

گزارش مورد

گزارش اولین مورد فوکال اپی تلیال هایپرپلازی در تبریز

دکتر سپیده وثوق حسینی: دانشیار آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر جواد یزدانی: استادیار جراحی فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر منیر مرادزاده: استادیار آسیب شناسی دهان فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مهرداد لطفی: دانشیار اندودونتیکس، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط

E-mail: mehrlotfi@yahoo.com

دکتر امیر علا آغالی: استادیار آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱۲/۲۰، پذیرش: ۸۶/۵/۸

چکیده

فوکال اپی تلیال هایپرپلازی یا بیماری هک یک ضایعه خوش خیم، مسری و نادر است که اولین بار در کودکان اسکیمو و سرخپوستان آمریکا گزارش شد. از ایران تا کنون تنها یک مورد از این ضایعه گزارش شده است. شیوع بالای این ضایعه در بین اعضاء خانواده دلالت بر پاتوزنر عفونی آن دارد. زیر گروه های ۱۳ و ۳۲ ویروس پاپیلومای انسانی به عنوان عامل ایجاد ضایعه شناخته شده اند. فوکال اپی تلیال هایپرپلازی "معمولًا" به صورت پاپولها و ندول های کوچک و متعدد در حفره دهان خصوصاً در مخاط لب ها، گونه و نواحی طرفی زبان دیده می شود. این گزارش اولین مورد فوکال اپی تلیال هایپرپلازی در تبریز و دومین گزارش این ضایعه از ایران در منابع است.

کلید واژه ها: فوکال اپی تلیال هایپرپلازی، بیماری هک، ویروس پاپیلومای انسانی

مقدمه

ها تک گیر بودن آنها می باشد. بروز این ضایعه با شیوع بالاتر در بین اعضاء یک خانواده و تغییرات ایجاد شده در سلولهای اپی تلیالی در بررسیهای هیستوپاتولوژیک، دلالت بر پاتوزنر عفونی آن دارد(۱،۲). مطالعات مختلف سرولوژیک و تحقیقات متعدد روی DNA ویروسهای جدا شده از ضایعه نشان داد که تیپ های ۱۳ و ۳۲ از ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) در ایجاد این ضایعه دخیل می باشند(۱-۷). HPV13 اولین بار در سال ۱۹۸۳ به عنوان عامل اتیولوژیک FEH معرفی شد(۷). سالها بعد تیپ دیگری از خانواده ویروس های پاپیلومای انسانی که همان HPV32 میباشد نیز از این ضایعات جداشد(۸). ویروس های پاپیلومای انسانی در ضایعات دهانی زگیلی شکل بیماران HIV مثبت نیز شنا سایی شده اند(۹). به این دلیل ضایعات فوکال اپی تلیال هایپرپلازی ممکن

فوکال اپی تلیال هایپرپلازی^۱ یک ضایعه خوش خیم، مسری و نادر است که اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Heck و Archard در مخاط دهان کودکان اسکیمو در آلسکا و سرخپوستان Navajo گزارش شد(۱ و ۲). نظر به این که برای اولین بار گزارشهایی از این ضایعه در آمریکای لاتین منتشر شده بود(۳) بر همین اساس Carlos Sedano و Carlos Multifocal اصطلاح papillomavirus hyperplasia را به جای بیماری هک^۲ برای این ضایعه پیشنهاد کردند زیرا معتقد بودند که این نام بهترین توصیف برای این ضایعه است(۳).

در ایران اولین و تنها مورد گزارش شده در سال ۱۹۸۶ میلادی از تهران مربوط به دو مورد از این بیماری بوده است(۴) و مورد دیگری تا کنون گزارش نشده است. نکته مهم در تمام این گزارش

1. Focal epithelial hyperplasia, FEH
2. Heck's disease
3. Human papilloma virus, HPV

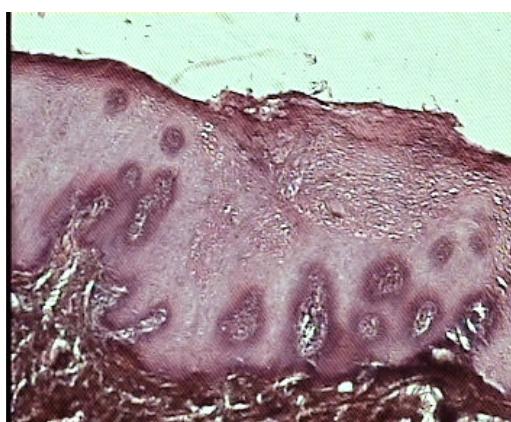
بررسی مقاطع متعدد میکروسکوپی از ضایعه، اپی تلیوم مطبق سنگفرشی هایپرکراتینیزه و آکانتوتیک با رت ریج های طویل شده متصل دیده شد (تصویر ۳). در تعدادی از کراتینوسایت های سطح اپی تلیوم تغییرات Koilocytic و واکوئولیزاسیون سلولی مشهود بود و برخی دیگر از سلول های اپی تلیالی، یک هسته تغییر شکل یافته، شبیه تصاویر میتوتیک (سلول میتوزوئید) را نشان دادند (تصویر ۴).



