

به نام خداوند جان و خرد
کزین برتر اندیشه برنگذرد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

عنوان:

بررسی اکتیویزاسیون، انواع بالینی، زمینه فامیلی و ناتوانی‌ها

استاد راهنما:

دکتر اکرم بهشتی

استاد مشاور:

دکتر آمنه باریکانی

نگارش:

سمیرا محمدحسینی

سال تحصیلی: ۸۸-۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۷۷۸

۷ / ۱ / ۸ / ۷۷۸

موسسه خدمات درمانی قزوین
تیم چاپ

۱۳۷۹۳۵

تقدیم بہ مادر و روان پاک پدرم:

کوہریگانہ زندگیم کہ اگر نبود پشوانہ قدرتمند شاہ، چه بسا امروز در این جاگاہ نایساده بودم، اگر چه در

بارگاہ عظیم وجود شاہخبری نشسته بر پیمان، ستم، اما می دانم نام تبرک شاہ قدر کم آن نوشته را

منزلت می دهد و قابلیت تقدیم می بخشد.

تقدیم بہ خواہرم خانم دکتر علیہ محمد حسینی و

ہمسر بزرگوارشان مهندس ہمدی محمدی

موفقیت، کامیابی و سعادت روز افزونشان

غایت آرزوی من است.

تشکر و قدردانی

از اساتید بزرگوارم

سرکار خانم دکتر اکرم بهشتی و دکتر آمنه باریکانی

که با راهنمایی‌های ارزنده خود مرا در انجام این پژوهش یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارم، امیدوارم آموخته‌هایم را در زندگی چنان به کار گیرم که درخور شاگردی اساتیدی چون شما باشم.

تقدیم به بیماران این مرز و بوم
که حرفه‌ی پزشکی را پر بالینشان آموختیم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه و بیان مسئله
۳	بیان مسئله
۷	تعریف واژه‌ها
۸	هدف اصلی
۸	اهداف اختصاصی
۸	هدف کاربردی
	فصل دوم: بررسی متون
۹	بازنگری منابع
	فصل سوم: مواد و روش کار
۲۰	روش کار
۲۱	جدول متغیرها
۲۲	محدودیت‌های پژوهش
	فصل چهارم: یافته‌ها
۲۳	یافته‌ها
	فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری
۳۵	بحث و نتیجه‌گیری
۳۹	پیشنهادات
۴۰	منابع
۴۲	ضمائم

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه از نظر شغل	۲۳
جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه برحسب میزان تحصیلات	۲۴
جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه برحسب درگیری اعضاء درجه اول خانواده	۲۵
جدول ۴- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه برحسب نواحی درگیری	۲۶
جدول ۵- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه برحسب تشخیص بیماری	۲۷
جدول ۶- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه براساس جنسیت	۲۸
جدول ۷- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه براساس شروع بیماری	۲۹
جدول ۸- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه براساس سن بیماران	۳۰
جدول ۹- میانگین، میانه، نما، انحراف معیار، حداقل و حداکثر نمره کیفیت زندگی بیماران	۳۱
جدول ۱۰- توزیع فراوانی سطح کیفیت زندگی بیماران	۳۲
جدول ۱۱- توزیع فراوانی کیفیت زندگی بیماران بر حسب جنس	۳۳
جدول ۱۲- توزیع فراوانی کیفیت زندگی بیماران بر حسب سن	۳۴

چکیده

مقدمه:

ایکتیوزیس شامل یک گروه از بیماریهای مادرزادی پوستی است که با پوست ضخیم و فلس مانند تظاهر پیدا میکند. حداقل ۲۰ نوع بالینی ایکتیوزیس شناخته شده است که از نظر شدت بیماری از فرم خفیف ایکتیوزیس و لگاریس تا انواع اریترودرمی و کشنده مثل Harlequin ichthyosis می تواند متفاوت باشد.

