

گزارش یک مورد درمان موفق لیپوئیدپروتئینوزیس با نئوتیگازون

دکتر حمیده عظیمی: استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Hamide.Azimi@Yahoo.com

دکتر عفت خدائیانی: دانشیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۱۲/۱۵ پذیرش: ۸۴/۱/۳۱

چکیده

لیپوئیدپروتئینوزیس یک بیماری نادر ارثی است که در اثر رسوب ماده شبیه هیالین در پوست، غشاهای مخاطی و ارگانهای داخلی ایجاد شده، منجر به طیف وسیعی از علایم کلینیکی میشود. بیمار آقای است ۲۶ ساله که به علت تغییر صدا، زخم های راجعه پوستی و اختلال در تکلم مراجعه کرده بود. والدین بیمار خوششانود بودند. علایم دیگر شامل ضایعات پاپولندولر زگیلی با سطح پوسته دار در سطح پوست، اسکارهای شبیه آبله در صورت، پاپول های دانه تسبیحی در حاشیه پلک ها، سفتی زبان همراه با کوتاه شدن لگام آن، ضایعات پاپولر منتشر در حفره دهان، تغییر صدا، دیسفاژی و حملات تشنج وجود داشتند. بیمار تحت درمان با نئوتیگازون (۵۰ میلی گرم روزانه) قرار گرفت که ۳ ماه بعد، کاهش قابل ملاحظه زخم های پوستی و دیسفاژی مشاهده شد.

کلید واژه ها: لیپوئید پروتئینوزیس، نئوتیگازون

مقدمه

لیپوئید پروتئینوزیس که نام دیگر آن است، یک بیماری نادر ارثی با انتقال اتوزومال مغلوب می باشد که در اثر رسوب ماده شبیه هیالین در پوست، غشاهای مخاطی و ارگانهای داخلی ایجاد شده منجر به طیف وسیعی از علائم کلینیکی می شود گاه بیمار متحمل صرف وقت و هزینه های درمانی زیادی جهت انجام اقدامات تشخیصی غیر ضروری می گردد. علایم مشخصه آن پاپول های غیر التهابی پایدار در پوست و سطوح مخاطی می باشد (۱ و ۲). پاتورنز بیماری هنوز ناشناخته است. بیماری معمولاً در دوره نوزادی با خشونت صدا تظاهر می کند. روش درمانی قطعی برای بیماری ذکر نشده و درمان اساساً علامتی است.

معرفی بیمار

بیمار آقای است ۲۸ ساله که به علت اسکارهای طول کشیده شبیه آبله در محل بهبودی زخم های پوستی، سفتی زبان، ضایعات پاپولندولر در سطح پوست، پاپول های پلک فوقانی و تحتانی، خشونت صدا، دیسفاژی و تشنج مراجعه کرده بود. والدین وی خوششانود بودند. بیمار از یک سالگی دچار خشونت صدا و سپس اسکارهای بارز در محل آسیب ها و التهابات خفیف پوستی در تمام سطح پوست میشود. زخم های متعدد زبان در همان موقع ظاهر میشوند. در ۱۳ سالگی دچار اپی لپسی و دیسفاژی نسبت به

جامدات میشود. هفت سال بعد سایر علایم دهانی نظیر سفتی و افزایش ضخامت زبان، افتادن دندان ها و پاپول های سطح مخاط دهان ظاهر میشوند. سابقه بیماری مشابه در خانواده بیمار وجود نداشته و دو برادر سالم دارد. بهره هوشی بیمار نرمال بود. در معاینه فیزیکی پاپول ها و ندول های زرد قهوه ای در صورت و لب ها و ضایعات زگیلی با سطح پوسته دار در تمام سطح پوست داشت. پاپول های دانه تسبیحی تی پیک در طول پلک فوقانی و تحتانی وجود داشتند. اسکارهای آبله مانند آتروفیک و منتشر در پوست صورت و رسوبات ندولی در محل های آسیب پوستی مشاهده میشدند. وی خشونت بارز صدا و انفیلتراسیون های سفید زرد و سفت در مخاط دهان، لب ها و زبان داشت (تصویر). زبان بزرگ و در لمس سفت بوده، دامنه حرکات آن کاهش یافته بود. در نتیجه بیمار قادر نبود زبانش را از داخل حفره دهان خارج کند. تعداد زیادی از دندانهایش افتاده بودند.

