

معرفی یک مورد همراهی سندرم Klippel-Trenaunay با نووس Ota دو طرفه

دکتر امیر هوشنگ احسانی^۱، دکتر علی ناصر ترک^۲، دکتر شیده یزدانیان^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Port-wine stain یک مالفورماسیون عروقی است که از لحاظ آسیب‌شناسی با اکتازی مویرگ‌های سطحی درم و از نظر بالینی با اریتم ماکولار مشخص می‌شود. همراهی Port-wine stain در یک اندام با تورم بافت نرم با یا بدون افزایش رشد استخوان سندرم Klippel-Trenaunay نامیده می‌شود. فاکوماتوزیس پیگمنتوواسکولاریس، همراهی Port-wine stain با اختلال‌های پیگمانتاسیون پوستی است.

بیماری که در این جا معرفی می‌شود همراهی یک مورد سندرم Klippel-Trenaunay با نووس Ota دو طرفه در مردی ۲۵ ساله است که می‌تواند در قالب فاکوماتوزیس پیگمنتوواسکولاریس تیپ II مطرح شود که با چنین الگویی یافته‌ای نسبتاً نادر است.

واژه‌های کلیدی: فاکوماتوزیس، نووس Ota، مالفورماسیون عروقی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۳) ضمیمه ۱: ۶۱-۶۶

وصول مقاله: ۱۵/۷/۳ پذیرش: ۱۵/۸/۲۲

مقدمه

خاکستری (غالباً یک طرفه) در ناحیه عصب دهی شاخه اول و دوم عصب تری ژمینال مشخص می‌شود. درگیری دوطرفه در ۱۰-۵٪ بیماران وجود دارد (۷). الگوی انتقال آن غیرارثی است و در ۶۰-۵۰٪ موارد در زمان تولد دیده می‌شود (۸). در این نووس بهبودی خود به خودی دیده نمی‌شود و شدت پیگمانتاسیون با توجه به وضعیت عادت ماهانه، خستگی یا آب و هوا متغیر است (۹). این ملانوسیتوز در زنان و ساکنان کشورهای آسیایی شایع‌تر است.

سندرم Phakomatosis Pigmentovascularis ارتباط مشخصی بین همانژیوم‌های پوستی و خال‌های ملانوسیتیک است. همانژیوم پوستی شامل Port-wine stain وسیع است حال آن که ضایعه‌ها ملانوسیتیک شامل Mongolian spot، نووس Ota و نووس Ito است.

سندرم Klippel-Trenaunay یک فاکوماتوز مزودرمال است که در گذشته بر اساس تریاد همانژیوم پوستی واحشایی (که در هر قسمتی از بدن ایجاد می‌شود)، واریس و هیپرتروفی استخوان یا نسوج نرم مشخص می‌شده است (۱). اما امروزه با وجود Port-wine و افزایش اندازه‌ی اندام، تشخیص داده می‌شود (۲). این سندرم یک سندرم غیرارثی است (۳) با این یادآوری که به نظر می‌رسد فاکتورهای ژنتیکی، عامل افزایش ریسک این سندرم در برخی خانواده‌ها شده است (۴-۶).

نووس Ota یا نووس Fuscoaeeruleus ophthalmomaxillaris یک ملانوسیتوز درمال است که از نظر بالینی با هیپریپگمانتاسیون patchy، آبی -

مؤلف مسوول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ehsanir@sina.tums.ac.ir

مقابل، رشد بیش‌تری داشت و اندازه‌ی محیط بازوی راست ۲ سانتی‌متر از بازوی چپ بیش‌تر بود ولی در طول دو دست تفاوتی وجود نداشت. هم‌چنین پیگمانتاسیون پوستی و چشمی دوطرفه صورت در حوزه‌ی عصب دهی شاخه اول و دوم عصب پنجم مشهود بود به طوری که اطراف چشم و اسکلرا وسیله پیچ پیگمانته آبی - خاکستری درگیر بود، که این یافته‌ها با نووس Ota مطابقت دارد (تصویر شماره ۲).

نتایج حاصل از آزمایش‌های خون و ادرار در حد طبیعی بود. در CT اسکن مغز و پرتونگاری ستون فقرات نکته غیرطبیعی یافت نشد. سونوگرافی کلیه بیمار نیز نرمال گزارش شد. در معاینه چشم پزشکی به جز پیگمانتاسیون اسکلرا یافته خاص دیگری دیده نشد.

