الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية المعالجة القرية بالآزوت السائل في معالجة التقران المثي

Effectiveness of cryotherapy with liquid nitrogen in the Treatment of Seborrheic Keratosis.

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية
أعدّ في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق

إعـداد:
د. ألمى محمد فوزي نبهاني

برئاسة:
م.د. منال صلاح الدّين محمّد

بإشراف:
م.د علي عمّار

2016

الإهداء

أهدي بحثي هذا إلى :

الذي قال تعالى فيهم : " ,اخفض لهما جناح الذل من الرحمة وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا "

والدي ووالدتي

وإلى كافة الاساتذة الأعزاء و والمدرسين الذين أوصلوني إلى نهاية الطريق .

الفهرس

الموضوع	الصفحة
مخطط البحث	3
المقدمة	4
التعريف ولمحة تاريخية	6
الحدوث	6
الأسباب	7
الدراسة السريرية	10
الدراسة النسيجية	23
التشخيص والتشخيص التفريقي	32
السير والاختلاطات	35

العلاج	36
الدراسة العملية	40
طريقة الدراسة	41
النتائج	45
مناقشة النتائج	52
الخلاصة	57
التوصيات	58
المراجع	59

مخطط البحث لدراسة فعالية المعالجة القرية بالآزوت السائل في معالجة التقران المثي

أولاً: المقدمة

ثانياً: التقران المثي

1. لمحة تاريخية
2. التعريف
3. الحدوث
4. الأسباب
5. الدراسة السريرية
6. الدراسة النسيجية
7. التشخيص والتشخيص التفريقي
8. السير والاختلاطات
9. العلاج

ثالثاً: الدراسة العملية:

1. طريقة الدراسة
2. الدراسة الإحصائية والعلاجية

رابعاً: ملخص النتائج

خامساً: الخلاصة

سادساً: التوصيات

أولاً: المقدمة

الأورام السليمة للظهارة السطحية:[1]

Benign tumors of the surface epithelium

تشمل هذه الأورام طيفاً واسعاً من الاضطرابات متضمنة:

- الوحمات البشروية
- القرن الجلدي السليم
- التقرانات المثية
- الجلاد الحطاطي الأسود
- التقران اللاصق

(بعض المؤلفين يصنفون المرضين الأخيرين كأنماط خاصة للتقران المثى)

- الورم الشائك كبير الخلايا
- الورم الظهاري بشروي التوضع لـ borst-jadassohn
- الورم الشائك صافي الخلايا
- فرط التنسج الابتليومائي الكاذب

- وأما التقران المثي فهو أكثر الأورام الظهارية السليمة شيوعاً عند المسنين فوق الـ 50 سنة بنسبة انتشار(69%-100%)[2,3,4] ونادراً ما يظهر لدى متوسطي الأعمار.[3]
- يظهر بشكل متساوي بين الذكور والاناث، على الوجه، الرقبة والجذع ويعف عن الراحتين والأخمصين،[3,6] بشكل حطاطات ذات سطح متثألل مع مظهر لاصق.
- ومع تقدم عمر الآفة يزداد التثألل وفرط التقرن وقد تصبح الآفات بشكل عقيدات أو لويحات مصطبغة بشدة وثخينة مغطاة بجلبة زهمية.[3]
- التقرانات المثية لاعرضية عادة، لكنها قد تكون حاكة و تتخرش بسبب الملابس أومن التعطن خاصة في حالة وجودها في الأماكن المذحية، وعندما يحدث انتان ثانوي تصبح ممضة. [2]

- لايزال التقران المثي مجهول المنشأ[3,2] و قد يكون التعرض المزمن لأشعة الشمس له دور في تطور الآفات المفردة بسبب ظهورها على الأماكن المعرضة للضياء[6] أما التقرانات المثية كثيرة العدد قد تكون ذات صفة أسرية بنمط مورثي جسدي سائد.[7]
- غالباً التشخيص سريري وقد تكون الخزعة ضرورية في الآفات الكبيرة سوداء اللون والتي يشك باحتمال كونها ميلانوما.[8]

ومن عوامل الخطورة المؤهبة: [3,10]

1. العمر فوق 50 سنة.
2. نمط البشرة.
3. التعرض لأشعة الشمس.
4. العامل الوراثي.

- في الخزعة النسيجية تبدي التقرنات المثية اختلافات هامة من حيث المظهر التشريحي المرضي، وقد عرفت ستة أنماط وكلها تبدي فرط تقرن، شواك مع تحلم. ونرى في البشرة الشواكية خلايا شائكة وخلايا قاعدانية. [2]
- لا تحتاج الى علاج بسبب سيرها السليم ورغم ذلك فإن المرضى يميلون لعلاجها لأغراض تجميلية أو بسبب الحكة و التخريش [4] ولأنها تدل على التقدم في السن[8] .
- استخدم لمعالجة أفات التقران المثي عدة طرق متفاوتة الفعالية منها طريقة الاستئصال الجراحي، طريقة الحلق، طريقة التجريف مع التخثير، المعالجة القرية، تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور وتطبيق الأمونيوم لاكتات.[11]
- أكثرها فعالية طريقة التجريف مع التخثير والمعالجة القرّية باستخدام الآزوت السائل.[5, 12, 13, 14]

ثانياً: التقران المثي seborrheic keratosis

1. لمحة تاريخية:

إن مناقشة الأورام المثية نادرة في المراجع الطبية والأدب الطبي، رغم أنها من أكثر الأورام الجلدية السليمة شيوعاً.

حسب Spitzer و Barthelemy فقد تم وصف التقرانات المثية من قبل Neman في عام 1869 حيث أطلق عليها اسم الثآليل الشيخية senil warts.[15]

أما أول من أطلق عبارة الثآليل المثيةseborrheic warts فقد كان من قبل Barthelemy عام 1896.

ويعود للعالم Freudenthal عام 1927 دور كبير في التمييز بين التقران المثي والتقران السفعي حيث وصف التبدلات النسيجية لكل منها.[16]

2. التعريف:

التقران المثي هو آفة ورمية بشروية مفرطة التصنع، غير غازية، سليمة، أكثر ماترى على الوجه، الأكتاف، الصدر والظهر[4].

تعتبر من أكثر الأورام السليمة شيوعاً ومشاهدة لدى متوسطي ومتقدمي الأعمار.

وهي تزعج المرضى من الناحية التجميلية فقط لأنها غير عرضية عادة، على الرغم من أنها قد تترافق أحياناً مع حكة، وربما يحدث نز بسبب الاحتكاك مع الملابس[5, 6].

3. الحدوث:

التقرانات المثية أورام بشروية سليمة كثيرة الشيوع تصيب الذكور والإناث بنسب متساوية. [2,3]

وأكثر ماتصيب المسنين بأعمار فوق 50 سنة، ومن النادر أن يكون هناك مسن غير مصاب بتقران مثي أو أكثر.

حسب دراسة أجريت في استراليا كانت نسبة إصابة من هم دون الـ 30 سنة هي 30 % وهذه النسبة تزداد

بعد عمر الـ 50 سنة لتصل إلى 100%. [6]

وكانت نسبة الانتشار في بريطانيا أقل حيث كان 75% من المرضى فوق سن الـ 70 سنة. [17]

أما حدوثها عند الأطفال فهو نادر جداً وغير مألوف ومجرد صدفة، [18] وإذا حدث تكون الآفات قليلة العدد في حين أن إصابة المسن تكون عادةً بأعداد كبيرة.

التقرانات المثية شائعة جداً لدى الأثوياء ذوي العرق الأبيض ونادرة لدى الزنوج والهنود. [19]

إذ يصاب الزنوج بشكل خاص من الأشكال السريرية للتقرانات المثية وهو الجلاد الحطاطي الأسود الذي يتطور ناحية الوجه لدى الإناث خاصة.

4. الأسباب:

لايزال التقران المثي مجهول المنشأ.[2,3]

وقد وضعت عدة فرضيات تحاول جميعها إعطاء تفسير معقول للآلية الإمراضية وهي:

1) العمر:

كما ذكر سابقا فإن التقرانات المثية هي آفات المسنين فوق سن الخمسين عادةً وإذا ظهرت في عمر مبكر فهو أمر غير مألوف ويشاهد صدفةً.

وقد ذكر Unna أن الشيخوخة ليست الشرط الأساسي لهذه الآفة، وأيضاً وجد Brocq التقرانات المثية في أعمار شابة، أما Pollitzer ذكر أن التقران المثي لايشاهد قبل سن الـ 40 .[20]

وعلى كل حال فإن غالبية الحالات المسجلة في الأدب الطبي كانت بعمر 50 سنة ومافوق[21].

2) العامل الوراثي:

التقرانات المثية كثيرة العدد قد تكون ذات صفة أسرية مورثة بنمط جسدي سائد.[6]

كما تم حديثاً الكشف عن طفرة مفعلة *PIK3CA* في 16 % من مرضى التقرانات المثية.[22]

3) دور الزهم[23]:

إن تعبير مثية أو زهمية بالنسبة للتقرانات المثية مضلل فالآفة لا تترافق مع فرط إفراز الزهم وقد اطلقت هذه الكلمة استناداً إلى الملمس الزهمي للآفة، وإلى تطورها في أماكن كثيرة يسيطر فيها توضع الغدد الزهمية.

ولا توجد علاقة معروفة مع وظيفة الغدد الزهمية أو الزهم أو التهاب الجلد المثي.

وقد ذكرأن هذه الآفة أكثر شيوعاً بتطورها لدى المرضى ذوي النمط الجلدي الزهمي دون أي تفسير.

4) العوامل الانتانية:

إن تعبير الثآليل المثية كان يطلق في السابق على التقرانات المثية كاسم مرادف مضلل، فهذه الآفات لاتنجم عن الفيروسات مثل الثآليل، وقد أطلق عليها هذا الاسم لكونها تشبه الثآليل سريرياً.[24]

وليس للحمات الراشحة أي دور في إمراضية التقرانات المثية [25]ويدعم هذا القول بالتجارب التي قام بها Hambrick وزملاؤه عن قابلية ازدراع التقرنات المثية، فقد لاحظوا أن تطعيم أشخاص متماثلين بخلايا مأخوذة من التقرانات المثية يعطي نتائج سلبية، حيث لم تتطور أي آفة في أماكن التطعيم بعد فترة 18 شهراً من الازدراع[26]. وهذا ينفي كون الحمات عاملاً مسبباً.[27]

أما بالنسبة للجراثيم فقد أبدت نظرية احتمال المنشأ الخمجي للتقرانات المثية، ولكن هذه النظرية لم تثبت حتى الآن، كما أن الأدب الطبي لم يذكر حالات تقرانات مثية ناجمة عن آلية جرثومية.[28]

وأخيراً بالنسبة للدور الانتاني الفطري، فقد ذكر وجود البويغاء البيضوية داخل التقرانات المثية، وتم كشف الخمائر بواسطة المجهر الاكتروني.[29]

كما سجلت سريرياً حالة ظهور تقرانات مثية على آفة نخالية مبرقشة ولعل هذه الحالة تذكرنا بظهور تقرانات مثية على آفة التهابية كما سيأتي لاحقاً.[30]

5) توقف في نضج الخلايا القرنية:[31]

حيث نرى خاصة في التقران المثي المخرش موت مبرمج للخلايا الشائكة.

6) العامل الهرموني:

اعتقد البعض أن التقرانات المثية تعزى إلى تبدل في إفراز غدد الجلد.[32]

كما ذكر أن الآفة تحدث في سياق تناول الأستروجين، وأنها تزداد أو تقل لدى النساء عندما يصلن إلى مرحلة سن اليأس.[33]

7) ظهور التقرانات المثية على آفات جلدية سابقة:

ذكر Brown أن الحالات الجلدية من الأحمرية الأكزيمائية قد تحرض ظهور التقرانات المثية.

وفسر ذلك بحدوث استجابة شاذة للبشرة باستعداد وراثي.[34,35]

كما يمكن أن يحدث الطفح الغزير من التقرانات المثية تالياً لجلاد التهابي حاد مثل الحزاز المسطح والأحمرية الأكزيمائية ، هذه الحالة من التقرانات المثية تميز عن التقرانات المثية الطفحية المرافقة لخباثة داخلية والتي تسمى بعلامة ليزر تريلا والتي سوف تناقش لاحقاً.[36,37]

8) المنشأ الوحمي:[38.39]

صنف كل من Unna, Pincus, Pollitzer, Darier, Ormsby, Montgomery التقرانات المثية إلى زمرة الوحمات.

9) العامل الضيائي:

أن التقرانات المثية المتعددة أكثر ما تظهر في الأماكن المستورة غير المعرضة للضياء مثل الصدر، المنطقة الداخلية من الكتف وحول الخصر، بينما يكون تواترها أقل على الوجه واليدين.[40]

أما التقرانات المثية المفردة أو قليلة العدد أكثر ما تظهر في الأماكن المعرضة للشمس.[19]

5. الدراسة السريرية:

تتطور التقرانات المثية كآفات حطاطية مصفرة شاحبة أو بنية اللون، صغيرة الحجم، قليلة الارتفاع، بجلبة زهمية القوام ذات ملمس صابوني. الصورة رقم (1).[41]

تبدو الآفة لاطئة وكأنها ملتصقة على الجلد، وقياس الآفة يتغير مع العمر حيث أن تطورالتقران المثي بطيء، وحجمه يزداد تدريجياً[42].



الصورة رقم (1) تقرانات مثية متعددة محددة الحواف

وكذلك يزداد التصبغ بالتدريج فيصبح بني غامق أو أسود وهنا قد يحدث مجال للخطأ في التشخيص مع الميلانوم.[43]

لكن ما يساعد على تمييز التقرانات المثية عن باقي الأفات الجلدية المصطبغة هي السدادات القرنية التي تظهر باستخدام عدسة اليد .

والسطح المخملي للآفة والمظهر اللاطىء للورم بالترافق مع الوسوف مفرطة التقرن.[44]

ومع تقدم عمر الآفة يزداد التثأل وفرط التقرن وقد تصبح الآفة بشكل عقيدات أو لويحات متثألة مصطبغة بشدة وثخينة، مغطاة بجلبة زهمية القوام. الصورة رقم (2)



الصورة رقم (2) التقران المثي النموذجي مفرط التقرن

ومن حيث السطح فإن معظم الآفات لها سطح متثألل ولكن هناك بعض الآفات ذات سطح ناعم.

من ميزات التقران المثي الحافة المحددة بشكل جيد، والمظهر اللاطىء على الجلد واللون العسلي أو البني أوالأسود.

وقد تكون الحافة مدورة و ناعمة أو غير منتظمة تشبه الميلانوم الخبيث.[45]

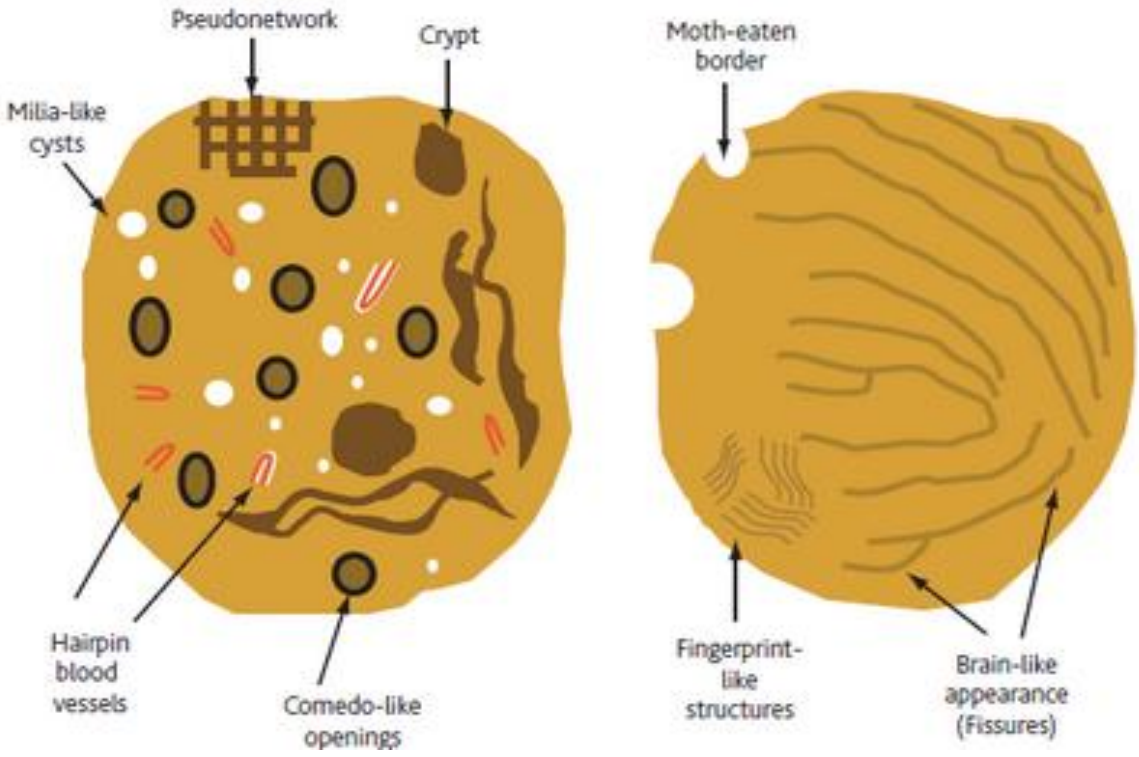
وباستعمال عدسة اليد نستطيع أن نرى السدادات القرنية وقياسها حوالي 1ملم قطراً في المحيط.

