

Association of Cystinosis with Duane Syndrome: A Case Report

Bagheri A, MD*; Pakravan M, MD; Behdad B, MD; Fateh Moghadam H, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: abbasbagheri@yahoo.com

Purpose: To report a case of cystinosis and idiopathic intracranial hypertension associated with Duane syndrome type I.

Case Report: A 15 years old girl and a known case of nephrotic cystinosis presented to eye clinic with complaints of lid fissure changes on horizontal gaze and headache since 6 months ago. She was obese and had short stature. She had history of kidney transplantation 6 years ago. On physical examination both eyes were orthophoric in primary position but limitation of movements in abduction, globe retraction and narrowing of the palpebral fissure in adduction was present slit lamp examination revealed deposition of cystine crystals in the conjunctiva and corneal stroma of both eyes. On fundus examination both optic discs had blurred margin and were edematous. In lumbar puncture (LP) intracranial pressure was high. One month after starting acetazolamide, the papilledema was decreased significantly and her headache improved. After 3 months the patient passed away because of metabolic problems in neurologic ward.

Conclusion: Herein we report a rare case of concurrent cystinosis, bilateral Duane syndrome type I and idiopathic intra cranial hypertension.

Keywords: Cystinosis, Duane Syndrome, Renal Failure

• Bina J Ophthalmol 2013; 18 (4): 459-463.

Received: 23 February 2013

Accepted: 6 June 2013

همراهی سیستینوزیس با سندرم دوان (گزارش مورد)

دکتر عباس باقری^۱، دکتر محمد پاکروان^۱، دکتر بهاره بهداد^۲، دکتر حمید فاتح‌مقدم^۲

هدف: گزارش یک بیمار مبتلا به سیستینوزیس، پرفشاری ایدیوپاتیکی داخل مغزی و سندرم دوان تیپ یک همراه یکدیگر. **معرفی بیمار:** بیمار دختر ۱۵ ساله‌ای بود که مورد شناخته شده سیستینوزیس با درگیری کلیوی محسوب می‌شد و ۶ سال قبل مورد پیوند کلیه قرار گرفته بود که با شکایت از تغییرات شکاف پلکی در نگاه‌های جانبی از بدو تولد و سردرد از ۶ ماه قبل مراجعه کرد. وی فردی چاق و کوتاه قد بود. در معاینه چشمی رسوبات کریستال‌های سیستین در قرنیه و ملتحمه مشاهده می‌شد. حرکت هر دو چشم به خارج محدود بوده و در نگاه به داخل شکاف پلکی تنگ شده و رتراکسیون کره چشم دیده می‌شد. در معاینه فوندوس هر دو چشم، عصب بینایی حدود محو داشته و متورم به نظر می‌رسید. در بررسی مایع مغزی نخاعی فشار داخل مغز افزایش یافته بود. یک ماه پس از شروع استازولامید ادم عصب بینایی و سردرد بهبودی چشم‌گیری نشان داد. بیمار سه ماه پس از مراجعه، به خاطر مشکلات متابولیک در بخش مغز و اعصاب فوت شد. **نتیجه‌گیری:** در این مقاله همراهی سه بیماری نادر سیستینوزیس و سندرم دوان دو طرفه تیپ ۱ و نیز افزایش فشار داخل مغز ایدیوپاتیکی گزارش شد. توصیه ما آن است که این همراهی هر چه زودتر شناخته شود تا بتوان از عوارض و مرگ ناشی از آن‌ها جلوگیری کرد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۸، شماره ۴: ۴۶۳-۴۵۹.

• پاسخ‌گو: دکتر عباس باقری (email: abbasbagheri@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت مقاله: ۵ اسفند ۱۳۹۱

تایید مقاله: ۱۶ خرداد ۱۳۹۲

۲- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

سیستینوزیس یک بیماری اتوزوم مغلوب نادر است که زن آن (CTNS) روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد^۱.

