

بروز تری لترال رتینوبلاستوما با درگیری سوپراسلار: یک گزارش موردي

دکتر منوچهر مولایی^۱، دکتر آرش پولادی^۲

۱- متخصص رادیولوژي و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، (مؤلف مسئول) mmolaey@yahoo.com

۲- پزشك عمومي، دانشگاه علوم پزشکي کردستان، دانشکده بهداشت، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکي

چكیده

زمينه و هدف: رتینوبلاستومای سه طرفه یا (TRB)، سندرمی بسیار نادر ولی کاملاً تعریف شده می باشد که دارای منشأ ژنتیکی بوده و جنبه وراثتی دارد. این سندرم شامل تومورهایی است که اغلب چند سال بعد از درمان موفق رتینوبلاستومای چشمی و بدون هیچگونه شواهدی از تهاجم موضعی مستقیم و متاستاز دوردست، در نواحی پینهآل، پاراسلارو سوپراسلار بروز می کند. اولین مورد آن در سال ۱۹۷۱ گزارش شد و تاکنون کمتر از ۵۰ مورد TRB با درگیری سوپراسلار در منابع مختلف گزارش شده اند.

معرفی بیمار: بیمار مورد بررسی در گزارش حاضر یک مورد TRB با درگیری سوپراسلار بود. بیمار دختر بچه ای ۲ ساله بود که با علائم استفراغ، تورم و قرمzi چشم چپ با روندی رو به رشد از ۱۵ روز قبل و لکوکوریا و پروپتوز و بیرون زدگی چشم همراه با آبریزش چشم از ۱ هفته قبل از بستری، مراجعه نموده بود. وی دارای مشکلاتی چون نایبنایی و ناشنوایی نیز بود.

نتیجه گیری: تشیخص این سندرم با توجه به اختصاصی بودن علایم رادیولوژیک و محدود بودن تشخیصهای افتراقی خصوصاً در حضور کلسیفیکاسیون موضعی بدون پاتولوژی نیز محدود است و در زمانی که این سندروم کشنده تشخیص آن با CT-Scan محدود گردد، به معنی پروگنوza بیماری بوده که میزان بقاء فرد را تا حدود کمتر از ۱۲ ماه کاهش می دهد. بدلیل پروگنوza بد این بیماران، اقدامات تشخیصی مناسب و معاینه نوزادان در بدو تولد از نظر Red Reflex و فوندوسکوپی (در موارد مشکوک) لازم به نظر رسد. از طرفی نیز با توجه به وراثتی بودن این بیماری ژنتیکی، انجام غربالگری مناسب و مشاوره ژنتیکی در چنین خانواده هایی ضروری می باشد.

كليه و ازهها: رتین، سلاتورسیکا، نتوپلاسم، رتینوبلاستومای سه طرفه

وصول مقاالت: ۸۵/۶/۹ اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۹ پذیرش مقاالت: ۸۵/۷/۱۵

مقدمه

۲۰۰ مورد جدید در ایالات متحده آمریکا بروز می کند (۱). و در ۴۰٪ تا ۲۵٪ موارد به صورت درگیری در هر دو چشم است (Bilateral Retinoblastoma) (۲) از میان مواردی که درگیری دو طرفه دارند، حدود ۵-۳٪ از کودکان دارای سابقه فامیلی مثبت، به بیماری رتینوبلاستومای تری لترال یا TRB منجر می شوند (۳). Trilateral Retinoblastoma

رنویبلستوما (RB) نوعی مالیگنانسی داخل چشمی است که بیشتر در اطفال بروز می کند و دارای منشأ ژنتیکی بوده و جنبه وراثتی دارد وراثت آن نیز از نظر بروز کامل بیماری به حالت مغلوب می باشد (۱).

میزان بروز این تومور بین ۱ در ۱۵ هزار، تا ۱ مورد در ۳۰ هزار تولد زنده است و سالانه تعدادی در حدود

است که سیری پیشرونده داشته و از حدود ۵ روز بعد از آن دچار استفراغ مکرر زرد رنگ (گاهی حاوی لخته‌های قهوه‌ای) همراه با کاهش اشتها شده و از ۱ هفته قبل از بستری دچار پروپتوز و بیرون‌زدگی چشم همراه با آبریزش شده بود و در طول ۱ هفته قبل از بستری تب متناوب نیز داشت. این بیمار، ناینا و ناشنا نیز بود و قدرت تکلم و راه رفتمن را تا این سن نداشت. بیمار، فرزند دوم خانواده و حاصل یک زایمان ترم به صورت NVD بود. که سابقه بیماری ژنتیکی و مورد مشابهی در خانواده نداشت. بیمار در بررسی بسیار ill و تحریک‌پذیر بود، دارای وزن ۱۰ kg و اندازه دور سر ۴۹ cm و قد ۸۷ cm بود. فونتانل‌ها بسته بود، Red Reflex نداشت dolls eye (Leukocoria) و eye مثبت بوده، قدرت عضلانی عموماً کاهش یافته بود.

