

پاتولوژی دهان، فک و صورت (نویل ۲۰۱۶)

جلد دوم

مترجمین:

دکتر پوریا مطهری

دکتر سمیرا درخشان (استادیار دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

دکتر پویک معصومی

دکتر سارا محرابی (استادیار دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان)

عنوان و نام پدیدآور :	پاتولوژی دهان، فک و صورت نوید ۲۰۱۶ / ابرددبلیو. نوید ... و دیگران؛ مترجمین پوریا مطهری... و دیگران].
مشخصات نشر :	تهران : شایان نمودار
مشخصات ظاهری :	ج۲: مصور(رنگی)، جدول(رنگی)؛ ۲۹×۲۲ س.م.
شابک :	دوره: ۲-۳۲۲-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸ ج ۱: ۹-۳۲۳-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸ ج ۲: ۶-۳۲۴-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی :	فیپا
یادداشت :	عنوان اصلی: Oral and maxillofacial pathology, 4th. ed, 2016.
یادداشت :	مترجمین پوریا مطهری، سمیرا درخشان، پوپک معصومی، سارا محرابی.
موضوع :	دهان -- بیماری‌ها
موضوع :	Mouth -- Diseases
موضوع :	دندان -- بیماری‌ها
موضوع :	Teeth -- Diseases
موضوع :	فک بالا -- بیماری‌ها
موضوع :	Maxilla -- Diseases
موضوع :	صورت -- بیماری‌ها
موضوع :	Face -- Diseases
شناسه افزوده :	نوید، برد دبلیو.
شناسه افزوده :	.Neville, Brad W
شناسه افزوده :	مطهری، پوریا، ۱۳۵۱ - مترجم
رده‌بندی کنگره :	۱۳۹۶ پ/۲ RK۳۰۷
رده‌بندی دیویی :	۶۱۷/۵۲۲
شماره کتابشناسی ملی :	۴۶۸۴۳۲۸

نام کتاب: پاتولوژی دهان، فک و صورت (نوید ۲۰۱۶) - جلد دوم

مترجمین: دکتر پوریا مطهری، دکتر سمیرا درخشان، دکتر پوپک معصومی، دکتر سارا محرابی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه‌آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: پاییز ۱۳۹۶

شابک جلد دوم: ۶-۳۲۴-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸

شابک دوره: ۲-۳۲۲-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸

قیمت: ۰۰۰، ۸۲۰ ریال



انتشارات شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران / میدان فاطمی / خیابان چهلمستون / پلاک ۵ / طبقه دوم / تلفن: ۸۸۹۵۱۴۶۲ (۴ خط)

تهران / میدان فاطمی / خیابان چهلمستون / خیابان بوعلی سیناشرقی / پلاک ۳۷ / بلوک B / طبقه همکف / تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی،

فیلم و صدا نیست. این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه

محکمه (به فتح میم) از ریشه حَكَمَ امروزه در معنای جای حکم کردن قاضی یا دیوان خانه بکار می‌رود (هرچند که کاربرد آن نسبت به گذشته کمتر شده است) با این حال اگر قدری به عقب برگردیم و در دایره لغات ایرانیان چند دهه پیش جستجو کنیم معنایی دیگر نیز برای آن می‌یابیم. محکمه را محل حکیم می‌دانستند و از آنجاییکه اطباء، حکیم نیز بودند این لغت را برای توصیف محل معاینه و معالجه بیماران هم بکار می‌بردند.

حکایت محکمه‌هایی که بیماران برای تشخیص ناراحتی‌های فک و دهان خود به آن جا ارجاع می‌شوند حکایت خاصی است. جدای از اینکه حکیم این محکمه‌ها گاه با غم و حرمان بیماران اندوهگین می‌شود موضوع دیگری نیز پژمانی او را به دنبال دارد و گاه باعث انگشت حیرت‌گزیدن می‌گردد. اینکه حکیمی می‌بیند که برخی اطبا چگونه گاه در تشخیص بعضی ضایعات درمی‌مانند و با تاخیر در این تشخیص چه مشکلاتی را بوجود می‌آورند. متأسفانه ریشه این مشکل در دندانپزشکی اغلب کم توجهی به مباحث پایه‌ای همچون آسیب شناسی دهان در دوران دانشجویی است. آسیب شناسی دهان درس و بحثی که به غایت برای دندانپزشک مهم است و آشنایی با آن می‌تواند باعث مدد فراوان در تشخیص و درمان بیماران و از آن روی دعای خیر و سعادت و نیکنامی شود.

کتابی که پیش رو دارید دومین جلد از مجموعه دو جلدی ترجمه کتاب آسیب شناسی دهان و فک و صورت نوشته Brad Neville و همکارانش است که حقیر به همراه سه تن از همکاران عزیز و ارجمندم خانم‌ها دکتر پوپک معصومی، سارا محرابی و سمیرا درخشان ترجمه آن را تقدیمتان می‌نمایم. صمیمانه امیدوارم دانشجویان عزیز با بهره‌گیری از مطالب ارزشمند این کتاب در آینده دندانپزشکانی توانمند و دانا شوند و بتوانند خود را سزاوار بکارگیری لغت حکیم سازند.

دکتر پوریا مطهری

فهرست مطالب

۳۸۱	فصل دهم: Epithelial Pathology
۴۹۲	فصل یازدهم: آسیب‌شناسی غدد بزاقی
۵۵۰	فصل دوازدهم: تومورهای بافت نرم
۶۱۷	فصل سیزدهم: اختلالات خونی
۶۶۵	فصل چهاردهم: آسیب‌شناسی استخوان
۷۳۴	فصل پانزدهم: سیست‌ها و تومورهای ادنتوژنیک
۸۰۰	فصل شانزدهم: بیماری‌های پوستی
۸۸۱	فصل هفدهم: تظاهرات دهانی بیماری‌های سیستمیک
۹۲۹	فصل هجدهم: درد صورتی و بیماری‌های عصبی - عضلانی

Epithelial Pathology

ضایعات خوش خیم اپی‌تلیالی وابسته به ویروس پاپیلوما‌ی انسانی

ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)^۱ شامل گروه بزرگی از ویروس‌ها با DNA دو رشته‌ای است و متعلق به خانواده پاپیلوما ویریده می‌باشد. HPV به اپی‌تلیوم سنگفرشی گرایش دارد و مخاط و پوست را آلوده می‌کند. عفونت مخاطی ممکن است در ناحیه مقعدی - تناسلی^۲، قسمت فوقانی دستگاه تنفسی - گوارشی و دیگر محل‌ها رخ دهد. بیش از ۱۳۰ گونه HPV کشف شده است که شامل بیش از ۳۰ گونه، که به ویژه مخاط دهان را آلوده می‌سازند، می‌باشند. هرچند HPV مسبب انواعی از ضایعات اپی‌تلیالی خوش خیم، پیش بدخیم و بدخیم است، اما اغلب افراد آلوده بدون علامت بوده و فاقد شواهد بالینی بیماری می‌باشند. گزارش از شیوع عفونت دهانی بدون علامت HPV به طور قابل توجهی متغیر است (از ۰ درصد تا ۸۱ درصد، میانگین ۱۱ درصد)، که احتمالاً ناشی از تفاوت در شیوه‌های نمونه‌گیری، روش‌های تشخیصی و مطالعات کوهورت^۳ می‌باشد.

بسیاری از مطالعات سلول‌های اپی‌تلیال را در شستشوی دهانی مورد بررسی قرار داده‌اند. گرچه چنین نمونه‌هایی بین عفونت‌های دهانی و اوروفارنکس تمایز قائل نمی‌شوند. با این حال، متاآنالیزها و مرورهای سیستمی مقالات عنوان می‌کنند که عفونت دهانی HPV تقریباً در ۵ درصد تا ۱۲ درصد از افراد سالم طبیعی وجود دارد. در جمعیت کودکان، به نظر می‌رسد عفونت دهانی بدون علامت HPV به ویژه در آنهایی که زیر یک سال هستند، شایع باشد. علاوه بر این، یک تحقیق بر پایه جمعیت که به عنوان جزئی از بررسی معاینات تغذیه‌ای و سلامت ملی^۴ (NHANES) از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ صورت گرفت، شیوع عفونت دهانی HPV در بین افراد ۱۴ تا ۶۹ ساله در ایالات متحده را حدوداً ۷ درصد تخمین زد. در این مطالعه توزیع سنی یک الگو با دو اوج^۵ را نشان می‌دهد که یک اوج آن ۳۰ تا ۳۴ سال و اوج دیگر ۶۰ تا ۶۴ سال می‌باشد. فاکتورهایی که با افزایش شیوع عفونت دهانی HPV

- 1- human papillomavirus
- 2- anogenital
- 3- cohort
- 4- national health and nutrition examination survey
- 5- bimodal

در نوجوانان و بزرگسالان همراه هستند شامل جنسیت مذکر، افزایش تعداد شرکای جنسی، تدخین تنباکو و عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی می‌باشند.

روش‌های مطرح شده برای انتقال عفونت دهانی HPV عبارت از؛ تماس جنسی یا غیرجنسی فرد به فرد، انتقال از طریق بزاق، اشیاء آلوده به ویروس، خود تلقیحی، تغذیه با شیر مادر، انتقال حین تولد و احتمالاً انتقال جنینی (قبل از تولد) هستند. تخمین زده می‌شود دوره نهفتگی برای بیماری خوش خیم HPV از ۳ هفته تا ۲ سال باشد.

پیشینه‌ی مشی عفونت دهانی HPV به خوبی مشخص نیست. گرچه به نظر می‌رسد در بیشتر افراد عفونت به سرعت پاک می‌شود در حالی که در تعدادی از افراد باقی می‌ماند. عوامل مرتبط با عفونت دهانی دائمی شامل نقص عملکرد ایمنی، بالاتر بودن سن، استعمال دخانیات، حضور زگیل بر روی دست و رابطه جنسی از طریق دهان می‌باشند.

در بین خردسالان، ماندگاری عفونت، با عفونت دهانی HPV در والدین و وجود زگیل بر روی دست مادر مرتبط است. در مخاط یا پوست به ظاهر سالم، ممکن است ویروس در حالت خفته در داخل هسته سلول‌های لایه بازال اپی‌تلیال باقی بماند. در چنین مواردی DNA ویروس در حالت episomal قرار دارد (به صورت یک مولکول کروی خارج کروموزمی) و تعداد نسخه‌های آن کم می‌باشد.

در مقابل، در ضایعات خوش خیم و پیش بدخیم با درجه پایین که وابسته به HPV هستند، به طور معمول DNA ویروس پاپیلوما‌ی انسانی به صورت episomal در لایه‌های گوناگون سلول‌های اپی‌تلیال و به تعداد افزایش یافته حضور دارد و ویرونی‌های^۶ بالغ از سلول‌های سطحی ریزش می‌کنند.

با تقسیم هر سلول آلوده لایه بازال اپی‌تلیال، یک سلول دختری در لایه بازال باقی می‌ماند تا ذخیره ویروسی را حفظ کند و سلول دختری دیگر به لایه‌های فوق بازال مهاجرت کرده و با تنظیم دوره (سیکل) سلولی تداخل می‌کند و از تشکیلات سلول میزبان برای ساخت پروتئین‌های مورد نیاز برای همانندسازی ویروس استفاده می‌نماید. در هنگامی که تعداد episomalها زیاد باشد، DNA ویروس با ژنوم میزبان یکپارچه شده و منجر به بروز انکوپروتئین‌ها و غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر

6- virions

برای زنان و مردان ۱۱ تا ۱۲ ساله را توصیه می‌کند. هم واکسن چهار ظرفیتی و هم دو ظرفیتی برای زنان جهت پیشگیری از پیش سرطان‌ها و سرطان‌های دهانه رحم، vulva و واژن ضروری دانسته شده است. واکسن چهار ظرفیتی برای هر دو جنس جهت جلوگیری از زگیل‌های تناسلی تجویز می‌شود. علاوه بر این، اخیراً یک مطالعه با مقیاس وسیع نشان داده است که واکسن دو ظرفیتی در پیشگیری از عفونت‌های دهانی HPV نوع ۱۶ و ۱۸ در زنان، بیش از ۹۰ درصد موثر بوده است. تمرکز تحقیقات پیش رو بر توانایی این واکسن‌ها در جلوگیری از سرطان اوروفارنژیال و سایر ضایعات مرتبط با HPV در سر و گردن می‌باشد.

بخش بعدی، ضایعات خوش خیم مرتبط با HPV در حفره دهان و دیگر مناطق سر و گردن را مورد بحث قرار می‌دهد. بدخیمی‌های وابسته به HPV بعداً در این فصل مورد اشاره قرار می‌گیرند. مثال‌هایی از ضایعات وابسته به HPV و انواع ویروس مربوط به آنها در جدول ۱۰-۱ لیست شده است.

تومور می‌گردد. DNA مربوط به HPV در حالت در هم آمیخته (با ژنوم میزبان) اغلب در بدخیمی‌های وابسته به HPV و ضایعات پیش بدخیم با درجه بالا که مرتبط با HPV هستند، یافت شده است. اما لازمه قطعی برای ایجاد چنین ضایعاتی نمی‌باشد.

در مقایسه با عفونت HPV، تغییر بدخیمی القا شده با HPV نسبتاً نادر است. انواع مخاطی HPV براساس توانایی سرطان‌زایی به گونه‌های کم خطر^۱ (برای مثال نوع ۶، ۱۱، ۱۳، ۳۲، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۵۴، ۵۵، ۶۱، ۶۲، ۶۴، ۶۷، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۸۱) و گونه‌های پرخطر^۲ (برای مثال نوع ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶، ۶۸ و ۷۳) طبقه‌بندی شده‌اند.

در ایالات متحده، سازمان تجویز غذا و دارو^۳ (FDA) مجوز دو واکسن HPV را صادر کرده است. (یک واکسن چهار ظرفیتی (Gardasil) که انواع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ HPV را هدف قرار می‌دهد و یک واکسن دو ظرفیتی (Cervarix) که گونه‌های ۱۶ و ۱۸ را هدف می‌گیرد).

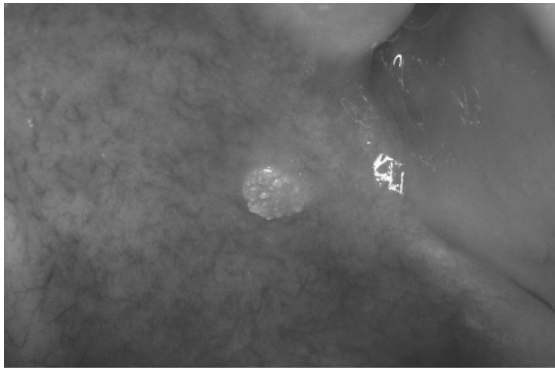
مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها^۴ واکسیناسیون معمول (روتین) HPV

جدول ۱۰-۱: انواع ویروس پاپیلوما‌ی انسانی برای ضایعات منتخب

Site Predilection	Lesion	Major HPV Types	Other Reported HPV Types
Oral/head and neck mucosa	Oral squamous papilloma	6, 11	
	Recurrent respiratory papillomatosis	6, 11	
	Fungiform sinonasal papilloma	6, 11	16, 57
	Inverted sinonasal papilloma	6, 11	16, 18, 57
	Focal epithelial hyperplasia	13, 32	1, 6, 11, 16, 18, 55
	Oropharyngeal squamous cell carcinoma	16	18, 26, 33, 35, 45, 52, 58
	Conjunctival papilloma	6, 11, 16	
Skin	Verruca vulgaris	2	1, 4, 6, 7, 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, 45, 57, 60, 63, 65, 66
	Butcher's wart	2, 7	1, 3, 4, 10, 28
Anogenital region	Condyloma acuminatum	6, 11	2, 16, 18, 31, 33, 35, 39-45, 51-56, 58, 59, 66, 68, 70
	Intraepithelial neoplasia	6, 11, 16, 18, 31, 33	26, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82
	Cervical squamous cell carcinoma	16, 18	6, 11, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

HPV, Human papillomavirus.

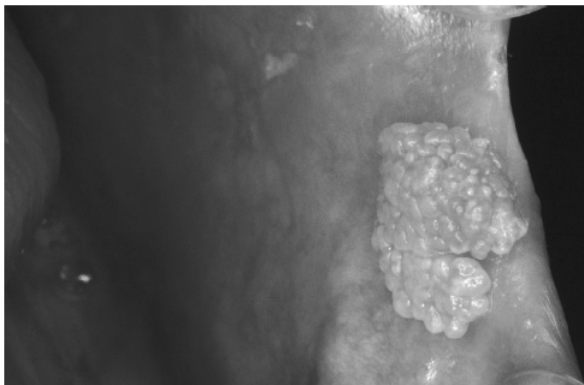
- 1- low risk
 2- high risk
 3- food and drug administration
 4- centers for disease control and prevention



شکل ۱-۱۰: پاپیلوماى سنگفرشى. يك ضایعه اغزوفیتیک بر روی کام نرم همراه با برجستگی‌های سطحی متعدد سفید و کوتاه.



شکل ۱۰-۲: پاپیلوماى سنگفرشى. توده زبانی پایه‌دار همراه با برجستگی‌های متعدد سطحی سفید، نوک‌دار و بلند. به برجستگی‌های کوچکتر اطراف قاعده ضایعه توجه کنید.



