

اختلالات پوستی در بیماران مبتلا به پارکینسون

پرهام تیمیمی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

پرهام تیمیمی

تهران، خیابان ولنجک، بلوار دانشجو
پست الکترونیک:

parhamtamimi.md@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

بیماری پارکینسون (Parkinson Disease [PD]) با انواع اختلالات پوستی مرتبط است. اختلالات پوستی در بیماران مبتلا به پارکینسون را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم کرد: (۱) اختلالات غیرایتروژنیک شامل ملانوم، درماتیت سبورئیک، اختلالات تعریق، پمفیگوئید تاولی و روزاسه و (۲) اختلالات ایتروژنیک مربوط به عوارض جانبی سیستمیک آنتی‌پارکینسون (از جمله کاربیدوپا/لوودوپا، روتیگوتین و سایر دوپامین آگونیست‌ها، آمانتادین، مهارکننده‌های کاتکول - O - متیل ترانسفراز و آپومورفین زیرجلدی).

درحالی که درماتیت سبورئیک به‌عنوان یک علامت پروموتوری در PD در نظر گرفته می‌شود، روزاسه ممکن است یک عامل خطر یا نشانه اولیه توسعه PD باشد. علاوه بر این، ارتباط قوی بین PD و پیشرفت بعدی BP نیز یافت شده است و یک ارتباط احتمالی بین PD و ملانوما مشاهده شده است. از آنجایی که افزایش خطر ابتلا به PD و ملانوم در افرادی با رنگ موی روشن و به‌ویژه موهای قرمز مشاهده شده است، پزشکان معالج باید به این افراد آگاهی خاصی نشان دهند و بر اهمیت محافظت از آفتاب، از جمله محدود کردن قرارگرفتن در معرض استفاده از عوامل مسدودکننده نور خورشید با فاکتور بالا تأکید کنند.

کلیدواژه‌ها: بیماری پارکینسون، تظاهرات پوستی، علائم ایتروژنیک

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۲۱

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۳): ۱۷۵-۱۷۰

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD) یک وضعیت عصبی است که عمدتاً افراد مسن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تخمین زده می‌شود که بیش از ۹۰ درصد از بیمارانی که با PD تشخیص داده می‌شوند، زمانی که علائم برای اولین بار ظاهر می‌شوند، بالای ۶۰ سال سن دارند.^۱ درحالی که تظاهرات اولیه PD با علائم حرکتی کلاسیک تعریف می‌شود، اختلالات پوستی (درماتیت سبورئیک، پمفیگوئید بولوز (BP)، روزاسه، نارسایی اتونومیک و ملانوم) معمولاً با این بیماری همراه است.^۲ با وجود اینکه برخی از این اختلالات ذکرشده از بیماری‌های پوستی رایجند؛ اما بروز آن‌ها در بیماران مبتلا به PD در سال‌های اخیر افزایش یافته است.

درماتیت سبورئیک

یکی از ویژگی‌های کلیدی PD کمبود دوپامین است و پیامد آن افزایش تولید سبوم است.^۳ این امر منجر به بروز قابل توجه درماتیت سبورئیک در این بیماران می‌شود. درماتیت سبورئیک (SD) در ۵۹٪-۵۹٪ از بیماران مبتلا به PD رخ می‌دهد درحالی که تنها ۳٪ از جمعیت نرمال به آن مبتلا هستند.^۲ SD در مردان با / بدون PD در مقایسه با زنان شایع‌تر است، احتمالاً به‌دلیل سطوح آندروژن بالاتر در مردان می‌باشد.^۴

مالاسزیا، قارچی که معمولاً با SD در ارتباط است، و نقش آن در این جمعیت بررسی شده است. مطالعه مبتنی بر روش کشت نشان داد که رابطه معنی‌داری بین SD و PD و تراکم مالاسزیا وجود دارد. باید