بیان مسئله:

با توجه به اینکه انواع بالینی ایکتیوزیس ظاهر بیمار را درگیر می کند و با تغییرات شاخی شدن پوست و تغییرات موه‌مراه است و در خیلی از بیماران منجر به خارش و سوزش پوست می شود و یا در نوع اریترودرمیک با تغییر رنگ پوست یا قرمزی ثابت پوست همراه است، می تواند در کیفیت زندگی بیماران اثرات نامطلوب داشته باشد. بر این اساس تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه بالینی محدود به بیان انواع بالینی، زمینه ژنتیکی و ناتوانی های ناشی از ایکتیوزیس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک های پوست و اطفال شهر قزوین بپردازیم.

روش کار:

بر اساس یک مطالعه مجموعه موردی (case series) داده های ۲۱ بیمار مبتلا به ایکتیوزیس در شهر قزوین که تشخیص بیماری با بیوپسی و پاتولوژی و معاینه کلینیکی تایید شده بودند بررسی شدند. از این ۲۱ مورد ۱۵ نفر و ۶ نفر مرد با محدوده سنی بد تولد تا ۳۳ سال بودند که از این تعداد دو نفر به علت عدم همکاری و ۳ نفر به علت عدم دسترسی از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها:

از این تعداد که مورد مطالعه ما قرار گرفتند ۶ نفر مرد و ۱۰ نفر زن بودند که برای ۱۰ مورد تشخیص ایکتیوزیس ولگاریس، ۲ مورد تشخیص ایکتیوزیس *Linearis circumflex*، ۳ مورد تشخیص ایکتیوزیس نوع اریترودرمیک غیر تاولی و ۱ مورد تشخیص *Harlequin ichthyosis* گذاشته شده بود. تشخیص بیماری برای ۱۴ نفر بدو تولد گذاشته شده بود. از این تعداد ۲ نفر درگیری مو، چشم و ناخن داشتند و ۱۴ نفر درگیری سایر اعضا درجه اول خانواده را ذکر می‌کردند. تمام این ۱۶ نفر نسبت فامیلی در والدینشان داشتند. از این تعداد، بیماری برای ۳ نفر محدودیت فعالیت اجتماعی شدید بنا به گفته خود بیمار، ایجاد کرده بود. یک نفر ناتوانی ذهنی (۲۶ ساله که تحصیلات پنجم ابتدایی داشته) بقیه موارد مشکلی در طی تحصیلات خود نداشتند. ۱ نفر مرگ و میر در فرزندان خانواده را قبل از تولد ذکر می‌کردند.

نتایج:

بیشترین فرم بالینی در بیماران تحت مطالعه ما نوع ایکتیوزیس ولگاریس بود. زمینه فامیلی در بیماران تحت مطالعه ما مشاهده شد و نقش ازدواج فامیلی در ایجاد این بیماری قویاً مطرح گردید. همچنین درگیری پوستی و ناتوانی ایجاد شده در نوع ایکتیوزیس ولگاریس، در بیماران که در رنج سنی بالاتری قرار داشتند نسبت به بیماران که در رنج سنی پایین‌تری قرار داشتند کمتر بوده ولی در نوع *Harlequin ichthyosis* روند بهبودی با افزایش سن چشمگیر نبود و در اریترودرمی غیر تاولی و *Linearis circumflex* با افزایش سن بهبودی نسبی در ارتباط با درگیری پوستی و ناتوانی ایجاد شده برای بیماران رخ داد. در ۳ مورد بیماری برای بیماران محدودیت فعالیت اجتماعی ایجاد کرده بود.

فصل اول

مقدمہ و بیان مسئلہ

بیان مسئله :

ایکتیوزیس شامل یک گروه از بیماریهای مادرزادی پوستی است که با پوست ضخیم و فلس مانند تظاهر پیدا میکند.

