

## مقاله اصلی

# اپی درمولیزیس بولوزا "EPIDERMOLYSIS BULLOSA" و معرفی یک مورد نادر و شدید دیستروفیک و مادرزادی آن

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۳/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۱۵

### خلاصه

**مقدمه:** اپیدرمولیزیس بولوزا "EPIDERMOLYSIS BULLOSA"، شامل گروهی از بیماریهای ارثی و یا اکتسابی است که با ایجاد تاول در بیمار، در پاسخ به ضربه های فیزیکی و یا هوای گرم بروز می کند و بر اساس علائم بالینی، بافت شناسی و الگوی ارثی و شدت آن، پیش آگهی و طبقه بندی می شود.

**گزارش مورد:** دختر خانم "فاطمه ج" ۲۴ ساله که به علت آنمی بسیار شدید، اختلال تنفسی، ضعف عمومی و ضایعات پوستی کاملاً منتشر تاولی در سراسر بدن همراه با خوردگی و از بین رفتن انگشتان، مخصوصاً در دستها و به درجاتی در پاها و اختلال حرکتی، در تاریخ ۹۵/۶/۳۱ به بیمارستان امام رضا(ع) مراجعه داده شده و برای ارزیابی تشخیصی و درمانی آن در بخش داخلی بستری گردید.

به گفته ما در بیمار ضایعات منتشر تاولی پوستی در بدن بیمار از سه روز بعد از تولد قابل مشاهده بود، فرزندان دیگر خانواده سالم بودند. وزن بیمار ۲۴ کیلو گرم و سن تقویمی او ۲۴ ساله بود ولی با رشد جسمی بیمار که کودکی ۱۰ تا ۱۲ ساله را می نمود، مطابقت نداشت، بیوپسی و آسیب شناسی انجام شده از پوست او با بیماری **اپیدرمولیز بولوزا** مطابقت داشت. در بررسی حال عمومی بیمار که درجاتی از اختلال هوشیاری نیز داشت، در سمع قلب تا کیکاردی و در ریه ها رال مرطوب شنیده می شد. با تجویز مایعات، فرآورده های خونی و آنتی بیوتیک درمانی وسیع الطیف در مدت چند روز حال عمومی بیمار بهبودی مناسب یافت و مقدار هموگلوبین خون او که در هنگام پذیرش مورخه ۹۵/۶/۳۱، هموگلوبین ۱/۶ گرم درد سی لیتر، هماتوکریت ۷/۲، گلبول سفید "WBC" چهارهزار و گلبول قرمز ۹۱۰ هزار در میکرولیتر و پلاکت ۲۷۵ هزار در میکرولیتر اندازه گیری شد، اوره و کراتینین خون و آنزیمهای کبدی در حد طبیعی ارزیابی شد، با پرفوزیون پنج واحد گلبول قرمز متراکم ایزو گروه و ایزو RH در مدت سه روز و نیز پرفوزیون چند واحد پلاسما (F.F.P) برای تعادل عوامل ONCOTIC و NONONCOTIC خون و آنتی بیوتیک درمانی وسیع الطیف، هموگلوبین به ۱۰/۵ گرم درصد میلی متر و هماتوکریت ۳۳٪، گلبول سفید ۵۶۰۰ رسیده و بیمار از خطر از دست دادن حیات نجات یافت.

**نتیجه گیری:** زمانیکه بیماری با اختلالات شدید و تهدید کننده زندگی مراجعه داده می شود، پزشک باید با تظاهرات و درمان ممکن عوارض اپی درمولیز بولوز نیز آشنا باشد تا خدمات پزشکی مربوطه را به درستی و با آگاهی مناسب علمی برای نجات جان بیمار انجام دهد.

