

گزارش ۴۰ مورد توبروزاسکلروزیس در بیمارستان کودکان مفید تهران

دکتر محمدمهدی تقدیری*، دکتر محمد غفرانی**، دکتر فرح اشرف زاده***

چکیده:

توبروزاسکلروزیس یک اختلال اتوزومال غالب است که جزء بیماریهای نروکوتانوس میباشد و چند ارگان را درگیر میکند. در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به Tuberous Sclerosis (T.S) در سنین بین ۲ ماه و ۱۲ سال توصیف شده است.

در این بررسی گذشته نگر توصیفی مقطعی که در سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ در بخش اعصاب کودکان بیمارستان مفید تهران صورت گرفته است، کلیه بیماران (۲۰ پسر و ۲۰ دختر) تشنج داشته اند و مورد بررسی آزمایشگاهی از نظر CBC، الکترولیتها، و نیز آمینواسید خون و ادرار قرار گرفته اند. EEG و Brain - CT scan در کلیه بیماران و در برخی نیز Brain-MRI انجام گرفت، مشاوره کاردیولوژیست و افتالمولوژیست در بیماران خواسته شد.

در این پژوهش تظاهرات عصبی، چشمی، قلبی و پوست بیان گردیده است. عقب ماندگی ذهنی و تشنج شایعترین تظاهرات بالینی در بیماران بوده است. انواع تشنجات بیماران همراه با پاترن EEG نیز توصیف شده است. کلیه بیماران مناطق هیپوپیکمانتاسیون، ۳۷ بیمار در سی تی اسکن کلسیفیکاسیون دور بطنی، ۳۰ بیمار اختلال ذهنی، ۸ بیمار رابدومیوم قلبی، ۷ بیمار آدنوم سباسه، ۵ بیمار ضایعه شاگرد، ۵ بیمار هامارتوم رتین و ۳ بیمار تومور مغزی داشته اند.

در صورت مراجعه کودک با تشنج همراه با هیپوپیکمانتاسیون پوست، همراه با عقب ماندگی ذهنی، باید T.S را در نظر داشت.

کلید واژه ها: توبروزاسکلروزیس / حمله های تشنجی / عقب ماندگی ذهنی

* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استاد گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه:

اولین بار ون رکلین هوزن در سال ۱۸۶۳ میلادی بیماری T.S (Tuberous Sclerosis) را توصیف نمود (۱) و Bourneville در سال ۱۸۸۰ اولین فردی بود که تظاهرات مغزی (T.S) را تحت عنوان ترم (Sclerose Tubereuse) بیان نمود (۲).

مهمترین علائم بیماری عبارتند از عقب ماندگی ذهنی، تشنج و ضایعه پوستی و وقوع آن بصورت اتوزومال غالب منتقل میگردد (۳) در حدود یک سوم موارد بیماری فامیلیال است و بقیه بصورت موتاسیون میباشد در مطالعات ژنتیک محل اختلال کروموزومی بیماری T.S بر روی بازوی بلند کروموزوم ۹ میباشد (۴،۵).

در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به T.S بین سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ در سنین بین ۲ ماه و ۱۲ سال که به بیمارستان مفید تهران مراجعه کرده بودند، توصیف شده است.

روش کار:

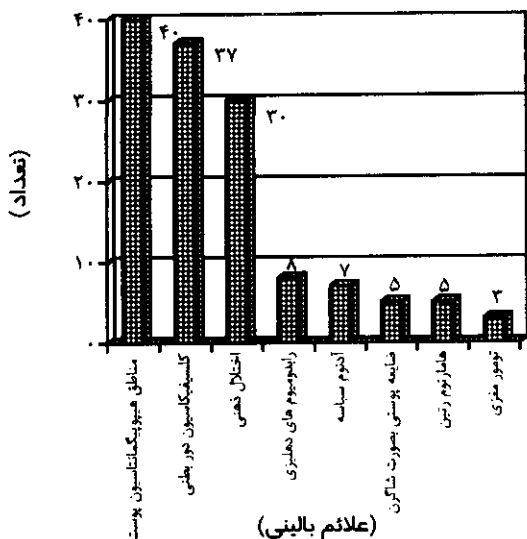
کلیه بیماران در بخش فوق تخصص نرولوژی کودکان بستری شده بودند و آزمایشات زیر خواسته شده بود:

CBC، الکترولیتهای سرم، تستهای کبدی و تیروئیدی، آمینواسید خون و ادرار، امتحان CSF (مایع مغزی نخاعی)، EEG (نوار مغزی)، ECG (نوار قلب)، اکوکاردیوگرافی، عکس قفسه سینه، سونوگرافی شکم Brain-CT scan و در برخی موارد Brian-MRI برای کلیه بیماران از نظر درگیری قلبی و چشمی، مشاوره کاردیولوژی و افتالمولوژی انجام پذیرفت.