واستخدام طريقة تنظير الجلد Dermoscopy [46,47,48] مرغوب حالياً حيث أنه وسيلة غير باضعة ويساعدنا أيضاً في تمييز الآفات الخبيثة عن الحميدة، من خلال صفات تشخيصية خاصة لكل آفة.

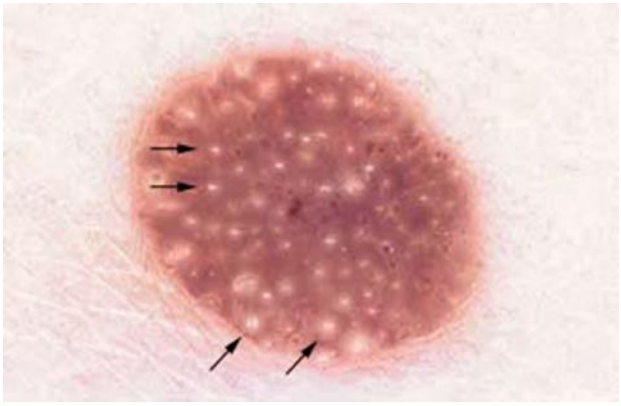
ولكن في الحالات المشكوك بها لا غنى عن الخزعة النسيجية.

الصور التالية توضح أشكال التقران المثي بـ Dermoscopy.

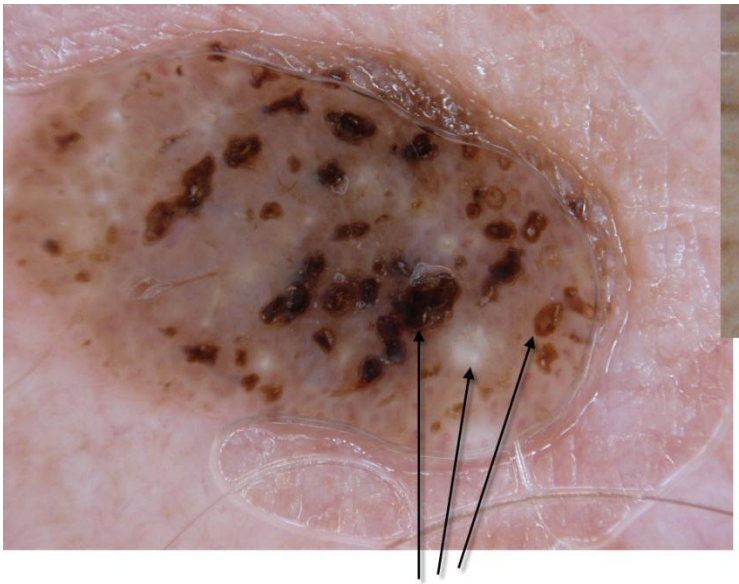
حيث نرى الدخنيات، السدادات القرنية، التجاويف، الشبكات الكاذبة، الحواف المأكولة بالعث، منظر الدماغ، أشكال شبيه ببصمة الإصبع وأوعية شبيه برأس دبوس الشعر. الصورة رقم (3).



الصورة رقم (3) مخطط يوضح موجودات التقران المثي.



الصورة رقم (4) الكيسات الشبيهة بالدخنيات في آفة تقران مثي

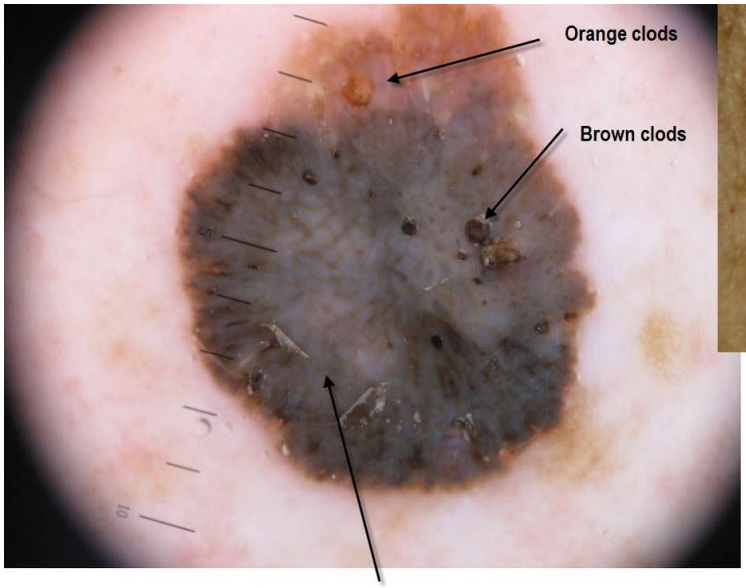


Brown, white and orange clods of a Seborrhoeic keratosis



Seborrhoeic keratoses can have lines retic (reticulate variant), Lines curved when evolving from solar lentigo, brown or orange circles, any clod colour other than red, purple and blue, and structureless, black, blue, yellow, white or orange!

الصورة رقم (5) تقران مثي نموذجي وأرضية بلون بني وأبيض وبرتقالي



Blue white stuctureless in a thick Seb K



Dark clinical lesion

Blue white structureless seen in Melanoma, Blue nevus, BCC and thick Seb K.

الصورة رقم (6) تقران مثي يشبه الميلانوما

وعادةً تكون التقرانات المثية لاطئة وقد تكون معنقة وهذا ماذكره Spitzer و Freudental.[15]

أكثر ماتتوضع التقرانات المثية على الوجه، الفروة، الصدر، الظهر والأطراف دون الراحتين والأخمصين كما أنها لاتظهر على الأغشية المخاطية. الصورة رقم (7).

وإذا ظهرت على العنق تكون معنقة وتأخذ شكلاً يشبه الأورام الليفية الطرية أوالزوائد الجلدية.

كذلك تصبح الآفات معنقة على الأجفان وفي الثنيات.



الصورة رقم (7) تقرانات مثية متعددة على الجذع الأمامي.

يتراوح عدد الأفات بين بضع آفات إلى المئات ويتراوح الحجم من 0,2 سم إلى 3 سم، وقد سجلت حالات أكثر من 3 سم . الصورة رقم (8).



الصورة رقم (8) تقرانات مثية متعددة.

وقد تصل إلى أحجام كبيرة جداً فقد سجل الأدب الطبي حالة واحدة لتقران مثي معنق يشبه الفطر حجمه (5,5 × 3,5) سم موضع فوق المنطقة الأربية اليمنى.[16]

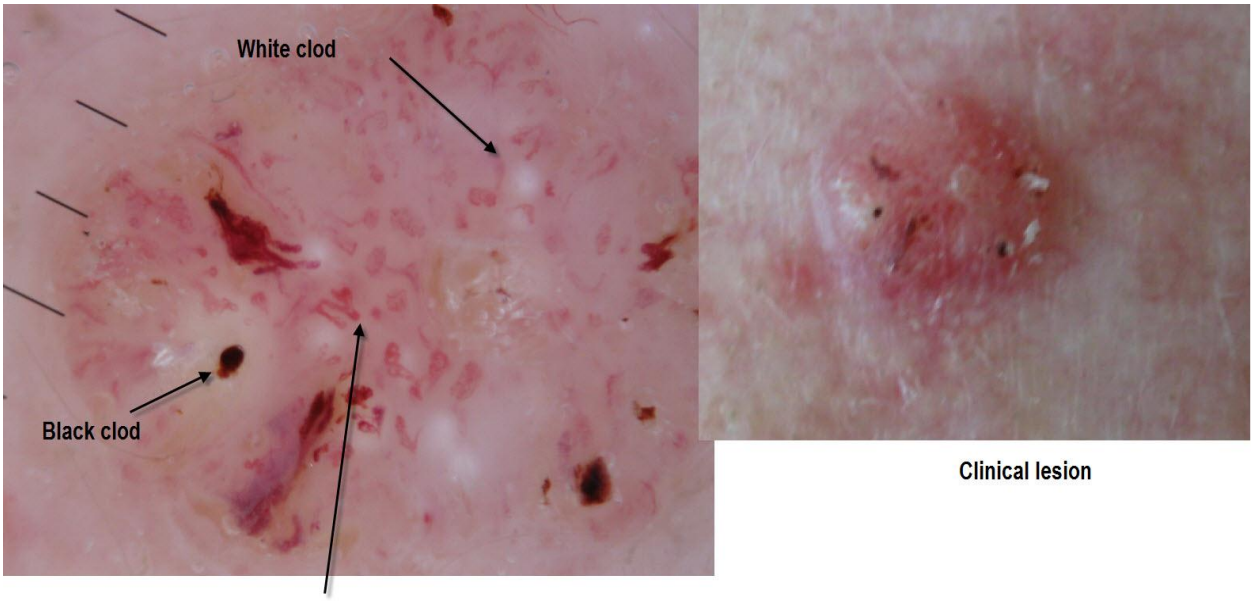
التقرانات المثية آفات لا عرضية عادة.

ولكن إذا تم حك الآفات بواسطة مجرفة أو بالظفر فإنه يحدث تفتت ويترك قاعدة رطبة يمكن لها أن تنزف.

وقد تكون مصدراً للحكة والتخريش بسبب الملابس أو من التعطن خاصة في حال وجودها في الأماكن المذحية مثل الثديين.[2]

ويحدث الالتهاب الثانوي بسبب تمزق الكيسات القرنية الكاذبة الصغيرة التي تحتويها، أو من الرض، أو بشكل نادر بسبب الخمج بآلية جرثومية مثل العنقوديات المذهبة.

فتصبح الآفات الملتهبة ثانوياً ممضة، حاكة، حمامية، متجلبة، ونادراً بثرية.[5]



الصورة رقم (9) تقران مثي مخرش.

فيما سبق تم وصف التقران المثي النموذجي ولكن توجد أشكال سريرية أخرى تختلف من حيث الشكل والتوضع:

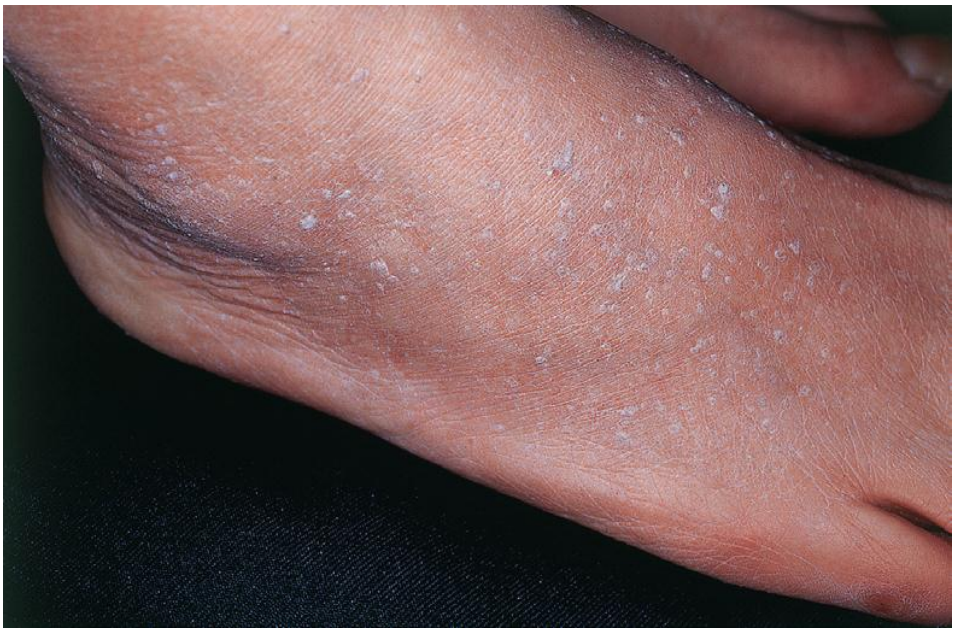
1. التقران اللاصق Stucco keratosis:

وهي تقرانات مثية صغيرة، بيضاء رمادية، تقيس من1 إلى3 مم قطراً.[49,50]

تصيب متوسطي الأعمار أوالكبار ذوي الجلد الجاف.[51]

تتوضع هذه التقرانات بشكل منتظم ومتناظر على الأجزاء البعيدة من الأطراف خاصة الكاحلين.[52]

يؤدي حك الآفة بالظفر إلى إزالتها دون أن يحدث نزف.[53]



الصورة رقم (10) التقران الإجصى.

2. الجلاد الحطاطي الأسود Dermatosis papulose nigra:

اعتبر الجلاد الحطاطي الأسود شكلاً خاصاً من الأشكال السريرية للتقرنات المثية.[54.55]

يصيب الزنوج حيث يوجد حوالي 35% من البالغين الزنوج.

وغالباً تكون المراهقة سن البدء.[56]

الآفة محددة وراثياً وتتراوح نسبة الحدوث من 5% في العقد الأول إلى 40% في العقد الثالث.

ونسبة إصابة النساء أكثر من الرجال.[57]

تتوضع الآفة على الوجه وخاصة ناحية الوجنتين، وقد تتطور في مناطق الرقبة أو الجذع العلوي.

تأخذ الآفة شكل حطاطات مصطبغة، صغيرة، ناعمة، وتكون معنقة على العنق.[58]

ومع مرور الوقت تزداد الآفات في العدد وبشكل أقل في الحجم.[59]



الصورة رقم (11) الجلاد الحطاطي الأسود.

3. التقرانات المثية الطفحية Eruptive seborrheic keratosis.

أو علامة ليزر تريلا Leser-Trelat

- لمحة تاريخية:

يعود وصف هذه العلامة لجراحين أوربيين هما:[60]

Edmund Leser (1853-1916)[61] و Ulysse Trelat (1853-1916) .

لقد سجل الأدب الطبي 60 حالة تحت عنوان علامة ليزر تريلا.

كما استعرض الباحث Czamecki 39 حالة في عام 1983.[62]

وأشار الباحث Heng عام 1988 أن حالات ليزر تريلا المسجلة في الأدب الطبي هي فوق الـ 51 حالة ويعتقد أن هذه الظاهرة تحدث أكثر مما تسجل.[63]

➢ التعريف:

علامة ليزر تريلا هي ظهور مفاجئ أو تزايد في عدد وحجم التقرانات المثية المبعثرة والتي تكون مرتبطة بخباثة داخلية بشكل خاص كارسينوما غدية بالكولون، كارسينوما غدية بالمعدة، كارسينوما الثدي، واللمفوما.[64]

وهي تعتبر متلازمة نظيرة ورمية جلدية تحدث قبل أو بعد أو أثناء اكتشاف الخباثة الداخلية.

أما الشواك الأسود الخبيث والمتلازمات نظيرة الورمية الأخرى تظهر في 20% من الحالات في نفس الوقت أو بعد فترة قصيرة من ظهور علامة ليزر- تريلا.[45]

وفي حالات أخرى نادرة ذكر زيادة مفاجئة في عدد وحجم آفات التقران المثي مثل الحمل والجلادات الالتهابية.

➢ الآلية الإمراضية: [66,67,68]

الآلية التي تفسر العلاقة بين الورم والتقرانات المثية مجهولة ولكن وضعت عدة فرضيات هرمونية.

فقد لاحظ كل من Millord و Could ارتفاع نسبة هرمون النمو المناعي الارتكاسي Immuno reactive human growth hormone لدى المرضى الذين تتطورت لديهم هذه العلامة. [66]

وقد سجل تزايد مستوى الهرمون السابق في سرطانات المعدة والرئة.[67]

وكما وضعت أيضاً فرضية هرمونية تتعلق بعامل هرمون النمو Growth hormone factor ولكن وجد أن مستوى هذا الهرمون كان ضمن الحدود الطبيعية.

وقد ذكر ذلك كل من Holdines و Heng وكذلك Shuartz .[68]

- **سريرياً:**

كما ذكر سابقاً فإن علامة ليزر تريلا هي طفح من التقرانات المثية النموذجية المنتشرة في كل أنحاء الجسم خاصة الجذع والوجه والفروة.