ایکتیوزیس در لغت به معنای پوست خشک و فلس ماهی مانند است (ichthysis\ikthus, fish+osis). این بیماری به علت اختلال در تکامل پوست بیرونی سبب ایجاد پوست خشک و فلس مانند می شود. حداقل ۲۰ نوع بالینی ایکتیوزیس شناخته شده است که از نظر شدت بیماری از فرم خفیف ایکتیوزیس ولگاریس تا انواع اریترودرمی و کشنده مثل harlequin ichthyosis می تواند متفاوت باشد. شکنندگی اپی درم می تواند علامتی از موتاسیون در تشکیل کراتین باشد. ایکتیوزیس را از نظر علت ایجاد بیماری به انواع ۱- اختلال در کراتینیزاسیون و ۲- اختلال در cornification تقسیم می کنند که می تواند ناشی از اختلال در تمایز سلولی و یا اختلال در متابولیسم باشد. (۱)

ایکتیوزیس را از نظر بالینی می توان به دو گروه تقسیم کرد که شامل: ۱- primary ichthyosis که ضایعات محدود به پوست است ۲- syndromic ichthyosis که با ضایعات خارج پوستی همراه است. انواع بالینی می تواند به صورت AD یا AR یا x-linked انتقال یابد. ژن های متعددی شناخته شده اند که می تواند سبب ایجاد اختلال در تکامل پوست در بیماری ایکتیوزیس باشد. ارتباط حداقل ۶ ژن با انواع اتوزومال مغلوب ایکتیوزیس شناخته شده است. (۲)

کمبود ترانس گلوتامیناز ۱ سبب ایجاد اختلال در سلولهای شاخی و اختلال در لایه های لیپیدی داخل سلولی در برخی از انواع بالینی ایکتیوزیس می شود. (۳)

فرم های شایع ایکتیوزیس مانند ایکتیوزیس ولگاریس و ایکتیوزیس نوع X-Linked ضایعات پوستی بعد از تولد خودرانشان می دهند در صورتی که فرم های شدیدتر شامل ایکتیوزی فرم اریترودرما و Harlequin ichthyosis و Collodion baby ضایعات پوستی از بدو تولد وجود دارند. (۴)

در برخی از انواع ایکتیوزیس التهاب نیز پدید آمده غالبی است که منجر به هیپرپرولیفراسیون اپیدرم و علائم بالینی از جمله خارش و سوزش می گردد. (۱)

شیوع ایکتیوزیس در انواع بالینی مختلف ان متفاوت است. شایع ترین فرم که ایکتیوزیس ولگاریس می باشد شیوع آن در یک مطالعه بالینی در انگلستان ۱ در ۲۵۰ تولد زنده گزارش شده است. نحوه توارث ان به صورت اتوزومال غالب می باشد. علت این بیماری نقص در سنتز کراتو هیالن می باشد. این بیماری اغلب بعد از ۳ ماهگی بروز کرده و با افزایش سن اغلب بهبودی نسبی پیدا می کنند. تظاهر بالینی شامل پوسته های سفید بیشتر در سطوح اکستانسور انتهایی اندام ها می باشد. نواحی فلکسور و کف دست و پا اغلب درگیر نمی شود. اغلب موارد با اتوپی مرتبط می باشد. (۱، ۵)

شیوع لاملار ایکتیوزیس ۱ در ۵۰۰۰۰۰ تولد زنده و نحوه توارث ان به صورت اتوزومال مغلوب می باشد. جهش های مختلف ژنی نیز در ایجاد ان دخیل می باشد. تیپ اروی کروموزوم ۱۴q۱۱/۲ و باعث موتاسیون در ژن ترانس گلوتامیناز ۱ می شود. تیپ ۲ که از نظر کلینیکی از تیپ ۱ غیر قابل افتراق است، عامل ان q-۲q۳۳ است. این بچه ها با پوست ضخیم که بعداً "ریزش می یابد تظاهر می کند. پوسته ها تمام بدن را به جز نواحی فلکسور می پوشانند. در یک سوم بچه ها پوست مشابه اسکار زخم شده که با پیشرفت خشکی، در پوست انها کنتراکچر رخ داده است. اولسر قرنیه ثانویه ممکن است ایجاد شود. سایر یافته های شایع عبارتند از: کراتودرمی پالموپلانتار، الوپسی، دیستروفی ناخن، هیپوهیدروز با عدم تحمل گرما است. اکثر ویون تقریباً همیشه رخ میدهد. در این بیماری هیچ ابنورمالیتی نورولوژیک و مویی وجود ندارد. (۱، ۵)