نتایج:

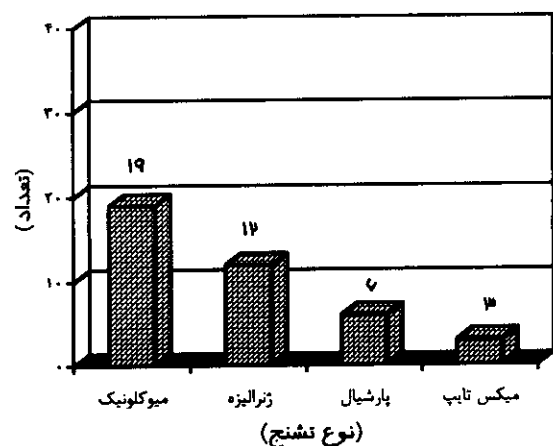
مهمترین علائم کلینیکی شامل:

- ۱- ضایعات پوستی (مناطق هیپوپیگمانته، آدنوم سباسه و Shagreen patches)
- ۲- ضایعات نرولوژیک (عقب ماندگی ذهنی، انواع مختلف تشنج به صورت میوکلونیک، پارشیال، ژنرالیزه و Mixed Type بوده اند)
- ۳- ضایعات چشمی (هامار توم رتین)
- ۴- ضایعات قلبی (رابدومیوم دهلیزی با یا بدون PDA و آنوریسم آئورت، انسداد دریچه آئورت و نارسانی دریچه تریکوسپید (نمودار ۱)).



نمودار ۱: علائم بالینی در ۴۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به Tsc

شایعترین تظاهرات بالینی بیماران تشنج بود که از همه بارزتر نوع میوکلونیک آن بوده است. ۱۹ نفر از کل بیماران در طی سال اول زندگی تشنج بصورت اسپاسم شیرخواران داشتند. ۱۲ نفر از بیماران از تشنجات تونیک - کلونیک ژنرالیزه رنج می برده اند و ۶ نفر از آنها تشنجات پارشیال داشته اند و تشنجات ۳ نفر از آنها بصورت Mixed Type بوده است (نمودار ۲).



نمودار ۲: انواع مختلف تشنج در ۴۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به Tsc

۳ نفر از بیماران تومور مغزی بصورت آستروسیتوما داشته اند که در ۳ بیمار تشخیص توسط Brain-MRI داده شده است و بر روی آنها جراحی مغز و اعصاب صورت گرفته است که نتیجه پاتولوژی آستروسیتوما بوده است که هر سه بیمار در سنین مدرسه یعنی ۱۰-۷ سالگی تشخیص داده شده است. در ۳۷ بیمار مورد

است. علت اساسی T.S نامعلوم است اما به نظر میرسد که یک اختلال ژنتیکی در نمو تکاملی اعصاب در همان دوران جنینی مطرح باشد (۴). در ۱۱ بیمار مورد مطالعه ما نسبت فامیلی نزدیکی بین پدر و مادر بیمار وجود داشته است، پدر یکی از ۱۱ بیمار خودش مبتلا به T.S بوده است.

تومورهای کوچک Multiple بصورت ندول هائی در بطن سوم و بطن های طرفی نفوذ یافته است که نمای Candle Dripping را ایجاد کرده است و تومورها در برخی ارگانها نیز مشهود بود که عبارتند از ضایعه در قلب که بصورت رابدومیوم قلب دیده میشود (۷) در بررسی مطالعات گزارش شده است که نیمی از بیماران مبتلا به T.S رابدومیوم قلبی داشته اند (۷) در صورتی که در مطالعه ما در ۸ بیمار یعنی ۲۰٪ رابدومیوم در دهلیز راست بوده است و تشخیص دوران جنینی T.S میسر میباشد (۷). برخی از موارد T.S بعلت اختلال در گردش خون در همان دوران تولد فوت میکنند (۴).

در برخی بیماران T.S ضایعه کلیوی بصورت تومور خوش خیم Angiomyolipomas (۸) و ضایعات کیستیک و کارسینوم نیز مشهود است (۹). در مطالعه ما هیچیک از بیماران درگیری کلیوی نداشته اند. درگیری ریوی بصورت کیستیک یا فیبروم ندرتاً گزارش شده است (۷). عقب ماندگی ذهنی در سنین ۸ تا ۱۴ سالگی خود نمائی می کند (۱).