پس از بستری، بیمار بدليل کاهش در سطح هوشیاری به بخش مراقبتها ویژه منتقل گردید که ۳ روز نیز در آنجا بستری بود. در کل مدت بستری آزمایشات عمومی بیمار، نرمال بودند. بیمار بدنیال بهبود سطح هوشیاری، با اصرار و رضایت والدین تشخیص شد و اجازه هیچگونه اقدام درمانی را ندادند و بدنیال CT گذشت حدود ۴ ماه از این وضعیت، فوت نمود. در Scan بدون تزریق (تصویر ۱) و با تزریق (تصویر ۲)، در مجموع یافته‌های ذیل بدست آمد: پروپتوز واضح در اوریت چپ، کلسیفیکاسیون در هر دو اوریت با درگیری رتین هر دو چشم (رتینوبلاستومای راست mm ۴×۴ و سمت چپ mm ۵×۵)، وجود mass به اندازه ۱۵×۱۰ mm در عصب اپتیک، تودهای بزرگ با نمای لوپولر و هایپردنس در ناحیه سلار و سوپراسلار (mm ۳۵×۳۰) و هیدروسفالی. در تزریق ماده حاجب توده عصب اپتیک چپ و توده سلار و سوپراسلار enhanced شدند.

فرد مبتلا، علاوه بر وجود رتینوبلاستومای چشمی، دارای نئوپلاسم داخل جمجمه‌ای با درگیری منفرد بوده و در انواع رتینوبلاستومای وراثتی بروز می‌کند (۴) درگیری خارج جمجمه‌ای این تومور، در نواحی پینه‌آل، پاراسلار و سوپراسلار بروز می‌کند که از میان این نواحی، بیشترین میزان درگیری در ناحیه پینه‌آل که به چشم سوم معروف است گزارش شده است و در مقابل نیز درگیری سوپراسلار از کمترین شیوع برخوردار است (۱,۴).

این سندروم بسیار ناشایع و نادر می‌باشد اما سندرومی کاملاً تعریف شده است. اولین مورد آن در سال ۱۹۷۱ گزارش شده است (۵) و تاکنون کمتر از ۵۰ مورد TRB با درگیری سوپراسلار در مطالعات مختلف گزارش شده‌اند (۱,۵) بطور مثال در کشور کره، اولین مورد این نوع TRB در سال ۲۰۰۲ گزارش شده است (۶).

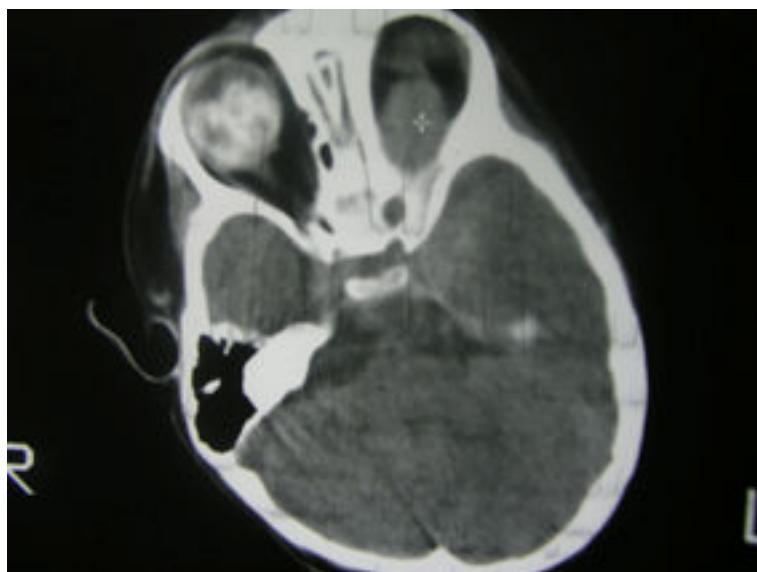
این سندروم غالباً تا قبل از ۲ سالگی خود را نشان داده و تشخیص داده می‌شود. بروز این تومور در ۶۵٪ سالگی تشخیص داده می‌شوند. بروز این تومور در ۹۵٪ موارد با سابقه فامیلی مثبت همراه است (۱,۶). میزان بروز TRB بین ۷٪ تا ۱٪ RB‌ها در خانواده‌های دارای سابقه فامیلی مثبت این بیماری است (۶). در کل میانگین سنی تشخیص RB در ایالات متحده ۱۳ ماه است ولی در خانواده‌های دارای سابقه فامیلی مثبت بدليل توجه بیشتر و غربالگری، سن تشخیص بیماری پائین‌تر می‌باشد (۱).