و شیوع نوع اریترودرمی غیر تاولی ایکتیوزیس ۱ در ۳۰۰۰۰۰۰ تولدزنده و نحوه توارث آن به صورت اتوزومال مغلوب است. جهش در ژن های مختلف شامل ژن ترانس گلوتامیناز و ژن لیپو اکسیژناز ۳ و لیپوآکسیژناز R-۱۲ را در پاتوژنز این بیماری دخیل می دانند. بیماران در هنگام تولد به صورت collodion baby مشابه لاملار ایکتیوزیس هستند. اریترودرمی منتشر با پوسته های سفید ظریف دارند. یافته های کمتر شایع شامل کراتودرمی پالمو پلانتر، الوپسی و اکتروپیون دایمی است. در این نوع عفونت بر تکامل پوست اثرمی گذارد در حالیکه سیستم ایمنولوژیک سالم است. کودک دچار FTT و عدم دریافت کالری کافی می شود و به طور واضح تکامل سایکو موتورش به تاخیر می افتد. (۵،۱)

شیوع نوع X-Linked ایکتیوزیس ۱ در ۶۱۹۰ مرد در انگلستان گزارش شده است که یک فرم شدید ایکتیوزیس می باشد. این بیماری به علت کمبود استروئیدسولفاتاز، ثانویه به موتاسیون در ژن Xp22.32 رخ می دهد. ترن اور اپی تلیال نرمال است. بیماری به طور تپیک در دوره نوزادی با شروع در هفته دوم تا ششم بعد از تولد رخ می دهد و با افزایش سن بدتر می شود. بیماری با پوسته های چسبیده قهوه ای رنگ در سرتاسر بدن کمی بعد از تولد ظاهر شده و اکثر این پوسته ها در انتهای اندام ها، گردن، تنه و Buttock وجود دارد. نواحی فلکسور و کف دست و پا درگیر نمی باشد. کدورت نامنظم قرنیه در لایه دسمه در ۱۶ تا ۵۰ درصد بیماران مرد یافت شد. تقریباً ۲۵ درصد خانم های حامل این بیماری کدورت کمی در قرنیه داشتند که اثری روی حدت بینایی نگذاشته بود. (۵،۱)

شیوع Harlequin ichthyosis ناشناخته است و نحوه توارث آن به صورت اتوزومال مغلوب می باشد. به صورت یک بیماری ژنتیکی شدید توصیف شده که اثرات زیادی روی پوست دارد. نوزادانی که با این شرایط به دنیا می آیند پوست ضخیم و الماسی شکل دارند که توسط شیارهای عمیقی از هم جدا شده اند. پوست اینورمال آنها روی چشم، دهان، گوش اثر گذاشته، حرکت دست و پا و قفسه سینه محدود شده که باعث نارسایی تنفسی در نوزاد شده. این نوزادان به علت پوست اینورمال در کنترل از دست دادن