**کلمات کلیدی:** اپی درمولیزیس بولوزا، نوع دیستروفیک و مادرزادی آن

محمود فرهودی<sup>۱</sup>

علی مختاری فر<sup>۲\*</sup>

محمد فرهودی<sup>۳</sup>

۱ استاد گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد

۲ دانشیار گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد

۳ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

\* گروه بیماری های داخلی، بیمارستان امام

رضا(ع)، مشهد، ایران

تلفن:

Email: MokhtarifarA@mums.ac.ir

## مقدمه

یکی از بیماری‌های نادر پوستی اپیدرمولیزیس بولوزا "EPIDERMOLYSIS BULLOSA" می‌باشد که جزو بیماری‌های Vesicobullous است و این دسته از بیماری‌ها شامل پمفیکوئید، پمفیگوس ولگاریس (۱)، اریتم مولتی فورم و استون جانسون است که طیفی از Toxic Epidermolysis می‌باشد.

اپیدرمولیزیس بولوزا یک اختلال Mecanobullous می‌باشد و دربرگیرنده طیفی وسیع و نامتجانس از بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی و تاول‌زا است. این بیماری‌ها از نظر شدت، پیش‌آگهی، نمای بالینی و بافت شناسی و الگوی ارثی متفاوت هستند اما همه آنها دارای خصوصیت مشترک تاول‌زائی در اثر ضربه و تشدید آن در هوای گرم هستند، این اختلالات را می‌توان تحت سه عنوان کلی و تعدادی زیرمجموعه به نام اپی درمولیز بولوزای Simplex (EBS), Junctional و دیستروفیک (Dystrophic) تقسیم بندی نمود (۲، ۵).

بروز انواع اپی درمولیز بولوزا، نوع دیستروفیک آن ۶/۵ در میلیون نوزاد دنیا آمده در امریکا و نوع مغلوب شدید این بیماری کمتر از یک در میلیون نوزاد می‌باشد.

نوع دیستروفیک این بیماری به دو شکل غالب (Dominant) و مغلوب (Recessive) می‌باشد که نوع مغلوب آن منتشر و شدید است و شایعترین نوع مخرب این بیماری را تشکیل می‌دهد، هر چند که طیف بالینی وسیعی دارد. بعضی از انواع آن دارای تاول همراه با اسکار و نمای تاول ارزنی "Milia Formation" بوده و بطور اولیه در دست‌ها و پاها و آرنج و زانو بروز می‌کنند بعضی دیگر Errisionهای منتشر و ایجاد طاوول در بدو تولد دارند که محافظت و تغذیه آنها را تهدید می‌کند. درگیری مخاطی در این نوع شایع بوده و ممکن است منجر به محرومیت شدید تغذیه‌ای حتی در بچه‌های بزرگتر گردد که موجب تاخیر در رشد آنها شود. در دوره کودکی Errosions مری و تنگی آن ممکن است موجب، اسکار مخاط دهان و حالت انقباض دائمی مفاصل "Flexion Contraction" ثانویه به اسکار آنها را موجب گردد و چسبندگی انگشتان ممکن است بطور مشخصی کیفیت زندگی آنها را مختل نماید (۲، ۵، ۱۰).

کارسینوم سلول‌های مطبق و عفونت دو علت اصلی زمین گیر شدن بیماران و مرگ و میر آنها است. اگر چه با افزایش سن حساسیت پوست به ضربه در این بیماران کاهش می‌یابد ولی تغییر شکل دائمی و پیشرونده آن پیش‌آگهی حیات آنها را نامساعد می‌نماید (۶-۷).

(۱) Pemphigus Vulgaris بیماری خود ایمنی (autoimmun) با علت ناشناخته بوده که در آن بدن به پوست خود حالت حساسیت (Allergic) پیدا نموده و آنتی کر علیه آنتی ژن در فضای بین سلولی (Inter Cellular Spaces) بر ضد سلول‌های Epidermal تولید می‌کند. Pemphix کلمه یونانی، است که برای تاول (Bubele) قبل از ترکیدن بکار می‌رفت. در بعضی موارد بواسطه مصرف داروهائی مانند پنی سیلین و وقفه دهنده‌های آنژیوتانسین (ACE) Angio Tancin Converting Enzine نیز ایجاد می‌شود و جزو بیماری‌های تهدید کننده حیات می‌باشد (۳).

