

نورگزایی کوروئیدی در زمینه آنژیوئید استریک در فردی مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

دکتر سیامک مرادیان^۱ و دکتر حمید احمدیه^۲

چکیده

هدف: معرفی یک بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که دچار نورگزایی کوروئیدی (CNV) در زمینه آنژیوئید استریک (AS) شده است.

معرفی بیمار: بیمار خانمی ۴۱ ساله است که با کاهش بینایی چشم راست، ۲ ماه بعد از ضربه خفیف به سر، به درمانگاه شبکیه مراجعه کرد. بیمار، مورد شناخته‌شده بتاتالاسمی ماژور می‌باشد که در معاینات بالینی و آنژیوگرافی با فلورسین، تشخیص نورگزایی زیرشبکیه‌ای در زمینه آنژیوئید استریک در چشم راست برایش داده شد.

نتیجه‌گیری: آنژیوئید استریک یک عارضه نسبتاً شایع در بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌باشد و انجام معاینات چشمی باید یکی از اجزای اصلی بررسی این بیماران باشد. از طرفی شیوع برخی از ضایعات شناخته‌شده سودوزانتوما الاستیکوم مثل کلسیفیکاسیون عروقی در این کم‌خونی، بیماران را در خطر حوادث عروقی قرار می‌دهد که ارزیابی توسط متخصصان مربوطه را می‌طلبد.

• پاسخ‌گو: دکتر سیامک مرادیان

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی‌نژاد- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۱۶ اردیبهشت ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۱۶ تیر ۱۳۸۲

AMD: age-related macular degeneration
AS: angioid streaks
PDT: photodynamic therapy
PE: pseudoxanthoma elasticum
RPE: retinal pigmented epithelium
CNV: choroidal neovascularization
TTT: trans pupillary thermotherapy

این‌که در سال ۱۹۱۷، Kofler به درستی متوجه شد که این تغییرات در سطح غشای بروکس روی می‌دهند^۱.

AS به صورت مجموعه‌ای از خطوط باریک و مضرص در قسمت‌های عمقی شبکیه است. این خطوط از یک ناحیه با تغییرات رنگدانه‌ای اطراف دیسک شروع و به صورت شعاعی گسترش می‌یابند، هرچند به ندرت ممکن است منظره‌ای دورتادوری در اطراف دیسک داشته باشند. این خطوط معمولاً در فاصله چند میلی‌متری از دیسک محو می‌شوند، گرچه ممکن

مقدمه

آنژیوئید استریک (AS) عبارت است از ایجاد پارگی در غشای بروکس کلسیفیه و شکننده که به صورت خودبه‌خود یا به دنبال ضربه روی می‌دهد^۱. این بیماری، نخستین بار در سال ۱۸۸۹ توسط Doyme در بیماری که دچار خون‌ریزی شبکیه ثانویه به مصدومیت شده بود گزارش شد^۲.

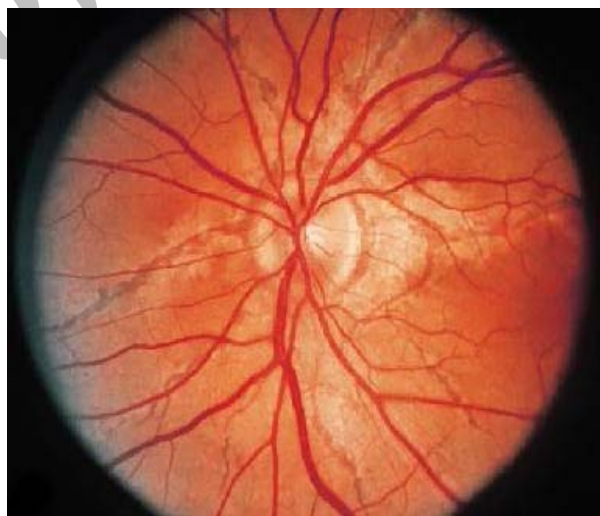
Knapp اولین کسی بود که این نام را به خاطر ظاهر مارپیچی‌اش بر آن گذاشت و مطرح کرد که منشا عروقی دارد تا