افزایش فعالیت متالوپروتئیناز ماتریکس باشد. این مطالعه نشان داد که تتراسایکلین‌ها نه تنها روزاسه بیماران مبتلا را درمان می‌کنند؛ بلکه خطر ابتلا به PD را تا ۲٪ کاهش می‌دهد. اگرچه تتراسایکلین رژیم درمانی اصلی در درمان روزاسه است؛ اما تأثیر آن‌ها بر بروز PD بسیار جالب است و بیشتر بر ارتباط بین هر دو بیماری تأکید می‌کند.^{۱۰}

پمفیگوئید تاولی

پمفیگوئید بلوز یک بیماری نادر و نسبتاً خوش‌خیم تاولی زیراپیدرمی با منشأ ناشناخته است که در آن اتوانتی‌بادی‌های IgG هم در گردش خون و هم متصل به لامینالوسیدای غشای پایه اپیدرم یافت می‌شود. اتوانتی‌های متصل به BMZ منجر به فعال شدن کمپلمان و کموتاکسی و تخلیه گرانول‌های لکوسیتی می‌شوند و لکوسیتی نیز، آنزیم‌های پروتئولیتیک آزاد می‌کنند که موجب تخریب غشای پایه و در نتیجه جداشدگی اپیدرم از درم می‌گردد. نتیجه نهایی یک تاول زیراپیدرمی است.^{۱۱}

شیوع بیماری به نژاد و جنس بستگی نداشته و ارتباط شناخته‌شده‌ای نیز با HLA ندارد. پمفیگوئید، بیماری افراد مسن است و در بیشتر موارد پس از ۶۰ سالگی رخ می‌دهد؛ با این وجود این بیماری در بچه‌ها نیز گزارش شده است. گزارش‌های زیادی مبنی بر همراهی آن‌ها احتمالاً اتفاقی است. شواهد مبنی بر همراهی پمفیگوئید بلوز با دیگر اختلالات وجود دارد؛ اما همراهی آن‌ها احتمالاً اتفاقی است. شواهد مبنی بر همراهی پمفیگوئید بلوز با بدخیمی داخلی اندک است.^{۱۱} تاول‌های دهانی در صورت وجود، خفیف و گذرا هستند. پمفیگوئید به صورت یک منطقه لوکالیزه اریتم یا پلاک‌های کهیری خارش‌دار شروع شده‌اند، تدریجاً گسترده‌تر و ادم آن بیشتر می‌گردد. این مرحله پیش‌تاولی، اغلب به‌عنوان کهیر تشخیص داده می‌شود. شدت خارش متغیر؛ اما معمولاً متوسط تا شدید است.

مطالعات بیشتری در مورد درمانیت سبورئیک و ارتباط آن با PD انجام شود، داده‌های موجود نشان‌دهنده ارتباط قوی در بروز PD است.^۲ تانر و همکاران پیشنهاد کردند که درمانیت سبورئیک می‌تواند به‌عنوان یک مارکر شناسایی زودهنگام PD عمل کند.^۵ سطوح بالاتر هورمون محرک ملانوسیت (MSH)، هورمون سبوتروفیک در بیماران PD یافت شده است.^۶ درمان ضدقارچی مناسب مانند کتوکونازول می‌تواند برای بیماران PD مفید باشد؛ زیرا رشد مالاسزیا و تولید آنزیم دخیل در بیماری‌زایی را کاهش می‌دهد. از عوامل ضدالتهایی به شکل استروئیدهای موضعی یا مهارکننده‌های موضعی کلسینورین نیز می‌توان در درمان استفاده کرد.^۷ هم‌چنین تزریق جلدی توکسین بوتولینوم در تنظیم ترشح سبوم و درمان SD در بیماران PD مؤثر است.^۸

روزاسه

روزاسه یک بیماری مزمن پوستی شایع است که صورت را درگیر کرده و با گرگرفتگی، قرمزی، جوش، جوش‌های چرکی (Pustules) و عروق خونی متسع مشخص می‌شود. چشم‌ها اغلب درگیر شده و ضخیم‌شدن پوست همراه با بزرگ‌شدن قسمت‌هایی از بدن (Phymas)، به‌خصوص بینی، در برخی افراد ممکن است رخ دهند.^۹

