

گزارش دو مورد بیمار مبتلا به سارکوئیدوز در یک فامیل

دکتر ایرج اسفندیارپور^۱

خلاصه

سارکوئیدوز یک بیماری گرانولوماتوز با علت ناشناخته است که اعضاء متعدد بدن را گرفتار می‌کند. تقریباً ۱۰ تا ۳۵٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز سیستمیک، گرفتاری پوستی دارند. ضایعات پوستی سارکوئیدوز شامل اریتماندوزم، بشورات ماکولار، پاپولار، ندول، پاچ‌های هیپرپیهیوپیگمانته، اسکار سارکوئید، لوپوس پرنیو و به ندرت ضایعات مخاطی است. این گزارش دو مورد بیمار مبتلا به سارکوئیدوز را در یک خواهر و برادر (سارکوئیدوز فامیلی) شرح داده که دچار ضایعات پوستی سارکوئیدوز به صورت ماکول، پاپول، پلاک، ندول، لوپوس پرنیو، همراه با گرفتاری ریوی، و بزرگی غدد تحت فکی می‌باشند. گرفتاری مخاط دهان و زبان فقط در خواهر (مورد ۱) و بزرگی غدد پاروتید و غدد لنفاوی به شکل گسترده فقط در برادر (مورد ۲) دیده شد. وقوع سارکوئیدوز در بیش از یک فرد فامیل، ناشایع ولی کاملاً شناخته شده است. سارکوئیدوز در ایران نادر می‌باشد و سارکوئیدوز فامیلی تاکنون گزارش نشده است. هدف از ارائه این مقاله معرفی سارکوئیدوز فامیلی است که مسأله‌ای بسیار نادر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سارکوئیدوز، سارکوئیدوز فامیلی

۱- استادیار بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

سارکوئیدوز یک بیماری چند سیستمی است که ممکن است هر عضوی را گرفتار کند (احتمالاً به جز غدد فوق کلیوی) (۷,۱۵,۲۰,۲۱,۲۳,۲۹) و بیشترین احتمال گرفتاری در ریه‌ها، غدد لنفاوی، پوست، چشم، طحال، کبد و استخوان‌ها وجود دارد. این بیماری با گرانولومای بدون نکروز پنیری، در بافت‌های گرفتار مشخص می‌شود و بهبودی همراه یا بدون فیبروز است. گرچه بیماری همراه با ناهنجاری‌های ایمنولوژیکی است، اما هنوز علت آن ناشناخته است.

بیشترین سن ابتلا به بیماری بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی است ولی در اطفال و افراد مسن هم می‌تواند رخ دهد (۴,۷,۱۸,۲۰,۲۴) و زنان کمی بیشتر از مردان گرفتار می‌شوند. بیماری در تمام نقاط جهان به طور ناهمگون دیده می‌شود ولی در کشورهای توسعه یافته، سیاهپوستان آمریکا و سرخپوستان به مراتب بیشتر دیده می‌شود (به طوری که در سیاهپوستان آمریکایی نسبت به سفیدپوستان ده مرتبه شایع‌تر است) و در آفریقا، هندوستان و شمال شرقی آسیا شیوع کمتری دارد (۱,۲۰).

گرفتاری پوست در سارکوئیدوز سیستمیک بین ۱۰ تا ۳۵٪ است (۱۵,۱۹,۲۴,۲۹). گاهی ضایعات پوستی تنها تظاهر بیماری سارکوئیدوز است که این ضایعات ممکن است اختصاصی (به صورت گرانولومای سارکوئیدی) یا غیراختصاصی باشند. شایع‌ترین تظاهر پوستی غیراختصاصی این بیماری اریتم ندوزم است که در ۳ تا ۲۵٪ بیماران رخ می‌دهد.

سارکوئیدوز پوستی شامل انواع زیر می‌باشد: (۲۴,۲۹)

۱- اریتماندوزم

۲- اریتماتوز و اریتماپولار

۳- اسکارسارکوئیدوز (۱,۱۷,۱۹,۲۵)

۴- فرم پولار (شبه لیکن پلان)

۵- اریترودرمیک

۶- ندولار (ضایعات حلقوی، آنژیولوپوئید، زیر جلدی)

۷- پلاک لوپوس پرنیو (۱۴)

۸- فرم‌های گوناگون غیر معمول (زخمی (۲۷)، زگیلی (۱۰)،

پسوریازیس‌فورم، مخاطی، نکروزه، هیپوپگمانته (۲) و غیره)، که جزء تظاهرات نادر سارکوئیدوز می‌باشند.