متوسط زمن تطور هذا الطفح هو 14 أسبوع و متوسط العمر لدى حدوث الإصابة في الحالات الستين المسجلة في الأدب الطبي كما ذكرها holdinessعام 1988 موزع كما يلي :[69]

بالنسبة للنساء وكان عددهم 27 كان متوسط العمر60,5 سنة و60.9 سنة بالنسبة للرجال وكان عددهم 33 .

وكان أصغر مريض عمره 22 سنة وأكبرهم عمره 87 سنة.

تترافق علامة ليزر- تريلا غالباً مع الحكة ، ومع الشواك الأسود.

ففي دراسة أجراها Dantzig قبل عام 1973 على 10 حالات وجد أن خمس المرضى كان لديهم شواك أسود[70].

أما Holdiness و Lever فقد اعتبرا أن ليزر- تريلا شكل غير كامل للشواك الأسود أو تظهر كمرحلة مبكرة له.[71]

وقد شوهد أيضاً ترافق مع فرط الأشعار المكتسب، داء كاودن، الحليمومات الجلدية.

عام 1976 سجل Christine حالة ترافق ليزر- تريلا مع بورفيريا جلدية آجلة وكان الورم الخبيث المستبطن المرافق كبدي المنشأ.[72]

- الخباثة المستبطنة في علامة ليزر-تريلا:

لاحظ Holdiness في الإحصاء الذي أجراه على الحالات الستين المسجلة في الأدب الطبي أن:[71]

- 27 حالة ظهرت التقرانات المثية قبل تشخيص الخباثة بخمسة أشهر.
- و13 حالة ظهرت الآفات بعد تشخيص الخباثة بتسعة أشهر.
- و7 حالات كان الحدوث متواقت بين التقرنات المثية والخباثة.

السرطانة الغدية Adenocarcinoma خاصة في السبيل المعدي المعوي هي التنشؤات الأكثر شيوعاً من حيث ترافقها مع ليزر- تريلا.

في دراسة وصف فيها 37 مريض لديهم علامة ليزر- تريلا:

كان منهم 25 مريض لديه كارسينوما غدية وفي 7 من هؤلاء كانت في المعدة و3 في الكولون وقد تتوضع السرطانة الغدية أيضاً في كل من البنكرياس، الثدي، المبيض، الرحم، البروستات، الكلية، الكبد و المثانة ولكن بتواتر أقل.[73]

النمط الآخر من الخباثات غير الغدية هي من نمط مكون الدم مثل:

اللمفوما 9 مرضى، ابيضاض الدم مريضين والفطار الفطراني مريض واحد من أصل 60 مريض في دراسة Holdiness.

وماتزال العلاقة ما بين التقرانات المثية الطفحية والخباثة المستبطنة موقع جدل حيث أن البعض يعتبر العلاقة علاقة صدفة استناداً إلى مقارنة ما بين أشخاص أصحاء وأشخاص لديهم سرطان، فلوحظ أن أصابتهم بالتقرنات المثية متماثلة.

أما Holdiness اعتبر أن علامة ليزر- تريلا هامة وأنها قد تدل على خباثة مستبطنة.[71]

وقد ذكر Muluin أن علامة ليزر- تريلا وترافقها مع الخباثة مقبولة وليس فقط من أطباء الجلد.[74]

ويرى Heng أن استئصال الورم الخبيث المستبطن في ليزر- تريلا لا يؤدي إلى تراجع الآفات الجلدية.[75]

في حين يرى Lambert العكس فقد حدث تراجع التقرانات المثية الطفحية لدى مريض لديه لمفوما عندما عولجت بالأشعة والكورتيزون أما مريض أخر لديه ورم رئوي معالج بالكوبالت لم يحدث فيه مثل هذا التراجع.[76]

وهكذا نستنتج أن علامة ليزر- تريلا ماتزال موضع جدل ونقاش، حيث أن المشكلة تكمن في عدم وجود معايير نوعية واضحة تحدد عدد الأفات التي يتطلبها التشخيص، والدراسات بشكل عام غير حاسمة.

➢ التقرانات الطفحية الخطية المترافقة مع خباثة داخلية:[75]

Linear Seborrhiec keratosis associated with underlying malignancy

وصف Heng وزملاؤه عام 1988 متلازمة سريرية لدى خمسة مرضى وهذه المتلازمة مؤلفة من تقرانات مثية طفحية خطية التوضع مترافقة مع بوليبات كولونية غدومية خبيثة بدون غزو مع /أو سرطانة غدية كولونية غازية صريحة.

وقد لوحظ تراجع جزئي أو كامل للآفات الجلدية بعد إزالة الأورام وفسر تراجع الآفات الجلدية بأنه مرتبط باستجابة مناعية معززة متصاحبة مع زوال الخباثة المستبطنة وقد اعتبر Heng وزملاؤه أن هذا النوع من التقرانات المثية الطفحية تختلف عن ليزر- تريلا بـ:

1. اختلاف شكلي حيث أن التقرانات المثية الطفحية في ليزر تريلا تميل لتأخذ الشكل القرصي.
2. تميل الآفات للتراجع باستئصال الورم الكولوني الخبيث في الخطية وهذا مالا يحدث دائما في ليزر تريلا.

أما ألية التراجع فهي غامضة ولكن وجود الرشاحة الالتهابية المزمنة في الآفات المتراجعة في البشرة والأدمة يقترح حدوث استجابة مناعية متواسطة بالخلايا في المضيف.

➢ التقرانات المثية والخباثات الجلدية:[77]

قد تتطور الأورام الجلدية الخبيثة ضمن أو جوار التقرانات المثية حيث ذكر منذ عام 1932 أن السرطانة شائكة الخلايا، السرطانة القاعدية، الميلانوما والشوكوم القرني كلها لوحظ ترافقها مع التقرانات المثية، حيث اقترح أنه من المحتمل تطور أنماط الخلايا الموجودة في التقرانات المثية إلى تنشؤات نوعية.

نظرياً الخلايا القاعدانية تتحول إلى سرطانة قاعدية والخلايا الشائكة تتحول إلى سرطانة شائكة الخلايا

والخلايا الميلانية تتحول إلى ميلانوما.

يعتقد أن السرطانة قاعدية الخلايا هي التنشؤ الأكثر تواردا مع التقران المثي.

في دراسة أخرى تضمنت 4310 مريض يشكون من آفات ذات مظهر سريري للتقرانات المثية، أجريت لديهم دراسة تشريحية مرضية حيث لوحظ بالتشريح المرضي للعينات أن سرطانة شائكة الخلايا SCC in Situ كانت في 60 عينة من العينات الاجمالية أي بنسبة 1,4% من المرضى.

6. الدراسة النسيجية:[78,79,80,81,82,83]

تظهر التقرانات المثية اختلافات من حيث المظهر التشريحي المرضي وقد عرفت ستة أنماط:

الشواكي، مفرط التقرن، الشبكي، النسيلي، المخرش، الشوكوم الملاني.

يوجد غالباً أكثر من نمط ضمن الآفة الواحدة إضافة إلى أنه سوف يتم وصف تبدلات نسيجية لنمطين خاصين من الأنماط السريرية للتقرانات المثية وهما الجلاد الحطاطي الأسود والتقرانات الجصية.

كل أنماط التقران المثي تبدي فرط تقرن وشواك مع التحلم، ويعزى الشواك للامتداد العلوي للورم كما في الصورة رقم (12).

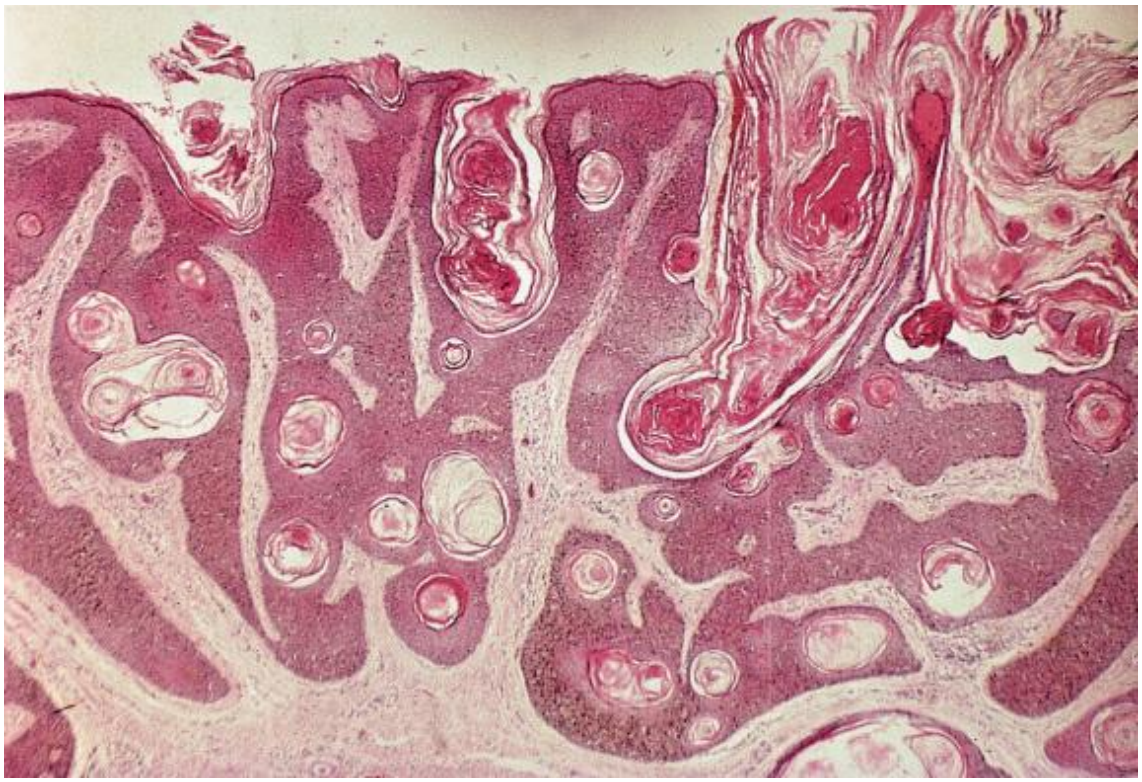
الحافة السفلية للورم تمتد عادة على خط مستقيم يمتد بين النهايتين الجانبيتين للآفة وهذه النهايات تعبر عن بشرة طبيعية بينها الورم.

نرى في البشرة الشواكية عادة نوعين من الخلايا هي خلايا شائكة Squamous Cell وخلايا قاعدانية Basaloid Cells .

الخلايا القاعدانية تكون صغيرة الحجم، ووحيدة الشكل في مظهرها وفيها نواة كبيرة تقريباً.

يمكن التعرف على جسور داخل خلوية بسهولة في مناطق الوذمة الخفيفة داخل الخلايا.

وهكذا فهذه الخلايا تشبه الخلايا القاعدية الموجودة في الطبقة القاعدية للبشرة.



الصورة رقم (12) تقران مثي يبدي تحلم وشواك وفرط تقرن

أنماط التقران المثي النسيجية:

1. النمط الشواكي Acanthotic

هذا النمط هو الأكثر شيوعاً، يكون فيه فرط التقرن والتحلم خفيف الدرجة إلا أن البشرة سميكة جداً وشواكية.

في بعض الحالات نرى حليمة أدمية واحدة ضيقة ضمن البشرة المتثخنة، في حين أن آفات أخرى تبدي نموذجاً شبكي الشكل مركباً من حبال ثخينة من الخلايا البشروية محاطة بالنسيج الضام.

تظهر بالمقاطع كيسات قرنية كاذبة عديدة بالإضافة لوجود كيسات قرنين حقيقية.

تبدي الكيسات القرنية الكاذبة تقرناً كاملاً ومفاجئاً مع طبقة وحيدة رقيقة جداً من الطبقة الحبيبية.

أما الكيسات القرنية الحقيقة فتبدأ كبؤر من التقرن السوي ضمن الأفة ثم تكبر وتحمل بواسطة تيار الخلايا البشروية إلى سطح الآفة.



الصورة رقم(13) التقران المثي الشواكي

في التقران المثي الشواكي عندما تكون البشرة السميكة جداً وشواكية تكون الخلايا القاعدانية تفوق الخلايا الشائكة من ناحية العدد. وكمية الميلانين غالبا تكون أعظم من الطبيعي.

وهذه الكميات الزائدة من الميلانين ترى في حوالي ثلث العينات الملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين، في حين ترى في ثلث الحالات لدى التلوين بالفضة.

وفي المقاطع الملونة بالـ Dopa فإن الخلايا الميلانية تتوضع في الوصل الأدمي البشروي، وفي الآفات المصطبغة بشدة فإن الصباغ يتوزع ضمن الورم بين الخلايا القاعدانية.

وبشكل شائع نرى في الأدمة المبطنة للتقران المثي الرشاحة الالتهابية الخلوية وحيدة النوى وتأخذ نموذجاً حزازاني الشكل حيث تكون الرشاحة شريطية معانقة طبقة الخلايا القاعدية للورم أو نموذجاً اكزيمائياً حيث تلاحظ علامة السفاج.

أحياناً نلاحظ تحول بوفيناني حيث سجلت حالات من التقران المثي الشواكي تطورت الكارسينوما الموضعة داخل البشرة عليها.

حيث يبدو أنه أكثر ما يحدث هذا التحول في الآفات المتوضعة بالمناطق المعرضة للضياء وبالتالي فقد يكون للأذى الشمسي دور في هذا التحول.

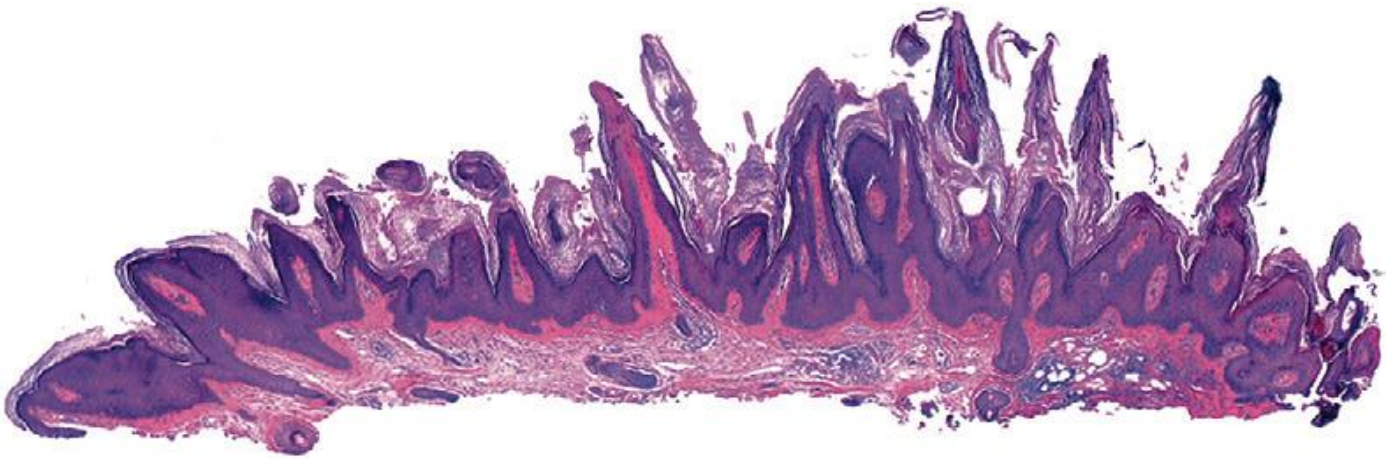
وقد أبدت حالة واحدة انتقالات إلى العقد اللمفية الناحية.

وفي حالات نادرة يمكن أن تتشكل سرطانة قاعدية الخلايا على تقران مثي شواكي ويمكن أن يمتد منه إلى الأدمة.

2. النمط مفرط التقرن Hyperkeratotic type:

يدعى هذا النمط الإصبعي أو المنشاري حيث يلاحظ فرط تقرن وتحلم ملحوظان.

فالامتدادات الإصبعية العديدة المتجهة نحو الأعلى تشبه عادة أبراج الكنائس كما في الصورة رقم (14)، وعندئذ فإن الصورة تشبه تقران جلد النهايات ثؤلولي الشكل لهوبف.



الصورة رقم (14) التقران المثي مفرط التقرن

البشرة تتألف بشكل أعظمي من الخلايا الشائكة على الرغم من وجود تجمعات صغيرة من خلايا قاعدانية يمكن أن ترى هنا وهناك.

كما لاتوجد كميات زائدة من الميلانين.

3. النمط الشبكي Reticular type:

أو يسمى الغداني في هذا النمط تمتد من البشرة حبال نحيلة عديدة مبدية تفرعات متشابكة ضمن الأدمة.

كثير من الحبال مؤلفة فقط من صف مضاعف من الخلايا القاعدانية. الصورة رقم (13).

وفي هذه الآفات الشبكية تكون كيسات القرنين الحقيقية والكاذبة غائبة.

