



تظاهرات بالینی شایع بیماران مبتلا به توبروز اسکروز و نوروفیبروماتوز در شهر مشهد

غلامرضا مالک زاده

متخصص مغز و اعصاب، استادیار
دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
واحد مشهد

نرگس افضلی

متخصص رادیولوژی، استادیار
دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
واحد مشهد

لیلا بحر حسینی

پزشک عمومی

نغمه مالک زاده

دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد
اسلامی واحد مشهد

مؤلف مسئول: دکتر غلامرضا مالک زاده
آدرس: مشهد، خیابان کوهسنگی،
بیمارستان ۱۷ شهریور، بخش مغز و
اعصاب

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۰۳۰۱۵

فکس: ۰۵۱۱-۸۴۲۴۰۶۰

پست الکترونیک:

dr_ghmalekzadeh@yahoo.com

مقدمه

از آن جا که دستگاه عصبی مرکزی در دوران جنینی از اکتودرم مشتق می‌شود، بیماری‌های مشترکی بین پوست و دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد مانند توبروز اسکروز و نوروفیبروماتوز که تشخیص آن‌ها وابسته به جستجو و شناسایی این علائم در ارگان‌های فوق می‌باشد.

هدف

هدف از این مطالعه بررسی تظاهرات شایع بالینی و پاراکلینیک بیماران مبتلا به توبروز اسکروز و نوروفیبروماتوز در بیماران شهر مشهد بوده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، ۵۰ بیمار مبتلا به توبروز اسکروز یا نوروفیبروماتوز مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان ۱۷ شهریور مشهد مورد مطالعه قرار گرفتند. معاینه‌ی دقیق بالینی، سی‌تی‌اسکن، ام‌آر‌آی و الکتروانسفالوگرافی انجام شد. بعد از قطعی شدن تشخیص علائم بالینی و تصویر برداری همراه با سوابق ارثی، سن، جنس، در پرسش‌نامه‌های تهیه شده، ثبت گردید و با نرم افزار SAS و SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

اکثریت بیماران مورد بررسی (۸۰٪) مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ یک بودند. نسبت مرد به زن در مبتلایان ۱/۱ بود. متوسط سن بروز علائم بیماری $7/8 \pm 5/9$ سال در توبروس اسکروز و $11/3 \pm 5/3$ سال در نوروفیبروماتوز نوع یک و در تنها بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع دو، ۵۹ سال بوده است. شایع‌ترین تظاهر بالینی در گروه مورد مطالعه، ضایعات جلدی بود (۸۸/۹٪) در توبروز اسکروز و ۱۰٪ در نوروفیبروماتوز. تشنج و عقب‌ماندگی ذهنی نیز تظاهرات شایعی در بیماران مبتلا به توبروز اسکروز بود (به ترتیب ۸۸/۹٪ و ۷۵٪). بررسی‌های پاراکلینیک شامل سی‌تی‌اسکن، ام‌آر‌آی و الکتروانسفالوگرافی در ۵۰ درصد موارد توبروس اسکروز و تنها در ۸/۷ درصد بیماران نوروفیبروماتوز یافته‌های غیرطبیعی نشان داد که در تشخیص، کمک کننده بودند.

نتیجه‌گیری

بررسی بیماران مبتلا به انواع فاکوماتوز در مطالعه‌ی حاضر نشانه‌های بالینی و فرابالینی مشابهی در مقایسه با سایر مطالعات در دنیا نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی

Neurocutaneous disorders, Tuberous sclerosis, Neurofibromatosis

تاریخ وصول: ۸۸/۲/۶

تاریخ تایید: ۸۸/۷/۲

مقدمه

لفظ "فاکوماتوز" از کلمه‌ی یونانی "Phakos" به معنی لکه‌ی مادرزادی^۱ و کک و مک^۲ گرفته شده است و شامل توپروز اسکروز، نوروفیبروماتوز و آنژیوماتوزهای پوستی به همراه اختلالات CNS می‌باشد. این بیماری‌ها به طور توارثی منتقل می‌شوند و ارگان‌های با منشا اکتودرم را درگیر می‌کنند (سیستم عصبی، کره‌ی چشم، رتین و پوست) (۱).

در بررسی انجام شده بر روی جمعیت عمومی، میزان شیوع بیماری توپروز اسکروز ۱ نفر از هر ۶ هزار نفر تا ۹ هزار نفر گزارش شده است (۲). اکثر بیماران مبتلا به توپروز اسکروز به علت عقب ماندگی ذهنی و تشنج به عنوان اولین علامت مراجعه می‌کنند (۳).