بیماری سارکوئیدوز در ایران نادر است و طبق مطالعات انجام شده سارکوئیدوز فامیلی در ایران گزارش نشده است. به طور کلی سارکوئیدوز فامیلی ناشایع است و در کمتر از ۵ درصد بیماران سارکوئیدی دیده می‌شود (۱۳) و تا سال ۱۹۹۴ حدود دویست مورد سارکوئیدوز فامیلی در مقالات جهانی گزارش شده

است (۲,۲۰).

معرفی بیماران

مورد شماره یک:

خانمی ۵۰ ساله، متأهل، خانه‌دار و ساکن یکی از شهرهای استان کرمان به علت وجود ضایعات متعدد قرمز و سفید پراکنده در تمام پوست بدن به جز پوست سر و کف پا از ۵ ماه قبل، مراجعه نموده است. ابتدا ضایعات کوچک و سفیدی همراه با سوزش خفیف روی زبان و مخاط دهان بیمار به وجود آمده است. که بعد از ۱۵ روز ناپدید شده و سپس ضایعات پوستی سفید و قرمز رنگ بدون علامت روی ساعد دست راست و در دیگر نقاط پوست ظاهر شده بود. بیمار وجود ضایعات مشابه پوستی را در یکی از برادران خود اظهار می‌نمود. بیمار از چند ماه قبل سابقه تنگی نفس حین فعالیت، گرفتگی صدا بعد از صحبت کردن، تپش قلب، درد عضلانی، خشکی دهان، اضطراب و دل‌پره داشت. ولی از ناراحتی چشمی و درد مفاصل شکایت نداشت. در معاینه فیزیکی علایم حیاتی طبیعی بود. غدد تحت فکی دوطرف به اندازه ۱/۵×۱/۵ سانتی‌متر، دردناک، کمی سفت و متحرک (Mobile) بودند. در معاینه سایر اندام‌ها، کلساتوما، عفونت مزمن گوش میانی، تاکی‌کاردی و درد حین فشار انگشت در قسمت ابتدایی اندام‌های فوقانی کشف گردید. در معاینه پوست و مخاط دهان تعداد کمی ماکول قرمز رنگ با حاشیه مشخص روی مخاط دهان و زبان دیده شد. ضایعات پوستی به تعداد زیاد به صورت ماکول‌های قرمز رنگ، پاپول، ندول و پلاک‌های قرمز و سفید با حاشیه مشخص به اندازه‌های مختلف مشاهده شد. تمرکز ضایعات روی ران‌ها و قسمت فوقانی تنه و اندام‌ها بیشتر بود. ضایعات همراه با خارش و سوزش نبود ولی بعضی ضایعات عمقی با فشار دردناک بودند. تعداد هشت پانچ و ماکول سفید رنگ (ویتلیگو) با حاشیه مشخص و پرنیو به اندازه‌های ۱×۴ میلی‌متر تا ۷×۷ سانتی‌متر در جلو و پشت گردن دیده شد. بیوپسی از ضایعات پوستی گرانولومای سارکوئیدی را نشان داد و رنگ‌آمیزی جهت باسیل اسیدفاست منفی بود. در بررسی‌های پاراکلینیکی، سونوگرافی طحال، کبد، مجاری صفراوی، پانکراس، کلیه‌ها و غدد فوق کلیوی طبیعی بود. در آندوسکوپی معده و دوازدهه گاستروودنیت دیده شد. در رادیوگرافی آدنوپاتی ناف ریه‌ها و گرفتاری بافت بینابینی ریه‌ها (مرحله ۲ سارکوئیدوز) گزارش شد. تست توریکولین و امتحان VDRL منفی بود، سرعت سدیمان در ساعت اول ۴۰ و دیگر آزمایش‌ها از جمله کلسیم و فسفر در حد طبیعی بودند. تست کواایم

مورد قبلی بود و درمان این مورد نیز مثل مورد یک انجام پذیرفت.

بحث

در بیماران اخیر وجود ضایعات گرانولوماتوز پوستی به صورت پاپول، پلاک (ضایعات لوپوس پرنیو در روی بینی)، ندول زیر جلدی و ضایعات ماکولار همراه با علائم ریوی به صورت تنگی نفس پیش‌رونده و رال خشک (Wheeze)، وجود یافته‌های رادیولوژیکی مرحله ۲ سارکوئیدوز، تست تویرکولین منفی در هر دو بیمار، همچنین علائم مخاطی (دهان و زبان)، بزرگی غدد دو طرفه تحت فکی در بیمار شماره ۱، تورم غدد تحت فکی و پاروتید و بزرگی غدد لنفاوی به صورت گسترده در مورد شماره ۲، وجود گرانولومای سارکوئیدی از نمونه برداری ضایعات پوستی هر دو بیمار و پاسخ عالی درمانی به درمان با پردنیزولون خوراکی همگی دلالت بر وجود سارکوئیدوز گسترده در این خواهر و برادر (سارکوئیدوز فامیلی) دارد.