شکل ۱۰-۳: پاپیلوماى سنگفرشى. يك توده پایه‌دار گوشه لب در سمت باکالی، که برجستگی‌های سطحی کوتاه و بدون نوک را همراه با مقدار کمی تغییر رنگ سفید نشان می‌دهد.

گاهی اوقات افتراق بالینی این ضایعه از وروکاولگاریس^۱، کندیلوما اکومیناتوم^۲، زانتوماى وروسی فرم^۳ یا هایپرپلازی اپی‌تلیالی چند کانونی^۴ مشکل می‌باشد. به علاوه ممکن است ضایعات پاپیلری وسیع بهم پیوسته

- 6- verruca vulgaris
- 7- condyloma acuminatum
- 8- verruciform xantoma
- 9- focal epithelial hyperplasia

پاپیلوماى سنگفرشى^۱

پاپیلوماى سنگفرشى تکثیر خوش خیم اپی‌تلیوم سنگفرشى مطابق می‌باشد که منجر به ایجاد توده‌ای پاپیلری یا زگیلی شکل^۲ می‌شود. HPV نوع ۶ و ۱۱ شایع‌ترین انواع یافت شده هستند که میزان بیماری‌زایی و عفونت‌زایی آنها بسیار پایین است. پاپیلوماى سنگفرشى در هر یک نفر از ۲۵۰ فرد بالغ رخ می‌دهد و حدود ۳ درصد تمامی ضایعات دهانی که برای بیوپسی فرستاده می‌شوند را شامل می‌شود. به علاوه، محققین تخمین زده‌اند که پاپیلوماى سنگفرشى دهانی ۷ درصد تا ۸ درصد تمام زائده‌ها یا توده‌های دهانی در کودکان را تشکیل می‌دهد.

مشخصات بالینی

بیشتر مطالعات گزارش کرده‌اند که پاپیلوماى سنگفرشى تمایل جنسیتی بارزی ندارد یا کمی در مردان بیشتر است. برخی نویسندگان ادعا می‌کنند پاپیلوماى سنگفرشى دهانی بیشتر در کودکان بروز پیدا می‌کند. اما تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که این بیماری در هر سنی می‌تواند رخ دهد و در واقع اغلب در افراد ۳۰ تا ۵۰ ساله تشخیص داده شده است. نواحی ایجاد آن عمدتاً شامل کام، زبان و لبها می‌شود، اما می‌تواند سایر نواحی حفره دهان را نیز درگیر نماید. این ضایعه شایع‌ترین توده بافت نرمی است که در کام نرم ایجاد می‌شود. پاپیلوماى سنگفرشى ندولی برجسته و معمولاً پایه‌دار، نرم و بدون درد است که دارای برجستگی‌های متعدد انگشتی شکل در سطح می‌باشد و به همین دلیل ظاهری شبیه به گل کلم^۳ یا زگیل مانند دارد (شکل ۱۰-۱). برجستگی‌های این ضایعه می‌توانند نوک‌دار^۴ یا بدون نوک^۵ باشند (شکل ۱۰-۲ و ۱۰-۳) و بسته به میزان کراتینیزاسیون سطحی، رنگ ضایعه ممکن است سفید، اندکی قرمز و یا حتی طبیعی باشد. پاپیلوما معمولاً منفرد بوده و اندازه آن به سرعت افزایش می‌یابد تا حداکثر به حدود ۰/۵ سانتیمتر برسد و پس از آن یا اندکی تغییر می‌کند و یا بدون تغییر باقی می‌ماند. با این وجود، ضایعاتی به بزرگی ۳ سانتیمتر نیز گزارش شده‌اند.

- 1- squamous papilloma
- 2- verruciform
- 3- couliflower
- 4- pointed
- 5- blunted

تغییر یافته توسط ویروس با هسته کنگره‌دار، پیکنوز (تیره و کوچک) و احاطه شده با هاله روشن هستند، بعضی اوقات در بخش فوقانی لایه خاردار اپی تلیوم دیده می‌شوند.

درمان و پیش‌آگهی

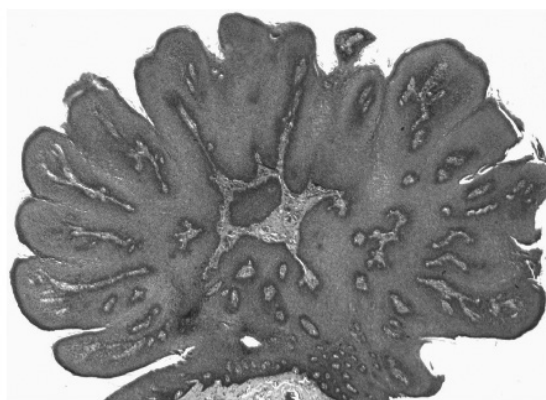
جراحی و برداشت محافظه کارانه ضایعه همراه با قاعده آن برای درمان پاپیلوما‌ی سنگفرشی دهانی کافی بوده و عود غیرمعمول می‌باشد. اغلب، ضایعات برای سالها بدون درمان رها می‌شوند، با این وجود، تغییر بدخیمی، افزایش حجم مداوم یا سرایت به سایر نقاط حفره دهان در این موارد گزارش نشده است.

هرچند امکان بهبود خودبخود وجود دارد، اما پاپیلوما‌توز راجعه تنفسی juvenile onset تمایل به تکثیر مداوم دارد و گاه منجر به خفگی و نهایتاً مرگ می‌شود. برخی محققین اشاره کرده‌اند که رفتار تهاجمی به ویژه در مواردی که همراه با عفونت HPV نوع ۱۱ می‌باشد به چشم می‌خورد. این پاپیلوما‌توز از طریق جراحی‌های مکرر به منظور کاهش حجم ضایعه و به منظور جلوگیری از انسداد راه هوایی درمان می‌شود. استفاده از میکروبردیمان ممکن است خطر اسکار بعد از جراحی و از دست دادن عملکرد طناب صوتی را کاهش دهد. درمان‌های جانبی با عواملی همچون اینترفرون آلفا و cidofovir نتایج سودمند متغیری دارد. پاپیلوما‌توز راجعه تنفسی adult onset معمولاً خاصیت تهاجمی کمتری دارد و اغلب موضعی می‌باشد. جراحی و برداشت محافظه کارانه توده ممکن است برای حذف خشونت صدا که در اثر درگیری تارهای صوتی ایجاد شده است لازم باشد. تغییر بدخیمی در پاپیلوما‌توز راجعه تنفسی به کارسینوم سلولی سنگفرشی نادر است و در اصل در بیماران با سابقه مصرف سیگار و تابش اشعه رخ می‌دهد.

وروکاولگاریس (زگیل معمولی)^۵

وروکاولگاریس یک هایپرپلازی کانونی خوش خیم اپی تلیوم سنگفرشی مطبق به واسطه HPV می‌باشد. در اغلب موارد HPV نوع ۲ حضور دارد، گرچه سایر انواع HPV نیز ممکن است یافت شوند (جدول ۱-۱۰ را ببینید). وروکاولگاریس مسری بوده و می‌تواند از طریق خود تلقیحی^۶، به سایر نواحی پوست یا مخاط شخص منتقل شود. این ضایعه به ندرت در مخاط دهان بروز می‌نماید، اما بر روی پوست بسیار شایع است.

(پاپیلوما‌توز) مخاط دهان در چندین سندرم و اختلالات پوستی از جمله acanthosis nigricans, nevus unius lateris و سندرم هایپوپلازی کانونی درم (سندرم گولتز گورلین^۱) و سندرم داون^۲ دیده شوند. پاپیلوما‌توز راجعه تنفسی^۳ یک بیماری نادر و بالقوه خطرناک مسیر تنفسی با تمایل به درگیری حنجره و منسوب به عفونت با HPV نوع ۶ و ۱۱ می‌باشد. این بیماری شامل دو زیرگروه متمایز می‌باشد: (۱) juvenile onset و (۲) adult onset. خشن شدن صدا خصوصیت معمول این بیماری است و پاپیلوما‌های سریع تکثیر شونده در نوع juvenile onset، venile onset، ممکن است منجر به انسداد راه هوایی شوند. قوی‌ترین عامل خطر در پاپیلوما‌توز راجعه تنفسی juvenile onset وجود سابقه زگیل‌های دستگاه تناسلی در مادر فرد مبتلا طی بارداری می‌باشد. بر این اساس فرضیه احتمال انتقال عفونت HPV از طریق کانال زایمان، جفت یا مایع آمنیوتیک مطرح شده است.



شکل ۴-۱۰: پاپیلوما‌ی سنگفرشی. نما با بزرگنمایی کم، تکثیر اپی تلیال سنگفرشی پایه‌دار را نشان می‌دهد. برجستگی‌های پاپیلری همراه با محورهایی از بافت همبند فیبروواسکولر وجود دارد.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

پاپیلوما از تکثیر اپی تلیوم سنگفرشی مطبق کراتینیزه که به صورت برجستگی‌های انگشتی شکل، آرایش یافته‌اند و مرکزی از بافت همبندی فیبرو و اسکولر دارند، تشکیل می‌شود (شکل ۴-۱۰). بافت همبندی ممکن است دارای آماس باشد. لایه کراتین در ضایعاتی که ظاهر بالینی سفیدتری دارند ضخیم‌تر بوده و اپی تلیوم معمولاً دارای الگوی بلوغ طبیعی می‌باشد. عدادی از پاپیلوما‌ها هایپرپلازی بازلیر (قاعده‌ای) و فعالیت میتوزی نشان می‌دهند، که می‌تواند با دیسپلازی خفیف اپی تلیال اشتباه شود. کویلو‌سیت‌ها^۴ که سلول‌های اپی تلیال

- 1- goltz-gorlin syndrome
- 2- down syndrome
- 3- recurrent respiratory papillomatosis
- 4- koilocyte

5- verruca vulgaris (common wart)
6- autoinoculation

معمولاً، وروکا به صورت یک پاپول یا ندول بدون درد با برجستگی‌های پاپیلری یا سطح زبر سنگریزه‌ای دیده می‌شود (شکل ۶-۱۰ و ۷-۱۰)، که ممکن است پایه‌دار^۱ یا بدون پایه^۲ باشد. ضایعات جلدی ممکن است صورتی، زرد یا سفید باشند. ضایعات دهانی تقریباً همیشه سفید هستند. وروکاولگاریس به سرعت رشد کرده و به حداکثر اندازه خود می‌رسد (معمولاً کمتر از ۵ میلیمتر) و پس از آن در صورتی که ضایعه مورد تحریک قرار نگیرد، اندازه آن برای ماه‌ها یا سالها، ثابت می‌ماند. ضایعات متعدد یا دستجاتی از ضایعات، شایع می‌باشد. گاهی تجمع بسیار زیاد کراتین تراکم ممکن است باعث ایجاد یک برجستگی با سطح سخت شود که شاخ جلدی^۳ یا شاخ کراتین^۴ نامیده می‌شود. سایر ضایعات جلدی از جمله seborrheic keratosis، actinic keratosis و کارسینوم سلول سنگفرشی نیز ممکن است شاخ جلدی ایجاد کنند.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

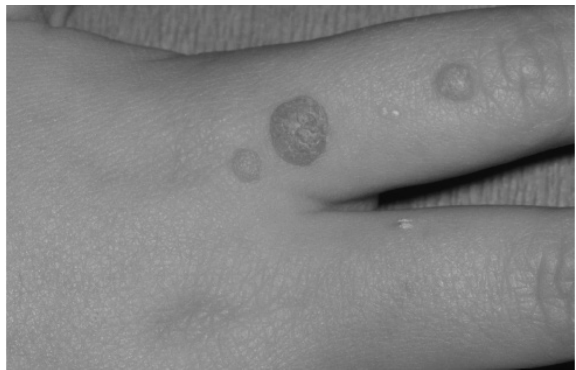
وروکاولگاریس به وسیله تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق هاپیرکراتوتیک که به صورت برجستگی‌های انگشتی شکل نوک‌دار آرایش یافته و مرکزی از بافت همبندی دارد، مشخص می‌شود (شکل ۸-۱۰). اغلب، سلول‌های آماسی مزمن در بافت همبندی پشتیبان ارتشاح می‌یابند. رت ریج‌های بلند شده به سمت مرکز ضایعه متقارب می‌شوند و به این ترتیب باعث ایجاد اثر «فنجانی»^۵ می‌گردند. لایه سلول‌های دانه‌دار به طور آشکار دارای گرانول‌های فشرده و خشن کراتوهیالین (هایپرگرانولوز)^۶ می‌باشد.

همچنین کویلووسیت‌های فراوان اغلب در قسمت سطحی سلول‌های لایه خاردار به چشم می‌خورند. کویلووسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال تغییر یافته به وسیله HPV هستند که دارای فضاهای روشن در اطراف هسته و هسته پیکنوزه و کنگره‌دار می‌باشند. اغلب در سلول‌های لایه دانه‌دار، انکلوژیون‌های ویروسی داخل هسته‌ای اتوزینوفیل رؤیت می‌شود.

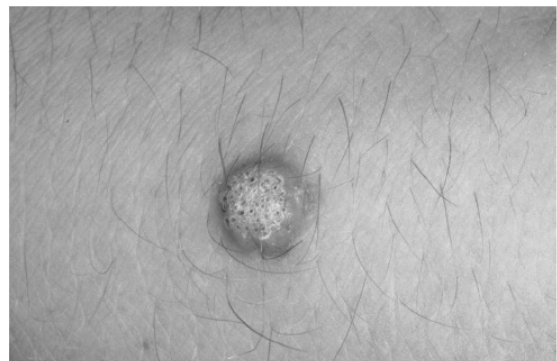
درمان و پیش‌آگهی

وروکاهای پوستی به نحو مؤثری به وسیله اسید سالیسیلیک موضعی، اسید لاکتیک موضعی یا سرما درمانی با نیتروژن مایع^۷ درمان می‌شود. درمان جراحی تنها در مواردی تجویز می‌شود که به واسطه‌ی نمای بالینی غیرعادی، در مورد تشخیص ضایعه مطمئن نباشیم. ضایعات پوستی که عود می‌کنند و یا به درمان‌های استاندارد مقاوم هستند را می‌توان از

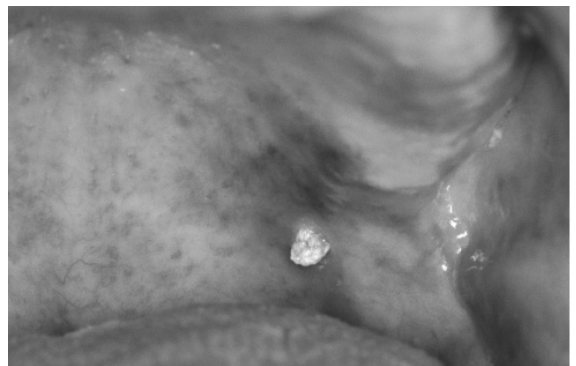
- 1- pedunculated
- 2- sessile
- 3- cutaneous horn
- 4- keratin horn
- 5- cupping effect
- 6- hypergranulosis
- 7- liquid nitrogen cryotherapy



شکل ۵-۱۰: وروکاولگاریس. چند زگیل بر روی انگشت که دارای سطح پاپیلری و زبر می‌باشند.



شکل ۶-۱۰: وروکاولگاریس. ضایعه ندولر پوست دارای برجستگی‌های کوتاه متعدد پاپیلری.



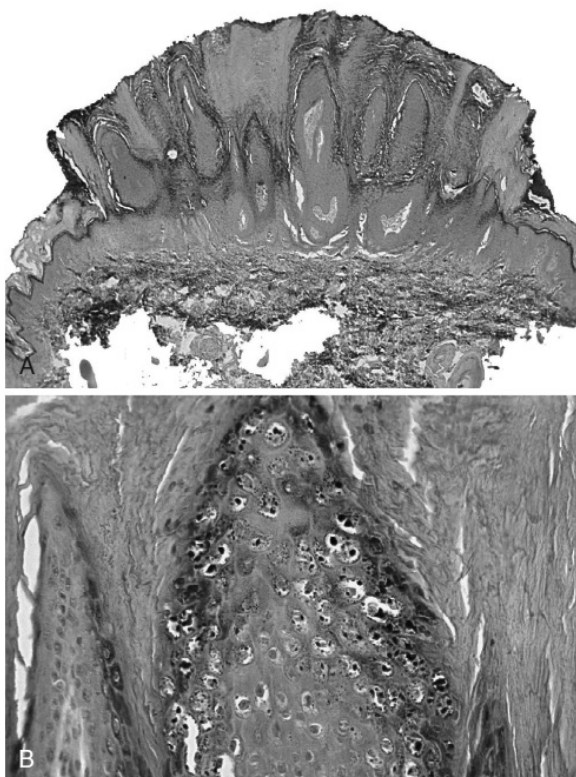
شکل ۷-۱۰: وروکاولگاریس. ضایعه برجسته، سفید و پاپیلری سطح طرفی کام نرم.

مشخصات بالینی

وروکاولگاریس اغلب در کودکان ایجاد می‌شود، اما گاهی ضایعاتی حتی در میانسالی نیز ظاهر شده‌اند. معمولاً پوست دستها محل درگیری می‌باشد (شکل ۵-۱۰). هنگامی که مخاط دهان درگیر شده باشد، ضایعات معمولاً بر روی ورمیلیون لب، مخاط لیپال یا نواحی قدامی زبان یافت می‌شوند.

