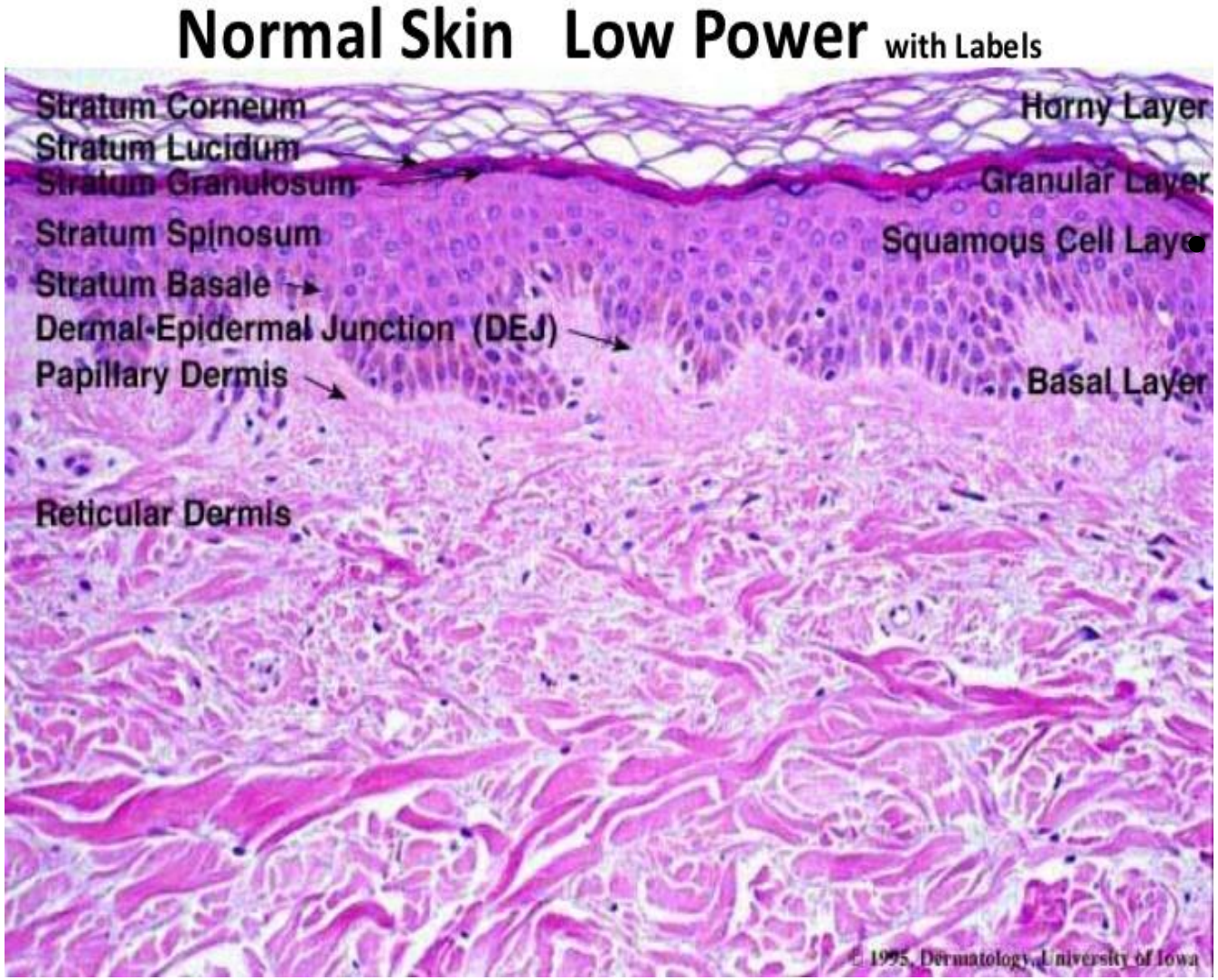
الجلادات الفقاعية
Blistering diseases

د. عماد الدين يوسفان
اختصاصي امراض جلدية

الأمراض الفقاعية

- تشترك جميعها بصفة واحدة و هي الفقاعة أو النفاطة

سبب الفقاعة



خلل في الالتصاق بين الخلايا البشروية أو التصاق الخلايا البشروية مع الوصل البشروي الأدمي أو التصاق الوصل البشروي الأدمي مع الأدمة

- تحدث الأمراض الفقاعية بآلية وراثية أو مناعية ذاتية:
- الوراثية:خلل بمورثة معينة تؤدي إلى خلل بأنزيم أو بروتين يتدخل بالالتصاق على احد المستويات السابقة .
- المناعية الذاتية :يسببها تشكل أضداد ذاتية ضد جزيئات وبروتينات الالتصاق .

أمراض انحلال البشرة الفقاعية الوراثية

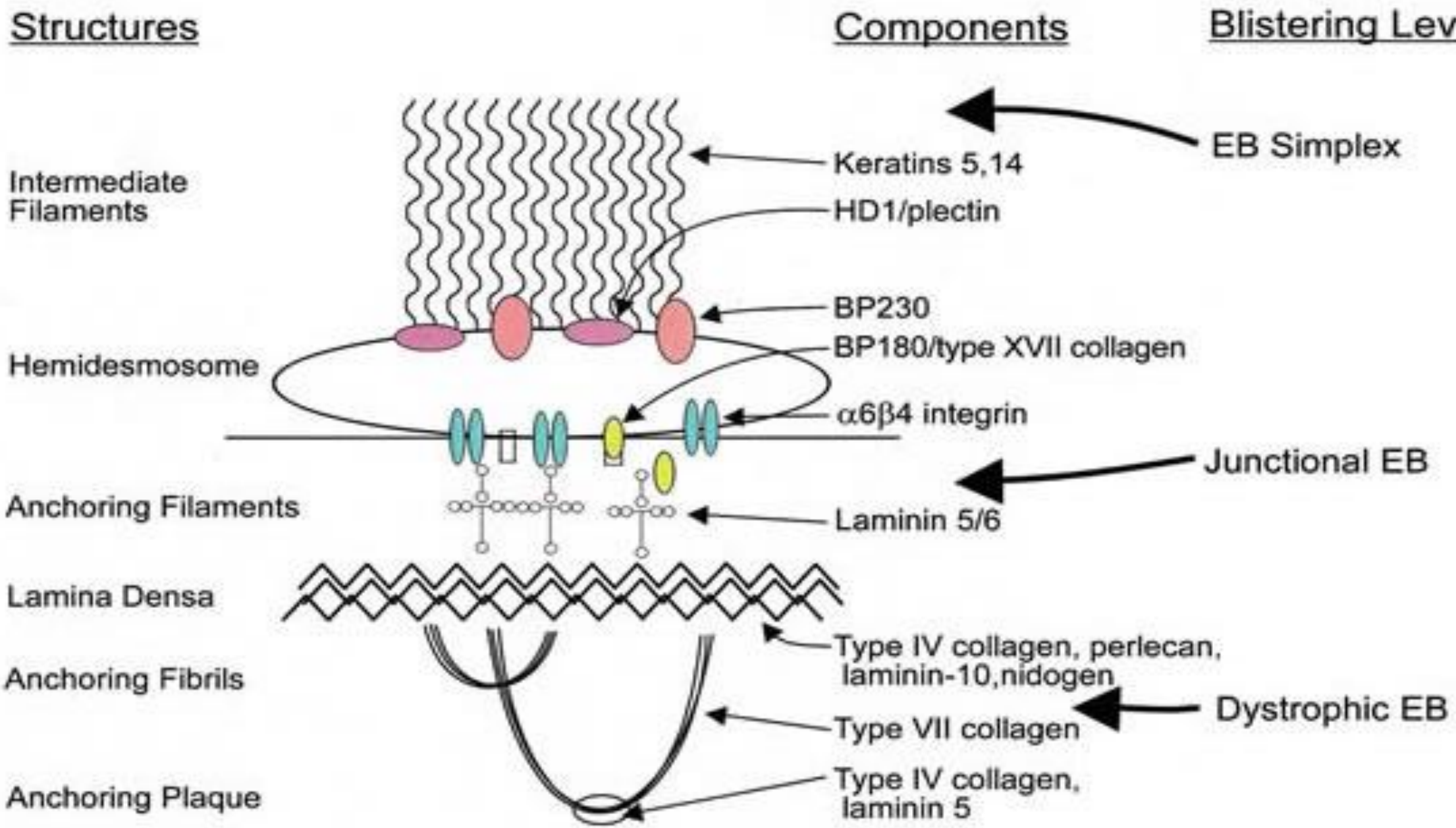
Background

- أمراض انحلال البشرة الفقاعية الوراثية مجموعة من الأمراض التي تتميز بتشكيل فقاعة استجابة للرض الميكانيكي.
- تاريخيا صنفت أنواع وتحت أنواع انحلالات البشرة الفقاعية تبعا للوصف السريري للإصابة الجلدية .
- الاكتشافات الحديثة و اعتمادا على البيولوجيا الجزيئية نجم عنها فهم أفضل لمنطقة الغشاء القاعدي وللآليات المرضية و اعتماد وسائل تشخيصية حديثة (و من ضمنها فحوصات ما قبل الولادة ..). وفي المستقبل الأمل كبير بوجود معالجات حديثة (e.g., gene or protein therapy) لهذه الأمراض.

أمراض انحلال البشرة الفقاعية الوراثية

مجموعة نادرة ومتغايرة من الامراض يمكن تقسيمها حسب مستوى الانفصال الى :

- ١- انحلال البشرة الفقاعي البسيط (خلل في الالتصاق ضمن البشرة)
- ٢ -انحلال البشرة الفقاعي الوصلي(خلل في الالتصاق بين البشرة والادمة)
- ٣- انحلال البشرة الفقاعي الحثلي(خلل في الالتصاق بين الغشاء القاعدي و الادمة)


Structures
Components
Blistering Level
Intermediate Filaments
Keratins 5,14
HD1/plectin
EB Simplex
Hemidesmosome
BP230
BP180/type XVII collagen
α6β4 integrin
Junctional EB
Anchoring Filaments
Laminin 5/6
Lamina Densa
Type IV collagen, perlecan, laminin-10,nidogen
Anchoring Fibrils
Dystrophic EB
Type VII collagen
Anchoring Plaque
Type IV collagen, laminin 5

انحلال البشرة الفقاعي البسيط
Epidermolysis bullosa simplex

مجموعة من الأمراض الوراثية سندرس عنها المثال الأشيع و هو نموذج كوبنر kobner

انحلال البشرة الفقاعي البسيط –نموذج كوبنر

- يتظاهر سريريا :
- -فقاعات وانسلاخات بشروية منذ الولادة أو بعدها بقليل عادة خلال السنة الأولى من العمر

-جسدي قاهر (وجود مورثة واحدة كافي لاحداث المرض)

-عندما يكون متماثل الأمشاج تظهر لدينا اصابة شديدة معممة مهددة للحياة وتشمل كامل الجسم.

-يتحسن المرض خلال الأشهر الأولى للحياة.

- عند الطفل يكون شديد في المنطقة القفوية-الظهر-القدمين ومناطق النوم بسبب الضغط المتكرر على هذه المناطق.

انحلال البشرة الفقاعي البسيط –نموذج كوبنر

- المميز لهذا المرض:
- ١- لا يشكل ندبات.
- ٢- لا يصيب الاغشية المخاطية.
- ٣ - لا يوجد اصابة بالاشعار او الاسنان .