در بیمارانی که ظاهر افتالموسکوپی خفیفی دارند، آنژیوگرافی با فلورسین در مشخص کردن AS کمک کننده است؛ این خطوط بسته به وضعیت RPE، هیپرفلورسانس متفاوتی پیدا می کنند^۴. منطقه ای از غشای بروکس که تغییرات پاتولوژیک به طور غالب در آن اتفاق می افتند، لایه الاستیکی است که قسمت میانی غشای بروکس را تشکیل می دهد. لایه کوریکوپیلاریس و RPE، تغییرات کمی در ابتدای بیماری پیدا می کنند ولی با پیشرفت بیماری، این ساختمان ها هم به طور ثانویه دچار استحاله می شوند. در نهایت، عروق حاصل از نورگزایی کورویید از این پارگی های غشای بروکس می گذرند و منجر به خونریزی و آگزودیشن و ادم و در نهایت ایجاد بافت فیبروواسکولار (اسکار دیسکی فرم) زیر شبکیه می شوند. از نظر بافت شناسی، صرف نظر از بیماری های سیستمیک زمینه ای مختلف، تغییرات یکسان نشان می دهند^۵.

مهم ترین عارضه AS، ایجاد نورگزایی زیر شبکیه و به دنبال آن جداشدگی سروز یا هموراژیک شبکیه حسی است. اختلال بینایی ثانویه به AS، به ندرت اتفاق می افتد، مگر این که غشای نورگزایی زیر شبکیه ایجاد شود. عارضه دیگر، خونریزی زیرشبکیه بدون نورگزایی است که می تواند خودبه خود یا به دنبال ضربه خفیف روی دهد^۲.

AS می تواند در زمینه برخی بیماری های سیستمیک ایجاد شود. شایع ترین بیماری سیستمیک همراه با AS، PE می باشد. در یک مطالعه، نیمی از بیماران AS، دچار PE بودند. ویژگی اصلی PE، ضایعات پوستی و تغییرات زیرجلدی است؛ هرچند ممکن است علائم نارسایی شریانی ثانویه به کلسیفیکاسیون عروق خونی و خونریزی گوارشی هم دیده شود. AS در ۸۷-۸۰ درصد بیماران مبتلا به PE دیده می شود. در ۱۵-۸ درصد بیماران پلاژه استخوانی نیز AS دیده می شود که با کلسیفیکاسیون شدید استخوانی مشخص می گردد^۲.

است تا نواحی قدامی فوندوس هم گسترش یابند (شکل ۱). این بیماری تقریباً همیشه دوطرفه است، هرچند غیرقرینه می باشد. رنگ این خطوط نیز بستگی به رنگ زمینه فوندوس و میزان آتروفی RPE دارد و می تواند از رنگ قرمز در فوندوس های روشن تا قهوه ای تیره در فوندوس های پیگمانته تغییر کند. RPE دو طرف این خطوط، تغییرات رنگدانه ای نشان می دهند و در برخی بیماران، یک منظره منقوط به صورت موضعی یا منتشر در سرتاسر ماکولا دارند که به آن Peau d' orange (پوست پرتقال) گفته می شود. گرچه این منظره پوست پرتقالی به طور شایع تر در بیماران سودوزانتوما الاستیکوم (PE) دیده می شود ولی در سایر بیماران با بیماری زمینه ای سیستمیک دیگر نیز ممکن است دیده شود^۳.



شکل ۱- شکستگی لایه بروکس به صورت خطوط شعاعی در اطراف سر عصب بینایی

از نظر عوامل مسوول ایجاد این منظره شعاعی، به نظر می رسد که کشش ماهیچه های خارجی چشم، نیروهایی بر روی نقاط ثابت عصب بینایی ایجاد می کند که مسوول ایجاد این خطوط می باشند^۳.

حدود ۴ ماه قبل، به مرکز پزشکی شهید دکتر لبافی‌نژاد مراجعه کرد. وی مورد شناخته‌شده بتاتالاسمی ماژور بود که تحت درمان با انتقال دوره‌ای خون و داروی دسفرال و اسید فولیک قرار داشت. بیمار سابقه ضربه خفیف به سر را حدود ۲ ماه قبل از شروع مشکل چشمی به یاد دارد. در معاینه، دید چشم راست در حد شمارش انگشتان از ۳ متری و دید چشم چپ ۲۰/۲۰ با اصلاح (عینک هر دو چشم ۲/۲۵- دیوپتر) بود. مردمک مارگوس‌گان منفی بود.

