

پاتولوژی دهان، فک و صورت

نویل ۲۰۲۴ (جلد دوم)

سرپرست مترجمین:

دکتر آرزو آقا کوچک زاده

مترجمین:

دکتر سجاد ترکی

سید آرمان رضوانی

آرین آریائیان

آرمان جوهریان

احمد سهیلی

محمد امین شیرمحمدی

مقدمه

به نام خدا

کتاب حاضر، ترجمه کتاب Oral and Maxillofacial Pathology (Edition Fifth) می باشد، که مرجع درس پاتولوژی دانشجویان در دوره دکترای عمومی و آزمون دستیاری، همین طور یکی از مهم ترین مراجع در دوره دستیاری این رشته تخصصی می باشد. مجموعه حاضر با تلاش دانشجویان کوشای دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی البرز انجام گرفته است و در این حین تمام سعی مان بر این بوده است که مفاهیم را با بیانی روان و قابل درک همراه با رعایت اصول نگارشی ترجمه کنیم. امید است این کتاب در جهت پیشرفت و ارتقای علمی دانشجویان کشور عزیزمان راه گشا باشد.

از دانشجویان خوب و توانمندی که در تمامی مراحل ترجمه و ویرایش کتاب، زحمات بسیاری کشیده اند بسیار سپاسگزارم. برخورد لازم می دانم از انتشارات شایان نمودار، به ویژه سرکار خانم آقازاده که در این مدت با صبر و حوصله ما را همراهی کردند قدردانی و تشکر کنم.

در پایان با هدف ارتقای ترجمه حاضر در چاپ های بعدی خواهشمند است پیشنهادات و نظرات ارزشمندتان را از طریق آدرس a.aghakouchkazadeh@gmail.com با بنده در میان بگذارید.

دکتر آرزو آقا کوچک زاده

پاییز ۱۴۰۴

فهرست مندرجات

فصل دهم: پاتولوژی اپی تلیال.....	۵
فصل یازدهم: پاتولوژی غدد بزاقی.....	۱۲۷
فصل دوازدهم: تومورهای بافت نرم.....	۱۸۸
فصل سیزدهم: اختلالات خونی.....	۲۶۲
فصل چهاردهم: پاتولوژی استخوان.....	۳۱۱
فصل پانزدهم: کیست ها و تومورهای ادنتوژنیک.....	۳۸۹
فصل شانزدهم: بیماری های پوستی.....	۴۵۹
فصل هفدهم: تظاهرات دهانی بیماری های سیستمیک.....	۵۳۹
فصل هجدهم: درد صورتی و بیماری های عصبی عضلانی.....	۵۸۷

پاتولوژی اپی‌تلیال

ضایعات خوش‌خیم اپی‌تلیال مرتبط با ویروس پاپیلومای انسانی

ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) متشکل از گروه بزرگی از ویروس‌های DNA دار دو رشته‌ای است که به خانواده‌ی *Papillomaviridae* تعلق دارند. HPV تمایل^۱ به اپی‌تلیوم سنگفرشی نشان می‌دهد و ممکن است پوست یا مخاط را آلوده کند. عفونت‌های مخاطی ممکن است در ناحیه‌ی آنژینتال، مسیر تنفسی-گوارشی فوقانی و سایر نقاط بدن رخ دهد. بیش از ۲۰۰ نوع HPV در انسان شناسایی شده است، که بیش از ۳۰ نوع آن به طور خاص مخاط دهان را آلوده می‌کنند.

HPV با انواع ضایعات اپی‌تلیالی خوش‌خیم، بالقوه بدخیم^۲ و بدخیم مرتبط است، اما بیشتر افراد آلوده بدون علامت هستند و بیماری واضح بالینی ندارند. بر اساس پتانسیل انکوژنیک، انواع HPV مخاطی به دو دسته (*low-risk*) کم‌خطر (به عنوان مثال، انواع ۶، ۱۱، ۱۳، ۳۲، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۵۴، ۵۵، ۶۱، ۶۲، ۶۴، ۶۷، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۸۱ و سایر) یا (*high-risk*) پرخطر (به عنوان مثال، انواع ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶، ۶۸، ۷۳ و سایر) طبقه‌بندی می‌شوند.

شیوع گزارش‌شده عفونت HPV دهانی بدون علامت بسیار متغیر است، که احتمالاً به دلیل تفاوت در تکنیک‌های نمونه‌برداری، روش‌های شناسایی^۳ و مطالعات cohort است. بسیاری از مطالعات، ریزش سلول‌های اپی‌تلیالی در شستشوی دهانی (oral rinses) را آنالیز کرده‌اند، اگرچه چنین نمونه‌هایی بین عفونت حفره‌ی دهان و اوروفارنکس تمایز قائل نمی‌شوند. با این وجود، مطالعات متاآنالیز و مرورهای سیستماتیک نشان می‌دهند که عفونت HPV دهانی تقریباً در ۵٪ تا ۸٪ از افراد سالم و طبیعی در سراسر جهان وجود دارد. اکثر مطالعات، تمایل بیشتر در مردان را گزارش می‌دهند، اگرچه توزیع جنسیتی گزارش‌شده متغیر است. در ایالات متحده، یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت که به عنوان

بخشی از National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) برای سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۴ انجام شده است، شیوع عفونت HPV دهانی را در بین افراد ۱۸ تا ۶۹ ساله، ۱۱.۵٪ در مردان و ۳.۲٪ در زنان تخمین زده است. در این مطالعه، توزیع سنی برای مردان مبتلا به عفونت HPV دهانی، یک الگوی دوتایی^۴، با نقاط اوج^۵ در سنین ۳۵ تا ۳۹ و ۵۰ تا ۵۴ سال را نشان داده است. قابل توجه است که شیوع عفونت دهانی با انواع HPV پرخطر در مردان در مقایسه با زنان به طور قابل توجهی بیشتر بود (به ترتیب ۷.۳٪ در مقابل ۱.۴٪). همچنین، فراوانی عفونت HPV دهانی در بین مردان با عفونت تناسلی همزمان، بیشتر بود.

عوامل مرتبط با افزایش شیوع عفونت HPV دهانی شامل مصرف تنباکو، افزایش تعداد شرکای جنسی در طول زندگی، افزایش تعداد شرکای جنسی اخیر و عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی^۶ (HIV) است. علاوه بر این، برخی از محققان ارتباطات احتمالی با پریدونتیت، ژنژیویت یا بهداشت دهانی ضعیف را پیشنهاد کرده‌اند، اگرچه اهمیت این یافته‌ها نامشخص است.

روش‌های انتقال پیشنهادی برای عفونت HPV دهانی شامل تماس جنسی و غیرجنسی فرد به فرد، انتقال از طریق بزاق، اشیاء آلوده، خودتلقیحی^۷، شیردهی، انتقال پری‌ناتال (perinatal) و احتمالاً انتقال قبل از تولد (prenatal) است. به طور خاص، به نظر می‌رسد انتقال دهانی-مقعدی (orogenital) و ویروس از زنان به مردان بیشتر از مردان به زنان است. در میان نوزادان، برخی مطالعات HPV دهانی و نازوفارنژیال را به ترتیب در ۲۳٪ و ۳۷٪ تشخیص داده‌اند، اگرچه بیشتر این عفونت‌ها در چند سال اول زندگی از بین می‌روند. مسیر دقیق انتقال به نوزادان نامشخص است، اگرچه در معرض قرار گرفتن (exposure) از طریق کانال زایمان، خون بند ناف یا مایع آمنیوتیک محتمل می‌باشند.

4. Bimodal pattern

5. Peaks

6. Human immunodeficiency virus

7. Autoinoculation

1. Tropism

2. Potentially malignant

3. Detection methods

تاریخچه طبیعی عفونت HPV دهانی به خوبی مشخص نشده است. به نظر می‌رسد که در اکثر افراد عفونت به سرعت از بین می‌رود، در حالی که در برخی افراد عفونت ادامه می‌یابد. با این حال، میزان پاکسازی گزارش شده احتمالاً به دلیل تفاوت‌های موجود در طراحی و روش‌های مطالعه بسیار متغیر (محدوده ۰٪ تا ۸۰٪) می‌باشد. عوامل مرتبط با عفونت پایدار دهانی شامل جنس مذکر، سن بالاتر، عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سیگار کشیدن است.

HPV ممکن است از طریق میکروآبریشن (Micro abrasion) یا تروما وارد اپی‌تلیوم شود و در ابتدا سلول‌های اپی‌تلیال بازال را آلوده کند. ورود به سلول میزبان از طریق اندوسیتوز رخ می‌دهد و DNA ویروسی اپیزومال^۱ (یعنی مولکول خارج کروموزومی حلقوی) به هسته منتقل می‌شود. در پوست یا مخاط با ظاهر طبیعی، ویروس ممکن است در حالت نهفته در هسته سلول‌های اپی‌تلیال بازال باقی بماند. در چنین مواردی، DNA ویروسی اپیزومال با تعداد کمی وجود دارد. در مقابل، در ضایعات خوش خیم و پیش‌بدخیم درجه پایین مرتبط با HPV، DNA اپیزومال HPV معمولاً در لایه‌های مختلف سلول‌های اپی‌تلیال با تعداد کمی افزایش یافته وجود دارد و ویروئین‌های بالغ از سلول‌های سطحی ریزش می‌کنند. با تقسیم هر سلول اپی‌تلیال بازال آلوده، یک سلول دختری در لایه پایه باقی می‌ماند تا مخزن ویروسی را حفظ کند. سلول دختری دیگر به لایه‌های سوپرابازال مهاجرت کرده، در تنظیم چرخه سلولی اختلال ایجاد می‌کند و از تشکیلات سلول میزبان برای سنتز پروتئین‌های مورد نیاز تکثیر (replication) ویروسی استفاده می‌کند. در صورت وجود تعداد بالای اپیزومال‌ها، DNA ویروس ممکن است در ژنوم میزبان ادغام شود، که منجر به بیان انکو پروتئین‌ها^۲ و غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب کننده تومور^۳ می‌شود.

DNA ادغام شده HPV اغلب در بدخیمی‌های مرتبط با HPV و ضایعات پیش بدخیم با درجه بالا^۴ یافت می‌شود، اما حضور آن برای پیشرفت چنین ضایعاتی، نیازی قطعی نیست. در مقایسه با عفونت HPV، تغییرات بدخیمی ناشی از HPV نسبتاً نادر است. دوره کمون برای بیماری HPV خوش خیم بین ۳ هفته تا ۲ سال تخمین زده می‌شود، در حالی که دوره نهفتگی برای ایجاد بدخیمی مرتبط با HPV ممکن است ۱ تا چند دهه باشد.

در ایالات متحده، واکسیناسیون معمول HPV در سال ۲۰۰۶ معرفی شد و در طول سال‌ها تغییرات مختلفی در سیاست، طراحی و مجوز واکسن ایجاد شد. در حال حاضر، یک واکسن نو ترکیب ۹ ظرفیتی (Gardasil 9) در حال استفاده است که انواع HPV ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ را هدف قرار می‌دهد. کمیته مشورتی در مورد

شیوه‌های ایمن‌سازی، واکسیناسیون معمول HPV را برای نوجوانان ۱۱ تا ۱۲ ساله و واکسیناسیون جبرانی (catch-up) HPV را برای افراد تا ۲۶ سال توصیه می‌کند. علاوه بر این، واکسیناسیون HPV ممکن است برای بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ ساله که به طور نامناسب واکسینه شده‌اند، با مشورت با یک پزشک در نظر گرفته شود. دو دوز معمولاً به فاصله ۶ تا ۱۲ ماه برای افراد دارای سیستم ایمنی سالم زیر ۱۵ سال تزریق می‌شود؛ سه دوز در طول ۶ ماه برای افراد ۱۵ ساله یا بالاتر و برای بیماران دارای نقص ایمنی در هر سنی توصیه می‌شود. این واکسن برای پیشگیری از زگیل تناسلی، ضایعات پیش سرطانی و سرطان‌های دهانه رحم (uterine cervix، vulva)، واژن و مقعد و همچنین سرطان‌های اوروفارنکس و سایر سرطان‌های سر و گردن اندیکاسیون دارد. مورد اخیر بر اساس داده‌های اثربخشی جانشین برای بیماری‌های ناحیه مقعد و دستگاه تناسلی مرتبط با HPV، تأییدیه سریع دریافت کرده است و مشمول مطالعات تأییدکننده پس از تصویب است که در حال حاضر در دست انجام می‌باشند.

بخش‌های زیر ضایعات خوش خیم مرتبط با HPV در حفره دهان و سایر نقاط سر و گردن را مورد بحث قرار می‌دهند. بدخیمی‌های مرتبط با HPV در ادامه این فصل مورد بررسی قرار می‌گیرند. نمونه‌هایی از ضایعات مرتبط با HPV و انواع ویروس‌های مربوطه در جدول ۱-۱۰ ذکر شده است.

پاپیلوما‌ی سنگفرشی^۵

پاپیلوما‌ی سنگفرشی یک پرولیفراسیون خوش خیم از اپی‌تلیوم سنگفرشی طبق (stratified) است که منجر به ایجاد توده‌ای پاپیلاری یا زگیل‌مانند می‌شود. در دستگاه تنفسی-گوارشی فوقانی، پاپیلوما‌های سنگفرشی اغلب حفره دهان، اوروفارنکس و حنجره را درگیر می‌کنند. این ضایعه عموماً ناشی از HPV در نظر گرفته می‌شود که انواع ۶ و ۱۱ آن شایع‌ترین موارد شناسایی شده هستند. با این حال، میزان تشخیص HPV در مطالعات مختلف به‌طور قابل توجهی متفاوت است که احتمالاً به دلیل تفاوت در روش‌های تشخیص و انواع ویروسی مورد بررسی می‌باشد. HPV در بیشتر پاپیلوما‌های حنجره (تقریباً ۹۰٪ تا ۹۵٪ طبق مطالعات جدیدتر)، و تنها در تعداد کمی از موارد دهانی، شناسایی شده است. تست‌های HPV معمولاً برای تشخیص و مدیریت روتین پاپیلوما‌ها در حفره دهان، اوروفارنکس و حنجره مورد نیاز نیستند. پاپیلوما‌های سنگفرشی دهانی نسبتاً شایع هستند و تقریباً ۳٪ از کل ضایعات دهانی ارسالی جهت بیوپسی را تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، محققان تخمین زده‌اند که پاپیلوما‌های سنگفرشی ۷٪ تا ۸٪ از کل توده‌ها یا رشد‌های (growths) دهانی در کودکان را تشکیل می‌دهند.

5. Squamous papilloma
6. Verruciform

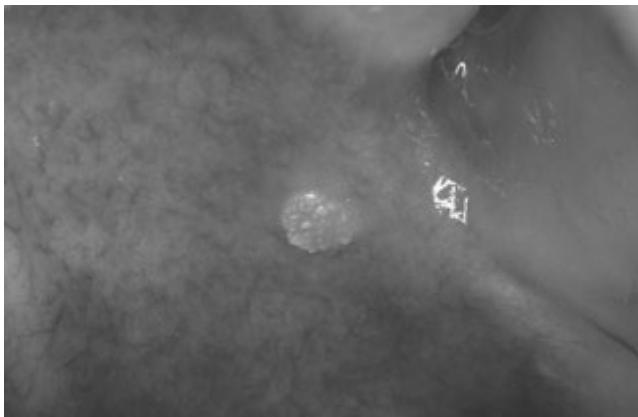
1. Episomal
2. Oncoproteins
3. Tumor suppressor genes
4. High-grade

جدول ۱۰-۱: انواع ویروس پاپیلومای انسانی برای ضایعات انتخاب شده

Site Predilection	Lesion	Major HPV Types	Other Reported HPV Types
Oral/head and neck mucosa	Oral squamous papilloma	6, 11	5, 12, 16, 18, 22-24, 35, 51, 96, 110, 120, 121, 123, 130, 131, 156, 161
	Recurrent respiratory papillomatosis	6, 11	8, 16, 18, 31, 33, 35, 44, 45, 55, 70, 76, 84
	Exophytic sinonasal papilloma	6, 11	16, 57, 91
	Inverted sinonasal papilloma	6, 11, 16, 18	42, 57, 58, 83
	Multifocal epithelial hyperplasia	13, 32	1, 6, 11, 16, 18, 31, 39, 40, 51, 52, 55, 58, 66, 68, 69, 71, 74, 90
	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	16	18, 26, 33, 35, 45, 52, 58, 67, 69
	Conjunctival papilloma	6, 11	5, 13, 16, 20, 23, 33, 45
Skin	Verruca vulgaris	2	1, 4, 6, 7, 10, 11, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 75-77
	Verruca plana	3, 10	2, 5, 26-29, 38, 41, 49, 75, 76
	Palmoplantar wart	1, 4	2, 27, 41, 45, 57, 60, 63, 65, 66
	Butcher's wart	2, 7	1, 3, 4, 10, 28
Anogenital region	Condyloma acuminatum	6, 11	1, 2, 4, 6, 7, 9, 16, 18, 27, 31, 33, 35, 38-45, 51-59, 65, 66, 68, 70, 81
	Intraepithelial neoplasia	6, 11, 16, 18, 31, 33	26, 35, 39, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 81-83
	Cervical squamous cell carcinoma	16, 18	6, 11, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73

HPV, Human papillomavirus.

گاهی اوقات افتراق این ضایعه از نظر کلینیکی از وروکا و لگاریس، کندیلوما آکومیناتوم، گزانتومای وروسی فرم، هایپرپلازی اپی تلیالی چند کانونی یا ژانت سل فیبروما دشوار است. علاوه بر این، ضایعات پاپیلاری به هم پیوسته گسترده (پاپیلوماتوزیس) در ناحیه دهان و صورت ممکن است در چندین سندرم و اختلالات پوستی از جمله nevus focal dermal hypoplasia, acanthosis nigricans, unius lateris (Goltz-Gorlin)، سندرم Costello و سندرم داون مشاهده شود.