مشخصات بالینی

کندیلوماتا معمولاً در نوجوانان و بالغین جوان تشخیص داده می‌شود، اما افراد در هر سنی مستعد ابتلا به آن هستند. ضایعات دهانی اغلب در مخاط لیپال و فرنوم زبانی ایجاد می‌شوند. کام نرم نیز اغلب در گیر می‌شود. کندیلوماهای تیپیک به صورت یک توده برجسته غیرحساس، صورتی، بدون پایه و با حدود مشخص ظاهر می‌شود که دارای برجستگی‌های سطحی کوتاه بدون نوک می‌باشد (شکل ۹-۱۰). کندیلوما گرایش دارد از پاپیلوما بزرگتر شود و به طور مشخص به صورت دستجاتی همراه با دیگر کندیلوماتاها می‌باشد. میانگین اندازه ضایعه ۱ سانتیمتر تا ۱/۵ سانتیمتر می‌باشد، اما ضایعات دهانی به بزرگی ۳ سانتیمتر نیز گزارش شده‌اند.



شکل ۸-۱۰: وروکاولگاریس. A، برجستگی‌های پاپیلری متعدد بوسیله اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق هایپرکراتوتیک پوشیده شده‌اند. رت ریج‌های بلند شده که در لبه ضایعه قرار دارند به سمت مرکز متقارب می‌شوند. B، نما با بزرگنمایی زیاد کویلووسیت‌های روشن در لایه‌های فوقانی اپی‌تلیال را نشان می‌دهد.

طریق درمان‌های جایگزین همچون تزریق بلئومایسین به داخل ضایعه، مصرف موضعی یا تزریق ۵-فلورواوراسیل به داخل ضایعه، cantharidin، imiquimod موضعی و ایمنی درمانی داخل ضایعه (با کاندیدا یا آنتی ژن پوستی اوریون) یا درمان فتودینامیک معالجه نمود.

ضایعات دهانی معمولاً با جراحی برداشته می‌شوند، همچنین ممکن است بوسیله لیزر، سرمادرمانی یا الکترو سرجری تخریب شوند. سرمادرمانی باعث ایجاد یک تاول زیر اپی‌تلیال می‌شود که این امر اپی‌تلیوم آلوده را از بافت همبند زیرین جدا کرده و به این ترتیب این اجازه را می‌دهد که بخش درگیر اپی‌تلیوم، پوست اندازد. به هر حال تمامی درمان‌های جراحی یا تخریبی باید به حدی گسترش یابند که قاعده ضایعه را نیز شامل شوند.

عود در تعداد کمی از موارد درمان شده مشاهده شده است. در صورتی که وروکا درمان نشود به بدخیمی تبدیل نمی‌شود و دو سوم وروکاها در طول مدت ۲ سال، به خصوص در کودکان خودبخود از بین می‌روند.

کندیلوما اکومیناتوم^۱ (زگیل مقاربتی)

کندیلوما اکومیناتوم تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق ناشی از HPV در نواحی مقعدی - تناسلی، دهان و حنجره می‌باشد. تقریباً ۹۰ درصد موارد، منسوب به HPV نوع ۶ و ۱۱ هستند. هر چند عفونت همزمان با سایر انواع شامل گونه‌های پرخطر از جمله نوع ۱۶ و ۱۸ شایع است (جدول ۱-۱۰ را ببینید). کندیلوما یک بیماری مقاربتی^۲ شایع است و حدود ۱ درصد از جمعیت فعالان جنسی را متأثر می‌سازد. سالانه بین ۵۰۰،۰۰۰ تا ۱ میلیون مورد جدید در ایالات متحده تشخیص داده می‌شود. هر چند از زمان معرفی واکسیناسیون HPV، کاهش معنی‌دار در بروز آن میان نوجوانان و جوانان در بسیاری مناطق گزارش شده است. در صورت بروز آن در کودکان، ممکن است نشان دهنده سوء استفاده جنسی باشد. به علاوه، مطالعه بر روی عفونت‌های HPV دهان و حلق نوزادان پیشنهاد کننده این مطلب است که انتقال عمودی عفونت از مادران مبتلا به عفونت HPV دستگاه تناسلی ممکن است در دوره قبل از تولد یا شاید در رحم رخ دهد. امکان بروز همزمان کندیلوماتای دهانی و مقعدی - تناسلی وجود دارد. دوره نهفته کندیلوما یک تا سه ماه می‌باشد. هنگامی که کندیلوما در ناحیه تماس ظاهر شود تلقیح خودبخود آن به سایر نواحی مخاطی امکان پذیر است.

1- condylomata acuminatum
2- sexually transmitted disease (STD)

نسبت به برجستگی‌های پاپیلومای سنگفرشی و ورو کاولگاریس اغلب بدون نوک و پهن تر می‌باشند کریپت‌های مملو از کراتین در بین برجستگی‌های پاپیلری دیده می‌شود. در بعضی موارد ضایعات از مخاط سطحی به اپی‌تلیال مجاری بزاقی زیرین آن گسترش می‌یابند. چنین ضایعاتی باید از پاپیلومای مجاری بزاقی تمیز داده شود.

اپی‌تلیوم پوشاننده، بالغ و تمایز یافته است، اما سلول‌های لایه خاردار اغلب کویلووسیت دارند (سلول‌های تغییر یافته با HPV دارای هسته‌های پیکنوزه و چروکیده (کشمش مانند) احاطه شده با هاله‌ای روشن) (شکل ۱۰-۱۱). کویلووسیت‌ها ممکن است در ضایعات دهانی نسبت به ضایعات تناسلی از وضوح کمتری برخوردار باشند و در این صورت تمایز دادن آن از پاپیلومای سنگفرشی ممکن است مشکل باشد.

آزمایشات فراساختاری و بیوپسی را داخل سیتوپلاسم یا هسته کویلووسیت‌ها نشان می‌دهد. علاوه بر این، ویروس بوسیله بررسی‌های ایمونوهیستوشیمیایی، هیبریدیزاسیون درجا و واکنش زنجیره‌های پلیمرز (PCR) نیز قابل تشخیص است.

درمان و پیش‌آگهی

کندیلماتای دهانی معمولاً با جراحی و برداشت محافظه کارانه درمان می‌شود. سرما درمانی و تخریب بوسیله لیزر نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. هر چند نگرانی‌هایی در رابطه با پتانسیل تولید گرد عفونی در درمان با لیزر و قرار گرفتن تیم جراحی و بیمار در معرض قطرات حاوی HPV در هوا وجود دارد. استفاده از عوامل موضعی توسط بیمار (مانند imiquimod، podophylotoxin و sinecatechins) به اصلی‌ترین درمان برای کندیلماتای مقعدی - تناسلی تبدیل شده‌اند. هرچند که چنین درمان‌هایی معمولاً برای ضایعات دهانی به کار نمی‌روند. راه‌های درمانی دیگر برای ضایعات مقعدی - تناسلی شامل تری کلرو استیک اسید، اینترفرون موضعی یا سیستمیک و cidofovir موضعی می‌باشند.

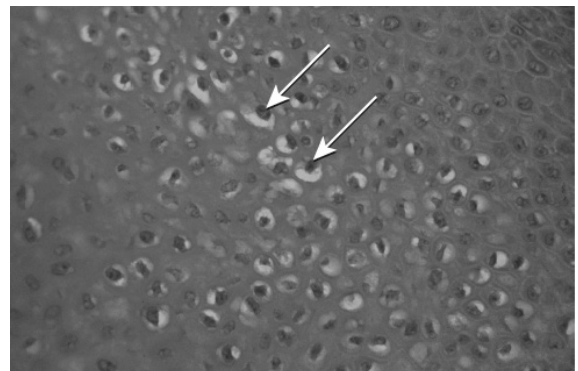
روش درمانی هرچه که باشد، کندیلوما باید برداشته شود چرا که این ضایعه مسری بوده و می‌تواند به سایر سطوح دهانی و افراد دیگر منتقل شود. در ناحیه مقعدی - تناسلی، کندیلماتای آلوده شده با HPV ۱۶ یا ۱۸ با افزایش احتمال خطر تغییرات بدخیمی و تبدیل به کارسینوم سلول سنگفرشی همراه است، اما این حالت در ضایعات دهانی دیده نشده است. به طور جالب، اخیراً یک مطالعه براساس جمعیت، در بیماران دانمارکی که دارای کندیلماتای تناسلی بودند، افزایش خطر طولانی مدت برای ابتلا به سرطان ناحیه مقعدی - تناسلی و همچنین ناحیه سر و گردن گزارش کرده است.



شکل ۹-۱۰: کندیلوما اکومیناتوم. دو ضایعه در مخاط لب بالا که دارای برجستگی‌های کوتاه و بدون نوک می‌باشند.



شکل ۱۰-۱۰: کندیلوما اکومیناتوم. نما با بزرگنمایی متوسط، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق آکانتوتیک که برجستگی بدون نوکی بوجود آورده است، را نشان می‌دهد.



شکل ۱۱-۱۰: کندیلوما اکومیناتوم. فوتومیکروگراف با بزرگنمایی زیاد، کویلووسیت‌ها (پیکان‌ها) را در لایه خاردار نشان می‌دهد.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

کندیلوما اکومیناتوم به صورت تکثیر خوش خیم اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق آکانتوتیک دارای برجستگی‌های سطحی پاپیلری با کراتینیزاسیون اندک بروز می‌نماید (شکل ۱۰-۱۰). بافت همبندی نازک مرکزی، برجستگی‌های اپی‌تلیال پاپیلری را پشتیبانی می‌کند که این برجستگی‌ها

1- raisin-like

2- polymerase chain reaction (PCR)

هستند. با این وجود، ضایعات لثه‌ای، کامی، کف دهان و لوزه‌ای نیز امکان وقوع دارند. به علاوه، درگیری ملتحمه بسیار به ندرت شرح داده شده است. در این بیماری دو گونه بالینی اصلی وجود دارد: پاپیلوندولر و پاپیلوماتوز. نوعی که بیشتر شایع است پاپیلوندولر می‌باشد، که با پاپول‌ها و ندول‌های صورتی با سطح صاف مشخص می‌شود و تمایل به مخاط باکال و لیپال و گوشه لب دارد (شکل ۱۲-۱۰).

نوع پاپیلوماتوز به صورت ندول‌های سفید تا صورتی کم رنگ با سطح سنگریزه‌ای بر روی زبان و لثه ظاهر می‌شود (شکل ۱۳-۱۰). در هر دو نوع، هر ضایعه منفرد، کوچک (۰/۱ سانتیمتر تا ۱ سانتیمتر)، مجزا و با حدود مشخص است. اما ممکن است درهم آمیخته شده و نمایی قلمه سنگی یا شیاردار ایجاد نمایند. طبق نظر برخی مؤلفان، ضایعات در بیماران با سن بالاتر در مقایسه با بیماران جوانتر، تمایل دارند که کوچکتر، با تعداد کمتر و کمتر برجسته باشند. این یافته ممکن است منعکس کننده پسرقت خود به خود طی زمان باشد.



شکل ۱۲-۱۰: هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی. پاپول و ندول‌های متعدد با سطح صاف با رنگ طبیعی بر روی لب پایین یک کودک دیده می‌شود.



شکل ۱۳-۱۰: هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی. ضایعه ممکن است تغییر پاپیلری در سطح و رنگ پدیدگی را همانند آنچه بر روی زبان این کودک دیده می‌شود، نشان دهد.

توضیح مطرح شده برای این مشاهده، شامل آمادگی ایمونولوژیک برای عفونت دائم با HPV (که منجر به افزایش خطر سرطان سر و گردن وابسته به HPV می‌گردد) و فاکتورهای رفتاری همراه (برای مثال؛ مصرف تنباکو و الکل و رفتار همجنس‌گرایی در مردان) می‌باشد. دو واکسن HPV (یک واکسن چهار ظرفیتی (Gardasil) که HPV نوع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ را مورد هدف قرار می‌دهد و واکسن دو ظرفیتی (Cervarix) که HPV نوع ۱۶ و ۱۸ را هدف‌گیری می‌کند) در ایالات متحده مجوز دارند و واکسیناسیون معمول (روتین) برای HPV در مردان و زنان ۱۱ تا ۱۲ سال پیشنهاد شده است. واکسن چهار ظرفیتی برای پیشگیری از زگیل تناسلی وابسته به HPV طراحی شده است. انتظار می‌رود واکسیناسیون چهار ظرفیتی HPV همچنین به پیشگیری از کندیلوماتای دهانی نیز کمک نماید، هر چند اثر واکسیناسیون HPV بر بیماری دهانی وابسته به HPV نیاز به مطالعه دارد.

هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی (بیماری هک؛ هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی ویروس پاپیلوما؛ هایپر پلازی اپی‌تلیال کانونی)^۱

هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی، تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی دهان عمدتاً ناشی از HPV نوع ۱۳ و ۳۲ می‌باشد. این حالت نخستین بار در بومیان آمریکایی و اسکیموها دیده شد و متعاقباً در بسیاری از جمعیت‌ها و گروه‌های نژادی گزارش شده است. در بعضی جمعیت‌ها تا ۴۰ درصد کودکان، مبتلا به این ضایعه هستند. این ضایعه اغلب چند عضو یک خانواده را مبتلا می‌سازد. تمایل فامیلی ممکن است با استعداد ژنتیکی یا انتقال HPV بین اعضای خانواده مرتبط باشد. یک ارتباط با آلل HLA-DR۴(DRB۱*۰۴:۰۴) توضیح داده شده است. به نظر می‌رسد سایر عوامل خطرزا شامل؛ شرایط اجتماعی-اقتصادی ضعیف، زندگی در محیط‌های شلوغ، بهداشت پایین، سوء تغذیه و عفونت HIV باشد.

گرچه این حالت در اصل به عنوان "هایپرپلازی اپی‌تلیال کانونی" گزارش شد، واژه هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی ترجیح داده می‌شود، زیرا بیماران معمولاً ضایعات متعدد نشان می‌دهند.

مشخصات بالینی

اگرچه هایپرپلازی اپی‌تلیال چند کانونی عمدتاً در دوران کودکی و نوجوانان دیده می‌شود، میانسالان را نیز مبتلا می‌کند. مطالعات قبلی تمایل به ابتلای جنس مؤنث را نشان داده‌اند و یا مؤید تمایل به جنس خاصی نبوده‌اند. مخاط لیپال، باکال و لینگوال شایع‌ترین مناطق درگیری

1- multi focal epithelial hyperplasia (hecks disease, multifocal papiloma virus epithelial hyperplasia; Focal epithelial hyperplasia)

درمان و پیش آگهی

پسرفت خودبخود هاپیرپلازی اپی تلیال چند کانونی بعد از ماه‌ها یا سالها گزارش شده است و از نادر بودن این بیماری در بالغین می‌توان به این مسئله پی برد. به منظور تشخیص یا تأمین زیبایی بیمار و یا در ضایعاتی که در معرض تروماهای مکرر قرار دارند، ممکن است جراحی و برداشت محافظه کارانه ضایعه صورت گیرد. همچنین می‌توان ضایعات را به وسیله سرما درمانی، لیزر CO₂ یا انعقاد الکترودی برداشت. درمان با استفاده از اینترفرون بتای موضعی، اینترفرون آلفای سیستمیک یا داخل ضایعه‌ای یا imiquimod موضعی در چند مورد گزارش شده است. احتمال عود (چه بعد از درمان و چه بعد از پسرفت خود به خودی) وجود دارد و به نظر می‌رسد که قابلیت تغییر بدخیمی وجود ندارد.

پاپیلوما‌های سینوسی - بینی^۲ (ساینونازال)

پاپیلوما‌های سینوسی - بینی (ساینونازال) تکثیرهای موضعی و خوش خیم مخاط ساینونازال هستند و شامل سه نوع هیستومورفولوژیک گوناگون می‌شوند که عبارتند از:

۱- قارچی شکل^۳

۲- معکوس^۴

۳- سلول استوانه‌ای^۵

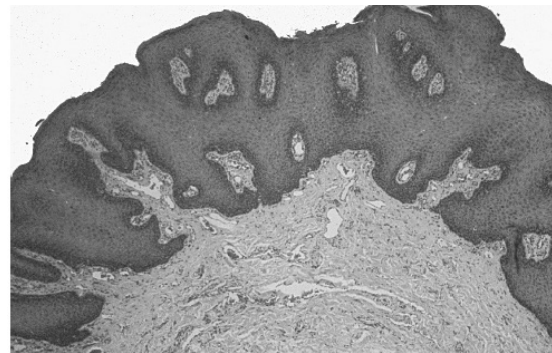
ضایعاتی که خصوصیات هر دو انواع معکوس و سلول استوانه‌ای را نشان دهند پاپیلوما‌های mixed یا hybrid نامیده می‌شوند.

به علاوه، پاپیلوما‌های سنگفرشی کراتینیزه شونده مشابه با پاپیلوما‌های سنگفرشی دهان نیز ممکن است به ندرت در وستیبول بینی پدید آید. در مجموع پاپیلوما‌های ساینونازال ۱۰ درصد تا ۲۵ درصد تمامی تومورهای ساینونازال را تشکیل می‌دهند. نیمی از پاپیلوما‌های ساینونازال از مخاط دیواره طرفی بینی به وجود می‌آیند و مابقی، اغلب سینوس‌های ماگزیلری و اتموئید و دیواره میانی (سپتوم) بینی را درگیر می‌کنند. ضایعات متعدد نیز ممکن است وجود داشته باشند.