علاوه بر زخم‌های دهانی، تنگی در قسمت‌های مختلف مری شایع‌ترین عارضه دستگاه گوارش در نوع دیستروفیک می‌باشد. تنگی‌های مری اغلب در یک سوم فوقانی آن اتفاق می‌افتند، اما ممکن است در یک سوم تحتانی آن نیز روی دهد. تنگی‌های مری احتمالاً در اثر ضربه‌های مکرر غذا و یا برگشت محتویات معده به مری ایجاد می‌شود. بنابراین دادن غذاهای نرم اصلی‌ترین روش تغذیه درمانی این بیماران است. buginage روش غیر قابل قبولی برای درمان تنگی مری در این بیماران می‌باشد، زیرا در اثر ضربه سبب افزایش تنگی‌های مری در طول زمان می‌شود. شواهد نشان داده است که کاربرد بالون برای اتساع مری در این بیماران روشی بی‌خطر و موثر برای درمان تنگی‌های مری است. قطع مری، تعبیه لوله تغذیه‌ای در معده و جایگزینی روده بزرگ (Colon) در نوع دیستروفیک این بیماری که مبتلی به تنگیهای شدید مری هستند بطور موثری بکار برده شد.

وب‌های (Webs) مری در ناحیه Post Cricoid نیز گزارش شده است. تنگی مقعد و یبوست (با ویا بدون تنگی مقعد) در بیماران مبتلی به نوع دیسترونیک شایع است. آترزی پیلور در نوع Junctionol این بیماری دیده می‌شود.

کم خونی و تاخیر رشد در بیماران نوع شدید دیستروفی Junctional بطور شایعی دیده می‌شود که قسمتی بواسطه عوارض دهانی و گوارشی آن می‌باشد.

می‌باشند. در معاینه اولیه بالینی نمای کودک خردسالی به نظر می‌رسید که دچار رنگ پریدگی شدید و اختلال تنفسی بود. در سمع قلب و ریه‌ها تاکیکاردی و رال مرطوب در ریه‌ها شنیده می‌شد و بیمار درجاتی از اختلال هوشیاری نیز داشت. رشد بیمار با سن تقویمی او که ۲۴ سال گزارش شده بود به هیچ وجه تطابق نداشت. وزن بیمار ۲۴ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. در معاینه دهان دندان‌ها کاملاً خوردگی داشته و رنگ خاکستری مایل به سیاه می‌نمود. ضایعات پوستی تاویلی در گردن، سینه، پشت، شکم و اندام‌ها مشهود بود.

در معاینه، شکم در لمس نرم و کبد و طحال قابل لمس نبود، ادم در اندام تحتانی مشهود بود. در آزمایشات انجام شده به صورت اورژانس در هنگام پذیرش مورخه ۹۵/۶/۳۱ هموگلوبین ۱/۶ گرم در دسی لیتر هماتوکریت ۷/۲٪، گلبول سفید (WBC) چهار هزار و گلبول قرمز ۹۱۰ هزار در میکرولیتر اندازه‌گیری شد.  $MCH=17/6$   $MCV=75FL$  پیکوگرم (Pg)، پلاکت ۲۷۵ هزار در میکرولیتر، نوتروفیل ۵۳/۲٪ لنفوسیت ۳۹٪ سلول‌های منوسیت، بازوفیل و ائوزینوفیل جمعاً ۷/۸٪ گزارش گردید.  $PT=20/7$  ثانیه (طبیعی ۱۱-۱۳ ثانیه) و  $INR=1/8$  بود.

