

A Case of Tuberos Sclerosis with Ocular Involvement

Ramezani A, MD; Fatehi M, MD

Purpose: To report multiple astrocytic hamartomas in a patient with tuberous sclerosis (TS).

Patient and Findings: A 16-year-old girl with TS without any ocular complaint was referred for ophthalmologic examination. She had papular rash on her face and other skin lesions elsewhere in the body which were specific for TS. Multiple well-circumscribed elevated lesions characteristic of astrocytic hamartoma were seen in the retina of both eyes. Two larger nodular and calcified masses, one in inferotemporal retina of the left eye and another in superotemporal retina of the right eye were also detected. One of these lesions was located in far periphery.

Conclusion: One of the retinal masses in our patient was located in the far periphery of the retina which is in contrast to previous reports that mention a maximum of 2 disc diameter distance from the optic disc for such lesions. Because of high probability of eye involvement, all cases of TS should undergo a thorough ocular examination.

Key words: tuberous sclerosis, astrocytic hamartoma, eye involvement

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (2): 248-252.

معرفی یک مورد توبروس اسکلروزیس با درگیری چشمی

دکتر علیرضا رضانی^۱ و دکتر محمد فاتحی^۲

چکیده

هدف: گزارش هامارتومای آستروسایتی متعدد شبکیه در یک بیمار مبتلا به بیماری توبروس اسکلروزیس (TS).
معرفی بیمار: دختر ۱۶ ساله‌ای با بیماری شناخته‌شده TS و بثورات پاپولی فراوان ناحیه صورت، جهت بررسی ضایعات چشمی ارجاع گردید. در معاینه شبکیه، ضایعات متعدد برجسته با حدود مشخص، بیانگر هامارتومای آستروسایتی مشاهده شد. دو ضایعه بزرگ ندولی و کلسیفیه، یکی در قسمت تحتانی- گیجگاهی (inferotemporal) شبکیه چشم چپ و دیگری در ناحیه سوپروتیمپورال شبکیه چشم راست دیده شد. یکی از این توده‌ها در قسمت محیطی شبکیه بود. این ضایعات در آنژیوگرافی با فلورسین، نمای رنگ‌گرفتگی (staining) داشتند. اکوکاردیوگرافی بیمار، طبیعی گزارش شد. کلسیفیکاسیون‌های متعدد پاراونتریکولار در CT- اسکن مغز، قابل مشاهده بودند.
نتیجه‌گیری: در این بیمار یکی از ضایعات ندولی در قسمت محیطی شبکیه قرار داشت که برخلاف سایر گزارش‌هاست. انجام معاینه کامل چشم‌پزشکی در مبتلایان به TS به دلیل احتمال درگیری چشمی و بروز عوارض، توصیه می‌گردد.
• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۲: ۲۴۸-۲۵۲.

• پاسخ‌گو: دکتر علیرضا رضانی (e-mail: arramezani@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۵ بهمن ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۱ مرداد ۱۳۸۴

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- خیابان شهید مدنی- بیمارستان امام حسین- بخش چشم

دکتر علیرضا رضانی- توبروس اسکروزیس با درگیری چشمی

مقدمه

فاکوماتوزها (phakomatosis)، گروهی از سندرم‌های بالینی مستقلی هستند که ویژگی آن‌ها، وجود تومورهای متعدد خوش‌خیم و گاه بدخیم در اندام‌های مختلف بدن، از جمله چشم می‌باشد. یکی از انواع فاکوماتوزها، توبروس اسکروزیس (TS) است که ویژگی اصلی آن، پیدایش هامارتوما در اندام‌های مختلف بدن می‌باشد. هامارتوما عبارت است از یک توده تومورمانند که از یاخته‌ها و بافت تمایز یافته‌ای که به طور طبیعی در آن محل وجود دارند؛ تشکیل شده است^۱.

درگیری چشمی این بیماران، شامل وجود هامارتومای آستروسایتی شبکیه و دیسک بینایی است^۲ که می‌تواند باعث عوارض متعددی از جمله خون‌ریزی زجاجیه، ویتريت، اختلالات عروقی^۳ و گلوکوم^۴ بشود. به دلیل احتمال درگیری در اعضای دیگر بدن در این بیماری که می‌تواند باعث مرگومیر نیز بشود؛ بررسی سیستمیک این بیماران ضروری است.