بیوپسی پوست تغییراتی شامل هیپرکراتوز، پاراکراتوز، افزایش پیگمانتاسیون لایه بازال و رسوب ماده اتوزینوفیلیک هموژن در درم فوقانی، اطراف عروق خونی و غدد عرق را نشان داد که این ماده PAS^{+} و دیاستاز منفی بود. CT اسکن مغز هیچ تغییر غیر طبیعی را نشان نداد. در آندوسکوپی که ۱۵ سال قبل انجام گرفته

نرمال بود. درمان با نئوتیگازدن (۵۰ میلی گرم روزانه) شروع شد. بعد از ۳ ماه وی کاهش واضح در بروز زخم های پوستی و دیسفاژی داشت.

بود سفتی و کاهش حرکت مری گزارش شده بود. به همین علت تشخیص اسکلوئودرمی برای بیمار مطرح کرده بودند. سونوگرافی کبد و کیسه صفرا در همان زمان طبیعی بود. بیمار آنمی خفیف هیپوکروم میکروسیتز داشت. سایر آزمایشات خونی و کامل ادرار



تصویر ۱: پاپول های دانه تسبیحی در حاشیه پلکها و اسکرهای شبیه آبله در صورت و انفیلتراسیونهای سفید زرد لبها



تصویر ۲: پاپول های زگیلی در روی آرنج ها

بحث

در سال ۱۹۲۹ دو پزشک متخصص پوست و گوش و حلق و بینی به نامهای Urbach و Wiethe بیماری را به نام lipoidosis cutis et mucosa توصیف کردند. توصیف آنها بر اساس رسوب ماده لیپوئید همراه با پروتئین در نمونه های بیوپسی پوست و غشاهای مخاطی بود. برای برطرف کردن ابهام با سایر اختلالات لیپوئیدوزیس بعدها نام بیماری را به لیپوئیدپروتئوسیس تغییر دادند. وجود نسبت خویشاوندی والدین، ابتلای مساوی هر دو جنس مذکر و مونث و بروز مواردی از بیماری در خواهر و برادر ها احتمال انتقال اتوزومال مغلوب را برای بیماری مطرح می نمایند (۳و۴). اغلب موارد اولین علامت کلینیکی خشونت صدا است که از موقع تولد یا اوایل کودکی بروز می کند (۵و۶). گاه علائم کلینیکی بدنال سایر بیماریها یا واکسیناسیون بروز می کند. علائم پوستی به صورت انفیلترای چرمی زرد رنگ بصورت پاپولی، ندولی یا منتشر بخصوص در نواحی رو باز پوست ایجاد شده ایجاد بد شکلی می کنند. اسکارهای فرو رفته شبیه آکنه نه تنها در صورت بلکه در سایر نواحی پوست که ارتباطی با آکنه ندارند ممکن است بروز نمایند (۷). علامت کلاسیک بیماری پاپول های چرمی دانه تسیخی در حاشیه پلک ها می باشد (۸). رسوبات ممکن است در لب ها، مخاط دهان و زبان نیز دیده شوند. زبان اغلب سفت بوده به کف دهان چسبندگی دارد. تغییر رنگ زرد لب ها کاراکترستیک می باشد. اختلالات دندان نظیر هیپوپلازی یا آپلازی ممکن است دیده شوند. در اثر انسداد کانال بزاقی ممکن است پاروتیدیت هم دیده شود. غیر از ضایعات موجود در حفره دهانی حلقی، تغییرات دستگاه گوارش ناشایع بوده اغلب موارد بعد از اتوپسی یافت میشوند. انفیلترسیون طنابهای صوتی باعث ابتلا تنفسی و انسداد میشود. کالسیفیکاسیون مغزی در نصف بیماران مشاهده میشود ولی تمام آنها دچار اپی لپسی یا سایر علائم مغزی نمی گردند. علائم اصلی بیماری ناشی از رسوب ماده هیالینه در بافت هبند اطراف عروق درم پاپیلا، عضله راست کننده مو و غدد عرق است. ماهیت ایمونوهیستوکمیکال و محل این رسوب، ارتباط آنها را با ناحیه غشاء پایه مطرح می کند. این ماده حاوی کلاژن تیپ ۳ و ۴ و لامینین بوده شدیداً PAS⁺ و دیاستاز منفی می باشد (۷). بیمار ما به علت داشتن تمام علائم کلینیکی و بافت شناسی

که در منابع مختلف بصورت پراکنده به آنها اشاره شده است، جالب توجه می باشد. وی در ۱۳ سالگی دچار تشنج میشود در حالیکه CT اسکن چهار سال بعد هیچ یافته غیر طبیعی نظیر کالسیفیکاسیون را نشان نمیدهد. غیر از ضایعات اروفرانکس، تغییرات گوارشی فقط در اتوپسی چند بیمار گزارش شده است در صوتیکه دیسفاژی و یافته های آندوسکوپی شبیه اسکلرودرمی در بیمار ما مشاهده شد.