ولكنه غالباً مايظهر أيضاً مناطق من النمط الشواكي وحينها نرى نوعيي الكيسات في تلك المناطق.



الصورة رقم (15) النمط الشبكي

يوجد فرط تصبغ ملوحظ كما يوجد علاقة وثيقة بين الشامة الشيخية (الشمسية) والتقران المثي.

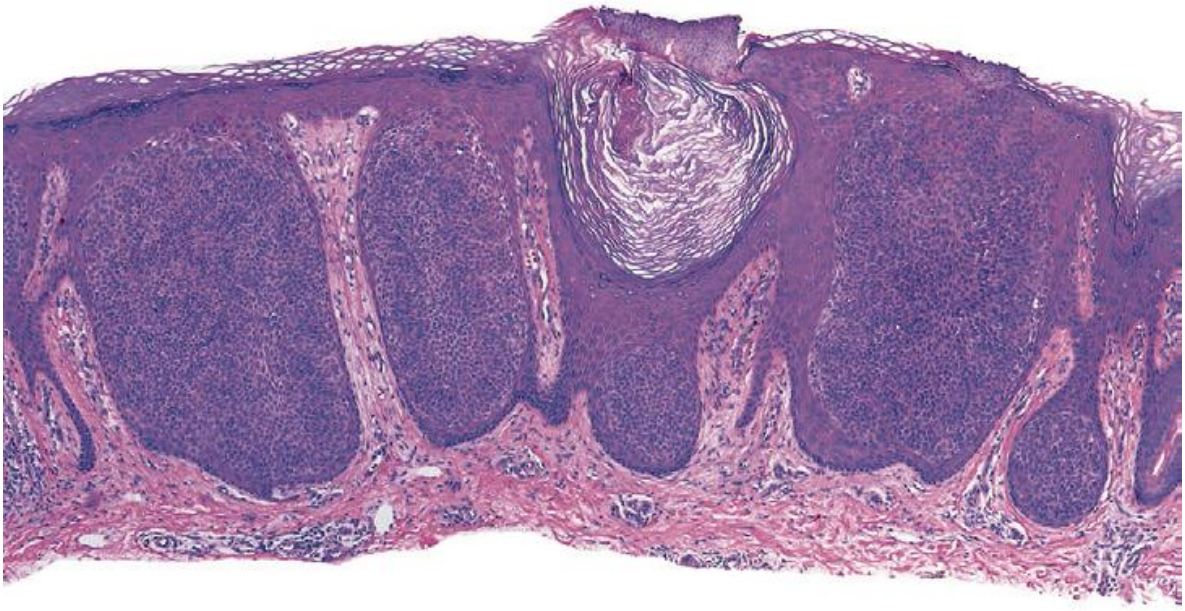
حيث يمكن أن تتحول آفة الشامة الشمسية من خلال تضخيم عملية التبرعم السفلي للخلايا القاعدانية المصطبغة إلى تقران مثي شبكي النموذج .

4. النمط النسيلي Clonal type:

أو يسمى العشي Nesting لأنه ضمن البشرة توجد أعشاش من الخلايا الكيراتينة محددة بشكل جيد كما في الصورة رقم (16).

في بعض الحالات تشبه هذه الأعشاش بؤراً من السرطانة قاعدية الخلايا لأن النواة تبدو صغيرة وشديدة التلوين، أما الجسور بين الخلوية فتلاحظ ببعض المناطق فقط.

وفسرت الصورة النسيجية في هذه الحالات على أنها ممثلة لابتليوما داخل البشرة لبورست – جادسون.



الصورة رقم (16) تقران مثي نسيلي

وفي أمثلة أخرى من التقران المثي النسيلي فإن الأعشاش تكون مؤلفة من خلايا كبيرة الحجم مع جسور بين خلوية مميزة والأعشاش تنفصل عم بعضها بواسطة حزم صغيرة ذات نوى قاتمة.

إذاً فالنمط النسيلي يتصف بشكلين:

1- نمط يشبه السرطانة قاعدية الخلايا BCC وسماه البعض الظهاروم داخل البشرة لبورست – جادسون.

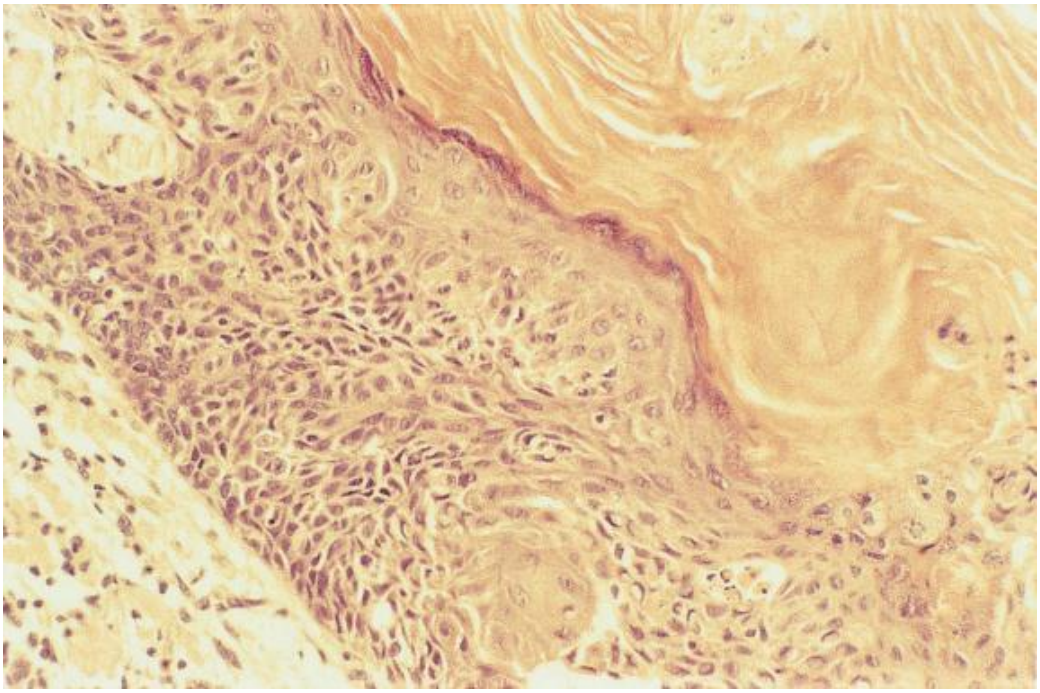
2- نمط تكون فيها الخلايا كبيرة الحجم وجسور الوصل واضحة.

5. النمط المخرش Irritated type

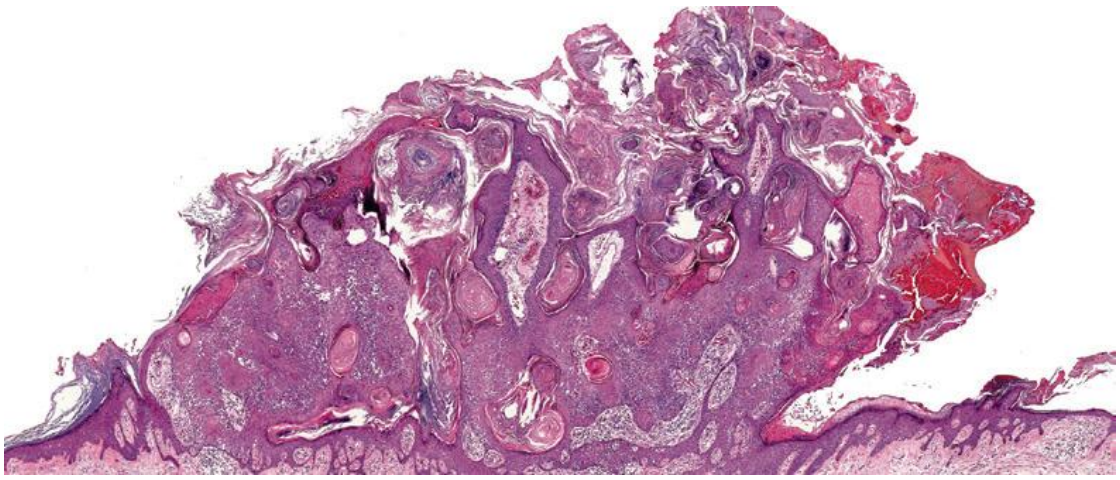
ويسمى المفعل Activated هنا عدد الخلايا الشائكة يفوق الخلايا القاعدانية.

والمظهر المميز هو وجود دوامات عديدة مؤلفة من خلايا شائكة مسطحة محبة للأيوزين ومرتبة بنمط يشبه قشرة البصل مشابهة جداً للألىء القرنية.

وتفرق هذه الدوامات بسهولة عن اللألىء القرنية للسرطانة شائكة الخلايا SCC وذلك بأعدادها الكبيرة، أحجامها الصغيرة، شكلها المحدد .



الصورة رقم (17) تقران مثي مخرش يبدي الدوامات الشائكة



الصورة رقم (18) تقران مثي مخرش

يمكن أن يظهر التقران المثي المخرش نتيجة التكاثر نحو الأسفل حيث يتجاوز التحدد الأفقي للحافة السفلى للآفة الموجودة عادة في التقران المثي غير المخرش.

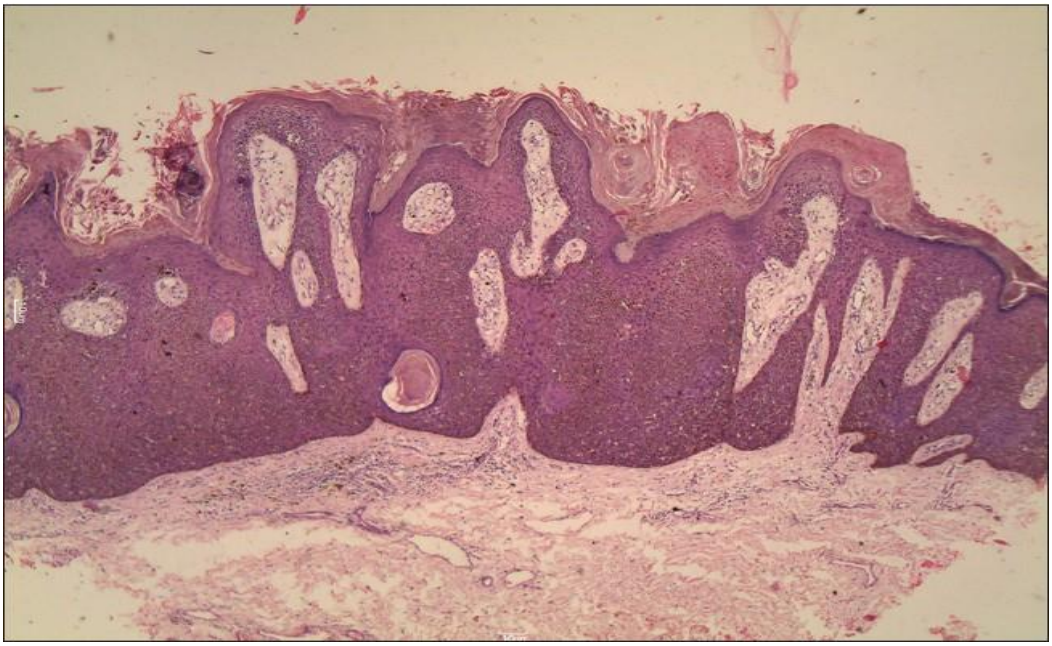
ويختلف التقران المثي المخرش عن الملتهب فعادة مايكون الإلتهاب أسفل التقران المثي المخرش خفيفاً أو غائباً.

6. الشوكوم الملاني melanoacanthoma

شكل نادر من التقران المثي المصطبغ ويختلف عن النمط العادي من التقران المثي المصطبغ بإظهار زيادة ملحوظة في تركيز الخلايا الملانية.

وهذه الخلايا الملانية تتوضع مبعثرة خلال فصيصات الورم دون أن تكون محددة في طبقته القاعدية فقط ، وتكون كبيرة ومغصنة جداً وتحوي كميات مختلفة من الميلانين.

فالشوكوم الملاني ورم سليم مختلط مؤلف من خلايا ملانية وخلايا قرنية. الصورة رقم (19).

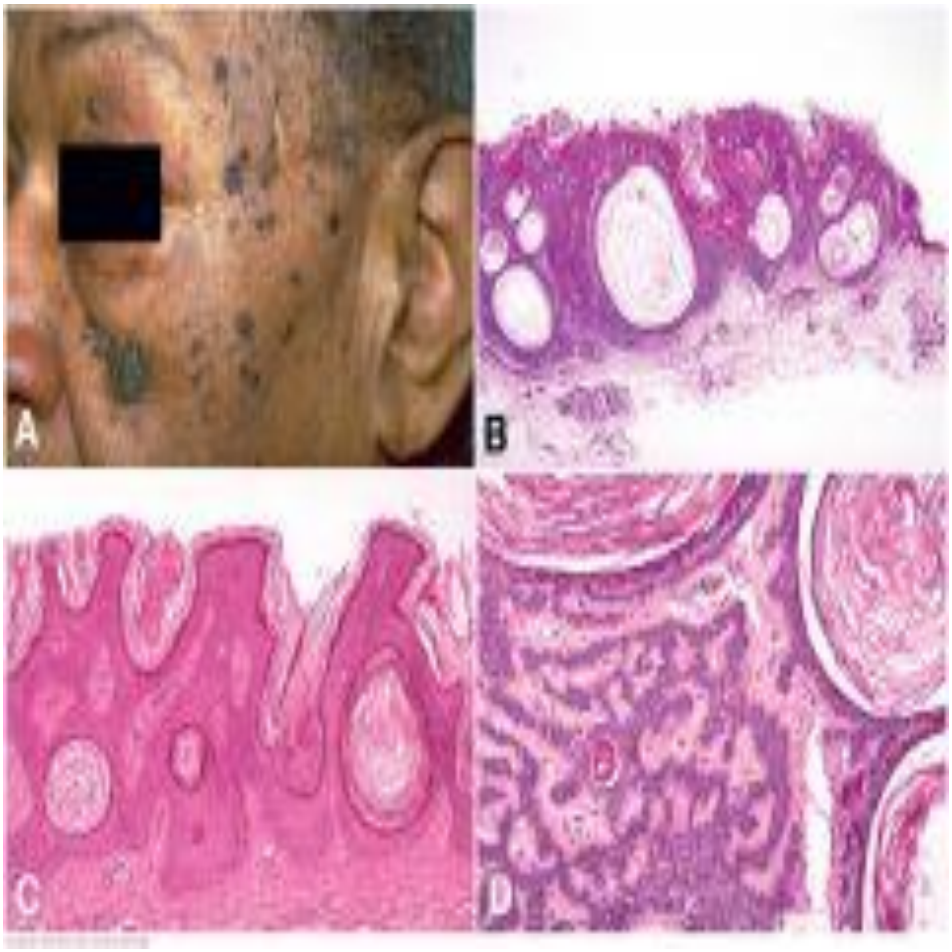


الصورة رقم (19)

❖ الجلاد الحطاطي الأسود Dermatosis Papulosa nigra

يوجد في حوالي 35% من كل البالغين السود، بالتشريح المرضي معظم الآفات تكون من النمط الشواكي، حيث تلاحظ حبال ثخينة متموجة من الخلايا البشروية هي خلايا شائكة مع بعض الخلايا القاعدانية، وتشاهد الكيسات المتقرنة بشكل شائع. كما يلاحظ أحياناً الشكل الشبكي. والتصبغ الملاني ملحوظ في كل الآفات.

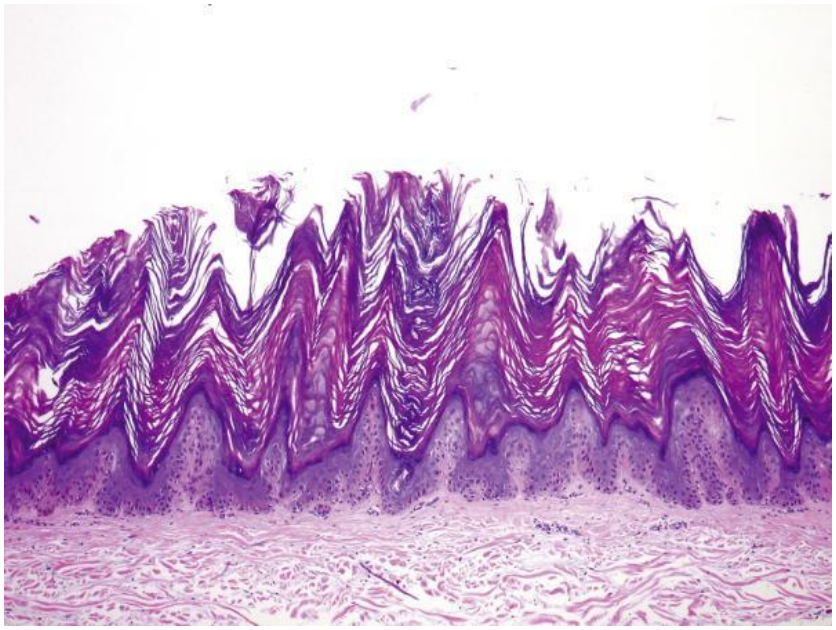
الصورة رقم (20).