نوروفیبروماتوز شایع‌ترین بیماری در بین سندرم‌های پوستی عصبی^۳ است و میزان شیوع آن در حدود ۲ تا ۳ در هر هزار نفر جمعیت عمومی است. شایع‌ترین تظاهر بالینی در این بیماران ضایعات جلدی هیپرپیگمانته، نوروفیبروم‌ها، ندول‌های عنبیه و مشکلات یادگیری می‌باشد ولی گلیوم اپتیک و سایر گلیوم‌ها و تومورهای بدخیم غلاف عصبی و ضایعات استخوانی نیز با شیوع کمتری دیده می‌شوند (۴).

با توجه به این که مشاوره ژنتیک می‌تواند نقش مهمی در پیش‌گیری از بروز این بیماری‌ها داشته باشد و نیز با توجه به عوارض زیاد حاملگی از جمله افزایش فشار خون و زایمان زودرس و افزایش میزان مرگ مادر و جنین در مادران مبتلا به نوروفیبروماتوز، تشخیص زودهنگام بیماری اهمیت دوچندان می‌یابد به طوری که گفته می‌شود دختران مبتلا به نوروفیبروماتوز بهتر است ازدواج نکنند و در صورت ازدواج حامله نشوند (۵).

هدف از این مطالعه جستجوی تظاهرات بالینی و پاراکلینیک بیماران مبتلا به توپروز اسکروز و نوروفیبروماتوز در شهر مشهد و تعیین اختلافات احتمالی علایم بالینی با نتایج مطالعات قبلی بوده است.

روش کار

در این مطالعه‌ی مقطعی، از میان کلیه‌ی بیمارانی که طی ۱۰ ماه از مهر ۱۳۸۵ تا مرداد ۱۳۸۶ به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان ۱۷ شهریور مراجعه کردند، ۵۰ بیمار مبتلا به توپروز اسکروز و یا نوروفیبروماتوز، مورد مطالعه قرار گرفتند. در صورت شک به بیماری‌های نورواکتودرمال معاینه‌ی دقیق بالینی انجام شده و در صورت لزوم در موارد خاص اقدامات پاراکلینیک از جمله سی‌تی‌اسکن، ام‌آر‌آی و الکتروانسفالوگرافی صورت گرفت.

تشخیص بالینی نوروفیبروماتوز نوع یک بر پایه‌ی وجود حداقل ۲ مورد از معیارهای زیر بوده است: لکه‌های کافئوله به تعداد ۶ عدد یا بیشتر، بیش از ۲ عدد نوروفیبروم، وجود یک نوروفیبروم پلکسیفورم، لکه‌های ناحیه‌ی زیر بغل یا کشاله‌ی ران، گلیوم اپتیک، ضایعات استخوانی نظیر دیسپلازی اسفونوئید یا سودوآرتروز استخوان‌های بلند و وجود نوروفیبروماتوز در یکی از بستگان درجه ۱ (۶). تریاد بالینی کلاسیک توپروس اسکروز شامل عقب ماندگی ذهنی، تشنج و آدنوم سباسه بوده است (۲). تشخیص زمان شروع بیماری بر اساس گزارش بیمار یا پدر و مادر بیمار بوده و به صورت تخمینی در نظر گرفته شده است.

بعد از قطعی شدن تشخیص، سابقه‌ی خانوادگی، سن، جنس، علایم بالینی و نتایج اقدامات پاراکلینیکی در پرسش‌نامه‌های مربوطه ثبت گردید. اطلاعات با نرم افزار SAS و SPSS مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

در بررسی ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۵۰ درصد زن و ۵۰ درصد مرد بودند. ۸۰ درصد بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ ۱ بودند که بیشترین درصد را در میان بیماران نورواکتودرمال شامل می‌شد. بعد از آن به ترتیب توپروز اسکروز با شیوع ۱۸ درصد و نوروفیبروماتوز ۲ با شیوع ۲ درصد قرار داشت. سابقه‌ی فامیلی در دو سوم مبتلایان به توپروس اسکروز و در ۸۵ درصد بیماران با نوروفیبروماتوز ۱ مثبت بود. در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۲ سابقه‌ی فامیلی بیماری وجود نداشت.