تصویر ۱: نمای بالینی بیمار مبتلا به فوکال اپی تلیال هیپرپلازی در مخاط لب گونه



تصویر ۲: نمای بالینی بیمار مبتلا به فوکال اپی تلیال هیپرپلازی در مخاط لب بالا



تصویر ۳: نمای میکروسکوپی فوکال اپی تلیال هیپرپلازی. آکانتوز و انصال رت ریجها مشاهده می شود بزرگنمایی $\times 40$ و رنگ آمیزی H&E

است در برخی موارد با عفونت HIV همراه باشد (۹۱۰). زندگی گروهی و دسته جمعی، بهداشت ضعیف و فقر از دیگر عوامل ایتیولوژیک در ارتباط با این ضایعه می باشد (۳، ۹).

ضایعات در نمای کلینیکی به صورت پاپولها یا ندولهای متعدد مجزا، نرم، بدون پایه، غیرحساس و بیشتر به صورت تجمعات خوشه ای، به رنگ مخاط سالم اطراف و گاهی سفید رنگ با قطری بین ۵ تا ۱۰ میلیمتر می باشند (تصویر ۱). در بسیاری از موارد ضایعات متعدد نمای Cobblestone در مخاط ایجاد می کنند (۱).

مخاط لب ها خصوصاً لب پایین، مخاط گونه و کنارهای زبان بیشترین مکانهای درگیر می باشد. همچنین ضایعات با شیوع کمتر در لب بالا، لثه و کام نیز دیده می شود (۳، ۱). برخی مطالعات شیوع ضایعه را در جنس مونث و زیر ۱۸ سال گزارش کرده اند (۱) ولی در دیگر مطالعات سن و جنس خاصی ذکر نگردیده است (۶، ۱۰).

همچنین گزارش هایی از حضور ضایعات ویروسی شبیه FEH در کف دهان و سطح ونترال زبان خرگوش (۱۱)، در مخاط دهان شمپانزه (۱۲) و در میمون (howler) (۱۳) ارائه شده است. ویروس هایی به دست آمده از پاپولها و ندولهای دهانی این جانوران ربطی به ویروس پاپیلومای انسانی نداشته و در ارتباط با ویروس های پاپیلومای اختصاصی این جانوران می باشد (۱۳).

نمای هیستوپاتولوژیک FEH شامل درجات متفاوتی از هایپرپلازی اپی تلیالی، طویل شدن و آناستوموز رت ریجه، هایپرکرومیسم و بزرگ شدگی هسته ها و دژنره شدن سلول های اپی تلیالی است که نمایی شبیه به فازهای مختلف میتوز سلولی را ایجاد می کند و به همین دلیل به آنها سلول میتوزوئید گفته می شود (۱). این مقاله، اولین مورد گزارش شده فوکال اپی تلیال هایپرپلازی در تبریز است.

گزارش مورد

بیماری مونث، ۳۳ ساله، مجرد، سفیدپوست و ساکن تبریز با شکایت از وضع ظاهری مخاط لب ها به داشکده دندانپزشکی تبریز مراجعه کرد. به گفته بیمار، ضایعات بدون درد و سوزش بوده که از حدود ۱۵ سال پیش ظاهر شده اند. والدین بیمار ازدواج فامیلی داشته و برادر وی نیز ضایعاتی از این نوع با پراکندگی کمتر در مخاط لب ها دارد. در تاریخچه پزشکی بیمار استفاده از کرایوتراپی با عود مجدد ذکر گردیده است. معاینه داخل دهانی بیمار پرولیفراسیون های بافتی بدون پایه (پاپولها و ندولهای متعدد) و به رنگ مخاط سالم را در مخاط لب ها و گونه ها نشان داد (تصویر ۱ و ۲). بیوپسی اینسیژنال از مخاط گونه، تحت بی حسی موضوعی برداشته، در محلول بافر فرمالین 10% بمدت یک هفته قرار داده شد و پس از تهیه بلوك پارافیني، مقاطعی به ضخامت $5 \mu\text{m}$ تهیه و پس از رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین در بزرگنمایی $\times 40$ و $\times 40$ مورد مطالعه هیستوپاتولوژی قرار گرفت. در