وجود سارکوئیدوز فامیلی در خواهر و برادر یا والدین و فرزند احتمال دخالت فاکتورهای ژنتیکی را مطرح می‌کند (۳,۵,۶,۸,۱۱,۱۲,۱۳,۲۰,۲۲,۲۶,۲۸). ایجاد سارکوئیدوز در زن و شوهر شاید به علت تماس با عوامل محیطی در زمان کودکی و بلوغ باشد (۹,۲۲). تشابه علائم تنفسی، پوستی، گرفتاری غدد تحت فکی و تغییرات رادیولوژیکی ریوی در دو بیمار اخیر جالب است. تشابه تظاهرات کلینیکی و پاراکلینیکی بیماران مبتلا به سارکوئیدوز فامیلی در سایر گزارش‌ها هم دیده می‌شود (۳,۱۲,۱۳,۲۰). در این بیماران سارکوئیدوز گسترده و همراه با گرفتاری ریه‌ها، پوست و غدد تحت فکی می‌باشد که از این نظر با مطالعات انجام شده توسط بوک (Buck) و هیان (Huan) هم‌خوانی دارد (۵,۱۳). در بیماران مذکور علائم گرفتاری اندام‌های دیگر مثل کبد، طحال، استخوان‌ها و چشم‌ها وجود نداشت و از این نظر با دیگر مطالعات اختلاف دارند (۵,۱۲). تاکنون نحوه توارث خاصی برای انتقال بیماری شناخته نشده است. گرچه جیمز (James) معتقد است که بیماری، ارثی و از نوع مغلوب است (۲۰)، ولی این ادعا مقبول دیگران نمی‌باشد. همچنین ادعا شده است که در ابتلا به سارکوئیدوز فنوتیپ‌های سیستم HLA نقش دارند (۳,۱۲,۱۳,۲۲,۲۶) اما به طور کلی ارتباط با اهمیتی بین ایجاد سارکوئیدوز و فنوتیپ‌های HLA وجود ندارد، ولی حدس زده می‌شود که HLAB8 و DR3 با اشکال حاد سارکوئیدوز و سارکوئیدوز فامیلی همراه باشند (۱۳,۱۶,۱۸,۲۰,۲۶). در یک گزارش HLAB8 در تمام بیماران

(Kveim Skin test) به دلیل نبودن آنتی‌ژن انجام نشد. با تشخیص سارکوئیدوز درمان بیمار با تجویز ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز شروع شد. ضایعات پوست و مخاط دهان به تدریج کوچک شده و سرانجام ناپدید شدند. در تنگی نفس و گرفتگی صدای بیمار بهبودی قابل ملاحظه‌ای پدیدار شد. مقدار پردنیزولون ۲ ماه بعد از ناپدید شدن ضایعات پوستی به تدریج کاسته شد تا به مقدار ۵ میلی‌گرم در روز رسید. بیمار یک سال بعد دارو را قطع کرده و به علت عود ضایعات قبلی و وجود ضایعات منتشر جلدی و زیر جلدی دردناک جدید مجدداً مراجعه نمود. از ضایعات ندولر زیرپوستی ناحیه پشت و ضایعات سفید رنگ گردن نمونه برداری شد و به آزمایشگاه آسیب‌شناسی ارسال گردید. پاتولوژیست وجود گرانولومای سارکوئیدی را در درم فوقانی، درم تحتانی و بافت چربی زیرجلدی گزارش نمود، و گزارش نمونه برداری پوست گردن دال بر بیماری ویتلیگو بود. مجدداً برای بیمار ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون شروع گردید و ضایعات پوستی به تدریج در عرض دو ماه بهبودی یافت که همراه با تغییرات رنگی و اسکار خفیف در بعضی نقاط پوست بود. در ضایعات سفید رنگ ویتلیگو ناحیه گردن با درمان پردنیزولون بهبودی حاصل نشد.