الصورة رقم (20) الجلاد الحطاطي الأسود

❖ التقرانات الاصق Stucco Keratosis

لها مظهر التقران المثي مفرط التقرن مع أبراج الكنائس. تكون الكيسات المتقرنة والخلايا القاعدانية غائبة. الصورة رقم (21).



الصورة رقم (21) التقران الجصي

❖ علامة ليزرتريلا Leser Trelat Sign

يمكن للتقرانات المثية الطفحية أن تأخذ نفس الأشكال التشريحية المرضية السابقة.

التشخيص التفريقي النسيجي:

1. **تقران جلد النهايات ثؤلولي الشكل لهوبف:**
الصورة النسيجية للنمط مفرط التقرن للتقران المثي والتي تظهر فرط تقرن وتحلم وامتدادات أصبعية متجهة نحو الأعلى تشبه قبب الكنائس.
وتشبه الصورة النسيجية لتقران جلد النهايات ثؤلولي الشكل لهوبف.

2. **السرطانة قاعدية الخلايا:**
إن النمط النسيلي للتقران المثي يبدي أعشاشاً خلوية تشبه ما نراه في السرطانة قاعدية الخلايا وقد

سماه البعض الابتليوما داخل البشرة لـ Borst-Jadassohn

3. **السرطانة شائكة الخلايا:**

إن النمط المخرش من التقران المثي يظهر دوامات مؤلفة من خلايا شائكة مسطحة محبة للأيوزين مرتبة بنمط يشبه قشرة البصل.

وهذه الدوامات تشبه تلك الموجودة في السرطانة شائكة الخلايا ولكنها تفرق عنها بأنها أكثر عدداً وأصغر حجماً وذات شكل محدد أكثر ولا تبدي لا نموذجية خلوية.

4. **فرط التصنع البشروي الابتليومائي الكاذب.**

5. **التقرانات الجرابية:**

وهي تشبه النموذج المخرش للتقران المثي.

6. **الورم الغدي الزهمي داخل البشرة:**

الصورة النسيجية للغدوم الزهمي داخل البشرة تشبه النمط النسيلي إذ يبدو في بعض الحالات أن الخلايا الزهمية هي التي تشكل الأعشاش معطية مظهر يشبه فرط التصنع الزهمي أو الغدوم الزهمي داخل البشرة.

7. **باجيت خارج الثدي:**

قد يلتبس معه النمط النسيلي للتقران المثي

7. التشخيص والتشخيص التفريقي:

إن التشخيص السريري للتقران المثي سهل جداً حيث يوجد صفات تميزه سريرياً فكل آفة تميل لتأخذ شكلاً ثؤلولياً بلون أصفر أو بني أو بني مسود وتبدو كأنها ملتصقة على الجلد هي تقران مثي وهذا ماذكره Eller و Shwartz.[84]

لاداعي لأخذ الخزعة من أجل التشخيص إلا في حالة الشك خاصة عندما تكون الآفة شديدة الإصطباغ، حيث قد يحدث الالتباس مع الميلانوم والسرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة السطحية.[85]

وقد ذكر Brukner وزملاؤه عام 1980 حالة فقاع ورقي تشبه التقرانات الطفحية وأقر بأنه يجب إجراء خزعة لهؤلاء لنفي الفقاع الورقي.[86]

ويدخل في التشخيص التفريقي:

1. **الميلانوم:**
عندما يكون التقران المثي أسود اللون ومرتفع بشكل القبة فإنه يشبه الميلانوم ولكن بالفحص بواسطة المكبرة نرى فوهات دقيقة عديدة ومبعثرة على السطح تشبه الأجربة مملوءة بالقرنين، إضافة إلى أن الآفة تبدو وكأنها ملتصقة على الجلد وتعطي إشارة للفاحص بأنها يمكن أن تزال بسهولة من السطح. أما في الميلانوم تبدو الآفة بشكل عقيدات مزروعة بشكل ثابت وعميق في الجلد. وفي حالة الشك يستطب اجراء الخزعة.

2. **السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة الصغيرة:**
لها حافة مدورة، غير منتظمة، ذات مركز متقرح أحياناً والحل يكون بالخزعة.

3. **التقرانات الضيائية**:
ذات سطح متقشر وأثخن من التقرانات المثية.

4. **الثآليل المسطحة**:
المرضى أصغر سناً، البدء حاد والتطور سريع لبعض الآفات.

5. **الوحمات ذات الخلايا الميلانية.**

6. **السرطانة شائكة الخلايا.**

7. **الثآليل الشائعة.**

8. عندما تظهر الآفات في المنطقة التناسلية يجب تفريقها عن **اللقموم المؤنف** و**الداء الحطاطي البوفيناني**.

أما التشخيص التفريقي للتقرانات المثية الطفحية المرافقة لخباثة مستبطنة (ليزر تريلا):

1. **التقرانات المثية الطفحية التي تظهر على آفة جلدية التهابية:**
مهما كان سبب الآفة مثل الحزاز المسطح، الأحمرية الأكزيمائية .

لذلك اشترط Brown في تعريف ليزر تريلا هو ظهور الآفات على جلد سليم أي أن سلامة الجلد ضرورية في تعريف هذه الآفة.[34]

2. **الفقاع الورقي المشابه للتقرانات المثية الطفحية:**[86]

ذكر Bruckner حالة مريض لديه طفح حاد من آفات مشابهة سريرياً للتقرانات المثية ، ولكن بالفحص النسيجي للآفات لوحظ انحلال أشواك بالطبقات المالبيكية العليا، مع وجود انفصال ضمن الطبقة الحبيبية أو أسفلها.

وأظهر الومضان المناعي المباشر ترسب غلوبولينات مناعية في المناطق بين الخلايا المناعية.
كما لوحظ أن مصل المريض يحوي على أضداد للمادة مابين الخلايا المالبيكية. وأدى العلاج بالبريدنيزون الفموي إلى تراجع سريع للآفات .
المرضى الذين لديهم تقرانات مثية طفحية يجب أن نجري لهم خزعة لنفي الفقاع الورقي.

8. السير والاختلاطات:

التقران المثي ورم سليم، يزداد في الحجم والعدد مع الوقت وببطء كما يزداد التصبغ وفرط التقرن بالتدريج حيث أن بعض الأفات تصبح بنية بشدة أو حتى سوداء.[2]

يزداد الحجم والعدد خاصة لدى المريض البدين، وإذا كان التقران المثي في مكان تخريش مستمر يمكن أن يصل إلى حجم كبير، فقد وصل تقران مثي حاك في منطقة الشرج لدى مريض يحكه باستمرار إلى مافوق الـ 20 سم.[16]

وكما يمكن أن يزداد الحجم مؤقتاً بسبب الالتهاب، حيث أن التقران المثي يتعرض إلى الإلتهاب والنز وذلك بسبب الاحتكاك .

سجلت أول حالة لنشوء ميلانوم خبيث في مكان تقران مثي عام 1984 من قبل Yokar وزملاؤه وكان الاثبات بالخزعة.[21]

وبسبب ندرة هذه الحادثة فقد اعتبرها صدفة وليست تحول التقران المثي إلى ميلانوم خبيث.

وقد سجل White وزميله عام 1983حالة تقران مثي معالج بالتجميد وبعد تسعة أشهر راجع المريض بآفة حطاطية متقرحة في نفس المكان وبالخزعة كانت سرطانة قاعدية الخلايا وتقران مثي، واقترح White اجراء خزعة في حال تقرح التقران المثي.[87]

ذكر Mikhail وزميله أن تطور السرطانة قاعدية الخلايا نادرفمن 10 ألاف خزعة من تقرانات مثية كان هنالك 11 حالة سرطانة قاعدية في البشرة و3 حالات سرطانة قاعدية في الأدمة الشبكية.[88]

لذلك كل آفة تقران مثي يجب أن تفحص نسيجياً عندما تلتهب أو تنزف أو تتقرح.

وقد سجل Baer وزملاؤه عام 1981 حالة سرطانة شائكة الخلايا ضمن البشرة حليمومية الشكل نشأت على تقران مثي وذكر أن التبدلات الخبيثة في التقران المثي غير عادي ولكن يجب أن يشك بها في الآفات ذات المظهر السريري غير العادي.[89]

9. العلاج:[89]

أهداف معالجة التقران المثي هو الإزالة الكاملة لتجنب النكس، و في الوقت ذاته الحصول على نتيجة تجميلية مقبولة.[4]

ووجدت عدة طرق لعلاج التقران المثي وتتضمن:

1. المعالجة القرية:[13]

تعتبر المعالجة القرية آمنة وفعالة لكثير من الآفات الجلدية حتى الخبيثة منها، تعتمد الآلية الفيزيائية في انقطاع الحرارة عن النسج والخلايا الحية.

حيث يؤدي التجميد إلى تراجع الإستقلاب الأساسي للخلايا وتحول ماء النسج إلى ثلج مما يسبب تمزق الجدر الخلوية، وليكون التجميد فعالاً يجب أن يتم بسرعة في حين أن زوال التجميد يجب أن يحدث ببطء.

وعلى ذلك تعتمد فعالية التجميد على مايلي:

1) درجة غليان المادة المجمدة.
2) سعة التماس مع المادة المجمدة.
3) التركيب الخلوي أو البنيوي للنسج أو الورم.
4) حجم وعمق النسيج أو الورم.
5) معدل جريان الدم داخل النسج.

وأهم المواد المستخدمة هي:

- مادة ثاني أكسيد الكربون الصلب.

- مادة الآزوت السائل:

وهي مادة آمنة ورخيصة ومتوفرة وسهلة الاستعمال درجة غليانها هي -196 درجة مئوية. ولايحتاج تطبيقها إلى تخدير موضعي

ومن أهم ميزاتها:

1. إمكانية معالجة عدد كبير من المرضى بشكل سريع.
2. غياب النزف.
3. غياب الاختلاطات.
4. العلاج مقبول بشكل جيد من المرضى.

ومن تقنيات استخدام الآزوت السائل:

- تقنية الغمس Dip Techinique :

يغمس حامل قطني في الآزوت السائل ويطبق باللمس على الآفة، ونحتاج لعدة مرات حيث

تتبخر المادة في كل مرة، ويجب أن يستمر التطبيق وسطياً 20 – 30 ثانية حتى تبيض الآفة

وكلما ضغطنا أكثر كلما كان عمق البرودة أكثر.

توجد أداة لتطبيق مادة الآزوت السائل بطريقة اللمس وتدعى Frigipointوهي عبارة عن مجس يحمل باليد ويمكن من خلالها تحقيق معالجة فعالة وبؤرية لآفات عديدة بغمسة واحدة لهذه الأداة في الأزوت السائل.

- تقنية الإرذاذ Spray Technique :

أدخل Torre هذه الطريقة عام 1965، وهي تتم باستعمال جهاز خاص يوجد فيه الآزوت السائل تحت ضغط ويرذ من خلال إبرة مناسبة.

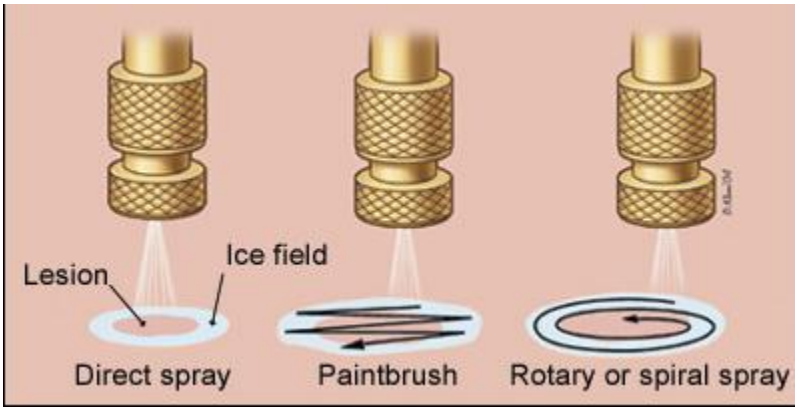
وهذه الطريقة سريعة وفعالة وتؤدي لتجميد سريع ولكن ليس عميق بسبب تحول المادة إلى غاز مما يجعلها أقل فعالية.

وهكذا فإن المادة المجمدة تنتشر بهذه الطريقة سطحياً أكثر من الانتشار عمقاً وهذا يعتبر مفيد في الآفات السطحية ومنها التقران المثي.

إن زمن التطبيق الوسطي هو 15 – 30 ثانية .

وتوجد ثلاث طرق للإرذاذ إما بشكل حلزوني أو بشكل فرشاة الدهان أو بنموذج دائري.

الصورة رقم (22).



الصورة رقم(22)

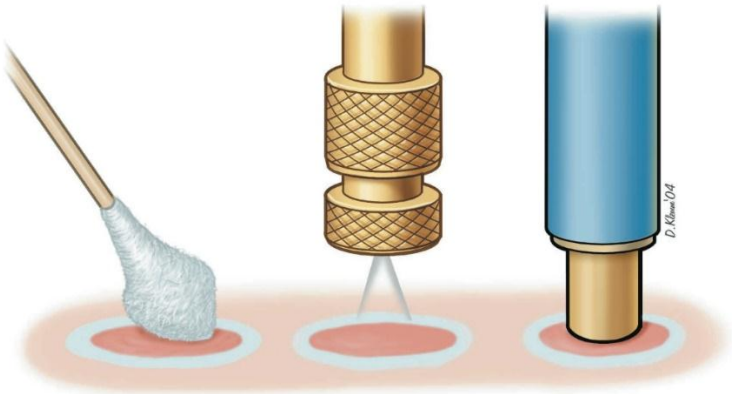
وإن طريقة الإرذاذ أكثر عملية من الطريقة السابقة وتؤدي إلى تخريب أعمق وأشد.

- تقنية التبريد بالتماس Gryoprobe Technique

يطبق هنا الآزوت السائل من خلال مجس معدني يدور الآزوت من خلاله.

وهكذا فإن رأس المجس يحقق درجة حرارة الآزوت نفسها. تتميز هذه الطريقة بعمقها وقلة انتشارها الجانبي بالمقارنة مع طريقة الإرذاذ.

الصورة رقم (23) توضح تقنيات الآزوت السائل.



الصورة رقم (23)

2. طريقة الاستئصال الجراحي:

يمكن اجراء الاستئصال الجراحي لبعض الآفات المفردة وبهذه الطريقة نتمكن من دراستها نسيجياً ولكن في غالباً ماتكون هذه الآفات سليمة والمريض يراجع لأسباب تجميلية.

3. طريقة التجريف مع التخثير الكهربائي:

يمكن إجراء تجريف سطحي للآفة مع أو بدون مخدر موضعي ثم استعمال أحد المرقئات مثل كلوريد الأمنيوم30% في 50% ايزوبربيل الكحول. وقد وجد Bennete أن هذه أفضل الطرق.

4. طريقة الحلق:

يمكن أن نعالج التقران المثي بواسطة الحلاقة Shaving كما في الصورة رقم (24) ويتم الإرقاء بواسطة التخثير الكهربائي أو تطبيق أي مرقئ كيماوي.



الصورة رقم (24)

5. تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور:

يعتبر Trichlore acetic acid مركب مرقئ يستعمل بعد تجريف الآفة، كما يمكن أن يستخدم في معالجة آفات التقران المثي بتركيز 30 – 50% وذلك بأن يطبق مرتين يومياً لمدة ثلاثة أسابيع تقريباً.

6. تطبيق الأمونيوم لاكتات:

تمت الدراسة بتطبيق محلول Ammonium lactate بنسبة 12% حيث طبق المحلول مرتين يومياً لمدة ستة أسابيع. وكان تقييم النتائج يتعلق بدراسة ارتفاع وطول الآفة وميزات السطح واللون.

حيث لوحظ أن المحلول السابق أنقص من الارتفاع دون احداث أي تبدل ملحوظ في اللون وصفات السطح.

ثالثاً: الدراسة العملية

مبررات البحث:[1,4,5]

تشكل التقرانات المثية مشكلة جمالية يعاني منها العديد من المرضى بسبب توضعه بشكل شائع على الوجه والرقبة في المناطق المعرضة للضياء.

وشيوع هذا المرض لدى مراجعي العيادات الجلدية ، استدعى دراسة الطرق العلاجية التي تهدف إلى إزالة الآفة بشكل كامل لمنع النكس ودراسة النتائج التجميلة للعلاج.