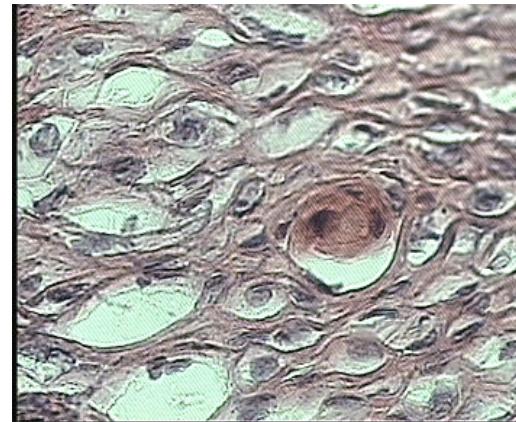
ضایعات فوکال اپی تیال هایپرپلازی ممکن است در بعضی موارد باعفونت HIV همراه باشد(۹). اگرچه ارتباط این دو هنوز کاملاً مشخص نمی باشد(۹). در توضیح علت این ارتباط می توان گفت که تضعیف سیستم ایمنی بیمار را مستعد ابتلاء به عفونت های فرست طلب منجمله عفونت های ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) می نماید(۹).

Moerman و همکاران(۹) بیان کردند که ضایعات فوکال اپی تیال هایپرپلازی ممکن است ریسک بالایی از تغییرات بدخیمی را در افراد با ضعف سیستم ایمنی داشته باشد اگرچه اکثربت قریب به اتفاق محققین این ضایعه را خوش خیم می دانند. Moerman و همکاران(۹) معتقدند که در بیماران با ضعف سیستم ایمنی ممکن است عفونت های فرست طلب مختلف از قبیل عفونت های زیر گروه هایی از HPV مانند 16,18,31,33 که شناسن بالاتری در ایجاد تغییرات بدخیمی دارند به وجود بیایند(۱). این امر دلیلی بر ریسک بالای تغییرات بدخیمی در ضایعات FEH نمی باشد. با این وجود چون تاکنون تحقیقی مبنی بر وجود پتانسیل بدخیمی در ضایعات ناشی از HPV13,32 ارائه نشده است در این رابطه بررسی بیشتری لازم است. هم چنین آنها بیان نمودند که شاید ضایعات FEH یکی از علائم دهانی عفونت HIV باشد(۹).

در برخی از گزارشات تاکید شده که لازم است برشهای متواالی (سریال سکشن) از این ضایعه به منظور شناسائی و مشاهده سلول های میتونتیک انجام گیرد زیرا ممکن است این نما تنها در یک برش قابل مشاهده باشد(۳).

جراحی، کرایو سرجری، الکتروکوآگولاسیون و لیزر کربن دی اکسید از روشهای متداول درمان فوکال اپی تیال هایپرپلازی می باشد (۱۴و۵).

Steinhoff و همکاران(۵) درمان با بتا-ایترافرون را به عنوان یک روش غیر تهاجمی، ساده و موثر که می تواند جانشین درمان های جراحی و تهاجمی گردد مطرح نمودند البته موثر بودن این روش در درمان ضایعات دهانی هنوز بقدر کافی آزمایش نشده است. به عنوان مثال در موردی که توسط Steinhoff و همکاران(۵) به این طریق درمان شد، بیمار تنها بمدت ۷ ماه پیگیری شده بود. در حالی که این مدت برای پیگیری ضایعات ویروسی پایا نظر FEH کافی نمی باشد. در مطالعه Kose و همکاران بیمار با پایا نظر FEH alpha-2a interferon سه بار در هفته به مدت ۱۴ هفته به صورت داخل عضلاتی موردمعالجه قرار گرفت و ۲ ماه بعد از اتمام درمان، قسمتی از ضایعات پاپولر عقب نشینی کردند(۱۷). در هر حال با توجه به اینکه ضایعات فوکال اپی تیال هایپرپلازی در بسیاری از موارد به صورت خود به خود پدیدار و سپس بعد از مدتی ناپدید می گردند، دندانپزشک باید ضمن آگاه نمودن بیمار از ماهیت خوش خیم ضایعه، در مورد درمان یا عدم درمان، نظر بیمار را جویا شود.



تصویر ۴: نمای میکروسکوپی سلول میتوژنیک در فوکال اپی تیال هایپرپلازی بزرگنمایی ۴۰× و رنگ آمیزی H&E

تصاویر هیستوپاتولوژیک با تشخیص کلینیکی فوکال اپی تیال هایپرپلازی تطابق داشت. با توجه به سن بیمار، زمان نسبتاً طولانی حضور ضایعات در دهان وی و این نکته که ضایعات شبیه فوکال اپی تیال هایپرپلازی در دهان بیماران HIV مشتب نیز گزارش شده اند، تست Eliza جهت بررسی وجود عفونت HIV به عمل آمد که نتیجه آن منفی بود. بنا به درخواست بیمار و به منظور برطرف نمودن مشکلات ظاهری، جراحی پاپولها و ندولهای لب بیمار انجام شد و لزوم پیگیری طولانی مدت به دلیل امکان عود مجدد ضایعات به وی خاطرنشان گردید.

