

## 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 گریفتس \*\*\*  
دکتر هوشنگ احسانی - دکتر عباس مؤمن زاده \*

مقدمه:

در سابقه فامیلی، بیماری مشابهی وجود ندارد. بیمار فرزند دوم خانواده بوده و زمان حاملگی طبیعی بوده است. مادر وی در دوران حاملگی کسالتی نداشته و دارو نیز مصرف نمیکرده است. حاملگی اول مادر در دو 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 از نظر رشد جسمی عقب مانده است ولی رشد فکری اختلالی نشان نمی‌دهد. قد ۱۱۳ سانتی‌متر، وزن ۲۵ کیلوگرم و فشارخون ۹۵/۶۵ می‌باشد. رنگ پوست بطور کلی گندم‌گون و سیکاتریس‌های متعدد کوچک و فرورفته قسمت اعظم پوست را پوشانده است. روی پوست صورت بخصوص لبه پلک‌ها، پاپولهای کوچک مایل به زرد وجود دارد (شکل ۲) و آرنج‌ها، هیپرکراتوز را نشان میدهند. معاینه پوست سر، ریزش مورا در بعضی نقاط نشان میدهد که باسیکاتریس همراه است. دندانها و لوزه‌ها طبیعی هستند. زبان در لمس سخت بوده و حرکات آن محدود است. اپی‌گلوت و طنابهای صوتی کلفت‌تر از طبیعی و متورم بنظر رسیده و حرکات 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 و تست‌های کبدی طبیعی بودند. الکتروفرورز پروتئین‌های خون و آزمایش

(LP) یکی از بیماریهای بسیار نادر پوست و مخاط میباشد. در بررسی مطبوعات پزشکی Urbach و Wieth (۱) برای نخستین بار این بیماری را در سال ۱۹۲۹ مورد مطالعه قرار دادند. از آن پس (LP) بعنوان یک بیماری که علاوه بر پوست، مخاط حفره دهان و حنجره را نیز مبتلامی‌سازد شناخته شد. اسامی مترادف این بیماری عبارتند از Lipoglycoproteinosis و سندرم Urbach-Wiethe و Hyalinosis cutis et mucosae در این مقاله دومورد اولیه (Primary) این بیماری برای نخستین بار در ایران شرح داده میشود.

**شرح حال بیمار:**

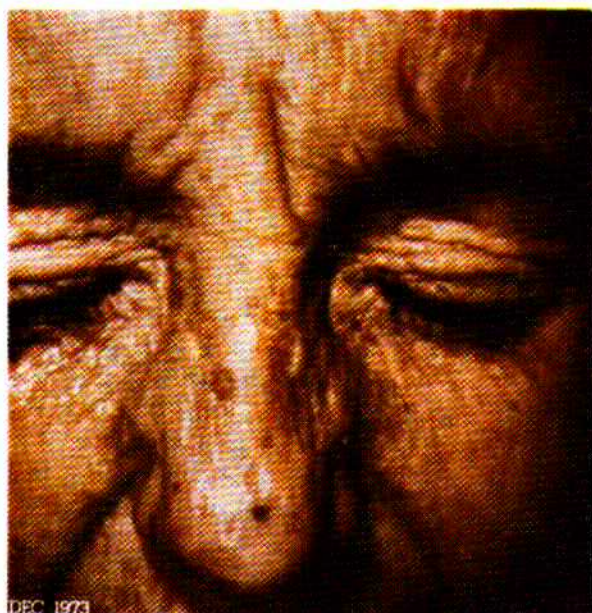
بیمار اول (شکل ۱): پسر بچه ۹ ساله‌ای بنام ا.م. ساکن تهران، در تاریخ ۵۲/۴/۲۰ در بخش کودکان مرکز پزشکی پهلوی، بستری گردید. بنا به اظهار والدین، بیماری از سال اول زندگی بصورت گرفتگی صدا و تاو لهائی به اندازه عدس در صورت شروع شده سپس سر و گردن، تنه، اندامها و مخاط دهان را نیز فرا گرفته است. ضایعات جلدی تقریباً پس از ۲۰ روز التیام می‌یافته و از خود فرورفتگی‌هایی بجای میگذاشته است. بیمار قبلاً در سه بیمارستان مختلف تهران بستری و تشخیص‌های مختلفی مانند پمفیگوس خوش‌خیم - اپی‌دمولیز بولوز - ایمپتیکو و پورفیری مطرح شده و با داروهای مختلفی مانند کورتن - آنتی‌بیوتیک و ویتامین‌ها تحت درمان قرار گرفته است.

\* خیابان آریامهر شماره ۳۰

\*\* مرکز پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

\*\*\* شیراز - بیمارستان نمازی.





