گزارش اولین موارد Lipoid Proteinosis (LP) در ایران

مجله نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۶ ، صفحه ۴۶۳ ، ۱۳۵۲

دکتر همایون آرام * دکتر محمد پیراسته** دکتر گریفیتس***
دکتر هوشنگ احسانی ـ دکتر عباس مؤمن‌زاده **

مقدمه:

(LP) یکی از بیماریهای بسیار نادر پوست و مخاط میباشد . در بررسی مطبوعات پزشکی Urbach و Wiethe (۱) برای نخستین بار این بیماری را درسال ۱۹۲۹ مورد مطالعه قراردادند. از آن پس (LP) بعنوان یك بیماری که علاوه بر پوست، مخاط حفره دهان و حنجره را نیز مبتلا میسازد شناخته شد. اسامی مترادف این بیماری عبارتند از Lipoglycoproteinosis وسندرم Urbach_Wiethe و Hyalinosis cutis et mucosae

دراین مقاله دومورد اولیه (Primary) این بیماری برای نخستین بار در ایران شرح داده میشود.

شرح حال بیماران :

بیمار اول (شکل ۱): پسر بچه ۹ ساله‌ای بنام م.ا، ساکن تهران، در تاریخ ۵۲/۴/۲۰ دربخش کودکان مرکز پزشکی پهلوی، بستری گردید. بنا به اظهار والدین، بیماری از سال اول زندگی بصورت گرفتگی صدا و تاولهائی به اندازه عدس در صورت شروع شده سپس سروگردن ، تنه ، اندامها و مخاط دهان را نیز فراگرفته است. ضایعات جلدی تقریباً پس از ۲۰ روز التیام می‌یافته وازخود فرورفتگی‌هائی بجای میگذاشته است. بیمار قبلا درسه بیمارستان مختلف تهران بستری و تشخیص‌های مختلفی مانند پمفیگوس خوش‌خیم ـ اپی‌درمولیز بولوز ـ ایمپتیگو و پورفیری مطرح شده وباداروهای مختلفی مانندکورتن ـ آنتی‌بیوتیك و ویتامین‌ها تحت درمان قرار گرفته است .

در سابقه فامیلی، بیماری مشابهی وجود ندارد. بیمار فرزند دوم خانواده بوده وزمان حاملگی طبیعی بوده است. مادروی دردوران حاملگی کسالتی نداشته ودارو نیزمصرف نمیکرده است. حاملگی اول مادر دردو ماهگی منجر به سقط گشته است . فرزند سوم و چهارم خانواده سالم هستند . پدر و مادر بیمار با یکدیگر نسبت پسردائی و دختر عمه دارند.

معاینه دستگاه‌ها: بیمار ازنظر رشد جسمی عقب مانده است ولی رشد فکری اختلالی نشان نمی‌دهد. قد ۱۱۳ سانتی‌متر، وزن ۲۵ کیلوگرم و فشارخون $\frac{۹/۵}{۶/۵}$ میباشد . رنگ پوست بطورکلی گندم گون و سیکاتریس‌های متعدد کوچك و فرورفته قسمت اعظم پوست را پوشانده‌است. روی پوست صورت بخصوص لبهٔ پلك‌ها، پاپولهای کوچك مایل به‌زرد وجود دارد (شکل ۲) وآرنج‌ها، هیپرکراتوزرا نشان میدهند. معاینه پوست سر، ریزش مورا در بعضی نقاط نشان میدهدکه باسیکاتریس همراه است. دندانها ولوزه‌ها طبیعی هستند. زبان در لمس سخت بوده و حرکات آن محدود است. اپی گلوت و طنابهای صوتی کلفت‌تر از طبیعی ومتورم بنظر رسیده وحرکات آنها محدود میباشد.