بیمار در معاینه ظاهری، دارای چهره شاخص بیماران تالاسمی به صورت برجسته بودن استخوان‌های گونه و پیشانی (hemolytic face)، زردی صلبیه و تیره بودن رنگ پوست ناشی از هموکروماتوز بود. در معاینه با اسلیت‌لمپ و تونومتري، همه چیز در محدوده طبیعی بود. در معاینه ته چشم در هر دو چشم، دیسک بینایی طبیعی، تغییرات رنگدانه‌ای گسترده در سرتاسر قطب خلفی به صورت پوست پرتقالي و mottling یاخته‌های RPE و شکستگی‌هایی در غشای بروکس به صورت خطوط شعاعی در عمق شپکيه دیده شد. این خطوط از سر عصب بینایی شروع می‌شدند و تا چند میلی‌متر گسترش می‌یافتند و به تدریج محو می‌شدند (AS) (شکل ۲ و ۳). در چشم راست به طور مشخص یک ضایعه خاکستری‌رنگ با حدود مشخص در زیر فووا به اندازه حدود ۱/۶ قطر دیسک دیده می‌شد که حالت برجسته داشت.

برای بیمار با تشخیص احتمالی نورگزایی کورویدی در زمینه AS، آنژیوگرافی با فلورسین در هر دو چشم و مشاوره پوست جهت نمونه‌برداری از نظر PE درخواست گردید. در مراحل ابتدایی آنژیوگرافی، خطوط هیپرفلورسانس با منظره شعاعی در اطراف دیسک دیده می‌شد که با پیش‌رفت مرحله آنژیوگرافی، بر شدت آن‌ها افزوده نمی‌شد. همین‌طور نواحی هیپر هیپوفلورسانس در ناحیه ماکولا ناشی از تغییرات رنگدانه‌ای گفته‌شده دیده می‌شد.

بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی‌شکل در ۶-۰ درصد موارد می‌توانند دچار AS شوند. ارتباط محکمی بین ایجاد AS و سن در این بیماری وجود دارد و بدین جهت AS در بیماران با سن کم‌تر از ۲۵ سال در کم‌خونی داسی‌شکل، به ندرت دیده می‌شود.^۱ سایر بیماری‌هایی که همراهی‌شان با AS گزارش شده است عبارتند از آبتالیپوپروتینیمی، آکرومگالی، سندرم اهلر- دانلوس، دیابت، آنژیوماتوز صورت، هموکروماتوز، کم‌خونی همولیتیک، اسفروسیتوز ارثی، هیپرکلسینوز، هیپرفسفاتی، مسمومیت سرب، نزدیک‌بینی، نوروفیبروماتوز، الاستوز سنی، سندرم استورژ- وبر و توبروس اسکلروزیس.^۲

بتاتالاسمی، از جمله هموگلوبینوپاتی‌هایی است که همراهی آن با AS در مواردی گزارش شده است.^۳ این بیماری ناشی از ساخت نامتوازن هموگلوبین به علت نقص در تولید زنجیره بتاگلوبین می‌باشد. نحوه توارث آن، اتوزومی غالب است و براساس میزان نقص در ساخت گلوبین و هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن ژن مسوول آن، به دو صورت ماژور و مینور دیده می‌شود. همراهی با AS در Cooley's anemia یا تالاسمی ماژور گزارش شده است. علائم اصلی بیماری ناشی از کم‌خونی عبارتند از وسیع شدن مغز استخوان‌ها، افزایش میزان آهن بدن ناشی از تزریق خون و باز جذب آهن RBC تخریب‌شده.^۴

از نظر تشخیصی، انجام الکتروفورز هموگلوبین ارزشمند است که در آن میزان HbF، به حدود ۹۰ درصد می‌رسد و افزایش میزان HbA_۲ به بیش از ۳ درصد می‌رسد.^۲ در این گزارش، یک مورد نورگزایی کورویدی در زمینه آنژیوید استریک در بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور معرفی می‌شود.^۲