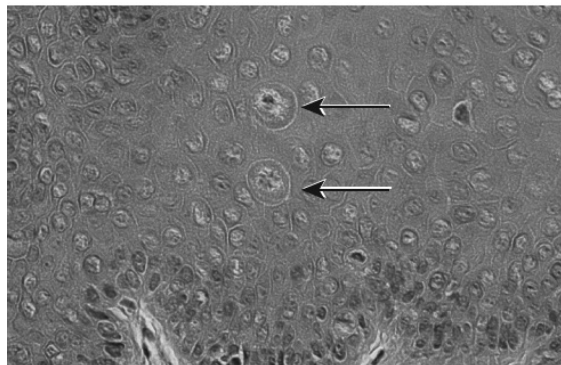
عامل و پاتوژنز پاپیلوما‌های ساینونازال همچنان غیر مشخص است. از گذشته عوامل کمک‌کننده متعدد مانند؛ آلرژی، سینوزیت مزمن، پولیپ‌های بینی، تدخین تنباکو یا دیگر آلاینده‌های airborne مطرح گشته‌اند، اما ثابت نشده‌اند. ارتباط متغیری با عفونت HPV به ویژه در مورد نوع قارچی شکل گزارش شده است. طبق مطالعات متآنالیز اخیر با استفاده از انواع روش‌های تشخیص HPV، تقریباً ۳۹ درصد از پاپیلوما‌های ساینونازال، HPV مثبت هستند و میزان شیوع HPV برای

مشخصات هیستوپاتولوژیک

نماد (hallmark) هاپیرپلازی اپی تلیال چند کانونی، آکانتوز ناگهانی و بعضی اوقات قابل توجه اپی تلیوم سطحی می‌باشد (شکل ۱۴-۱۰). از آنجا که مخاط ضخیم شده به سمت بالا (و نه پایین به داخل بافت همبندی زیرینش) گسترش می‌یابد، رت ریج‌های ضایعه در همان عمق رت ریج‌های بافت طبیعی مجاور قرار می‌گیرند. ریج‌ها پهن شده و اغلب متقاطع بوده و بعضی اوقات چماقی شکل هستند. برخی کراتینوسیت‌های سطحی تغییر کویلوستی، مشابه تغییری که در سایر عفونت‌های HPV مشاهده می‌شود را نشان می‌دهند و برخی دیگر، گاهی هسته‌ای تغییر شکل یافته شبیه به شکل میتوزی (سلول میتوزوئید)^۱ نشان می‌دهند (شکل ۱۵-۱۰). ذرات شبه ویروسی در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های لایه خاردار با روش‌های فراساختاری تشخیص داده شده‌اند. همچنین وجود HPV بوسیله هیبریدیزاسیون در جای DNA و بررسی‌های ایمونوهیستوشیمیایی و PCR نشان داده شده است.



شکل ۱۴-۱۰: هاپیرپلازی اپی تلیال چند کانونی. آکانتوز واضح اپی تلیوم همراه با رت ریج‌های بلند و پهن. سطح مختصراً پاپیلری که اینجا دیده می‌شود ممکن است وجود نداشته باشد.



شکل ۱۵-۱۰: هاپیرپلازی اپی تلیال چندکانونی. سلول‌های میتوزوئید (پیکان‌ها) حاوی هسته تغییر یافته، در اپی تلیوم سنگفرشی مطبق که از جهات دیگر بالغ و کاملاً تمایز یافته است، دیده می‌شود.

2- sinonasal papilloma

3- fungiform

4- inverted

5- cylindrical cell

1- mitosoid cell

نادر است. لامینا پروپریا تا زمانی که تحریک نشده، شامل بافت فیبروز ظریف همراه با کمترین میزان اجزاء و عناصر آماسی می‌باشد.

درمان و پیش‌آگهی

جراحی و برداشت کامل ضایعه درمان انتخابی پاپیلومای قارچی شکل است. عود تقریباً در ۲۰ درصد تا ۳۰ درصد موارد گزارش شده است. با این وجود ممکن است عود در نتیجه برداشت ناقص ایجاد شده باشد. اکثر صاحب‌نظران، برای این ضایعه یا احتمال تغییرات بدخیمی قائل نیستند و یا این احتمال را بسیار کم می‌دانند.

پاپیلومای معکوس (پاپیلومای اشنایدرین معکوس^۴؛ پاپیلومای اندوفیتیک)

پاپیلومای معکوس شایع‌ترین پاپیلومای ساینونازال می‌باشد و تقریباً ۵۰ درصد تا ۷۸ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. در ضمن این نوع پاپیلوما، بیشترین پتانسیل تخریب موضعی و تغییر بدخیمی را داراست. تحقیقات ژنتیک مولکولی از این مطلب پشتیبانی می‌کنند که پاپیلوماهای معکوس نمایانگر نوپلاسم واقعی با منشأ منوکلونال هستند (از سلول پیش‌ساز واحدی ایجاد می‌شود). مرورهای سیستمی مقالات و متاآنالیزها پیشنهاد می‌کنند که HPV در تقریباً ۲۴ درصد تا ۳۸ درصد موارد حضور دارد و شایع‌ترین انواع، HPV های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ می‌باشند.

مشخصات بالینی و رادیوگرافیک

میانگین سن بروز آن ۵۳ سال می‌باشد و اوج آن دهه‌های ۵ و ۶ است. تمایل مشخص به ابتلای جنس مذکر دیده شده است (نسبت مرد به زن ۳ به ۱ تا ۵ به ۱). این ضایعه اغلب از دیواره طرفی حفره بینی یا یک سینوس پارانازال (معمولاً آنتروم) به وجود می‌آید. علائم و نشانه‌های معمول شامل؛ انسداد یکطرفه بینی، خونریزی از بینی، ترشح چرک، کاهش بویایی، سردرد یا تغییر شکل موضعی می‌باشد. این پاپیلوما به صورت یک برجستگی ندولر یا پلی پوئید صورتی یا کرم و نرم ظاهر می‌شود. ممکن است ضایعات متعدد نیز وجود داشته باشد. درگیری دو طرفه تنها در حدود ۵ درصد از موارد رخ می‌دهد. ضایعه پتانسیل رشد بارزی دارد و اگر نادیده گرفته شود ممکن است به نازوفارنکس، گوش میانی، اوربیت یا قاعده جمجمه گسترش یابد. معمولاً سائیدگی استخوان زیرین در اثر فشار در رادیوگرافی مشهود است. ضایعات اولیه سینوس ممکن است تنها به صورت یک افزایش دانسیته بافت نرم یا ضخیم شدگی مخاط، در رادیوگرافی‌ها قابل تشخیص باشند. درگیری سینوس اغلب بیانگر گسترش ضایعه از ناحیه حفره بینی می‌باشد. هاپراستوز موضعی که با اسکن توموگرافی

انواع قارچی شکل، معکوس و سلول استوانه‌ای به ترتیب ۶۵ درصد، ۳۸ درصد و ۲۳ درصد می‌باشد.

پاپیلومای قارچی شکل (سپتال^۱؛ سنگفرشی؛ اگزوفیتیک)

پاپیلومای قارچی شکل، با آنکه تا حدی رفتار بیولوژیک مهاجم‌تر و انواع اپی‌تلیال متنوع‌تری نسبت به پاپیلومای سنگفرشی دهانی دارد ولی دارای شباهت‌هایی با آن نیز می‌باشد. در تحقیقات مختلف، این پاپیلوما ۱۸ درصد تا ۵۰ درصد کل پاپیلوماهای ساینونازال را شامل می‌شود. تعداد زیادی از نمونه‌ها برای HPV نوع ۶ یا ۱۱ مثبت هستند.

مشخصات بالینی

پاپیلومای قارچی شکل تقریباً فقط در دیواره میانی (سپتوم) بینی ایجاد می‌شود و در مردان شایع‌تر از زنان است (نسبت مرد به زن حداقل ۲ به ۱ می‌باشد). این بیماری عمدتاً در افراد ۲۰ تا ۵۰ ساله دیده می‌شود. معمولاً این پاپیلوما باعث ایجاد انسداد یک طرفه بینی یا خونریزی از بینی می‌شود و به صورت یک ندول صورتی یا کرم با قاعده پهن و برجستگی‌های سطحی پاپیلری یا زگیلی ظاهر می‌شود (شکل ۱۶-۱۰). اندازه بیشترین قطر ضایعات کمتر از ۲ سانتیمتر می‌باشد.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

ظاهر میکروسکوپی پاپیلومای قارچی شکل مشابه پاپیلومای سنگفرشی دهان می‌باشد، اما اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق پوشاننده برجستگی‌های انگشتی شکل، ندرتاً کراتینیزه است. اپی‌تلیوم تنفسی یا اپی‌تلیوم انتقالی^۲ (اپی‌تلیوم بینابینی سنگفرشی و تنفسی) ممکن است در بعضی ضایعات دیده شود.



شکل ۱۶-۱۰: پاپیلومای قارچی شکل. توده اریتماتوز و پاپیلر روی سپتوم بینی.

سلول‌های موکوسی (گابلت)^۳ و میکروسیست‌های داخل اپی‌تلیال حاوی موکوس اغلب وجود دارند. وجود میتوز غیرشایع بوده و دیسپلازی

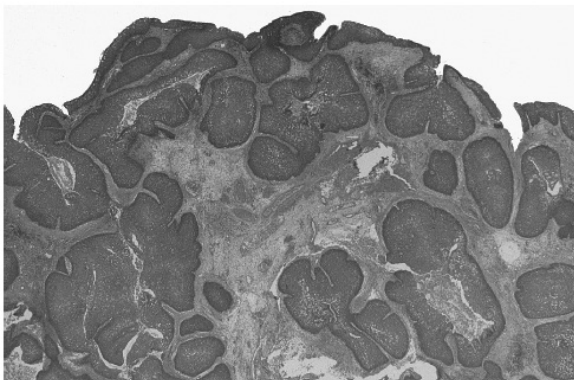
- 1- septal
- 2- transitional epithelium
- 3- goblet

4- inverted schneiderian papilloma

گزارش کرده‌اند. در مقابل، جراحی و برداشت محافظه کارانه با میزان عود بالا و غیرقابل قبولی همراه است (نزدیک به ۷۵ درصد در بعضی از مطالعات). عود معمولاً در عرض ۲ سال بعد از جراحی دیده می‌شود، اما ممکن است بسیار دیرتر نیز اتفاق بیفتد. از این رو پیگیری طولانی مدت ضروریست. ادامه استعمال تنباکو با یک افزایش خطر برای عود همراه است. تقریباً ۳ درصد تا ۲۴ درصد از پاپیلوماهای معکوس به بدخیمی تبدیل می‌شوند (معمولاً کارسینوم سلول سنگفرشی). زمانی که بدخیمی وجود دارد، معمولاً درمان شامل جراحی رادیکال با یا بدون پرتو درمانی کمکی می‌باشد.



شکل ۱۷-۱۰: پاپیلوماهای معکوس. تصویر MRI یک تومور با الگوی غربالی و درهم تابیده را نشان می‌دهد.



شکل ۱۸-۱۰: پاپیلوماهای معکوس. فتومیکروگراف با بزرگنمایی کم، یک تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی همراه با تعدادی جزیره اپی‌تلیال معکوس که به بافت همبند زیرین گسترش یافته‌اند، را نشان می‌دهد.

کامپیوتری (CT) نشان داده می‌شود ممکن است نمایانگر محل اتصال ضایعه باشد که برای جراحی مهم است. علاوه بر این MRI^۱ می‌تواند به شناسایی وسعت و حدود ضایعه کمک کند و اغلب یک الگوی غربالی و درهم تابیده را آشکار می‌سازد (شکل ۱۷-۱۰).

مشخصات هیستوپاتولوژیک

از لحاظ میکروسکوپی پاپیلوماهای معکوس به صورت تکثیر اپی‌تلیوم سنگفرشی به سمت پایین به داخل استرومای زیرمخاطی مشخص می‌شود (شکل ۱۸-۱۰). غشاء پایه دست نخورده باقی می‌ماند و به نظر می‌رسد که اپی‌تلیوم به داخل بافت همبند زیرین رانده شده است. سلول‌های گابلت (موکوس)^۲ و میکروسیست‌های حاوی موسین اغلب در اپی‌تلیوم مشاهده می‌شوند. تولید کراتین یافته ناشایعی است اما کراتینیزاسیون نازک سطحی ممکن است دیده شود. میتوزها، اغلب در سلول‌های بازال یا پارابازال وجود دارند و ممکن است درجات متفاوتی از آتیپی اپی‌تلیال نیز مشاهده شود. برجستگی‌های سطحی پاپیلری نیز وجود دارند که ممکن است ما بین آنها شکاف‌های عمیقی مشاهده شود. استروما شامل بافت همبند فیبروز متراکم یا میگزوماتوز سل با یا بدون سلول‌های التهابی می‌باشد. اکثر اوقات تخریب استخوان زیرین مشاهده می‌شود. کراتینیزاسیون سطحی قابل توجه و دیسپلازی متوسط تا شدید، یافته‌های هیستوپاتولوژیک نگران‌کننده‌ای هستند که معاینه میکروسکوپی دقیق برای رد بدخیمی را می‌طلبد. با این حال، هیچ ویژگی هیستوپاتولوژیک قابل اعتمادی جهت پیش‌گویی تغییر بدخیمی در پاپیلوماهای معکوس وجود ندارد. تعداد کمی از مطالعات، پیشنهاد می‌کنند که افزایش بروز ایمونوهیستوشیمیایی p۵۳ و p۲۱ (پروتئین‌های مرتبط با دوره (سیکل) سلولی) و کاهش بروز ایمونوهیستوشیمیایی CD۴۴ (یک مولکول چسبندگی سلولی) و حضور HPV نوع ۱۶ و ۱۸ ممکن است با افزایش خطر تغییر بدخیمی همراه باشد. قابل ملاحظه است که بروز ایمونوهیستوشیمیایی p۱۶ در پاپیلوماهای معکوس نشانگر و نماینده قابل اعتمادی برای عفونت HPV با خطر بالا می‌باشد.

درمان و پیش‌آگهی

طی چند دهه گذشته، درمان ارجح، از جراحی باز سنتی (ماگز یلکتومی میانی از طریق رینوتومی طرفی یا روش برداشت پوشش ناحیه میانی صورت) به سمت جراحی اندوسکوپییک از طریق بینی سوق یافته است. بسته به گسترش و میزان در دسترس بودن ضایعه، ممکن است روش‌های جراحی خارجی و اندوسکوپییک ترکیب شوند. محققان با درمان جراحی مهاجم و مدرن میزان عود را ۱۳ درصد تا ۱۷ درصد یا کمتر

1- magnetic resonance imaging

2- mucous

پاپیلومای سلول استوانه‌ای (پاپیلومای اشنایدیرین انکوسیتیک)^۱

پاپیلومای سلول استوانه‌ای کمتر از ۷ درصد پاپیلوماهای ساینونازال را تشکیل می‌دهد. برخی صاحب‌نظران به علت شباهت نمای بالینی و هیستوپاتولوژی و فراوانی کم HPV، اعتقاد دارند این ضایعه نوعی از پاپیلومای معکوس است.

مشخصات بالینی

پاپیلومای سلول استوانه‌ای بیشتر در بالغین بالای ۵۰ سال بروز می‌کند. اغلب محققان تمایل به ابتلای جنس مذکر یا عدم گرایش معنی‌دار به جنس خاصی را گزارش می‌کنند. این پاپیلوما به دیواره طرفی حفره بینی، آنتروم ماگزیلری و سینوس اتموئید تمایل خاصی دارد. شایع‌ترین نشانه‌ای که ظاهر می‌شود، معمولاً انسداد یک طرفه بینی است و ضایعه به صورت یک توده قهوه‌ای یا قرمز گوشتی همراه با سطح مولتی ندولر دیده می‌شود.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

پاپیلومای سلول استوانه‌ای از لحاظ میکروسکوپی هم رشد آگزوفیتیک و هم رشد اندوفیتیک را از خود نشان می‌دهد. برجستگی‌های پاپیلری سطحی دارای یک بافت همبندی فیروواسکولر در مرکز هستند و توسط اپی‌تلیوم چند لایه‌ای متشکل از سلول‌های استوانه‌ای، دارای هسته‌های تیره و کوچک و سیتوپلاسم ائوزینوفیل و گاهی دانه‌دار (گرانولر) مفروش می‌شوند. سلول اپی‌تلیال ضایعه به یک انکوسیت شباهت دارد. ممکن است در سطح ضایعه مژک‌ها دیده شوند و در داخل اپی‌تلیوم تعداد زیادی میکروسیست حاوی مومین، نوتروفیل یا هر دو وجود دارد.

درمان و پیش‌آگهی

درمان پاپیلومای سلول استوانه‌ای و پاپیلومای معکوس (به عنوان قبل رجوع شود) مشابه است. میزان تغییر بدخیمی گزارش شده برای پاپیلومای سلول استوانه‌ای از ۴ درصد تا ۱۷ درصد تغییر می‌کند.