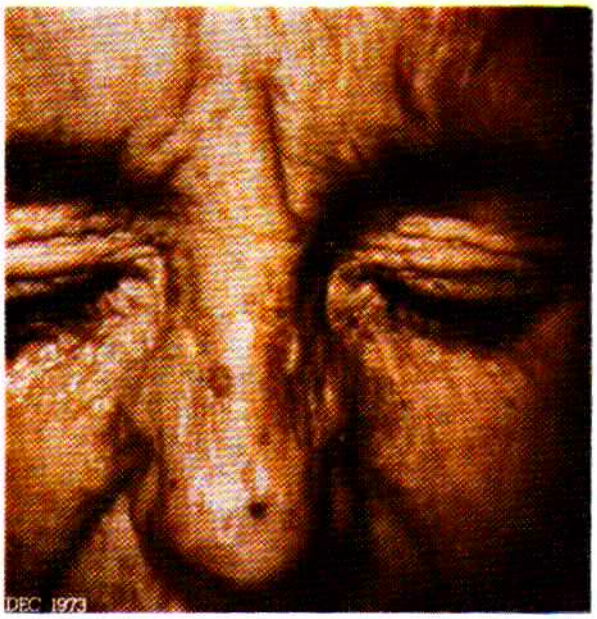
معاینه دستگاههای تنفس، گردش خون، گوارش و ادراری تناسلی طبیعی بود.

امتحانات آزمایشگاهی: آزمایش‌های قند، اوره، کراتی‌نین، فسفر، کلسیم ، هموگلوبین ، هماتوکریت ، کلسترول خون وتست‌های کبدی طبیعی بودند . الکتروفورز پروتئین‌های خون و آزمایش

* خیابان آریامهر شماره ۳۰
** مرکز پزشکی پهلوی ـ دانشگاه تهران.
*** شیراز ـ بیمارستان نمازی.



شکل ۱



شکل ۲



شکل ۳



شکل ۴

کامل ادرار ومدفوع طبیعی بودند. سرعت رسوب گلبولهای قرمز ۳۷ میلی‌متر درساعت اول وشمارش گلبولهای سفید ۱۳۴۰۰ بود. تست مانتو پس از ۷۲ ساعت منفی ودر رادیوگرافی‌های جمجمه، ریه و مچ دست تغییرات مرضی مشاهده نشد. بیوپسی از یکی از پاپولهای صورت تغییرات نسجی زیررا نشان داد:

افزایش ضخامت اپی‌درم دربعضی نقاط و وجود ماده هیالن‌هموژن در درم فوقانی، رنگ‌آمیزی ازنظر آمیلوئید منفی ولی با PAS قویاً مثبت بود. (آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی)

بیمار دوم (شکل ۳) : پسری است ۱۶ ساله بنام خ.خ، ساکن شیراز که‌توسط یکی‌ازنویسندگان (دکترهمایون آرام) دراسفندماه ۵۱ دربیمارستان‌نمازی شیراز معاینه وتشخیص LP داده شد.

بیماردارای علائم بالینی مشابه بیمارقبلی مانند گرفتگی پیشرونده صدا از دوران کودکی، سیکاتریس‌های متعدد جلدی، نودولها و پلاکهای‌مایل‌بزرد روی‌صورت بخصوص درلبه‌پلکها، هیپرکراتوز سطوح بازشونده اندام‌فوقانی بخصوص‌پشت دستها ، ریزش موهای سر ، سختی ومحدودیت حرکات زبان وضایعات مخاط دهان بود. مخاط لبها ضخیم و به‌رنگ مایل به سفید (شکل ۴) و اشکال

بلع بعلت بروز زخمهای متناوب در مخاط دهان وجود داشت. در معاینه ناخنها و دندانها و موهای بدن تغییرات مرضی مشاهده نگردید. در سابقه فامیلی این بیمار، مانند بیمار اول، نکته مهمی وجود ندارد. پدر و مادر بیمار با یکدیگر پسرخاله و دخترخاله هستند و مجموعاً دارای ۸ فرزند میباشند. معاینه سایر دستگاهها طبیعی بود. بیمار از نظر رشد جسمی و رشد فکری دچار اختلال نبوده و سابقه تشنج نداشته است. وی قبلا کارگر ساختمانی بود ولی اخیراً بعلت شکنندگی پوست دست از کار کشیده است.

امتحانات آزمایشگاهی : آزمایشهای خون شامل قند ، اوره ، کلسترول ـ هموگلوبین فسفاتاز آلکالن و VDRL طبیعی بودند. بیلی روبین خون ۴/۵ میلی گرم در لیتر (مستقیم ۲ میلی گرم و غیرمستقیم ۲/۵ میلی گرم) و عده گلبولهای سفید ۱۵۰۰۰ (نوتروفیل ۸۰٪ و لنفوسیت ۱۴٪) بود. آزمایشهای کامل ادرار و مدفوع و الکتروکاردیوگرام طبیعی بودند. لارنگوگرافی کلفتی نودولر و منتشر طنابهای صوتی را نشان داد. در رادیوگرافی جمجمه بیمار نقاط آهکی درداخل مغز مشاهده گردید (درعکس جانبی). بیوپسی پوست که از صورت برداشته شد در قسمت فوقانی درم تغییرات مشخص (LP) یعنی رسوب ماده بی‌شکل ائوزینوفیلیك را در اطراف عروق و مجاری غدد عرق نشان داد (شکل ۵). رنگ آمیزی‌های اختصاصی این ماده با PAS و رنگ چربی مثبت بود . (دکتر I.W. Whimster بیمارستان ST. Thomas لندن).