با توجه به شک Sepsis برای بیمار آنتی بیوتیک وسیع الطیف نیز تجویز گردید. همچنین بواسطه آنمی شدید پنج واحد گلبول قرمز متراکم ایزوگروپ، ایزو RH در مدت سه روز ترانسفوزیون شد و نیز چند واحد پلاسما (F.F.P) برای تعادل عوامل آنکوتیک (oncotic) و non oncotic خون بیمار تجویز گردید، بطوری که در مورخه ۹۵/۷/۲ مقدار هموگلوبین ۵/۷ گرم در دسی لیتر و هماتوکریت ۱۸/۷٪ و در تاریخ ۹۵/۷/۳ هموگلوبین به ۷/۹ گرم در دسی لیتر و هماتوکریت ۲۵/۴٪ و در تاریخ ۹۵/۷/۴ هموگلوبین به ۱۰/۵ گرم درصد میلی لیتر خون و هماتوکریت به ۳۳٪ رسید. گلبول‌های سفید به ۵۶۰۰ در میکرولیتر و گلبول‌های قرمز به ۳/۹۴ میلیون در میکرولیتر رسید. آزمایشات خونی دیگر در تاریخ ۹۵/۷/۶ شامل اوره ۴۴ میلیگرم در دسی لیتر، کراتینین خون ۰/۹ میلی گرم در دسی لیتر - بیلیروبین توتال ۱/۳ میلیگرم در دسی لیتر و بیلیروبین مستقیم ۰/۶ میلی گرم در دسی لیتر،  $AST(SGOT)=70$  واحد در لیتر و  $ALT(SGPT)=77$  واحد در لیتر،  $ALP=283$  واحد در لیتر، سدیم ۱۳۴، پتاسیم ۴/۹ میلی اکی والان در لیتر گزارش گردیده در تاریخ ۹۵/۷/۷ کلسیم خون ۶/۷ میلی گرم در دسی لیتر، فسفر ۱/۴ میلی گرم در دسی لیتر، منیزیم

بیماران با ضایعات بالینی منطبق بر نوع دیستروفی ولی بدون سابقه فامیلی، و شروع آن در بالغین نیز گزارش شده است که در چنین مواردی نوع اکتسابی (Acquisata) نامیده می‌شود. این نوع اکتسابی نظیر پمفیگوس و پمفیگوئید یک بیماری خود ایمنی می‌باشد که اتوآنتی بادی بر علیه کلاژن تیپ VII تولید می‌شود، تشخیص نوع اکتسابی اپی درمولیزیس بولوزا، بافت شناسی معمولی و امتحان نمونه پوستی با ایمونوفلورسانس مستقیم است. مشابه بیماران پمفیگوس نوع Cicatritial بیماران نوع اکتسابی نیز ممکن است درگیری مخاطی قابل توجه بویژه در دهان و مری داشته باشند.

پاتوژنز اپی درمولیزیس بولوزا نوع اکتسابی "Aquisata" در اثر اتو آنتی بادی ایمونوگلوبین G بر علیه کلاژن VII می‌باشد که پروتئین اصلی در پوست است.

این اتوآنتی بادی‌ها باعث تغییر در چسبندگی درم به اپی درم گردیده و منجر به تولید تاویل می‌شود. از نقطه نظر هیستولوژی، تاویل زیر اپی درم محتوی تعداد محدود سلول التهابی است، زمانی که نمونه در اثر Mecanobolus باشد، اما زمانی که تاویل Inflammatory Blister باشد، مملو از نوتروفیل است.

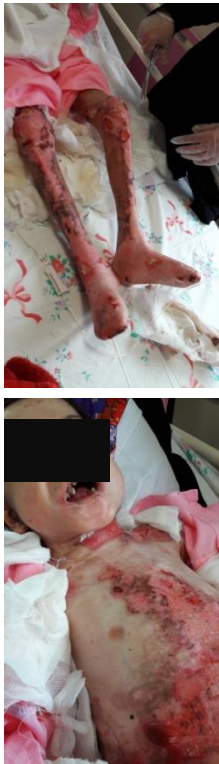
همراهی بیماری Crohn در تعدادی از بیماران مبتلی به نوع اکتسابی آن گزارش شده است. درمان Acquisata با تجویز داروهای ضعیف کننده ایمنی مانند کورتن تزریقی می‌باشد. سرطان پوستی Basal Cell Carcinoma و Squamous Cell Carcinoma در مواردی در بافت‌های سیکاتر سیل آن گزارش شده است (۸،۵،۴).