معرفی بیمار

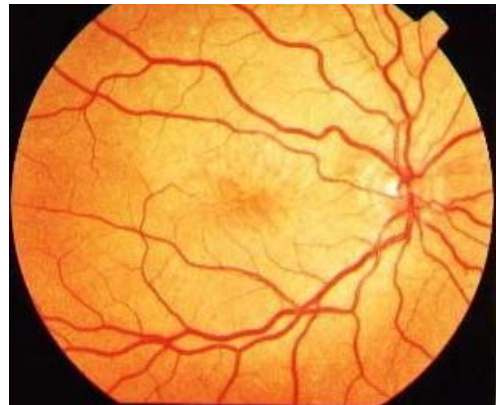
بیمار خانمی ۴۱ ساله، خانه‌دار، اهل و ساکن اهواز بود که در بهمن ماه سال ۱۳۸۱ با شکایت کاهش بینایی چشم راست از

شدت موارد CNV در زمینه AMD نبود. در نهایت با تشخیص classic well defined subfoveal CNV جهت درمان با اساتید بخش شبکیه مرکز پزشکی مشاوره گردید (شکل های ۴ و ۵).

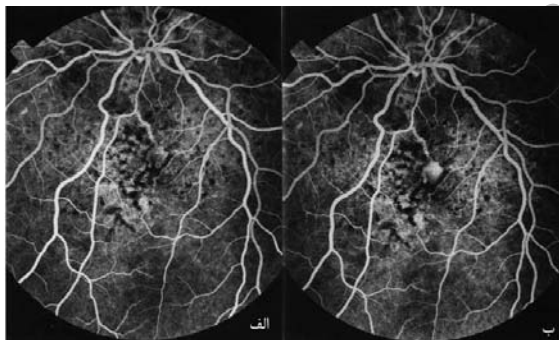


شکل ۳- عکس ته چشم راست بیمار با فیلتر سبز

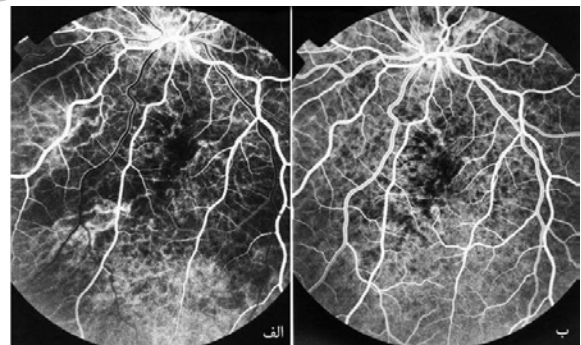
در چشم راست یک کانون هیپرفلورسانس در ناحیه فووا با حدود مشخص دیده شد که به تدریج با پیشرفت مراحل آنژیوگرافی بر شدت آن افزوده می شد ولی میزان نشت به



شکل ۲- عکس رنگی ته چشم راست



شکل ۵- آنژیوگرافی با فلورسین چشم راست در مرحله late venous (الف) و recirculation (ب); ناحیه هیپرفلورسانس در ماکولا نشان دهنده CNV کلاسیک می باشد.



شکل ۴- آنژیوگرافی با فلورسین از چشم راست در مرحله laminar (الف) و Midvenous (ب)

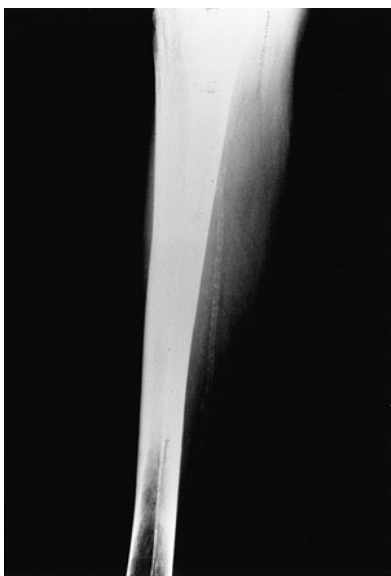
می باشد^{۶-۸}. از نظر میزان شیوع AS در بیماران بتاتالاسمی ماروژ در یک مطالعه توسط Aessopos و همکاران، میزان آن را حدود ۲۰ درصد گزارش کردند.^۷