به نظر می‌رسد که این بیماری در ایران نادر باشد و تا آنجا که ما اطلاع داریم؛ موردی از درگیری چشمی این بیماری در ایران گزارش نشده است. از طرفی در مطالعه‌ای که Rowley و همکارانش^۵ بر روی ۴۴ بیمار مبتلا به TS با درگیری چشمی انجام دادند؛ هامارتومای آستروسایتی شبکیه از نوع چند ندولی و کلسیفیه، همگی در ناحیه قطب خلفی و حداکثر با فاصله ۲ قطر دیسک بینایی (DD) قرار داشتند ولی در بیمار مورد معرفی، این ضایعات در قسمت محیطی شبکیه مشاهده شدند که از این نظر متفاوت می‌باشد و شایسته است گزارش گردد.

معرفی بیمار

بیمار، دختر ۱۶ ساله‌ای از روستاهای اطراف زنجان بود که به دلیل بثورات پاپولی متعدد صورت (تصویر ۱) جهت اقدامات زیبایی به درمانگاه پوست مراجعه نموده بود و با تشخیص TS، جهت بررسی ضایعات چشمی، به درمانگاه چشم مرکز آموزشی و درمانی امام حسین (ع) ارجاع گردید. بثورات پوستی بیمار از کودکی آغاز شده و به تدریج افزایش یافته بودند. بیمار از اختلال بینایی شکایت نداشت. سابقه تشنج‌های

متعدد را در ۲ تا ۳ سالگی ذکر می‌کرد. بیماری مشابهی در سایر اعضای خانواده گزارش نشد. در معاینه، بثورات پاپولی فراوان در ناحیه صورت دیده می‌شد. یک لکه هایپوپیگمانته در قسمت پشتی تنه بیمار مشاهده شد (تصویر ۲). دید هر دو چشم ۱۰/۱۰ بود. معاینه سگمان قدامی و اندازه فشار هر دو چشم طبیعی بود. در بررسی سگمان خلفی، ضایعات سفیدرنگ متعدد با حدود مشخص و کمی برجسته به اندازه یک چهارم تا ۲ برابر قطر دیسک و به تعداد ۵ تا ۶ عدد، به صورت پراکنده در سطح شبکیه هر دو چشم دیده شد (تصویر ۳). دو ضایعه نسبتاً بزرگ‌تر، سفیدرنگ، ندولی و کلسیفیه به اندازه حدود DD ۲، یکی در قسمت اینفروتیمپورال شبکیه چشم چپ به همراه کمی خون‌ریزی شبکیه در اطراف آن و دیگری در ناحیه فوقانی-گیجگاهی (supratemporal) شبکیه چشم راست وجود داشت. یک ضایعه ندولی و کلسیفیه دیگر هم به اندازه DD ۱ در بالای دیسک بینایی چشم راست قابل مشاهده بود (تصویر ۳ و ۴).

ضایعات، در مراحل تاخیری آنژیوگرافی با فلورسین (FA)، افزایش فلورسانس را بدون محو شدن کناره‌ها (staining) نشان دادند (تصاویر ۵ و ۶). در CT-اسکن مغز، نواحی متعدد کلسیفیکاسیون پاراونتریکولار دیده شد که بر اساس گزارش مربوط، منطبق با بیماری TS بوده است. در اکوکاردیوگرافی، اختلالی مشاهده نشد. در سونوگرافی از کلیه‌ها، یک ضایعه مشکوک به آنژیولیپوما گزارش گردید. به بیمار توصیه شد که جهت انجام معاینات دوره‌ای و یا در صورت بروز هرگونه اختلال بینایی، مراجعه نماید.