شکل ۵

عمل جراحی برای برداشتن ندولهای طنابهای صوتی تغییر مهمی در صدای بیمار ایجاد نکرد.

بحث

همانطور که از نام این بیماری پیداست (Lipoglycoproteinosis) ترکیبی از مواد چربی وقندی است و گاهی نیز پروتئین در پوست و مخاط رسوب میکند(۲). در آسیب‌شناسی این مواد بصورت ماده هیالن (Hyalin) خارج سلولی در قسمت فوقانی درم دیده میشود و بدین سبب نام Hyalinosis Cutis et Mucosae نیز باین ناخوشی اطلاق میگردد. این ماده یکنواخت (Homogeneous) و ائوزینو فیلیك ابتدا در اطراف مویرگها و غدد عرق و در مراحل بعدی در سایر نقاط درم که بر ضخامت آن افزوده شده مشهود است و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین برنگ صورتی پریده درمیآید(۳). ماده هیالن بخوبی رنگ PAS را بخود گرفته و با رنگ آمیزیهای اختصاصی قطرات بسیار ریز چربی را در آن میتوان غالباً نشان داد. این ماده در نتیجه استحاله الیاف کلاژن والاستیك بوجود میآید و با میکرسکوپ الکترونی دارای ساختمان لیفی میباشد(۴). مطالعات Heyl و Dekock (۵) (تجزیه کروماتوـ گرافیك چربی نمونه‌های پوست ۸ بیمار) نشان داد که ماده چربی بیشتر از نوع کلسترول و استرهای آنست. سپس Fleischmajer (۶) و همکاران تجربیات بیوشیمی و هیستوشیمی جامعی بر روی ماده هیالن انجام دادند.

علت و طرز پیدایش بیماری بدرستی معلوم نیست. مطالعات قبلی نشان داده است که (LP) ارثی بوده و باصفت مغلوب منتقل می‌شود (Autosomal recessive). نسبت ابتلا در جنس مرد و زن یکسان است. مطالعات مختلفه تغییرات قابل ملاحظه‌ای را در کروموزومها نشان نداده است(۷).

(LP) به دو نوع زیر تقسیم می‌شود:

۱ـ شکل کلاسیك یا اولیه بیماری(سندرم Urbach_Wiethe). علائم این نوع بیماری در ابتدای طفولیت ظاهر می‌شوند. گرفتگی صدا (Hoarseness) در هفته‌های اول زندگی بعلت ضایعات حنجره بروز کرده و بمرور زمان تشدید میشود. این ضایعات عبارتند از: نودولهائی در اپی گلوت و طنابهای صوتی، زبان دارای قوام سخت و بزرگتر از طبیعی بوده و حرکات آن محدود است . در مخاط لبها و حلق نیز ارتشاح سخت برنگ سفید مایل بزرد مشاهده میشود. علائم جلدی بسیار مشخص بوده و شامل نودولها و پاپولهای مایل بزرد روی صورت میباشد. این ندولها ممکنست ایجاد سیکاتریس‌هائی شبیه به آبله (Varioliform) بنمایند. پاپولهای کوچك در امتداد لبهٔ پلك فوقانی و تحتانی در دو سوم بیماران مشهود است و معمولا

مژه‌ها نیز دچار ریزش میشوند. ضایعات پوست‌سر منجر به‌ریزش مو میگردد . ضایعات هیپرکراتوتیك و زگیلی شکل یا نـودولر روی آرنج و زانـو و پشت دست و انگشتان نیز از علائم بیماری است. التهابات و ضربه‌های خفیف منجر به سیکاتریس‌های متعدد پوست میگردد. غالباً ناهنجاریهای‌دندان نیزوجود دارد ودربعضی از موارد سایر ناهنجاریهای مادرزادی نیز دیده میشود.