بدتر شدن وضعیت هوشی بیماران T.S ممکن است بعلت تشنج های پاسخ مقاوم به درمان باشند و ممکن است بعلت افزایش فشار داخل جمجمه که ناشی از انسداد در مسیر CSF باشد (۴). تشنج از شایعترین تظاهرات بیماران است که در دوران شیرخوارگی بصورت اسپاسم اینفانتیل خودنمائی میکند (۶). در دوران نوزادی نیز گاهاً تشنج مشهود بوده است و در بررسی ما کم سن ترین بیمار ۲ ماهه بوده است که تشنجات ابتدا بصورت پارشیال بود که بعداً بصورت I.S در آمده است. پیش آگهی تشنج و پاسخ به داروی ضد تشنج غیر قابل پیش بینی میباشد درمانهای مرسوم در غالب موارد مفید نبوده است و غالباً ناامید کننده میباشدند (۱۰). نتایج مناسبی با داروهای جدید ضد تشنج در T.S گزارش شده است (۵).

یک پنجم از ضایعات پوستی بیماران T.S را

مطالعه کلسیفیکاسیون مغزی توسط Brain CT scan به اثبات رسیده است که معمولاً بعد از ۲ سالگی مشهود بوده است درگیری چشمی نیز تایید گردیده است. ۸ بیمار ضایعه قلبی بصورت رابدومیوم دهلیز داشته اند که دیگر ضایعات قلبی همراه بصورت AS, PDA، آنوریسم آئورت و نارسای تریکوسپید نیز مشهود بوده است که در همان دوران شیرخوارگی تشخیص داده شده است.

از نظر ضایعات پوستی T.S در همه بیماران هیپوپیگمانتاسیون دیده شده است که در همان یک سال اول تشخیص داده شده است و shagreen patch در ۵ بیمار که در سن ۱۲ سالگی مشهود بوده است و آدنوم سیاسه در ۷ بیمار مشهود بوده است که در سنین ۱۲-۳ سالگی دیده شده است.

سنین بیماران ۲ ماه تا ۱۲ سال بوده است که ۱۰ بیمار از کل بیماران در بررسی چند ساله دارای یک هوش قابل قبول بودند و بقیه عقب ماندگی ذهنی داشته اند در سونوگرافی شکم هیچگونه درگیری کلیه گزارش نشده در ۱۹ بیمار که بصورت تشنج اسپاسم شیرخوارگی خودنمائی کرده است پاترن EEG بصورت هیپس آریتمی بوده است و در مابقی بیماران که تشنج ژنرانیزه، پارشیال داشته اند دشارژهای Spike و Sharp مشهود بوده است.

بررسی CSF در کلیه بیماران در حد نرمال بوده است. از نظر درمان در برخی موارد که تشنجات میوکلونیک بوده است Vigabatrin و در بعضی ترکیب بنزودیازپین ها و پردنیزولون و در عده ای Gel Acth کاربرد داشته است.

در تشنجات پارشیال کاربامازپین داروی مناسبی بوده است. در بیماران تشنج مقاوم به درمان Lamotrigine اثرات مفیدی داشته است و در تشنجات ژنرانیزه فنوباریتال بهترین دارو در این مطالعه بوده است.

بحث:

علائم اصلی T.S عبارتند از عقب افتادگی ذهنی، تشنج، ضایعات پوستی و در برخی موارد تومور در CNS (۱). علل عقب ماندگی ذهنی کاملاً مشخص نمیشود (۶). بر اساس مطالعات Conner و همکاران حدود یک سوم از بیماران مبتلا به T.S از هوش قابل قبول بهره مند بوده اند و در مطالعه حاضر نیز این نتیجه حادث شده

معمولا بعد از بلوغ دیده میشود که جهت T.S اختصاصی است (۳) EEG و بررسی CSF کمتر تشخیصی است .

آب نورمالیتی Slow Wave شاید مطرح کننده کلسیفیکاسیون مغزی باشد شایعترین علامت تشنجی در دوران شیر خوارگی T.S است که در EEG نیز سپس آریتمی دیده میشود (۱۶).

گاهی اقدام جراحی جهت برداشتن Tuber که بعنوان مرکز اپی لپتیک عمل میکند نیز جهت کاهش تشنجات رهگشا میباشد .

در موارد شدید بیماری تقریباً ۳۰٪ بیماران قبل از ۴ سالگی و ۷۵-۵۰٪ آنها در سنین بزرگسالی و پیری میمیرند (۱۷). به هر صورت کنترل تشنج در این بیماران و پیگیری جهت ضایعات ارگانها و اقدام درمانی مناسب جهت افزایش سن مفید، اندیکاسیون دارد (۷).