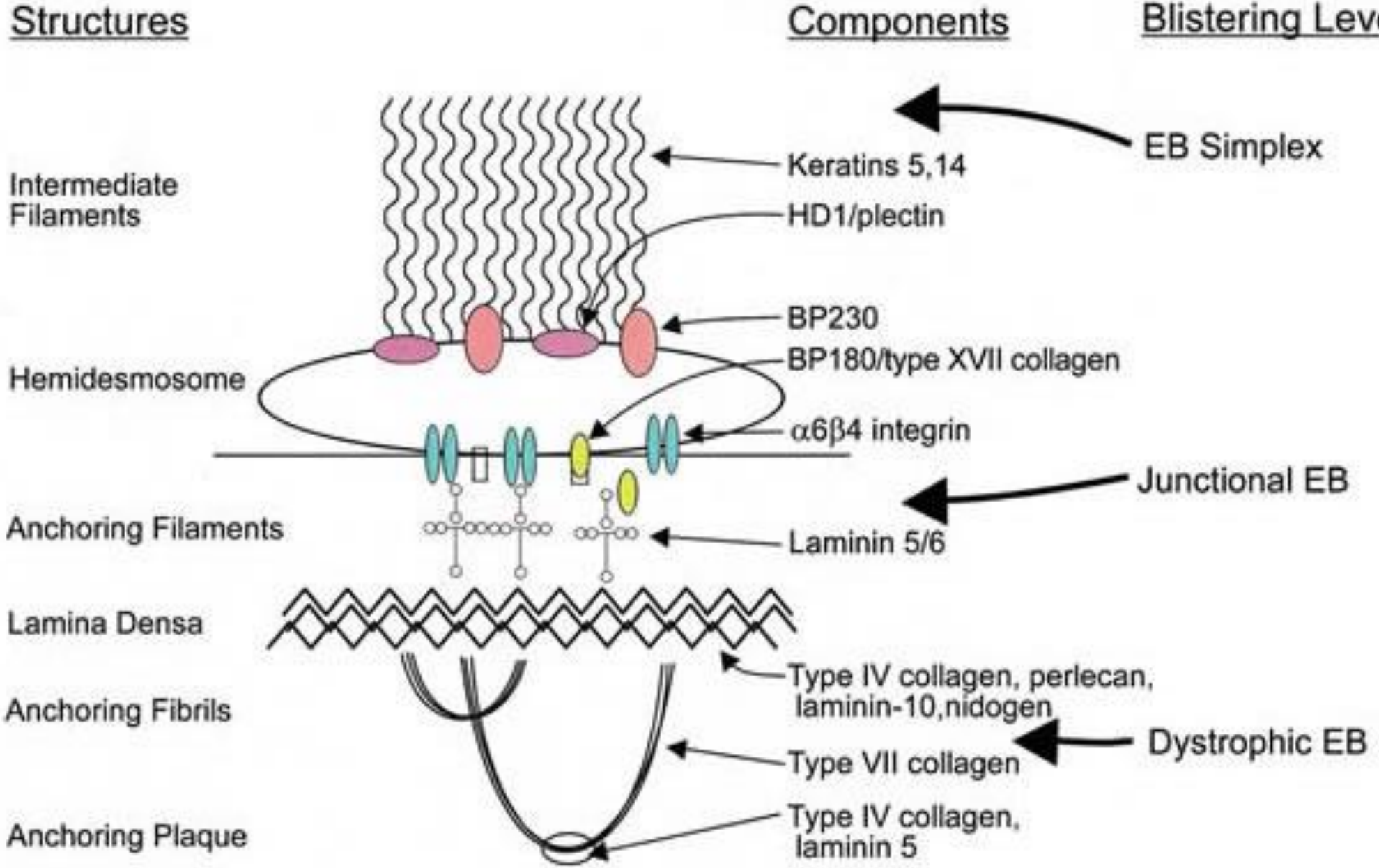
يكون المرض في بدايته مزعج و شديد ثم يأخذ بالتحسن و لكن عندما يبدأ الطفل بالحبو يصبح لديه هشاشة جلدية في مناطق الارتكاز فيحدث فيها تنفط (فقاعة) تتوضع في المناطق المعرضة للمرض مثل اليدين و الركبتين و القدمين و المرفقين و هنا تكون الاصابة خفيفة و بسيطة نسبيا (مقارنة مع بداية المرض) و الأظافر سليمة طبعا.

تتحسن الحالات مع التقدم بالعمر و يلاحظ تحسن واضح بعد سن البلوغ.

الخلل الوراثي في المرض

في سوية الكيراتين(٥-١٤) الموجود ضمن الخلية القاعدية بشكل أساسي و الذي يشكل خيوط وسيطة ترتبط مع أمشاط ممتدة من الخلايا القاعدية المجاورة ومع أمشاط ممتدة من الخيوط الوسيطة المرتبطة بالغشاء القاعدي.

هذا الخلل الوراثي يجعل الانفصال في مستوى الخلايا القاعدية ضمن البشرة


Structures
Components
Blistering Level
Intermediate Filaments
Keratins 5,14
HD1/plectin
EB Simplex
Hemidesmosome
BP230
BP180/type XVII collagen
α6β4 integrin
Junctional EB
Anchoring Filaments
Laminin 5/6
Lamina Densa
Type IV collagen, perlecan, laminin-10,nidogen
Anchoring Fibrils
Dystrophic EB
Type VII collagen
Anchoring Plaque
Type IV collagen, laminin 5

انحلال البشرة الفقاعي الوصلي
Junctional epidermolysis bullosa

- له أنواع و أشكال سريريه عديدة سندرس نموذج هيرلتز HERLITZ

انحلال البشرة الفقاعي الوصلي-نموذج هيرلتز

- -يتظاهر منذ الولادة بفقاعات وانسلاخات بشروية معممة وإصابة الأغشية المخاطية(في البسيط لا يوجد إصابة أغشية مخاطية).
- -المورثة جسدية صاغرة ..متنحية...(في البسيط كانت قاهرة)
- -نسبة الوفيات عالية خلال الأشهر الأولى من العمر
- -إصابة الأغشية المخاطية شديدة بالفم والحنجرة وقد تحدث صرير وقد تكون احد أسباب الوفيات .
- -قد يصاب المري والجهاز البولي وهنا تسبب تضيقات الاحليل
- -تصاب الأظافر والأسنان حيث تكون عسرة التصنع(في البسيط لا تصاب)

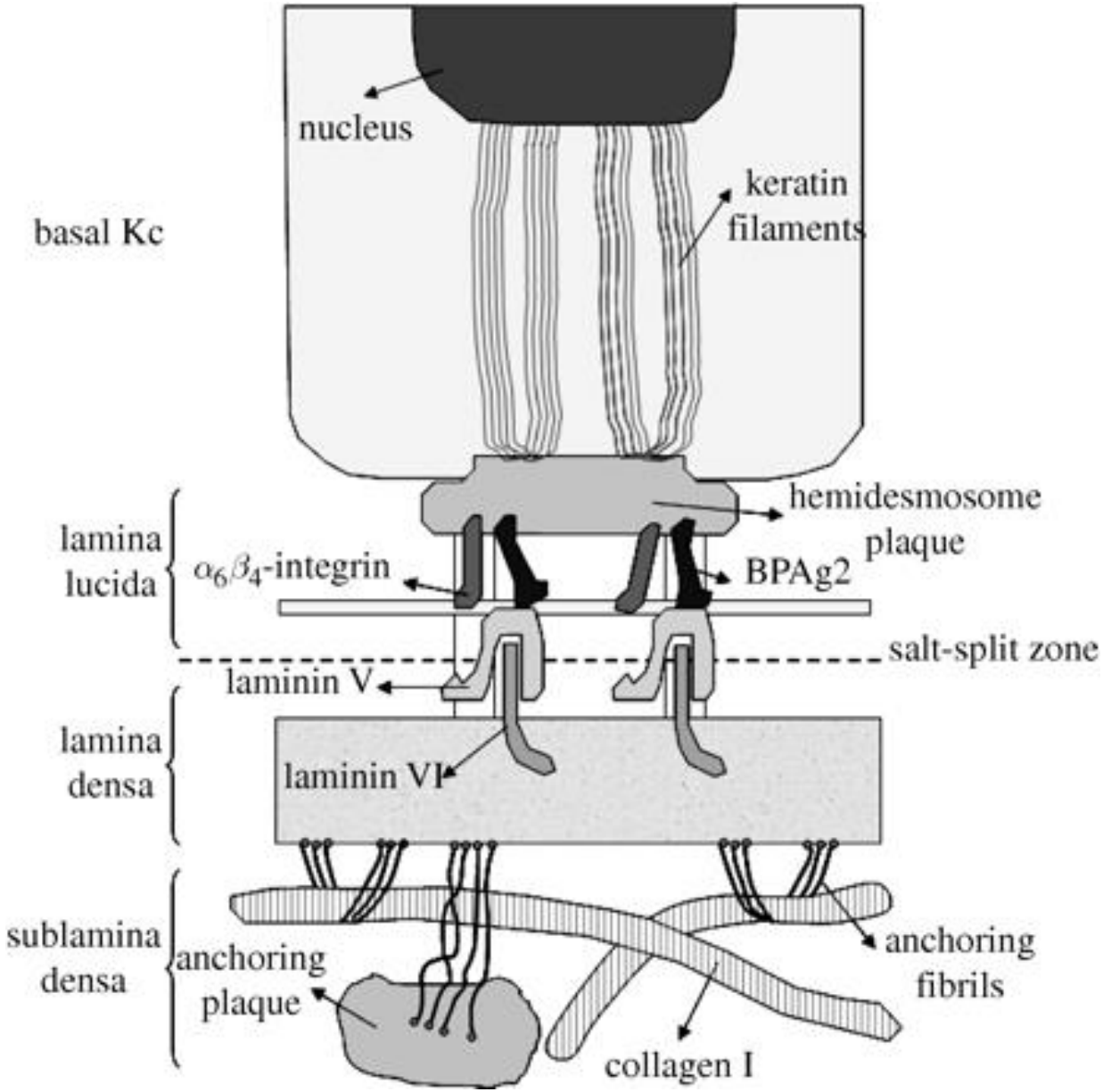
© 2003 Elsevier - Bolognia, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

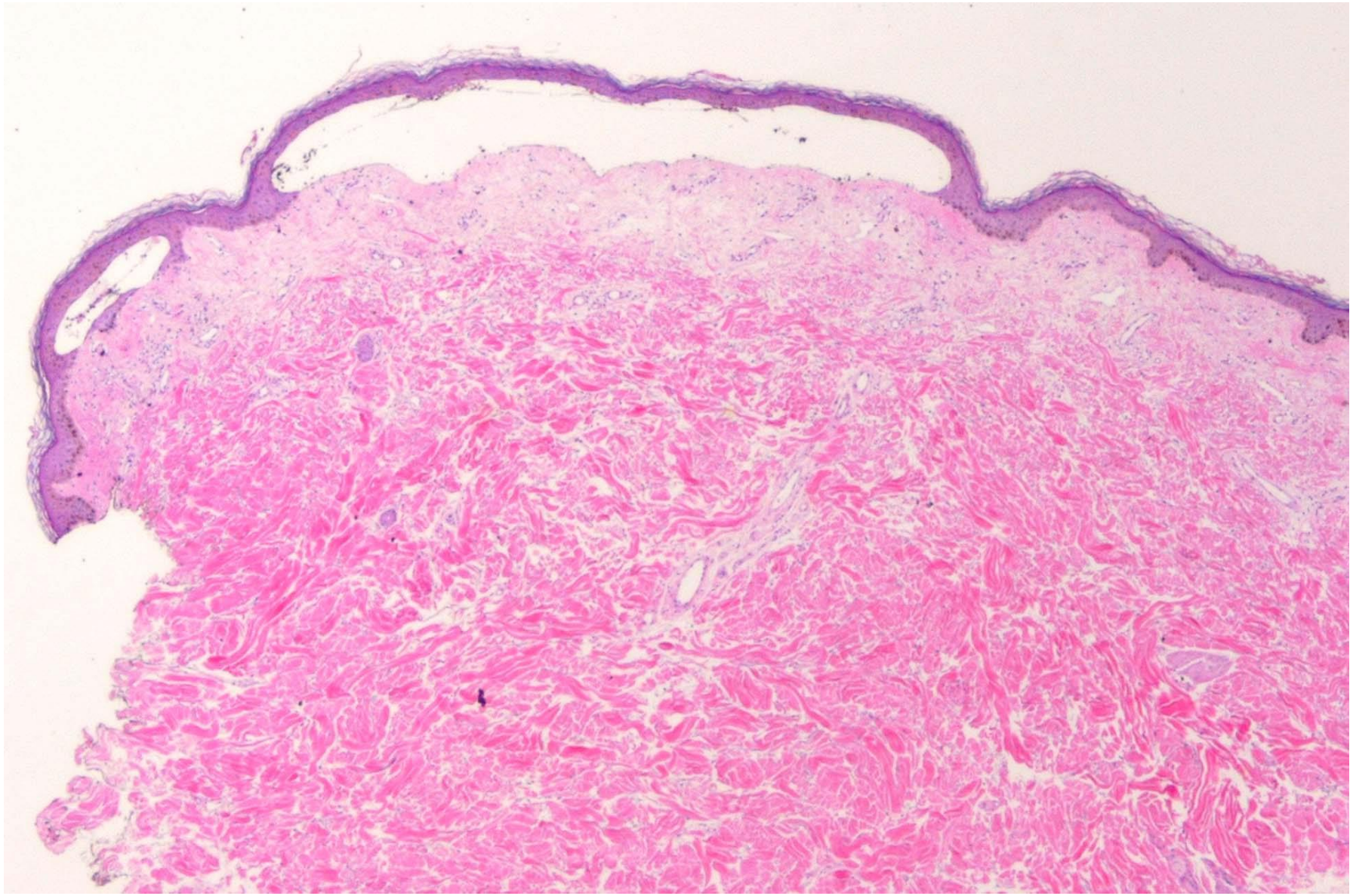
a
b
c
d

- من ينجو من الأطفال يتشكل لديهم نسيج حبيبي مفرط النمو يتوضع بشكل أساسي على الوجه (حول الفم والأنف). ولكن قد يشاهد هذا النسيج في أي مكان أخر من الجسم .

الخلل الوراثي

- خلل في مورثة اللامنين ٥ (LAMININ 5) المتوضعة في الصفيحة الشفافة للغشاء القاعدي فيحدث الفصل في هذه المنطقة تماما.


basal Kc
nucleus
keratin filaments
hemidesmosome plaque
lamina lucida
$\alpha_6\beta_4$-integrin
BPAg2
salt-split zone
laminin V
lamina densa
laminin VI
sublamina densa
anchoring plaque
anchoring fibrils
collagen I



انحلال البشرة الفقاعي الحثلي
dystrophic epidermolysis bullosa

- ما سنتناوله هنا هو انحلال البشرة الحثلي المقهور(الصاغر) المعمم الشديد

انحلال البشرة الحثلي المقهور المعمم الشديد

- سريريا:
- -انسلاخات بشروية معممة.
- -تقرحات بطيئة الشفاء.
- - ندب بالأصابع و اليدين والقدمين (تأخذ شكل قفاز دون أصابع) سببها ضمور في العضلات وامتصاص عظمي.
- - إصابة الأغشية المخاطية واضحة جدا وقد تصل لدرجة تصغر فيها فتحة الفم حتى أن المريض لا يستطيع فتح فمه أو إخراج لسانه بسبب التندبات الشديدة.