### معرفی بیمار

خانم فاطمه - ج ۲۴ ساله که به علت آنمی بسیار شدید، اختلال تنفسی، ضعف عمومی و ضایعات پوستی کاملاً منتشر تاویلی (Bullosa) در سراسر بدن همراه با خوردگی و از بین رفتن انگشتان مخصوصاً در دست‌ها و به درجاتی در پاها و اختلال حرکتی، در تاریخ ۹۵/۶/۳۱ برای ارزیابی تشخیصی و درمانی در بیمارستان امام رضا (ع) بخش داخلی بستری گردید.

به گفته مادر بیمار ضایعات تاویلی منتشر پوستی در بدن بیمار از سه روز بعد از تولد قابل مشاهده بود، اما اختلال تغذیه‌ای خاصی برای نوزاد ذکر نمی‌کرد. فرزندان دیگر خانواده سالم

آشنایی با تظاهرات بالینی و درمان بیماران مبتلا به اپیدرمولیزیس بولوزای شدید برای پزشکان معالج امری ضروری بوده که موجب نجات جان اینگونه بیماران می شود. تشکر: از همکاران گرامی خانم دکتر عمویان استاد پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و نیز آقای دکتر وکیلی استاد بیماری‌های اطفال دانشگاه که در تشخیص این بیماری همکاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.



۱/۴۹ میلی گرم در دسی لیتر و البومین سرم ۲/۱ گرم در دسی لیتر گزارش گردید.

الکتروفورز هموگلوبین در تاریخ ۹۵/۷/۱۲، هموگلوبین A = ۹۷/۲٪ و هموگلوبین A2 = ۲/۸٪ گزارش گردید. بیمار قبل از آخرین مرتبه بستری شدن در طول سالهای قبل چندین بار در بخش پوست و اطفال بیمارستان امام رضا (ع) بستری گردیده بود.

**نتیجه آسیب شناسی از پوست ساق پای بیمار در تاریخ ۱۹/۴/۲۰ چنین گزارش گردید:**

اپی درم با کراتوز ارتوکراتوتیک، اسپونژیوز متوسط، در یک حاشیه برداشت بول Subepidermal بدون محتوی سلولی مشاهده گردید.

درم سطحی با انفیلترای سلولهای لنفومونوکلتر به مقدار کم در اطراف عروق بود، و درم میانی و عمقی با فیبروز منتشر بود. تشخیص منطبق بر اپیدرمولیزیس بولوزا "Bulla Compatible With Epidermolysis Bullosa" گزارش گردید. با توجه به تیرگی ادرار و اختلالات دندانی و ضایعات پوستی احتمال بیماری پورفیری "Porphyria" نیز مورد شک قرار گرفت. ولی آزمایشات مربوطه در خون و ادرار بیمار در آزمایشگاه داخل و خارج کشور (آلمان) بیماری پورفیری رد گردید.

بدین ترتیب ابتلا بیمار به Epidermalisis Bullosa نوع دیستروفیک شدید و مادرزادی مشخص شده است.

**نتیجه گیری:** اپیدرمولیزیس بولوزا، یک بیماری شدید و نادر مادرزادی است که موجب اختلال شدید و تهدید کننده حیات در بیمار ما نیز شده بود.

بیمار در ابتلای پذیرش مبتلا به عفونت شدید (sepsis)، اختلال شدید رشد و از نظر ظاهری قیافه ای بچه گانه داشت. بیمار دچار کمبود شدید پروتئین خون و کاهش گلبولهای خون (pancytopenia)، تنگی نفس و خوردگی شدید استخوانی در اندامهای مختلف، هیپوپلازی و خوردگی دندانی بود.