نکته دیگر، همراهی تظاهرات پوستی PE با بتاتالاسمی ماژور می باشد که در مطالعه Aessopos میزان آن ۱۶ درصد گزارش

بحث

AS در حدود ۵۰ درصد از موارد، همراه با یک بیماری زمینه ای مشاهده می شود.^۲ از جمله بیماری هایی که با AS همراهی دارند؛ انواع مختلف دیس کرازی های خونی از جمله کم خونی داسی شکل و تالاسمی، به ویژه بتاتالاسمی ماروژ

مطالعات، شیوع ایجاد ضایعات AS را در سنین بالای ۳۰ سالگی گزارش کرده‌اند و میزان شیوع آن زیر ۲۵ سالگی، نادر گزارش شده است.^{۱۱} سن بیمار ما نیز ۴۱ سال بوده است.



شکل ۷- کلسیفیکاسیون سرخرگ تیبیای خلفی^{۱۰}

مساله دیگر، ایجاد CNV در بیماران AS می باشد.^۳ میزان شیوع این عارضه در مطالعات مختلف در AS حدود ۸۶-۷۲ درصد و احتمال دوطرفه بودن آن، ۶۰-۴۲ درصد در یک فاصله زمانی ۱۸ ماهه گزارش شده است. سیر طبیعی این ضایعه نیز در این بیماران بد است به طوری که اکثر بیماران تا سن ۵۰ سالگی، از لحاظ قانونی کور محسوب می‌شوند.^{۱۲}

از لحاظ درمان این عارضه، فوتوکواگولیشن با لیزر معمولی در موارد CNV اکسترفوئال و ژوکستافوئال در زمینه AS، ممکن است بتواند از کاهش بینایی در این بیماران جلوگیری کند^{۱۵-۱۳} اما روش‌های درمانی برای موارد CNV ساب‌فوئال مثل بیمار ما، هنوز محدود است. مساله جابه‌جایی ماکولا Macular (translocation) نیز در ۲ مورد با پی‌گیری محدود گزارش شده

گردید^۷ و شیوع هر دو ضایعه AS و ضایعات پوستی PE، به طور هم‌زمان با بتاتالاسمی ماژور، ۱۰ درصد گزارش شد^{۹،۶} (شکل ۶).



شکل ۶- ضایعات پوستی مشخصه سودوگزانتوما الاستیکوم^۹

در مطالعه دیگری توسط Aessopos که میزان شیوع کلسیفیکاسیون شریانی را در بیماران بتالاسمی ماژور بررسی کرد، میزان شیوع AS را ۵۲ درصد و ضایعات پوستی PE را ۲۰ درصد و کلسیفیکاسیون سرخرگ تیبیای خلفی را ۵۵ درصد گزارش کرد^{۱۰} (شکل ۷). کلسیفیکاسیون سرخرگی، یکی از تظاهرات مشخصه بیماری PE می‌باشد که این بیماران را مستعد حوادث سرخرگی می‌کند.^۲ وجود این یافته با درصد بالا در بیماران بتاتالاسمی، لزوم بررسی این بیماران را از نظر این عارضه مطرح می‌کند که البته در بیمار ما، کلسیفیکاسیون سرخرگ تیبیای خلفی در پرتونگاری و نمونه‌برداری پوستی از نظر PE، منفی گزارش شد.