این اختلال متابولیک سیستمیک به علت تجمع اسید آمینه سیستین در لیزوزومها رخ می‌دهد و به سه نوع نوزادان، نوجوانان و بالغین تقسیم می‌شود. نوع نوزادان یا نفروتیک با کوتولگی و نارسایی پیش‌رونده کلیوی همراه با تجمع کریستال‌های ظریف پلی‌کرومیک سیستین در ملتحمه، استرومای قرنیه و سایر نقاط چشم مشخص می‌شود. در نوع نوجوانان اختلال کلیوی خفیف‌تر بوده و درگیری چشمی به صورت رسوبات قرنیه می‌باشد. در نوع بالغین امید به زندگی طبیعی است، درگیری چشمی از شدت کم‌تری برخوردار بوده و اختلال کلیوی وجود ندارد. همراهی سیستینوزیس با تاخیر در بلوغ، هیپوتیروییدی، بیماری‌های پانکراس مثل نارسایی پانکراس، دیابت وابسته به انسولین، بیماری کبد مثل هیپاتواسپلنومگالی، میوپاتی، اختلال بلع و درگیری سیستم عصبی مرکزی مثل کلسیفیکاسیون، آتروفی و تومور کاذب مغزی گزارش شده است^۲.

در گزارش حاضر یک مورد شناخته شده سیستینوزیس همراه با سندرم دوئن تیپ ۱ دوطرفه معرفی می‌شود.

معرفی بیمار

دختر ۱۵ ساله‌ای با شکایت از تغییرات شکاف پلک و

استرایبسم در نگاه‌های مختلف مراجعه نمود. وی از سردرد که از ۶ ماه قبل شروع شده بود شکایت داشت.

در ظاهر، بیمار چاق و Moon Face و قد کوتاه به نسبت سن ظاهری به نظر می‌رسید. در سن ۹ سالگی به دلیل نارسایی کلیوی مورد عمل جراحی پیوند کلیه قرار گرفته بود. بیمار سابقه پرفشاری خون و هیپوتیروییدی را نیز ذکر می‌کرد.

در زمان مراجعه، بیمار داروهای زیر را مصرف می‌نمود: پردنیزولون، میکوفنولات موفتیل (Cellcept)، Cystagon، راپامایسین (سیرولیموس)، نورتریتیلین، آملودیپین، فروزماید، آتنولول، لووتیروکسین، رانیتیدین، ویتامین D، فروس سولفات، آنرواستاتین و قطره سیستامین. در سابقه خانوادگی، والدین بیمار ازدواج فامیلی (پسرداری و دخترعمه) داشتند. یک برادر و خواهر بیمار در سن سه و شش سالگی به دلیل نارسایی کلیوی فوت کرده بودند.

دید هر دو چشم پس از اصلاح ۲۰/۲۰ بود. هر دو چشم در نگاه به روبه‌رو در وضعیت ارتوفوریا بودند، اما محدودیت ابداکشن هر دو چشم و تراکسیون کره چشم و باریک شدن شکاف پلکی در نگاه به طرفین در هر دو چشم مشهود بود (تصویر ۱).

در معاینه با اسلیت‌لمپ در ملتحمه و استرومای قرنیه هر دو طرف، رسوبات کریستال‌های پلی‌کرومیک به صورت منتشر قابل مشاهده بود (تصویر ۲). سایر معاینات سگمان قدامی طبیعی بود.



تصویر ۱- در نگاه به روبه‌رو ارتوفوریا و در نگاه به طرفین محدودیت ابداکشن هر دو چشم و تراکسیون گلوب و باریک شدن شکاف پلکی مشهود است.

محو و ادماتو به نظر می‌رسید (تصویر ۳). رفلکس فووا هر دو طرف طبیعی بود و در اطراف نکته خاص دیده نشد.

با توجه به شرح حال و معاینات، تشخیص مطرح شده جهت بیمار سندرم دوتن تیپ ۱ دوطرفه همراه با تورم دیسک دوطرفه بود. جهت تشخیص علت تورم دیسک، بیمار توسط متخصص مغز و اعصاب معاینه شد که برای وی CT اسکن و MRI مغز درخواست گردید و نتیجه گزارش هر دو، طبیعی بود. برای رد ترومبوز سینوس کاورنوس، Magnetic Resonance Venography (MRV) درخواست شد که طبیعی بود. بیمار دو بار تحت LP قرار گرفت که هر دو بار با وجود قابل اعتماد بودن LP، فشار داخل مغزی طبیعی گزارش شد.

در OCT سر عصب (Cirrus OCT) هر دو چشم، ادم حقیقی در دیسک اپتیک تایید شد و ضخامت پری پاپیلری NFL چشم راست ۲۴۲ میکرون و چشم چپ ۳۲۰ میکرون گزارش شد^۴ (تصویر ۴).