بحث

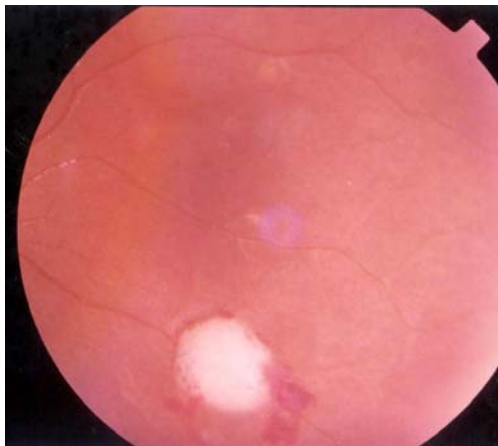
نخستین بار در سال ۱۸۸۰، Bourneville با بررسی آسیب‌شناسی در یک زن مبتلا به تشنج و ضایعات پوستی، نام توبروس اسکروزیس را به کار برد. به سال ۱۹۰۸ نیز Vogt، سه‌گانه صرع، کندذهنی (mental retardation) و ضایعات پوستی آدنوم سباسه را برای تشخیص این بیماری ذکر کرد. درگیری شبکیه را در این بیماری، Vander Hoeve در سال ۱۹۲۰، توصیف کرد^۳.



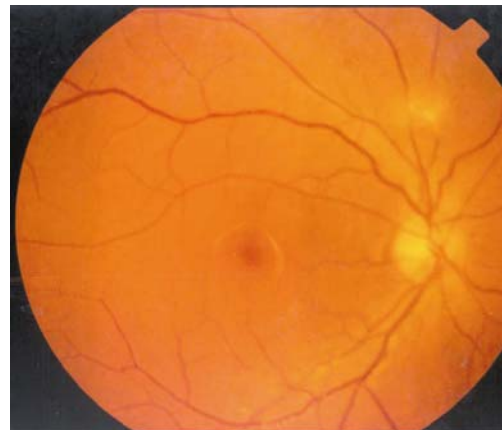
تصویر ۲) لکه های پوپیگمانته در بیمار مبتلا به توبروس اسکلروزیس (Ash-leaf sign)



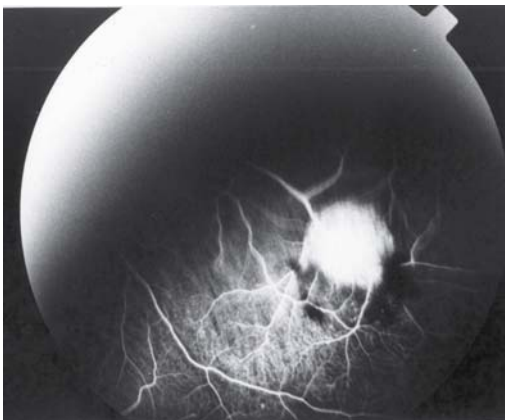
تصویر ۱) آدنوم سباسه در بیمار مبتلا به توبروس اسکلروزیس



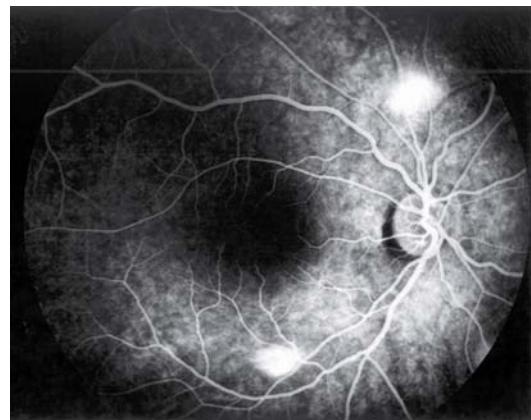
تصویر ۴) هامارتومای آستروسایتی کلسیفیه در ناحیه محیطی شبکیه چشم چپ



تصویر ۳) هامارتومای آستروسایتی شبکیه در بیمار مبتلا به توبروس اسکلروزیس



تصویر ۶) آنژیوگرافی با فلورسین در هامارتومای آستروسایتی قسمت محیطی شبکیه چشم چپ



تصویر ۵) آنژیوگرافی با فلورسین در هامارتومای آستروسایتی شبکیه

درجات متغیری از نورگ‌زایی در آن‌ها ایجاد می‌شود که در آنژیوگرافی نسبت به افتالموسکوپی بهتر مشخص می‌شود.

هامارتومای آستروساییتی در FA، افزایش نسبی فلورسانس به همراه نشت ماده فلورسانت را در مراحل تاخیری نشان می‌دهد^{۳۱} و در آنژیوگرافی با آندوسیانین سبز، حالت hypocyanescent را به ویژه در مراحل تاخیری نشان می‌دهد^{۱۱}.