معرفی بیمار

بیمار دختر بچه‌ای ۲ ساله، ساکن روستایی از توابع یکی از شهرهای استان کردستان بود، که با شکایت اصلی استفراغ مراجعت نموده بود. این بیمار از حدود ۲۰ روز قبل از مراجعته دچار تورم و قرمزی چشم چپ شده

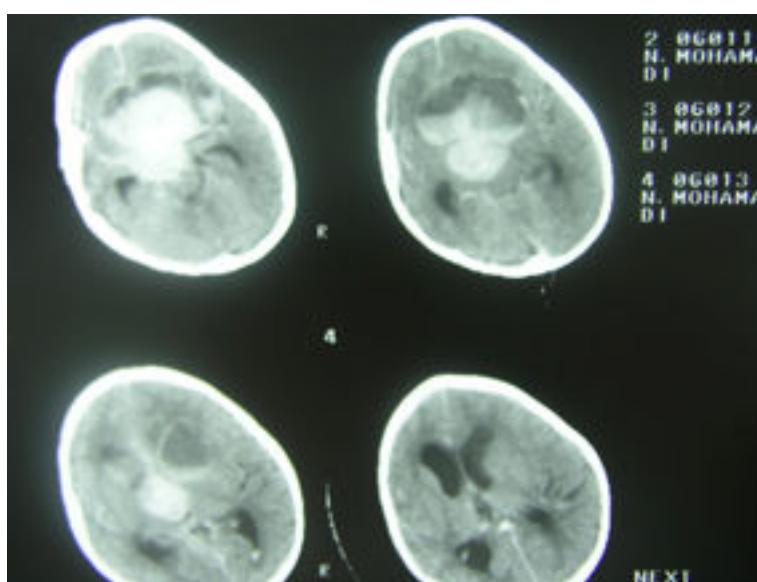
نقاط بدن، پس از بررسی‌های انجام شده، Trilateral Retinoblastoma اعلام شد.

تشخیص نهایی با توجه به یافته‌های اختصاصی در CT-Scan بیمار و عدم وجود هیچگونه متاستاز در سایر



تصویر ۱: CT-Scan بدون تزریق مغز

در تصویر ۱ وجود توده در اوربیت چپ و نیز وجود کلیسیفیکاسیون داخل اوربیت خصوصاً در سمت راست مشهود است.



تصویر ۲: CT-Scan با تزریق مغز

تصویر ۲ توده داخل مغزی در ناحیه سلار و سوپراسلار را نشان می‌دهد که بدنال ماده حاجب، enhanced شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

- اساس ژنتیکی بیماری

سن تشخیص بیماری در بیمار مورد مطالعه ما همان سن دو سالگی می‌باشد که با سن معمول ظاهر بیماری و تشخیص که مورد اشاره منابع مختلف در نقاط مختلف دنیاست (۲)، مطابقت دارد.

تشخیص بیماری با توجه به علایم بالینی، شواهد رادیوگرافیک و نهایتاً پاتولوژی صورت می‌پذیرد. از مهمترین علایمی که در بررسی می‌تواند کمک کننده باشد، Leukocoria یا رفلکس سفید مردمک است که یافته شایعی نیز در رتینوبلاستوماست (۹). در بیمار معرفی شده ما نیز یکی از یافته‌ها لکوکوریا بود که تشخیص‌های افتراقی زیادی را شامل نمی‌شود. در این زمینه ۵ بیماری شامل رتینوبلاستوما، ویتروس اولیه هایپرپلاستیک مقاوم، بیماری Coats، اندوفتالمیت توکسوکارا و رتینوپاتی بدنیال پره‌ماجوریتی پیشرفتۀ مطرح می‌گردد (۱). با کثار هم قرار دادن سایر یافته‌های کلینیکی و نیز رادیوگرافیک می‌توان این تشخیصها را محدودتر ساخت. لذا با توجه به وجود توده داخل چشمی، رتینوبلاستوما و بدنیال آن توکسوکارا مطرح می‌باشد. با دانستن این مطلب که توکسوکارا توده کلسیفیک ایجاد نمی‌کند و در مقابل، وجود توده داخل چشمی همراه با کلسیفیکاسیون از مشخصات بارز و اختصاصی رتینوبلاستوماست (۹,۱۲) با اطمینان زیادی می‌توان تشخیص بیمار را در غیاب نتیجه پاتولوژی، رتینوبلاستوما دانست. وجود توده داخل مغزی همراه با رتینوبلاستوما در غیاب متابستاز در سایر نقاط بدن، قویاً بیانگر Trilateral Retinoblastoma است.