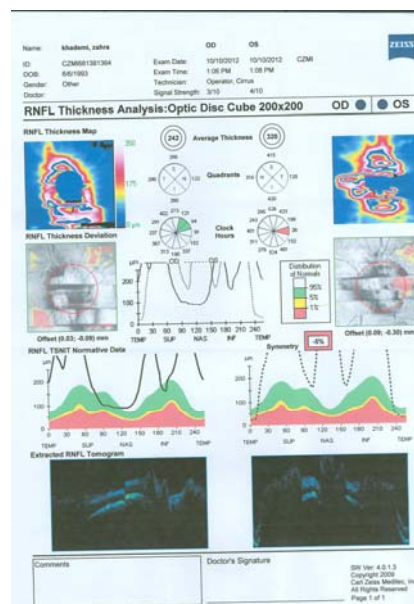
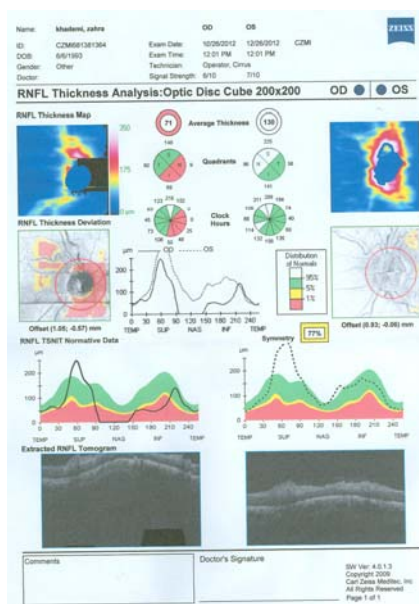


تصویر ۲- رسوبات کریستال‌های پلی کرومیک به صورت منتشر در قرنیه

مردمک مارکوس‌گان (Afferent Pupillary Deffect, APD) منفی بود. فشار هر دو چشم در محدوده طبیعی بود. در معاینه فوندوس، مدیا شفاف بود و حدود دیسک اپتیک در هر دو چشم



تصویر ۳- فوندوس فوتوگراف هر دو چشم دیسک اپتیک حدود محو و ادماتو داشت



تصاویر ۴ و ۵- OCT سر عصب قبل و بعد از شروع درمان (سمت راست قبل از درمان و سمت چپ بعد از درمان)

در زنان و چشم چپ شایع‌تر و در ۱۵ درصد موارد دوطرفه است. ویژگی تمامی موارد سندرم دوئن، رتراکسیون گلوب در اداکشن است. شایع‌ترین فرم سندرم دوئن، تیپ ۱ است که ۸۰-۵۰ درصد موارد را شامل می‌شود. بیماران دچار محدودیت اداکشن هستند و به طور شایع در نگاه روبه‌رو ایزوتروپی دارند. اکثریت بیماران فقط دچار سندرم دوئن هستند ولی اختلالات سیستمیک زیادی از جمله سندرم گلدنهار و سندرم Wilder Vanck ممکن است همراه با این سندرم باشند^{۱۹-۲۱}. اما همراهی سیستمیز با سندرم دوئن تاکنون گزارش نشده است.

باید توجه داشت که محدودیت اداکشن به دلیل فلج عصب ششم دوطرفه که در موارد افزایش فشار داخل جمجمه دیده می‌شود می‌تواند با افزایش شکاف پلک در اداکشن همراه باشد ولی با رتراکسیون چشم در اداکشن همراه نیست. بنابراین اگرچه در تشخیص افتراقی مورد فوق مطرح می‌باشد ولی با آن قابل اشتباه نیست^{۲۱}.

درمان بیماری سیستمیز، تجویز خوراکی سیستمین است. این درمان موجب کند کردن سیر نارسایی گلمرولار کلیه، تحریک رشد و کاهش نیاز به جایگزینی هورمون‌های تیروئید و درمان رتینوپاتی پیگمانتری می‌شود. از قطره سیستمین جهت کاهش تراکم رسوبات کریستالین قرنیه، کاستن از درد و کاهش احتمال ایجاد زخم‌های قرنیه استفاده می‌شود^{۲۲}.