34

- الأسنان يكون بزوغها طبيعي في هذا النمط لكنها غير سوية فيفقدها المريض بسرعة مما يفاقم المشكلة حيث يعاني الطفل من تأخر نمو وفقر دم بعوز الحديد (نفس المشكلة يصادفها المرضى في النمط الوصلي بسبب إصابة الأسنان أيضا).
- تحدث تضيقات بالمري.
- قد تصاب الأغشية المخاطية للعيون(الملتحمة والقرنية).

- في هذا الشكل قد يحدث على التقرحات تسرطن من نمط csc واحتمال التسرطن كبير ، لذلك عندما يصادف مريض يعاني من قرحات مفرطة التقرن معندة لا بد من اخذ خزعة لنفي scc .

الخلل المورثي

- مورثة كولاجين ٧ (COL7) التي تسبب الانفصال تحت الصفيحة الكثيفة مباشرة .

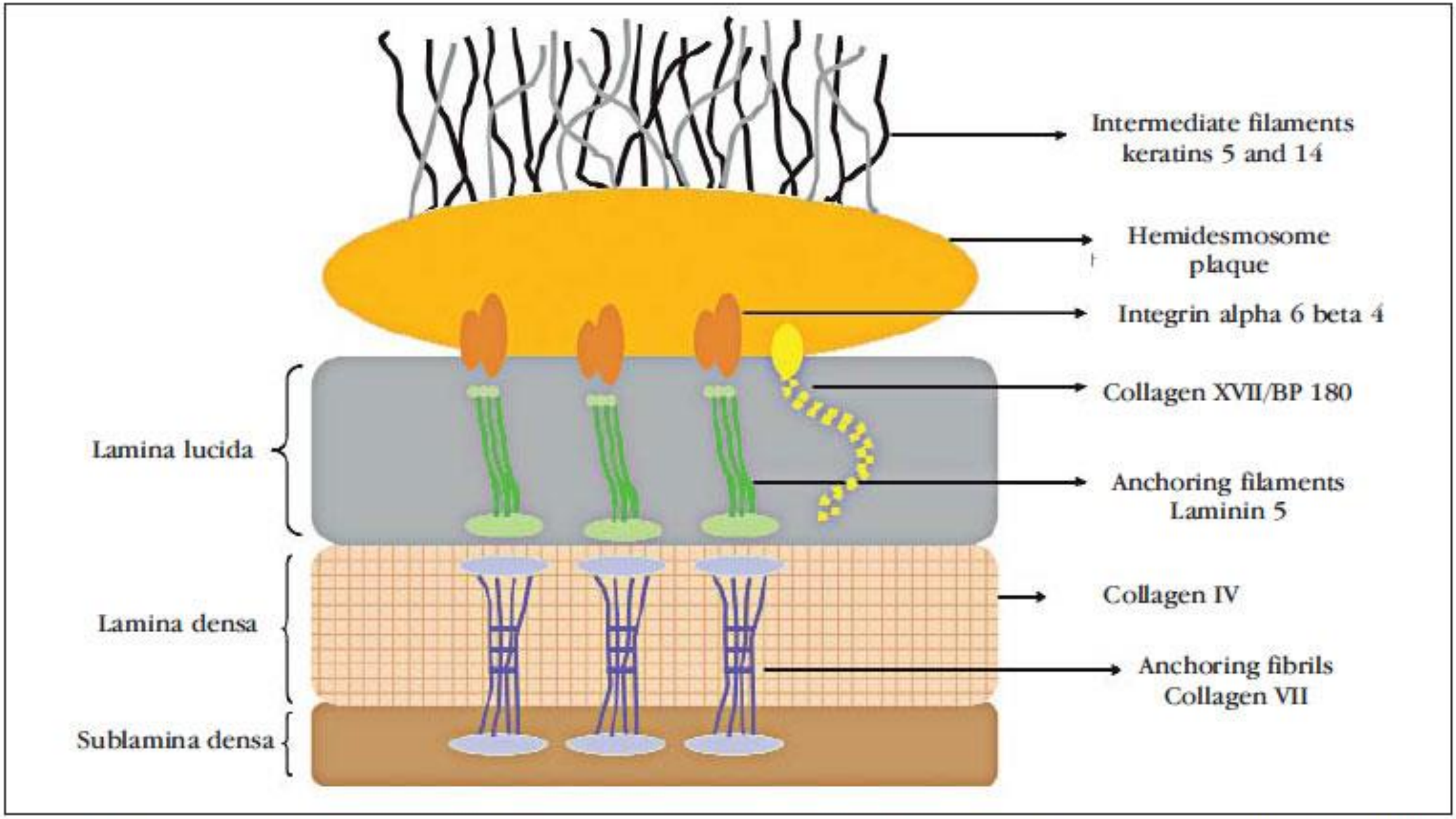


FIGURE 1: Figure showing the dermal-epidermal junction and the principal structural proteins involved in congenital epidermolysis bullosa

التشخيص التفريقي لانحلال البشرة الفقاعي عند حديثي الولادة

- القوباء الفقاعية :
- مرض جلدي يصيب خاصة حديثي الولادة.
- سببه المكورات العنقودية التي تنتج
- Exfoliative toxin A
- قد تنتشر الاصابة لتصيب معظم الجلد .

- سلس الصباغ Incontinentia pigmenti:
- مرض وراثي مرتبط بالصبغي x
- يصيب العديد من الأجهزة ومن أهمها الجلد.

- حلأ ولادي(هربس ولادي) Congenital herpes simplex
- اصابة فيروسيه نادرة ولكن خطيرة سببها انتتقال العدوى من الام لحديث الولادة.

- الاحمرية السماكية الفقاعية bullous ichthyosiform erythroderma
- مرض وراثي من امراض اضطرابات التقرن.

السفلس الولادي Congenital syphilis

- انتان ولادي شديد و غالبا مهدد للحياة.
- الام المصابة بالسفلس تنقل المرض لجنينها عبر المشيمة.

الإجراءات التشخيصية:

- الخزعة النسيجية :الإجراء الأكثر سهولة وتوفرا ويفيد بتحديد مستوى الانفصال البشروي .
- المجهر الالكتروني: أكثر دلالة .
- الدراسة الوراثية : تم تحديد المورثات وتموضعها على أي صبغي في معظم الأمراض الفقاعية الوراثية.

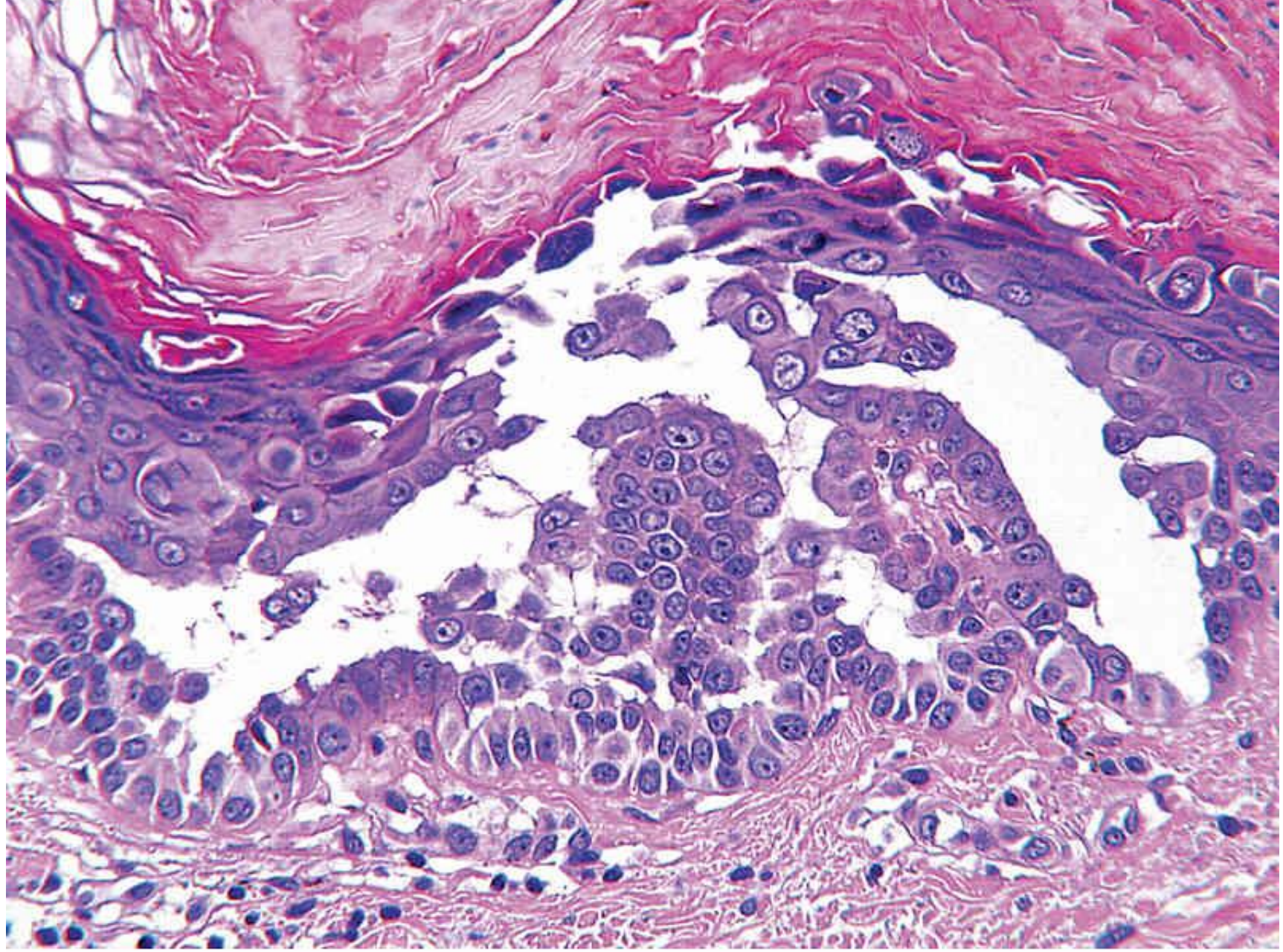
علاج الأمراض الفقاعية

- لا يوجد علاج فالمرض يتطلب معالجة جينية.
- العناية التمريضية: التعامل برفق مع المريض . وضع الطفل بوسط مناسب وحرارة ملائمة وتعويض السوائل وتجنب الانتان.
- معالجة الانتان عند حدوثه وكذلك فقر الدم بنقص الحديد.

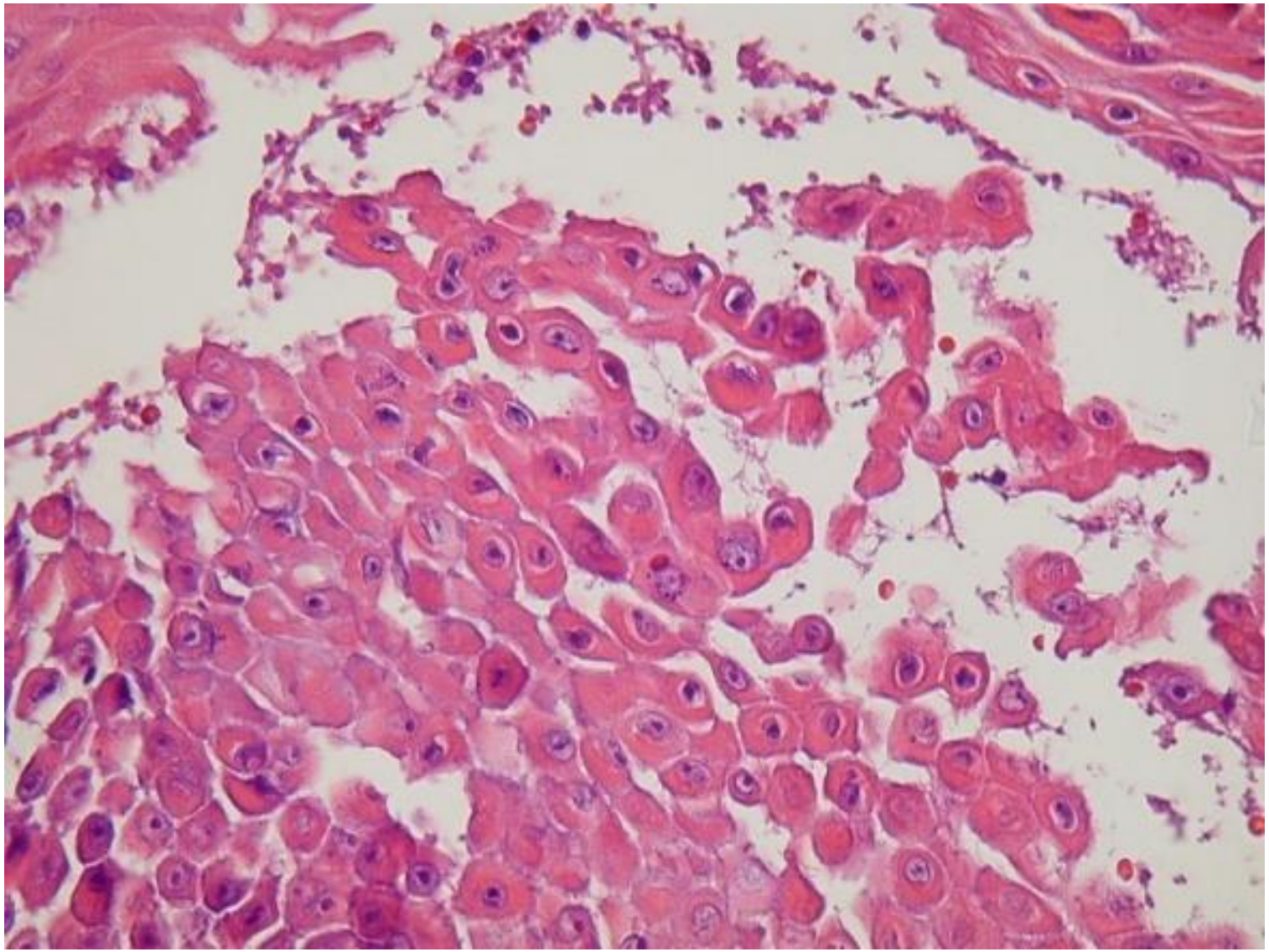
الفقاع المزمن العائلي الحميد (داء هيلي هيلي)
familial benign chronic pemphigus