بر پایه یافته‌های فوق برای بیمار سندرم Klippel-Trenaunay به همراه نووس Ota دو طرفه در قالب Phakomatosis Pigmentovascularis (PPV) نوع IIa مطرح شد.

طبقه بندی جدید این سندرم توسط Yasuhara و Hasegawa ارایه شده است (۱۰) که بعداً به شرح آن پرداخته خواهد شد.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۲۵ ساله‌ای است که با ضایعه‌های ارغوانی روی اندام فوقانی راست و تنه از زمان تولد و پیگمانتاسیون دوطرفه صورت مراجعه کرد. از سوی دیگر رشد اندام فوقانی سمت راست به نظر بیش‌تر بود. سابقه‌ای از تشنج و اختلال‌های مغزی را از زمان تولد تاکنون ذکر نمی‌کرد و در بینایی وی نیز اختلالی وجود نداشت. پدر و مادر نسبتی با یک دیگر ندارند و برادر و خواهرش نیز بدون مشکل هستند.

در معاینه، در تمام طول اندام فوقانی راست و سمت راست سینه و هر دو طرف پشت وی ضایعه‌های ماکولر ارغوانی رنگ منطبق با Port-wine stain مشهود بود (تصویر شماره ۱). اندام فوقانی راست، نسبت به سمت



تصویر شماره ۱- ضایعات Port-wine stain در تنه و اندام



تصویر شماره ۲- نووس Ota در صورت بیمار

بحث

امروزه سندرم Klippel-Trenaunay با وجود Port-wine stain و افزایش اندازه‌ی اندام، با یا بدون افزایش رشد استخوان و بودن یا نبودن واریس به طور آشکار، شناسایی می‌شود (۲) و معمولاً اندام تحتانی را درگیر می‌کند، اما می‌تواند بخشی یا تمام قسمت‌های سینه یا صورت را نیز گرفتار کند (۲). Port-wine در حدود ۷۵٪ فقط به عضو هیپرتروفیک محدود است (۱۲ و ۱۱). در ۲۰٪ موارد به یک طرف بدن محدود و حتی در ۱۵٪ موارد، طرف مقابل نیز درگیر می‌شود. وریدهای واریسی با دیواره‌ی ضخیم در همان سمت Port-wine (به هنگام حرکت طفل) آشکار می‌شوند. گرفتاری‌هایی نظیر نارسایی مزمن قلبی، مالفورماسیون‌های عروقی مغز، نخاع، واریس‌های ارییت و پیشانی و غیره آن را همراهی می‌کنند (۳).

نووس Ota همراه با Mongolian spot، نووس آبی و نووس Ito در زمره‌ی ملانوسیتوزهای درمال محسوب می‌شوند (۱۳).

مشکل اصلی از نظر زیبایی است، اما گاهی مشکل‌های دیگری نیز وجود دارد. در ۱۰٪ گلوکوم رخ می‌دهد (۱۳) ولی جدی‌ترین (اما غیرمعمول) عارضه بروز ملانوم در نواحی پیگمانته است که در چشم، مخصوصاً در پوست و مغز نیز می‌تواند رخ دهد (۱۴). اختلال‌هایی نظیر سندرم Klippel-Trenaunay (۱۵) Sturge-Weber، سندرم Klippel-Trenaunay (۱۶)، نوروفیروماتوز (۱۷)، همانژیوم‌های متعدد (۱۸) و دژنراسیون Spino-cerebellar (۱۹) همراه با آن نیز گزارش شده است.