واخترنا مادة الأزوت السائل لأنها مادة آمنة وسهلة الاستخدام بيد الطبيب المعالج ورخيصة ومتوفرة.

والمعالجة القرية بالآزوت السائل طريقة علاجية مقبولة لدى كثير من المرضى المراجعين للعيادات الجلدية أكثر من الطرق الجراحية الأخرى المستخدمة.

ولا توجد دراسات عن فعالية المعالجة القرية بالآزوت السائل في علاج التقران المثي مجراة في مشفى الأمراض الجلدية بجامعة دمشق.

هدف مشروع البحث:

تقييم فعالية المعالجة القرية باستخدام مادة الآزوت السائل في معالجة آفات التقران المثي بطريقة الإرذاذ المتقطع.

تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية غيرمعماة وبدون شاهد

Prospective, open label, uncontrolled study.

تم اعلام المرضى على دخولهم في الدراسة و أخذ موافقة خطية ، ثم أخذ قصة مرضية مفصلة و فحص سريري لكل مريض.

ومعالجة الآفات باستخدام الأزوت السائل دورة وحيدة لمدة 12 ثانية بتقنية الإرذاذ المتقطع ويراجع المريض كل أسبوعين لمدة 6 أسابيع .

معايير الاشتمال والاستبعاد:

جميع المرضى من كلا الجنسين المراجعين لقسم الأمراض الجلدية والزهرية المشخص لديهم تقران مثي بالفحص السريري بالمعايير التالية:

1. حطاطة لاطئة مصفرة شاحبة أو بنية اللون، قليلة الارتفاع، ملمس دهني، باستخدام عدسة اليد نرى ترقطاً خفيفاً مثل سطح الكشتبان.
2. لويحة ذات سطح متقرن مع مظهر لاصق دهني نرى الكيسات القرنية بعدسة اليد.

بالإضافة إلى موافقتهم على الدخول في الدراسة وتوقيعهم على الموافقة المستنيرة.

وماعدا المرضى الذين لديهم آفة وحيدة إما:

1. مخموجة.
2. أو معالجة سابقاً.
3. أو تتوضع في منتصف الوجه.

حجم العينة:

تم حساب حجم العينة بتطبيق معادلة روبرت ماسون من حجم المجتمع المتمثل بجميع المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق خلال فترة الدراسة والذين تم تشخيص التقران المثي لديهم سريرياً.

$$n = \frac{M}{\left[\left(S^2 \times (M-1)\right) \div pq\right] + 1}$$

M	حجم المجتمع
S	قسمة الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 أي قسمة 1.96 على معدل الخطأ 0.05
p	نسبة توافر الخاصية وهي 0.50
q	النسبة المتبقية للخاصية وهي 0.50

و تمت الدراسة على 62 مريض.

مكان ومدة الدراسة:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

حيث امتدت الدراسة لمدة عام من بداية عام 2015 حتى بداية عام 2016

طريقة الدراسة:

تم جمع عينة الدراسة من 62 مريض من المرضى المراجعين لقسم الأمراض الجلدية والزهرية المشخص لديهم تقران مثي سريرياً حسب المعايير التالية:

3. حطاطة لاطئة مصفرة شاحبة أو بنية اللون، قليلة الارتفاع، ملمس دهني، باستخدام عدسة اليد نرى ترقطاً خفيفاً مثل سطح الكشتبان.
4. لويحة ذات سطح متقرن مع مظهر لاصق دهني نرى الكيسات القرنية بعدسة اليد.

كما أجرينا فحص تحت الـ dermoscope وخزعة نسيجية للآفات المشكوك بها لتأكيد التشخيص.

وتم إعطاء رقم لكل مريض دخل في الدراسة حسب تاريخ مراجعته الأولى، وأخذ موافقته على الدخول في الدراسة وأخذ قصة مرضية مفصلة وفحص سريري وملء الاستمارة الخاصة بكل مريض.

وبعد ذلك تم اختيار اندفاع وحيد للمتابعة عند المرضى ذوي الاندفاعات المتعددة مع استبعاد الآفات المخموجة أو المعالجة سابقاً أو المتوضعة في منتصف الوجه.

ثم اجراء جلسة المعالجة القرية باستخدام مادة الآزوت السائل بتقنية الإرذاذ المتقطع لمدة 12 ثانية دورة وحيدة في الجلسة.

ومراجعة المريض كل أسبوعين لمدة 6 أسابيع لمراقبة التحسن والأعراض الجانبية واجراء جلسات المعالجة حتى الشفاء السريري كحد أقصى 3 جلسات.

وتعريف الشفاء السريري على أنه زوال الآفة وعودة البشرة الطبيعية.

وتم تقسيم المرضى ضمن فئات عمرية، كل فئة مكونة من عقد من الزمن، وذلك لمعرفة العقد الأكثر إصابة بالتقرانات المثية.

وإجراء الدراسات الإحصائية للجنس وعدد الآفات وموقعها وعوامل الخطورة المؤهبة.

وأخيراً نسبة الشفاء والأعراض الجانبية.

جمع النتائج وتحليلها:

تم هنا استخدام طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات، وتم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب والمتوسطات والانحرافات المعيارية التي تلخص المعطيات وتساعد في فهم النتائج بشكل أفضل، وتم تقريب الأعداد الكسرية إلى رقمين بعد الفاصلة.

حيث تم استخدام البرنامج Excel لإضافة المتغيرات، والبرنامج Spss لتحليلها.

الموافقة المستنيرة

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: فعالية المعالجة القرية بالآزوت السائل في معالجة التقران المثي.
وصف البحث: فحص مرضى التقران المثي المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والزهرية فحصا" سريريا" بالتأمل والجس مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث ثم تطبيق الآزوت السائل دورة وحيدة وإجراء دراسة إحصائية مناسبة.
هدف البحث: دراسة فعالية الآزوت السائل في معالجة التقران الثي.
شروط المشاركة في البحث:
1. المشاركة في البحث **طوعية** لا إكراه فيها.
2. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
3. يحق للمريض الانسحاب في أي وقت من البحث دون يترتب عليه أية أضرار.
4. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية وصوره الفوتوغرافية طي السر والكتمان.
5. لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.

يُملأ من قبل المشارك في البحث
اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت على هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي لمشاركتي في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة ألمى نبهاني في مشفى الامراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../.....
توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث

أقر بأنني شرحت للمشارك هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.
دمشق في ..../ ...../.....
توقيع الباحث .....

استمارة المريض

رقم بطاقة المشفى:
تاريخ المراجعة:
1-الاسم:
2-العمر:
3-الجنس:
4-المهنة والوضع الاجتماعي:
5-السكن:
6-هاتف:
7-السوابق الشخصية:

8-السوابق العائلية:

9-الفحص السريري:

10-عمر الآفات:

11-مكان الآفات وعددها:

المكان	الوجه	العنق	الرأس	الجذع	الأطراف
العدد					

12-توصيف الآفات:

13-عوامل الخطورة المرافقة:
العمر فوق 50 سنة
نمط البشرة
التعرض لأشعة الشمس
العامل الوراثي

11-تقييم علاج الآفات:

● النتائج:

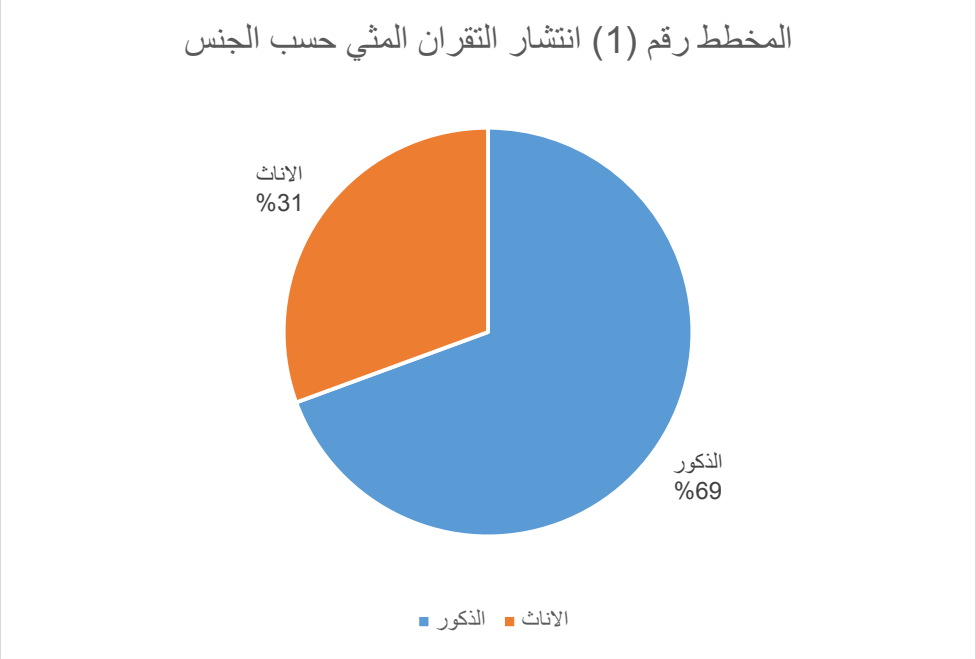
أولاً: الدراسة الإحصائية:

1. الجنس:

يوضح الجدول رقم (1) نسبة انتشار التقران المثي حسب الجنس حيث كانت عند الذكور 69.4% وعند الاناث 30.6%

الجنس	العدد	النسبة
الذكور	**43**	**%69.4**
الإناث	**19**	**%30.6**
المجموع	**62**	**%100**

جدول رقم (1) انتشار التقران المثي حسب الجنس

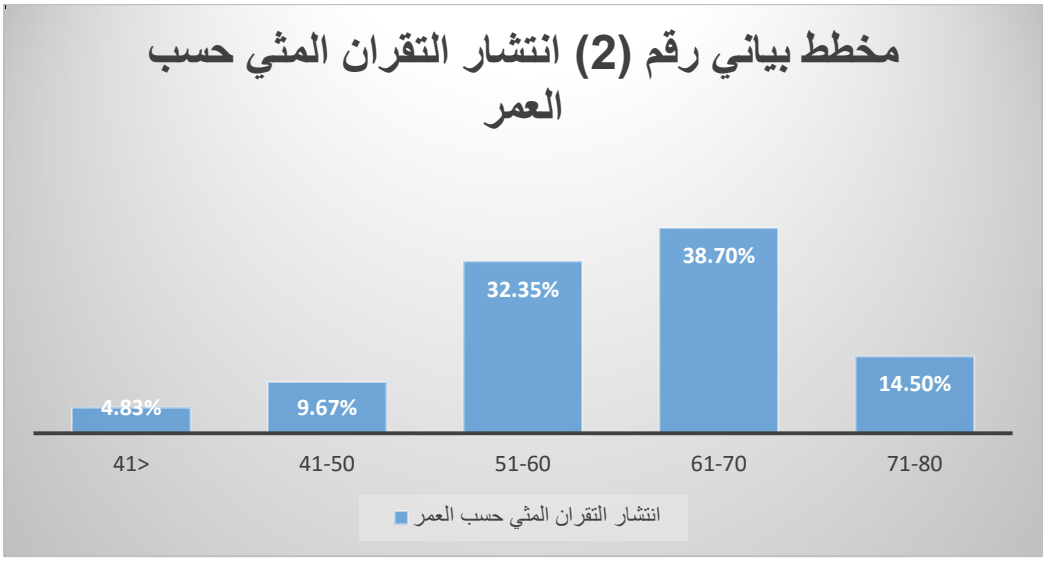


2. العمر:

يوضح الجدول رقم (2) نسب انتشار التقران المثي حسب العمر. حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب العقود العمرية.

العمر	العدد	النسبة المئوية
41> سنة	3	%4.83
50-41 سنة	6	%9.67
60-51 سنة	20	%32.25
70-61 سنة	24	%38.7
80-71 سنة	9	%14.51
المجموع	62	%100

الجدول رقم (2) انتشار التقران المثي حسب العمر



حيث نجد أن الفئة العمرية الأكثر إصابة بالتقران المثي هي العقد الخامس من الحياة.

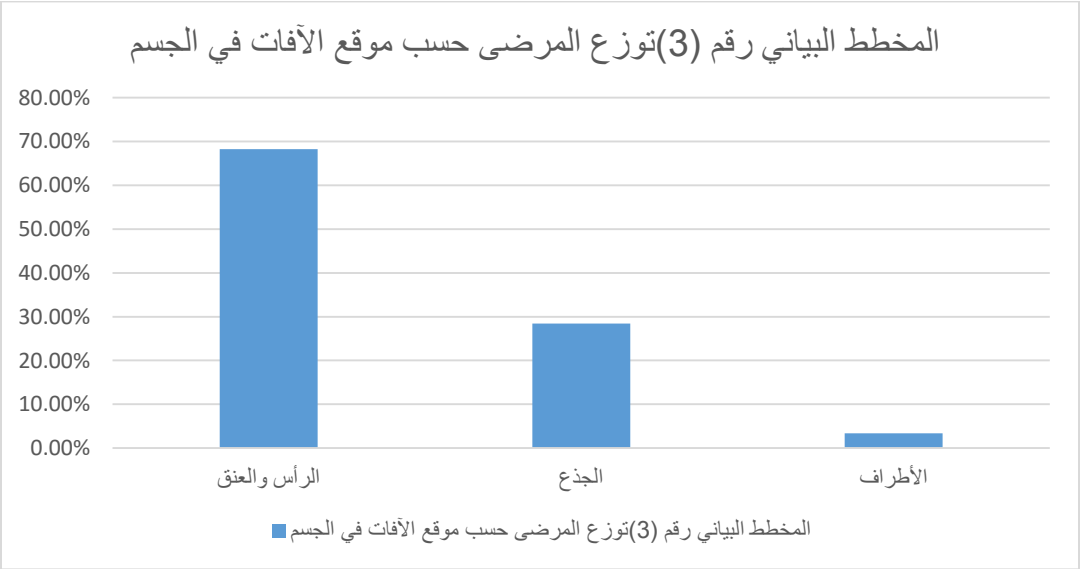
4. توزع الآفات حسب الموقع التشريحي:

أجريت دراسة للمرضى لمعرفة نسب توزع الآفات في الجسم، حيث أن آفات التقران المثي تظهر في أي مكان في الجسم وتعف عن الراحتين والأخمصين كما أنها لاتصيب الأغشية المخاطية.

والجدول رقم (3) يوضح أماكن توزع الآفات:

الموقع	عدد المرضى	النسب المئوية
الرأس والعنق (الأماكن المعرضة للضياء)	42	% 68.2
الجذع	18	% 28.4
الأطراف	2	% 3.4
المجموع	62	% 100

الجدول رقم(3) توزع المرضى حسب موقع الآفات



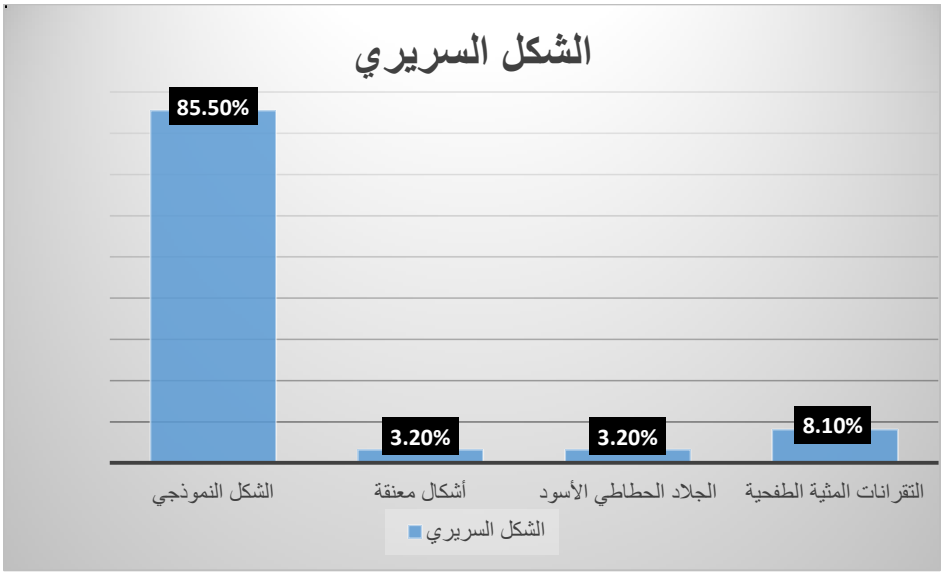
حيث نلاحظ أن حوالي 68.2 % من المرضى ظهرت التقرانات المثية لديهم في أماكن معرضة للضياء.

5. توزع المرضى حسب الشكل السريري:

بين الجدول رقم (4) توزع المرضى حسب الشكل السريري للتقرنات المثية.