- مرض فقاعي عائلي نادر.
- يورث بصيغة جسدي سائد
- الخلل الوراثي: خلل في ATP2C1 gene on chromosome 3q22 (تؤدي لخلل في انزيم CA++ ATPase والتي توجد في جهاز غولجي المسئولة عن تغليف بروتينات جسيمات الوصل وامرارها لغشاء الخلية .
- يحدث في ٣٠ بالمئة على شكل طفرة دون وجود قصة عائلية.
- يبدأ متأخرا في العقد الثالث أو الرابع من العمر.
- يتجلى بفقاعات وحويصلات نادرا ما ترى تتوضع على الاماكن المذحية تتسلخ لتترك مكانها أماكن نازة ومتجلبة تشبه القوباء او الأكزيما.(ويدخل بالتشخيص التفريقي مذح المبيضات البيض والسعفات الفطروية).

- قد نحتاج للتشخيص الى خزعة نسجية و التي تظهرا منظرا مميزا للمرض يتشارك به مع داء داريه (احد امراض اضرابات التقرن) وهو انحلال الاشواك مع خلل التقرن .و صدوع فوق الطبقة القاعدية (تعطي منظر الجدار المتهدم).

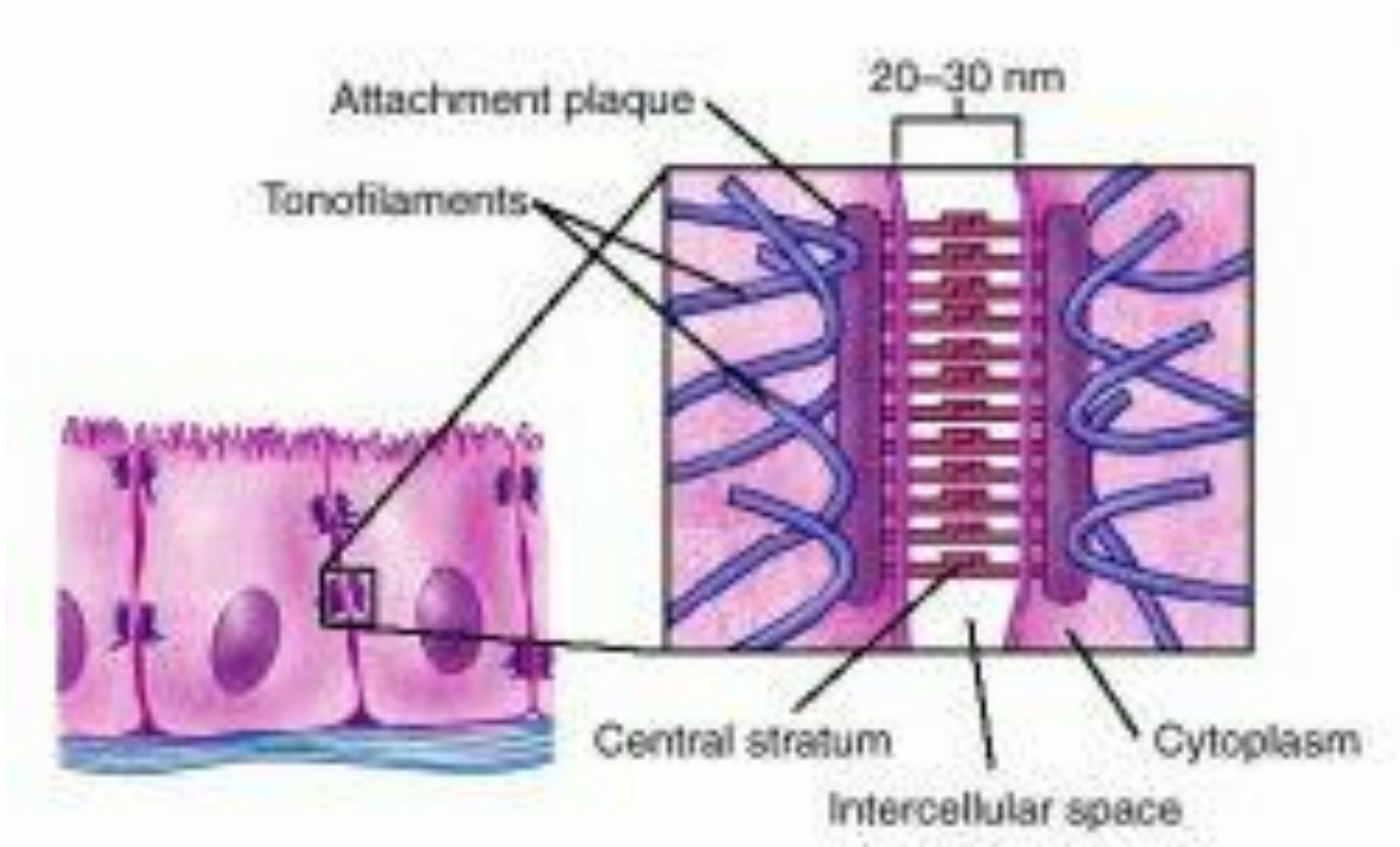


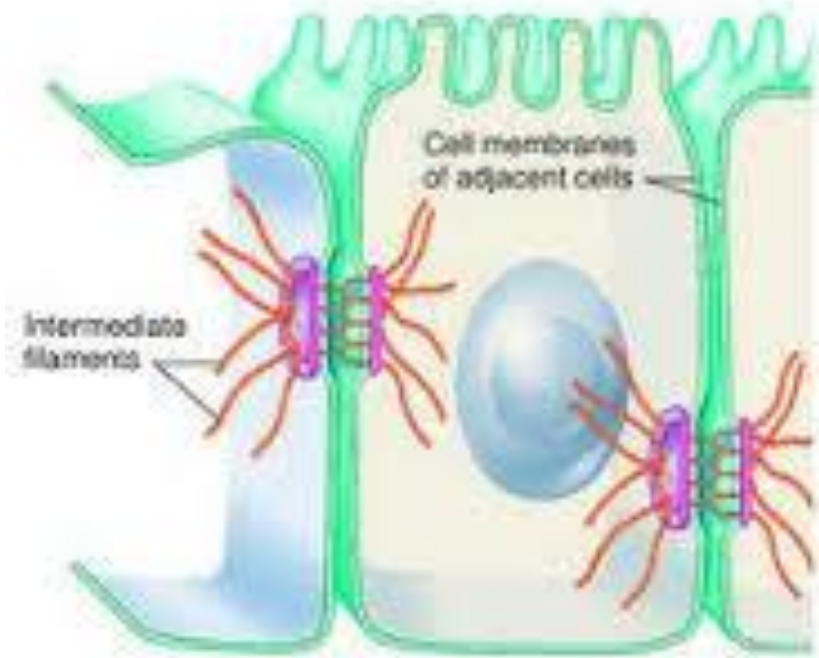
© 2007 Elsevier Inc.

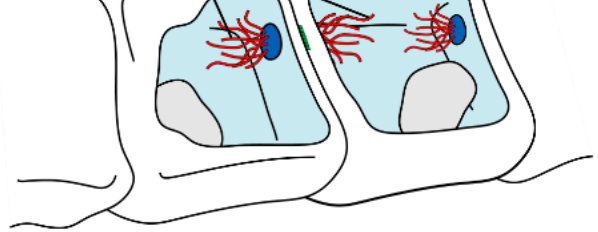


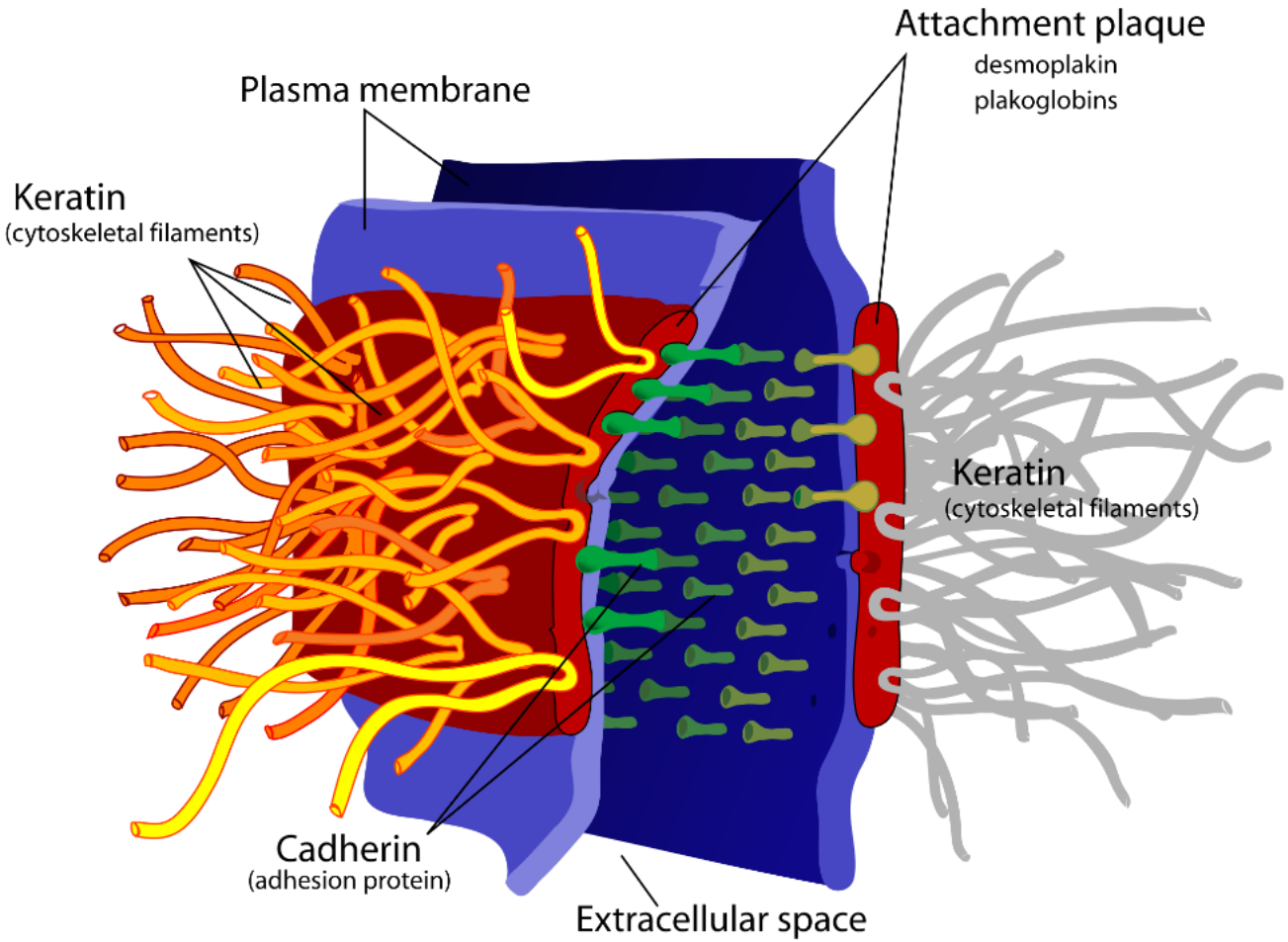
- يفاقم المرض فرط التعرق والحرارة(لذلك يعتبر حقن البوتكس في المناطق المذحية مفيدا)
- التدبير: ستيروئيدات موضعية. مضادات فطور موضعية.. صادات موضعية .