از لحاظ پاتوژنز ایجاد AS در بیماران بتاتالاسمی ماژور، استفاده از داروهای شلاته‌کننده به عنوان یک عامل موثر پیشنهاد شده است.^۷ در بیمار ما هم سابقه مصرف طولانی مدت دستفراغ وجود داشت. البته در مطالعه Rinaldi و همکاران، این مساله رد شده است.^{۱۱} نکته دیگر ارتباط بین سن و ایجاد ضایعات AS در بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌باشد که اکثر

موقع با PDT و درمان مجدد و سریع‌تر (۶ هفته) در صورت نیاز ممکن است در این بیماران خاص سودمند باشد.^{۱۸}

در نهایت در بررسی بیماران بتاتالاسمی ماژور، معاینات چشمی باید حتماً یکی از اجزای اصلی بررسی این بیماران باشند. همراهی این بیماری با ضایعات پوستی PE و همین‌طور حوادث عروقی ناشی از کلسیفیکاسیون عروقی در این بیماران، حتماً باید توسط متخصصان مربوطه بررسی شوند. در پی‌گیری این بیماران باید علائم ابتدایی متامورفوزی به بیماران گوشزد شود و بیماران با Amsler grid پی‌گیری شوند تا ایجاد ضایعات CNV در مرحله خارج فووآیی تشخیص داده شود و بتوان با امکانات فعلی، با درمان به موقع با لیزرهای معمولی، از کاهش شدید بینایی در این بیماران جلوگیری کرد.

است.^{۱۶} تنها در یک مطالعه، مخلوطی از موارد CNV کلاسیک به علل مختلف مثل نزدیک‌بینی، AMD و از جمله AS را با TTT درمان کردند و در پی‌گیری ۷/۵ ماهه گزارش کردند که در ۸۷/۵ درصد چشم‌ها، دیدشان ثابت ماند و یا بهبود یافت^{۱۷} که البته نیاز به یک مطالعه دقیق برای قضاوت دارد. به تازگی PDT با verteporfin به عنوان یک روش درمانی جدید در این بیماران پیشنهاد شده است. در تنها مطالعه‌ای که در این زمینه وجود دارد و به صورت گذشته‌نگر انجام شده است، Saad Shaikh و همکاران معتقدند که در این بیماران به نظر نمی‌رسد که درمان PDT به میزان قابل توجهی سیر این بیماری را در اغلب موارد تغییر دهد و اغلب چشم‌ها دچار بزرگ شدن CNV و در نهایت اسکار دیسکی‌فرم شدند و توصیه کردند که بررسی سریع با معاینات بیومیکروسکوپی و آنژیوگرافی با فلورسین و درمان به

منابع

- Hogan MJ, Zimmerman LE. Ophthalmic pathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Sanders; 1962.
- Tasman WS, Jaeger EA, eds. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott; 1994; Vol. 3, Chap. 36.
- Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 1982;26:235-239.
- Smith JJ, Gass JDM, Justice J. Fluorescein fundus photography of angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 1964;48:517-520.
- Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH Jr. Angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 1975;59:257-261.
- Gartaganis S, Ismirides K, PaPageorgion O. Ocular abnormalities in patients with beta thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1984;15:699-703.
- Aessopos A, Stamatelos G, savvides P. Angioid streak in homozygous beta thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1989;15 108 (4) 356-359.
- Theodossiadis G, Iadas I, Koutsandrea C. Thalassemia and macular subretinal neovascularization. *J Fr Ophthalmol* 1984;7:115-118.
- Aessopos A, Savvides P, Stamatelos G. Pseudoxanthoma elasticum like skin lesions and angioid streaks in beta thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1992;41:159-164.
- Aessopos A, Samarkos M, Voskaridou E. Arterial calcification in beta thalassemia. *Angiology* 1998;49:137-143.
- Rinaldi M, Dellacorte M, Roucco V. Ocular involvement correlated with age in patients affected by major and in termedia betathalsssemia treated or not treated with desferrioxamine. *Metab Pediatr Sys Ophthalmol* 1993;16:23-25.
- Piro PA, Scheraga D, Fine SL. Angioid streaks: natural history and visual prognosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of CNV in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993;116:414-423.
- Macular Photoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: Five years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991, 109 1109-1114.
- Geliskan O, Hendrikse F, Deutman AF. A long term follow up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1988;105:299-303.
- Roth DB, Estafanous M, Lewis IT. Macular translocation for subfoveal CNV in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2001;131:390-392.
- Pasechnikova NV, teslenko AS. Transpupillary thermotherapy of classic CNV. *Vestn Ophthalmol* 2002;118:30-32.
- Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. PDT using verteporfin for CNV in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003;135:1-6.

Archive of SID