Molluscum Contagiosum

molluscum contagiosum یک ضایعه اپی‌تلیال می‌باشد که به وسیله ویروس molluscum contagiosum (MCV) یک عضو از گروه DNA پاکس ویروس ایجاد می‌شود. حداقل ۶ درصد (بیشتر در گروه‌های سنی مسن‌تر) دارای آنتی‌بادی بر ضد این ویروس هستند، با این وجود تنها در تعداد اندکی ضایعات بروز می‌کنند. در بزرگسالان و نوجوانان معمولاً MCV از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود، در

حالی که در کودکان اساساً توسط تماس غیرجنسی (برای مثال؛ کشتی گرفتن، استفاده مشترک از لباس‌ها و حوله‌ها) انتقال می‌یابد. همچنین محیط‌های گرم و مرطوب مانند حمام‌های عمومی یا استخرهای شنا ممکن است پخش بیماری را تقویت کند. پس از طی دوره نهفته ۱۴ تا ۵۰ روزه، پاپول‌هایی با مرکز فرو رفته به صورت متعدد بر روی پوست یا ندرتاً بر روی غشاهای مخاطی ایجاد می‌شود. ضایعات برای ماه‌ها یا سالها کوچک باقی می‌مانند و پس از آن خودبخود بزرگ می‌گردند. این ضایعات به قسمت‌های گرم پوست و مناطقی که اخیراً صدمه دیده‌اند، تمایل دارند. موارد منتشر در بیماران با نقص سیستم ایمنی گزارش شده است و شیوع عفونت همزمان با MCV در بین جمعیت بیماران HIV مثبت ۵ درصد تا ۱۸ درصد تخمین زده می‌شود. بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک و بیماری داریر نیز در معرض خطر بروز شکل شدید و گسترده بیماری هستند.

مشخصات بالینی

molluscum contagiosum معمولاً در کودکان و بالغین جوان دیده می‌شود. ضایعات عمدتاً بر روی پوست گردن، صورت (خصوصاً پلک‌ها)، تنه و آلت تناسلی پدید می‌آیند. درگیری دهان شایع نبوده اما در صورت بروز این ضایعه در دهان، معمولاً بر روی لب‌ها، مخاط باکال، کام یا لثه به وجود می‌آید. ضایعات به صورت پاپول‌های بدون پایه با سطح صاف و سفید یا صورتی به صورت دستجات متعدد هستند، که قطرشان به ۲ میلی‌متر تا ۴ میلی‌متر می‌رسد (شکل ۱۹-۱۰). بسیاری از ضایعات یک فرورفتگی کوچک مرکزی یا مدخلی را نشان می‌دهند، که از آن ماده‌ای نیمه جامد حاوی ذرات و پروسی می‌تواند خارج شود. بیشتر ضایعات بدون علامت هستند، گرچه حساسیت مختصر یا خارش ممکن است وجود داشته باشد.

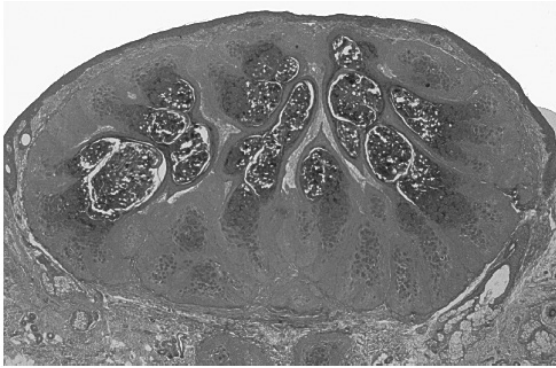
بثورات اگزوماتوز گاهی ممکن است در مجاورت ضایعات molluscum contagiosum به خصوص در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بروز نماید. در بیماران با نقص سیستم ایمنی ضایعات به نحو غیر معمولی بزرگ، وروکویا به شدت‌ها پیرکراتوتیک هستند.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

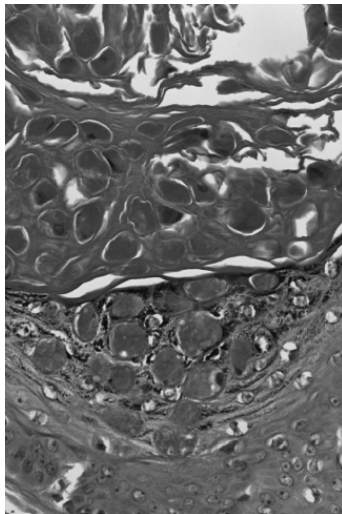
molluscum contagiosum به صورت یک تکثیر لبولر و موضعی اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق سطحی تظاهر پیدا می‌کند (شکل ۲۰-۱۰). بخش مرکزی هر لبول توسط کراتینوسیت‌های باد کرده که حاوی انکولوزیون‌های داخل هسته‌ای بزرگ و بازوفیل و پروسی به نام اجسام molluscum (یا اجسام هندرسون پترسون)^۲ هستند اشغال شده است (شکل ۲۱-۱۰).

2- henderson-paterson

1- cylindrical cell papilloma (oncocyctic schneiderian papilloma)



شکل ۲۰-۱۰: *molluscum contagiosum*. تکثیر اپیدرمال با حدود کاملاً مشخص، یک فرو رفتگی craterlike در ناحیه مرکزی، که با کراتینوسیت‌های تغییر یافته به وسیله ویروس پر شده است را نشان می‌دهد.



شکل ۲۱-۱۰: *molluscum contagiosum*. فتومیکروگراف با بزرگنمایی زیاد کراتینوسیت‌ها همراه با انکلوژیون‌های ویروسی بزرگ بازوفیل (اجسام molluscum) که در دهانه مرکزی (بالا) افتاده‌اند، را نشان می‌دهد.

همچنین در بیماران مبتلا به ایدز درمان ترکیبی ضد ویروسی از طریق افزایش تعداد سلول‌های CD4+ T و ارتقای پاسخ ایمنی، به طور غیرمستقیم با این عفونت نیز مقابله می‌کند. عود پس از پاک شدن اولیه در یک سوم بیماران گزارش شده است. قابلیت آشکاری برای تبدیل به کارسینوم وجود ندارد.

گزانتموم وروسی فرم^۳

گزانتموم وروسی فرم یک حالت هایپرپلاستیک اپی تلیوم است که با تجمع مشخص هیستوسیت‌های مملو از چربی در زیر اپی تلیوم همراه است. این حالت اساساً یک بیماری دهانی است، اما ضایعات پوست و ناحیه تناسلی نیز امکان وقوع دارند. علت آن همچنان ناشناخته است. با وجود آنکه گزانتموم وروسی فرم یک ضایعه پایلری است، HPV

3- verruciform xanthoma



شکل ۱۹-۱۰: *molluscum contagiosum*. پاپول‌های متعدد با سطح صاف همراه با چندین مدخل کوچک شبه کراتین، بر روی گردن یک کودک دیده می‌شود.

این اجسام به صورت ساختارهای کوچک ائوزینوفیل در سلول، بلافاصله بالای لایه بازال ظاهر می‌گردند. به مرور که این سلول‌ها به سطح نزدیک می‌شوند، اندازه این اجسام افزایش می‌یابد. هنگامی که سلول‌های طبقه شاخی متلاشی می‌شوند تا اجسام molluscum را آزاد کنند، یک دهانه مرکزی بر سطح ضایعه ایجاد می‌گردد.

درمان و پیش‌آگهی

بیشتر موارد molluscum contagiosum در خلال ۶ تا ۹ ماه خود بخود سرفت می‌کنند. در بیماران با نقص سیستم ایمنی در مورد اینکه باید بیماری درمان شود یا اجازه داد تا خود بخود بهبود یابد، اختلاف نظر وجود دارد. ممکن است به منظور کاهش خطر انتقال بیماری، پیشگیری از خود تلقیحی^۱، تخفیف علائم یا بابت زیبایی انجام درمان صورت گیرد. گرچه مطالعات کنترل شده اندکی در مورد اثربخشی درمان صورت گرفته است، اما ضایعات اغلب از طریق کورتاژ یا سرما درمانی^۲ برداشته می‌شوند. روش‌های درمانی جایگزین شامل درمان با لیزر یا electrodesiccation، عوامل تخریب‌کننده شیمیایی (مانند؛ سالیسیلیک اسید، اسید لاکتیک، نترات نقره، هیدروکسید پتاسیم، -podophyl- اسید، imiquimod موضعی و tretinoin موضعی و lotoxin و cantharidin)، علاوه بر این، تعداد محدودی از موارد با تزریق داخل ضایعه‌ای آنتی‌ژن کاندیدا درمان شده‌اند (که ممکن است پاسخ ایمنی موضعی را تحریک و باعث پاکسازی MCV گردد).

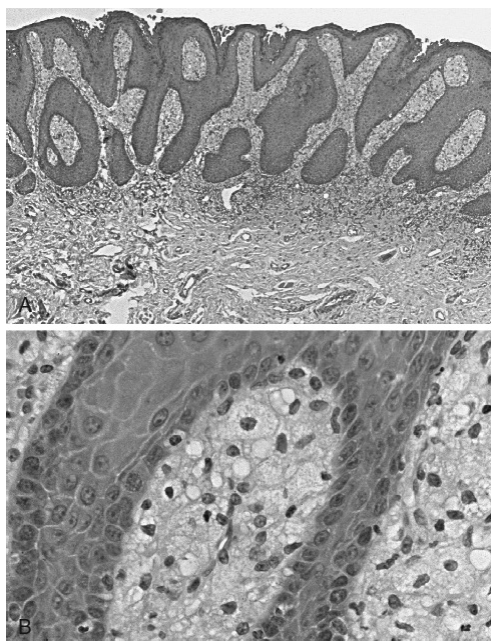
در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده که دارای ضایعات با قابلیت بقای بیشتر هستند، داروی ضد ویروسی سیدوفوویر (cidofovir) ممکن است مؤثر باشد.

1- autoinoculation
2- cryotherapy

مشخصات بالینی

گزانتوم وروسی فرم معمولاً در سفیدپوستان ۴۰ تا ۷۰ ساله دیده می‌شود. تمایل مختصری به ابتدای جنس مذکر وجود دارد. تقریباً نیمی از ضایعات داخل دهانی بر روی لثه و مخاط آلوتول پدید می‌آیند اما سایر مناطق دهان نیز ممکن است گرفتار شوند.

ضایعه به صورت یک توده مختصراً برآمده، بدون پایه، بدون درد، نرم و با حدود مشخص ظاهر می‌شود که سطحی سفید، زرد - سفید یا قرمز رنگ و همچنین پاپیلری یا زبر (زگیلی شکل) دارد (شکل ۲۲-). ۱۰ و ۲۳-۱۰). ندرتاً ندول‌هایی با انتهای صاف، بدون برجستگی‌های سطحی نیز مشاهده می‌شوند. بزرگترین قطر اکثر ضایعات، از ۲ سانتیمتر کوچکتر می‌باشد و هیچ ضایعه دهانی بزرگتر از ۴ سانتیمتر گزارش نشده است. ضایعات متعدد گاهی مشاهده می‌گردند. از لحاظ بالینی، ممکن است گزانتوم وروسی فرم به پاپیلومای سنگفرشی، *condyloma acuminatum* یا مراحل ابتدایی کارسینوم شباهت داشته باشد.



شکل ۲۲-۱۰: گزانتوم وروسی فرم. A، یک نمای پاپیلری خفیف که به وسیله هایپرکراتوز ایجاد شده و رت ریج‌ها با عمق مساوی افزایش طول یافته‌اند. به توده‌های پاراکراتین، در بین برجستگی‌های پاپیلری توجه کنید. B، پاپیلای بافت همبندی، تقریباً فقط از سلول‌های گزانتوم (ماکروفاژهای بزرگ با سیتوپلاسم کف آلود) تشکیل شده است.

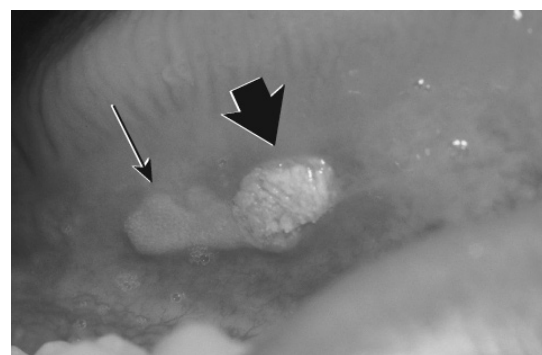
مشخصات هیستوپاتولوژیک

گزانتوم وروسی فرم، اپی تلیوم سطحی آکانتوتیک و پاپیلری مفروش شده توسط یک لایه ضخیم از پاراکراتین را دارا می‌باشد. در رنگ آمیزی‌های معمولی هماتوکسیلین و اتوزین، لایه کراتین اغلب یک

تنها در تعداد کمی از نمونه‌ها یافت شده است. به نظر نمی‌رسد ویروس پاپیلومای انسانی نقش قطعی در پاتوژنز آن داشته باشد. احتمالاً ضایعه نشان دهنده یک واکنش غیرمعمول یا پاسخ ایمنی به ضربه یا آزار موضعی به اپی تلیال می‌باشد. این فرضیه از طریق وجود مواردی از گزانتوم وروسی فرم که همراه با اختلالات اپی تلیال ظاهر شده‌اند، حمایت می‌شود (به عنوان مثال؛ لیکن پلان، لوپوس اریتماتوز، اپیدرمولیز بولوزا، دیسپلازی اپی تلیال، کارسینوم سلول سنگفرشی، پمفیگوس ولگاریس، دیسکراتوم زگیلی^۱، بیماری پیوند GVHD^۲). این ضایعه از لحاظ هیستوپاتولوژی به سایر گزانتوم‌های پوستی شبیه است اما با دیابت و هایپرلیپیدمی رابطه‌ای ندارد. به طور جالب، در تعداد کمی از موارد پوستی، محققان یک جهش سوماتیک در ژن کدکننده هیدروکسی دهیدروژناز ۳- بتا (یک آنزیم ضروری برای بیومتاساز کلسترول) کشف کرده‌اند.



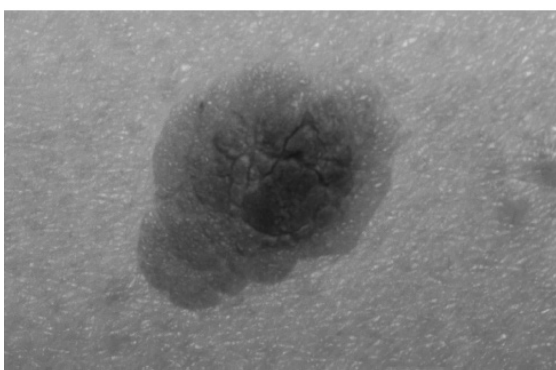
شکل ۲۲-۱۰: گزانتوم وروسی فرم. یک ضایعه با حدود مشخص و اندکی برآمده در کام سخت که یک سطح پاپیلری و زبر را نشان می‌دهد.



شکل ۲۳-۱۰: گزانتوم وروسی فرم. یک ضایعه در سطح شکمی زبان که ظاهری دو قسمتی دارد. بخش قدامی برجستگی‌های (پیکان بزرگ) سفید (کاملاً کراتینیزه) طویل را نشان می‌دهد. قسمت خلفی، یک سطح از برجستگی‌های (پیکان کوچک) کوتاه زرد رنگ را نشان می‌دهد.



شکل ۲۵-۱۰: seborrheic keratosis. پلاک‌های قهوه‌ای متعدد با سطح شکافدار بر روی صورت یک فرد مسن. این پلاک‌ها، در طول چندین سال، به آرامی بزرگ می‌شوند.



شکل ۲۶-۱۰: seborrheic keratosis. پلاک اپیدرمل پیگمانته و دلمه بسته.



شکل ۲۷-۱۰: dermatosis papulosa nigra. پاپول‌های متعدد پیگمانته کوچک در ناحیه گونه.

ضایعات معمولاً متعدد بوده و به صورت ماکول‌های کوچک کرم تا قهوه‌ای رنگ که از لحاظ بالینی از actinic lentigines قابل تشخیص نمی‌باشند، بروز می‌کنند. سپس این ضایعات تدریجاً بزرگ و برآمده می‌شوند تا پلاک‌هایی با حدود کاملاً مشخص ایجاد می‌کنند که سطح آنها ممکن است شکاف‌های ظریف یا گودال داشته باشد و یا زگیلی شکل یا صاف باشد (شکل ۲۵-۱۰ و ۲۶-۱۰). نمای این

رنگ مشخص نارنجی را نشان می‌دهد (شکل ۲۴-۱۰). شکاف‌ها یا کریپت‌های مابین برجستگی‌های اپی تلیال به وسیلهٔ پاراکراتین پر شده‌اند و رت ریج‌ها تا عمق یکسانی بلند شده‌اند. مهم‌ترین خصوصیت تشخیصی (diagnostic)، تجمع ماکروفاژهای متعدد بزرگ با سیتوپلاسم کف آلود است، که معمولاً محدود به پاپیلای بافت همبندی می‌باشند. این سلول‌های کف آلود که به عنوان سلول‌های گزانتوم نیز شناخته می‌شوند، حاوی لیپید و گرانول‌های PAS مثبت^۱ و مقاوم به دیاستاز هستند. با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی سلول‌های گزانتومایی برای نشانگرهای مشخص کنندهٔ رده منوسیت - ماکروفاژ شامل CD۶۸ (KP۱) و کاتپسین B مثبت هستند.

درمان و پیش‌آگهی

گزانتوم وروسی فرم با جراحی و برداشت محافظه کارانه درمان می‌گردد. پس از برداشت ضایعه، عود نادر است و هیچ تغییر بدخیمی گزارش نشده است. با این وجود دو مورد همراهی گزانتوم وروسی فرم با کارسینوم درجا یا کارسینوم سلول سنگفرشی گزارش شده است. این مسأله لزوماً دال بر وجود پتانسیل بدخیمی در گزانتوم وروسی فرم نیست، با این وجود ممکن است بیانگر این باشد که ضایعات دیسپلاستیک یا هایپرکراتوتیک دهانی می‌توانند تحت تغییرات انحطاطی (دژنراتیو) قرار گرفته و گزانتوم وروسی فرم را تشکیل دهند.