شکل ۲



شکل ۱



شکل ۴



شکل ۳

بیمار دوم (شکل ۳): پسری است ۱۶ ساله بنام خ.خ، ساکن شیراز که توسط یکی از نویسندگان (دکتر همایون آرام) در اسفندماه ۵۱ در بیمارستان نمازی شیراز معاینه و تشخیص LP داده شد. بیمار دارای علائم بالینی مشابه بیمار قبلی مانند گرفتگی پیشرونده صدا از دوران کودکی، سیکاتریس‌های متعدد جلدی، نودولها و پلاکهای مایل بزرگ روی صورت بخصوص در لبه پلکها، هیپرکراتوز سطوح باز شونده اندام فوقانی بخصوص پشت دستها، ریزش موهای سر، سختی و محدودیت حرکات زبان و ضایعات مخاط دهان بود. مخاط لبها ضخیم و به رنگ مایل به سفید (شکل ۴) و اشکال

کامل ادرار و مدفوع طبیعی بودند. سرعت رسوب گلبولهای قرمز ۳۷ میلی‌متر در ساعت اول و شمارش گلبولهای سفید ۱۳۴۰۰ بود. تست مانتو پس از ۷۲ ساعت منفی و در رادیوگرافی‌های جمجمه، ریه و مچ دست تغییرات مرضی مشاهده نشد. بیوپسی از یکی از پاپولهای صورت تغییرات نسجی زیر را نشان داد: افزایش ضخامت اپی‌درم در بعضی نقاط و وجود ماده هیالین همورتن در درم فوقانی، رنگ آمیزی از نظر آمیلوئید منفی ولی با PAS قویاً مثبت بود. (آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی)



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 و قندی است و گاهی نیز پروتئین در پوست و مخاط رسوب میکند (۲). در آسیب شناسی این مواد بصورت ماده هیالین (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 ائوزینوفیلیک 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 هئاتو کسپلین و ائوزین برنگ صورتی پریده درمیآید (۳). ماده هیالین 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 و الاستیک بوجود میآید و با میکروسکوپ الکترونی دارای ساختمان لینی میباشد (۴). مطالعات Heyl و Dekock (۵) تجزیه کروماتو-گرافیک چربی نمونه های 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 هیالین انجام دادند.

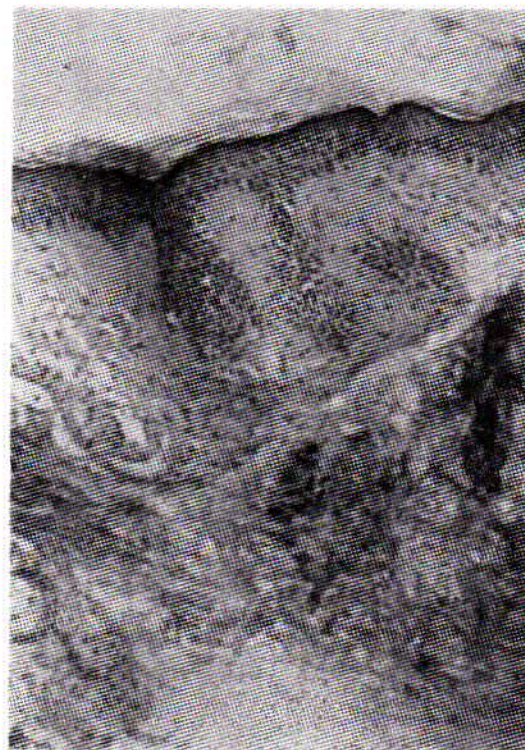
علت و طرز پیدایش بیماری بدرستی معلوم نیست. مطالعات قبلی نشان داده است که (LP) ارثی بوده و با صفت مغلوب منتقل می شود (Autosomal recessive). نسبت ابتلا در جنس مرد وزن یکسان است. مطالعات مختلفه تغییرات قابل ملاحظه ای را در کروموزومها نشان نداده است (۷).

(LP) به دو نوع زیر تقسیم می شود:

۱- شکل کلاسیک یا اولیه بیماری (سندرم Urbach-Wiethe).  
علائم این نوع بیماری در ابتدای طفولیت ظاهر می شوند. گرفتگی صدا (Hoarseness) در هفته های اول زندگی بعلمت ضایعات حنجره بروز کرده و بمرور زمان تشدید میشود. این ضایعات عبارتند از: ندولهایی 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 بزرده مشاهده میشود. علائم جلدی بسیار مشخص بوده و شامل ندولها و پاپولهای مایل بزرده روی صورت میباشد. این ندولها ممکنست ایجاد سیکاتریس هایی شبیه به آبله (Varioliform) بنمایند. پاپولهای کوچک در امتداد لبه پلک فوقانی و تحتانی در دو سوم بیماران مشهود است و معمولاً

بلع بعلمت 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 پسر خاله و دختر خاله هستند و مجموعاً دارای ۸ فرزند میباشدند. معاینه سایر دستگاہها طبیعی بود. بیمار از نظر رشد جسمی و رشد فکری دچار اختلال نبوده و سابقه تشنج نداشته است. وی قبلاً کارگر ساختمانی بود ولی اخیراً بعلمت شکنندگی پوست دست از کار کشیده است.