لیپوئید پروتئینوزیس می بایست از سایر بیماریهای مربوط به رسوب ماده آمورف در درم از نظر کلینیکی و هیستولوژیک افتراق داده شود. در پورفیری بخصوص فرم اریتروپوئیک پروتوپورفیری رسوب ماده PAS⁺ اطراف عروق خونی اساساً در نواحی تحت تماس با نور آفتاب دیده میشود در حالیکه حساسیت به نور از علائم لیپوئید پروتئینوزیس نمی باشد. رسوبات لیپیدی، آمیلوئیدوزیس، میکروآنژیوپاتی دیابتی و لیپوئیدپروتئینوزیس اکسایبی باید افتراق داده شوند (۹).

به غیر از dermabrasion، لایه برداری شیمیایی پوست و بلفاروپلاستی در حال حاضر روش درمانی موثری برای بیماری وجود ندارد. استفاده از این روش های درمانی هم مورد بحث است زیرا آسیب های پوستی باعث افزایش رسوب ماده پاتولوژیک میشود.

کورتیکواستروئیدهای موضعی گاه موثر هستند. درمان با نئوتیگازون اثرات کلینیکی مفیدی داشته است. برای بیمار این دارو به مقدار ۵۰ میلی گرم روزانه تجویز شد که ۳ ماه بعد از درمان کاهش برجسته ای در میزان بروز آسیب ها و زخم های پوستی وجود داشت. دیسفاژی بیمار نیز کاهش یافت. درمان با دی متیل سولفاکساید خوراکی در بعضی موثر و در بعضی موارد بی اثر بوده است (۱۰). تنها عارضه جانبی این دارو ایجاد بوی شبیه سیر در تنفس بیمار است.

این بیمار تمام علائم کلینیکی و هیستولوژیک بیماری را همزمان نشان میدهد. همچنین موید اثر مفید نئوتیگازون در درمان بیماران مبتلا به لیپوئیدپروتئینوزیس می باشد. پیشنهاد میشود در صورت امکان اثر داروی نئوتیگازون در موارد دیگری از بیماران نیز بررسی شود.

References:

1. Lapiere CHM: lipoid proteinosis. In: freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999; P: 1825-28
2. Sarkany RPE, Breathnach SM, Seymour CA, Weismann K. & Burns DA: Metabolic & nutritional Disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N. & Griffiths C. *Textbook of Dermatology*. 7th ed. London: Black Well Science, 2004: 57.56-7
3. AL- Bitar Y. Sam Dani AJ. Lipoid Proteinosis in two brothers with multiple organ involvement from Saudi Arabia. *International J. of Dermatology*. 2004; 43: 360-361

4. Chan I, Bingewar G, Patil K, Nayak C, Wadhwa Sl, Mc Grath JA. An Indian child with lipoid Proteinosis resulting from a recurrent frameshift mutation (507delT) in the extracellular matrix Protein 1 gene. *Br J of Dermatology*. 2004; **151**: 726-727
5. Bozdag KE, Gul Y, Karaman A. Lipoid Proteinosis. *International J. of Dermatology*. 2000; **39**: 203-204
6. Gladari I, Al- Kuwaiti R. lipoid Protenosis: a case report. *International J. of Dermatology*. 2004; **43**: 368-370
7. Ko C, Barr RJ. Vesicular lesions in a Patient with lipoid Proteinosis: A Probable Acantholytic Dermatosi. *Am J Dermatopathol*. 2003; **25**(4): 335-337
8. Sharma V, Kashyap S, Betharia Sm, Gupta S. & Pathak H. Lipoid Proteinosis: a rare disorder with Pathognomonic lid lesions. *clin experiment ophthalmol*. 2004; **32**(1): 110-2
9. Hapif TP. *Clinicl Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2004, 896-900
10. Devaney K, Levy ML, Oranje AP. Fibromas, Hyalinoses & Stiff skin syndrome. In: Harper J, Oranje A. & Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. 1st ed. London: Black Well Science, 2000: 810-811