ارتباط بین روزاسه و PD در یک مطالعه کوهورت از دانمارک در یک بازه زمانی ۱۵ ساله بر روی بیش از ۵/۴ میلیون نفر موردارزیابی قرار گرفته است.^{۱۰} نتایج نشان داد، بروز روزاسه در بیماران مبتلا به PD دو برابر بیشتر از افراد بدون PD بود.^۲ علاوه بر این، شروع علائم PD به‌طور متوسط ۲/۴ سال زودتر در بیماران PD مبتلا به روزاسه نسبت به بیماران PD بدون روزاسه گزارش شد.^{۱۰} این مطالعه نشان داد که روزاسه یک عامل خطر مستقل برای PD است. این ارتباط می‌تواند به‌دلیل مکانیسم‌های بیماری‌زایی مشترک شامل

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به‌تنهایی یا ترکیبی با درمان‌های کمکی سرکوب‌کننده یا تعدیل‌کننده ایمنی درمان می‌شود.^{۱۷}

ملانوما

خال سرطانی یا ملانوما، یکی از تومورهای بدخیم پوستی است که در اثر تغییر در ملانوسیت‌ها (سلول‌های رنگدانه‌ای پوست) ایجاد می‌شود. این تومورها ممکن است در زمینه یک پوست به‌طور کامل سالم یا حتی در بستر ناخن ایجاد شده یا در زمینه یک خال قبلی خود را نشان می‌دهد. ملانوما علاوه‌بر پوست، به‌صورت اولیه ممکن است در مخاط دهان و چشم نیز ایجاد گردند. چنانچه این عارضه سریع تشخیص داده شود و برای درمان آن اقدام گردد، میزان بهبود آن نزدیک به صددرصد خواهد بود. ملانوما زمانی که سلول‌های تولیدکننده ملانین (ملانوسیت‌ها) به شکل غیرطبیعی رشد می‌کنند، اتفاق می‌افتد. به‌طور عادی، سلول‌های پوستی به‌طور منظم و کنترل‌شده‌ای تولیدشده و سلول‌های سالم و جدید، سلول‌های قدیمی‌تر را به سطح پوست فرد هدایت می‌کنند که در نتیجه این انتقال، سلول‌های مرده از سطح پوست جدا شده و خواهند افتاد؛ اما زمانی که سلول‌ها دچار آسیب کروموزومی شوند، سلول‌های جدید ممکن است بیش از حد رشد کرده و در نتیجه توده‌ای از سلول‌های سرطانی را به‌وجود بیاورند.

ماهاجان و همکاران اخیراً یک مطالعه مورد - شاهدهی انجام دادند و دریافتند که سرطان، به‌ویژه سرطان پوست، با شروع تأخیری PD همراه بود.^{۱۸} در یک مطالعه موردی گزارش شد که به‌دنبال افزایش لوودوپا، ریسک ابتلا بیشتر شد. یک مطالعه دانمارکی روی بیش از ۱۴۰۰۰ بیمار مبتلا به PD به این نتیجه رسید که افزایش نرخ ملانوم محدود به افراد مبتلا به PD ایدیوپاتیک و غیرمرتبط با درمان لوودوپا است.^{۱۹} یک مطالعه آینده‌نگر شامل ۲۱۰۶ بیمار از آمریکای

پیش از تشخیص این بیماری در یک گروه از افراد مسن شکایت خارش به مدت متوسط ۱۰ ماه وجود داشت. در بیشتر موارد رنگ پلاک‌ها در عرض ۱ تا ۳ هفته به قرمز تیره یا سیانوتیک تغییر می‌یابد که با اضافه‌شدن سریع وزیکول‌ها و بول‌ها بر آن‌ها به اریتم مولتی‌فرم شباهت می‌یابد. شایع‌ترین محل پیدایش آن‌ها قسمت تحتانی، شکم، کشاله ران و سطوح فلکسور بازوها و پاها است. کف دست و کف پاها نیز درگیر می‌شوند.^{۱۱}