وجود تومور کلسیفیه با نمای توت‌مانند (Mulberry)، پاتوگنومونیک TS است^{۱۰} ولی هنگامی که تومور کوچک و به صورت ضخیم‌شدگی سفیدرنگ و غیرکلسیفیه NFL باشد؛ ممکن است با NFL میلینه‌شده یا رتینوبلاستوما اشتباه شود^{۱۰،۳۹}. FA نیز در افتراق آن‌ها کمک‌کننده نیست^۲. به تازگی، استفاده از نمونه‌برداری سوزنی ظریف (FNB) برای کمک به افتراق هامارتومای آستروساییتی از رتینوبلاستوما پیشنهاد شده است^{۳۸}.

هامارتومای دیسک بینایی که به صورت ضایعات توت‌مانند براق و زردرنگ می‌باشد نیز ممکن است با دروزن (drusen) یا گلیومای دیسک بینایی اشتباه شود. دروزن، به طور معمول در داخل نسج دیسک بینایی واقع است و رگ‌های دیسک را نمی‌پوشاند ولی هامارتومای آستروساییتی، به بالای دیسک برجسته می‌شود و عروق زیرین را می‌پوشاند^۲.

بر خلاف گزارش‌های قبلی، در بیمار ما، یکی از ضایعات ندولی و کلسیفیه در محیط شبکیه واقع بود که در مقایسه با دیگر مقالات، یافته شایعی نمی‌باشد. محل معمول این ضایعات در دیگر گزارش‌ها، حداکثر تا فاصله DD ۲ از دیسک بینایی ذکر شده است^۵. به علاوه، در اطراف یکی از این ضایعات، چند لکه کوچک خون‌ریزی شبکیه نیز دیده می‌شد. یک احتمال برای وجود این لکه‌های خون‌ریزی، وجود نورگ‌زایی مشیمیه و یا نورگ‌زایی شبکیه می‌باشد که با توجه به FA بیمار، وجود این ضایعات رد می‌شود. به نظر می‌آید که منشأ این لکه‌های خون‌ریزی، فضا‌های کیستی متعدد کوچک و پر از خون در داخل خود هامارتوما باشد که در آسیب‌شناسی این ضایعات ذکر شده است^۲.

عوارض چشمی هامارتومای آستروساییتی عبارتند از خون‌ریزی زجاجیه^{۷،۳۰}، اختلالات عروقی شبکیه شامل تلائنکتازی، ترشح و نورگ‌زایی و انتشار به داخل زجاجیه^۳ (vitreous seeding) که مورد آخر، بیش‌تر در هامارتومای مجاور

این بیماری در دوسوم موارد، تک‌گیر است و در یک‌سوم موارد به صورت اتوزومی غالب انتقال می‌یابد که در این صورت، احتمال ابتلای فرزندان ۵۰ درصد می‌باشد^۱. اغلب بچه‌های مبتلا به TS، دچار صرع می‌شوند که به آن اسپاسم شیرخواران یا صرع سلام (Salaam Attack) نیز گفته می‌شود. هوش مبتلایان ممکن است طبیعی یا بالاتر از طبیعی باشد ولی در ۶۲ درصد موارد، کندذهنی وجود دارد. این ضایعات اغلب دچار استحاله کیستی و دیستروفی همراه با کلسیفیکاسیون می‌شوند که نمای مشخص پرتونگاری TS را ایجاد می‌کند^۲.

مهمترین ضایعه جلدی در این بیماری، آدنوم سیاه است که به صورت بثورات پاپولی متعدد قهوه‌ای مایل به قرمز در ناحیه صورت پدیدار می‌شود (تصویر ۱). این یافته در ۸۵ درصد مبتلایان بروز می‌کند و آن را پاتوگنومونیک TS می‌دانند. یافته پوستی دیگر، نشانه برگ ون (ash-leaf sign) است که از ابتدای تولد به صورت یک لکه هایپوپیگمانته وجود دارد و اولین علامت بیماری است^۳ (تصویر ۲). ضایعات دیگر پوستی آن عبارتند از پچ شاگرین (Shagreen patch)، فیبرومای زیر ناخن و پلاک‌های فیروزه.