اب بدن خود و در تنظیم درجه حرارت بدن مشکل دارند به همین علت مستعد عفونت های مختلف هستند. بقیه تظاهرات شامل اکتروپیون شدید، انحراف لبها، گوش ها، بینی، انگشتان دست و پا می باشد. خیلی از جنین ها در داخل رحم می میرند و یا مدت کوتاهی بعد تولد به علت درگیری ریوی و ناتوانی در غذا خوردن یا سپسیس می میرند. موتاسیون در ژن ABCA 12 را در این بیماری دخیل دانسته اند، کاهش عملکرد prABCA12 تکامل نرمال اپی درم را تخریب کرده و ممانعت از شکل گیری موثر سد محافظتی پوست شده در نتیجه باعث سخت شدن پوست می شود. (۱،۵)

برخی از انواع بالینی ایکتیوزیس با افزایش سن بهبود یافته و یا در فصل زمستان با کاهش رطوبت علائم پوستی بارزتر شده و می تواند با خارش همراه باشد. (۷)

با توجه به اینکه انواع بالینی ایکتیوزیس ظاهر بیمار را درگیری کند و با تغییرات شاخی شدن پوست و تغییرات مو همراه است و در خیلی از بیماران منجر به خارش و سوزش پوست می شود و یادرنوع اریترودرمیک با تغییر رنگ پوست یا قرمزی ثابت پوست همراه است، می تواند در کیفیت زندگی بیماران اثرات نامطلوب داشته باشد. براین اساس تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه بالینی محدود به بیان انواع بالینی، زمینه ژنتیکی و ناتوانی های ناشی از ایکتیوزیس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک های پوست و اطفال شهر قزوین بپردازیم.

تعریف واژه‌ها:

- ۱- اِکتیوزیس: در لغت به معنای پوست خشک و فلس ماهی مانند است. یک گروه از بیماری‌های مادرزادی پوست است که با پوست ضخیم و فلس مانند تظاهر پیدا می‌کنند.
- ۲- انواع بالینی: حداقل ۲۰ نوع بالینی اِکتیوزیس شناخته شده است که از نظر شدت بیماری از فرم خفیف اِکتیوزیس و لگاریس تا انواع اریترودرمی و کشنده مثل Harlequin ichthyosis می‌تواند متفاوت باشد.
- ۳- زمینه فامیلی: در این تحقیق هدف از زمینه فامیلی بررسی نقش ازدواج فامیلی در ایجاد این بیماری و درگیری سایر اعضا درجه اول خانواده فرد مبتلا می‌باشد.
- ۴- ناتوانی: در این تحقیق منظور از ناتوانی محدود شدن فعالیت اجتماعی (بنا به گفته خود بیمار) و ناتوانی در تحصیل می‌باشد.

اهداف:

هدف کلی:

تعیین ایکتیوزیس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک های پوست و اطفال شهر قزوین از اردیبهشت سال