نقاط آهکی در داخل مغز (رسوب‌کلسیم در جدار عروق‌کوچك قشر مغز) بعضی ازبیماران بطور قرینه و دوطرفی مشاهده میشود و ازعلائم مشخص بیماری است. این تغییرات مغزی غالباً باصرع همراه است. بیماری قند نیزدربعضی مواردهمراه با (LP) گزارش شده است(۸).

Caplan (۹) از مطـالعه یکعده بیمار مبتلا و بیوپسی از احشاء آنان نشان دادکه لیپوگلی‌کوپروتئین بمقدارکم در اطراف‌عروق رودهٔ باریك ـ آپاندیس ـ پانکراس ـ ریه ـ مثانه ـ کلیه ـ غدد لنفاوی وعضله مخطط نیزوجود دارد. نامبرده معتقداست‌که (LP) یك بیماری عمومی بوده، علاوه برپوست ومخاط، بسیاری‌ازاعضاء داخلی نیزدچار می‌شوند. قبلا ابتلای نای، مری، معده، رکتوم، مهبل، بیضه‌ها ، چشم و مغز دراین بیماری شناخته شده بود.

۲ـ نوع علامتی یا نوع همراه با حساسیت نسبت بنور (Light sensitive).

این دسته از بیمـاران در واقـع دچـار نوعی پـورفیری بنام Erythropoietic protoporphyria میباشند.

نوع اولیه (LP) تا دوران بلـوغ پیشرفت می‌کند و پیش‌آگهی آن بطورکلی خوبست . علائم بیماری در نوع همراه با حساسیت به‌نور پس ازمدتی تخفیف مییابد، این‌بیماری درمان خاصی‌ندارد. عمل جراحی برای برداشتن ضایعات طنابهای صوتی گاهی مؤثر است . در بعضی موارد تراکئوتومی بعلت اشکال تنفس نـاشی از آسیب حنجره ضرور است.

هر دو بیمـار دچار نـوع اولیه (LP) یعنی سندرم Urbach-Wiethe میباشند. علائم مشخص بیماری یعنی پاپولهای مایل‌بزرد روی صورت و لبهٔ پلك‌ها، سیکاتریس‌های متعدد جلدی، گرفتگی قابل ملاحظه صدا ، سختی‌زبان وتغییرات مخاطی ومناطق ریزش مو در سرهردو بیمار وجود دارند. بعلاوه وجودکانونهای آهکی (Calcification) درمغز بیمار دوم‌که در رادیوگرافی نشان‌داده شده شایان‌توجه میباشد. نکته‌جالب اینکه آهکی شدن ماده هیالن فقط در مغز دیده میشود و در سایر اعضائی‌که دارای رسوب این ماده هستند وجود ندارد. بیوپسی پوست دوبیمار فوق‌که تغییرات مشخص‌آسیب‌شناسی(LP)را نشان‌میدهند مؤیداین‌تشخیص‌میباشد. پدر ومادر بیمار اول با یکدیگر نسبت پسردائی و دخترعمه وپدر مادر بیماردوم‌پسرخاله ودخترخاله‌هستند و باحتمال زیاد هم‌خونی (Consanguinity) نقش مهمی در بیماری‌زائی دارد.

REFERENCES:

1_ Urbach, E., and Wiethe, C.: Lipoidosis cutis et mucosae. Virchow Arch. Path. Anat, 273: 285, 1929.

2- Rasiewicz W. et al: Lipoid proteinosis. Dermatologica, 130: 145, 1965.

3- Lever WF: Histopathology of the skin, ed 4. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1967, p 406.

4- Grosfeld, J. C. M., et al: Hyalinosis cutis et mucosae. Dermatologica, 130: 239 - 266, 1965.

5_ Heyl, T., and DeKock, D.: A chromatographic study fo skin lipids in lipoid proteinosis. J. Invest. Derm, 42: 333-336. 1964.

6_ Fleischmajer, R., Nedwich, A., and Silva, J.R.E.: Hyalinosis cutis et Mucosae. A histochemical staining and analytical biochemical study. J. Invest. Derm. 52: 495-503 (June) 1969.

7_ Burnett, J., and Marcy, S.: Lipoid proteinosis. Amer. J. Dis, Child, 105: 81_84, 1963.

8- Bazex, A.: Lipoid proteinosis. Bull. Soc. Derm. Syph, 46:136, 1933.

9- Caplan, R. M.: Visceral involvement in lipoid proteinosis. Arch. Derm, 95: 149-155 (Feb) 1967.