* شکل ۱۰-۱: پاپیلومای سنگفرشی. ضایعه اگزوفیتیک در کام نرم همراه با برجستگی‌های سطحی متعدد، کوتاه و سفید.

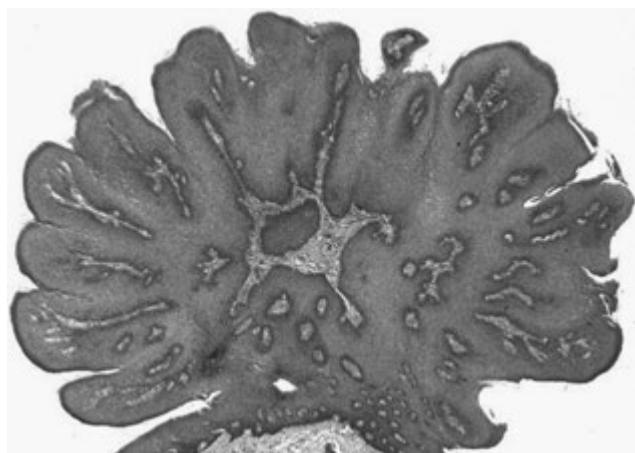
خصوصیات بالینی

اکثر مطالعات یا تمایل جنسی معنی داری را ذکر نکرده و یا اندکی شیوع بیشتر را در مردان گزارش کرده‌اند. برخی از نویسندگان اظهار داشته‌اند که پاپیلومای سنگفرشی دهانی عمدتاً در کودکان ایجاد می‌شوند؛ با این حال، این ضایعه می‌تواند در هر سنی ایجاد شود و در واقع، اغلب در افراد ۳۰ تا ۵۰ ساله تشخیص داده می‌شود. محل‌های مستعد شامل کام، زبان و لب‌ها هستند، اما هر سطح دهانی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. این ضایعه شایع‌ترین توده بافت نرم است که از کام نرم منشأ می‌گیرد.

پاپیلومای سنگفرشی یک ندول نرم، بدون درد، معمولاً پدانکوله و اگزوفیتیک با برآمدگی‌های سطحی انگشت‌مانند^۱ فراوان است که ظاهری شبیه به «گل کلم»^۲ یا زگیل‌مانند^۳ به آن می‌دهد (شکل ۱-۱۰). برآمدگی‌ها ممکن است نوک‌تیز^۴ یا صاف‌شده^۵ باشند (شکل‌های ۲-۱۰ و ۳-۱۰)، و ضایعه بسته به میزان کراتینیزاسیون سطحی، ممکن است سفید، کمی قرمز یا به رنگ طبیعی باشد. پاپیلوما معمولاً منفرد است و به سرعت تا حداکثر اندازه حدود ۰.۵ سانتی‌متر بزرگ می‌شود و پس از آن تغییر کمی دارد یا هیچ تغییری نمی‌کند. با این حال، ضایعاتی به بزرگی ۳ سانتی‌متر در بزرگترین قطر نیز گزارش شده است.

1. Fingerlike
2. Cauliflower
3. Wartlike
4. Pointed
5. Blunted

التهاب نشان دهد. لایه کراتین در ضایعاتی که ظاهر بالینی سفید دارند، ضخیم‌تر بوده و اپی‌تلیوم معمولاً الگوی بلوغ طبیعی را نشان می‌دهد. با این حال، برخی از پاپیلوماها، هایپرپلازی بازیلار و فعالیت میتوزی را نشان می‌دهند که می‌تواند با دیسپلازی اپی‌تلیالی خفیف اشتباه گرفته شود. **کویلوسیت‌ها**^۳ (سلول‌های اپی‌تلیالی تغییر یافته توسط ویروس با هسته‌های کنگره‌دار، پیکنوتیک [کوچک و تیره] که توسط هاله‌ی روشن احاطه شده‌اند) گاهی اوقات در قسمت بالایی لایه سلول خاردار^۴ به وضوح دیده می‌شوند. شباهت‌هایی در ویژگی‌های میکروسکوپی ممکن است تمایز پاپیلومای سنگفرشی از وروکا و لگاریس و کندیلوما آکومیناتوم را دشوار کند.



• شکل ۴-۱۰: پاپیلومای سنگفرشی. نمای با بزرگمایی پایین که یک پرولیفراسیون اپی‌تلیالی سنگفرشی پایه‌دار را نشان می‌دهد. برجستگی‌های پاپیلاری متعددی همراه با مراکز بافت همبند فیبرووسکولار وجود دارد.

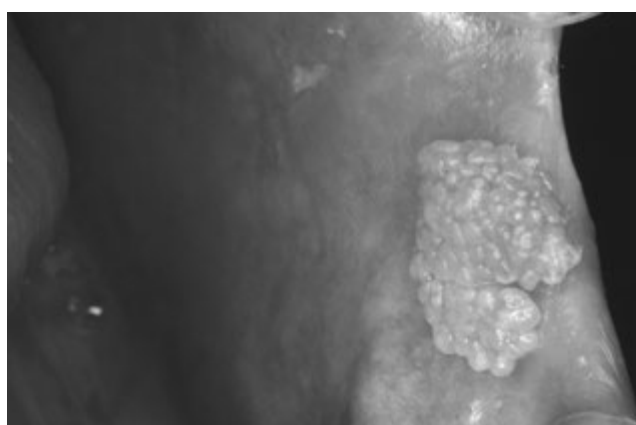
درمان و پیش‌آگهی

جراحی محافظه‌کارانه، شامل خارج کردن قاعده ضایعه، درمانی کافی برای پاپیلومای سنگفرشی دهانی است و عود بعید است. اغلب، ضایعات سال‌ها بدون درمان رها شده‌اند و هیچ تغییر بدخیمی، بزرگ‌شدگی مداوم یا انتشار به سایر قسمت‌های حفره دهان یا اوروفارنکس گزارش نشده است.

اگرچه بهبود خودبخودی امکان‌پذیر است، RRP با شروع در دوران کودکی تمایل به تکثیر مداوم دارد و گاهی منجر به مرگ در اثر خفگی (Asphyxiation) می‌شود. برخی از محققان رفتارهای تهاجمی به‌ویژه در موارد مرتبط با عفونت HPV ۱۱ را گزارش کرده‌اند. پاپیلوماتوزیس با روش‌های مکرر جراحی کاهش حجم (debulking) برای رفع انسداد راه هوایی درمان می‌شود. استفاده از یک microdebrider ممکن است خطر ایجاد اسکار پس از جراحی و از دست دادن عملکرد تارهای صوتی را کاهش دهد. درمان کمکی (Adjuvant) با interferon-alpha، cidofovir،



• شکل ۲-۱۰: پاپیلومای سنگفرشی. یک توده زبانی پایه‌دار همراه با برجستگی‌های سطحی متعدد، بلند، نوک‌تیز و سفید. به برجستگی‌های کوچک‌تر در اطراف قاعده ضایعه توجه کنید.



• شکل ۳-۱۰: پاپیلومای سنگفرشی. یک توده پایه‌دار در گوشه لب (buccal commissure) که برجستگی‌های سطحی کوتاه یا صاف شده‌ای (blunted) را نشان می‌دهد و رنگ سفید حداقلی دارد.

پاپیلوماتوزیس تنفسی عودکننده (RRP)^۱ که عمدتاً به عفونت HPV ۶ و ۱۱ نسبت داده می‌شود، یک بیماری نادر و بالقوه مخرب دستگاه تنفسی با تمایل به حنجره است. RRP شامل دو نوع مجزا است: (۱) **شروع در دوران کودکی (juvenile-onset)** و (۲) **شروع در بزرگسالی (adult-onset)**. خشن شدن صدا^۲ یک ویژگی مطرح‌کننده شایع این بیماری است و پاپیلوماهای به سرعت تکثیرشونده در نوع juvenile-onset ممکن است راه هوایی را مسدود کنند. قوی‌ترین عامل خطر برای RRP نوع juvenile-onset؛ سابقه زگیل‌های آنورثیتال مادر در دوران بارداری است. انتقال HPV از طریق کانال زایمان، جفت یا مایع آمنیوتیک فرضیه‌سازی شده است.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

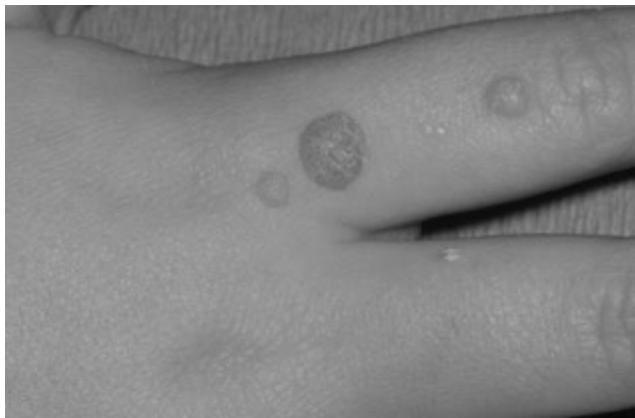
پاپیلوما با تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق کراتینیزه که به صورت برآمدگی‌های انگشت‌مانند با مراکز بافت همبند فیبرووسکولار آرایش یافته‌اند، مشخص می‌شود (شکل ۴-۱۰). بافت همبند ممکن است

3. Koilocytes
4. Spinous cell layer

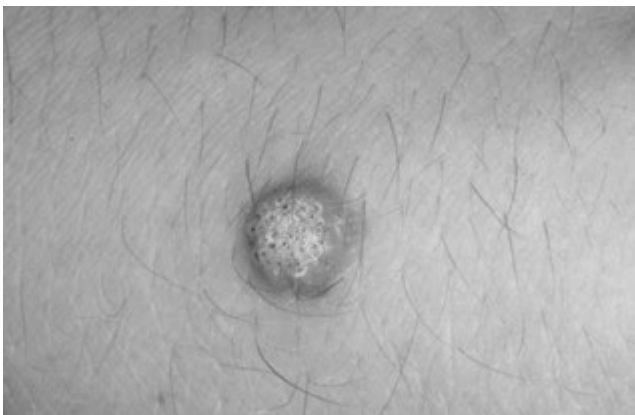
1. Recurrent respiratory papillomatosis
2. Hoarseness

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

وروکا ولگاریس با تکثیر اپی تلیوم سنگفرشی مطابق هایپرکراتوتیک که در برآمدگی‌های انگشت‌مانند و نوک‌تیز با مراکز بافت همبند مرتب شده‌اند، مشخص می‌شود (شکل ۸-۱۰). سلول‌های التهابی مزمن اغلب به بافت همبند پشتیبان نفوذ^۷ می‌کنند. رت‌ریج‌های طولیل‌شده تمایل دارند به سمت مرکز ضایعه همگرا شوند و اثر «فنجانی» ("cupping" effect) ایجاد کنند. یک لایه سلول گرانولار برجسته (هایپرگرانولوزیس^۸) گرانول‌های کراتوهیالین درشت و خشنی را نشان می‌دهد. کویلووسیت‌های فراوان اغلب در لایه خاردار سطحی دیده می‌شوند. کویلووسیت‌ها سلول‌های اپی تلیال تغییر یافته توسط HPV هستند که دارای فضایی روشن در اطراف هسته (perinuclear clearing) و هسته‌های کنگره‌دار و پیکنوتیک هستند. انکلوژیون‌های ائوزینوفیلیک داخل هسته‌ای و بیروسی گاهی اوقات در سلول‌های لایه گرانولار مشاهده می‌شوند.



• شکل ۵-۱۰: وروکا ولگاریس. چندین زگیل بر روی انگشت که سطحی زبر و پاپیلاری را نشان می‌دهند.



• شکل ۶-۱۰: وروکا ولگاریس. ضایعه ندولار پوست که برجستگی‌های پاپیلاری کوتاه و متعددی را نشان می‌دهد.

bevacizumab یا سایر عوامل نتایج متغیری به همراه داشته است. RRP با شروع در بزرگسالی معمولاً مهاجم کمتری دارد و موضعی‌تر است. جراحی محافظه‌کارانه ممکن است برای از بین بردن گرفتگی صدا ناشی از درگیری تارهای صوتی ضروری باشد. چند مطالعه نشان می‌دهد که واکسیناسیون HPV ممکن است برای پیشگیری و درمان کمکی RRP مفید باشد، اگرچه تحقیقات بیشتری لازم است. تبدیل RRP به کارسینومای سلول سنگفرشی نادر است (در کمتر از ۱٪ موارد شروع در دوران کودکی و حدود ۳٪ تا ۶٪ موارد شروع در بزرگسالی رخ می‌دهد).

وروکا ولگاریس^۱ (زگیل معمولی^۲)

وروکا ولگاریس یک هایپرپلازی کانونی، خوش‌خیم و ناشی از HPV در اپی تلیوم سنگفرشی مطابق است. HPV ۲ اغلب وجود دارد، اگرچه سایر انواع HPV نیز ممکن است یافت شوند (به جدول ۱-۱۰ مراجعه کنید). وروکا ولگاریس مسری است و می‌تواند از طریق خودتلقیحی^۳ به سایر قسمت‌های پوست یا مخاط فرد سرایت کند. به ندرت روی مخاط دهان ایجاد می‌شود اما روی پوست بسیار شایع است.

خصوصیات بالینی

وروکا ولگاریس اغلب در کودکان ایجاد می‌شود اما گاهی اوقات ممکن است حتی تا میانسالی نیز ایجاد شود. پوست دست‌ها شایع‌ترین محل درگیر شده است (شکل ۵-۱۰). ضایعات مخاطی دهانی معمولاً در ورملیون بوردر، مخاط لب یا قسمت قدامی زبان یافت می‌شوند. معمولاً وروکا به صورت یک پاپول یا ندول بدون درد با برآمدگی‌های پاپیلاری یا سطحی خشن (rough) و سنگریزه‌ای (Pebbly) ظاهر می‌شود (شکل‌های ۶-۱۰ و ۷-۱۰). ممکن است پایه دار (Pedunculated) یا بدون پایه (sessile) باشد. ضایعات پوستی ممکن است صورتی، زرد یا سفید باشند. ضایعات دهانی تقریباً همیشه سفید هستند. وروکا ولگاریس به سرعت به حداکثر اندازه خود (معمولاً کمتر از ۵ میلی‌متر) بزرگ می‌شود و پس از آن اندازه‌اش برای ماه‌ها یا سال‌ها ثابت می‌ماند، مگر اینکه ضایعه تحریک شود. ضایعات متعدد یا خوشه‌ای^۴ شایع هستند. گاهی اوقات، تجمع شدید کراتین فشرده ممکن است منجر به یک برآمدگی سطحی سفتی شود که **شاخ پوستی^۵** یا **شاخ کراتینی^۶** نامیده می‌شود. سایر ضایعات پوستی، از جمله سبورئیک کراتوزیس، اکتینیک کراتوزیس و کارسینومای سلول سنگفرشی نیز ممکن است شاخ پوستی ایجاد کنند.

1. Verruca vulgaris
2. Common wart
3. Autoinoculation
4. Clustered lesions
5. Cutaneous horn
6. Keratin horn

7. Infiltrate
8. Hypergranulosis

رایج برای وروکا‌های پوستی شامل اسید سالیسیلیک موضعی، اسید لاکتیک موضعی و کرایوتراپی است. جراحی فقط برای مواردی با تظاهر بالینی غیرمعمول که تشخیص نامشخص است، توصیه می‌شود. ضایعات پوستی که عود می‌کنند یا در برابر درمان استاندارد مقاوم هستند، ممکن است با روش‌های جایگزین مانند bleomycin داخل ضایعه‌ای^۱، 5-fluorouracil موضعی یا داخل ضایعه‌ای، cantharidin، ایمونوتراپی با contact sensitizerها (به عنوان مثال، diphenylcyclopropenone، squaric acid dibutylester)، ایمونوتراپی داخل ضایعه‌ای (به عنوان مثال، با آنتی ژن پوستی کاندیدا/یا اورین، مشتق پروتئین خالص شده^۲، imiquimod موضعی، تری کلرو استیک اسید، لیزر درمانی pulsed dye یا فتودینامیک تراپی درمان شوند.

ضایعات دهانی معمولاً با جراحی برداشته می‌شوند، یا ممکن است توسط لیزر، کرایوتراپی یا الکتروسرجری از بین بروند. کرایوتراپی باعث ایجاد تاول زیر اپی‌تلیالی^۳ می‌شود که اپی‌تلیوم آلوده را از بافت همبند زیرین بلند می‌کند و به آن اجازه می‌دهد تا پوسته‌ریزی کند (slough away). همه درمان‌های تخریبی یا جراحی باید تا قاعده ضایعه ادامه یابند.

عود در بخش کوچکی از موارد درمان شده مشاهده شده است. هیچ پتانسیلی برای تبدیل شدن به بدخیمی وجود ندارد.