مورد شماره دو:

مردی ۴۶ ساله، متأهل و کارمند، اهل یکی از شهرهای استان کرمان و ساکن تهران به علت وجود ضایعات قرمز رنگ پوستی متعدد از ۵ سال قبل مراجعه نموده است. بیمار ابتدا متوجه ضایعه کوچک قرمز و سفتی روی پره بینی راست خود شده بود. به دنبال این ضایعه، ضایعات مشابه بدون سوزش و خارش روی ریشه بینی و سایر نقاط پوست پدیدار می‌شوند. در بیمار سابقه تنگی نفس پیش‌رونده از سه سال قبل وجود داشته است و پدر بیمار ۲ سال قبل به علت سرطان ریه فوت کرده بود. در معاینه فیزیکی علائم حیاتی طبیعی بود. در معاینه سر و گردن تورم و درد غدد تحت فکی و پاروتید کشف شد. بزرگی غدد لنفاوی به صورت گسترده به خصوص در ناحیه گردن، به اندازه‌های مختلف، بدون درد و متحرک (Mobile) دیده شد.

در معاینه ریه‌ها رال خشک (Wheeze) در دم و بازدم شنیده شد و در معاینه سایر اندام‌ها یافته مرضی کشف نشد. در معاینه پوست و مخاط، ضایعات پوستی شبیه مورد یک مشاهده گردید، با این اختلاف که در سطح بعضی از ضایعات پوسته‌های ظریف و در سطح تعدادی تلائزکنازی وجود داشت و مخاط طبیعی بود. نتایج معاینات پاراکلینیکی از جمله آزمایش آسیب‌شناسی شبیه

متأسفانه به علت فقدان امکانات، آزمایش HLA typing در بیماران انجام نشد و نیز رد پای عامل یا عوامل خاص محیطی در سابقه بیماران پیدا نشد. مورد شماره یک علائم سارکوئیدوز را در مخاط دهان و زبان داشت که از تظاهرات نادر سارکوئیدوز می باشد. همچنین در پوست ناحیه گردن این بیمار ضایعات بی رنگ و تیلیگو مشاهده شد که جهت افتراق از سارکوئیدوز هیپوپیگمانته نمونه برداری شد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از جناب آقای دکتر علیرضا فکری که در اصلاح این مقاله اینجانب را راهنمایی فرمودند تشکر می نمایم.

مبتلا به سارکوئیدوز که بهبودی خود به خودی داشته اند دیده شده است (۲۶).

علت وقوع بیماری سارکوئیدوز در این خواهر و برادر مشخص نیست. تماس با عوامل محیطی ممکن است در استعداد ابتلا به بیماری سارکوئیدوز فامیلی مهم باشد (۹،۱۱،۲۳،۲۸)، ولی متأسفانه تاکنون این عوامل ناشناخته باقی مانده اند. تجمع فامیلی بعضی بیماری ها مثل سارکوئیدوز احتمالاً به دنبال واکنش بین فاکتورهای محیطی و استعداد ژنتیکی است. نادر بودن بیماری در همسران افراد مبتلا به سارکوئیدوز فامیلی این عقیده را مطرح می کند که تجمع فامیلی سارکوئیدوز به طور اصلی اساس ژنتیکی داشته و فاکتور احتمالاً مؤثر محیطی نقش کمتری دارد.

Summary

A Report of Two Cases of Sarcoidosis in a Family (Brother and Sister): Case report

I. Esfandiarpour, MD¹

1. Assistant Professor of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology involving multiple body systems. Approximately 10-35% of patients with systemic disease have cutaneous involvement. Skin lesions commonly observed in sarcoidosis include; erythema nodosum, macular or papular rashes, nodules, hypopigmented or hyperpigmented patches, scarsaroid, lupus pernio, plaques, and rarely mucosal lesions. This report describes two cases of sarcoidosis in a sister and brother (Familial sarcoidosis), who developed sarcoidal skin lesions like macules, papules, plaques, nodules, lupus pernio, accompanied with lung involvement and enlargement of submandibular glands. Buccal mucosa and tongue involvement were seen only in the sister, while parotid glands enlargement and generalized lymphadenopathy was detected only in the brother. The Occurrence of sarcoidosis in more than one member of a family is uncommon but well recognized. Sarcoidosis is a rare disorder in Iran and till now familial sarcoidosis has not been reported in this country. The aim of presentation of this report is introduction of familial sarcoidosis which is a very rare disease.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1996; 3(4): 200-205

Key Words: Sarcoidosis, Familial sarcoidosis

References

1. Alabi GO and George AO. Cutaneous sarcoidosis and tribal scarification in west Africa. *Int J Dermatol* 1989; 28(1): 29-31.
2. Alexis JB. Sarcoidosis presenting as cutaneous hypopigmentation with repeatedly negative skin biopsies. (See comments) *Int J Dermatol* 1994; 33(1): 44-45.
3. Brewerton DA, Cockburn C, James DC, James DG and Neville E. HLA Antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1977; 27(2): 227-229.