بحث

اطلاعات موجود در مورد تاریخچه فوکال اپی تیال هایپرپلازی چندان کامل نمی باشد. پسربفت خودبخود ضایعه در اکثر موارد بعد از چند ماه یا چند سال گزارش شده و همین امر یکی از دلایل نادر بودن ضایعه در بالغین می باشد(۱). اما بعضی از ضایعات بدون این که چهار برگشت شوند، می توانند برای سال ها باقی بمانند(۵و۶) مانند مورد گزارش شده که ضایعات از ۱۵ سال پیش تا کنون در دهان بیمار وجود داشته است.

در گزارشات متعدد FEH بیشترین شیوع را در مخاط دهان گروههای نزدی خاصی از سرخوبستان نشان داده است(۱).

تشخیص فوکال اپی تیال هایپرپلازی در اکثر موارد می تواند بر پایه مشاهدات کلینیکی انجام گیرد(۱و۶). اما بررسی های هیستوپاتولوژیک نیز با نشان دادن تغییرات ناشی از عفونت ویروسی در سلول های اپی تیالی بافت های درگیر، می توانند در تائید تشخیص کمک کننده باشند(۱۴و۱۵). امروزه با شناسائی تیپ های ۱۳۲ و ۱۳۳ از ویروس پاپیلومای انسانی به عنوان عوامل آتیولوژیک ایجاد FEH. کاربرد روش های سرولوژیک و پلیمریزاسیون DNA ویروس های بدست آمده از ضایعه نیز می توانند در موارد لزوم به تشخیص قطعی ضایعه کمک کنند(۷-۸).

References

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial PATHOLOGY*. 2nded. New York, W.B.Saunders Company, 2002; PP: 320-1.
2. Archard HO, Heck JW, Stanley HR. Focal epithelial hyperplasia: an unusual oral mucosal lesion found in Indian children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965; **20**: 201-12.
3. Carlos R, Sedano HO. Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; **77**(6): 631-5.
4. Moussavi S. Focal epithelial hyperplasia: report of two cases and review of literature. *J Am Dent Assoc* 1986; **113**(6): 900-2.
5. Steinhoff M, Metze D, Stedefleth E, Luger TA. Successful topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with interferon-beta. *Br J Dermatol* 2001; **144**(5): 1067-9.
6. Durso BC, Pinto JM, Jorge J, de Almeida OP. Extensive focal epithelial hyperplasia: case report. *J Can Assoc* 2005; **71**(10): 769-71.
7. Pfister H, Hettich I, Runne U, Gissmann L, Chilf GN. Characterization of human papilloma virus type 13 from focal epithelial hyperplasia Heck lesions. *J Virol* 1983; **47**(2): 363-6.
8. Beaudenon S, Praetorius F, Kremsdorff D, Lutzner M, Worsaae N, Pehau-Arnaudet G, Orth G. A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1987; **88**(2): 130-5.
9. Moerman M, Danielides VG, Nousia CS, Van Wanzele F, Forsyth R, Vermeersch H. Recurrent focal epithelial hyperplasia due to HPV13 in an HIV-positive patient. *Dermatology* 2001; **203**(4): 339-41.
10. van Wyk W, Harris A. Focal epithelial hyperplasia: a survey of two isolated communities in the Cape province of South Africa. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; **15**(3): 161-3.
11. Chen SY. Focal epithelial hyperplasia in rabbit oral mucosa. *J Oral Pathol* 1979; **8**(4): 213-23.
12. Hollander CF, van Noord MJ. Focal epithelial hyperplasia: a virus-induced oral mucosal lesion in chimpanzee. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; **33**(2): 220-6.
13. Sa LR, Diloreto C, Leite MC, Wakamatsu A, Santos RT, Catao-Dias JL. Oral focal epithelial hyperplasia in a howler monkey. *Vet Pathol* 2000; **37**(5): 492-6.
14. Marvan E, Firth N. Focal epithelial hyperplasia in an HIV positive man. An illustrated case and review of the literature. *Aust Dent J* 1998; **43**(5): 305-10.
15. Praetorius-Clausen F, Willis JM. Papova virus-like particles in focal epithelial hyperplasia. *Scand J Dent Res* 1997; **79**(5): 362-5.
16. Pindburg JJ, Reichert PA. *Atlas of diseases of the oral cavity in HIV infections*. Copenhagen: Munksgaard, 1995.
17. Kose O, Akar A, Safali M, Tastan HB, Kurumlu Z, Gur AR. Focal epithelial hyperplasia treated with interferon alpha-2. *J Dermatol Treat* 2001; **12**(3): 111-3.