¹Mother Spot

²freckle

³Neurocutaneous

به طور کلی یافته‌های پاراکلینیک در ۸/۷ درصد موارد در تشخیص نوروفیروماتوز نوع یک کمک کننده بوده‌اند. در گروه مورد مطالعه، یک بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز نوع دو، وجود داشت که علایم نورینوم عصب شنوایی و مننژیوم را داشته و سایر علایم را نداشته است. در بررسی علایم بالینی ۹ بیمار مبتلا به توپروس اسکروز شایع‌ترین علایم بالینی ضایعات جلدی و تشنج بود (۸۸/۹٪) و بیشتر ضایعات جلدی در صورت دیده شد. علامت شایع بعدی عقب ماندگی ذهنی بود (۷۵٪) و شایع‌ترین ترتیب زمانی پیدایش علایم عبارت بودند از تشنج، ضایعات جلدی و به دنبال آن عقب ماندگی ذهنی. در بررسی انجام شده ۳۲ درصد بیماران خانه‌دار بوده که بیشترین درصد را شامل می‌شد. کمترین میزان شیوع بیماری (۴٪) در قشر کارمندان و معلمان مشاهده گردید.

بحث

در ۵۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به بیماری نورواکتودرمال نسبت مرد به زن مساوی است که این امر مطابق آمار ارایه شده در کتب مرجع مغز و اعصاب است (۷). از نظر شیوع بیماری نورواکتودرمال، ۸۰ درصد بیماران مبتلا به نوروفیروماتوز ۱ و ۱۸ درصد مبتلا به توپروس اسکروز بودند. در کتب مرجع مغز و اعصاب نیز نوروفیروماتوز شایع‌ترین بیماری نورواکتودرمال ذکر شده است (۲). سابقه‌ی فامیلی مثبت در دو سوم بیماران مبتلا به توپروس اسکروز و در ۸۵ درصد مبتلایان به نوروفیروماتوز نوع یک وجود داشته، در بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز نوع دو، سابقه‌ی فامیلی منفی بود. طبق آمار جهانی ارایه شده نیز میزان نفوذ ژنی در نوروفیروماتوز نوع یک، ۱۰۰ درصد است و جهش عامل ۵۰ درصد موارد جدید بیماری می‌باشد (۲). به طور کلی در اغلب موارد بیماری نورواکتودرمال سابقه‌ی خانوادگی وجود داشته است که نشانگر نقش توارث در انتقال بیماری می‌باشد. بیشترین فراوانی سنی بیماران در اولین مراجعه

میانگین سنی شروع تظاهرات بالینی در ۹ بیمار مبتلا به توپروس اسکروز $5/9 \pm 7/8$ سال و در ۴۰ بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز نوع ۱، $5/3 \pm 11/3$ سال بود. اختلاف سنی گروه‌های فوق معنی‌دار بود، یعنی علایم بالینی توپروس اسکروز در سن پایین‌تر و نوروفیروماتوز نوع ۱، در سن بالاتر ظاهر می‌شود. سی‌تی‌اسکن و ام‌آر‌آی در ۵۵/۵ درصد موارد بیماری و الکتروانسفالوگرافی در ۴۴/۴ درصد موارد غیرطبیعی بودند. شایع‌ترین یافته‌ی سی‌تی‌اسکن در توپروس اسکروز، طناب‌های کلسیفیه ساب اپاندیمال در بطن‌های طرفی بودند. در موارد طناب‌های غیر کلسیفیه و ایزودنس ام‌آر‌آی انجام شد که مشخصات تصویری طناب‌ها را به خوبی نشان داد. تغییرات انسفالوگرافی به طور عمده شامل امواج کند و دشوارهای اپی‌پتی فرم بود. علایم بالینی نوروفیروماتوز نوع یک، در جدول (۱) به ترتیب میزان شیوع آورده شده است.

جدول ۱: علایم بالینی نوروفیروماتوز نوع یک

نوع علایم	فراوانی (فراوانی نسبی)
ضایعات جلدی هیپرپیگمانته	۴۰ (۱۰۰٪)
تومورهای جلدی	۲۲ (۵۵٪)
ندول متصل به عصب	۱۵ (۳۷/۵٪)
کیست استخوانی یا سابقه شکستگی پاتولوژیک	۴ (۱۰٪)
عقب ماندگی ذهنی	۲ (۵٪)
تشنج	۲ (۵٪)

در مبتلایان به نوروفیروماتوز نوع یک، سی‌تی‌اسکن و ام‌آر‌آی در ۷/۵ درصد بیماران غیرطبیعی و انسفالوگرافی در ۱۰ درصد بیماران غیرطبیعی و در نتیجه کمک کننده می‌باشد. هامارتوم‌های مغزی شایع‌ترین یافته‌ی سی‌تی‌اسکن در این بیماران بوده است. تغییرات انسفالوگرافی در موارد وجود ضایعه‌ی فضاگیر داخل جمجمه شامل امواج کند دلتا یا تتا به صورت کانونی می‌باشد.