4. Bruyneel Rapp F and Mallory SB. Diffuse papular eruption with swelling of joints in a preschooler boy. *Arch Dermatol* 1991; 127(7): 1051-1054.
5. Buck AA. Epidemiologic investigations of sarcoidosis. *Am J HYG* 1961; 74: 137-151.
6. Carmichael AJ, Tan CY and Smith AG. Familial sarcoidosis: high ethnic prevalence. *Acta Derm Venereol Stockh* 1989; 69(6): 531-532.
7. Crystal RG. Sarcoidosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ *et al* (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed., New York, McGraw Hill, Inc. 1991: pp1463-1468.
8. Fanburg BL and Lazarus DS. Sarcoidosis In: Murray JF and Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994; pp1873-1885.
9. Gange RW. Sarcoidosis in husband and wife. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4(1): 107-109.
10. Glass LA and Apisarnthanarax P. Verrucous sarcoidosis simulating hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol* 1989; 28(8): 539-541.
11. Grufferman S, Barton JW 3d and Eby NL. Increased sex concordance of sibling pairs with Behcet's disease, Hodgkin's disease, multiple sclerosis and sarcoidosis. *Am J Epidemiol* 1987; 126(3): 365-369.
12. Hiraga Y. An epidemiological study of clustering of sarcoidosis cases. *Nippon Rinsho* 1994; 52(6): 1438-1442.
13. Huan P, Hachulla E, Delaporte E, Piette F, Hatron PY and Devulder B. Familial sarcoidosis: 3 cases in the same family. *Rev Med Interne* 1995; 16(4): 280-282.
14. Jorizzo JL, Koufman JA, Thompson JN, White WL, Shar GG and Schreiner DJ. Sarcoidosis of the upper respiratory tract in patients with nasal rim lesions. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(3): 439-443.
15. Lever WF: *Histopathology of the skin*, 7th ed., JB Lippincot Co 1990; p252-256.
16. Mehra NK and Bovornikitti S. HLA and Sarcoidosis, *Sarcoidosis* 1985; 5(2): 87-89.
17. Nayar M. Sarcoidosis on ritual scarification. *Int J Dermatol* 1993; 32(2): 116-118.
18. O'Driscoll JB, Beck MH, Lendon M, Wraith J and Schriener DJ. Cutaneous presentation of sarcoidosis in an infant. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15(1): 60-62.
19. Olumid YM, Bandele EO and Elesha SO. Cutaneous sarcoidosis in infant. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(6): 1222-1224.
20. Omp Sharama: *Sarcoidosis, Clinical management*. 4th ed., Butterworths, 1984; pp1-45.
21. Orlow SJ, Watsky KI and Bologna JL. Skin and bones II, *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(3): 447-462.
22. Persson I, Ryder LP, Nielsen LS and Svejgaard A. The HL - A7 histocompatibility antigen in sarcoidosis in relation to tuberculin sensitivity. *tissue Antigens* 1975; 6(1): 50-53.
23. Renner RR, Lahiri M and Bragoli AJ. Sarcoidosis in husband and wife. *N Y state J Med* 1977; 77(1): 118-119.
24. Savin JA. Sarcoidosis. In: Champion RH, Burton J.L and Ebling FJG (Eds). *Textbook of Dermatology*, 5th ed, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992: pp2383-2406.
25. Schewach - Millet M, Ziv R, Trau H, Zwas ST, Ronnen M and Rubinstein I. Sarcoidosis versus foreign - body granulomas. *Int J Dermatol* 1987; 26(9): 582-585.
26. Smith MI, Turton CWG, Mitchell DN *et al*. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981; 36: 296-298.
27. Thomas D, Verdegam MD Omp, Sharama MD. cutaneous ulcer in sarcoidosis. *Archive Dermatol* 1987; 123(11): 1531-1534.

28. Turiaf J, Battesti JP, Jeanjean Y and Fourestier V. Familial sarcoidosis 26 cases in 12 families (author's transl) *Nouv-Press Med* 1978; 7(11): 913-915.
29. Weedon D: Systemic pathology, 3rd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone 1992: pp182-184.