منابع:

1. Menkes JH. Textbook of child neurology .6 th ed: Los Angeles: Williams and Wilkins, 2000:865-870
2. Frans DN. T.S complex. Seminars in Pediatric Neurology 1998 Dec ; 5(4): 253-68.
3. Roach ES. Neuro cutaneous syndroms pediatric. Clin North Am 1992 Aug; 39(4): 5-20.
4. Connor JM . Linkage investigation of three putative tuberous sclerosis determining loci on chromosom. J Med Gent 1992; 2: 861-866.
5. Engel J, Timothy JR, Pediey A, et al . Epilepsy a compressive text book . Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 2528-2529.
6. Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. MRI finding in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. Am J Neuroradiol 1995; 16:149-55.
7. Behrman RE , Kliegman RM, Arvin M, ed. Nelson text book of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 2000: 1837-1838.
8. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 1998 Feb; 15 (1):21-40
9. Hartmost PH, Neumann GS. Renal

آدنوم سباسبه تشکیل می دهد (۱۱). این ضایعات بصورت قرمز ، پاپولار در روی بینی و چانه و صورت در سنین ۵-۱ سالگی دیده میشود (۳). ضایعات دپیگمانتاسیون با حاشیه نامنظم تحت عنوان (Ash Leaf) روی تنه و انتهاها در بیش از ۹۰٪ موارد دیده میشود (۷). بطور کلی این ضایعات زودتر از آدنوم سباسبه دیده میشود . ضایعه پوستی دیگری که کمتر دیده میشود Shagreen Patch است که بصورت پوست ضخیم شده مثل پوست نارنگی در ناحیه کمری - خارجی دیده میشود (۱۲).

در معاینه چشم در نیمی از موارد هامارتوم رتین گزارش شده است هر چند که ندول های هیالین یا کیستیک نیز دیده میشود . بیماران T.S احتیاج به پیگیری بلند مدت دارند . تظاهرات بالینی بیماری بستگی به سن بروز و درگیری ارگان مربوطه و شدت پاتولوژی آن دارد (۱۳) که در مطالعه ما هامارتوم رتین در ۵ بیمار از ۴۰ بیمار گزارش شده است که پس از مشاوره چشم و در سنین ۱۲-۵ سالگی تشخیص داده شد.

مهمترین علت مرگ تشنج های مداوم ، بیماری تومورال کلیوی ، تومور مغزی و درگیری Lymphangio Myomatosis ریوی میباشد (۴) در برخی بیماران ضایعات کیستیک ریوی سبب پنوموتوراکس میگردد. بنابراین برای تشخیص T.S توجه به ضایعات پوستی ، تشنج و درگیری هوشی از موارد اساسی میباشد .

ترکیب ضایعات جلدی بصورت دپیگمانتاسیون پوست و اسپاسم شیرخوارگی و تاخیر تکاملی تشخیصی است و سی تی اسکن تقریباً در غالب موارد تشخیص را اثبات میکند (۳).

۳۷ نفر از بیماران مورد مطالعه ، کلسیفیکاسیون مغزی داشته اند و فقط ۱۵٪ از بیماران ما با تشخیص T.S از سی تی اسکن طبیعی بهره مند بوده اند . تصویر برداری بصورت MRI در تشخیص تومور مغزی بهتر از سی تی اسکن بوده است اما کلسیفیکاسیون توسط سی تی اسکن بهتر از MRI دیده میشود (۱۴).

Gadolinum-Enhanced MRI در تشخیص آستروسیتوما از ندول ساب آپاندیمال کمک کننده تر است (۱۵). ۳ بیمار ما تومور مغزی از نوع آستروسیتوما داشته اند . (Koenen's Tumor) Subungual Fibroma یا Peringual

- angiomyolipomas, cyts, and cancer in TS complex. *Seminars in pediatric Neurology* 1998 Dec; 5(4): 269 – 275.
10. Katsuyuki Fuku Shima .Longterm course of west syndrome associated with TS. *Epilepsy* 1998;39(suppl, 5); 50-54.
 11. Yoko Oh Tsuka. Longterm followup of childhood epilepsy associated with TS. *Epilepsia* 1998: 39(11); 1158-1163.
 12. Swash M, Oxbury J . *Clinical neurology* . New York: Churchill Livingstone 1991: 1526-1529.
 13. Kenneth F, Aiman SW. *Pediatric neurology principles and practice*. 3rd ed . Boston: Mosby 1999: 533-537.
 14. Aicardin J. *Epilepsy in children*. 2nd ed. New York: Raven,1994. 347-348.
 15. Torres OA , Roach KN. Early diagnosis of sub ependymal gaint cell astrocytoma in patients with TS. *J Child Neurol* 1998 Apr; 13(4):173-7.
 16. Fenichel GM . *Clinical pediatric neurology* . 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 1997: 138-139.
 17. Adams RD. *Principles of neurology* . 6th ed. New York: McGraw-Hill , 1997:1011-1014.