الامراض الفقاعية المكتسبة


20–30 nm
Attachment plaque
Tonofilaments
Central stratum
Intercellular space
Cytoplasm


Cell membranes
of adjacent cells
Intermediate
filaments




Attachment plaque
desmoplakin
plakoglobins
Plasma membrane
Keratin
(cytoskeletal filaments)
Keratin
(cytoskeletal filaments)
Cadherin
(adhesion protein)
Extracellular space

- للأدواء الفقاعية عدة أشكال سريريه تختلف عن بعضها سريريا بالتظاهرات السريرية والانذار وتقسم حسب توضع الفقاعة ضمن البشرة نسجيا الى :
- ١-الفقاع العميق:وتضم الفقاع الشائع والفقاع التنبتي.
- ٢-الفقاع السطحي : وله شكلان سريريان هما الفقاع الورقي أو الحمامي والفقاع البرازيلي.

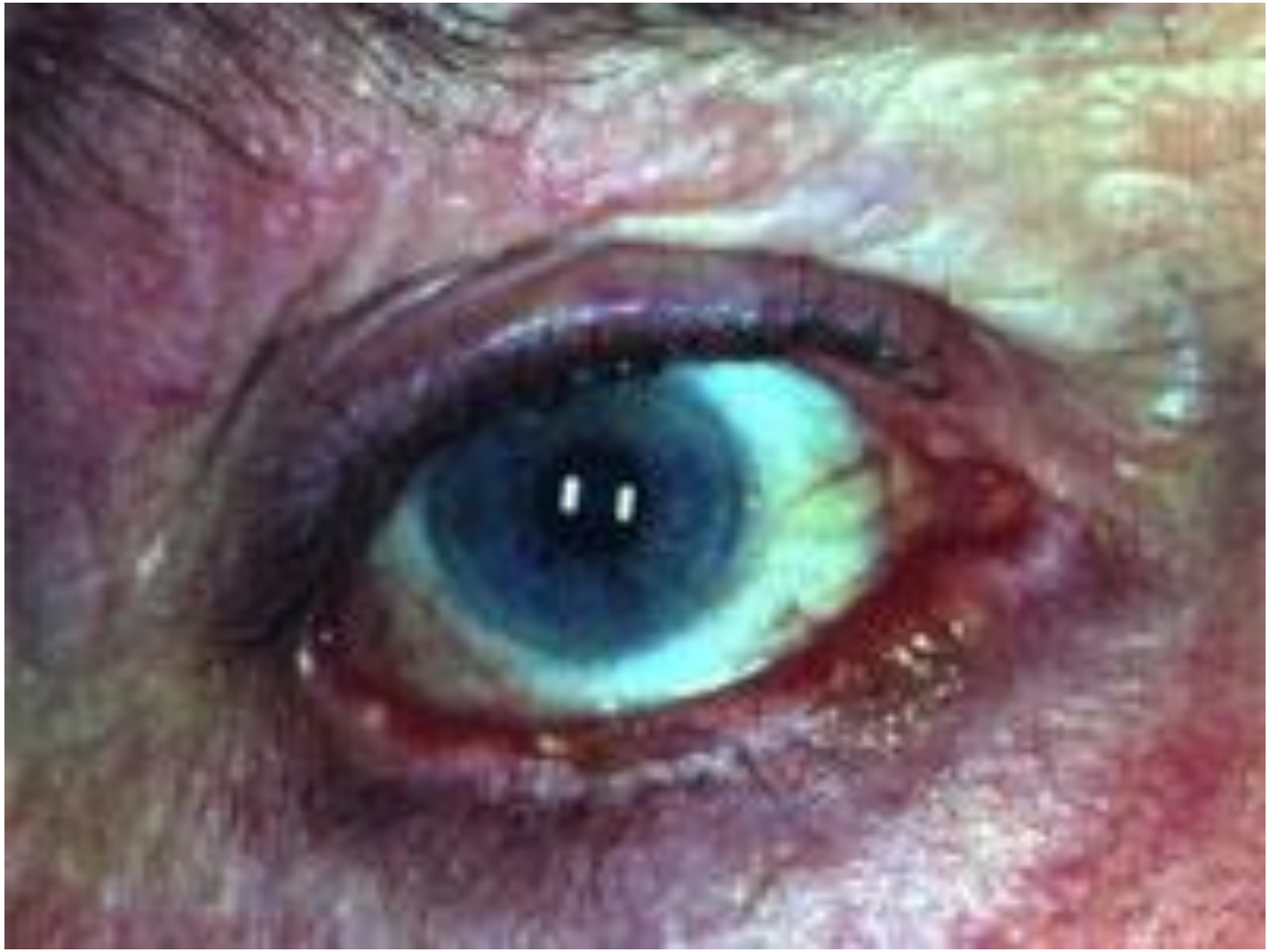
- سندرس هما كمثال الفقاع الشائع فقط.

الفقاع الشائع
Pemphigus vulgaris

- مرض فقاعي مزمن مناعي ذاتي autoimmune ،
- يصيب الجلد والاغشية المخاطية.
- مميت اذا لم يعالج. نسبة المواتيه mortality rate من ٥-١٥ بالمئه.
- يصيب الاعمار من ٣٠-٦٠ سنه.
- التظاهر الرئيسي المميز للمرض فقاعات رخوة مليئة بسائل رائق تنشأ على جلد سليم او على قاعدة حمامية.
- عند الضغط بشكل مائل على الجلد السليم (قرب فقاعة جلدية)نلاحظ انزلاق البشرة تحت يدنا وقد يتشكل تأكل(علامة نيكوليسكي ١)Nikolsky's sign
- عند الضغط على الفقاعة تمتد محيطيا (علامة نيكولسكي٢)

التظاهرات السريرية

- يبدأ بشكل مخاتل غالبا ظهور تدريجي لفقاعات تتوضع على الأغشية المخاطية لكل من الفم والبلعوم ،هذه الفقاعات رخوة تتمزق بسرعة ،نادرا ما نرى فقاعة على الاغشية المخاطية وانما نرى تأكلات و انسلاخات.
- هذه الائتكالات ذات قاعدة حمامية حدودها غير واضحة عليها نتحة بيضاء وجلبات مميزة
- جميع الأغشية المخاطية قد تصاب في الفقاع الشائع (فم-بلعوم-مري-عيون-منطقة تناسلية)

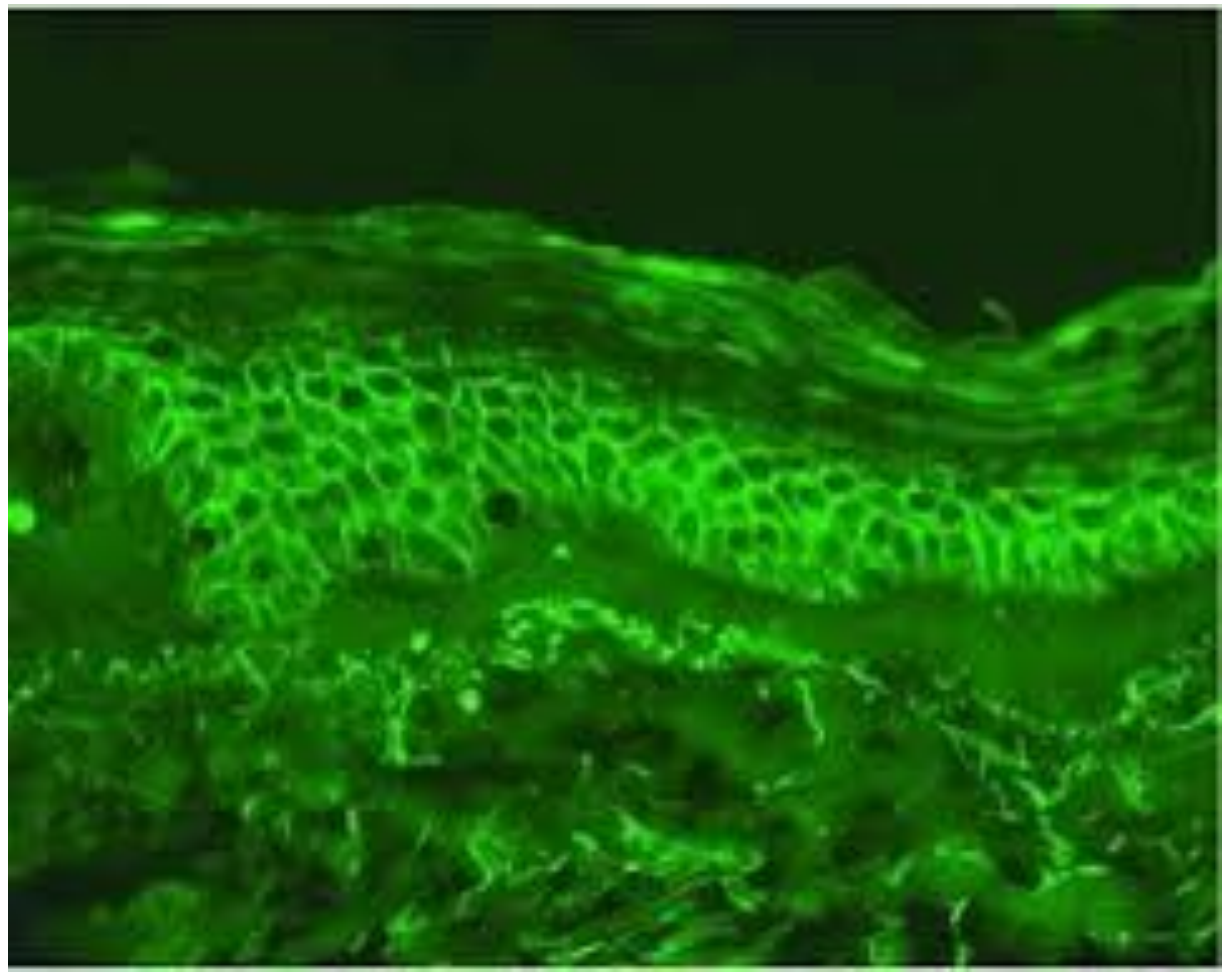


- قد تبقى الاصابة محصورة في الأغشية المخاطية لمدة أشهر لتظهر الفقاعات بعدها على الجلد.
- غالبا ماتشتد الاصابة في المناطق المذحية (نتيجة الاحتكاك) .
- المرض غير حاك ولكن التأكلات مؤلمة.
- تشفى التأكلات دون تندب لأن الفقاعة بشروية ولكن قد تترك خلفها اضطرابات تصبغ.

© Arhiv Katedre za Dermatovenerologijo in Dermatovenerološke klinike, Ljubljana, Slovenija