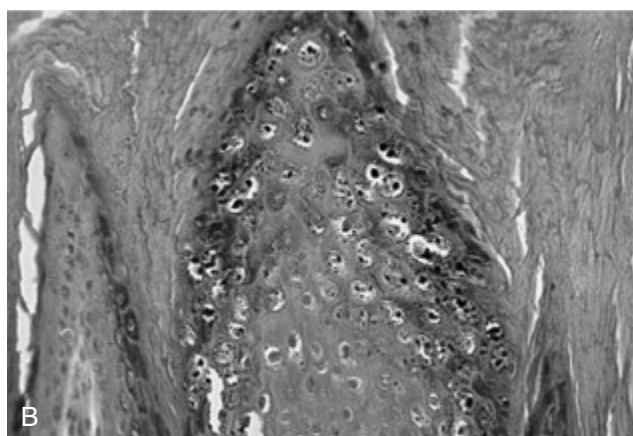
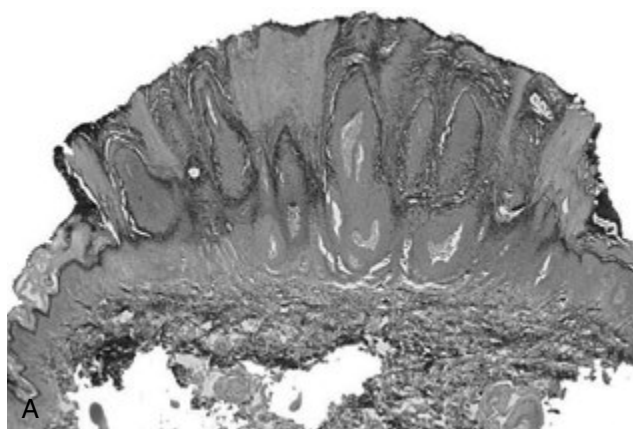
کندیلوما آکومیناتوم^۴ (زگیل تناسلی)^۵

کندیلوما آکومیناتوم یک پرولیفراسیون اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق، ناشی از HPV در ناحیه آنورینتال، دهان و حنجره است. تقریباً ۹۰٪ موارد به HPV ۶ و ۱۱ نسبت داده می‌شود، اگرچه عفونت همزمان با انواع مختلف دیگر - از جمله انواع پرخطر ۱۶ و ۱۸- شایع است (به جدول ۱-۱۰ مراجعه کنید).

کندیلوما آکومیناتوم یک بیماری شایع منتقله از راه جنسی^۶ (STD) است که حدود ۱٪ از جمعیت فعال جنسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این حال، از زمان معرفی واکسن HPV، کاهش قابل توجهی در میزان ابتلا در بسیاری از مناطق گزارش شده است. تشخیص کندیلوما در کودکان خردسال می‌تواند نشانه‌ای از سوء استفاده جنسی باشد. علاوه بر این، مطالعات مربوط به عفونت HPV حفره دهان و حلق در نوزادان نشان می‌دهد که انتقال عمودی از مادران مبتلا به عفونت HPV تناسلی ممکن است در دوران پری‌ناتال یا شاید در رحم رخ دهد. انتشار از طریق سطوح آلوده محیطی نیز مطرح شده است. کندیلوما‌های دهانی



• شکل ۷-۱۰: وروکا و لگاریس. ضایعه پاپیلاری و سفید بر روی ورمیلیون لب بالا.

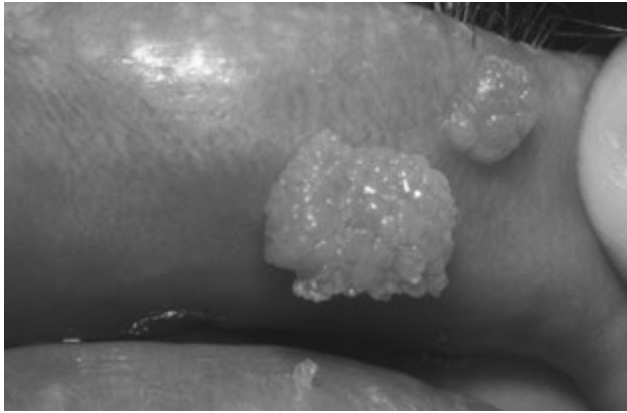


• شکل ۸-۱۰: وروکا و لگاریس. (A) برجستگی‌های پاپیلاری متعدد که با اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی هاپرکراتوتیک پوشیده شده‌اند. رت‌ریج‌های طولی در لبه ضایعه به سمت مرکز همگرا می‌شوند. (B) نمای با بزرگنمایی بالا که کویلو‌سیت‌های روشن را در لایه‌های اپی‌تلیالی بالاتر نشان می‌دهد.

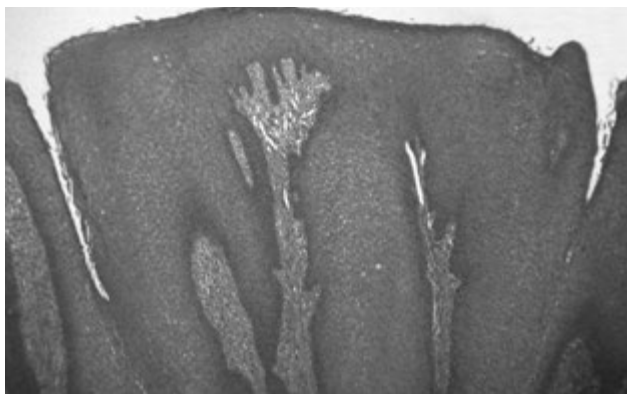
درمان و پیش‌آگهی

وروکا‌ها اغلب در افراد دارای سیستم ایمنی سالم، به مرور زمان خودبخود برطرف می‌شوند. تقریباً دو سوم آن‌ها بدون درمان ظرف ۲ سال، به ویژه در کودکان، ناپدید می‌شوند. با این حال، برداشت ضایعاتی که باقی می‌مانند، گسترش می‌یابند، باعث مشکلات زیبایی می‌شوند یا ایجاد ناراحتی می‌کنند، ممکن است در نظر گرفته شود. درمان‌های

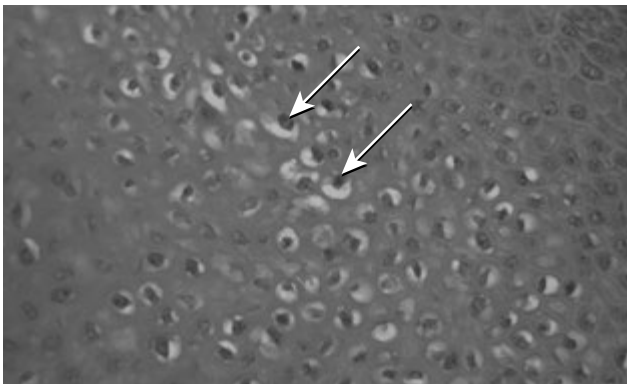
1. Intralesional
2. Purified protein derivative
3. Subepithelial blister
4. Condyloma acuminatum
5. Venereal^{wart}
6. Sexually transmitted disease



• شکل ۹-۱۰: کندیلوما آکومیناتوم. دو ضایعه در مخاط لب بالا که برجستگی‌های کوتاه و صاف‌شده‌ای را نشان می‌دهند.



• شکل ۱۰-۱۰: کندیلوما آکومیناتوم. تصویر با بزرگنمایی متوسط از اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق آکانتوتیک که یک برجستگی صاف‌شده را تشکیل می‌دهد.



• شکل ۱۱-۱۰: کندیلوما آکومیناتوم. تصویر با بزرگنمایی بالا که کویلووسیت‌ها (فلش‌ها) را در لایه خاردار نشان می‌دهد.

درمان و پیش‌آگهی

کندیلوماهای دهانی معمولاً با جراحی محافظه‌کارانه درمان می‌شوند. کرایوتراپی و laser ablation نیز ممکن است استفاده شوند. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد پتانسیل لیزر درمانی برای تولید ذرات عفونی^۳ وجود دارد که تیم جراحی و بیمار را در معرض HPV معلق در هوا (Airborne) قرار می‌دهد.

و آنژیوم‌های دهانی ممکن است به طور همزمان وجود داشته باشند. دوره کمون حدود ۱ تا ۳ ماه است و خودتلقیحی به سایر نواحی مخاطی نیز ممکن است.

خصوصیات بالینی

کندیلوماها معمولاً در نوجوانان و بزرگسالان جوان تشخیص داده می‌شوند، اما افراد در هر سنی مستعد ابتلا هستند. ضایعات دهانی اغلب در مخاط لب و فرنوم لینگوآل ایجاد می‌شوند. کام نرم نیز اغلب درگیر می‌شود. کندیلوماهای معمول به صورت یک توده اگزوفیتیک، بدون پایه، صورتی رنگ، با حدود مشخص، غیرحساس با برجستگی‌های سطحی کوتاه و صاف (blunted) (شکل ۹-۱۰) ظاهر می‌شود. کندیلوما معمولاً بزرگتر از پاپیلوما است و به طور اختصاصی با سایر کندیلوماها خوشه‌هایی را ایجاد می‌کند. اندازه متوسط آن، ۱ تا ۱.۵ سانتی‌متر است، اما ضایعات دهانی تا ۳ سانتی‌متر نیز گزارش شده است.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

کندیلوما آکومیناتوم به صورت تکثیر خوش خیم اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق آکانتوتیک^۱ با برجستگی‌های سطحی پاپیلاری و کمی کراتوتیک (شکل ۱۰-۱۰) ظاهر می‌یابد. مراکز بافت همبند نازک، برجستگی‌های پاپیلاری را پشتیبانی می‌کنند که نسبت به پاپیلوماهای سنگفرشی و وروکا و لگاریس، صاف‌شده‌تر (blunted) و پهن‌تر (broader) هستند. کرپیت‌های پر از کراتین اغلب بین برجستگی‌های پاپیلاری دیده می‌شوند. در برخی موارد، ضایعات ممکن است از مخاط سطحی گسترش یافته و اپی‌تلیوم مجاری بزاقی زیرین را درگیر کنند. چنین ضایعاتی باید از پاپیلوماهای مجاری بزاقی متمایز شوند.

اپی‌تلیوم سطحی بالغ و تمایز یافته است، اما در لایه سلول‌های خاردار، اغلب کویلووسیت‌ها (سلول‌های تغییر یافته توسط HPV با هسته‌های پیکنوتیک و مژرس [یا «شبه کشمش»]) وجود دارند (شکل ۱۱-۱۰). کویلووسیت‌ها ممکن است در ضایعات دهانی در مقایسه با ضایعات تناسلی کمتر برجسته باشند، که در این صورت تمایز آن از پاپیلوماهای سنگفرشی ممکن است دشوار باشد. بررسی‌های فراساختاری (ultrastructural)، ویرونی‌ها را در سیتوپلاسم یا هسته‌های کویلووسیت‌ها نشان می‌دهد و ویروس را می‌توان با آنالیز ایمونوهیستوشیمی، هیبریداسیون (ISH) *in situ*، و واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) نیز نشان داد.

1. Acanthotic

2. Raisin-like

3. Infectious plume

در ابتدا در بومیان آمریکایی و Inuit (اسکیموهای کانادا و گرینلند) توصیف شد، اما متعاقباً در بسیاری از جمعیت‌ها و گروه‌های قومی مشاهده شده است. بخش زیادی از موارد گزارش شده از آمریکا و اروپا بوده‌اند. در برخی از جمعیت‌ها، تقریباً ۴۰٪ از کودکان مبتلا هستند. هایپرپلازی اپی‌تلیالی چندکانونی اغلب اعضای متعدد یک خانواده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این تمایل خانوادگی ممکن است به استعداد ژنتیکی یا انتقال HPV بین اعضای خانواده مربوط باشد. ارتباط با آلل HLA-DR4 (DRB1*0404) توصیف شده است و انتقال از طریق بزاق (احتمالاً از طریق استفاده مشترک از ظروف غذاخوری یا مسواک‌ها) فرض شده است. وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین‌تر، شرایط زندگی شلوغ (crowded)، بهداشت ضعیف، سوء تغذیه و عفونت HIV یا سایر شرایط نقص ایمنی به نظر می‌رسد عوامل خطر اضافی باشند. اگرچه در ابتدا به عنوان «هایپرپلازی اپی‌تلیالی کانونی» گزارش شد، اما اصطلاح هایپرپلازی اپی‌تلیالی چندکانونی ترجیح داده می‌شود زیرا بیماران معمولاً ضایعات متعددی از خود نشان می‌دهند.

خصوصیات بالینی

هایپرپلازی اپی‌تلیالی چندکانونی عمدتاً در افراد جوان، با میانگین سنی ۲۳ سال و طیف سنی گسترده ۳ تا ۹۲ سال، بروز می‌کند. تمایل اندکی به جنس مونث وجود دارد. شایع‌ترین محل‌های درگیری شامل مخاط لب، گونه و زبان است، اما ضایعات لثه، کام، کف دهان و لوزه نیز ممکن هستند. علاوه بر این، درگیری ملتحمه نیز بسیار به ندرت گزارش شده است.

دو نوع بالینی اصلی وجود دارد: پاپولونودولار^۵ و پاپیلوماتوزیس^۶. نوع شایع‌تر پاپولونودولار با پاپول‌ها و ندول‌های صورتی، با سطح صاف، و تمایل به مخاط گونه، مخاط لب و گوشه لب (commissure) (شکل ۱۲-۱۰) اختصاصی می‌شود. نوع پاپیلوماتوزیس به صورت ندول‌های سفید تا صورتی کم‌رنگ، سنگریزه‌ای (Pebbly)، روی زبان و لثه چسبیده ظاهر می‌شود (شکل ۱۳-۱۰). در هر دو نوع، ضایعات منفرد معمولاً کوچک (۰.۱ تا ۱ سانتی‌متر)، مجزا و با حدود مشخص هستند. با این حال، آن‌ها ممکن است به هم پیوسته و ظاهر قله سنجی^۷ یا شیاردار^۸ ایجاد کنند و ضایعات منفرد تا ۳ سانتی‌متر قطر نیز ممکن هستند. طبق نظر برخی از نویسندگان، ضایعات در بیماران مسن‌تر در مقایسه با بیماران جوان‌تر، کوچک‌تر، با تعداد و برآمدگی کمتر هستند. این مشاهده ممکن است نشان دهنده پسرقت خودبخودی در طول زمان باشد.

برای کندیلوماهای آنونژنیال، داروهای موضعی که توسط بیمار استفاده می‌شوند (مانند imiquimod، podophyllotoxin، sinecatechins) در حال تبدیل شدن به درمان اصلی هستند. با این حال، چنین درمان‌هایی معمولاً برای ضایعات دهانی استفاده نمی‌شوند. زگیل‌های آنونژنیال که با درمان اعمال شده توسط بیمار به طور کامل برطرف نمی‌شوند، ممکن است توسط کرایوتراپی، لیزر یا الکتروسرجری از بین بروند. گزینه‌های درمانی اضافی شامل trichloroacetic acid، اینترفرون سیستمیک یا داخل ضایعه‌ای و cidofovir موضعی هستند. جالب توجه است که چند گزارش موردی از پسرقت پس از واکسیناسیون HPV وجود دارد.

صرف نظر از روش مورد استفاده، کندیلوماها باید درمان شوند زیرا مسری هستند و می‌توانند از طریق خودتلقیحی یا به افراد دیگر، منتقل شوند. با وجود این، درمان‌های موجود، عفونت HPV یا احتمال انتقال ویروس در آینده را به طور کامل از بین نمی‌برند. عود در تقریباً ۲۰٪ تا ۵۰٪ موارد آنونژنیال گزارش شده است. بنابراین، فالوآپ بالینی توصیه می‌شود.

کندیلوماهای آنونژنیال آلوده به HPV ۱۶ یا ۱۸ با افزایش خطر تبدیل بدخیمی به کارسینومای سلول سنگفرشی همراه هستند، اما چنین تبدیلی در ضایعات دهانی به خوبی ثبت نشده است. جالب توجه است که یک مطالعه مبتنی بر جمعیت اخیر از بیماران دانمارکی مبتلا به کندیلوماهای تناسلی، افزایش خطر را نه تنها برای سرطان آنونژنیال، بلکه برای سرطان‌های سر و گردن نیز در طولانی‌مدت گزارش کرده است. توضیحات پیشنهادی برای این مشاهده شامل استعداد ایمونولوژیک به عفونت پایدار HPV (که منجر به افزایش خطر سرطان سر و گردن مرتبط با HPV می‌شود) و عوامل رفتاری (مانند مصرف تنباکو و الکل، رفتار همجنس‌گرایان مرد) است.

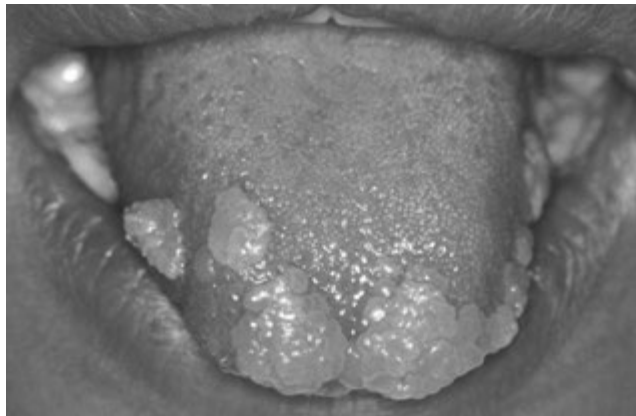
واکسیناسیون HPV برای پیشگیری از کندیلوماهای آنونژنیال مفید است. انتظار می‌رود واکسیناسیون به پیشگیری از ضایعات دهانی نیز کمک کند، اگرچه تأثیر واکسیناسیون بر کندیلوماهای دهانی نیاز به مطالعه دارد.