امتحانات آزمایشگاهی: آزمایشهای خون شامل قند، اوره، کلسترول - هموگلوبین فسفاتاز آلکالین و VDRL طبیعی بودند. بیلی روین خون ۴/۵ میلی گرم در لیتر (مستقیم ۲ میلی گرم و غیر مستقیم ۲/۵ میلی گرم) و عده گلبولهای سفید ۱۵۰۰۰ (نوتروفیل ۸۰٪ و لنفوسیت ۱۴٪) بود. آزمایشهای کامل ادرار و مدفوع والکتر و کاردیو گرام طبیعی بودند. لارنگو گرافی کلفتی نودولر و منتشر طنابهای صوتی را نشان داد. در رادیو گرافی جمجمه بیمار نقاط آهکی در داخل مغز مشاهده گردید (در عکس جانبی). بیوپسی پوست که از صورت برداشته شد در قسمت فوقانی درم تغییرات مشخص (LP) یعنی رسوب ماده بی شکل ائوزینوفیلیک 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



این دسته از بیماران در واقع دچار نوعی پورفیری بنام Erythropoietic protoporphyria میباشند. نوع اولیه (LP) تا دوران بلوغ پیشرفت می کند و پیش آگهی آن بطور کلی خوبست. علائم بیماری در نوع همراه با حساسیت به نور پس از مدتی تخفیف میابد، این بیماری درمان خاصی ندارد. عمل جراحی برای برداشتن ضایعات ظنابهای صوتی گاهی مؤثر است. در بعضی موارد تراکتوتومی بعلت اشکال تنفس ناشی از آسیب حنجره ضرور است.

هر دو بیمار دچار نوع اولیه (LP) یعنی سندرم Urbach-Wiethe میباشند. علائم مشخص بیماری یعنی پاپولهای مایل بزرگ روی صورت و لبه پلک ها، سیکاتریس های متعدد جلدی، گرفتگی قابل ملاحظه صدا، سختی زبان و تغییرات مخاطی و مناطق ریزش مو در سر هر دو بیمار وجود دارند. بعلاوه وجود کانونهای آهکی (Calcification) در مغز بیمار دوم که در رادیوگرافی نشان داده شده شایان توجه میباشند. نکته جالب اینکه آهکی شدن ماده هیالین فقط در مغز دیده میشود و در سایر اعضای که دارای رسوب این ماده هستند وجود ندارد. بیوپسی پوست دو بیمار فوق که تغییرات مشخص آسیب شناسی (LP) را نشان میدهند مؤید این تشخیص میباشد. پدر و مادر بیمار اول با یکدیگر نسبت پسر دایی و دختر عمه و پدر مادر بیمار دوم پسر خاله و دختر خاله هستند و با احتمال زیاد هم خونی (Consanguinity) نقش مهمی در بیماری زائی دارد.

مژه ها نیز دچار ریزش میشوند. ضایعات پوست سر منجر به ریزش مو میگردد. ضایعات هیپرکراتوتیک و زگیلی شکل یا نودولر روی آرنج و زانو و پشت دست و انگشتان نیز از علائم بیماری است. التهابات و ضربه های خفیف منجر به سیکاتریس های متعدد پوست میگردد. غالباً ناهنجاریهای دندان نیز وجود دارد و در بعضی از موارد سایر ناهنجاریهای مادرزادی نیز دیده میشود.

نقاط آهکی در داخل مغز (رسوب کلسیم در جدار عروق کوچک قشر مغز) بعضی از بیماران بطور قرینه و دوطرفی مشاهده میشود و از علائم مشخص بیماری است. این تغییرات مغزی غالباً باضرع همراه است. بیماری قند نیز در بعضی موارد همراه با (LP) گزارش شده است (۸).

Caplan (۹) از مطالعه یکمده بیمار مبتلا و بیوپسی از احشاء آنان نشان داد که لیپوگلی کوپروتئین بمقدار کم در اطراف عروق روده باریک - آپاندیس - پانکراس - ریه - مثانه - کلیه - غدد لنفاوی و عضله مخطط نیز وجود دارد. نامبرده معتقد است که (LP) یک بیماری عمومی بوده، علاوه بر پوست و مخاط، بسیاری از اعضاء داخلی نیز دچار می شوند. قبلاً ابتلای نای، مری، معده، رکتوم، مهبل، بیضه ها، چشم و مغز در این بیماری شناخته شده بود.

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

#### 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.