شکم نمونه‌برداری شده است. در گزارش آسیب شناسی نمونه فوق هیپرکراتوز مختصر و اسپونژیوز خفیف همراه ارتشاح لنفوهیستوسیتیک متوسط دور عروق که به درم رتیکولار گسترش داشته است ذکر شده که با اریتما جیراتوم ریپنس همخوانی داشته است.

در هنگام مراجعه در معاینه بیمار ضایعات بزرگ آنولار قرمز با حاشیه برجسته بر روی قدام تنه و بخصوص شکم وجود داشت. ضایعات پاپولار بصورت منفرد و یا به صورت دسته جات کوچک و اشکال تجمعی دیده می‌شوند. حاشیه برجسته در اکثر نقاط از پاپولهای ریز قرمز متصل به هم تشکیل شده بود و در میان ضایعات بزرگ آنولار ضایعات آنولار کوچک دیده می‌شد که گاهاً در حال شکل گرفتن بودند (تصویر شماره ۱). اریتم زمینه‌ای در بعضی مناطق فوق الذکر به چشم می‌خورد. همچنین ضایعات پاپولر قرمز رنگ بصورت منفرد و بعضاً کنار هم در دیستال اندام‌ها بخصوص در پشت دست‌ها و پاها دیده می‌شد (تصویر شماره ۲) که بیمار سابقه آنها را از ۳ ماه قبل ذکر می‌کرد. در صورت، کف دستها و پاها، پروگزیمال اندامها، ناحیه تناسلی و مخاط دهان ضایعه‌ای دیده نشد. سابقه بیماری خاصی بجز دیابت وجود نداشت و بیمار قرص گلی بن کلامید را به صورت نامنظم مصرف می‌نمود. بیمار سابقه ضایعات کهیری بدنبال مصرف بادمجان را ذکر می‌کرد. در معاینه فیزیکی بیمار نکته غیرطبیعی دیده نشد. آزمایشهای خونی معمول طبیعی و قندخون ناشتا ۲۲۲ میلیگرم درصد (طبیعی ۱۱۵-۷۰میلیگرم درصد) گزارش شد و در ادرار بیمار گلوکز +۳ وجود داشت.

از یک ضایعه پاپولر پشت دست نمونه‌برداری شد که هیپرکراتوز،اسپونژیوز، آکانتوز به همراه دژنراسیون و قطعه قطعه شدن منطقه‌ای الیاف کلاژن در درم که توسط هیستوسیت‌ها و منوسیت‌ها احاطه شده بودند گزارش شد. در رنگ‌آمیزی alcian blue موسین‌افزایش‌یافته بصورت منطقه‌ای دیده می‌شد و نمونه‌برداری‌انجام شده با گرانول آنولرمطابقت داشت(تصویر شماره ۳). بیمار بعد از انجام آزمایش G6PDتحت درمان با ۱۰۰ میلیگرم داپسون روزانه قرار گرفت و بعد از سه ماه درمان بهبودی کامل پیدا نمود.

تصویرشماره ۱ـ ضایعات آنولار و circinate روی شکم

تصویر شماره ۲ـ ضایعات پاپولر اریتماتوس گرانولوم آنولر در ناحیه پشت پا و تحتانی ساق بیمار



تصویر شماره ۳ـ موسین افزایش یافته در درم (رنگ آمیزی alcian blue ، بزرگنمایی ۴۰۰ برابر)

بحث

گرانولوم آنولر یک بیماری التهابی پوست با علت نامعلوم می‌باشد که تظاهرات بالینی مختلفی دارد. شایعترین شکل بالینی آن نوع کلاسیک بیماری است که بصورت پاپولهای گرومی حلقوی با قوام مختلف و به رنگ پوست بصورت محدود در دست‌ها و پاها دیده می‌شود. این ضایعات در بالغین جوان و در خانم‌ها شایعتر است(۱،۵). به طور معمول در این بیماری گرفتاری مخاطی وجود ندارد ولی شکل‌های غیرمعمول در بیماران مبتلا به ایدز و هوچکین دیده شده است(۱۰،۱۷).