۱۳۸۷ تا اردیبهشت سال ۱۳۸۸

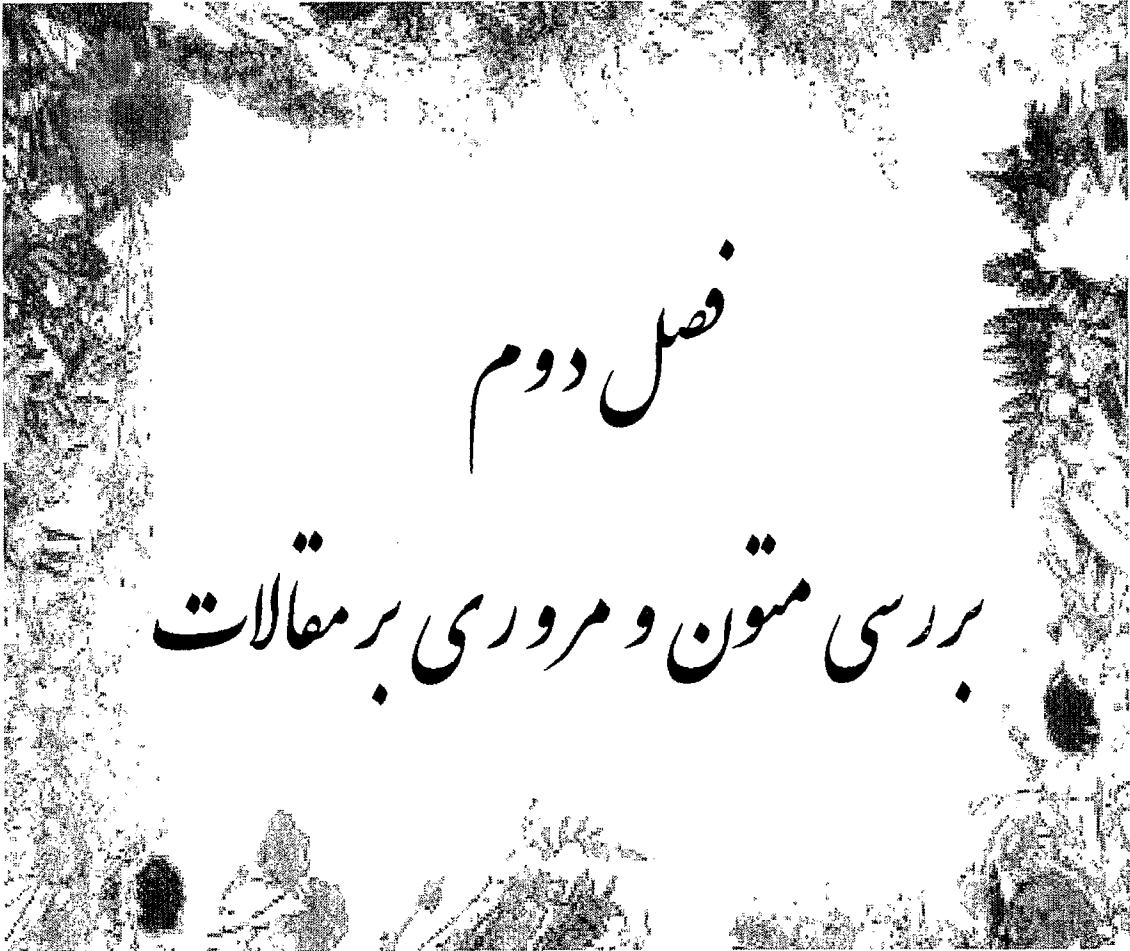
اهداف فرعی:

- ۱- تعیین فراوانی انواع ایکتیوزیس
- ۲- تعیین زمینه فامیلی در بیماران مبتلا به ایکتیوزیس
- ۳- تعیین درگیری نواحی دیگر غیر از پوست شامل مو و ناخن و چشم
- ۴- تعیین ناتوانی های ایجاد شده در بیماران بنا به اظهار خودبیمار
- ۵- تعیین فراوانی انواع ایکتیوزیس از نظر جنس
- ۶- تعیین فراوانی انواع ایکتیوزیس از نظر سن شروع بیماری

هدف کاربردی:

مطرح کردن مشکلات بیماران ایکتیوزیس و کمک به برطرف کردن مشکلات آنها و تاکید بر لزوم

حمایت بیشتر از این بیماران است



فصل دوم

بررسی ممتون و مروری بر مقالات

بازنگری منابع:

مروری بر مطالعات:

در زمینه تحقیقاتی که در زمینه ایکتیوزیس انجام شده است، در این بخش به بررسی تعدادی از مقالاتی که در خصوص اهداف کلی و اختصاصی این تحقیق انجام شده است، می‌پردازیم.