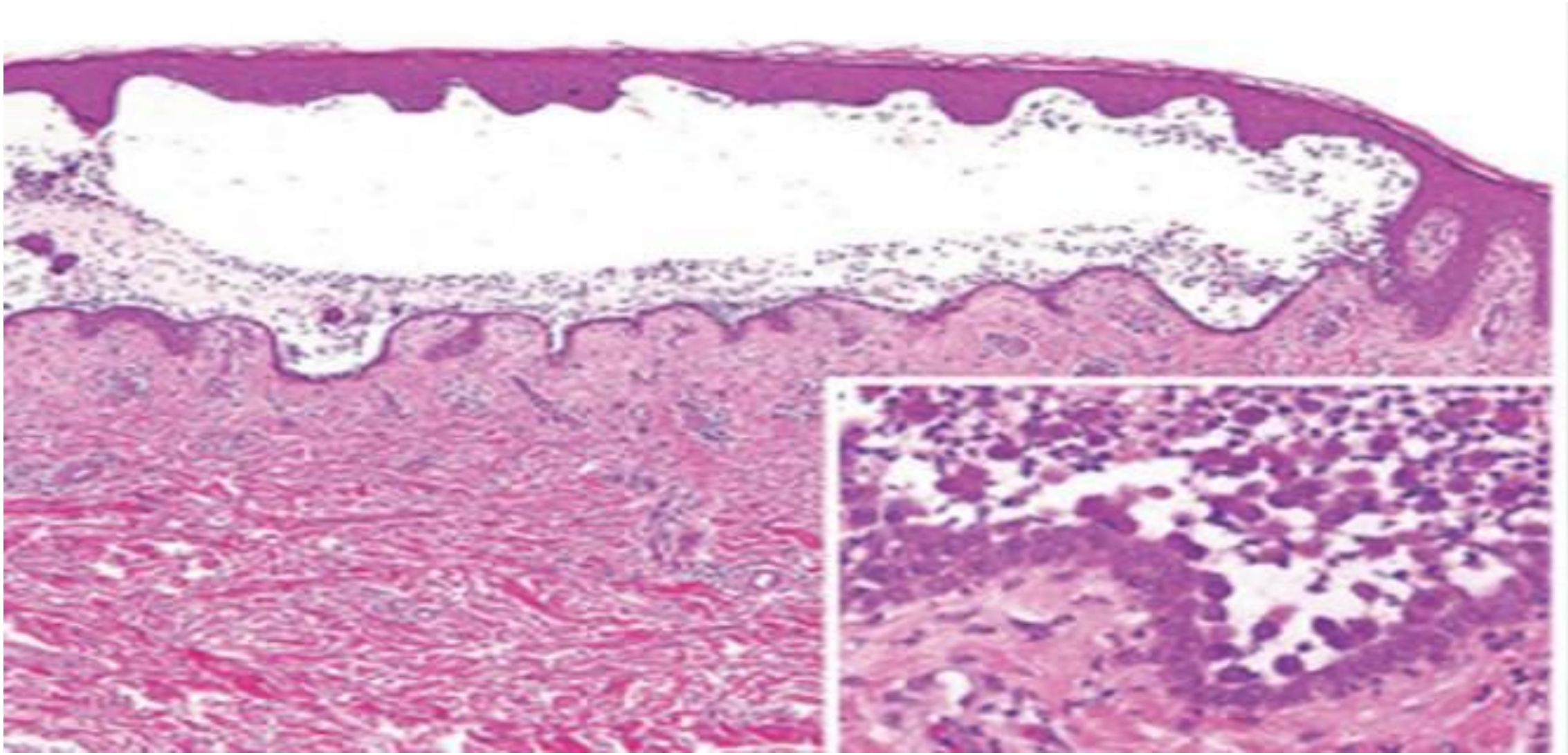
الالية الامراضية

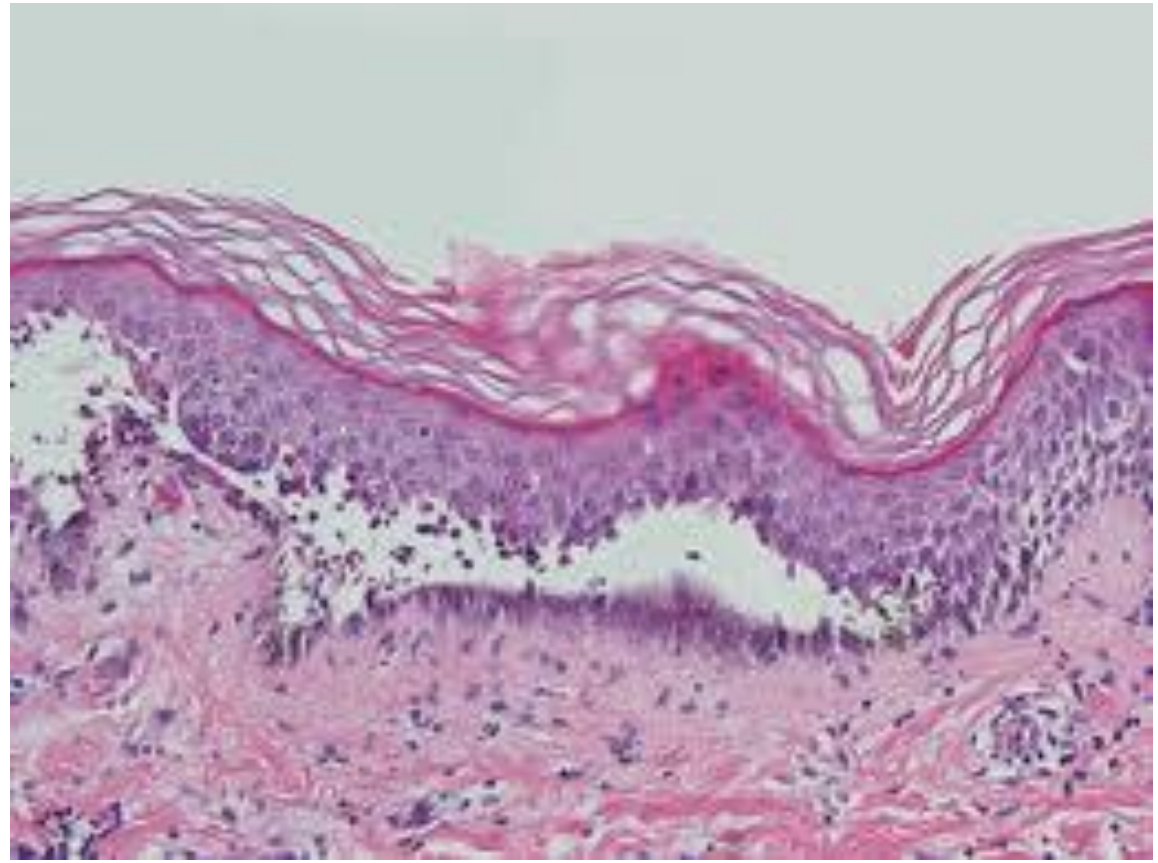
- الومضان المناعي المباشر يكشف أضداد ذاتية autoantibodies من نمط IgG تتوضع على سطح الخلايا الكيراتينية وبشكل خاص على الجسيمات الواصلة للخلايا البشروية keratinocyte desmosomes
- التصاق الأضداد بالجسيمات الواصلة ينجم عنه فك التصاق بين الخلايا وهذه العملية تسمى انحلال أشواك acantholysis هذا الالتصاق يحدث التنفط دون الحاجة للمتممة او لأي خلايا التهابية.

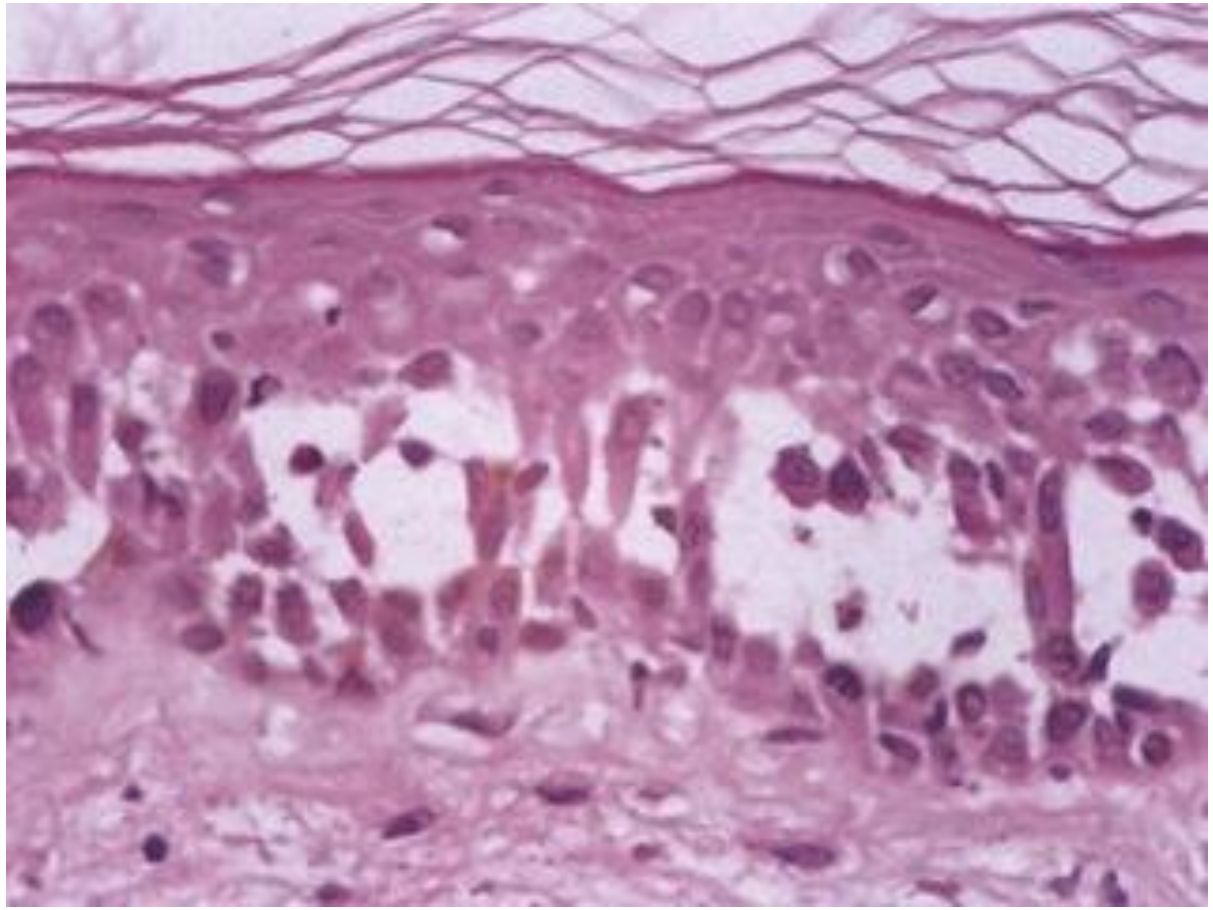


التشريح المرضي

- فقاعة بشروية فوق الطبقة القاعدية مباشرة.
- خلايا منحلة الأشواك .
- رشاحة التهابية غير نوعية في الأدمة







تدبير الفقاع الشائع

- المعالجة الموضعية : مطهرات موضعية (مغاطس برمنغنات البوتاسيوم)-مطهرات فموية.
- مضادات الفطور تعطى فمويا لتجنب الاصابة بالمبيضات التي يؤهب لها أمرين:

١- الانسلاخات الموجودة في سياق المرض ٢- العلاج الستيروئيدي المستخدم

--- الستيروئيدات الجهازية :وهي العلاج الأساسي للفقاع الشائع بجرعات كبيرة نسبيا 1.5ملغ/كغ

----مثبطات المناعة :و اكثرها استخداما الأزاثيوبرين والهدف منها تقليل استخدام الستيروئيدات وتخفيضها لاقل جرعة تفي بالغرض. ويمكن استخدام السيكلوفوسفاميد،السيكلوسبورين.

الأدواءالفقاعانية
pemphigoid diseases

- مجموعة من الأمراض تشبه سريريا الفقاع الشائع وكانت سابقا لا تميز عنه ولكن تبين انها مجموعة منفصلة عن الأمراض الفقاعية .
- تبدي هذه الزمرة انفصالا بشرويا أدميا (فقاعة تحت بشروية)بسبب الأضداد الذاتية النوعية الموجهة ضد مكونات نوعية في الغشاء القاعدي(يمكن كشف هذه الأضداد بالومضان المناعي المباشر وغير المباشر.
- تضم هذه المجموعة : ١-الفقاعاني الفقاعي.

٢- الفقاعاني الندبي.

٣- الفقاعاني الحملي(الحلأ الحملي).

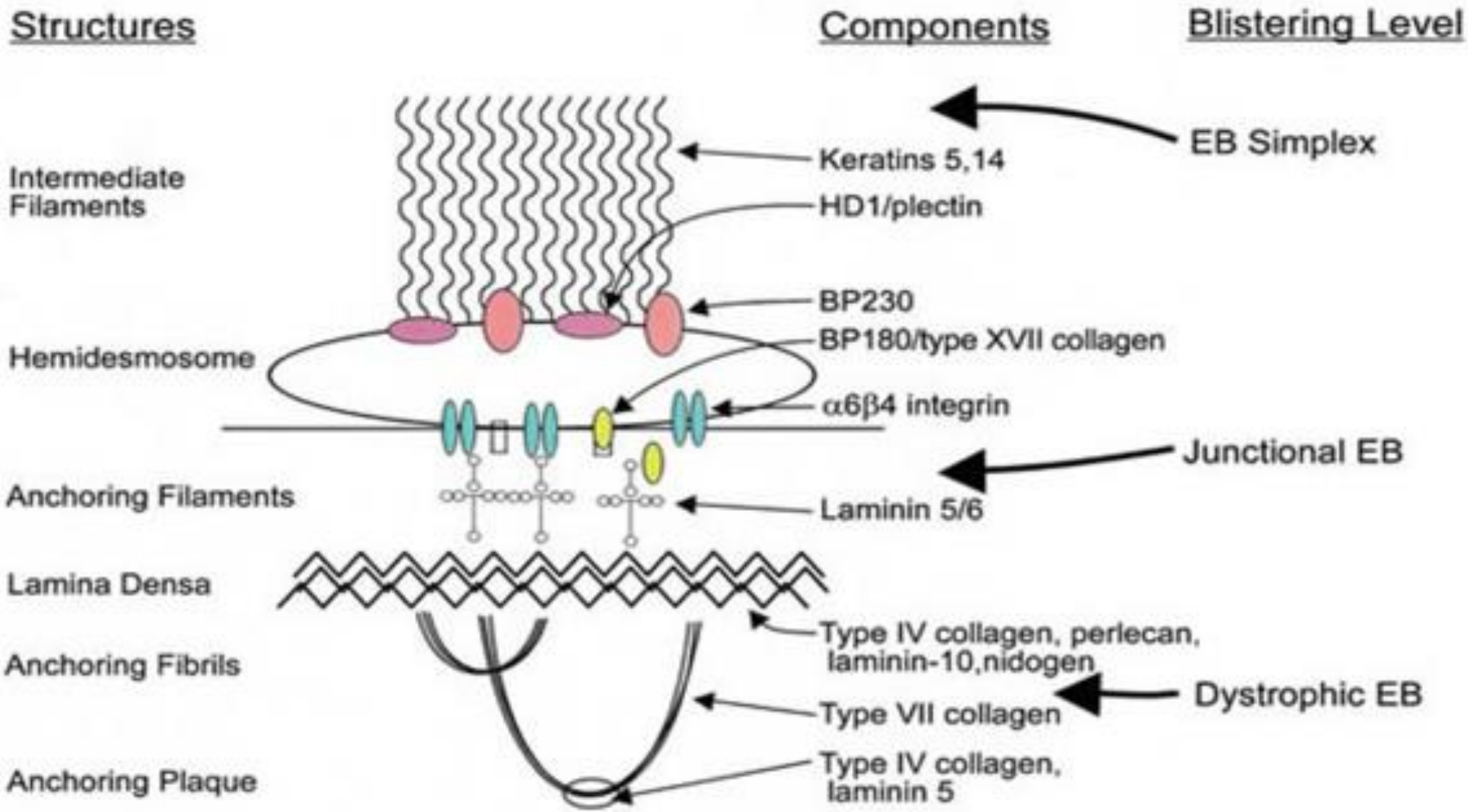
سنقتصر على بحث أهمها وهو الفقاعاني الفقاعي و الفقاعاني الحملي.