هایپرپلازی اپی‌تلیالی چندکانونی^۱ (بیماری هک^۲؛ هایپرپلازی اپی‌تلیالی ویروس پاپیلوما چندکانونی^۳؛ هایپرپلازی اپی‌تلیالی کانونی^۴)

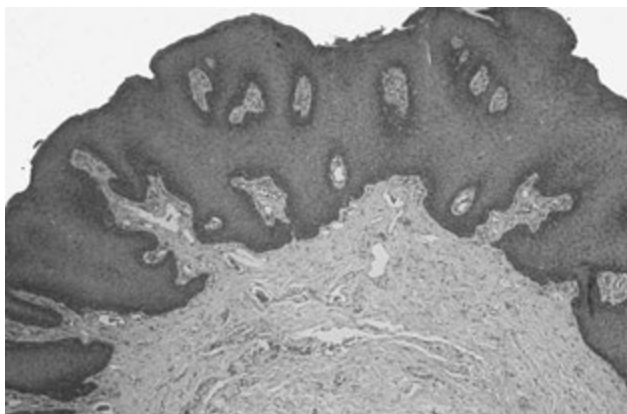
هایپرپلازی اپی‌تلیالی چندکانونی یک پرولیفراسیون اپی‌تلیالی سنگفرشی است که عمدتاً به HPV ۱۳ و ۳۲ نسبت داده می‌شود. با این حال، عفونت یا عفونت همزمان (Co-infection) با انواع مختلف HPV دیگر گاهی اوقات گزارش شده است (جدول ۱-۱۰). این وضعیت

5. Papulonodular
6. Papillomatous
7. Cobblestone
8. Fissured

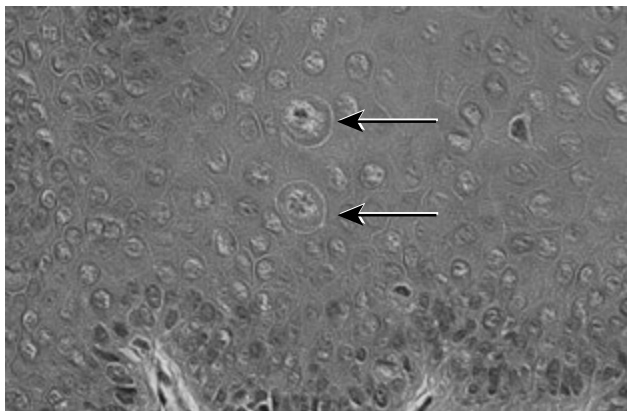
1. Multifocal epithelial hyperplasia
2. Heck disease
3. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia
4. Focal epithelial hyperplasia



• شکل ۱۳-۱۰: هایپرپلازی اپی تلیالی چندکانونی. ضایعات ممکن است یک تغییر سطحی پاپیلاری و رنگ پریده را نشان دهند، همان طور که بر روی زبان این کودک نشان داده شده است.



• شکل ۱۴-۱۰: هایپرپلازی اپی تلیالی چندکانونی. آکانتوزیس برجسته اپی تلیوم همراه با رت ریج های پهن و طولیل شده. تغییر سطحی پاپیلاری اندکی که در اینجا مشاهده می شود ممکن است وجود داشته باشد یا نداشته باشد.



• شکل ۱۵-۱۰: هایپرپلازی اپی تلیالی چندکانونی. سلول های میتوزوئید (فلش ها) حاوی هسته های تغییر یافته، در این اپی تلیوم سنگفرشی مطبق بالغ و کاملاً تمایز یافته دیده می شوند.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

Hallmark هایپرپلازی اپی تلیالی چندکانونی، آکانتوزیس ناگهانی و گاهی قابل توجه اپی تلیوم سطحی است (شکل ۱۴-۱۰). از آنجا که مخاط ضخیم شده به سمت بالا امتداد می یابد، رت ریج های ضایعه در همان عمق رت ریج های طبیعی مجاور قرار دارند. رت ریج ها پهن شده، اغلب به هم پیوسته و گاهی اوقات چماقی شکل^۱ هستند. برخی از کراتینوسیت های سطحی، تغییرات کویلوسیتی مشابه آنچه در سایر عفونت های HPV دیده می شود، نشان می دهند. برخی دیگر گاهی اوقات هسته تغییر یافته ای را نشان می دهند که شبیه یک شکل میتوزی (سلول میتوزوئید)^۲ است (شکل ۱۵-۱۰). ذرات ویروس مانند به صورت فراساختاری در داخل سیتوپلاسم و هسته های سلول های لایه سلولی خاردار (prickle) مشاهده شده اند و وجود HPV با هایپریداسیون DNA *in situ*، ایمونوهیستوشیمی و واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) نشان داده شده است.

درمان و پیش آگهی

پسرفت خودبخودی پس از ماه ها یا سال ها گزارش شده است و این موضوع از نادر بودن این بیماری در بزرگسالان نیز استنباط می شود. جراحی محافظه کارانه ممکن است برای اهداف تشخیصی یا زیبایی یا برای ضایعاتی که در معرض ترومای مکرر هستند، انجام شود. ضایعات همچنین می توانند با کرایوتراپی، لیزر کربن دی اکسید (CO₂) یا الکتروکواگولاسیون^۳ برداشته شوند. درمان های جایگزین شامل تری کلرو استیک اسید، interferon-beta موضعی، interferon-alpha سیستمیک یا داخل ضایعه ای و imiquimod موضعی هستند. عود (پس از درمان یا پسرفت خودبخودی) ممکن است. به نظر نمی رسد پتانسیل تبدیل به بدخیمی وجود داشته باشد.



• شکل ۱۲-۱۰: هایپرپلازی اپی تلیالی چندکانونی. پاپول ها و ندول های متعدد با سطح صاف به رنگ طبیعی بر روی لب پایین یک کودک دیده می شوند.

1. Club-shaped
2. Mitotic cell
3. Electrocoagulation

پاپیلوماهای سینونزال^۱ (پاپیلوماهای اشنایدرین^۲)

پاپیلوماهای سینونزال، پرولیفراسیونهای خوش خیم و موضعی مخاط سینونزال هستند و شامل سه نوع متمایز هیستومورفولوژی هستند:

۱. اگزوفیتیک (Exophytic)

۲. معکوس (Inverted)

۳. انکوسیتیک (Oncocytic)

ضایعاتی که ویژگیهای هر دو نوع معکوس و انکوسیتیک را نشان می دهند، ممکن است پاپیلوماهای مختلط (mixed) یا هیبرید (hybrid) نامیده شوند. علاوه بر این، یک پاپیلوماهی سنگفرشی کراتینیزه (keratinizing)، مشابه پاپیلوماهی سنگفرشی دهانی، به ندرت ممکن است در وستیبول بینی رخ دهد.

در مجموع، پاپیلوماهای سینونزال ۱۰٪ تا ۲۵٪ از کل تومورهای سینونزال را تشکیل می دهند. حدود نیمی از پاپیلوماهای سینونزال از دیواره طرفی بینی منشأ می گیرند. بقیه عمدتاً سینوسهای ماگزیلاری و اتموئید و سپتوم بینی را درگیر می کنند. ضایعات ممکن است متعدد باشند. اتیوپاتوژنز پاپیلوماهای سینونزال نامشخص باقی مانده است. عوامل مؤثر متعددی مانند آلرژی، سینوزیت مزمن، پولیپهای بینی، حلالهای ارگانیک (organic solvents) و دود تنباکو یا سایر آلایندههای موجود در هوا، پیشنهاد شده اند، اما هنوز اثبات نشده اند. ارتباط متغیری با عفونت HPV گزارش شده است، که قوی ترین ارتباط مشاهده شده برای نوع اگزوفیتیک است. براساس یک متاآنالیز از مطالعاتی که با استفاده از روشهای مختلف تشخیص HPV انجام شده، تقریباً ۳۹٪ از پاپیلوماهای سینونزال، HPV مثبت هستند، میزان شیوع HPV برای انواع اگزوفیتیک، معکوس و انکوسیتیک به ترتیب ۶۵٪، ۳۸٪ و ۲۳٪ می باشد.

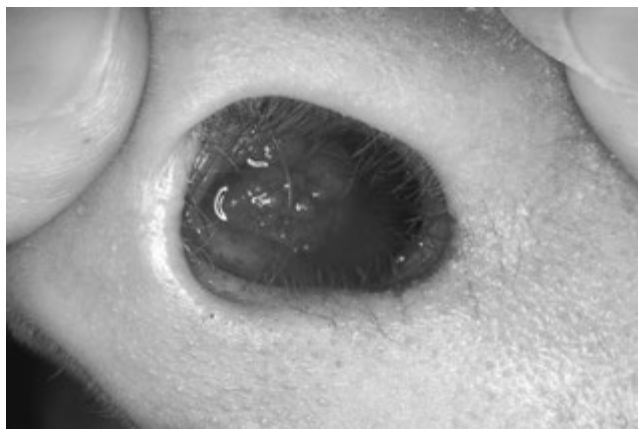
پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک (سپتال؛ سنگفرشی؛ قارچی شکل^۳)

پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک شباهتهایی با پاپیلوماهی سنگفرشی دهانی دارند، اگرچه رفتار بیولوژیکی تا حدودی تهاجمی تر و انواع اپی تلیالی متنوع تری دارند. این نوع، تقریباً ۲۰٪ تا ۲۵٪ از کل پاپیلوماهای سینونزال را تشکیل می دهد. اکثر موارد برای HPV ۶ یا ۱۱ مثبت هستند.

خصوصیات بالینی

پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک تقریباً منحصراً در سپتوم بینی ایجاد می شوند و در مردان بیشتر از زنان دیده می شوند (نسبت مرد به زن ۱:۲ تا ۱:۱۰ می باشد). این نوع عمدتاً در افراد ۲۰ تا ۵۰ ساله رخ می دهد.

معمولاً باعث انسداد یک طرفه بینی یا خونریزی از بینی^۴ می شود و به صورت یک ندول صورتی یا برنزه با قاعده پهن و با برآمدگیهای سطحی پاپیلاری یا زگیل مانند (Warty) ظاهر می شود (شکل ۱۶-۱۰). اکثر ضایعات کمتر از ۲ سانتی متر قطر دارند.



* شکل ۱۶-۱۰: پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک. رشد اریتماتوز و پاپیلاری روی سپتوم بینی.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک، نمای میکروسکوپی مشابهی با پاپیلوماهی سنگفرشی دهانی دارند، اگرچه کراتینیزاسیون اپی تلیوم سنگفرشی مطبق که روی زوائد انگشت مانند را می پوشاند، به ندرت دیده می شود. اپی تلیوم تنفسی یا اپی تلیوم «انتقالی»^۵ (حد واسط بین سنگفرشی و تنفسی) ممکن است در برخی از ضایعات دیده شود. سلولهای موکوسی (گابلت) و میکروکیستهای داخل اپی تلیالی حاوی موکوس اغلب وجود دارند. نوتروفیلهای داخل اپی تلیالی نیز گاهی اوقات ممکن است قابل مشاهده باشند و تغییرات کوبلوسیتی کانونی ممکن است در لایه های اپی تلیالی سطحی مشاهده شود. میتوزها ناشایع بوده و دیسپلازی نادر است. لامینا پروپریا (lamina propria) از بافت فیبروزه ظریف با حداقل اجزای التهابی تشکیل شده است، مگر اینکه تحریک شود.

درمان و پیش آگهی

جراحی کامل ضایعه، درمان انتخابی برای پاپیلوماهی سینونزال اگزوفیتیک است. عود در تقریباً ۲۰٪ تا ۳۰٪ موارد گزارش شده است. با این حال، برخی از این موارد ممکن است نشان دهنده جراحی ناقص ضایعه باشد تا عود حقیقی. اکثر محققین معتقدند که این ضایعه پتانسیل حداقل یا هیچ پتانسیلی برای تغییرات بدخیمی ندارد.

4. Epistaxis
5. Transitional

1. Sinonasal papillomas
2. Schneiderian papillomas
3. Fungiform

رادیودانسیته بافت نرم یا ضخیم‌شدگی مخاط در رادیوگرافی ظاهر شوند. درگیری سینوس عموماً نشان دهنده گسترش از حفره بینی است. هاپیراستوزیس کانونی که توسط اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT) نشان داده می‌شود، ممکن است محل اتصال ضایعه را نشان دهد که برای برنامه‌ریزی جراحی مهم است. علاوه بر این، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) می‌تواند به شناسایی وسعت ضایعه کمک کند و اغلب یک الگوی پیچیده و مغزی شکل را نشان می‌دهد (شکل ۱۷-۱۰). از دست دادن کانونی این الگوی اختصاصی ممکن است نشان دهنده تبدیل به بدخیمی باشد.



• شکل ۱۷-۱۰: پاپیلومای معکوس. MRI که یک تومور را با یک الگوی اختصاصی پیچیده و مغزی شکل (cerebriiform) نشان می‌دهد.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

پاپیلومای سینونازال معکوس از نظر میکروسکوپی، تکثیر رو به پایین اپی‌تلیوم سنگفرشی یا انتقالی به داخل استروما را نشان می‌دهد (شکل ۱۸-۱۰). غشای پایه دست نخورده باقی می‌ماند و به نظر می‌رسد که اپی‌تلیوم به بافت همبند زیرین «فشار» (push) می‌آورد. سلول‌های گابلت (موکوسی)، میکروکیست‌های پرشده از مومین، نوتروفیل‌های مهاجر و میکروآبسه‌های نوتروفیلی اغلب در اپی‌تلیوم مشاهده می‌شوند. تولید کراتین غیرمعمول است، اما کراتینیزه شدن نازک سطحی ممکن است دیده شود. میتوزها اغلب در سلول‌های باز یلار یا پاراباز یلار مشاهده می‌شوند و درجات مختلفی از آتیپی اپی‌تلیالی ممکن است آشکار باشد. برجستگی‌های سطحی پاپیلاری که توسط شکاف‌های عمیق از هم جدا شده‌اند، ممکن است مشاهده شوند. استروما از بافت همبند متراکم یا

پاپیلومای سینونازال معکوس (پاپیلومای اشنایدرین معکوس^۱؛ پاپیلومای سینونازال اندوفیتیک^۲)

پاپیلومای سینونازال معکوس، شایع‌ترین نوع پاپیلومای سینونازال بوده و تقریباً ۶۵٪ تا ۷۵٪ موارد را تشکیل می‌دهد. این نوع، بیشترین پتانسیل تخریب موضعی و تبدیل بدخیمی را نشان می‌دهد. میزان بروز تخمینی ۰.۲ تا ۱.۵ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال است. تقریباً ۳۸٪ موارد HPV مثبت هستند، که HPV های ۱۶، ۱۸ و ۳۱، ۳۳ شایع‌ترین انواع می‌باشند.

مطالعات ژنتیکی مولکولی نشان می‌دهند که پاپیلوماهای معکوس، نئوپلاسم‌های حقیقی با منشأ مونوکلونال هستند (یعنی از یک سلول پیش‌ساز^۳ واحد ناشی می‌شوند). محققان جهش‌های فعال‌کننده EGFR را در اکثر موارد بررسی شده، از جمله ضایعات با یا بدون تبدیل بدخیمی، شناسایی کرده‌اند. چنین جهش‌هایی در پاپیلوماهای سینونازال اگزوفیتیک یا انکوسیتیک یافت نشده‌اند. جالب توجه است که جهش‌های EGFR و HPV در پاپیلوماهای سینونازال معکوس تمایل دارند به صورت متقابلاً منحصراً به فرد رخ دهند، که احتمال مکانیسم‌های جایگزین برای ایجاد ضایعه و سرطان‌زایی را نشان می‌دهد. علاوه بر این، تغییرات TP53 و CDKN2A ممکن است از وقایع اولیه در تبدیل شدن به بدخیمی باشند.

خصوصیات بالینی و رادیوگرافیک

میانگین سن هنگام بروز ۵۳ سال است، با اوج در دهه پنجم و ششم زندگی. تمایل به بروز در مردان وجود دارد (نسبت مرد به زن ۱:۲ تا ۱:۳ می‌باشد). پاپیلوماهای سینونازال معکوس عمدتاً از دیواره طرفی بینی یا سینوس پارانازال، معمولاً آنتروم، منشأ می‌گیرند. علائم و نشانه‌های معمول شامل انسداد یک طرفه بینی، خونریزی از بینی، ترشحات چرکی، کاهش حس بویایی^۴، سردرد یا بدشکلی موضعی است. ضایعه به صورت یک توده نرم، صورتی-برنزه تا خاکستری مایل به قرمز، پولیپوئید یا ندولار، اغلب با سطح «توت‌مانند»^۵ یا مغزی شکل^۶ ظاهر می‌شود. ضایعات ممکن است متعدد باشند. درگیری دو طرفه فقط در حدود ۵٪ موارد رخ می‌دهد. ضایعه پتانسیل رشد قابل توجهی دارد و در صورت عدم توجه، ممکن است به نازوفارنکس، گوش میانی، اربیت یا قاعده جمجمه گسترش یابد.

اروژن ناشی از فشار^۷ در استخوان زیرین، اغلب به صورت رادیوگرافیک قابل مشاهده است. ضایعات اولیه سینوس ممکن است فقط به صورت

1. Inverted schneiderian papilloma
2. Endophytic sinonasal papilloma
3. Progenitor
4. Hyposmia
5. Mulberry-like
6. Cerebriiform
7. Pressure erosion

سال پس از درمان مشاهده می‌شوند، اما می‌توانند خیلی دیرتر اتفاق بیافتند. از این رو، پیگیری طولانی مدت ضروری است. درگیری سینوس فرونتال و ادامه استعمال دخانیات با افزایش خطر عود همراه هستند. تقریباً ۵٪ تا ۱۵٪ از پاپیلوماهای سینونزال معکوس به بدخیمی (معمولاً کارسینومای سلول سنگفرشی) تبدیل می‌شوند. بدخیمی ممکن است همزمان (Synchronous) یا غیرهمزمان (Metachronous) باشد. هنگامی که بدخیمی وجود دارد، درمان معمولاً شامل جراحی رادیکال، با یا بدون رادیوتراپی کمکی است. بر اساس یک مرور سیستماتیک و متآنالیز اخیر، میزان بقای کلی ۵ ساله برای کارسینومای سلول سنگفرشی سینونزال مرتبط با پاپیلوماهای معکوس در مقایسه با کارسینومای سلول سنگفرشی سینونزال *de novo* (به ترتیب ۶۵٪ در مقابل ۵۶٪) بیشتر است.