آزمایشات خونی بیمار در بدو پذیر اختلال شدید داشت، بطوریکه گلبول قرمز خون او ۱/۵ گرم در دسی لیتر و هماتوکریت آن ۷٪ بوده که با تجویز چندین واحد خون (packet Red cell) و پلاسمای تازه و آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف منجر به بهبود وضعیت خطرناک بالینی او گردید.

- 1- Ginat W.mirowski, Jessica Leblanc. And Lawrence. A. Mark oral Disease and Oral.Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal and Liver Disease in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Mark Feldman, MD et al (eds) 10<sup>th</sup> Edition U.S.A Saundes pp:383.2016
- 2- Joel C.Joyce: Vesiculobullous Disorders in Nelson Textbook of Pediatrics Kliegman and at al (eds): 20<sup>th</sup> USA Elsevier pp:3144-3147.2016
- 3- Kaplan Medical (U.S.M.L.E): Bullous Blistering Diseases New York Kaplan 373-374.2016
- 4- David T.Woodley & Mei Chen: Epidermolys Bullosa Acquisita in Fitzpatrick's: Dermatology in General Medicine. Lowell. A Goldsmith et al (eds) 8<sup>th</sup> Edition New York Mc Graw Hill pp:634-637.2014
- 5- Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology Skin. William Bloom, MD and Don W.Fawcett, MD (eds) 10<sup>th</sup> Edition Philadelphia, saunders pp:563-579:1975
- 6- Skin Diseases of General Importance in Cecil Textbook of Medicine James B. Wyngarden, MD et al (eds) 19<sup>th</sup> edition Saunders pp:2310-2311.1992
- 7- Neil j Korman: Macular, Papular, Vesiculobullous, and Pustular Diseases in Goldman-Cecil Medicine. Lee Goldman Andrew L. Schafer (eds) 25<sup>th</sup> Edition New York. Saunders pp:2676-2678-2016
- 8- Bibhuti B.DAS, Md and sunati Sahoo, Md Dystrophic Epidermolysis Bullosa Journal of Perinatoloy 2004 jan; 24(1): 41-7
- 9- Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.gov/condition> Dystrophic- Epidermolysis Bullosa. Publshed: March7, 2017
- 10- Mallipeddi R, Blecko, Mellerio Je, Ashton Gh, Eady Ra, McGrath Ja:Dilemmas in Distinguishing Between Dominant and Recessive Forms of Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Brj Dermatol. 2003 ct: 149(4): 808-10

*Original Article***Epidermolysis bullosa "EPIDERMOLYSIS BULLOSA" and the presentation of a rare and severe dystrophic and congenital case.**

Received: 09/06/2018 - Accepted: 05/01/2019

Mahmood Farhodi<sup>1</sup>  
Ali Mokhtarifar<sup>2\*</sup>  
Mohamad Farhodi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professor of Internal Medicine,  
Mashhad University of Medical  
Sciences

<sup>2</sup> Associate Professor of Internal  
Medicine, Mashhad University of  
Medical Sciences

<sup>3</sup> General Practitioner, Iran University  
of Medical Sciences

\* Department of Internal Medicine,  
Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran.  
E-mail: MokhtarifarA@mums.ac.ir

**Abstract**

**Introduction:** Epidermolysis bullosa is a group of acquired or inherited mechanobullous skin disorder, characterized by blister formation in response to physical traumas and hot weather. They differ according to severity, clinical feature, prognosis, histology and heredity pattern.

**Case report:** Miss J is a 24 years old girl. She was admitted at Imam-Reza hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Iran due to confusion, severe anemia, respiratory distress, sepsis, general weakness and generalized skin bullae. The skin bullae have appeared since the third day of her life. The patient looks like a severely pale small child. Her body weight was 24 kg and her physical growth was far less than her chronological age. Her skin biopsy was compatible with epidermolysis bullosa. Her general feature improved after administration of fluid, blood products and wide spectrum antibiotics.

**Conclusion:** While the patients might have life threatening medical problems, physicians should be familiar with manifestations and treatment of rare and severe cases of epidermolysis bullosa.

**Key word:** Epidermolysis bullosa ,Dystrophic type, Gastrointestinal complication