به جز نوع کلاسیک بیماری انواع مختلف بالینی بیماری که نادرتر از نوع معمول می‌باشد دیده می‌شود که شامل شکل‌های منتشر، ماکولار، زیرجلدی، پرفوریتینگ، خطی، arcuate dermal erythema و نوع پچی (patchy) می‌باشد. شکل منتشر علاوه بر متعدد و منتشر بودن ضایعات، از نظر توزیع جنس و سن ، همراهی با دیابت، شیوع میکروآنژیوپاتی و HLAB35 با نوع محدود متفاوت است(۶،۱۴،۱۶). در نوع منتشر برخلاف سایر انواع گرانولوم آنولر،تنه درگیر است و ضایعات بخصوص روی گردن، بازو، ساعد، ساق و سطوح اکستانسور آرنج‌ها شایع هستند، ولی صورت، کف دست و پا، مخاط و ناحیه تناسلی معمولاً درگیر نمی‌شوند. خارش معمولاً دیده نمی‌شود ولی گاهی شکایت اصلی بیماران است. ضایعات ممکن است به صورت گریز از مرکز در طی هفته‌ها تا ماهها بزرگ شوند. این نوع بیماری در ارتباط با ایدز، لنفوم و کارسینوم سرویکال گزارش شده است(۸،۱۰،۱۱،۱۷). مدت متوسط بهبودی خودبخودی ۳-۴ سال است ولی ممکن است در طی ۴ ماه بهبود یابد و یا تا یک دهه طولانی شود(۵،۱۸). شکل نادری از بیماری به نام arcuate dermal erythema وجود دارد که در بعضی از منابع به آن اشاره شده است(۱). در این نوع، ضایعات آنولاریا circinate اریتماتو که با اریتما مولتی فرم، اریتما میگرانس، اریتما جیراتوم ریپنس و یا اریتما آنولار سنتریفوگوم مشابهت دارد ایجاد می‌شود و پاپولها کمتر از اریتم مشخص هستند. حلقه‌ها بصورت گریز از مرکز گسترش یافته و هیپرپیگمانتاسیون مرکزی ممکن است دیده شود. این شکل بیماری ناشایع بوده و معمولاً روی تنه رخ می‌دهد. در مقایسه با علائم بالینی تشخیص این شکل معمولاً با نمونه‌برداری پوست است(۱،۱۹). در آسیب‌شناسی گرانولوم آنولر ارتشاح هیستوسیتها و لنفوسیت‌ها به دور عروق وجود دارد. ارتشاح هیستوسیتها یا از نوع اینترستیشیال (ناکامل) در اطراف عروق و بین الیاف کلاژن بدون ارگانیزاسیون واضح است و یا به صورت نردبانی palisading در اطراف ناحیه‌ای از کلاژن تغییر یافته قرار می‌گیرند. نماهای پاتولوژیک بین این دو طیف نیز ممکن است دیده شود. در بعضی از موارد الگوی ارتشاحی به تنهایی دیده شده و اثری از کلاژن تغییر یافته و هیستوسیتهای نردبانی نیست. تغییرات کلاژن (نکروبیوز) در ۵۳٪ بیماران مبتلا به گرانولوم آنولر منتشر و ۷۹٪ بیماران در شکل محدود دیده می‌شود(۲۰). موسین افزایش یافته علامت (hallmark) گرانولوم آنولر می‌باشد. گاهاً مقاطع بافتی، بخصوص در آنهایی که نمای نردبانی هیستوسیت‌ها وجود ندارد موسین افزایش یافته را نشان نمی‌دهند. انفیلتراسیون هیستوسیت ها معمولاً در درم میانی و فوقانی قرار دارد ولی گاهاً تنها درم سطحی و یا عمقی درگیر است. هیستوسیت های چند هسته‌ای بعضاً وجود دارند ولی معمولاً تعداد آنها کم است(۱۹).