پاپیلوماهای سینونزال انکوسیتیک (پاپیلوماهای شنایدرین انکوسیتیک؛ پاپیلوماهای سلول استوانه‌ای^۵)

پاپیلوماهای سینونزال انکوسیتیک کمتر از ۷٪ از پاپیلوماهای سینونزال را تشکیل می‌دهند. برخی از نویسندگان این ضایعه را به دلیل شباهت در ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک و فراوانی کم HPV، واریانته‌ای از نوع معکوس می‌دانند. مطالعات اخیر جهش‌های فعال‌کننده *KRAS* را در اکثر موارد بررسی، از جمله چند مورد مرتبط با تبدیل به بدخیمی، شناسایی کرده‌اند. چنین جهش‌هایی در پاپیلوماهای سینونزال معکوس یا اگزوفیتیک یافت نشده‌اند.

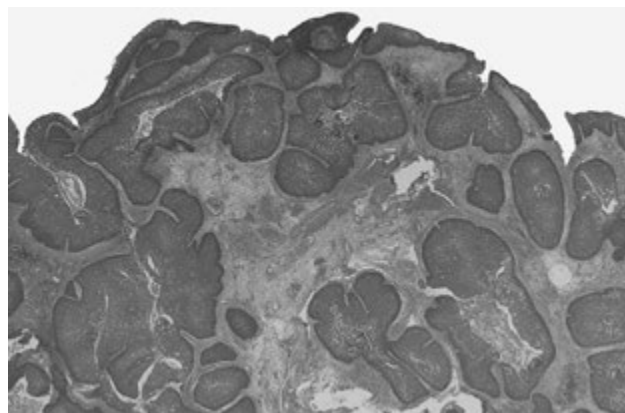
خصوصیات بالینی

پاپیلوماهای سینونزال انکوسیتیک اغلب در بزرگسالان بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد. در اکثر موارد غلبه مردان یا عدم سوگیری جنسی قابل توجهی گزارش شده است. تمایل به دیواره طرفی بینی، سینوس ماگزیلاری و سینوس اتموئید وجود دارد. شایع‌ترین علامت نشان دهنده، انسداد یک طرفه بینی است و ضایعه به صورت یک توده قرمز گوشتی^۶ یا قهوه‌ای با سطح مولتی ندولار ظاهر می‌شود.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

از نظر میکروسکوپی، پاپیلوماهای سینونزال انکوسیتیک، هر دو رشد اندوفیتیک و اگزوفیتیک را نشان می‌دهد. برجستگی‌های پاپیلاری سطحی دارای یک مرکزی از بافت همبند فیبرووسکولار هستند و توسط یک اپی‌تلیوم چند لایه از سلول‌های استوانه‌ای بلند با هسته‌های کوچک و تیره و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک، گاهی اوقات گرانولار، پوشیده شده‌اند. سلول اپی‌تلیالی ضایعه‌ای شبیه به یک انکوسیت است.

میکروسوماتوز با یا بدون سلول‌های التهابی تشکیل شده است. تخریب استخوان زیرین اغلب مشاهده می‌شود. کراتینیزاسیون مشخص سطحی و دیسپلازی متوسط تا شدید، یافته‌های هیستوپاتولوژیک نگران‌کننده‌ای هستند که بررسی دقیق میکروسکوپی را جهت رد بدخیمی ضروری می‌سازند. با این وجود، هیچ ویژگی هیستوپاتولوژیکی وجود ندارد که به طور قابل اعتمادی تبدیل شدن به بدخیمی را پیش‌بینی کند. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که وجود HPV ۱۶ یا ۱۸ ممکن است با افزایش خطر تبدیل به بدخیمی همراه باشد. با این حال، هیبریداسیون *in situ* RNA برای تشخیص transcriptionally active high-risk HPV، عمدتاً نتایج منفی یا حداقلی را در پاپیلوماهای سینونزال معکوس با یا بدون کارسینومای مرتبط، به همراه داشته است. جالب توجه است که یک مطالعه اخیر نشان داده است که ممکن است خطر بدخیمی در زیرمجموعه‌ای از پاپیلوماهای معکوس حفره بینی با عفونت transcriptionally active high-risk HPV، مورفولوژی شبه کندیلوما^۱ و بدون جهش *EGFR* را افزایش یابد. با این حال، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.



• شکل ۱۸-۱۰: پاپیلوماهای معکوس. تصویر با بزرگنمایی کم که یک پرولیفراسیون اپی‌تلیالی سنگفرشی را نشان می‌دهد، که همراه با جزایر «معکوس شونده» متعدد اپی‌تلیوم به داخل بافت همبند زیرین گسترش یافته‌اند.

درمان و پیش‌آگهی

در طول چند دهه گذشته، درمان ترجیحی از جراحی باز سنتی (یعنی ماگزیکتومی مدیال^۲ با اتموئیدکتومی^۳ از طریق رینوتومی لترال^۴ یا رویکرد midfacial degloving) به جراحی اندوسکوپیک Transnasal تغییر یافته است. بسته به وسعت و دسترسی بیماری، رویکردهای جراحی اندوسکوپیک و خارجی ممکن است ترکیب شوند. میانگین میزان عود در بین مطالعات انجام شده در چند دهه گذشته تقریباً ۱۱٪ تا ۱۳٪ برای بیماران درمان شده با جراحی اندوسکوپیک یا ترکیبی و ۱۸٪ برای بیماران درمان شده با جراحی باز است. عودها معمولاً در عرض ۲

1. Condyloma-like morphology
2. Medial maxillectomy
3. Ethmoidectomy
4. Lateral rhinotomy

5. Cylindrical cell papilloma

6. Beefy-red

ضایعات معمولاً به صورت پاپول‌های خوشه‌ای متعدد، صورتی یا سفید مرواریدی، با سطح صاف، بدون پایه، با قطر ۲ تا ۴ میلی‌متر ظاهر می‌شوند (شکل ۱۹-۱۰). بسیاری از آن‌ها یک فرو رفتگی^۶ یا قاچ‌خوردگی^۷ مرکزی کوچک دارند که از آن ماده‌ای پنیری شکل (Curd-like) حاوی ذرات ویروسی می‌تواند ترشح شود. اکثر ضایعات بدون علامت هستند، اگرچه حساسیت خفیف یا خارش ممکن است رخ دهد. قرمزی و تورم ممکن است در اثر تروما ایجاد شود یا نشان دهنده پاسخ ایمنی میزبان و پسرفت خودبخودی متعاقب آن باشد. علاوه بر این، بثورات (eruptions) اگزمایی گاهی اوقات ممکن است در مجاورت مولوسکوم کونتاژیازوم، به ویژه در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک، ایجاد شوند. سایر عوارض ثانویه احتمالی شامل عفونت باکتریایی ثانویه و التهاب ملتحمه است. در بیماران دچار نقص ایمنی، ضایعات ممکن است به طور غیرمعمول بزرگ، وروکوز یا به طور قابل توجهی هایپرکراتوتیک باشند.



• شکل ۱۹-۱۰: مولوسکوم کونتاژیازوم. پاپول‌های متعدد با سطح صاف، که چندین مورد از آن‌ها plug‌های کوچک شبه کراتینی را نشان می‌دهند، بر روی گردن یک کودک دیده می‌شوند.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

مولوسکوم کونتاژیازوم به صورت تکثیر موضعی و لوبولار اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق سطحی ظاهر می‌شود (شکل ۲۰-۱۰). قسمت مرکزی هر لوبول پر از کراتینوسیت‌های متورم‌شده است که حاوی انکلوژیون‌های ویروسی بزرگ، داخل هسته‌ای و بازوفیلیک به نام اجسام مولوسکوم^۸ (یا اجسام Henderson-Paterson) هستند (شکل ۲۱-۱۰). این اجسام به صورت ساختارهای کوچک و اتوزینوفیلیک در سلول‌هایی که درست بالای لایه بازال هستند شروع می‌شوند و با نزدیک شدن به سطح بزرگ می‌شوند. با تجزیه سلول‌های لایه شاخی (stratum corneum) برای آزادسازی اجسام مولوسکوم خود، یک crater مرکزی در سطح تشکیل می‌شود.

مژک‌ها (Cilia) ممکن است در سطح دیده شوند و میکروکیست‌های داخل اپی‌تلیالی متعددی پر از موسین، نوتروفیل یا هر دو وجود دارند.

درمان و پیش‌آگهی

روش درمان و احتمال عود پاپیلومای سینونزال انکوسیتیک و پاپیلومای سینونزال معکوس مشابه هستند. میزان تبدیل بدخیمی گزارش شده برای پاپیلومای سینونزال انکوسیتیک از ۴٪ تا ۱۷٪ متغیر است.

مولوسکوم کونتاژیازوم^۱

مولوسکوم کونتاژیازوم یک ضایعه اپی‌تلیالی است که توسط ویروس مولوسکوم کونتاژیازوم (MCV)، عضوی از گروه DNA poxvirus، ایجاد می‌شود. حداقل ۶٪ از جمعیت (بیشتر در گروه‌های سنی مسن‌تر) آنتی‌بادی‌هایی علیه این ویروس دارند، اگرچه تعداد کمی از آن‌ها دچار ضایعات می‌شوند. در بزرگسالان و نوجوانان، مولوسکوم کونتاژیازوم عمدتاً توسط MCV-2 از طریق تماس جنسی ایجاد می‌شود، در حالی که در کودکان عمدتاً توسط MCV-1 از طریق تماس غیرجنسی (مثلاً کشتی گرفتن، استفاده مشترک از لباس یا حوله‌ها) ایجاد می‌شود. خودتلقیحی با ویروس نیز ممکن است. محیط‌های گرم و مرطوب، مانند حمام‌های عمومی یا استخرهای شنا، ممکن است شیوع بیماری را تشدید کنند. اگرچه نادر است، مواردی از مولوسکوم کونتاژیازوم در نوزادان گزارش شده است که ظاهراً ناشی از انتقال عمودی ویروس از مادر به نوزاد است. پس از یک دوره کمون ۱۴ تا ۵۰ روزه، پاپول‌های ناف‌دار^۲ متعدد ممکن است روی پوست یا به ندرت غشاهای مخاطی ایجاد شوند. این بیماری تمایل به قسمت‌های گرم پوست و محل‌هایی که به تازگی آسیب دیده‌اند دارد. ضایعات معمولاً ماه‌ها یا سال‌ها کوچک باقی می‌مانند و سپس خودبخود از بین می‌روند. با این حال، موارد florid در بیماران دچار نقص ایمنی گزارش شده است. بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک^۳ و بیماری Darier نیز در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید و طولانی‌مدت هستند.

خصوصیات بالینی

مولوسکوم کونتاژیازوم عمدتاً در کودکان و بزرگسالان جوان بروز می‌کند. تمایل جنسیتی قابل توجهی وجود ندارد. ضایعات عمدتاً روی پوست گردن، صورت (به ویژه پلک‌ها)، تنه و اندام تناسلی ایجاد می‌شوند. به ندرت، درگیری دهانی، معمولاً روی لب‌ها، مخاط باکال، کام یا لثه رخ می‌دهد. ضایعات مادرزادی ممکن است پوست سر^۴ را به صورت هاله‌مانند^۵ درگیر کنند.

6. Indentation

7. Plug

8. Molluscum bodies

1. Molluscum Contagiosum

2. Umbilicated

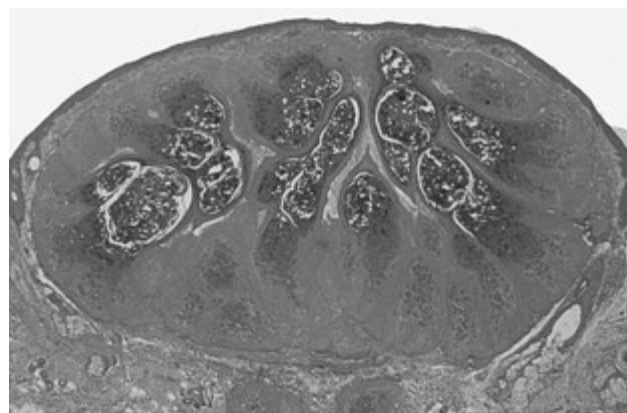
3. Atopic dermatitis

4. Scalp

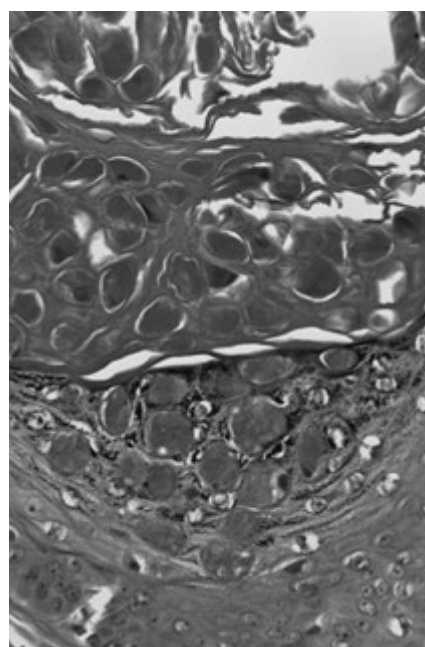
5. Halo-like

درمان و پیش‌آگهی

اکثر موارد مولوسکوم کونتازیا زوم دچار بهبودی خودبخودی، با میانگین مدت زمان ۶.۵ تا ۱۳ ماه می‌شوند. در مورد بیماران دارای سیستم ایمنی سالم، بحث‌های مداومی در مورد اینکه آیا بیماری باید درمان شود یا اجازه داده شود تا خودبخود برطرف شود، وجود دارد. درمان ممکن است برای کاهش خطر انتقال بیماری، جلوگیری از خودتلقیحی، تسکین علائم یا رفع نگرانی‌های زیبایی انجام شود.



• شکل ۲۰-۱۰: مولوسکوم کونتازیا زوم. پرولیفراسیون اپیدرمی با حدود مشخص که یک فرورفتگی مرکزی شبه crater را نشان می‌دهد که با کراتینوسیت‌های تغییر یافته ویروسی پر شده است.



• شکل ۲۱-۱۰: مولوسکوم کونتازیا زوم. تصویر با بزرگمایی بالاتر که کراتینوسیت‌ها را همراه با انکلوژیون‌های ویروسی بزرگ و بازوفیلیک (اجسام مولوسکوم) نشان می‌دهد که به داخل crater مرکزی (بالا) ریخته می‌شوند.

اگرچه مطالعات کنترل شده کمی در مورد اثربخشی درمان وجود دارد، ضایعات معمولاً با کورتاژ یا کرایوتراپی برداشته می‌شوند. تخریب شیمیایی با cantharidin ممکن است جایگزین مناسبی برای ضایعات در کودکان

باشد. گزینه‌های درمانی اضافی شامل لیزر درمانی، electrodesiccation، عوامل تخریب کننده شیمیایی (به عنوان مثال، اسید سالیسیلیک، اسید لاکتیک، تری کلرو استیک اسید، بنزوئیل پراکسید، هیدروکسید پتاسیم و podophyllotoxin)، tretinoin موضعی، imiquimod موضعی، تزریق داخل ضایعه‌ای آنتی ژن کاندیدا (که ممکن است پاسخ ایمنی موضعی و پاکسازی MCV را تحریک کند) و cimetidine خوراکی (مؤثرترین برای ضایعاتی که پوست صورت را درگیر نمی‌کنند) است. در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده که مبتلا به ضایعات مقاوم (recalcitrant) هستند، interferon-alpha یا cidofovir ممکن است مؤثر باشد. علاوه بر این، در بیماران آلوده به HIV، درمان ضد رتروویروسی به طور غیرمستقیم با افزایش تعداد سلول‌های T CD4+ و بهبود پاسخ ایمنی، با عفونت MCV مقابله می‌کند. عود پس از پاکسازی اولیه، در یک سوم از بیماران گزارش شده است. پتانسیل آشکاری در تبدیل به بدخیمی وجود ندارد.

گزانتومای وروسی‌فرم^۱

گزانتومای وروسی‌فرم یک وضعیت هایپرپلاستیک اپی‌تلیوم است که ویژگی اختصاصی آن تجمع زیر اپی‌تلیالی^۲ هیستوسیت‌های مملو از لیپید^۳ می‌باشد. این بیماری عمدتاً یک بیماری دهانی است، اما ضایعات پوستی و آنونیتال نیز ممکن هستند. علت آن ناشناخته است. اگرچه گزانتومای وروسی‌فرم یک ضایعه پاپیلاری است، HPV فقط در تعداد کمی از موارد شناسایی شده است و هیچ نقش پاتوژنتیک قطعی برای این ویروس مشخص نشده است. این ضایعه احتمالاً نشان دهنده یک واکنش یا پاسخ ایمنی غیرمعمول به تروما یا آسیب موضعی اپی‌تلیال است. این فرضیه توسط مواردی از گزانتومای وروسی‌فرم که در ارتباط با اپی‌تلیوم مختل شده (به عنوان مثال، لیکن پلان، لوپوس اریتماتوز، اپیدرمولیز بولوزا، دیسپلازی اپی‌تلیال، SCC، پمفیگوس ولگاریس، Warty dyskeratoma، graft-vs-host disease [GVHD]، کاندیدیازیس) ایجاد شده‌اند و با تمایل نمونه‌های دهانی به درگیر کردن مخاط جونده پشתיانی می‌شود. این ضایعه از نظر هیستوپاتولوژیک، شبیه به سایر گزانتوماهای پوستی است، اما ارتباط نزدیکی با دیابت یا هایپرلیپیدمی ندارد. جالب توجه است که در چند مورد پوستی و دهانی، محققان جهش‌های سوماتیک در ژن *NSDHL* که کدکننده 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (آنزیمی ضروری برای بیوسنتز کلسترول) است، را شناسایی کرده‌اند. جهش‌های germline در این ژن با سندرم CHILD (همی دیسپلازی مادرزادی با خال ichthyosiform و نقایص اندام) مرتبط هستند.