شیوع پمفیگوئید بلوز در جمعیت PD از ۲/۳ تا ۹/۱۷ درصد است.^{۱۲} ارتباط بیماری‌زایی بین پمفیگوئید بلوز و اختلالات عصبی، از جمله PD، شناخته نشده است. پمفیگوئید بلوز با اتوانتی‌بادی علیه دو پروتئین همیدزموزومی مرتبط است: BPAg1 (BP230) و BPAg2 (BP180) که هر دو شامل ایزوفرم‌های عصبی و غیرعصبی هستند. تخریب عصبی همراه با اختلال در سد خونی - مغزی؛ مانند PD رخ می‌دهد.^{۱۳} علاوه‌بر PD، بیماران مبتلا به پمفیگوئید بلوز در معرض خطر سکتة مغزی، تشنج و زوال عقل نیز هستند.^{۱۴}

چندین مطالعه تخمین زدند که PD در بیماران مبتلا به پمفیگوئید بولوز سه برابر بیشتر از جمعیت نرمال مشاهده می‌شود.^۲ مطالعات متعددی شیوع بالای PD را در بیماران مبتلا به پمفیگوئید بولوز گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای توسط کوردل و همکاران، PD در ۳۲ (۹٪) نفر از ۳۴۱ بیمار مبتلا به پمفیگوئید بولوز مشاهده شد.^{۱۵} این ارتباط هم‌چنین در یک مطالعه مورد - شاهدهی مبتنی‌بر جمعیت شامل ۸۶۸ بیمار مبتلا به پمفیگوئید بولوز و ۳۴۵۳ فرد کنترل پیدا شد که در آن PD در ۲۶ مورد از بیماران پمفیگوئید بولوز (۳٪) و در ۳۶ کنترل (۱٪) وجود داشت.^{۱۶}

پمفیگوئید بلوز خفیف تا متوسط معمولاً با کورتیکواستروئیدهای موضعی یا داکسی‌سایکلین خوراکی درمان می‌شود. اشکال شدید آن با

فراتر از ارتباط PD با اختلالات پوستی مختلف، پوست نیز احتمالاً به‌عنوان یک ابزار مفید در تشخیص PD عمل می‌کند. α - سینوکلئین، یک پروتئین عصبی پیش‌سیناپسی و جزء پروتئینی اصلی اجسام لوی، از نظر ژنتیکی با PD مرتبط است. همان‌طور که شواهد در حال ظهور نشان داده‌اند، α - سینوکلئین نه‌تنها در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شود؛ بلکه در سیستم عصبی خودمختار محیطی نیز یافت می‌شود^{۲۰}؛ نشانگرهای زیستی بالقوه‌ای که امکان تشخیص دقیق سینوکلئینوپاتی‌ها را در مایعات بدن و بافت‌های محیطی؛ مانند غدد بزاقی، سیستم عصبی محیطی و پوست فراهم می‌کند. با این حال، در حال حاضر هیچ نشانگر تشخیصی پذیرفته‌شده‌ای وجود ندارد.

شمالی نشان داد که شیوع ملانوم در بیماران مبتلا PD در مقایسه با جمعیت نرمال ۲ برابر بیشتر است^{۲۰}. ارتباط بین ملانوما و PD نامشخص است؛ اما فرضیه‌های مختلفی ارائه شده است. آلفا سینوکلئین، آنزیمی که تیروزین هیدروکسیلاز را مهار می‌کند، در سنتز ملانین در ملانوم و سلول‌های عصبی دوپامینرژیک در PD نقش دارد و می‌تواند یک توضیح قابل قبول باشد. علاوه بر این، ارتباطی بین رنگ مو و PD زودرس (کمتر از ۷۰ سال) نیز مشاهده شد، در حالی که رنگ مو با خطر شروع PD پس از سن ۷۰ سالگی ارتباط معنی‌داری نداشت. اگرچه علت دقیق هنوز مشخص نشده است، تفاوت در متابولیسم رنگدانه ممکن است ارتباط مشاهده‌شده PD با رنگ موهای روشن‌تر را توضیح دهد^{۲۱}.