Phakomatosis Pigmentovascularis (PPV) اولین بار در سال ۱۹۴۷ توسط Ota و همکارانش برای بیماری مطرح شد که دارای Port-wine stain و اپیدرمال نووس بود (۲۰). اخیراً Hasewaga و Yasuhara (۱۰) طبقه‌بندی جدیدی از PPV ارائه کرده‌اند که در هر ۴ زیرگروه Port-wine stain به عنوان یافته ثابت است. در نوع I اپیدرمال نووس (۲۱) و در نوع II ملانوسیتوزهای درمال (با یا بدون نووس Anemicus) وجود دارد (۲۶-۲۲ و ۱۶-۱۵). در نوع III نووس Spilus

دارو یا ویروس‌های مضر برای سیستم عصبی با اثر تخریبی و تحریکی خود در سه ماهه اول حاملگی سبب پرولیفراسیون نابیه جای آنژیوبلاست‌ها و ملانوبلاست‌ها می‌شوند. در مقابل، Happle و Steijlen (۳۹ و ۴۰) عقیده دارند که PPV حاصل فنومن Twin-spot است: در یک لوکوس ژنی که مسوول کنترل واسکولاریزاسیون پوستی است، یک آلل مسوول افزایش وازودیلاتاسیون و آلل همراه موول افزایش وازوکنستریکشن است و این دو یک دیگر را خنثی می‌کنند که حاصل آن تون طبیعی عروق است. Recombination سوماتیک سبب ایجاد دو گونه Stem cell برای ایجاد دو نوع خال عروقی می‌شود، علاوه بر این یک دسته از این Stem cell ها باعث جهش روی لوکوس ژن مجاور می‌شوند که مسوول خال‌های پیگمانته است (۴۱).

دیده می‌شود (۲۷-۳۰) و تومورهای متعدد گرانولر سل (با یا بدون نووس Anemicus) نیز در این نوع شرح داده شده است (۲۸) و در نوع IV نیز ملانوسیتوزهای درمال و نووس Spilus وجود دارد (با یا بدون نووس Anemicus) (۳۱ و ۲۳). در همه‌ی موارد به شرط درگیری سیستمیک، نوع b و در صورت نبود درگیری، نوع a مطرح است. بیش از ۸۰ بیمار با PPV گزارش شده‌اند و نوع II شایع‌ترین نوع (۸۰٪) است (۳۲). PPV تیپ II در ۵۰٪ موارد همراه با درگیری سیستمیک و شایع‌ترین آن‌ها سندرم Sturge-Weber (۳۳-۳۶) و سندرم Klippel-Trenaunay (۳۷ و ۳۸ و ۲۰) بوده است. در پاتوژنز PPV، Ruiz-Maldonado و همکاران وی (۳۷) این تئوری را مطرح کردند که عوامل پاتوژن نظیر

References

- 1-Barek L, Ledor S, Ledor K. The Klippel-Trenaunay syndrome: a case report and review of the literature. Mt Sinai J Med 1982; 49: 66-70.
- 2-Atherton DJ, Moss C. Naevi and other developmental defects. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (editors). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Publishing, 2004: 15.80-83.
- 3-Lee CW, Choi DY, Oh YG, et al. An infantile case of Sturge-Weber syndrome in association with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome and phakomatosis pigmento vascularis. J Korean Med Sci 2005; 20: 1082-84.
- 4-Aelvoet GE, Jorens PG, Roelen LM. Genetic aspects of the Klippel-Trenaunay syndrome. Br J Dermatol 1992; 126: 603-7.
- 5-Craven N, Wright Al. Familial Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. Clin Exp Dermatol 1995; 20: 76-79.
- 6-Ceballos-Quintal JM, Pinto-Escalante D, Castillo-Zapata I. A new case of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: evidence of autosomal dominant inheritance. Am J Med Genet 1996; 63: 426-27.
- 7-De las Heras C, Gonzalez P, Manzano RM, et al. Nevus de Ota bilateral. Acta Dermosifiliogr 1991; 82: 245-47.
- 8-Kopf AW, Weidman Al. Nevus of Ota. Arch Dermatol 1962; 85: 195-208.
- 9-Hidano A, Kajima H, Ikeda S, et al. Natural history of nevus of Ota. Arch Dermatol 1967; 95: 187-95.