در مطالعه ای که Lina Basel-Vanagaite و همکاران در *American Journal* در سال ۲۰۰۷ در امریکا بر روی انواع اتوزومال مغلوب ایکتیوزیس انجام دادند، ایکتیوزیس را به دو گروه تقسیم کردند که شامل: ۱- Primary ichthyosis که ضایعات محدود به پوست است ۲- Syndromic ichthyosis که با ضایعات خارج پوستی همراه است. انواع بالینی می‌تواند به صورت AD یا AR یا x-Linked انتقال یابد. ژن‌های متعددی شناخته شده اند که می‌تواند سبب ایجاد اختلال در تکامل پوست در بیماری ایکتیوزیس باشد. ارتباط حداقل ۶ ژن با انواع اتوزومال مغلوب ایکتیوزیس شناخته شده است. چند نوع از انواع اتوزومال مغلوب ایکتیوزیس که با اختلال در رشد مو همراهند عبارتند از:

۱- Netherton syndrome (NTS) که با ایکتیوزی فرم اریترودرمی مادرزادی غیر تاولی و trichorrhexis invaginata و تظاهرات اتوپیک مشخص می‌شود. علت این سندرم موتاسیون در ژن SPINK5 که مهارکننده سرین پروتئاز است، می‌باشد.

۲- Follicular atrophoderma، هیپوتریکوزیس هیپو هیدروزیس سندرم با ایکتیوزیس مادرزادی منتشر، patchy follicular atrophoderma و هیپو تریکوزیس بدون پوسته ریزی منتشر و هیپوهیدروزیس واضح مشخص می‌شود.

۳- Trichothiodystrophy نوع نادر با توارث اتوزومال مغلوب است که با لاملار ایکتیوزیس، شکنندگی مو، آمینواسیدوری و عقب ماندگی ذهنی مشخص می‌شود.

در این مطالعه علت این بیماریها را موتاسیون در ژن ST14 که سرین پروتئازماتریپتاز را کنترل می کند، می دانند. (۲)

در مطالعه ای که Akiyama M بر روی انواع AR ایکتیوزیس در سال ۲۰۰۶ ژاپن انجام داد مطرح کرد ایکتیوزیس مادرزادی اتوزومال مغلوب چندین ساب تایپ شدید شامل Harlequin ichthyosis، لاملار ایکتیوزیس و ایکتیوزیس اریترودرمیک غیر تاوولی دارد. بیماران مبتلا به این انواع به طور مکرر هیپرکراتوزیس شدید و پوسته در قسمت زیادی از سطح بدن از زمان تولد دارند که اغلب روی کیفیت زندگی آنها تاثیر زیادی می گذارد. کمبود ترانس گلوتامیناز ۱ سبب ایجاد اختلال در سلولهای شاخی و اختلال در لایه های لیپیدی داخل سلولی در برخی از انواع بالینی ایکتیوزیس می شود. بنابراین نقص لایه های لیپیدی داخل سلولی یافته ای مهم در بروز ایکتیوزیس مادرزادی اتوزوم مغلوب محسوب می شود. (۳)

در مطالعه ای که Oji V, Traupe H در سال ۲۰۰۶ در آلمان انجام دادند مطرح کردند که ایکتیوزیس شامل یک گروه متفاوت از بیماری های ارثی پوست می باشد که با پوسته ریزی ژنرالیزه تظاهر می کنند. در فرم های شایع ایکتیوزیس مانند ایکتیوزیس ولگاریس و ایکتیوزیس نوع X-Linked ضایعات پوستی بعد از تولد خود را نشان می دهند در صورتی که فرم های شدیدتر شامل ایکتیوزی فرم اریترودرما و Harlequin ichthyosis, collodion baby ضایعات پوستی از بدو تولد وجود دارند. سندرم ایکتیوزیس یک تفاوت واضح را در ارتباط با علائم غیر جلدی نشان می دهد. از آنجایی که این بیماریها نادر هستند اغلب یک مشکل تشخیصی را برای محققان ایجاد می کند. در این مقاله یک طیف وسیعی از ۱۳ نوع خالص ایکتیوزیس، ۱۱ بیماری متفاوت در ارتباط با ایکتیوزیس و ۴ بیماری مرتبط با اختلال سلولهای مخروطی گزارش شده است. مشخصات بیوشیمیایی، ساختمانی و کلینیکی عنوان می کند که تنها