پیوند کلیه موجب طولانی کردن طول عمر بیماران نفروتیک سیستمیز می‌شود. پیوند کلیه در این بیماران بسیار موفق است و بیماری در کلیه پیوندی عود نمی‌کند اما تجمع سیستمین در سایر بافت‌ها ادامه یافته و موجب عوارض بیماری از جمله ترس از نور (فتوفوبی)، زخم قرنیه، رتینوپاتی، تاخیر بلوغ، هیپوتیروئیدی، بیماری‌های پانکراس (نارسایی آگروکین، دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین)، بیماری‌های کبد، میوپاتی دیستال، اختلالات بلع و درگیری سیستم عصبی مرکزی (کلسیفیکاسیون، آتروفی تومور کاذب مغزی) می‌گردد^{۲۲}. بیمار فوق با وجود پیوند کلیه موفق و استفاده از انواع داروهای پیش‌گیرانه، به دلیل درگیری اعضای مختلف فوت کرد. فوت یک خواهر و یک برادر بیمار فوق در سنین بسیار پایین‌تر نشان‌دهنده شدت بیماری در خانواده وی و زنگ خطری برای ازدواج‌های فامیلی می‌باشد.

در سندرم دوئن درمان جراحی فقط در مواردی که بیمار در نگاه به روبرو انحراف دارد، چرخش صورت (Face Turn)، رتراکسیون گلوب واضح یا Down Shoot, Up Shoot زیاد وجود دارد انجام می‌شود. در بیمار معرفی شده به دلیل عدم وجود این

پس از گذشت حدود یک ماه از LP انجام شده، بیمار دچار سرگیجه، افزایش شدت سردرد و آتاکسی شد. به همین دلیل وی مجدداً به متخصص مغز و اعصاب ارجاع و یک بار دیگر LP شد که این بار فشار داخل مغزی بالا گزارش گردید (۲۷۰ میلی‌متر آب). برای بیمار درمان با استازولامید در نظر گرفته شد و بعد از گذشت یک ماه از شروع درمان، در معاینه مجدد تورم دیسک به طور چشم‌گیری بهبود یافت و سرگیجه و سردرد بیمار از بین رفت (تصویر ۵). در پی‌گیری درازمدت ۳ ماه بعد، متاسفانه بیمار به دلیل اختلالات متابولیک در بخش مغز و اعصاب فوت کرد.

بحث

هر سه بیماری سیستمیز و افزایش ایدیوپاتیک فشار داخل مغزی و سندرم دوئن نادر هستند که شیوع ۱ نوزاد در هر ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ تولد برای سیستمیز و ۱ در هر ۱۰۰۰۰ نفر برای افزایش ایدیوپاتیک فشار داخل مغزی^۴ ذکر شده است. یک درصد کودکان دچار استرابیسم مادرزادی هستند^۵ که ۴-۱ درصد آن‌ها مبتلا به سندرم دوئن می‌باشند^۶. بدین ترتیب با ترکیب احتمالات فوق بر اساس شانس، ۱ نفر از هر ۱۰ تریلیون نفر می‌تواند به طور هم‌زمان مبتلا به سیستمیز و افزایش ایدیوپاتیک فشار داخل مغزی و سندرم دوئن باشد^۱.

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که داروهایی مثل هورمون رشد، پردنیزولون، سیکلوسپورین، داروهای ضدبارداری خوراکی، ویتامین D و لووتیروکسین برای افزایش ایدیوپاتیک فشار داخل مغز، از عوامل خطر محسوب می‌شوند^{۷-۱۲} که بیمار ما پردنیزولون، ویتامین D و لووتیروکسین مصرف می‌نمود.

هیپرکواگولوپاتی عارضه دیگر نارسایی کلیه است که می‌تواند عامل خون‌ریزی داخل مغزی ایدیوپاتیک (IIH) باشد^{۱۳}. ترومبوفیلی موجب ترومبوز ویلوس‌های آراکنوئید و در نتیجه اختلال جذب CSF و در نهایت افزایش فشار داخل مغزی می‌شود^{۱۴}.

گرچه سیستمین بیش‌تر در کلیه، کبد، مخاط دستگاه گوارش و سلول‌های رتیکولواندوتلیال تجمع می‌یابد ولی می‌تواند در شبکه کورویید، مننژ و پارانشیم مغز هم رسوب کند^{۱۸-۱۳}. این تصور وجود دارد که تجمع سیستمین در مننژ با انسداد ویلی‌های آراکنوئید از خروج CSF جلوگیری می‌کند و موجب افزایش فشار داخل مغزی می‌شود^۱.

سندرم دوئن در اکثریت موارد به صورت تک‌گیر (اسپورادیک) و در ۱۰-۵ درصد موارد به صورت اتوزوم غالب است. این سندرم

درگیری چند عضو دارند اندکی کم توجهی می‌تواند منجر به ضایعات شدید یا مرگ بیمار شود.