الشكل السريري للآفة	عدد المرضى	النسبة المئوية
الشكل النموذجي	53	%85.5
أشكال معنقة	2	%3.2
الجلاد الحطاطي الأسود	2	%3.2
التقرانات المثية الطفحية	5	%8.1
المجموع	62	%100

الجدول رقم (4)



المخطط البياني رقم (4) توزع المرضى حسب الشكل السريري

ومن الجدول والمخطط السابقين نلاحظ أن الشكل النموذجي هو أشيع نمط سريري حيث يظهر كورم متثألل مصفر أو مصطبغ ذو ملمس زهمي ويتطور بشكل مفرد أو متعدد.

6. توزع المرضى حسب النمط الجلدي:

وتم ذلك حسب Fitzpatrick's:

نمط الجلد	الملامح النموذجية	القدرة على التصبغ
I	جلد أبيض شاحب، عيون زرقاء، شعر أشقر	يحترق بسهولة لايتصبغ أبداً
II	جلد فاتح ، عيون زرقاء	يحترق بسهولة،يتصبغ بصعوبة
III	جلد أبيض أغمق من السابق	يتصبغ بعد حرق بدئي
IV	جلد بني	يحترق قليلاً،يتصبغ بسهولة
V	جلد بني غامق أو أسود	نادراً مايحترق ،يتصبغ بلون أسود

وفي دراستنا كانت النتائج حسب الجدول رقم (5) :

نمط الجلد	عدد المرضى	النسبة المئوية
I	1	%1.6
II	19	%30.7
III	31	%50
IV	9	%14.5
V	2	%3.2

الجدول رقم (5) انتشار التقران المثي حسب النمط الجلدي

ومن الجدول نلاحظ أن أشيع نمط جلدي في دراستنا هو النمط الثالث يليه النمط الثاني.

ثانياُ: الدراسة العلاجية

1. الشفاء السريري:

أجري للمرضى الذين شخص لديهم التقران المثي سريرياً والمحقيقين لمعايير القبول في الدراسة جلسة معالجة بطريقة الإرذاذ المتقطع بمادة الآزوت السائل دورة وحيدة لمدة 12 ثانية .

وراجع المرضى كل أسبوعين لمدة 6 أسابيع وأجرينا 3 جلسات كحد أقصى.

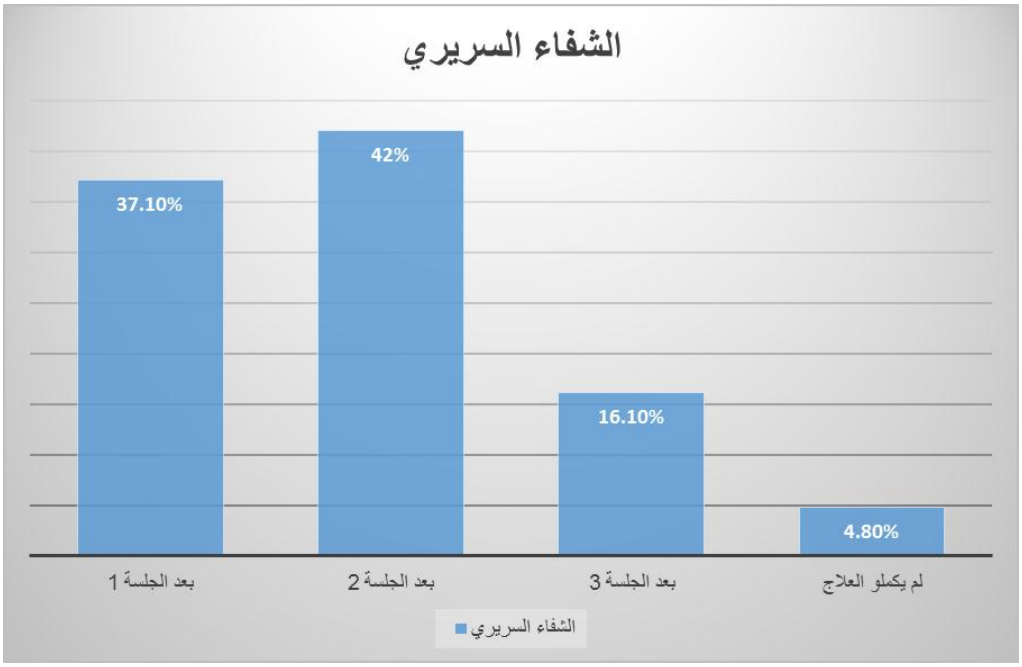
وجدنا أن:

- 23 مريض أي 37.1% حققوا الشفاء السريري بعد الجلسة الأولى. (حيث أن الشفاء السريري هو عودة التبشرن).
- و26 مريض أي 42% من المرضى احتاجوا إلى جلسة ثانية .
- في حين أن 10 مرضى أي 16.1 % احتاجوا إلى جلسة ثالثة.
- وهناك 3 مرضى أي 4.8 % لم يكملو الدراسة.

بالنتيجة يوجد 95.2 % من المرضى حدث لديهم الشفاء السريري.
كما يوضح الجدول رقم (6) ذلك .

عدد الجلسات	عدد المرضى	النسبة المئوية
1	23	%37.1
2	26	%42
3	10	%16.1
الذين لم يكملو الدراسة	3	%4.8

الجدول رقم (6) نتائج شفاء المرضى



المخطط البياني رقم (6) نسب الشفاء السريري

2. الأثار الجانبية:

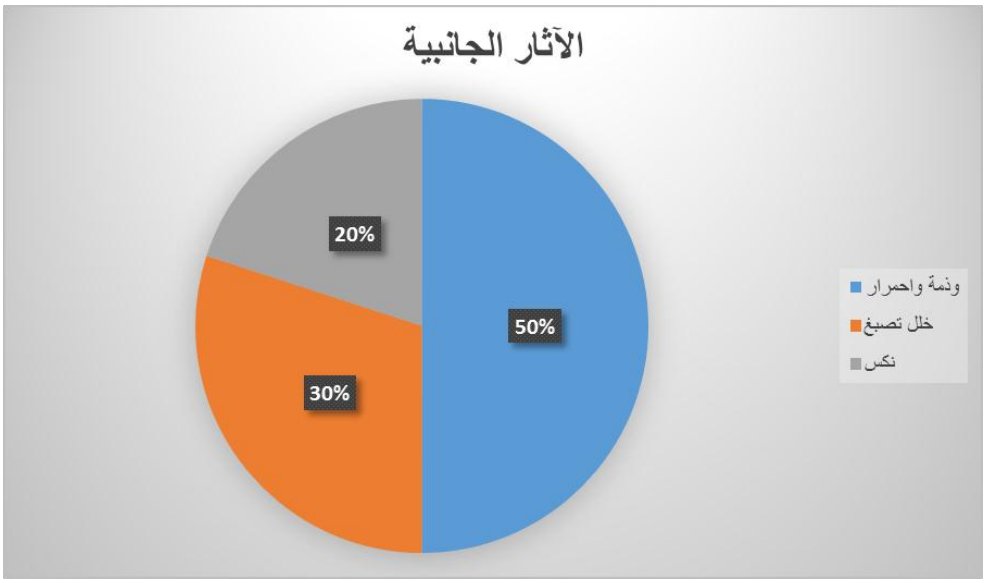
يبين الجدول والمخطط رقم (7) المرضى الذين شكو من أثار جانبية للمعالجة بالآزوت السائل بتقنية الإرذاذ المتقطع.

حيث أن 5 مرضى شكو من وذمة واحمرار بعد الجلسة، و3 مرضى من خلل في التصبغ ومريضان من نكس بعد شفاء الآفات.

الآثار الجانبية	عدد المرضى	النسبة المئوية
وذمة واحمرار	**5**	**%8.06**
خلل التصبغ	**3**	**%4.83**

النكس	**2**	**%3.22**
المجموع	**10**	**%16.11**

الجدول رقم (7) الآثار الجانبية



مخطط بياني رقم (7) الآثار الجانبية

- **مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية:**

بلغ عدد المرضى المشخص لهم تقران مثي سريرياً في فترة الدراسة 62 مريض .

وهذه نسبة قليلة إذا ما قورنت مع الدراسات العالمية، فقد اعتبر Kenneth أن التقرانات المثية أوراماً بشروية شائعة جداً، وGordon وجد أنه نادراً ما يرى مريض مسن وغير مصاب بتقران مثي أو أكثر.[2]

وكذلك ذكر Thomas أن معظم الأشخاص يظهر لديهم تقران مثي في إحدى مراحل حياتهم.[21]

يعزى انخفاض هذه النسبة في دراستي لعدد من الاعتبارات وأهمها أن مرضى التقرانات المثية لايشكون منها والقسم الأعظم يعتبرها وحمة ولايرغب في علاجها.

حيث أن القسم الأكبر من المرضى كانو يراجعون من أجل أمراض جلدية أخرى، وبواسطة الاقناع استطعت ضمهم إلى دراستي.
والمرضى الذين راجعو من أجل التقرانات المثية بالذات فهم من يهتمون بالناحية الجمالية.

ففي دراستنا نجد أن أغلب المرضى لايشتكون من التقران المثي وبالتالي فهذه الآفة لاتدعو إلى القلق، وإذا راجع المريض لأجلها فلغاية تجميلية بالدرجة الأولى وهذا يتفق مع ماذكره Kennet بأن مريض التقران المثي لايشتكي منه إلا لأسباب تجميلية[2].

ومن الجدول رقم (1) نرى عدد المراجعين الذكور في الدراسة 43 مريض في حين بلغ عدد المراجعات الإناث 19 مريضة، أي أن نسبة إصابة الذكور مقارنة مع الاناث تعادل 2.3 أي يوجد رجحان في إصابة الذكور.
وهذا يتعارض مع ما ذكره Jeffy بأن حدوث التقرانات المثية متماثل لدى الجنسين.[3]
ربما يكون السبب في رجحان المرضى الذكور هو أن الإناث غالباً يترددن في مراجعة العيادات العامة خاصة المحافظات منهن هذا من جهة، ومن جهة أخرى فلعله يكون عدم اهتمام المريضة بالناحية الجمالية وخاصة أن هذه الآفات تظهر لدى الكبار في السن.

ومن الجدول رقم (2) نجد أن النسبة الأكبر من المرضى هم بالعقد السادس من العمر، وهذا مايتوافق مع Sneddon و Church بأن التقرانات المثية تحدث فوق الـ 60 سنة.
ونسبة المرضى في العمر المتوسط دون الـ 50 سنة بلغت 14.5% وهي نسبة لابأس بها إذ تتوافق مع نتائج دراسة Brocq حيث ذكر أن التقرانات المثية تظهر أيضاً لدى متوسطي الأعمار.[15]

وبالنسبة لدور الضياء فكانت النسبة الأكبر من الآفات متواجدة في أماكن معرضة للضياء من الجدول رقم (3) وهذا يتوافق مع Sneddon و Thomas.[17]
فقد كانت أعلى نسبة توضع على الرأس والعنق إذ بلغت 68.2 % ثم الجذع 28.4 % ثم الأطراف 3.4 % ، وهذه النسب تتوافق مع دراسات Sutton و Waisman حيث وجد أن التقرانات المثية أكثر ماتصيب الوجه والفروة وأقل ما تظهر على الأطراف.[2]

ومن الجدول رقم (4) نرى أن أعلى نسبة مثلت الشكل النموذجي حيث بلغت النسبة 85.5 % وهذا يتوافق مع Golds حيث أقر أن الشكل النموذجي هو الشائع.
أما الأشكال المعنقة فقد أثبتت بالخزع النسيجية حيث أنها التبست مع الزوائد الجلدية.
وفي الدراسة وجد 5 مرضى لديهم تقرنات مثية طفحية 2 منهم توافرت لديهم علامة ليزر تريلا كتعريف، لكن لم تكشف لديهم أي خباثة.
وهذا يتعارض مع دراسة Shwarts حيث أجرى دراسة على 36 مريض لديهم تقرانات مثية طفحية وجميعهم كانوا مصابين بآفات خبيثة مستبطنة غدية وغير غدية. ووجد الفطار الفطراني لدى 3 مرضى من أصل 12 مريض.[60]

وبمقارنة نتائج دراستنا السريرية مع الدراسات السريرية للتقران المثي في مشفى الأمراض الجلدية في جامعة دمشق لـ د.جمانة حبيب وهي بعنوان التقران المثي [90]ود. سهلة شجاع وهي بعنوان دراسة سريرية نسجية للتقران المثي[91] نجد توافقنا في مايلي:
نسبة إصابة الذكور والإناث، أشيع موقع للإصابة الرأس والعنق، أشيع نمط سريري هو الشكل النموذجي.

أما بالنسبة للنتائج العلاجية بالآوزت السائل في دراستنا:
فكانت النتيجة جيدة تجميلياً ومقبولة لدى المرضى، حيث أن 95.2% من المرضى حققوا الشفاء السريري و4.8 % فقط لم يكملوا الدراسة. والآثار الجانبية كانت عبارة عن وذمة واحمرار بعد الجلسة ولم نسجل حالات تندب ونسبة قليلة طورت خلل تصبغ ونكس. وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية.

حيث نشر Wood [5] وزملاؤه في الولايات المتحدة الأميركية عام 2013 دراسة عن فعالية معالجة التقرانات المثية بالآزوت السائل دورة وحيدة لمدة 12 ثانية بطريقة الإرذاذ المتقطع مع المقارنة بطريقة الكشط بعد التخدير الموضعي على 25 مريض، تراوحت أعمارهم بين 52 و75 سنة.
وجدوا بعد 6 أسابيع أن النتائج التجميلية كانت مقبولة في الطريقتين ولكن 60% من المرضى فضلوا العلاج بالآزوت السائل و36 % من المرضى فضلوا طريقة القشط و4 % لم يقرروا أي الطريقتين أفضل.

وفي دراسة أخرى نشرت أيضاً في الولايات المتحدة الأميركية عام 2004 قام فيها Herron وزملاؤه [14] بعلاج التقرنات المثية بالآزوت السائل والمقارنة مع المعالجات الموضعية بـ tazarotene,

calcipotriene, imiquimod. ووجدوا أن العلاج بالآزوت السائل أدى إلى حدوث الشفاء السريري والنسيجي في كل آفات التقران المثي المعالجة بهذه الطريقة، وبعد الجلسة حصلت وذمة وفقاعات وتقشر وكانت عودة التبشرن الكامل بعد مرور شهر.

ولم تسجل حالات تندب أو نقص تصبغ أو نكس مشاهد بالخزعة النسيجة بعد مرور 6 أشهر.

وكانت نتائج المعالجات الموضعية الأخرى أقل فاعلية من الآزوت السائل.

وأوصوا بأنه في حال طلب مريض التقران المثي المعالجة الموضعية فإن Tazaroten كريم بتركيز 0.1% إذا طبق مرتين يومياً على الآفات قد يفيد، حيث أنه في 7 حالات من أصل 15 حالة ممن استخدموه حصل لديهم الشفاء السريري والنسيجي.

واعتمدت فعالية الـ Tazaroten على التخريش البدئي الذي يحدثه خلال شهر وأنه يخف مع الاستمرار في التطبيق.

النتيجة جيدة تجميلياً ومقبولة لدى المرضى، حيث أن 95.2%من المرضى حققوا الشفاء السريري و4.8% فقط لم يكملوا الدراسة، واذا اسقطنا نسبة الذين لم يكملو الدراسة فتكون النسبة 100% حققوا الشفاء السريري.

والجدول رقم (8) مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Herron في حال ابعدنا المرضى الذين لم يكملو دراستنا فإن نسبة الشفاء تكون 100% مع نسبة نكس 3.2%

	نتائج دراستنا	نتائج دراسة Herron
الشفاء السريري	%100	%100
النكس	%3.2	%0

الجدول رقم (8)

رابعاً: ملخص النتائج

- **نتائج الدراسة الإحصائية:**

نسبة إصابة الذكور بلغت 69.4% ونسبة إصابة الاناث بلغت 30.6%.

العقد السادس من العمر هو الفئة العمرية الأكثر إصابة بنسبة 38.7 % .

أشيع موقع للإصابة هو الرأس والعنق بنسبة 68.2% .

أشيع نمط سريري هو الشكل النموذجي بنسبة 85.5 % .

أشيع نمط جلدي مصاب هو النمط III بنسبة 50% .

- **نتائج الدراسة العلاجية:**

الشفاء السريري لآفات التقران المثي المعالجة بالآزوت السائل بتقنية الإرذاذ المتقطع دورة وحيدة لمدة 12 ثانية كانت نسبته 95.2% حيث أن 37.1% احتاجوا إلى جلسة واحدة و42% احتاجوا إلى جلستين و 16.1 احتاجوا 3 جلسات و نسبة 4.8 % لم تكمل الدراسة.