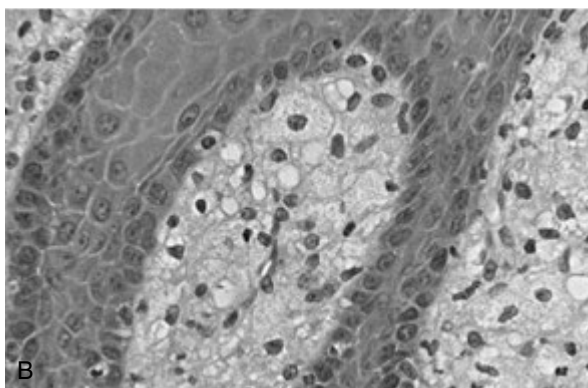
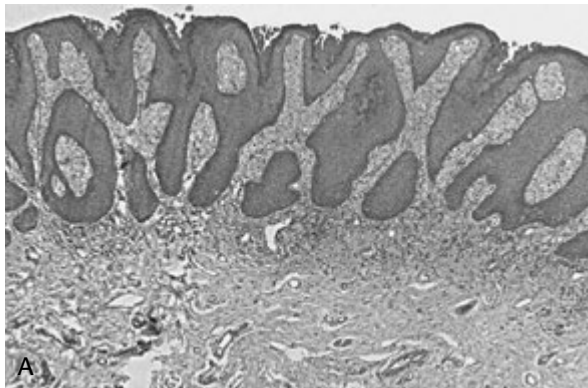
1. Verruciform xanthoma
2. Subepithelial
3. Lipid-laden histiocytes



• شکل ۲۲-۱۰: گزانتومای وروسی فرم. یک ضایعه با حدود مشخص و برجستگی جزئی در کام سخت که یک سطح زبر یا پاپیلاری را نشان می‌دهد.



• شکل ۲۳-۱۰: گزانتومای وروسی فرم. یک ضایعه لته‌ای با سطحی پاپیلاری.



• شکل ۲۴-۱۰: گزانتومای وروسی فرم. (A) یک نمای اندکی پاپیلاری توسط هایپرپاراکراتوزیس ایجاد شده است و رتريچ‌ها تا عمق یکنواختی طولی شده‌اند. به plugging پاراکراتین بین برجستگی‌های پاپیلاری توجه کنید. (B) پاپیلاهای بافت همبند تقریباً به طور انحصاری از سلول‌های گزانتوما-ماکروفاژهای بزرگ با سیتوپلاسم کف‌آلود-تشکیل شده‌اند.

خصوصیات بالینی

گزانتومای وروسی فرم به طور معمول در بزرگسالان میانسال تا مسن دیده می‌شود، اما در طیف سنی وسیعی (۲ تا ۹۴ سال) گزارش شده است. تمایل کمی به جنس مذکر وجود دارد. تقریباً نیمی از ضایعات داخل دهانی در لثه رخ می‌دهند، اما هر ناحیه‌ای از دهان ممکن است درگیر شود.

این ضایعه به صورت یک توده نرم، بدون درد، بدون پایه، کمی برآمده با حدود مشخص و با رنگ سفید، سفید-زرد، صورتی یا قرمز و سطح پاپیلاری یا زبر (Verruciform) ظاهر می‌شود (شکل‌های ۲۲-۱۰ و ۲۳-۱۰). به ندرت، ندول‌های با سطح صاف بدون برآمدگی‌های سطحی دیده می‌شوند. اکثر ضایعات بدون علامت هستند و بزرگترین قطر آن‌ها کمتر از ۲ سانتی‌متر است، اگرچه موارد بزرگ یا «ژانت» به ندرت گزارش شده‌اند. گاهی اوقات ضایعات متعدد نیز توصیف شده‌اند. از نظر بالینی، گزانتومای وروسی فرم ممکن است شبیه پاپیلوم سنگفرشی، وروکا و لگاریس، کندیلوما آکومیناتوم یا کارسینومای اولیه باشد.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

گزانتومای وروسی فرم به طور معمول اپی‌تلیوم سطحی پاپیلاری و آکانتوتیک پوشیده شده توسط یک لایه ضخیم از پاراکراتین را نشان می‌دهد. در رنگ‌آمیزی معمول هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)، لایه کراتین اغلب رنگ نارنجی متمایل به صورتی مشخصی را نشان می‌دهد (شکل ۲۴-۱۰). شکاف‌ها^۱ یا کریپت‌های بین برآمدگی‌های اپی‌تلیالی با پاراکراتین پر شده‌اند و رتريچ‌ها تا عمق یکسانی کشیده شده‌اند. با این حال، برخی موارد ممکن است سطحی نسبتاً صاف با حداقل کراتینیزاسیون را نشان دهند. مهمترین ویژگی تشخیصی تجمع تعداد زیادی ماکروفاژ بزرگ با سیتوپلاسم کف‌آلود^۲ است که به طور معمول به پاپیلاهای بافت همبند محدود می‌شوند. این سلول‌های کف‌آلود که به عنوان **سلول‌های گزانتوما**^۳ نیز شناخته می‌شوند، حاوی لیپید و گرانول‌های periodic acid-Schiff (PAS) مثبت مقاوم به دیاستاز هستند. با رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی، سلول‌های گزانتوما برای مارکرهای سازگار با رده مونوسیت-ماکروفاژ، از جمله CD63، CD68، CD163 و cathepsin B مثبت هستند.

1. Giant
2. Clefts
3. Foamy
4. Xanthoma cells

درمان و پیش‌آگهی

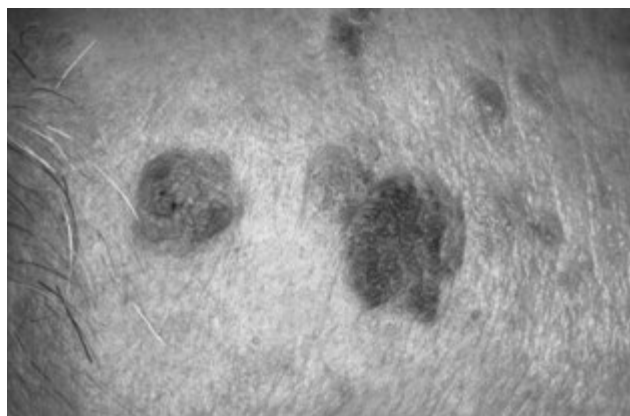
گزانتومای وروسی‌فرم با جراحی محافظه‌کارانه درمان می‌شود. عود پس از برداشت نادر است و هیچ موردی از تبدیل به بدخیمی گزارش نشده است. با این حال، چند مورد گزارش شده از گزانتومای وروسی‌فرم وجود دارد که همراه با کارسینومای *in situ* یا کارسینومای سلول سنگفرشی ایجاد شده است. این مشاهده لزوماً به این معنی نیست که گزانتومای وروسی‌فرم یک ضایعه بالقوه بدخیم است. با این حال، ممکن است نشان دهد که ضایعات دهانی هایپرکراتوتیک یا دیسپلاستیک می‌توانند دچار تغییرات دژنراتیو شده تا گزانتومای وروسی‌فرم را تشکیل دهند.

سبورئیک کراتوزیس^۱

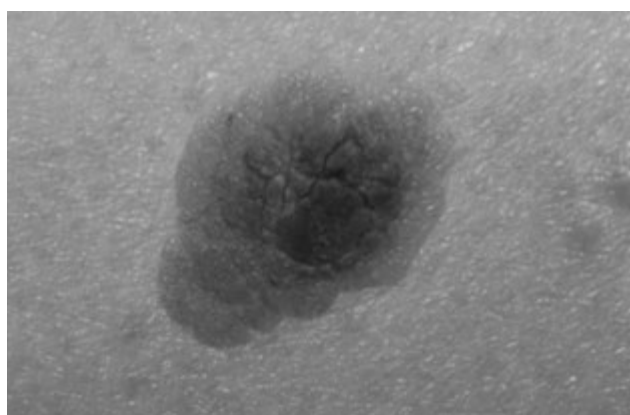
سبورئیک کراتوزیس یک ضایعه پوستی بسیار شایع در افراد مسن است و نشان دهنده پرولیفراسیون اکتسابی و خوش‌خیم سلول‌های بازال اپیدرم است. این ضایعه اغلب پوست صورت را درگیر می‌کند اما در دهان رخ نمی‌دهد. علت آن ناشناخته است، اگرچه ارتباط مثبتی با قرار گرفتن مزمن در معرض آفتاب وجود دارد، گاهی اوقات تمایلی ارثی (اتوزومال غالب) وجود دارد. علاوه بر این، جهش‌های سوماتیک در ژن‌های *fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)* و *phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)* ممکن است در پاتوژنز این ضایعات نقش داشته باشند. در برخی موارد، DNA ویروس HPV یا DNA مرکل سل پولیوما ویروس^۲ شناسایی شده است، اما این یافته‌ها ممکن است تصادفی باشند. محققان اخیراً اظهار داشته‌اند که بیان بیش از حد پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، نشان دهنده (مارکری) از پیری و آسیب پوست در اثر آفتاب است و ممکن است باعث ایجاد سبورئیک کراتوزیس‌ها شود.

خصوصیات بالینی

سبورئیک کراتوزیس‌ها در دهه چهارم زندگی روی پوست صورت، گردن، تنه و اندام‌ها شروع به رشد می‌کنند و با گذشت هر دهه شیوع بیشتری پیدا می‌کنند. ضایعات معمولاً متعدد هستند و به صورت ماکول‌های کوچک، برنزه تا قهوه‌ای شروع می‌شوند که از نظر بالینی از *actinic lentigines* قابل تشخیص نیستند. متعاقباً، ضایعات به تدریج بزرگ شده و برجسته می‌شوند و پلاک‌هایی با حدود مشخص دارای شیارهای ریز، فرورفتگی‌های کوچک^۳، وروکوز، مومی (waxy) یا صاف را در سطح تشکیل می‌دهند (شکل‌های ۱۰-۲۵ و ۱۰-۲۶).



• شکل ۲۵-۱۰: سبورئیک کراتوزیس. پلاک‌های قهوه‌ای متعدد روی صورت یک مرد مسن که سطحی شیاردار را نشان می‌دهند. این ضایعات برای چندین سال به آرامی در حال بزرگ شدن بوده‌اند.



• شکل ۲۶-۱۰: سبورئیک کراتوزیس. پلاک اپیدرمی پوسته ریزی دهنده (crusted) و پیگمانته.

پلاک‌ها به نظر می‌رسد که به پوست «چسبیده‌اند (stuck onto)» و معمولاً قطر آن‌ها کمتر از ۲ سانتی‌متر است. اکثر موارد بدون علامت هستند، اگرچه ضایعاتی که به صورت ثانویه ملتهب شده‌اند ممکن است باعث درد، ناراحتی یا خارش شوند.

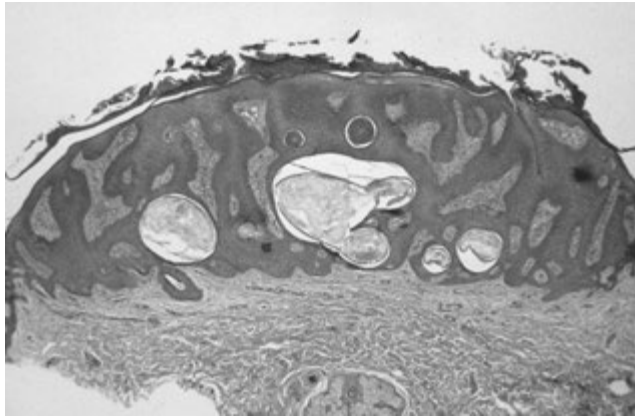
Dermatosis papulosa nigra نوعی سبورئیک کراتوزیس است که تقریباً در ۳۰٪ تا ۷۷٪ از سیاه‌پوستان رخ می‌دهد و اغلب الگوی وراثتی اتوزومال غالب دارد. این بیماری معمولاً به صورت پاپول‌های کوچک (۱ تا ۴ میلی‌متر)، قهوه‌ای تیره تا سیاه متعدد، پراکنده در اطراف ناحیه زایگوماتیک و اطراف چشم (پری‌اوربیتال) ظاهر می‌شود (شکل ۲۷-۱۰). تظاهر ناگهانی سبورئیک کراتوزیس‌های متعدد همراه با خارش ممکن است با بدخیمی داخلی مرتبط باشد. این پدیده نادر، علامت **Leser-Trélat** نامیده می‌شود. در پدیده‌ای مشابه به نام **pseudo-sign of Leser-Trélat**، ایجاد سبورئیک کراتوزیس‌های ملتهب ناشی از دارو وجود دارد. داروهای دخیل شامل عوامل بیولوژیک یا ضد سرطان مختلف (مانند ۵-fluorouracil، cytarabine، docetaxel، adalimumab، cisplatin) هستند.

1. Seborrheic keratosis

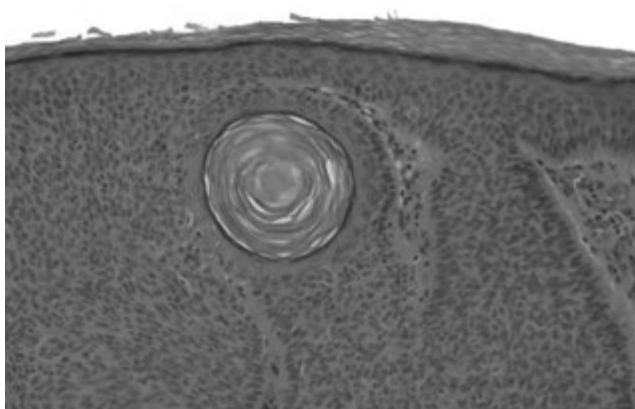
2. Merkel cell polyomavirus

3. Pit

گرداب‌های سنگفرشی (Squamous eddies) نامیده می‌شوند. سبورئیک کراتوزیس التهابی ممکن است آتیپی هسته‌ای و فعالیت میتوزی کافی را نشان دهد که باعث اشتباه با کارسینومای سلول سنگفرشی شود، اما معمولاً ویژگی‌های اساسی سبورئیک کراتوزیس باقی می‌مانند تا امکان تشخیص صحیح فراهم شود.



• شکل ۲۸-۱۰: سبورئیک کراتوزیس. نوع آکانتوتیک، آکانتوزیس قابل توجه، هایپرکراتوزیس سطحی و سودوسیست‌های متعدد را نشان می‌دهد. پرولیفراسیون اپیدرمی به سمت بالا، فراتر از سطح طبیعی اپیدرم گسترش می‌یابد.



• شکل ۲۹-۱۰: سبورئیک کراتوزیس. سودوسیست‌ها در واقع فرورفتگی‌های پر شده از کراتین هستند، همان‌طور که در سمت چپ این تصویر با بزرگنمایی بالا دیده می‌شود. سلول‌های اپی‌تلیالی اطراف، ظاهری بال‌وئید دارند.

درمان و پیش‌آگهی

سبورئیک کراتوزیس‌ها بجز با هدف رفع مشکلات زیبایی یا تحریک ثانویه، به ندرت برداشته می‌شوند. کرایوتراپی، electrodesiccation، کورتاژ و shave excision رایج‌ترین روش‌های برداشت هستند. لیزر درمانی پرهزینه‌تر از روش‌های درمانی سنتی است، اما ممکن است برای برداشتن ضایعات با تعداد زیاد ترجیح داده شود. درمان‌های تحقیقاتی شامل عوامل موضعی مختلفی (مانند محلول کمپلکس نیتریک-زینک، پراکسید هیدروژن ۴۰٪ و تری کلرو استیک اسید) هستند.



• شکل ۲۷-۱۰: Dermatitis papulosa nigra. پاپول‌های کوچک پیگمانته متعدد در ناحیه مalar.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

سبورئیک کراتوزیس شامل پرولیفراسیون اگزوفیتیک سلول‌های اپی‌تلیالی بازیلار است که درجات مختلفی از کراتینیزاسیون سطحی، آکانتوزیس و پاپیلوماتوزیس را نشان می‌دهند (شکل ۲۸-۱۰). به‌طور اختصاصی، هایپرپلازی اپی‌تلیال به سمت بالا، بالاتر از سطح اپیدرم طبیعی گسترش می‌یابد. ضایعه معمولاً دارای فرورفتگی‌های عمیق پر شده از کراتین است که در برش عرضی (cross-section) کیستیک به نظر می‌رسند. از این رو، آن‌ها کیست‌های شاخی^۱ یا کیست‌های شاخی کاذب^۲ نامیده می‌شوند (شکل ۲۹-۱۰). پیگمان ملانین اغلب در لایه بازال دیده می‌شود.

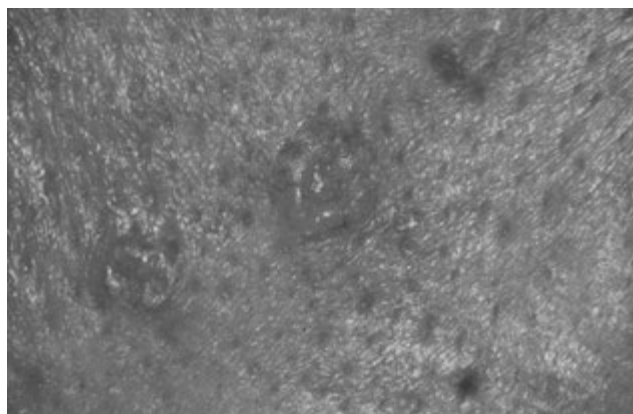
الگوهای هیستوپاتولوژیک مختلفی ممکن است در سبورئیک کراتوزیس‌ها دیده شوند. شایع‌ترین نوع، فرم آکانتوتیک^۴ است که پاپیلوماتوزیس اندک و آکانتوزیس قابل توجه با حداقل کراتینیزاسیون سطحی را نشان می‌دهد. فرم هایپرکراتوتیک^۵ با پاپیلوماتوزیس و هایپرکراتوزیس برجسته و حداقل آکانتوزیس مشخص می‌شود. فرم آدنوئید^۶ شامل ترابکول‌های آناستوموز کننده سلول‌های ضایعه با هایپرکراتوزیس یا پاپیلوماتوزیس کم است. ضایعات dermatosis nigra عمدتاً از نوع آدنوئید و آکانتوتیک هستند.