بیمار ما به الگویی از گرانولوم آنولرمنتشر مبتلا بود که از جهت بالینی با ضایعات آنولار اریتماتو مثل اریتماجیراتوم ریپنس و اریتما آنولاره سنتریفوگوم مشابهت دارد. این نوع در بعضی منابع به صورت مجزا بنام arcuate dermal erythema ذکر شده است(۲۱-۱) که از

شکلهای ناشایع گرانولوم آنولر منتشر می‌باشد. دابسکی و همکاران در مطالعه خود که در سال ۱۹۸۹ بر روی یکصد بیمار مبتلا به گرانولوم آنولر منتشر انجام شد فقط در پنج بیمار ضایعات شبیه اریتما آنولاره ستریفوگوم را مشاهده نمودند(۱۶). در این پنج بیمار پلاکهای اریتماتوس فاقد پاپول بودند.

وجود پاپولهای ریز در ضایعات اریتماتو و همچنین وجود ضایعات پاپولر گرانولوم آنولر به سایر نواحی بخصوص در دیستال اندامها می‌تواند ما را در تشخیص صحیح راهنمایی نماید که در مورد بیمار ما در مراجعه اولیه بدان توجه نشده بود. وجود بیماری دیابت زمینه‌ای توجه پزشک معاینه کننده را به شک بالینی به این بیماری معطوف می‌دارد. بر طبق اطلاعات موجود این مورد اولین گزارش گرانولوم آنولر با علائم شبیه اریتما جیراتوم ریپنس می‌باشد.

منابع

1-Mark VD. Granuloma annulare. In: Fitzpartick TB, Eisen AZ, Wolf K, et al(eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 1152-56.

2-Smith MD, Downie JB, Dicostanzo D. Granuloma annulare. Int J Dermatol 1997; 36: 326-33.

3-Spencer SA, Fenske NA, Espinoza CG, et al. Granuloma annulare like eruption due to chronic Epstein-Barr virus infection. Arch Dermatol 1988; 124: 250-55.

4-Binazzi M, Simonetti S, Simonetti V. Granuloma annulare necrobiosis lipoidica and diabetic disease. Int J Dermatol 1988; 27: 576-79.

5-Cunliffe WJ. Necrobiotic disorders. In Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Rook / Wilkinson / Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2297-302 .

6-Samlaska CP, Sanderberg GD, Maggio KL, et al. Generalized perforating granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 319-22.

7-Zanolli MD, Powell BL, Mc Calmont T, et al. Granuloma annulare and disseminated herpes zoster. Int J Dermatol 1992; 31: 55-57.

8-Setoyama M. Granuloma annulare with Hodgkins disease. Int J Dermatol 1994; 36:445-47.

9-Muhlbauer JE, Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980; 3: 217-30.

10-Christopher JH, Jonathan B. Perforating granuloma annulare in a patient with acquired immuno deficiency syndrome. Arch Dermatol 1984; 123: 1217-20.

11-Lo JS, Guitart J, Gergfeld WF. Granuloma annulare associated with metastatic adenocarcinoma. Int J Dermatol 1991; 30: 281-83.

12-Wright AL, Buxton PK, Mclaren KM. Perforating granuloma annulare. Int J Dermatol 1989; 28: 466-67.

13-Mutasim DF, Bridges AG. Patch granuloma annulare: Clinicopathologic study of 6 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 42:417-21.

14-Friedman-Birnbaum R. Generalized and localized granuloma annulare. Int J Dermatol 1986; 25: 364-66.

15-Tan HH, Goh CL. Granuloma annulare. Annals Academy of Medicine Singapore 2001; 29: 714-18.

16-Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: Clinical and labroatory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 39-47.

17-Nevos Darkos P, Goldenbersch MA. Generalized granuloma annulare post autologus bone marrow transplantation in a Hodgkins disease patients. Bone Marrow Transplant 1994; 14: 631-33.

18-Dicken CH, Carrington SG, Winkelman RK. Generalized granuloma annulare. Arch Dermatol 1969; 99: 556-63.

19-Shapiro PE. Noninfectious granulomas: In Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, et al (eds). Lever's histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott, 1997: 328-32.

20-Dabski K, Winkelman RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systemic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 28-39.

21-Dahl MV, Goltz RW. Granuloma annulare. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York:McGraw-Hill, 1987: 1018-22.