است. از نظر پاراکلینیک در توپروس اسکروز سی‌تی‌اسکن وام‌آری در ۵۵/۵ درصد موارد غیرطبیعی و انسفالوگرافی در ۴۴/۴ درصد موارد غیرطبیعی بوده و به طور کلی بررسی‌های پاراکلینیک در ۵۰ درصد موارد کمک‌کننده بوده‌اند. شایع‌ترین یافته‌ی سی‌تی‌اسکن در توپروس اسکروز، طناب‌های کلسیفیه ساب‌اپاندیمال در بطن‌های طرفی بودند.

مطالعه‌ی مک‌کال و همکاران در سال ۲۰۰۶ در آمریکا نشان داده است که عوارض نورولوژیک توپروس اسکروز ناتوان‌کننده‌ترین و کشنده‌ترین عوارض بیماری بوده و ۳ ضایعه‌ی اصلی نوروپاتولوژیک شامل توبرهای کورتیکال، طناب‌های ساب‌اپاندیمال و آستروسیتوم‌های ساب‌اپاندیمال سلول بزرگ می‌باشند (۱۰). نتایج مطالعه‌ی چو و همکاران در ۲۰۰۷ در تایوان نیز نشان می‌دهد که شدت ضایعات در لوب تمپورال چپ ارتباط مستقیم با شدت علائم نورولوژیک و پیش‌آگهی بیماران دارد (۱۱). در بیماران مبتلا به نوروفیروماتوز نوع یک، در مطالعه‌ی حاضر، انسفالوگرافی نسبت به سی‌تی‌اسکن و ام‌آری در موارد بیشتری غیرطبیعی و در تشخیص کمک‌کننده بود ولی به طور کلی بررسی‌های پاراکلینیک تنها در ۸/۷ درصد موارد کمک‌کننده بودند. هامارتوم‌های مغزی شایع‌ترین یافته‌ی سی‌تی‌اسکن در بیماران مورد بررسی است. تغییرات انسفالوگرافی در موارد وجود ضایعه‌ی فضاگیر داخل‌جمجمه شامل امواج کند دلتا یا تتا به صورت کانونی می‌باشد. در نوروفیروماتوز نوع یک، گلیوم‌های عصب اپتیک شایع‌ترین ناهنجاری مغزی بوده که تا ۱۵ درصد موارد بیماری دیده می‌شود. تغییرات هامارتوماتوی مغزی نیز از یافته‌های شاخص در این بیماران است که تعداد و وسعت آن‌ها با افزایش سن کودک افزایش می‌یابد (۳).

در بررسی توزیع تحصیلی-شغلی ۵۰ بیمار مورد مطالعه، تنها ۴ درصد بیماران تحصیل کرده بودند و اکثریت بیماران را افراد کم‌سواد با سطح اجتماعی اقتصادی پایین تشکیل می‌دهند که در بعضی مقالات نیز به این موضوع اشاره شده است (۱۲). علت این که اکثر بیماران مبتلا به بیماری‌های نورواکتودرمال از طبقات پایین اجتماع با سطح سواد پایین

بین ۲۰-۳۰ سال است. میانگین سنی شروع بیماری توپروس اسکروز در این تحقیق $5/9 \pm 7/8$ سال و در نوروفیروماتوز نوع ۱، $5/3 \pm 11/3$ سال می‌باشد.

سن شروع بیماری نوروفیروماتوز نوع ۲، در تنها بیمار مورد مطالعه در این تحقیق ۵۹ سالگی بوده است.

به طور کلی بیماری‌های نورواکتودرمال اغلب در سنین کودکی و دبستان بروز پیدا می‌کنند. توپروس اسکروز در سن پایین‌تر و نوروفیروماتوز نوع ۲، در سن بالاتر علامتدار می‌شوند. در بیماران توپروس اسکروز شایع‌ترین علائم بالینی ضایعات جلدی و تشنج ($88/9\%$) بوده و علامت شایع بعدی عقب‌ماندگی ذهنی بود (75%).