الفقاعاني الفقاعي
Bullous pemphigoid

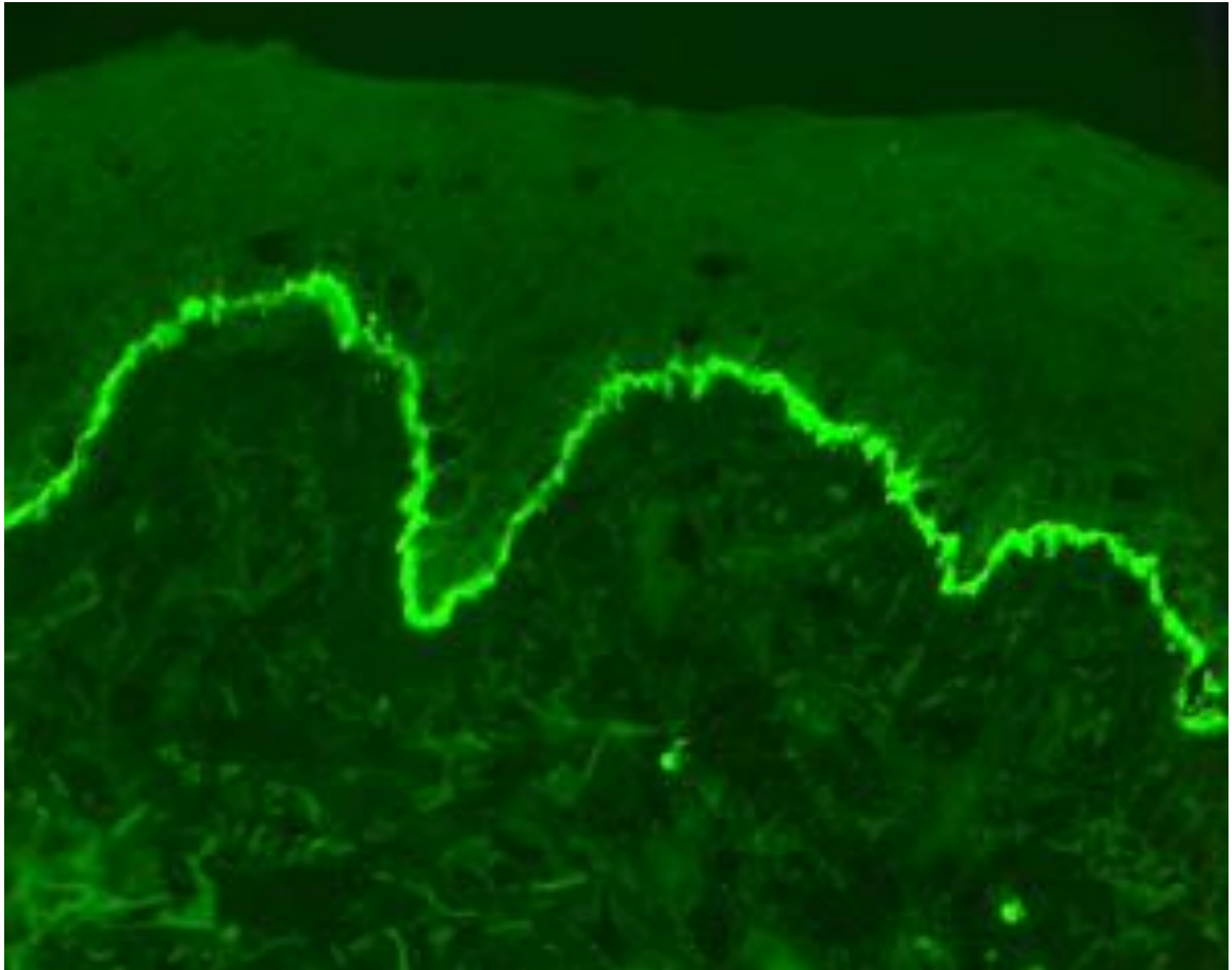
- مرض فقاعي مزمن .
- سليم نسبيا .
- سيره محدود.
- يصيب المسنين عادة .
- يتصف بفقاعاته الكبيرة المتوترة والتي تتوضع على قاعدة حمامية.

الآلية الامراضيه

- أضداد ذاتية مصليه (من نمط IgG) تتحد بالغشاء القاعدي للجلد تؤدي لتفعيل المتممه والوسائط الخلوية مما يجذب الخلايا الحامضية Eosinophilsالتي تطلق أنزيم بروتياز فيقوض بروتينات أنصاف الجسيمات الواصلة hemidesmosomal proteins فتتشكل الفقاعة.

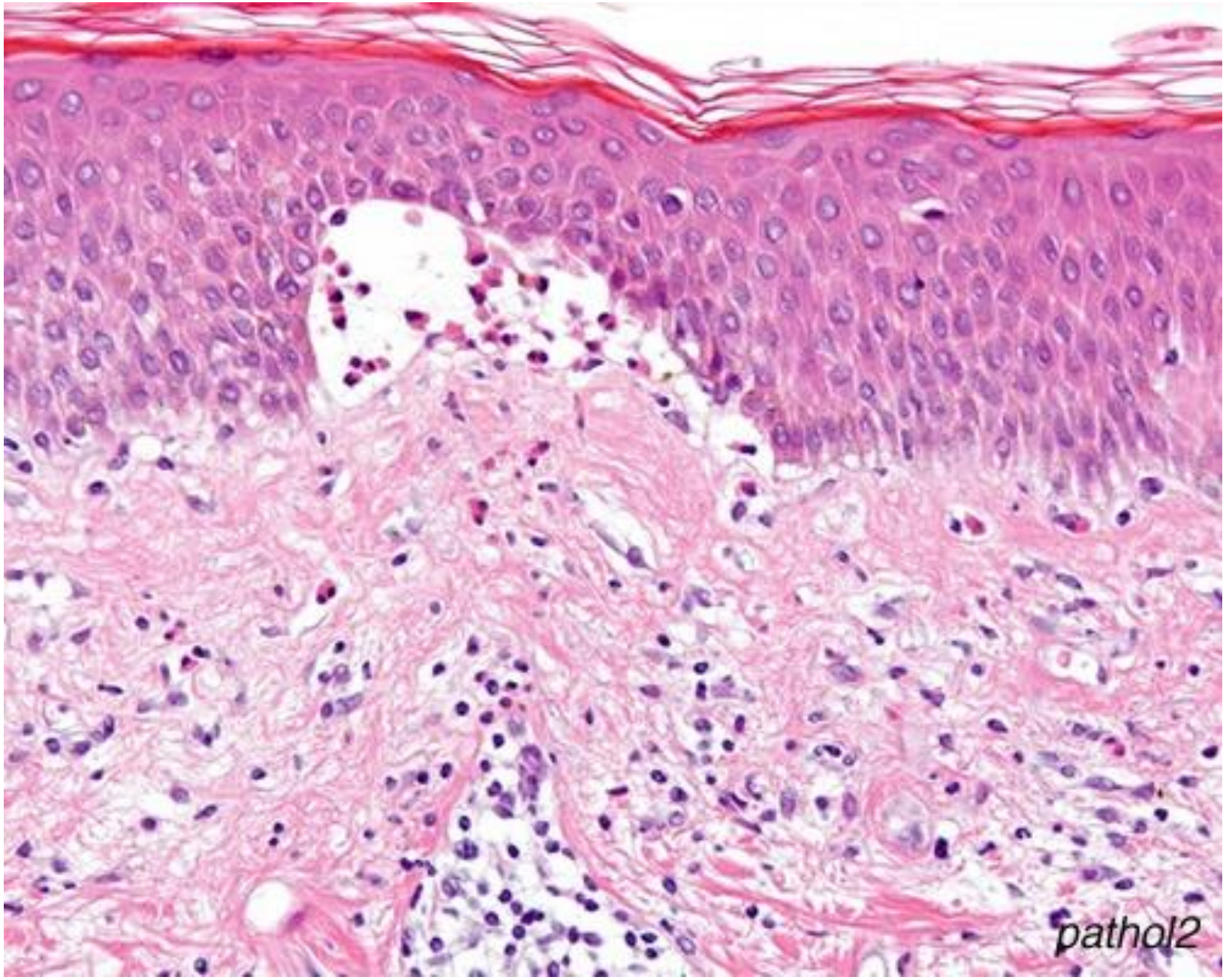

Structures
Components
Blistering Level
Intermediate Filaments
Keratins 5,14
HD1/plectin
EB Simplex
BP230
Hemidesmosome
BP180/type XVII collagen
α6β4 integrin
Junctional EB
Anchoring Filaments
Laminin 5/6
Lamina Densa
Type IV collagen, perlecan, laminin-10,nidogen
Anchoring Fibrils
Dystrophic EB
Type VII collagen
Anchoring Plaque
Type IV collagen, laminin 5

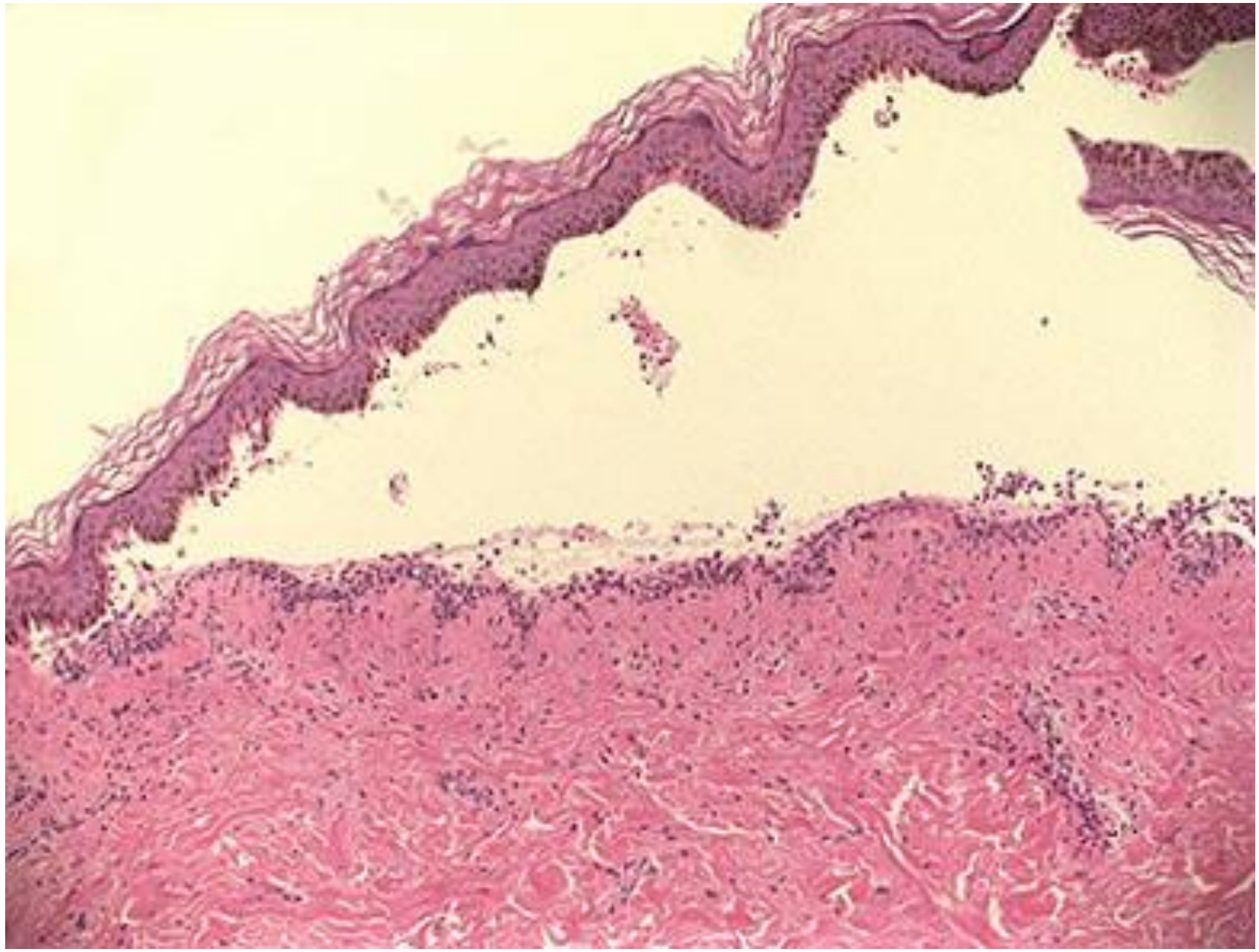
- الومضان المناعي المباشر :يظهر ترسب لimmunoglobulin G (IgG) و complement C3 بشكل خطي على طول الوصل الأدمي البشروي.