ترومای مزمن ممکن است این ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک را تغییر دهد و باعث ایجاد سبورئیک کراتوزیس تحریک‌شده^۷ (یا inverted follicular keratosis of Helwig) شود. این ضایعه درجه خفیفی از پرولیفراسیون به بافت همبند همراه با نفوذ (infiltrate) سلول‌های التهابی مزمن را نشان می‌دهد. متاپلازی سنگفرشی سلول‌های ضایعه منجر به الگوهای اپی‌تلیالی گردبادی (whorled) می‌شود که

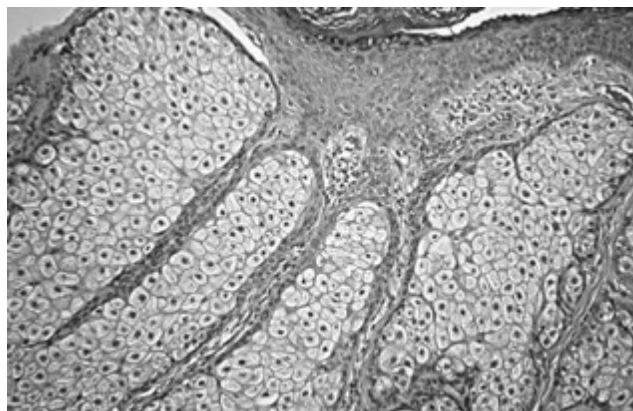
1. Invaginations
2. Horn cysts
3. Pseudo-horn cysts
4. Acanthotic
5. Hyperkeratotic
6. Adenoid
7. Irritated seborrheic keratosis

می‌بایند. خارج شدن سبوم (Sebum) (محصول ضخیم، زرد-سفید غده سباسه) از این فرورفتگی کوچک مرکزی، به تمایز بالینی هایپرپلازی سباسه از بازال سل کارسینوما کمک می‌کند.

یک ضایعه مشابه (counterpart) در دهان، که احتمالاً هیچ ارتباطی با نوع پوستی آن ندارد، به صورت یک پاپول یا توده ندولار سفید تا زرد با ظاهری شبیه «گل کلم»^۵ ظاهر می‌شود که معمولاً مخاط باکال یا رترومولار پد را درگیر می‌کند.



• شکل ۳۰-۱۰: هایپرپلازی سباسه. پاپول‌های نرم متعدد در ناحیه میانی صورت که نافدار و کوچک هستند. سبوم اغلب می‌تواند از ناحیه فرورفته مرکزی خارج شود.



• شکل ۳۱-۱۰: هایپرپلازی سباسه. غدد سباسه بزرگ شده و تعدادشان از حالت طبیعی بیشتر است، اما هیچ تغییر پاتولوژیک دیگری را نشان نمی‌دهند.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

از نظر هیستوپاتولوژیک، هایپرپلازی سباسه با مجموعه‌ای از لوبول‌های غده سباسه بزرگ شده اما از بقیه جهات نرمال که در اطراف یک یا چند مجرای سباسه مرکزی قرار گرفته‌اند، مشخص می‌شود (شکل ۳۱-۱۰).

درمان و پیش‌آگهی

هیچ درمانی برای هایپرپلازی سباسه، مگر به دلایل زیبایی یا در صورتی که نتوان بازال سل کارسینوما را از تشخیص افتراقی بالینی رد

این ضایعه پتانسیل بدخیمی قابل توجهی ندارد. با این حال، گزارش‌های منفردی از ضایعات پوستی بدخیم که در داخل یا مجاور سبورئیک کراتوزیس‌ها ایجاد می‌شوند، وجود دارد. مشخص نیست که آیا چنین مواردی تصادفی هستند یا خیر. به ندرت، ملانوماها یا سایر سرطان‌های پوست ممکن است از نظر بالینی شبیه سبورئیک کراتوزیس‌ها باشند. درموسکوپی^۱ (یک تکنیک تصویربرداری غیرتهاجمی *in vivo* برای تجسم ساختارهای زیرسطحی پوست) ممکن است به تمایز سبورئیک کراتوزیس‌ها از سایر ضایعات کمک کند. بنابراین برای یک درماتولوژیست یا کلینیسین‌های صاحب نظر، تعیین اینکه درمان ضایعه با کرایوتراپی مناسب‌تر می‌باشد یا جراحی و ارسال آن برای تایید هیستوپاتولوژیک نیاز است، با اهمیت می‌باشد.

هایپرپلازی سباسه^۲

هایپرپلازی سباسه عبارت است از پرولیفراسیون موضعی غدد سباسه، با تمایل به پوست صورت. علت دقیق آن ناشناخته است، اگرچه محققان فرض می‌کنند که عوامل هورمونی و ژنتیکی ممکن است مهم باشند. علاوه بر این، برخی موارد گزارش شده در ارتباط با تجویز سیکلوسپورین در گیرندگان پیوند یا تحت درمان ضد رتروویروسی برای بیماران مبتلا به HIV ایجاد شده‌اند. مشخص نیست که آیا چنین مواردی ناشی از سرکوب سیستم ایمنی یا اثرات مستقیم دارو هستند. به علاوه، هایپرپلازی سباسه ممکن است در ارتباط با سندرم Muir-Torre (یک اختلال نادر اتوزومال غالب که با بدخیمی‌های احشایی، آدنوماها و کارسینوماهای سباسه و کراتوآکانتوماها^۳ مشخص می‌شود) یا دیسپلازی اکتودرمال هایپوهیدروتیک وابسته به X ایجاد شود. اهمیت اصلی هایپرپلازی سباسه، شباهت بالینی آن به تومورهای جدی‌تر صورت، مانند بازال سل کارسینوما (BCC) است.

خصوصیات بالینی

هایپرپلازی سباسه پوستی معمولاً بزرگسالان بالای ۴۰ سال را درگیر می‌کند. این عارضه بیشتر در پوست صورت، به ویژه بینی، گونه‌ها و پیشانی رخ می‌دهد. به صورت کمتر شایع، ضایعات ممکن است ناحیه تناسلی، قفسه سینه و پوست اطراف نوک پستان را درگیر کنند. این بیماری با یک یا چند پاپول نرم و غیر حساس (nontender) با رنگ سفید، زرد یا طبیعی مشخص می‌شود (شکل ۳۰-۱۰). اکثر ضایعات به آرامی رشد می‌کنند و بزرگترین قطر آن‌ها کمتر از ۵ میلی‌متر است. ضایعات معمولاً فرورفتگی مرکزی کوچک شبیه ناف^۴ دارند که نشان دهنده ناحیه‌ای است که مجاری لوبول‌های سباسه درگیر در آن، خاتمه

1. Dermoscopy
2. Sebaceous hyperplasia
3. Keratoacanthomas
4. Umbilication



• شکل ۳۲-۱۰: ephelis. ماکول‌های قهوه‌ای متعدد روی پل بینی.

Actinic lentigo, solar lentigo, lentigo solaris, senile lentigo, liver spot, age spot

Actinic lentigo یک ماکول خوش‌خیم قهوه‌ای است که یک hallmark از آسیب پوستی ناشی از نور خورشید محسوب می‌شود. این ضایعه با قرار گرفتن در معرض نور ماوراء بنفش (UV) به صورت مزمن و متناوب مرتبط است. ارتباط احتمالی با آلاینده‌های هوا نیز مطرح شده است. این ضایعه اغلب در پوست صورت ایجاد می‌شود اما در دهان رخ نمی‌دهد. actinic lentigo بیش از ۹۰٪ از سفیدپوستان بالای ۷۰ سال را درگیر می‌کند. این ضایعه به ندرت قبل از ۴۰ سالگی ایجاد می‌شود، اگرچه بزرگسالان جوان با سابقه آفتاب سوختگی شدید ممکن است دچار actinic lentigoهای بزرگ متعدد در قسمت بالایی پشت‌شان شوند. افرادی که در کودکی دارای اقلیس (کک و مک) در صورت هستند، مستعد ابتلا به actinic lentigoها در مراحل بعدی زندگی هستند.

برخی از متخصصان پیشنهاد کرده‌اند که actinic lentigo مرحله قبل سبورئیک کراتوزیس آدنوئید است. جالب توجه است که محققان اظهار کرده‌اند که حداقل برخی از موارد actinic lentigo و سبورئیک کراتوزیس، جهش‌هایی را در ژن‌های *FGFR3* و *PIK3CA* نشان می‌دهند.

خصوصیات بالینی

ضایعات متعدد معمولاً در افراد سفیدپوست مسن روی پوست در معرض آفتاب، به ویژه در صورت، پشت دست‌ها، ساعدها، شانه‌ها و قسمت بالایی پشت ایجاد می‌شوند (شکل‌های ۳۳-۱۰ و ۱۳۴-۱۰). این ضایعات ممکن است در بین آسیایی‌ها در مقایسه با سفیدپوستان برجسته‌تر و در سنین کمی جوان‌تر ظاهر شوند. ضایعات منفرد به صورت ماکول‌های پیگمانته یکنواخت قهوه‌ای تا برنزه با حدود مشخص اما بوردرهای نامنظم ظاهر می‌شوند. اکثر موارد قطر کمتر از ۵ میلی‌متر دارند، اگرچه برخی از ضایعات ممکن است بیش از ۱ سانتی‌متر باشند.

کرد ضروری نیست. بیوپسی اکسیژنال درمان قطعی است. کرایوسرجری، electrodesiccation، لیزر درمانی، فتودینامیک تراپی و Isotretinoin از روش‌های درمانی جایگزین هستند.

Ephelis (کک و مک)^۱

Ephelis یک ماکول کوچک، هایپرپیگمانته و شایع پوستی است. این ضایعه ناشی از افزایش رسوب ملانین در اپیدرم بدون افزایش تعداد ملانوسیت‌ها است. اقلیس‌ها ممکن است پس از قرار گرفتن در معرض آفتاب بارزتر شوند و ارتباط نزدیکی با سابقه آفتاب سوختگی دردناک در دوران کودکی دارند. استعداد ژنتیکی (اتوزومال غالب) وجود دارد و مطالعات ارتباطی قوی با انواع خاصی از ژن *melanocortin 1 receptor (MC1R)* را نشان داده‌اند.

خصوصیات بالینی

اقلیس‌ها اغلب در صورت، بازوها و پشت افراد با پوست روشن، چشم آبی، موهای قرمز یا بور ایجاد می‌شوند. تمایل جنسیتی وجود ندارد. ماکول‌ها معمولاً در دهه اول زندگی ایجاد می‌شوند، به ندرت پس از دوران نوجوانی ایجاد می‌شوند و در بزرگسالی کمتر برجسته می‌شوند. هر ضایعه به صورت یک ماکول گرد یا بیضی‌شکل با حدود مشخص، رنگ قهوه‌ای روشن یکنواخت با قطر کمتر از ۳ میلی‌متر ظاهر می‌شود (شکل ۳۲-۱۰). در تعداد ضایعات موجود تنوع زیادی وجود دارد. بسیاری از افراد کمتر از ۱۰ ضایعه دارند، در حالی که برخی صدها ضایعه دارند. رنگ قهوه‌ای به تیرگی lentigo simplex نیست و هرگز مانند چیزی که ممکن است در خال ملانوسیتی رخ دهد، از سطح پوست بالاتر نمی‌آید.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

اقلیس رسوب ملانین فراوان را در لایه بازال اپیدرم نشان می‌دهد. با وجود افزایش ملانین، تعداد ملانوسیت‌ها طبیعی یا کمی کاهش یافته است. برخلاف lentigo simplex، هیچ طول‌شدگی در رت‌ریج‌ها وجود ندارد.

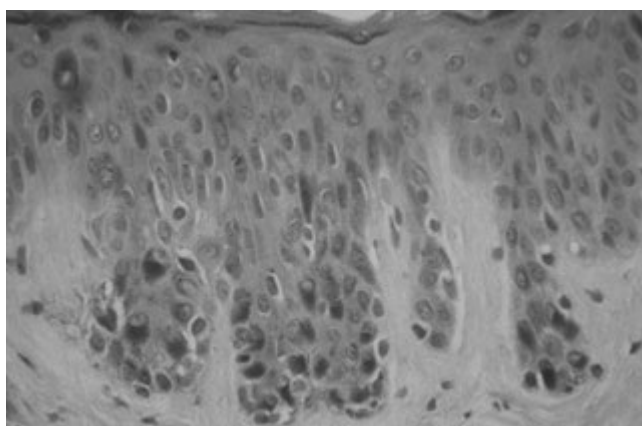
درمان و پیش‌آگهی

هیچ درمانی برای اقلیس‌ها ضروری نیست. ضایعاتی که از نظر زیبایی ناخوشایند هستند را می‌توان با کرایوتراپی، hydroquinone، لایه‌برداری شیمیایی^۲ یا لیزر درمانی درمان کرد. ضد آفتاب‌ها می‌توانند از ظهور کک و مک‌های جدید جلوگیری کرده و به جلوگیری از تیرگی ضایعات موجود کمک کنند.

1. Freckle

2. Chemical peels

intense pulsed light و لایه برداری شیمیایی است. علاوه بر این، طیف گسترده‌ای از درمان‌های موضعی از جمله هیدروکوتینون، tretinoin، adapalene، tazarotene و ترکیبی از mequinol و tretinoin در دسترس است. به طور کلی، ضد آفتاب‌ها به عنوان درمان پیشگیرانه و جهت حفظ موفقیت درمان توصیه می‌شوند. ضایعات به ندرت پس از برداشتنعود می‌کنند، اگرچه ممکن است ضایعات جدید ایجاد شوند. actinic lentigo به بدخیمی تبدیل نمی‌شود. با این حال، این ضایعه نشانگر بالینی آسیب نوری است و ممکن است نشان دهنده افزایش خطر ابتلا به سرطان پوست باشد.



• شکل ۳۵-۱۰: actinic lentigo. رت‌ریج‌ها طویل و گاهی در هم تنیده هستند. ملانوسیت‌های پیگمانته (با سیتوپلاسم شفاف) فراوان هستند و با سلول‌های بازیلار مملو از ملانین مخلوط شده‌اند.

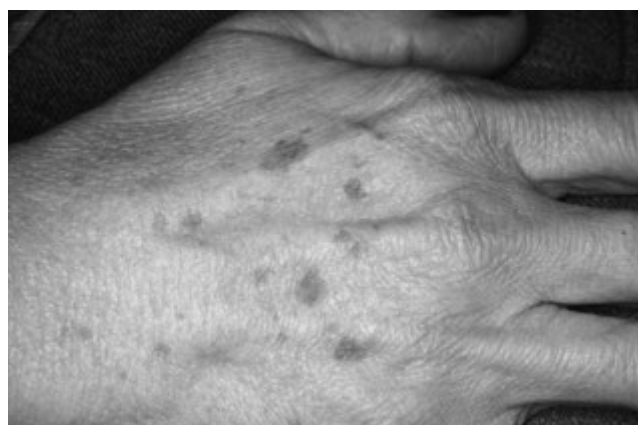
Lentigo simplex

lentigo simplex یکی از چندین شکل هایپرپلازی ملانوسیتیک خوش خیم پوستی با علت ناشناخته است. برخلاف کک و مک، lentigo simplex معمولاً در ناحیه‌ای از پوست ایجاد می‌شود که در معرض نور خورشید قرار ندارد، تا حدودی رنگ تیره‌تری دارد، با قرار گرفتن در معرض آفتاب تیره‌تر نمی‌شود و نشان دهنده افزایش تولید موضعی ملانین و تعداد ملانوسیت‌ها است. ضایعات دهانی گزارش شده‌اند، اما نادر هستند و ممکن است نمونه‌هایی از ماکول ملانوتیک دهانی باشند. برخی از محققان معتقدند که lentigo simplex نشان دهنده ابتدایی‌ترین مرحله از یک ضایعه پوستی شایع دیگر موسوم به خال ملانوسیتی است. با این حال، به نظر می‌رسد که lentigo simplex فاقد جهش‌های BRAF است که معمولاً در خال‌های ملانوسیتی اکتسابی معمولی یافت می‌شوند. علاوه بر این، به نظر نمی‌رسد که lentigo simplex دارای جهش‌های FGFR3 و PIK3CA باشد، که اغلب در actinic lentigo وجود دارند.

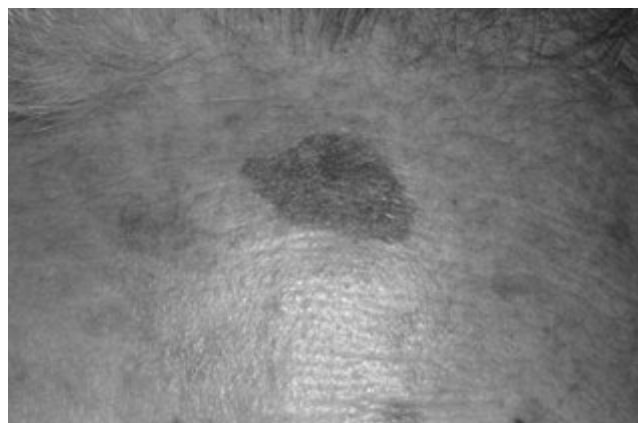
ضایعات مجاور ممکن است به هم پیوندند و ضایعات جدید به طور مداوم با افزایش سن ایجاد می‌شوند. برخلاف ephelis، پس از قرار گرفتن در معرض نور UV، هیچ تغییری در شدت رنگ مشاهده نمی‌شود.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

رت‌ریج‌ها طویل و چماقی شکل^۱ هستند و اپی‌تلیوم روی پاپی‌های بافت همبندی نازک شده است (شکل ۳۵-۱۰). گاهی این رت‌ریج‌ها با یکدیگر ادغام می‌شوند. در داخل هر رت‌ریج، سلول‌های بازیلار مملو از ملانین^۲ با تعداد زیادی از ملانوسیت‌های شدیداً پیگمانته در هم آمیخته شده‌اند. الاستوزیس خورشیدی^۳ مشخص معمولاً در داخل درم دیده می‌شود.