- 10-Hasegawa HG, Yasuhara M. A Variant of phakomatosis pigmentovascularis. *Skin Res* 1979; 21: 178-86.
- 11-Baskerville PA, Ackroyd JS, Thomas ML, et al. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, cardiological and hemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232-36.
- 12-Samuel M, Spitz L. Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complication and management in children. *Br J Surg* 1995; 82: 757-61.
- 13-Khawly JA, Imami N, Shields MB. Glaucoma associated with the nevus of Ota. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1208-9.
- 14-Shaffer D, Walker K, Weiss GR. Malignant melanoma in a hispanic male with nevus of Ota. *Dermatology* 1992; 185: 146-50.
- 15-Noreiga-Sanchez A, Markand ON, Herndon JH. Oculocutaneous melanosis associated with the Sturge-Weber syndrome. *Neurology* 1972; 22: 256-62.
- 16-Furukawa T, Igata A, Toyokura Y. Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay syndrome with nevus of Ota and Ito. *Arch Dermatol* 1970; 102: 640-45.
- 17-Gupta A, Ram J, Jain IS. Nevus of Ota associated with neurofibromatosis. *Ann Ophthalmol* 1986; 18: 154-55.
- 18-Reinke RT, Haber K, Josselson A. Ota nevus, multiple hemangiomas, and Takayasu arteritis. *Arch Dermatol* 1974; 110: 447-50.
- 19-White MP, Dekaban AS. Familiar cerebellar degeneration with slow eye-movements, mental deterioration and incidental nevus of Ota. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 373-80.
- 20-Landro A, Tadini GL, Marchesi L, Cainelli T. Phakomatosis pigmentovascularis: A new case with renal angioma and some considerations about the classification. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 25-30.
- 21-Ota M, Kawamura T, Ito N. Phakomatosis pigmentovascularis (Ota). *Jpn J Dermatol B* 1947; 52: 1-3.
- 22-Ortonne JP, Floret D, Coiffet J, et al. Syndrome de Sturge-Weber associe a une melanosis oculocutane. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 1019-31.
- 23-Hasegawa Y, Yasuhara M. Phakomatosis pigmentovascularis type IVa. *Arch Dermatol* 1985; 121: 651-53.
- 24-Gilliam AC, Ragge NK, Perez MI, et al. Phakomatosis pigmentovascularis type IIb with iris mamillations. *Arch Dermatol* 1993; 129: 340-42.
- 25-Mandt N, Blume-Peytavi U, Pfrommer C, et al. Phakomatosis pigmentovascularis type IIa. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 318-21.
- 26-Kim YC, Park HJ, Cinn YW. Phakomatosis pigmentovascularis type IIa with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1028-29.
- 27-Sigg C, Pelloni F. Oligosymptomatic form of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with giant nevus spilus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1284-85.
- 28-Guiglia MC, Prendiville JS. Multiple granular cell tumours associated with giant speckled lentiginous nevus and nevus flammeus in a child. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 359-63.

- 29-Toda K. A new type of phakomatosis pigmentovascularis Ota. *Jpn J Dermatol* 1966; 76: 47-51.
- 30-Libow LF. Phakomatosis pigmentovascularis type IIIb. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 305-7.
- 31-Horio T, Ogawa M. Pigmentovascular nevus. *Arch Dermatol* 1973; 107: 463-64.
- 32-Al Robaee A, Banka N, Alfadley A. Phakomatosis pigmentovascularis type IIb associated with Sturge-Weber syndrom. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 642-45.
- 33-Leung Akc, Lowry RB, Mitchell I, et al. Klippel-Trenaunay and Sturge-Weber syndrome with extensive mongolian spots, hypoplastic larynx and subglottic stenosis. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 128-132.
- 34-Uysal G, Guven A, Ozhan B, et al. Phakomatosis pigmentovascularis with Sturge-Weber syndrome: a case report. *J Dermatol* 2000; 27: 467-70.
- 35- Huang C, Lee P. Phakomatosis pigmentovascularis IIb with renal anomaly. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 51-54.
- 36-Ardien A, Lacour JP, Rostain G, Ortonne JP. Phakomatose pigmentovascularis type IIb. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 915-16.
- 37-Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, et al. Phakomatosis pigmentovascularis: a new syndrome? Report of four cases. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 189-96.
- 38-Kim HJ, Park KB, Yang JM, et al. Congenital triangular alopecia in phakomatosis pigmentovascularis: report of 3 cases. *Acta Derm Venereol* 200; 80: 215-16.
- 39-Narchi H, Santos M, Tunnessen WW. Picture of the month. Phakomatosis pigmentovascularis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 191-92.
- 40-Happle R. Allelic mutation may explain vascular twin nevi. *Hum Genet* 1991; 86: 321-22.
- 41-van Gysel D, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ. Phakomatosis pigmentovascularis. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 33-35.