هامارتومای کلیه، قلب، کبد، تیروئید، لوزالمعده، بیضه و همچنین کیست‌های زیر پرده جنب نیز در این بیماران گزارش شده‌اند^۲.

نشانه‌های چشمی

هامارتومای آستروساییتی شبکیه در ۵۳ درصد بیماران بروز می‌کند. اگرچه این ضایعات، در بیماری نوروفیبروماتوز و افراد سالم نیز دیده می‌شوند ولی در بیماری TS، متعدد و دوطرفه‌اند^۳. انواع آستروسایتوما از نظر مورفولوژی عبارتند از نوع توده بزرگ ندولی و کلسیفیه، نوع صاف غیرکلسیفیه و نوع بینابینی^{۱۰،۳۵}. این ضایعات، اندوفیتیک هستند و در سطح لایه رشته‌های عصبی شبکیه (NFL) قرار دارند. نوع اگزوفیتیک آن نادر است و در فضای زیر شبکیه تشکیل می‌شود که می‌تواند باعث جداشدگی کامل شبکیه نیز بشود.

این تومورها خوش‌خیم هستند و رشد کندی دارند که از آستروسایت‌های فیروزه‌طویل‌شده همراه با هسته‌های کوچک و بیضی‌شکل و زواید سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند. ممکن است کانون‌های کلسیفیکاسیون در داخل آن‌ها ایجاد گردد^{۳۶}. گاهی

به خاطر وجود سایر عوارض چشمی هامارتومای آستروساییتی شبکیه از جمله خون‌ریزی زجاجیه، ویتريت و گلوکوم، لازم است که بیماران برای معاینات دوره‌ای به چشم‌پزشک ارجاع شوند. به دلیل احتمال ارثی بودن بیماری، انجام مشاوره ژنتیک نیز برای این افراد لازم است. هم‌چنین والدین بیمار باید از نظر وجود بیماری TS بررسی شوند و از آن‌ها CT- اسکن مغز و سونوگرافی به عمل آید.

دیسک بینایی و روی دیسک بینایی اتفاق می‌افتد^۳. هم‌چنین به دلیل خون‌ریزی زجاجیه، جداشدگی شبکیه و نورگ‌زایی عنبیه، ممکن است گلوکوم بروز نماید^۴.

نتیجه‌گیری

TS یک بیماری سیستمیک است و بنابراین نتیجه، ضروری است که فرد مبتلا از نظر درگیری سایر اعضا از جمله مغز، کلیه و قلب که می‌تواند باعث مرگ‌ومیر شود؛ بررسی گردد. هم‌چنین

منابع

- 1- Palena PV, Augsburger JJ. Phacomatoses. In: Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998: (3) 34.
- 2- Vivian A, Taylor D. The phacomatosis. In: Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998: (5) 36.
- 3- Sharma S, Cruss AF. Tuberous sclerosis and eye. In: Ryan SJ. Retina. 3rd ed. Singapur: Mosby; 2001: 588-595.
- 4- American Academy of Ophthalmology. Clinical evaluation. In: Basic and clinical science course: glaucoma. San Francisco: The Acedemy; 2002: 26.
- 5- Rowley SA, Ocallaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420-423.
- 6- Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1995;119:318-324.
- 7- Kroll AJ, Ricker DP, Robb RM, Albert DM. Vitreous hemorrhage complicating retinal astrocytic hamartoma. *Surv Ophthalmol* 1981;26:31-38.
- 8- Shields JA, Shields CL, Ehya H, Buckley E, De Potter P. Atypical retinal astrocytic hamartoma diagnosed by fine-needle biopsy. *Ophthalmology* 1996;103:949-952.
- 9- Mullaney PB, Jacquemin C, Abboud E, Karcioğlu ZA. Tuberous sclerosis in infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:372-375.
- 10- Robertson DM. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:17-25(Abtract)
- 11- Koak N, Saatci AO, Kaynak S, Ergin MH, Ingil GC. Indocyanin green angiography of retinal astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *Korean J Ophthalmol* 2003;17:145-148.(Abstract)