Seborrheic Keratosis

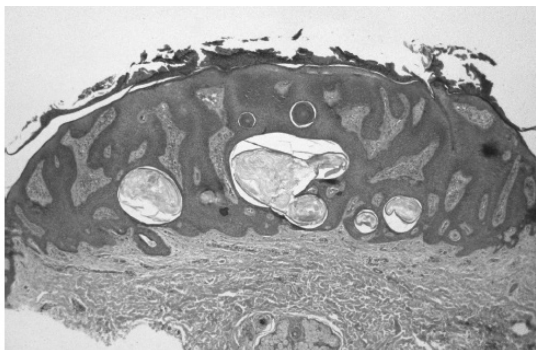
seborrheic keratosis یک ضایعه پوستی بسیار شایع در افراد مسن می‌باشد و به صورت یک تکثیر خوش خیم و اکتسابی سلول‌های بازال اپیدرم نمایان می‌شود. با وجود این که یک ارتباط مثبت با تابش مزمن نور خورشید و گاهی اوقات تمایل ارثی (اتوزمال غالب) در این بیماری وجود دارد، علت آن ناشناخته است. به علاوه جهش‌های سوماتیک در ژن FGFR۳ (گیرنده فاکتور رشد فیروبلاستی ۳) و زیرگروه آلفای کاتالیتیک فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز - ۳ (PIK۳CA) ممکن است در پاتوژنز این ضایعات شرکت داشته باشند. DNA مربوط به HPV در بعضی نمونه‌ها کشف شده است، اما این یافته ممکن است اتفاقی باشد. seborrheic keratosis در دهان ایجاد نمی‌شود.

مشخصات بالینی

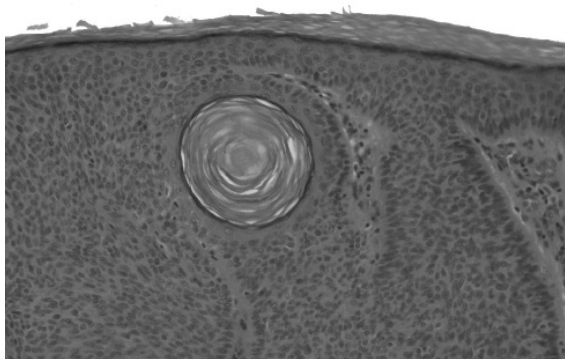
seborrheic keratosis در طی دههٔ چهارم زندگی بر روی پوست صورت، تنه و اندام‌های انتهایی، شروع به ظاهر شدن می‌کند و با گذر هر دهه شیوع آن بیشتر می‌گردد.

1- periodic acid-schiff

آنقدر آتپیی هسته‌ای و فعالیت میتوزی در خود نشان دهد که با کارسینوم سلول سنگفرشی اشتباه شود، اما معمولاً خصوصیات اصلی آن به حدی برجای می‌ماند که تشخیص صحیح را ممکن سازد.



شکل ۲۸-۱۰: *seborrheic keratosis*. فرم آکانتوتیک، آکانتوز قابل ملاحظه، هایپرکراتوز سطح و تعداد زیادی شبه سیست را نشان می‌دهد. تکثیر اپیدرمال به سمت بالا، بالای سطح طبیعی اپیدرم گسترش می‌یابد.



شکل ۲۹-۱۰: *seborrheic keratosis*. همانطور که در سمت چپ این تصویر با بزرگنمایی زیاد دیده می‌شود، سیست‌های کاذب در واقع، پیچ خوردگی‌های مملو از کراتین هستند. سلول‌های اپی تلیال احاطه‌کننده، نمای بازالوئید دارند.

درمان و پیش‌آگهی

به جز برای مقاصد زیبایی یا وجود تحریک ثانویه، *seborrheic keratosis* به ندرت برداشته می‌شود. سرمادرماتی، کورتاژ یا برداشت به صورت shaving شایع‌ترین روش‌های درمانی هستند. با آنکه این ضایعه پتانسیل بدخیمی ندارد، گزارش‌های منفردی از ایجاد ضایعات پوستی بدخیم در داخل یا در نواحی مجاور آن وجود دارد. مشخص نیست که آیا این موارد تصادفی هستند یا خیر. در موارد نادر ملانوماها ممکن است از نظر بالینی شبیه *seborrheic keratosis* باشند. بنابراین حائز اهمیت است که درماتولوژیست‌ها یا سایر پزشکان در مورد بهترین راه درمان قضاوت نمایند و بر این اساس برداشت ضایعه

پلاک‌ها اغلب به صورتی است که به نظر می‌رسد بر سطح پوست چسبیده‌اند و معمولاً قطرشان از ۲ سانتیمتر کمتر است.

dermatosis papulosa nigra یک شکل از *seborrheic keratosis* می‌باشد که حدوداً در ۳۰ درصد تا ۷۷ درصد از افراد سیاه‌پوست پدید می‌آید و اغلب یک الگوی توارثی اتوزومال غالب دارد. این حالت معمولاً به صورت پاپول‌های متعدد قهوه‌ای تیره تا سیاه رنگ و کوچک (۱ میلی‌متر تا ۴ میلی‌متر) به صورت پراکنده اطراف ناحیه زایگوماتیک و پری اوربیتال ظاهر می‌شود (شکل ۲۷-۱۰). علاوه بر این، ظهور ناگهانی *seborrheic keratosis* به صورت متعدد و همراه با خارش ممکن است با بدخیمی داخلی در ارتباط باشد. این پدیده نادر علامت *leser-trelat* نامیده می‌شود.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

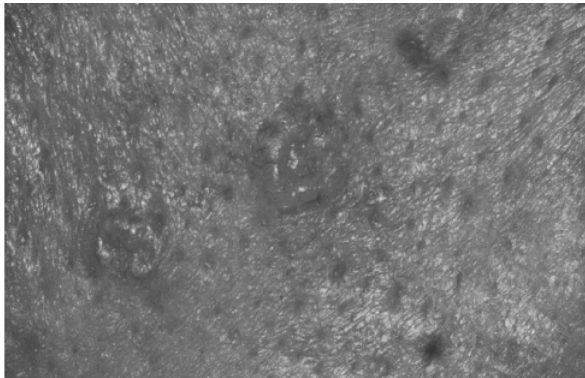
seborrheic keratosis شامل یک تکثیر آگروفیتیک سلول‌های بازال اپی تلیال می‌باشد که درجات مختلفی از پاپیلوماتوز، آکانتوز و کراتینزاسیون سطحی را نشان می‌دهد (شکل ۲۸-۱۰). هایپرپلازی اپی تلیوم به طور مشخصی به سمت بالا و بالاتر از سطح اپی درم طبیعی گسترش می‌یابد. معمولاً ضایعه فرو رفتگی‌های عمیقی مملو از کراتین را نشان می‌دهد که در مقطع عرضی، سیستیک به نظر می‌رسند. به این دلیل آنها را سیست‌های شاخی^۱ یا سیست‌های شاخی کاذب^۲ می‌نامند (شکل ۲۹-۱۰). اغلب داخل لایه بازال، پیگمانتاسیون ملانین مشاهده می‌شود.

در *seborrheic keratosis* الگوهای هیستوپاتولوژی متعددی ممکن است رؤیت شود. شایع‌ترین آنها، فرم آکانتوتیک می‌باشد که پاپیلوماتوز اندک و آکانتوز مشخص همراه با حداقل کراتینزاسیون سطحی را نشان می‌دهد. فرم هایپرکراتوتیک به وسیله پاپیلوماتوز قابل توجه و هایپرکراتوز به همراه آکانتوز حداقل، مشخص می‌گردد. فرم آدنوئید، شامل تریاکول‌های متصل به هم از سلول‌های ضایعه به همراه اندکی هایپرکراتوز یا پاپیلوماتوز می‌باشد. در *dermatosis papulosa nigra* ضایعات اغلب به شکل آدنوئید و آکانتوتیک هستند.

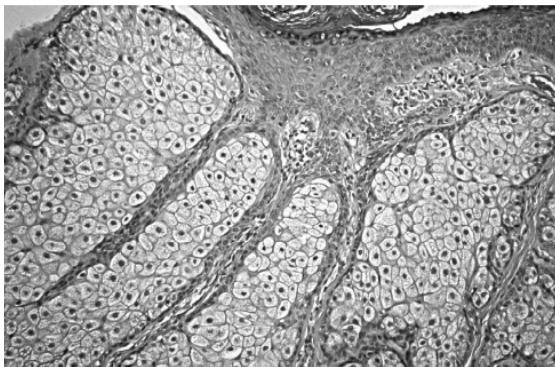
ترومای مزمن ممکن است این خصوصیات هیستوپاتولوژیک را تغییر دهد و یک *seborrheic keratosis* تحریک شده یا *Inverted follicular keratosis of helwig* را ایجاد کند. این ضایعه درجات خفیفی از تکثیر به داخل بافت همبندی و ارتشاح سلول‌های آماسی مزمن مرتبط با آن را نشان می‌دهد. متاپلازی سنگفرشی سلول‌های ضایعه منجر به ایجاد الگوهای مارپیچی (حلقه‌ای)^۳ اپی تلیال به نام *squa-mous eddies* می‌گردد. *seborrheic keratosis* دارای التهاب ممکن است

- 1- horn cysts
- 2- pseudo - horn cysts
- 3- whorled

یک یا چند مجرای سباسه مستقر در مرکز آنها قرار گرفته‌اند، مشخص می‌شود (شکل ۳۱-۱۰).



شکل ۳۰-۱۰: هایپرپلازی غدد سباسه. تعدادی پاپول نرم متعدد در ناحیه میانی صورت که کوچک و umbilicated هستند. سبوم می‌تواند از ناحیه فرورفتگی مرکزی خارج شود.



شکل ۳۱-۱۰: هایپرپلازی غدد سباسه. غدد سباسه نسبت به حالت طبیعی افزایش حجم و تعداد پیدا کرده‌اند، ولی هیچ تغییر پاتولوژیک دیگری مشاهده نمی‌شود.

درمان و پیش‌آگهی

به غیر از موارد مربوط به زیبایی یا هنگامی که نتوان کارسینوم سلول بازال را از تشخیص افتراقی بالینی ضایعات جلدی حذف کرد، هایپرپلازی غدد سباسه نیاز به درمان ندارد. به هر حال بیوپسی اسیژنال روش درمانی می‌باشد. کرایوسرجری، electrodesiccation، درمان با لیزر، درمان فتودینامیک و ایزوترتینوئین روش‌های درمانی جایگزین هستند.

Ephelis (Freckle) کک و مک

ephelis یک ماکول کوچک هایپرپگمانته شایع پوستی می‌باشد. این ضایعه ناشی از افزایش رسوب ملانین در اپی‌تلیوم، بدون افزایش در تعداد ملانوسیت‌ها می‌باشد. ephelis‌ها ممکن است بعد از تابش نور خورشید واضح‌تر شوند و ارتباط نزدیکی با وجود سابقه آفتاب سوختگی در دناک در کودکی دارند. یک

به وسیلهٔ سرمادرمانی و یا برداشت ضایعه به وسیلهٔ جراحی و ارسال نمونه جهت بررسی و تأیید هیستوپاتولوژی را انتخاب کنند.

هایپرپلازی غدد سباسه^۱

هایپرپلازی غدد سباسه، تکثیر موضعی غدد سباسه با تمایل به پوست صورت می‌باشد. علت دقیق آن ناشناخته است، هر چند فرضیه محققان بر این است که عوامل ژنتیک یا هورمونی ممکن است مهم باشند. علاوه بر این، در برخی موارد وجود رابطه‌ای با مصرف سیکلوسپورین در دریافت کنندگان پیوند یا مصرف داروهای ترکیبی ضد ویروسی در درمان بیماران مبتلا به HIV گزارش شده است. مشخص نیست که آیا این موارد ناشی از سرکوب ایمنی هستند یا اثر مستقیم درمان می‌باشند. همچنین هایپرپلازی غدد سباسه ممکن است در ارتباط با سندرم muir-torre ایجاد شود (یک اختلال نادر اتوزومال غالب که به وسیله بدخیمی‌های احشایی، کارسینوماها و آدنوماهای سباسه و کراتوآکانتوماها مشخص می‌شود). مشخصه اصلی این ضایعه، شباهت بالینی آن به تومورهای خطرناک‌تر صورتی مانند کارسینوم سلول بازال می‌باشد.

مشخصات بالینی

هایپرپلازی غدد سباسه جلدی معمولاً بالغین بیش از ۴۰ سال را مبتلا می‌کند. شایع‌ترین مکان بروز آن، پوست صورت به خصوص ناحیه بینی، گونه‌ها و پیشانی می‌باشد. با شیوع کمتر، ضایعات ممکن است نواحی تناسلی، قفسه سینه و آرنول^۲ (هاله دور نوک سینه) را درگیر نماید. ضایعه به صورت یک یا تعداد بیشتری پاپول نرم و غیرحساس با رنگ سفید، زرد یا طبیعی ظاهر پیدا می‌کند (شکل ۳۰-۱۰). اکثر ضایعات به آرامی رشد می‌کنند و بزرگترین قطرشان از ۵ میلیمتر کمتر است. ضایعات معمولاً دارای یک ناحیه فرورفتگی کوچک مرکزی با نمای شبیه به ناف هستند، که نمایانگر محل ختم مجاری لول‌های سباسه درگیر می‌باشد. قابلیت خروج سبوم^۳ (محصول زرد - سفید و غلیظ غدد سباسه) از این ناحیه فرورفتگی مرکزی کوچک به افتراق بالینی این ضایعه از کارسینوم سلول بازال کمک می‌کند. ضایعه مشابهی در دهان، که احتمالاً هیچ ارتباطی با ضایعه پوستی ندارد، به صورت یک پاپول یا تودهٔ ندولر سفید تا زرد رنگ با ظاهری شبیه به گل کلم، معمولاً بر روی مخاط باکال یا رترومولرپد ظاهر می‌شود.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

از لحاظ هیستوپاتولوژی، هایپرپلازی غدد سباسه به صورت تجمعی از سلول‌های حجیم غدد سباسه، که از سایر لحاظ طبیعی هستند و به دور

- 1- sebaceous hyperplasia
- 2- areola
- 3- sebum



شکل ۳۳-۱۰: actinic lentigines. ضایعات متعدد در یک فرد مسن، بر روی قسمتی از پوست دست که در معرض آفتاب قرار داشته است. ضایعات، ماکول‌های قهوه‌ای با حاشیه‌های نامنظم هستند.



شکل ۳۴-۱۰: actinic lentigo. ضایعه بزرگ صاف با پیگمانتاسیون یکنواخت بر روی پیشانی یک مرد مسن.

Actinic Lentigo (Lentigo Solaris; Solar Lentigo; Age Spot; Liver Spot; Senile Lentigo)

actinic lentigo یک ماکول خوش خیم قهوه‌ای رنگ است، که به عنوان نشانه (hallmark) پوست آسیب دیده از نور می‌باشد. این ضایعه در اثر آسیب مزمن و متناوب نور ماوراء بنفش به پوست ایجاد می‌شود. این ضایعه اغلب بر روی پوست صورت پدید می‌آید، اما در دهان ایجاد نمی‌شود. این ضایعه در بیش از ۹۰ درصد سفیدپوستان بالای ۷۰ سال یافت می‌شود و ندرتاً قبل از ۴۰ سالگی دیده می‌شود. هر چند بالغین جوانی که تاریخچه آفتاب سوختگی شدید دارند ممکن است چندین actinic lentigo بزرگ بر قسمت بالای پشت خود داشته باشند. افرادی که در کودکی ephelides (کک و مک‌های) صورتی دارند، بیشتر احتمال دارد که در سنین بالاتر به actinic lentigines مبتلا شوند. برخی صاحب‌نظران مطرح کرده‌اند که این ضایعه نمایانگر پیش در آمدی بر ایجاد adenoid seborrheic keratosis می‌باشد. به طور جالب، محققین اشاره کرده‌اند حداقل بعضی از نمونه‌های هر دو ضایعه actinic lentigo و seborrheic keratosis جهش‌هایی در ژن

تمایل ژنتیکی (اتوزومال غالب) وجود دارد و مطالعات یک ارتباط قوی با ژن نوع خاصی از گیرنده ملانوکورتین-۱ (MC1R) نشان داده‌اند.



شکل ۳۲-۱۰: ephelides. تعدادی ماکول قهوه‌ای بر روی پل بینی.