الأثار الجانبية هي وذمة واحمرار بـ 8.06% وخلل تصبغ بـ 4.83% ونكس بـ 3.22 %.

خامساً: الخلاصة

التقران المثي هو أكثر الأورام الظهارية السليمة شيوعاً عند المسنين فوق 50 سنة . ونادراً ما يظهر لدى متوسطي الأعمار.

يظهر على الوجه، الرقبة والجذع ويعف عن الراحتين والأخمصين، بشكل حطاطات ذات سطح متثألل مع مظهر لاصق.

ومع تقدم عمر الآفة يزداد التثآلل وفرط التقرن وقد تصبح الآفات بشكل عقيدات أو لويحات مصطبغة بشدة وثخينة مغطاة بجلبة زهمية.

وبالأضافة للشكل الشائع توجد أشكال أخرى مثل الجلاد الحطاطي الأسود، التقرانات الاصقة، والتقرانات المثية الطفحية.

التقرانات المثية لا عرضية عادة، لكنها قد تكون حاكة و تتخرش بسبب الملابس أومن التعطن خاصة في حالة وجودها في الأماكن المذحية، وعندما يحدث انتان ثانوي تصبح ممضة.

لايزال التقران المثي مجهول المنشأ، ولكن وضعت عدة فرضيات وأهمها العامل الوراثي، العامل الضيائي، العمر المتأخر، عامل الزهم و العامل الهرموني.

التشخيص غالباً سريري وقد تكون الخزعة ضرورية في الآفات الكبيرة سوداء اللون والتي يشك باحتمال كونها ميلانوما.

تضمنت الرسالة 62 مريض مصابين بالتقرانات المثية، وأجريت لهم دراسة إحصائية تتضمن العمر، الجنس، العوامل المؤهبة، موقع وعدد الآفات والشكل السريري للآفات.

وأجريت لهم دراسة علاجية لتقيم فعالية الآزوت السائل بتقنية الإرذاذ المتقطع لمدة 12 ثانية.

سادساً: التوصيات

- يجب تطمين المريض بسلامة التقرانات المثية وأنها من الأورام السليمة الشائعة نسبياً عند كبار السن.

- تنبيه المريض في حال ظهور التقرانات المثية الطفحية في فترة زمنية قصيرة وبأعداد كبيرة قد يكون له مؤشر هام على وجود خباثة داخلية مستبطنة.
فيجب في هذه الحالات إجراء الاستقصاءات الازمة، وفي حال سلبية هذه الاستقصاءات يجب عليه المراجعة الدورية.

- تنبيه المريض في حال وجود أي التهاب أو تخريش أو في حال الشك بالميلانوما فلابد حينها من إجراء الخزعة النسيجية.

- تنبيه المريض إلى أن الوقاية من الشمس قد تقلل إمكانية ظهور التقرانات المثية بسبب شيوع هذه الآفات في الأماكن المعرضة للضياء.

- ونوصي بعلاج التقرانات المثية بالآزوت السائل حيث أنها طريقة أمنة وفعالة وسهلة الاستخدام بيد الطبيب المعالج ونتائجه التجميلية مقبولة.

- اجراء دراسات أوسع تضم عدد مرضى أكبر مع التزام من المرضى بالمتابعة لفترة كافية لتقييم فعالية العلاج.

References:

1. Luba MC, Bangs SA, Mohler AM, Stulberg DL. Common benign skin tumors.Am Fam Physician. 2003 Feb 15;67(4):729-38.

2. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(8):664-677.

3. Phulari RG, Buddhdev K, Rathore R, Patel S.seborrheic keratosis.J Oral Maxillofac Pathol. 2014 May;18(2):327-30.

4. MacKie RM, Quinn AG. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumors. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, et al, eds. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Oxford, UK: Blackwell; 2004:36-45.

5. Wood LD, Stucki JK, Hollenbeak CS, et al. Effectiveness of cryosurgery vs curettage in the treatment of seborrheic keratoses. JAMA Dermatol. 2013;149:108-109.

6. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrhoeic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? Br J Dermatol. 1997;137:411-414.

7. Hafner C, Hartmann A, van Oers JM. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. Mod Pathol. 2007;20:895-903.

8. Zabel R, Vinson R, McCollough M. Malignant melanoma arising in a seborrheic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2000;42:831–3.

9. Zhang RZ, Zhu WY. Seborrheic keratoses in five elderly patients: an appearance of raindrops and streams. *Indian J Dermatol*. Jul 2011;56(4):432-4.

10. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2003;19:73-80**.**

11. Brodsky J. Management of benign skin lesions commonly affecting the face: actinic keratosis, seborrheic keratosis, and rosacea. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(4):315-320.

12. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Ruiz-Esparza J. Laser treatment of benign pigmented epidermal lesions using a 300 nsecond pulse and 510 nm wavelength.*J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(4):341-347.

13. Graham G, Barham K. Cryosurgery. *Curr Probl Dermatol*. 2003;15(6):229-250.

14. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: a study comparingthe standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene , and topical imiquimod. *Int J Dermatol*. 2004;43(4):300-302.

15. Freudenthal W, Spitzer R: Warzen und Kondylome , in Jadassohn J (ed): Handbook der Haut und Geschlectkr . Berlin, Springer-Verlag, 1933, pp 33-207. 4+.

16. Rudolf L. Baer, MD. Giant pedunculated Seborrheic Keratosis. *Arch Dermatol.* 1979;115(5):627.

17. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J *et al*. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; **142**: 1154–9.

18. Gill D, Dorevitch A, Marks R. The prevalence of seborrheic keratosis in people aged 15 to 30 years: is the term senile kersatosis redundant? Arch Dermatol. 2000 Jun;136(6):759-62.

19. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical

Presentation, Diagnosis, and Management. J Drugs Dermatol. 2015 Oct 1;14(10):1119-25.

20. S. William Becker, M.D. Seborreic Keratosis and Verruca, with special reference to Melanotic variety. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1951;63(3):358-372.

21.Thomas I, Kihiczak NI, Rothenberg J, Ahmed S, Schwartz RA. Melanoma within the seborrheic keratosis. Dermatol Surg. 2004 Apr;30(4 Pt 1):559-61.

22. Hafner C, Hafner H, Groesser L. [Genetic basis of seborrheic keratosis and epidermal nevi]. Pathologe. 2014 Sep;35(5):413-23.

23. Winkelmann R. Superficial spreading (and disappearing) seborrheic keratosis. Cutis. 1999;63:235–7.

24. Leonardi C, Zhu W, Kinsey W, Penneys N. Seborrheic keratoses from the genital region may contain human papillomavirus DNA. Arch Dermatol. 1991;127:1203–6.

25. Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. J Korean Med Sci. 2001 Oct;16(5):619-22.

26. Hambrick GW Jr, Gerstein W, Bloomberg R. Studies of inoculability and transplantability of seborrheic keratoses. J Invest Dermatol. 1962 Apr;38:219-22.

27. Stockfleth E, Rowert J, Arndt R, et al. Detection of human papillomavirus and response to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. Br J Dermatol. 2000;143:846–50.

28. Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N, Georgiou S, Pasmatzi E. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratoses. Arch Dermatol Res 1995; 287: 612-5.

29. Astori G, Lavergne D, Benton C, et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. J Invest Dermatol. 1998;110:752–5.

30. Zhao YK, Lin YX, Luo RY, Huang XY, Liu MZ. Human papillomavirus (HPV) infection in seborrheic keratosis. Am J Dermatopathol 1989; 11: 209-12.

31. Pesce C, Scalora S. Apoptosis in the areas of squamous differentiation of irritated seborrheic keratosis. J Cutan Pathol. 2000;27:121–3.

32. Garcia R, Bishop M. The rapid onset of seborrheic keratosis of the breast during pregnancy. J Assoc MilDermatol. 1977;3:13–14.

33. Nakamura H, Hirota S, Adachi S, et al. Clonal nature of seborrheic keratosis demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor locus as a marker. J Invest Dermatol. 2001;116:506–10.

34. Jack Brown, MD; Robert R. Kierland, MD. Erythrokeratodermia Variabilis. Report of Three Cases and Review of the Literature. *Arch Dermatol*. 1966;93(2):194-201.

35. Williams MG. Acanthomata appearing after eczema. *Br J Dermatol* 1956; 68: 268–71.

36. Gleeson, C., Chan, I., Griffiths, W. and Bunker, C. (2009), Eruptive seborrhoeic keratoses associated with erythrodermic pityriasis rubra pilaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 23: 217–218.

37. Schwengle L, Rampen F. Eruptive seborrheic keratosis associated with erythrodermic pityriasis rubra pilaris: possible role of retinoid therapy. Acta Derm Venereol. 1988;68:443–5.

38. Hafner C, van Oers JM, Vogt T. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi. *J Clin Invest* 2006; 116: 2201–7.

39. Hafner C, Lopez-Knowles E, Luis NM, et al. Oncogenic *PIK3CA* mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:13450–4.

40. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:1-7.

41. Sanderson KV. The structure of seborrhoeic keratoses. *Br J Dermatol* 1968; 80: 588–93.

42. Joseph Jordan Eller, M.D.,Vincent J. Ryan, M.D. Senile Keratoses and Seborreic Keratoses Differences clinically, histopathologically and in susceptibility to malignant change.*Arch Derm Syphilol.* 1930;22(6):1043-1060.

43. Thomas PH: Clinical Dermatology. A Color Guide to Diagnosis and Therapy, St Louis, Toronto, The C.V. Mosby Company, 1985, p403-407.

44. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopic diagnosis of seborrheic keratosis.*Clin Dermatol*. 2002 May-Jun. 20(3):270-2.

45. Verhagen ARHB, Koten JW, Chaddah VK, Patel RI. Skin diseases in Kenya: a clinical and histopathological study of 3,168 patients. Arch Dermatol. 1968;98:577–86.

46. Marghoob A, Braun R P. Two-step algorithm: Differentiating melanocytic from nonmelanocytic lesions. Atlas of Dermoscopy, 2012. Informa Healthcare, London.

47. Marghoob AA1, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the family physician. Am Fam Physician. 2013 Oct 1;88(7):441-50.

48. Elgart GW. Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. Dermatoscopic features and correlation to histology and clinical signs. Dermatol Clin. 2001 Apr;19(2):347-57.

49. Willoughby C, Soter NA. Stucco keratosis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 859–61.

50. Kocsard E, Carter JJ. The papillomatous keratoses: the nature and differential diagnosis of stucco keratosis. *Australas J Dermatol* 1971; 12: 80–8.

51. Stockfleth E, Rowert J, Arndt R, Christophers E, Meyer T. Detection of human papillomavirus and response to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. Br J Dermatol. 2000 Oct. 143(4):846-50.

52. Shall L, Marks R. Stucco keratoses. A clinicopathological study. Acta Derm Venereol. 1991;71:258–61.

53. Hafner C, Landthaler M, Mentzel T, Vogt T. FGFR3 and PIK3CA mutations in stucco keratosis and dermatosis papulosa nigra. Br J Dermatol. 2010 Mar. 162(3):508-12.

54. Castellani A. Observations on some diseases of Central America. *J Trop Med Hyg.*1925; 28: 1–14.

55. Michael JC, Searle ER. Dermatosis papulosa nigra. Arch Dermatol Syphilol 1929;20: 629–40.

56. Diasio FA. Dermatosis papulosa nigra (Castellani) of unusual distribution (acanthosis papulosa nigra). Arch Dermatol Syphilol 1933; 27: 751–5.

57. Grimes P, Arora S, Minus H, Kenney J. Dermatosis papulosa nigra. Cutis. 1983;32:385–6, 392.

58. Hairston MA Jr, Reed RJ, Derbes VJ. Dermatosis papulosa nigra. Arch Dermatol.1964; 89: 655–8.

59. Schwartz R. Sign of Leser-Trélat. J Am Acad Dermatol. 1996;35:88–95.

60. Brown FC. Sign of Leser-Trélat .JAMA. 1978 Mar 6;239(10):929-30.

61. Leser E. Ueber ein die Krebskrankheit beim Menschen haufig begleitendes, noch wenig gekanntes Symptom. Munchener Med Wochenschr. 1901;51:2035-2036.

62. Katrina Chakradeo, Kaustubh Narsinghpura, Adel Ekladious. Sign of Leser–Trélat . BMJ Case Rep. 2016 Apr 8;2016.

63. Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign and pseudo-sign of Leser-Trélat: case reports and a review of the literature. J Drugs Dermatol. 2013 May;12(5):e79-87.

64. Vielhauer V, Herzinger T, Korting HC. The sign of Leser-Trélat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. Eur J Med Res. 2000;5:512–6.

65. Heaphy MR Jr, Millns JL, Schroeter AL. The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. JAm Acad Dermatol.2000;43:386–90.

66. Yeh J, Munn S, Plunkett T. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. J Am Acad Dermatol. 2000;42:357–62.

67. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Melander S. Seborrheic keratoses and cancer. J Am Acad Dermatol. 1992;26:947–50.

68. Mishima Y, Pinkus H. Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. *AMA Arch Dermatol* 1960; 81: 539–50.

69. Diaz-Cascajo C, Reichel M, Sanchez J. Malignant neoplasms associated with seborrheic keratoses. An analysis of 54 cases. Am J Dermatopathol. 1996;18:278–82.

70. Schulz H. [Pigmented lesion on the temple. Pigment cell tumor, basal cell carcinoma, or irritated seborrheic keratosis?]. Hautarzt. 2010 Dec;61(12):1061-2.

71. Holdiness MR. A case of Leser-Trélat sign. J Am Acad Dermatol. 1987 Jan. 16(1 Pt 1):147-8.

72. Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. Arch Dermatol. 1973 Nov;108(5):700–701.

73. Rao B, Freeman R, Poulos E, et al. The relationship between basal cell epithelioma and seborrheic keratosis. A study of 60 cases. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:761–4.

74. Blessing K, Evans AT, al-Nafussi A. Verrucous naevoid and keratotic malignant melanoma: a clinicopathological study of 20 cases. Histopathology. 1993;23:453–8.

75. Heng MC1, Soo-Hoo K, Levine S, Petresek D. Linear seborrheic keratoses associated with underlying malignancy. J Am Acad Dermatol. 1988 Jun;18(6):1316-21

76. Morgan MB, Stevens GL, Switlyk S. Benign lichenoid keratosis. A clinical and pathologic reappraisal of 1040 cases. Am J Dermatopathol. 2005;27:387–92.

77. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, Carrino JA, Farber AJ, Frassica FJ. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Oct. 89 Suppl 3:103-15.

78. Evan RF, Antoninette FH: Pathology of the skin. Connecticut, Appleton & Lange, 1990, p537- 540

79. Elder DE. Lever's histopathology of the skin .Lipincott; 10th ed. Philadelphia 2009.; pp. 795–798.

80. Busam KJ. A volume in the series foundation in diagnostic pathology. Elsevier; 1st ed. Philadelphia. 2010. Dermatopathology: pp. 336–343.

81. Simon P, Requena L, Sanchez Yus E. How rare is melanoacanthoma?Arch Dermatol. 1991;127:583–4.

82. Tomich C, Zunt S. Melanoacanthosis (melanoacanthoma) of the oral mucosa. J Dermatol Surg Oncol. 1990;16:231–6.

83. lndianer L. Controversies in dermatopathology. J Dermatol Surg Oncol 1979;5:321.

84. Mishima Y, Pinkus H. Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. Arch Dermatol. 1960;81:539–50.

85. Prieto VG, Casal M, McNutt NS. Lichen planus-like keratosis: a clinical and histologic reexamination. Am J Surg Pathol. 1993;259–63.

86. Nancy Bruckner, MD; Ronald A. Katz, MD. Pemphigus Foliaceus Resembling Eruptive Seborrheic Keratoses.Arch Dermatol. 1980;116(7):815-816.

87. White SW, Bescanceney CF. The relationship of seborrheic keratosis and basal-cell carcinoma? J Dermatol Surg Oncol. 1983 Sep;9(9):756-8.

88. Mikhail GR, Mehregan AH. Basal cell carcinoma in seborrheic keratosis. J Am Acad Dermatol. 1982 Apr;6(4 Pt 1):500-6.

89. Brown GR, Burks JW, Farber GA: Dermabrasion for showers of seborrheic keratosis. J Dermatol Surg, 2: 258-259, 1976.

المراجع العربية:

90. د. جمانة حبيب. التقران المثي. رسالة جامعية أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية في عام 1991، جامعة دمشق، إشراف الأستاذ الدكتور صالح داود.

91. د. سهيلة شجاع. دراسة سريرية نسجية للتقران المثي. رسالة جامعية أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية في عام 2012، جامعة دمشق، إشراف الأستاذة الدكتورة لينة الحاج إبراهيم.