نسجيا:

- فقاعة تحت بشرويه مع رشاحة التهابية تسيطر عليها الخلايا الحامضة


pathol2



- قد يكون الفقاعاني الفقاعي من المتلازمات المواكبة للتنشؤات .
- يمكن ان يحدث الفقاعاني الفقاعي من قبل الأدوية (ساليزوسلفابيريدين – بنسلين-فورسمايد-ديازيبام).
- قد يترافق مع امراض مناعية ذاتيه أخرى (التهاب العضلات-التهاب الجلد الحلئي-التهاب الكولون التقرحي).

التظاهرات السريريه

- نفاطات متوترة لا تنفجر بسهوله تحوي سائل مصلي قد يصبح مدمى لاحقا غالبا حاكة(او يسبق ظهورها الحكة) غالبا تتوضع على قاعدة حمامية .
- غالبا ما تبدأ الفقاعات بالظهور على ثنيات الأطراف وبشكل متناظر ، ثم تتعمم وخاصة على البطن .
- اصابات الأغشية المخاطية نادرة .
- تشفى التآكلات دون ندبات.
- قد تكون علامة نيكولسكي ١ ايجابية في محيط الآفات. نيكوليسكي ٢ ايجابية عادة.

ByeByeDoctor.com

COPYRIGHT PCDS.ORG.UK

المعالجة:

- نفس تدبير مرضى الفقاع الشائع تقريبا ولكن الملاحظ استجابة مرضى الفقاعاني الفقاعي لجرعات أقل من الستيروئيدات الجهازية (عادة من ٠,٥-١ ملغ/كغ) وخلال فترة زمنية أقصر.

التهاب الجلد حلئي الشكل
Dermatitis herpetiformis

- مرض مناعي ذاتي منفط.
- يترافق مع اعتلال أمعاء تحسسي للغلوتين gluten-sensitive enteropathy .
- المرض مزمن (الشكاية عادة طويلة الامد). ويأتي المرض بشكل هجمات حادة يتلوها هدأة للتظاهرات(ناكس)
- يتظاهر بحطاطات وحويصلات ولويحات حمامية او شروية حاكة بشدة تتوضع على السطوح الباسطة للمرفقين –ركبتين-منطقة اليوية –والكتفين .
- غالبا ما تتسحج الحوصلات نتيجة الحكة الشديدة ونادرا ما ترى أثناء فحص المريض.

http://dermis.net

DermNetNZ.org

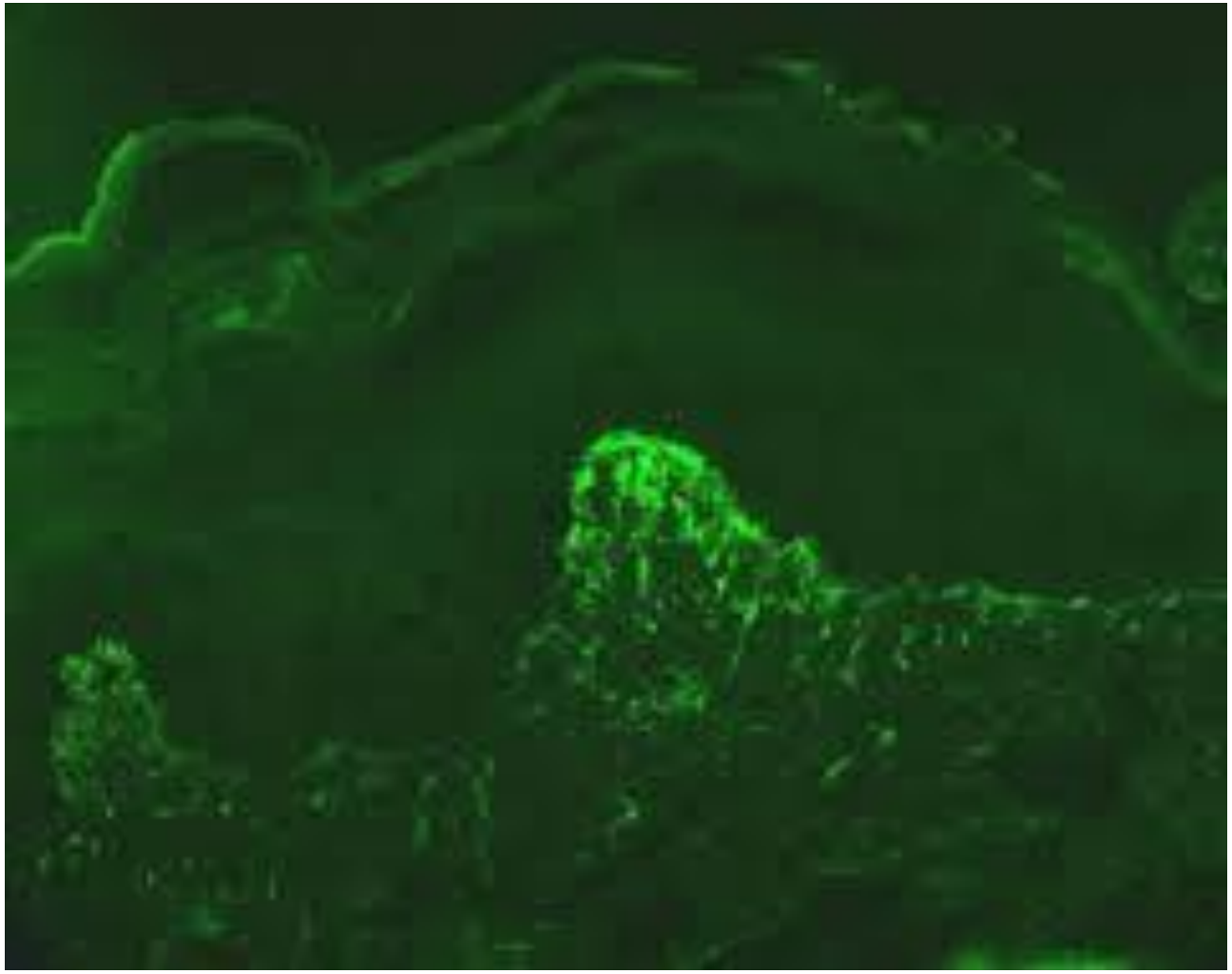
الآلية الامراضية:

- لوحظ ان معظم مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل (وكذلك مرضى الداء الزلاقي celiac disease) هم من حملة عامل التوافق النسيجي HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, and HLA-DQ2 haplotypes. .
- يعتقد ان الاستعداد الوراثي للحساسية على الغلوتين مترافقه مع حمية غنية بالغلوتين تؤدي لتشكيل أضداد ذاتية من نمط IgA خاصة ضد gluten-tissue transglutaminase والتي تتواجد في الامعاء . هذه الاضداد تعمل بشكل متصالب ايضا ضد epidermal transglutaminase (e-TG) .
- ترسب معقد IgA مع epidermal transglutaminase (e-TG) في الأدمة الحليمية يفعل شلال مناعي (تفعيل متممة وجذب معتدلات)مما يؤدي شكل وذمة ونتيجة الوذمه بالترافق مع الأنزيمات الحالة التي تطلقها المعتدلات وانفصال البشرة على مستوى الصفيحة النيرة(أضعف نقاط الوصل الأدمي البشروي)

- رغم ان معظم مرضى التهاب الجلد الحلئي لا يظهرون أعراض اعتلال امعاء (اسهالات ،نقص نمو..) الا ان ٩٠% منهم لديهم علامات اعتلال أمعاء تحسسي للغلوتين يمكن كشفها بالتنظير الداخلي endoscopic examination .

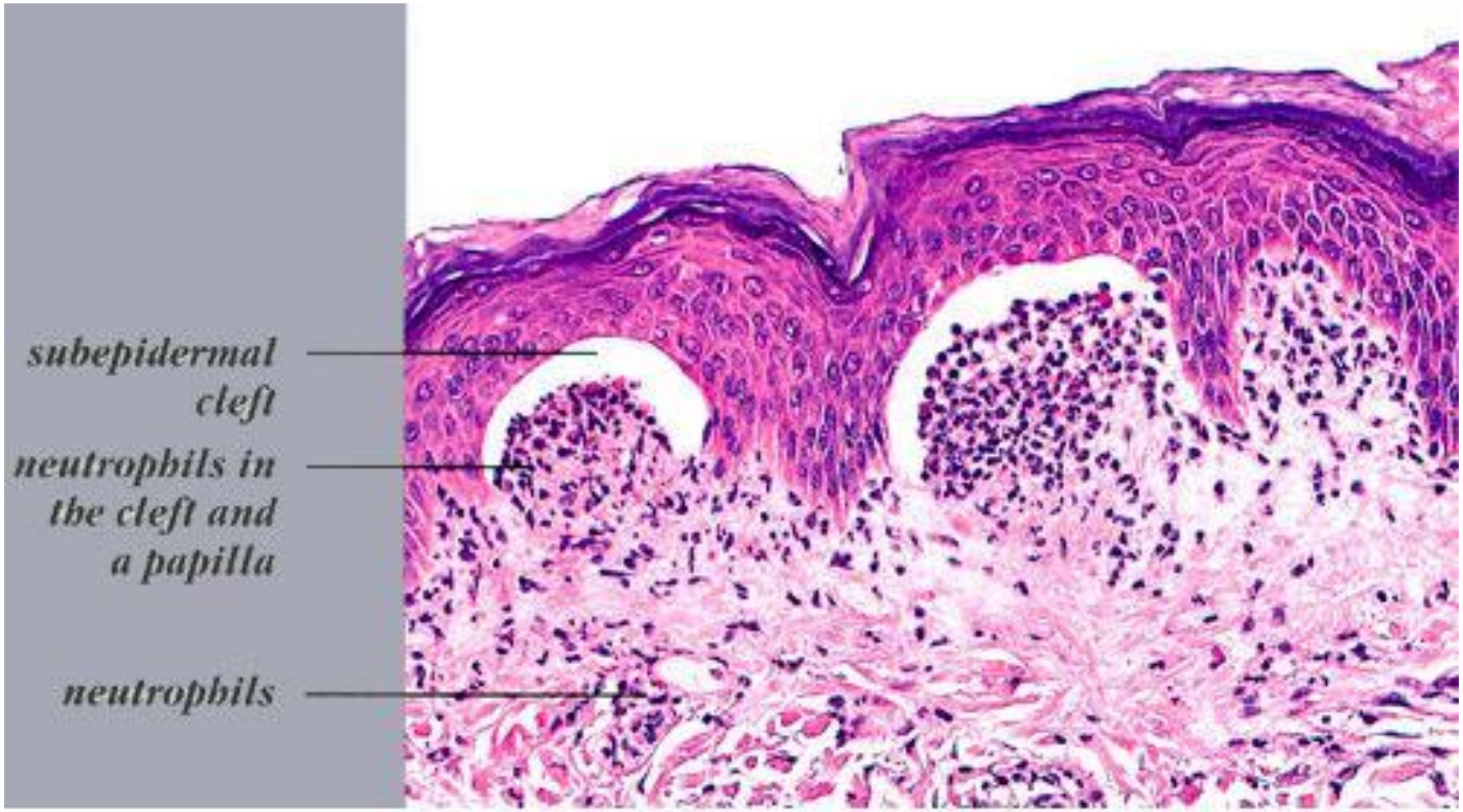
الومضان المناعي المباشر

- يظهر توضع (IgA) بنموذج حبيبي في الجزء العلوي من الأدمة الحليمية.



نسجيا :

- تبدي الخزعة الجلدية تجمع لخلايا التهابية من المعتدلات neutrophils على قمة الأدمة الحليمية(معطية شكل خراجات صغيرةPapillary microabscesses) مع تشكل وذمة وتوضع للفيبرين fibrin deposition وتشكل حويصلات تحت بشروية .


subepidermal cleft
neutrophils in the cleft and a papilla
neutrophils

مخبريا

- يمكن اجراء اختبار للكشف عن الواسم المناعي IgA endomysial antibodies, في المصل والذي يكون ايجابيا عند ٦٥-٩٠% من مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل.

المعالجة

- حمية غذائية تجنب الغلوتين (قمح-شعير)مطلقة ومدى الحياة.وعادة يتحسن المرضى على اتباع حمية فقط خلال أشهر.
- متممات غذائية لمتبعي الحمية (فيتامينات متعددة،حديد).
- المعالجة الأساسية للمرض تكون باستخدام الدابسون Dapsone (diaminodiphenyl sulfone) أوsulfapyridin. آلية العمل تثبيط هجرة المعتدلات ولكن يجب المراقبة اللصيقة للتأثيرات الجانبية للدابسون (فقر دم انحلالي،نقص محببات.اعتلال عصبي...).
- تحسن الأعراض على العلاج بالدابسون سحري ويبدأ خلال ساعات لأيام من البدأ.
- مركبات اليود ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قد تفاقم المرض.

شكرا لاصغائكم