مطالعه‌ی سان و همکاران در سال ۲۰۰۵ در چین نشان داده که در بیشتر بیماران توپروس اسکروز درگیری پوست، کلیه و مغز وجود داشته و ماکول‌های هیپرملانوتیک شایع‌ترین و زودرس‌ترین ضایعات پوستی بیماری هستند (۸). در مطالعه‌ی ما تشنج اولین تظاهر بیماری بوده است. اختلاف ما با این مطالعه می‌تواند ناشی از نوع ارجاع بیماران باشد به این منظور که در درمانگاه‌های تخصصی پوست اولین تظاهر بیماری پوستی است، در صورتی که در درمانگاه اعصاب تشنج می‌تواند شایع‌ترین علامت بیماری و علت ارجاع بیماران باشد. در ۴۰ بیمار دچار نوروفیروماتوز نوع یک، شایع‌ترین علامت بالینی ضایعات جلدی هیپرپیگمانته بوده که در تمام بیماران وجود داشته است. سایر علائم عبارتند از عقب‌ماندگی ذهنی و تشنج که در ۵ درصد این بیماران دیده شده است.

مطالعه‌ی روزالین و کارسون در سال ۲۰۰۶ در آمریکا نیز نشان داده که تمام بیماران دچار نوروفیروماتوز لکه‌های شیر قهوه را دارند (۹).

بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز ۲، علائم نورینوم عصب شنوایی و هم‌چنین مننژیوم را داشت. ولی علائم جلدی در این بیمار دیده نشد. به طور کلی شایع‌ترین علامت بالینی در بیماران مبتلا به بیماری نورواکتودرمال ضایعات جلدی می‌باشد و ممکن است اولین مراجعه بیمار به متخصص پوست باشد که بیانگر نقش کلیدی متخصصین پوست در تشخیص زودهنگام بیماری

نتیجه‌گیری
 بررسی بیماران مبتلا به فاکوماتوز در مطالعه‌ی حاضر شیوع مشابهی را از نظر یافته‌های بالینی و پاراکلینیک در مقایسه با مطالعات مشابه در دنیا نشان می‌دهد.

می‌باشند به نظر می‌رسد خصوصاً در مورد توپروس اسکروز، عقب‌ماندگی ذهنی در نسل‌های قبلی بیمار حتی به صورت سبب کلینیکال باشد که باعث افت طبقه‌ی اجتماعی بیمار شده است.

کاربرد بالینی	یافته‌ی نوین
شایع‌ترین علامت بالینی در بیماران مبتلا به بیماری نورواکتودرمال ضایعات جلدی می‌باشد و ممکن است اولین مراجعه‌ی بیمار به متخصص پوست باشد که بیانگر نقش کلیدی متخصصین پوست در تشخیص زودهنگام بیماری است.	بررسی بیماران مبتلا به انواع فاکوماتوز در مطالعه‌ی حاضر نشانه‌های بالینی و فرا بالینی مشابهی در مقایسه با سایر مطالعات در دنیا نشان می‌دهد.

References

- Ropper AH, Brown RH. Developmental diseases of the nervous system. In: Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed. USA: Mc Graw hill medical publishing division; 2008.p.865-71.
- Santos CC, Miller VS, Steve Roach E. Neurocutaneous syndromes. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in clinical practice, the neurological disorders. 4th ed. USA: Butterworth Heinemann; 2004. p.1867-68, 1873, 7.
- Roxana S, Gunny Wk, Kling chong. Pediatric Neuroradiology. In: Grainger & Allison's diagnostic radiology, 5th ed. USA: Churchill livingstone; 2008.p.455-67.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. J child Neurol. 2002 dec; 59(11):1759-65.
- Umber A. Recent onset neurofibromatosis complicating eclampsia and maternal death. Arch Gynecol Obstet. 2003; 268: 2412.
- Sabol Z, Kipke-Sabol L. Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease or peripheral neurofibromatosis): from phenotype to gene. Lijec Vjesn. 2005; 127(11-12):303-11.
- Gold AP, Patterson MC. Neurofibromatosis. In: Rowland LP. Merritt's neurology. 11th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.p.713-18.
- Sun XF, Yan CL, Fang L, Liao KH. Cutaneous lesions and visceral involvement of tuberous sclerosis. Chin Med J. 2005; 118(3):215-19.
- Rosalyn S. Carson Dw. Neurofibroma: a soft tumor usually located on a nerve. Neuro surg focus 2006; 24(2):122-7.

10. Mc Call T, Chin SS, Salzman KL, Fults DW. Tuberous sclerosis: a syndrome of incomplete tumor suppression. *Neuro surg focus*. 2006; 15: 20.
11. Chou IJ, Lin KL, Wong HS, Chou ML, Hung PC, et al. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. *Eur J paediatr Neurol*. 2007; 13: 340-2.
12. Redmann C. Neurofibromatosis: a guide to care in the community. *J Fam Health Care*. 2007; 17(3): 95-7.