مشخصات بالینی

ephelesها اغلب در صورت، بازوها و پشت افرادی که پوست روشن، چشم آبی و موی قرمز یا بلوند دارند، ایجاد می‌شود و تمایل جنسیتی ندارد. ماکول‌ها معمولاً در دهه اول زندگی قابل تشخیص می‌گردند و به ندرت پس از دوران نوجوانی ایجاد می‌شوند و در بزرگسالی کم‌رنگ‌تر می‌گردند. هر ماکول، گرد یا بیضی شکل با حدود کاملاً مشخص است و رنگ قهوه‌ای روشن یکنواخت دارد و قطر آن کمتر از ۳ میلی‌متر می‌باشد (شکل ۳۲-۱۰). تفاوت بسیاری در تعداد ephelidesهای موجود دیده می‌شود. بسیاری افراد کمتر از ۱۰ ماکول دارند، در حالی که برخی دارای صدها ماکول می‌باشند. رنگ قهوه‌ای ماکول به تیرگی lentigo simplex نمی‌باشد و برخلاف آنچه ممکن است در نووس ملانوسیتیک رخ دهد، هرگز برجستگی در سطح پوست دیده نمی‌شود.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

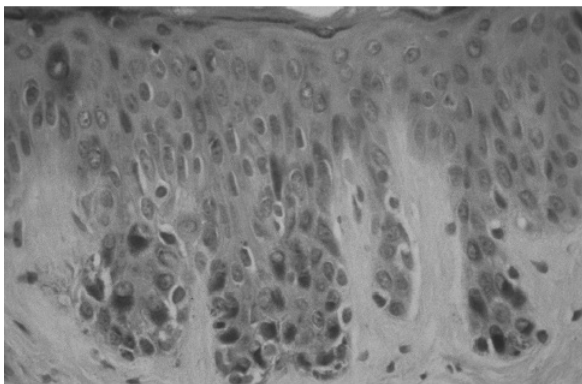
epheles رسوب فراوان ملانین را در لایه بازال اپیدرم نشان می‌دهد. علی‌رغم افزایش میزان ملانین، تعداد ملانوسیت‌ها طبیعی بوده یا ممکن است مختصری کاهش یافته باشد. برخلاف lentigo simplex رت ریج‌ها بلند نشده‌اند.

درمان و پیش‌آگهی

epheles نیازی به درمان ندارد. ضایعاتی که از لحاظ زیبایی خوشایند نباشند ممکن است با سرم‌درمانی، هیدروکوئینون، ساینده‌های شیمیایی یا لیزر درمانی، درمان شوند. استفاده از کرم ضد آفتاب از ایجاد کک و مک‌های جدید و تیره شدن ضایعات موجود جلوگیری می‌کند.

Lentigo Simplex

lentigo simplex یکی از حالات متعدد هایپرپلازی خوش خیم ملانوسیتیک جلدی با عامل ناشناخته می باشد. برخلاف افلیس، lentigo simplex معمولاً بر روی پوستی که در معرض نور آفتاب نبوده است، یافت می شود و رنگ تیره تری دارد و با تابش آفتاب تیره تر نمی شود. همچنین، هم افزایش موضعی تولید ملانین و هم افزایش تعداد ملانوسیت ها را نشان می دهد. ضایعات دهانی گزارش شده اند، اما نادر هستند و ممکن است مواردی از ماکول ملانوتیک دهانی باشند.



شکل ۳۵-۱۰: actinic lentigo. رت ریج ها بلند شده و گاهاً درم پیچیده شده اند. ملانوسیت های پیگمانته (با سیتوپلاسم روشن)، بسیار زیاد هستند و با سلول های بازیلر مملو از ملانین ترکیب شده اند.



شکل ۳۶-۱۰: lentigo simplex. یک ضایعه با حدود کاملاً مشخص، با رنگ قهوه ای یکنواخت، بر روی ناحیه میانی صورت، دیده می شود.

برخی محققان معتقدند، lentigo simplex اولین مرحله یک ضایعه شایع پوستی دیگر به نام خال ملانوسیتیک^۶ می باشد. هر چند بر طبق یک مطالعه اخیر lentigo simplex فاقد جهش های ژن BRAF که به طور شایع در خال ملانوسیتیک دیده می شود، است.

های گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۳- (FGFR۳) و زیر گروه آلفای کاتالیتیک فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز ۳- (PIK۳CA) نشان می دهند.

مشخصات بالینی

ضایعات متعدد معمولاً بر روی پوست در معرض آفتاب در پشت دستان، روی صورت و روی بازوان افراد مسن سفیدپوست شایع می باشد. (شکل ۳۳-۱۰ و ۳۴-۱۰). ممکن است ضایعات در آسیایی ها نسبت به سفیدپوستان واضح تر باشند و تا حدی در سنین پایین تر ایجاد شوند. هر ضایعه به صورت ماکولی به رنگ کرم یا قهوه ای یکنواخت با حدود مشخص اما نامنظم ظاهر می شود. با آنکه امکان دارد قطر ضایعات به بیش از ۱ سانتیمتر برسد، اما اکثر نمونه ها از ۵ میلیمتر کوچکتر هستند. ضایعات مجاور ممکن است ادغام شوند و با افزایش سن، ضایعات جدید ایجاد شوند. برخلاف ephelisها، تغییری در شدت رنگ ضایعات پس از قرار گرفتن در معرض نور ماوراء بنفش ایجاد نمی شود.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

در این ضایعه رت ریج ها بلند شده و شکل چماقی به خود می گیرند. در ضمن، اپی تلیوم روی پایلای بافت همبندی نازک می گردد (شکل ۳۵-۱۰). بعضی اوقات ریج ها به هم می پیوندند. داخل هر رت ریج سلول های بازیلر مملو از ملانین، با تعداد بسیار زیاد ملانوسیت های بسیار پیگمانته، ممزوج شده اند. الاستوز خورشیدی واضح معمولاً در داخل درم دیده می شود.

درمان و پیش آگهی

به جز مواردی که زیبایی مدنظر باشد، هیچ درمانی برای actinic len-tigo مورد نیاز نیست. روش های درمانی از بین برنده شامل سرمادرمی، درمان با لیزر، نور پالس دار شدید و سایش شیمیایی هستند. به علاوه طیف وسیعی از درمان های موضعی شامل؛ هیدروکوئینون^۱، ترتینوین^۲، تازاروتن^۳، آداپالن^۴ و ترکیب مکوئینول^۵ و ترتینوین در دسترس می باشند. همچنین مطالعات کوچکی نتایج امید بخش با کاربرد موضعی unde-cylenoyl phenylalanine و ترکیبی از L-اسکوربیک اسید و فیتیک اسید، نشان داده اند. به طور کلی ضد آفتاب ها به عنوان پیشگیری و یا جهت حفظ موفقیت درمان توصیه می شوند. ضایعات بعد از برداشت ندرتاً عود می کنند، هر چند ضایعات جدید ممکن است ایجاد شوند. actinic lentigo دچار تغییرات بدخیمی نمی شود. گرچه وجود ضایعه یک نشانگر دال بر تخریب ناشی از نور می باشد و نشان دهنده خطر افزایش یافته برای ایجاد سرطان پوست است.

- 1- hydroquinone
- 2- tretinoin
- 3- tazarotene
- 4- adapalene
- 5- mequinol

6- melanocytic nevus

مشخصات بالینی

این، با مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی، درمان جایگزینی هورمون، اختلالات تیروئید، داروهای فتوتوکسیک، عوامل ضد صرع و مواد آرایشی نیز مرتبط است. برخی مطالعات بیان کننده استعداد ژنتیکی می‌باشند. این حالت به طور شایع افراد با پوست سبزه تا تیره به ویژه زنان آسیایی و اسپانیایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در ایالات متحده ملاسما بیش از ۵ میلیون فرد را مبتلا کرده است.

مشخصات بالینی

ملاسما به صورت ماکول‌های جلدی دو طرفه به رنگ قهوه‌ای تا طوسی در خانم‌های بزرگسال بروز می‌کند و اندازه قطر آن از چند میلیمتر تا بیش از ۲ سانتیمتر متغیر می‌باشد (شکل ۳۷-۱۰). با قرار گرفتن در معرض نور خورشید ضایعات به کندی ظاهر می‌گردند و عمدتاً بر بخش میانی صورت، پیشانی، لب بالا، چانه و (ندرتاً) بازوها پدید می‌آیند. پیگمانتاسیون ممکن است کم رنگ باقی بماند یا با گذشت زمان تیره گردد. ملاسما ندرتاً در مردان دیده می‌شود.



شکل ۳۷-۱۰: ملاسما. هایپرپیگمانتاسیون منتشر، بر روی پوست صورت یک خانم باردار.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

ملاسما با افزایش رسوب ملانین و احتمالاً افزایش تعداد ملانوسیت‌ها در اپی‌درم مشخص می‌شود. ملانوسیت‌ها معمولاً درشت، پر از پیگمان و بسیار دندریتیک هستند. به علاوه ملانوفازهای متعدد (ماکروفاژهای مملو از ملانین) ممکن است داخل درم دیده شوند. برخی صاحب‌نظران به تخریب خورشیدی بیشتری در پوست ناحیه ضایعه، در مقایسه با پوست به ظاهر طبیعی مجاور، اشاره کرده‌اند.

درمان و پیش‌آگهی

درمان ملاسما مشکل است. معمولاً اولین خط درمان ترکیبی سه گانه از درمان‌های موضعی مانند کرم تریلوما (tri-luma) شامل هیدروکورتیزون

lentigo simplex معمولاً در کودکان پدید می‌آید، اما ممکن است در هر سنی ایجاد شود. ضایعه معمولاً یک ماکول با قطر کوچکتر از ۵ میلیمتر و حدود کاملاً مشخص با رنگ کرم تا قهوه‌ای تیره یکنواخت می‌باشد (شکل ۳۶-۱۰). معمولاً ضایعه منفرد است اما امکان دارد برخی بیماران ضایعات متعدد پراکنده بر روی پوست تنه و اندام‌های انتهایی داشته باشند. lentigo simplex طی چند ماه به حداکثر اندازه خود رسیده و ممکن است پس از آن برای مدتی نامحدود بدون تغییر باقی بماند.

از لحاظ بالینی، ضایعات منفرد lentigo simplex از خال‌های ملانوسیتیک مسطح قابل افتراق نمی‌باشند. هنگامی که ضایعات متعدد باشند، حالتی مانند lentiginosis profusa، سندرم peuts-jeghers و سندرم LEOP-ARD^۱ در تشخیص افتراقی مطرح خواهند شد.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

lentigo simplex افزایش در تعداد ملانوسیت‌های خوش خیم در لایه بازال اپی‌درم را نشان می‌دهد و این ملانوسیت‌ها اغلب در نوک رت ریج‌ها که مختصراً با به میزان متوسط بلند شده‌اند، تجمع یافته‌اند. ملانین فراوان همانگونه که در ملانوسیت‌ها و کراتینوسیت‌های بازال پخش شده است، در درم پایلری همراه با ملانوفازها (melanin incon-tinence) نیز وجود دارد.

درمان و پیش‌آگهی

ممکن است lentigo simplex پس از سال‌های زیادی خودبخود محو گردد، اما اکثر ضایعات با گذشت زمان بدون تغییر باقی می‌مانند. به جز مواردی که زیبایی مدنظر باشد درمان لازم نیست. روش درمانی شامل جراحی و برداشت محافظه کارانه، سرم‌درمانی و درمان با لیزر است. پتانسیل تغییر بدخیمی گزارش نشده است.

ملاسما^۲ (ماسک بارداری؛ Chloasma)

ملاسما، هایپرپیگمانتاسیون قرینه و اکتسابی پوست در معرض آفتاب در ناحیه صورت و گردن است. علت دقیق آن ناشناخته است اما به نظر می‌رسد که تابش نور ماوراء بنفش و اثرات هورمونی عوامل اتیولوژیک مهمی باشند. مطالعات پیشنهاد می‌کنند که نور ماوراء بنفش تولید فاکتور سلول بنیادی پوستی و هورمون تحریک کننده ملانوسیتی آلفا را برمی‌انگیزد و منجر به تکثیر ملانوسیت‌ها و افزایش تولید ملانین می‌گردد. به طور کلاسیک ملاسما با بارداری همراه است. علاوه بر

1- LEOPARD syndrome: Lentiginos(multiple): Electrocardiographic abnormalities: Ocular hypertelotism: Pulmonary stenosis: Abnormalities of genitalia: Retardation of growth: and Deafness (sensorineural)
2- melasma

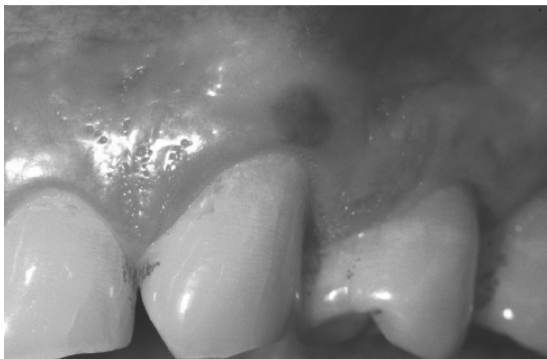
۳۸-۱۰ و ۳۹-۱۰). گاهی ضایعات ممکن است سیاه یا آبی رنگ باشند. ضایعات نسبتاً به سرعت به حداکثر اندازه خود رسیده و پس از آن بدون تغییر باقی می ماند.

مشخصات هیستوپاتولوژیک

ماکول ملانوتیک دهانی به وسیله افزایش ملانین (و شاید ملانوسیت ها) در لایه های بازال و پارابازال اپی تلیوم سنگفرشی مطبقی که از سایر لحاظ طبیعی است، مشخص می گردد (شکل ۴۰-۱۰). همچنین ممکن است ملانین به صورت آزاد یا داخل ملانوفازها، در بافت همبند زیر اپی تلیال دیده شود (melanin incontinence). بر خلاف actinic lentigo ماکول ملانوتیک معمولاً رت ریج های بلند را نشان نمی دهد.



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



شکل ۳۹-۱۰: ماکول ملانوتیک دهانی. یک ماکول قهوه‌ای رنگ با حدود مشخص بر روی مخاط لثه‌ای.

درمان و پیش آگهی

ماکول ملانوتیک دهانی، عموماً به عنوان ضایعه‌ای خوش خیم بدون پتانسیل بدخیمی در نظر گرفته می شود. گرچه، یک مورد تغییر بدخیمی واضح در ماکول ملانوتیک دهانی گزارش شده است و ملانوم در مراحل اولیه ظاهر بالینی مشابه دارد، لذا تمامی ماکول‌های

۴ درصد، ترتینوئین ۵ درصد و فلوئوسینولون استونات ۰/۰۱ درصد، می باشد. عوامل دو گانه موضعی (برای مثال؛ هیدروکورتیزون همراه با اسید گلیکولیک یا اسید کوجیک) و یا ترکیبات موضعی واحد (مانند هیدروکورتیزون رتینوئیدها و اسید آزلائیک) برای بیمارانی که نسبت به درمان با ترکیب سه گانه حساسیت دارند، به عنوان راه حل جایگزین استفاده می شود. نتایج متغیری در ارتباط با درمان به وسیله لیزر، نور درمانی و سایش میکرودرم گزارش شده است.

از آن جایی که قرارگیری در معرض آفتاب به عنوان یک عامل اتیولوژیک مهم تلقی می شود، پرهیز از آن، استفاده از لباس های پوشاننده و همچنین مصرف کرم های ضد آفتاب حاوی اکسیدروی یا دی اکسید تیتانیوم برای کنترل موثر ضایعه، لازم است. ممکن است ضایعات پس از زایمان یا قطع مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی از بین بروند. پتانسیلی برای تغییرات بدخیمی وجود ندارد.

ماکول ملانوتیک دهانی (ملانوز کانونی)^۱

ماکول ملانوتیک دهانی یک تغییر رنگ مخاطی قهوه‌ای و صاف است که توسط افزایش موضعی رسوب ملانین و احتمالاً افزایش همزمان تعداد ملانوسیت ها ایجاد می گردد. علت ایجاد آن همچنان نامعلوم باقی مانده است. برخلاف ephelis (کک و مک) جلدی، ماکول ملانوتیک ارتباطی با نور خورشید ندارد. برخی صاحب نظران فقدان رابطه بین پرتو تابی اکتینیک (آفتابی) و ایجاد ماکول ملانوتیک در ناحیه ورمیلیون لب را مورد سوال قرار داده اند و ترجیح می دهند آن را ماهیتی مجزا در نظر بگیرند (ماکول ملانوتیک لبیال). در مطالعه‌ای بر روی بیش از ۷۷۳ ضایعه ملانوسیتیک دهانی منفرد که در یک آزمایشگاه آسیب شناسی دهان برای بررسی هیستوپاتولوژیک ثبت شده بودند، ضایعه ماکول ملانوتیک دهانی و لبیال شایع ترین ضایعات بودند و ۸۶ درصد موارد را تشکیل می دادند. به وجهی که فراوانی آنها از خال ملانوسیتیک دهانی، ملانو آکانتوما و ملانوم به مراتب بیشتر بود.

مشخصات بالینی

ماکول ملانوتیک دهانی در گستره سنی وسیع و با میانگین سنی ۴۳ سال در زمان تشخیص، رخ می دهد و نسبت زن به مرد در آن ۲ به ۱ می باشد. شایع ترین محل بروز ضایعه ناحیه ورمیلیون لب پایین (۳۳ درصد موارد) و پس از آن مخاط باکال، لثه و کام می باشد. نمونه های نادری به روی زبان نوزادان گزارش شده است.