• شکل ۳۳-۱۰: actinic lentigo. ضایعات متعدد بر روی پوست دست در معرض آفتاب در یک فرد مسن. ضایعات به صورت ماکول‌های قهوه‌ای با بور درهای نامنظم هستند.



• شکل ۳۴-۱۰: actinic lentigo. ضایعه بزرگ، مسطح و با پیگمانتاسیون یکنواخت بر روی پیشانی یک فرد مسن.

درمان و پیش‌آگهی

هیچ درمانی برای actinic lentigo لازم نیست، مگر به دلایل زیبایی. روش‌های درمانی ablative شامل کرایوتراپی، لیزر درمانی،

1. Club-shaped
2. Melanin-laden
3. Solar elastosis

ملاسما^۳ (ماسک بارداری^۴؛ کلوآسما^۵)

ملاسما یک هایپرپیگمانتاسیون قرینه اکتسابی در پوست تحت تابش صورت و گردن می باشد. اتیوپاتوژنز دقیق بیماری ناشناخته است، اما به نظر می رسد قرار گرفتن در معرض نور UV، تأثیرات هورمونی و استعداد ژنتیکی از عوامل مهم باشند. به طور سنتی تصور می شد که این بیماری عمدتاً ناشی از اثرات تحریکی نور UV بر ملانوسیت ها است. با این حال، شواهد جدید نشان می دهند که نور مرئی، کراتینوسیت ها، ماست سل های پوستی، تغییرات ماتریکس خارج سلولی و رگ زایی (angiogenesis) نیز ممکن است نقش مهمی در ایجاد بیماری داشته باشند. ملاسما به طور کلاسیک با بارداری مرتبط است. علاوه بر این، ارتباط آن با مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی، درمان جایگزینی هورمون، اختلالات تخمدان یا تیروئید، اختلال عملکرد کبد، سوء تغذیه، داروهای فتوتوکسیک، عوامل ضد تشنج، لوازم آرایشی و آلاینده های هوا گزارش شده است. این شرایط بیشتر افراد با رنگ پوست نیمه تیره تا تیره-به ویژه زنان آسیایی، Hispanic و مدیترانه ای تبار را درگیر می کند. در برخی از جمعیت های مورد مطالعه، این بیماری ۳۰٪ تا ۴۰٪ از زنان را تحت تأثیر قرار می دهد. در ایالات متحده، ملاسما بیش از ۵ میلیون نفر را درگیر می کند.



شکل ۳۷-۱۰: ملاسما. هایپرپیگمانتاسیون منتشر پوست صورت در یک زن باردار.

خصوصیات بالینی

ملاسما اغلب در زنان بین ۱۱ تا ۴۹ سال، با میانگین سنی تقریباً ۳۰ تا ۳۸ سال ایجاد می شود. مردان به ندرت مبتلا می شوند. این بیماری معمولاً به صورت ماکول های پوستی قهوه ای یا خاکستری دو طرفه ظاهر می شود که قطر آن ها از چند میلی متر تا بیش از ۲ سانتی متر متغیر است (شکل ۳۷-۱۰). بوردرهای ضایعه معمولاً نامشخص و نامنظم هستند. ضایعات با قرار گرفتن در معرض نور خورشید به آرامی ایجاد می شوند و عمدتاً پوست نواحی میانی صورت، پیشانی، لب بالا،

خصوصیات بالینی

lentigo simplex معمولاً در کودکان دیده می شود، اگرچه ممکن است در هر سنی رخ دهد. ضایعه ی معمول، یک ماکول با رنگ یکنواخت برنزه تا قهوه ای تیره با حدود مشخص است که قطر آن کمتر از ۵ میلی متر می باشد (شکل ۳۶-۱۰). معمولاً منفرد است، اگرچه برخی از بیماران ممکن است چندین ضایعه ی پراکنده روی پوست تنه و اندام ها داشته باشند. **Lentigo simplex** در عرض چند ماه به حداکثر اندازه خود می رسد و پس از آن ممکن است بدون علت مشخصی بدون تغییر باقی بماند. از نظر بالینی، ضایعات منفرد **lentigo simplex** از خال ملانوسیتی غیر برجسته، قابل تشخیص نیستند. در صورت وجود ضایعات متعدد، شرایطی مانند **lentiginosis profusa**، سندرم پوتز-جگرز^۱ و سندرم LEOPARD^۲ باید به عنوان تشخیص های احتمالی در نظر گرفته شوند.



• شکل ۳۶-۱۰: **lentigo simplex**. یک ضایعه با حدود کاملاً مشخص به رنگ قهوه ای یکنواخت در ناحیه میانی صورت دیده می شود.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

Lentigo simplex افزایش تعداد ملانوسیت های خوش خیم را در لایه بازال اپیدرم نشان می دهد. این ملانوسیت ها اغلب در نوک رت ریج های کم تا متوسط طویل شده، تجمع می یابند. ملانین فراوان در بین ملانوسیت ها و کراتینوسیت های بازال و همچنین در درم پاپیلاری همراه با ملانوفازها (**melanin incontinence**) توزیع شده است.

درمان و پیش آگهی

Lentigo simplex ممکن است پس از سال ها خود بخود محو شود، اما اکثر ضایعات با گذشت زمان بدون تغییر باقی می مانند. درمان، به جز به دلایل زیبایی، مورد نیاز نیست. روش های درمانی شامل جراحی محافظه کارانه، کرایوتراپی و لیزر درمانی است. هیچ پتانسیل تبدیل به بدخیمی برای آن ثبت نشده است.

1. Peutz-Jeghers syndrome
2. Lentiginosis (multiple), electrocardiographic abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, and deafness (sensorineural).

3. Melasma

4. Mask of pregnancy

5. Chloasma

ماکول ملانوتیک دهانی^۲ (ملانوزیس کانونی^۳)

ماکول ملانوتیک دهانی یک تغییر رنگ مخاطی قهوه‌ای و تخت است که توسط افزایش کانونی رسوب ملانین و احتمالاً افزایش همزمان تعداد ملانوسیت‌ها ایجاد می‌شود. علت آن همچنان نامشخص است. برخلاف افلیس پوست (کک و مک)، ماکول ملانوتیک به قرار گرفتن در معرض نور خورشید بستگی ندارد. برخی از متخصصان ادعای عدم ارتباط actinic irradiation با ماکول ملانوتیک واقع در ورمیلیون برودر را مورد سوال قرار داده‌اند و ترجیح می‌دهند این ضایعه را تحت عنوان یک ماهیت مجزا (**ماکول ملانوتیک لب^۴**) در نظر بگیرند. ماکول‌های ملانوتیک دهانی و لب، شایع‌ترین ضایعات ملانوسیتی دهانی هستند که برای بررسی هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه‌های پاتولوژی دهان ارسال می‌شوند.

خصوصیات بالینی

ماکول ملانوتیک دهانی در طیف سنی وسیعی، با میانگین سنی ۴۲ سال در هنگام تشخیص و نسبت ۱:۲ زن به مرد رخ می‌دهد. ورمیلیون لب پایین شایع‌ترین محل درگیری است (۳۳٪ موارد)، و پس از آن مخاط باکال، لثه و کام قرار دارند. موارد نادری از وجود ضایعه بر روی زبان نوزادان گزارش شده است.

ضایعه معمول به صورت یک ماکول منفرد (۱۷٪ موارد متعدد هستند)، با حدود مشخص، به رنگ برنزه تا قهوه‌ای تیره یکنواخت، بدون علامت، گرد یا بیضی‌شکل با قطر کمتر از ۱ سانتی‌متر ظاهر می‌شود (شکل‌های ۳۸-۱۰ تا ۴۰-۱۰). ضایعات گاهی ممکن است آبی یا سیاه باشند. ضایعه به سرعت به حداکثر اندازه خود رسیده و بعد از آن بدون تغییر باقی می‌ماند.



* شکل ۳۸-۱۰: ماکول ملانوتیک دهانی. یک ماکول منفرد و کوچک قهوه‌ای با پیگمانتاسیون یکنواخت بر روی ورمیلیون لب پایین.

چانه، تمپورال و راموس مندیبل را درگیر می‌کنند. این بیماری به ندرت نواحی خارج از صورت مانند بازوها، ناحیه جناغ (sternal) و پشت را درگیر می‌کند. پیگمانتاسیون ممکن است کمرنگ باقی بماند یا به مرور زمان تیره‌تر شود.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

ملاسما با افزایش رسوب ملانین و احتمالاً افزایش تعداد ملانوسیت‌ها در اپیدرم مشخص می‌شود. ملانوسیت‌ها معمولاً حجیم (plump)، پر از رنگدانه و بسیار دندریتیک (dendritic) هستند. علاوه بر این، ملانوفازهای متعدد (ماکروفازهای مملو از ملانین) را می‌توان در درم، به ویژه در اطراف رگ‌های خونی مشاهده کرد. برخی از نویسندگان خاطرنشان کرده‌اند که نشانه‌های photo aging (از جمله solar elastosis، افزایش تعداد ماست‌سل‌های پوست، افزایش رگ‌زایی^۱ و اختلال در غشای پایه) در پوست ضایعه‌دار در مقایسه با پوست مجاور با ظاهر طبیعی برجسته‌تر هستند.

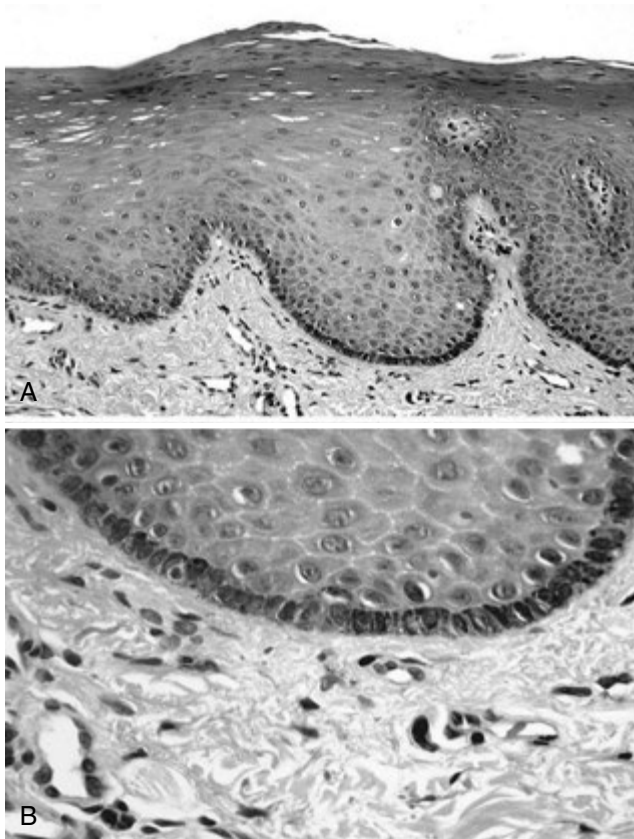
درمان و پیش‌آگهی

درمان ملاسما دشوار است. در ایالات متحده، درمان خط اول درمان معمولاً شامل کرم ترکیبی سه‌تایی موضعی (Tri-Luma) حاوی ۴٪ هیدروکوئینون، ۰.۰۵٪ tretinoin و ۰.۰۱٪ fluocinolone acetonide است. درمان‌های جایگزین شامل عوامل موضعی دو جزئی (به عنوان مثال، هیدروکوئینون همراه با یک رتینوئید، کورتیکواستروئید یا Kojic acid) یا عوامل موضعی تک جزئی (به عنوان مثال، هیدروکوئینون، رتینوئیدها یا Azelaic acid) است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکرونیدلینگ (Microneedling) ممکن است یک درمان کمکی مفید برای درمان‌های موضعی باشد. Tranexamic acid خوراکی ممکن است برای موارد مقاوم به درمان (refractory) مفید باشد. نتایج متغیری با لیزر درمانی، نور درمانی، لایه برداری شیمیایی یا microdermabrasion گزارش شده است. از آنجایی که قرار گرفتن در معرض نور خورشید یک عامل اتیولوژیک مهم است، دوری از نور خورشید، لباس‌های محافظ و استفاده از کرم‌های ضد آفتاب حاوی Zinc oxide یا Titanium dioxide جهت مدیریت موثر، مهم هستند. ضایعات ممکن است پس از زایمان یا پس از قطع مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی، برطرف شوند. پتانسیل تبدیل به بدخیمی وجود ندارد.

2. Oral melanotic macule
3. Focal melanosis
4. Labial melanotic macule

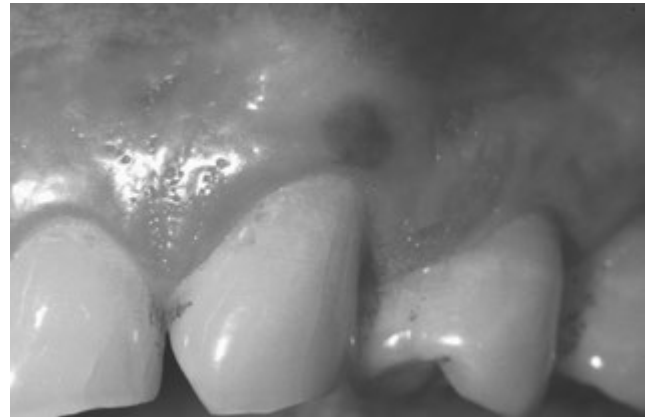
1. Vascularization

و یا بزرگ‌شدگی اخیر دارند، باید جهت بررسی میکروسکوپی ارسال شوند. به‌علاوه، از آنجایی که ملانومای دهانی تمایل خاصی به مخاط آلئولار ماگزینا و کام دارد، توصیه می‌شود ماکول‌های پیگمانته در این نواحی از نظر هیستوپاتولوژیک بررسی شوند. علاوه بر این، برداشتن ماکول ملانوتیک در نواحی زیبایی ممکن است مطلوب باشد. بیوپسی اکسیژنال روش درمانی ترجیحی است. الکتروکوتر، laser ablation یا کرایوسرجری مؤثر هستند، اما پس از این روش‌ها هیچ بافتی جهت بررسی پاتولوژی باقی نمی‌ماند.

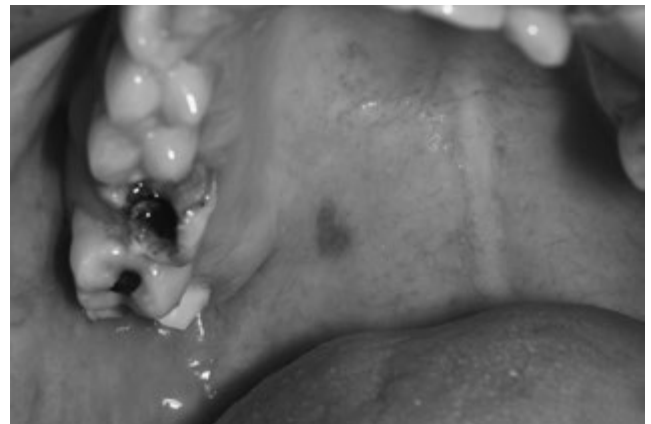


• شکل ۴۱-۱۰: ماکول ملانوتیک دهانی. (A) نمای با بزرگنمایی کم، افزایش پیگمانتاسیون ملانین را نشان می‌دهد که در امتداد لایه بازال اپی‌تلیال توزیع شده است. (B) نمای با بزرگنمایی بالا، پیگمان قهوه‌ای ملانین گرانولار را در سلول‌های بازیلار نشان می‌دهد.

گاهی اوقات، ضایعات پیگمانته تخت (flat) که از نظر بالینی و میکروسکوپی شبیه به ماکول ملانوتیک هستند، ممکن است در ارتباط با بیماری سیستمیک، اختلال ژنتیکی، تروما/تحریک مزمن یا داروهای خاص رخ دهند. لیستی از این شرایط در کادر ۱-۱۰ نشان داده شده است.



• شکل ۳۹-۱۰: ماکول ملانوتیک دهانی. یک ماکول قهوه‌ای با حدود مشخص در مخاط لثه.



• شکل ۴۰-۱۰: ماکول ملانوتیک دهانی. یک ماکول قهوه‌ای بر روی کام نرم، ملانوزیس سیگاری ممکن است ظاهر بالینی مشابهی را نشان دهد و می‌تواند یک مورد در تشخیص افتراقی بالینی در نظر گرفته شود، اگرچه این بیمار هرگونه سابقه مصرف تنباکو را انکار کرد.

خصوصیات هیستوپاتولوژیک

ماکول ملانوتیک دهانی با افزایش ملانین (و شاید ملانوسیت‌ها) در لایه‌های بازال و پارابازال اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق طبیعی مشخص می‌شود (شکل ۴۱-۱۰). ملانین همچنین ممکن است به صورت آزاد (melanin incontinence) یا درون ملانوفازها در بافت همبند زیر اپی‌تلیال دیده شود. برخلاف actinic lentigo، ماکول ملانوتیک معمولاً رت‌ریج‌های طولیل شده را نشان نمی‌دهد.

درمان و پیش‌آگهی

ماکول ملانوتیک دهانی عموماً یک ضایعه خوش‌خیم بدون پتانسیل بدخیمی در نظر گرفته می‌شود. با این حال، یک مورد از تبدیل بدخیمی گزارش شده است و ملانومای اولیه نیز می‌تواند ظاهر بالینی مشابهی داشته باشد. بنابراین، تمامی ماکول‌های پیگمانته دهان که اخیراً ایجاد شده‌اند، اندازه بزرگ، پیگمانتاسیون نامنظم، مدت زمان بروز نامشخص