نتیجه‌گیری

نویسندگان ضمن گزارش یک مورد همراهی نادر بین بیماری سیستینوزیس و سندرم دوان و افزایش فشار داخل جمجمه توصیه می‌کنند که باید جهت شناخت و درمان هرچه سریع‌تر علائم بیماری ذکر شده اقدام شود، ضمن آن که هشدار در مورد ازدواج‌های فامیلی به ویژه در خانواده‌هایی که بیماری خاصی با توارث مغلوب وجود دارد را نباید از نظر دور داشت.

موارد اقدام جراحی صورت نگرفت^{۲۱-۲۲}.

تومور کاذب مغزی (سودوتومور سربرری) در بیماران سیستینوزیس معمولاً به خوبی به درمان خوراکی با استازولامید پاسخ می‌دهد^۲. نکته دارای اهمیت در بیمار فوق، شناخت بیماری‌های مختلف همراه است زیرا در پی دو بار بررسی CSF، افزایش فشار مغز کشف نشد و تنها هنگامی که بیمار از علائم واضح افزایش فشار مغزی شکایت کرد افزایش فشار آن مشخص شد، شاید شناخت زودتر این مساله می‌توانست به حفظ وضعیت عصب بینایی با کاهش فشار مغز کمک بیش‌تری نماید. نکته مهم دیگر، توجه به وضعیت الکترولیت‌ها و سیستم هموستاتیک داخلی به ویژه در دوره‌های تب، استفراغ یا اسهال است زیرا در بیمارانی که

منابع

- Dogulu C, Tsilou E, Rubin B, et al. Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *J Pediatrics* 2004;145:673-678.
- Gahl W, Kuel EM, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephrotic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100-120.
- Pakravan M, Pakbin M, Aghazadehamiri M, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement by 2 different spectral domain optical coherence tomography machines. *Eur J Ophthalmol* 2012 Nov 23;0. doi: 10. 5301/ejo. 5000167.
- Friedman DI. Pseudotumor cerebri. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:609.
- Tychsen LT. Infantile esotropia: current neurophysiologic concepts. In: Rosenbaum AL, Santiago AP (eds). *Clinical strabismus management principles and surgical techniques*. Philadelphia WB saunders (1999) chap 8: 117-138.
- Derespina PA, Caputo AR, Wagner RS, et al. Duane's retraction syndrome. *Surv Ophthalmol* 1993;38:257-288.
- Cruz OA, Fogg SG, Roper-Hall G. Pseudotumor cerebri associated with cyclosporine use. *Am J Ophthalmol* 1996;122:436-437.
- Bulens C, De Vries WA, Van Crevel H. Benign intracranial hypertension: a retrospective and follow-up study. *J Neurol Sci* 1979;40:147-157.
- Rogers AH, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Pseudotumor cerebri in children receiving recombinant human growth hormone. *Ophthalmology* 1999;106:1186-1189.
- Walker A, Adamkiewicz J. Pseudotumor cerebri associated with prolonged corticosteroid therapy: report of four cases. *JAMA* 1964;188:779-784.
- Amrani Y, Terriza F, Moreno C, Casado A. Pseudotumor cerebri caused by vitamin excess due to intake of milk enriched with A and D vitamins. *Rev Neurol* 1996;24:1304-1305.
- Raghavan S, DiMartino-Nardi J, Saenger P, et al. Pseudotumor cerebri in an infant after L-thyroxine therapy for transient neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1997;130:478-480.
- Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:405-411.
- Sussman J, Leach M, Greaves M, et al. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:229-233.
- Ross DL, Strife CF, Towbin R, et al. Nonabsorptive hydrocephalus associated with nephropathic cystinosis. *Neurology* 1982;32:1330-1334.
- Jonas AJ, Conley SB, Marshall R, et al. Rosenberg Nephropathic cystinosis with central nervous system involvement. *Am J Med* 1987;83:966-970.
- Nichols SL, Press GA, Schneider JA, et al. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol* 1990;6:379-381.
- Vogel DG, Malekzadeh MH, Cornford ME, et al. Vinters Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:591-599.
- Engle EC. The genetic basis of complex strabismus. *Pediatr Res* 2006;59:343-348.
- Engle EC. Oculomotility disorders arising from disruptions in brainstem motor neuron development. *Arch Neurol* 2007;64:633-637.
- Parks MM, Mitchell PR. Cranial nerve palsies. In: Tasman W, Jaeger EA. (eds). *Duane's clinical ophthalmology*. Philadelphia, JB Lippincott. 2008:19:1-17.
- Elenberg E. Cystinosis, Emedicine. Medscape.com, 2013; May 13.