به طور معمول ضایعه به صورت ماکول منفرد (۱۷ درصد موارد متعدد هستند)، گرد یا بیضی، بدون علامت با حدود مشخص و به رنگ کرم تا قهوه ای تیره یکنواخت با قطر ۷ میلیمتر یا کوچکتر می باشد (شکل

1- oral melanotic macule (focal melanosis)

کادر ۶-۱۸: طبقه‌بندی اختلالات تمپورومندیبولر

اختلالات عضله‌ای:

- فعالیت زیاد، اسپاسم و تریسموس
- التهاب (Myositis)
- ضربه
- درد Fibromyalgia , Myofascial
- آتروفی یا هیپرتروفی

اختلالات مفصلی

- جابه‌جایی دیسک (اختلال داخلی)^۱
- کاهش حرکت دیسک (چسبندگی یا اسکارها)
- جابه‌جایی و در رفتگی مفصل
- آرتريت
- عفونت‌ها
- بیماری‌های متابولیک (نقرس، Chondrocalcinosis)
- التهاب کپسول مفصلی، Synovitis
- انکیلوز (فیبروز، استخوانی شدن)
- شکستگی‌ها
- هیپرپلازی کندیل، هیپرپلازی، آپلازی
- نئوپلازی

است به صورت سردرد (cephalgia)، زنگ زدن گوش (tinnitus)، درد گوش (otalgia)، درد دندان یا ترکیبی از همه اینها بروز کند. درد معمولاً همراه عضلات اطراف و بافت‌های نرم است تا اینکه مربوط به خود مفصل باشد. اسپلینت عضلات منجر به انقباض عضلانی ناخودآگاهی میشود که از CNS منشا میگیرد یا ممکن است فیبرهای عضلانی خودشان ملتهب گردند (میوزیت).

درد نقطه تحریک مایوفاسیال در TMD شایع است اما بندرت در سایر اختلالات TMJ دیده میشود. این حالت با نواحی محدودی مشخص میگردد که اغلب به نوارهای سفتی در داخل عضله ارجاع میشود (trigger points). لمس این نواحی باعث درد موضعی یا راجعه میگردد و ممکن است منشا درد عمیق پایدار شود. در بیشتر موارد بیماران از درد راجعه خیر دارند اما از نواحی تحریک نا آگاه هستند. طبیعت نواحی تحریک نامشخص است اما به نظر میرسد مناطق کوچک اسپاسم عضله باشند و با توجه به طبیعت مزمن آنها، میتوانند باعث اثرات CNS گردند. افزایش پاسخ CNS منجر به یافته‌های بالینی hy-peralgesia (پاسخ شدید به محرک دردناک) و allodynia (پاسخ دردناک به محرک غیر دردناک) میشود که هر دوی اینها شاخص‌های شرایط دردهای مزمن هستند. اختلالات التهابی غیر مفصلی TMJ با درد عمیق و مدام مشخص میگردد. درد با لمس مفصل مبتلا یا حرکت فک بخصوص حین جویدن یا فشردن دندانها آغاز میشود. هر دو مفصل میتوانند همزمان یا در زمانهای متفاوت درگیر شوند. مشکلات کمپلکس دیسک و منیسک اغلب با اختلال عملکرد همراه است و درد مفصلی کمتر رخ میدهد. دیسک مفصلی جابجا شده و به سمت جلو، عقب، و مدیو لترال میرود که با صداهای مفصلی متغیر و محدودیت باز کردن دهان مشخص میشود. در رفتگی و بلند شدن لیگامانهای مفصل فاکتور مهمی در اختلالات جابجایی دیسک - کندیل هستند. بر اساس مطالعات به نظر می‌رسد که لغزندگی کم مفصل و استئو آرتريت عوامل موثر بر جابجایی دیسک هستند. اختلالات دیسک - کندیل شامل جابجایی دیسک با reduction و جابجایی دیسک بدون reduction است. بررسی مجموعه TMJ توسط MRI نشاندهنده درگیری ۳۵ درصد افراد توسط جابجایی دیسک اما بدون علامت است. بسیاری از مشکلات سیستمیک در ایجاد TMDs نقش دارند که می‌بایستی در تشخیص افتراقی دردهای مزمن دهانی صورتی در نظر گرفته شوند. درگیری التهابی سیستم عضلانی اسکلتی، بیماریهای اتوایمیون بافت همبند (لوپوس اریتماتوز، آرتريت روماتوئید، سیستمیک اسکلروزیس پیشرونده) همراه TMDs میباشند. جهت بررسی رادیوگرافیک مجموعه TMJ، تصویربرداری های قدیمی و جدید بسیاری وجود دارد. انتخاب نوع رادیوگرافی بستگی دارد که چه اطلاعاتی نیاز هست و بر اساس

بسیاری از زیر کمیته های ملی و بین المللی در کنترل دردهای مزمن، بطور مداوم همکاری مینمایند تا ضوابط تشخیصی را یافته و بهبود بخشند.

این عمل باعث مطلع شدن از تلاشهای علمی در آینده و نتایج بهتر برای بیماران میشود. دانسته های ما از TMDs بیشتر شده است چرا که دانش ما از طبیعت پیچیده biopsychosocial، درد مزمن طی ۵ دهه اخیر افزایش یافته است. این کشفیات منجر به ایجاد راهکارهای تشخیصی جدید و الگوریتم های درمانی تازه شده است. این مسئله نه تنها در مورد بیماران مبتلا به دردهای دهانی صورتی صادق است بلکه برای میلیونها فردی که از دردهای مزمن رنج میبرند هم صادق میکند. تلاشهای تحقیقاتی چند کانونی مثل مطالعات بالینی طولانی مدت، با عنوان orofacial pain: prospective evaluation and risk assessment این نتیجه را آشکار کرده است که TMD بیماری مالتی فاکتور پیچیده ای با دخالت ژنتیک، فیزیولوژی و سایکولوژی است.

علایم بالینی و رادیوگرافیک

TMDs به صورت اولیه در زنان جوان و میانسال اتفاق می افتد، اما در هر سنی میتواند رخ دهد و هر دو جنس را درگیر میکند. درد، محرک اولیه برای جستجوی درمان است. اما محدودیت حرکت فک در فعالیت های کوتاه، محدودیت حرکت فک با یا بدون صدا جزو شایعترین شکایتها هستند. درد معمولاً محدود به ناحیه اطراف گوش است ولی میتواند به نواحی تمپورال، فرونتال یا اکسی پیتال هم گسترش یابد. درد ممکن

TMD به صورت blinded controlled بررسی شده اند. فالو آپ طولانی مدت تعداد زیادی از بیماران که به صورت محافظه کارانه درمان شده اند نشان میدهد که ۸۵ تا ۹۰ درصد آنها بهبود نسبی یا کاملی را به صورت مشخصی تجربه میکنند و کاهش قابل قبول علائم شش تا دوازده ماه پس از شروع درمان اتفاق می افتد. درمان محافظه کارانه زود هنگام نه تنها باعث رضای بیمار میشود بلکه از تبدیل شدن شرایط به حالت مزمن جلوگیری میکند. چون پیشرفت کلینیکی TMDs امر مسلمی نیست و با توجه به اثربخشی درمانهای محافظه کارانه قابل بازگشت، در اکثر بیماران میبایست از درمانهای اضافی خودداری کرد. مداخله جراحی در موارد شدید ممکن است لازم باشد، بخصوص مواردی که جابجایی داخلی منیسک، جابجایی یا شکستگی کندیل، آنکیلوز، و دفرمیتی های تکاملی یا دژنراتیو وجود دارد. معمولا TMD سالها قبل از عمل جراحی به صورت محافظه کارانه درمان میشد بدون اینکه بهبودی رخ دهد. اگرچه جراحی مکررا جهت درمان درگیری های دردناک TMJ استفاده شده بود اما مرور مقالات نشانگر کارایی کم این درمان است. بنابراین اندیکاسیون جراحی محدود است. از تمام بیمارانی که به متخصص ارجاع میشوند تنها کمتر از ۱ درصد نیاز به جراحی پیدا میکنند.

این اطلاعات راهکار درمانی بیمار چه خواهد بود. رادیوگرافی های پانورامیک به صورت روتین جهت ارزیابی در موارد دردهای اطراف گوش کاربرد دارد و اطلاعات این فیلم ها نوع رادیوگرافی پیشرفته را تعیین خواهد کرد. TMD هنگامی که با آسیب داخلی مفصل یا جابجایی باشد بهترین رادیوگرافی های تشخیصی MRI و CT هستند. تصویرهای رادیوگرافی ترانس کرانیال و سفالومتری کماکان مورد استفاده هستند اما به صورت عمده با توموگرافی جایگزین شده اند. پیشرفت در زمینه CT یعنی cone beam computed tomography باعث کاهش دوز اشعه و پذیرفتن بهتر آن توسط بیمار گشته است.

درمان و پیش آگهی

طبیعت سیر کلینیکی TMDs به خوبی شناخته شده نیست و ما نمیتوانیم با اطمینان تعیین کنیم کدام مورد پیشرفت خواهد کرد و تبدیل به مشکل دراز مدت خواهد شد. از آنجا که اغلب TMDs موقتی و خود محدود شونده هستند، درمانهای محتاطانه و برگشت پذیر توصیه میشود. درمانهای محتاطانه شامل استراحت یا بی حرکتی مفصل، قرار دادن سرما (بخصوص برای جراحتهای حاد) یا گرما، اسپلینت یا تصحیح اکلوژن، و فیزیوتراپی است. داروهای متعددی با موفقیت نسبی جهت TMD استفاده میشوند (کادر ۷-۱۸). اگرچه تعداد کمی از درمانهای

کادر ۷-۱۸: داروهایی که برای درمان علائم بیماری TMD به کار می روند

- آسپرین
- استامینوفن (کدئین دار یا فاقد کدئین)
- دیگر عوامل ضد التهابی غیر استروئیدی
- آرامبخش های عضلانی که از طریق مرکزی عمل می کنند (متوکاربامول، Chlorzoxazone)
- مشتقات بنزودیازپین (دیازپام، Chlordiazepoxide)
- گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزون، پردنیزون)

Bibliography

Bell Palsy

Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al: Clinical practice guideline: Bell's palsy executive summary, *Otolaryngol Head Neck Surg* 149:656–663, 2013.

de Almeida JR, Al Khabori M, Guyatt GH, et al: Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 302:985–993, 2009.

Danielidis V, Skevas A, Van Cauwenberge P, et al: A comparative study of age and degree of facial nerve recovery in patients with Bell's palsy, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:520–522, 1999.

Gronseth GS, Paduga R: Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy, *Neurology* 79:2209–2213, 2012.

Jackson CG, von Doersten PG: The facial nerve: current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation, *Med Clin North Am* 83:179–195, 1999.

Morgan M, Moffat M, Ritchie L, et al: Is Bell's palsy a reactivation of varicella zoster virus? *J Infect* 30:29–36, 1995.

Peitersen E: Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies, *Acta Otolaryngol Suppl* 549:4–30, 2002.

Frey Syndrome

Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, et al: Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery, *Ann Plast Surg* 44:498–501, 2000.

de Bree R, van der Waal I, Leemans CR: Management of Frey syndrome, *Head Neck* 29:773–778, 2007.

Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, et al: Frey syndrome treatment with botulinum toxin, *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:821–827, 2000.

Kaddu S, Smolle J, Komericki P, et al: Auriculotemporal (Frey) syndrome in late childhood: an unusual variant presenting as gustatory flushing mimicking food allergy, *Pediatr Dermatol* 17:126–128, 2002.

Li C, Yang X, Pan J, et al: Graft for prevention of Frey syndrome after parotidectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Oral Maxillofac Surg* 71:419–427, 2013.

Scrivani SJ, Keith DA, et al: Posttraumatic gustatory neuralgia: a clinical model of trigeminal neuropathic pain, *J Orofac Pain* 12:287–292, 1998.

Shaw JE, Parker R, Hollis S, et al: Gustatory sweating in diabetes mellitus, *Diabet Med* 13:1033–1037, 1996.

von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, et al: Frey syndrome, *Cancer* 89:1659–1663, 2000.

Trigeminal Neuralgia

Al-Din AS, Mirr R, Davey R, et al: Trigeminal cephalgias and facial pain syndromes associated with autonomic dysfunction, *Cephalalgia* 25(8):605–611, 2005.

Brisman R: Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis, *Arch Neurol* 44:379–381, 1987.

Burchiel KJ, Slavin KV: On the natural history of trigeminal neuralgia, *Neurosurgery* 46:152–155, 2000.

Cheshire WP Jr: Trigeminal neuralgia, *Curr Pain Headache Rep* 11:69–74, 2007.

Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, et al: Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature, *J Neurosurg* 111:351–358, 2009.

Evans RW, Graff-Radford SB, Bassiur JP: Pretrigeminal neuralgia, *Headache* 45:242–244, 2005.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, ed 2, *Cephalalgia* 24(Suppl 1):9–160, 2004.

Khan OA: Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients, *Neurology* 51:611–614, 1998.

Mathews ES, Scrivani SJ: Percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia, *Mt Sinai J Med* 67:288–299, 2000.

Perkins GD: Trigeminal neuralgia, *Curr Treat Options Neurol* 1:458–465, 1999.

Pollock BE: Surgical management of medically refractory trigeminal neuralgia, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:125–131, 2012.

Pollock BE, Foote RL, Stafford SL, et al: Results of repeated gamma knife radiosurgery for medically unresponsive trigeminal neuralgia, *J Neurosurg* 93(Suppl 3):162–164, 2000.

Sindou M, Leston JM, Decullier E, et al: Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: the importance of a noncompressive technique—Kaplan-Meier analysis in a consecutive series of 330 patients, *Neurosurgery* 63(4 Suppl 2):341–350, 2008.

Truini A, Galeotti F, Cruccu G: New insight into trigeminal neuralgia, *J Headache Pain* 6(4):237–239, 2005.

matoid arthritis in relation to inflammatory markers and mediators in blood, *Acta Odontol Scand* 62:7-13, 2004.

Wenneberg B, Kononen M, Kallenberg A: Radiographic changes in the temporomandibular joint of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, *J Craniomandib Disord* 4:35-39, 1990.

Temporomandibular Disorders

Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition, *Hum Mol Genet* 14:135-143, 2005.

Dworkin SF, LeResche L: Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique, *J Craniomandib Disord* 6:301-355, 1992.

Ebrahim S, Montoya L, Busse J, et al: The effectiveness of splint therapy in patients with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis, *J Am Dent Assoc* 143:847-857, 2012.

Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, et al: Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study, *J Pain* 12(11 Suppl):T46-T60, 2011.

Fricton JR, Schiffman EL: Epidemiology of temporomandibular disorders. In Fricton JR, Dubner R, editors: *Advances in pain research and therapy: orofacial pain and temporomandibular disorders*, New York, 1995, Raven Press, pp 1-14.

Gaggl A, Schultes G, Santler G, et al: Clinical and magnetic resonance findings in the temporomandibular joints of patients before and after orthognathic surgery, *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:41-45, 1999.

Garefis P, Goriadou E, Zarifi A, et al: Effectiveness of conservative treatment for craniomandibular disorders: a 2-year longitudinal study, *J Orofac Pain* 8:309-314, 1994.

Greene CS: Managing patients with temporomandibular disorders: a new guideline for care, *J Am Dent Assoc* 141:1086-1088, 2010.

Grushka M, Ching VW, Epstein JB, et al: Radiographic and clinical features of temporomandibular dysfunction in patients following indirect trauma: a retrospective study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:772-780, 2007.

John MT, Miglioretti DL, LeResche L, et al: Widespread pain as a risk factor for dysfunctional temporomandibular disorder pain, *Pain* 102:257-263, 2003.

Laskin DM, Greene CS, Hylander WL: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence.

Lindenmeyer A, Sutcliffe P, Eghtessad M, et al: Oral and maxillofacial surgery and chronic painful temporomandibular disorders—a systematic review, *J Oral Maxillofac Surg* 68:2755-2764, 2010.

Luz JGC, Oliviera NG: Incidence of temporomandibular joint disorders in patients seen at a hospital emergency room, *J Oral Rehabil* 21:349-351, 1994.

Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, et al: Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study—the OPPERA study, *J Pain* 12(11 Suppl):T4-T11, 2011.

Maixner W, Fillingim R, Booker D, et al: Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain, *Pain* 63:341-351, 1995.

Petrikowski CG: Disorders of the temporomandibular joint. In White SC, Pharoah MJ, editors: *Oral radiology—principles and interpretation*, ed 5, St Louis, 2004, Mosby, pp 538-575.

Okeson JP: *Management of temporomandibular disorders and occlusion*, ed 7, St Louis, 2013, Elsevier.

Simons DG, Travell JG, Simons LS: *Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual*, ed 2, Baltimore, 1999, Williams and Wilkins.

Suvinen TI, Reade PC: Temporomandibular disorders: a critical review of the nature of pain and its assessment, *J Orofac Pain* 9:317-339, 1995.

Takahashi T, Nagai H, Seki H, et al: Relationship between joint effusion, joint pain, and protein levels in joint lavage fluid of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint, *J Oral Maxillofac Surg* 57:1187-1194, 1999.

Turp JC, Komine F, Hugger A: Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review, *Clin Oral Investig* 8:179-195, 2004.

Vickers ER, Cousins MJ, Woodhouse A: Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions, *Aust Dent J* 43:403-409, 1998.

Westesson P-L, Yamamoto M, Sano T, et al: Temporomandibular joint. In Som PM, Curtin HD, editors: *Head and neck imaging*, ed 4, St Louis, 2003, Mosby, pp 995-1053.

Widmark G: On surgical intervention in the temporomandibular joint, *Swed Dent J* 123(Suppl):1-87, 1997.

Wright WJ Jr: Temporomandibular disorders: occurrence of specific diagnoses and response to conservative management: clinical observations, *J Craniomandib Disord* 4:150-155, 1986.

Yatani H, Minakuchi H, Matsuka Y, et al: The long-term effect of occlusal therapy on self-administered treatment outcomes of TMD, *J Orofacial Pain* 12:75-88, 1998.