References

1. NNIo A. Parkinson's disease: Causes, symptoms, and treatments. Natl Inst Aging 2022; 1-7.
2. Shah P, Sagar PR, Alhumaidi N, et al. Parkinson's disease and its dermatological associations: Is your skin whispering you a diagnosis? Cureus 2020; 12.
3. Arsic Arsenijevic VS, Milobratovic D, Barac AM, et al. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: The presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production. BMC Dermatol 2014; 14: 1-9.
4. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, et al. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. Exp Dermatol 2020; 29: 481-89.
5. Tanner C, Albers K, Goldman S, et al. Seborrheic dermatitis and risk of future Parkinson's disease (PD). 2012: S42-001.
6. Shuster S, Thody AJ, Goolamali SK, et al. Melanocyte-stimulating hormone and parkinsonism. Lancet 1973; 301: 463-65.
7. Ravn AH, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. Clin Cosmet Invest Dermatol 2017: 87-92.
8. Shuo L, Ting Y, KeLun W, et al. Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin treatment of oily skin. J Cosmet Dermatol 2019; 18: 451-57.
9. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 148-55.
10. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: A Danish nationwide cohort study. JAMA Neurol 2016; 73: 529-34.
11. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1031-047.

12. Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, et al. Mortality and comorbidity profiles of patients with bullous pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol* 2018; 30: 9-13.
13. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 133-50.
14. Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of bullous pemphigoid: Overview and potential explanations. *Front Med* 2018; 5: 220.
15. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol* 2007; 215: 187-91.
16. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: A population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 631-36.
17. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, et al. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: Update on diagnosis and treatment. *Dermatol pract concept* 2020; 10.
18. Casas-De-La-Asunción E, Ruano-Ruiz J, Rodriguez-Martin AM, et al. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: A case-control study. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 860-65.
19. Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, et al. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Mov Disord* 2007; 22: 1252-257.
20. Liu R, Gao X, Lu Y, et al. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011; 76: 2002-9.
21. Gao X, Simon KC, Han J, et al. Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk. *Ann Neurol* 2009; 65: 76-82.

A review of skin disorders in parkinson disease

Parham Tamimi, MD

School of Medicine, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences, Tehran,
Iran

Received: Nov 26, 2023
Accepted: Dec 12, 2023
Pages: 170-175

Parkinson Disease (PD) is a neurological disorder, which have comorbidity with some skin disorders. Skin disorders in Parkinson can be divided into two main groups including 1) non-iatrogenic disorders: melanoma, seborrheic dermatitis, sweating disorders, pemphigoid, rosacea, and 2) Iatrogenic disorders due to anti-Parkinson drugs side effects (like: carbidopa/levodopa, rotigotine, other dopamine agonists, COMT inhibitors and SC Apo morphine).

While seborrheic dermatitis is considered as a pre diagnostic sign, rosacea can be assumed as a warning sign of disease development. In addition, a strong correlation between PD and further bolus pemphigoid has been discovered. There might be a relation between melanoma and PD. It is important especially in patients with lighter skin with red and blond hair color. Hence, physicians should pay special attention in these patients and try to increase awareness in this population like reminding the importance of sun protection.

Keywords: parkinson disease, skin disorder, iatrogenic symptoms

Corresponding Author:
Parham Tamimi, MD

Daneshjoo Blvd., Velenjak St., Teharn,
Iran
Email: parhamtamimi.md@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2023 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2023, Volume 14, Number 3