- درمان

اساس درمان در این بیماری با رادیوتراپی، شیمی درمانی سیستمیک، شیمی درمانی ایتراتکال و جراحی (رزکشن یا کرانیوتومی) همراه با شیمی درمانی و یا

بر اساس مطالعات Knudson، ایجاد سرطان رتینوبلاستوما مستلزم حضور حداقل دو مورد جهش جداگانه در ژنوم سلول هدف است (فرضیه دو ضربه‌ای) (۱). فرم فامیلی این نوپلاسم به گونه‌ای است که اولین جهش (ضربه اول) به صورت اولیه و ارشی و در سلول تحم اولیه به فرد می‌رسد که در نهایت تمامی سلولهای بدن فرد دارای آن جهش مشخص می‌باشند و جهش دوم (ضربه دوم) به صورت ثانویه و اکتسابی در یکی از سلولهای رتین و در آلل مقابل (همان ژن) اتفاق می‌افتد. ولی در مقابل فرم Spontaneous بیماری، مستلزم بروز دو جهش اکتسابی در دو آلل یک ژن خاص در یک سلول واحد است که از نظر آماری بسیار احتمال کمی دارد (۱,۷). جهش در ژن شناخته شده Rb1، که در باند ۴ از ناحیه ۱ بازوی بلند کروموزوم ۱۳ (13q14) واقع است، مسئول بروز این بیماری است. ژن Rb1 یک تومور ساپرسور است و محصول پروتئینی آن (Rb1 Protein) قادر است از همانندسازی DNA جلوگیری کند. وجود یک آلل سالم از ژن نیز در یک سلول می‌تواند این اثر مهاری را اعمال نماید، بنابراین بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما، همگی دارای جهش در هر دو آلل این ژن می‌باشند. جهش صورت گرفته معمولاً به صورت حذف در ژن مربوطه است (۸). با توجه به مطالب فوق، به نظر می‌رسد که در بیمار ما، با وجود عدم سابقه مثبت فامیلی، احتمالاً دارای فرم فامیلی، با انتقال ژن معیوب از یکی از والدین می‌باشد. لذا انجام بررسی‌های بیشتر ژنتیکی بدنیال مشاوره ژنتیکی می‌تواند در این زمینه بسیار کمک کننده باشد.

- تشخیص بیماری

راحتی امکان تشخیص یافته بود. چرا که در مراحل اولیه تنها با MRI می‌توان شواهدی از بیماری را یافت (۱,۹). غربالگری و تشخیص زودرس غربالگری کلی بیماری رتینوبلاستوما می‌تواند به چندین شیوه اجرا گردد. روش مناسب برخورد با این بیماری بررسی و معاینه کلی نوزادان در بدو تولد و در یک ماهگی از نظر وجود Red Reflex و فوندوسکوپی می‌باشد (۲). و در جهت تشخیص زودرس بیماری که می‌تواند کمک شایان توجهی به پیش‌آگهی بیماری بنماید؛ انجام مشاوره برای خانواده‌های دارای این بیماری توصیه می‌شود (۱۲) بطوریکه هم اکنون در آمریکا سن تشخیص بیماری با مشاوره ژنتیکی و انجام آزمایشات اولیه در خانواده‌های دارای سابقه مثبت به نصف کاهش یافته است (۱). چرا که از طرفی چشم ایجاد شده و زمینه آنرا می‌توان بگونه‌ای مشخص نمود که در برآورد خطر بروز در سایر افراد خانواده قابل محاسبه گردد و از طرف دیگر معاینات دوره‌ای در فرزندان این خانواده‌ها نیز بسیار کمک کننده خواهند بود.

رادیوتراپی است که با وجود درمانهای فوق می‌توان تا حدودی میزان بقای این بیماران را افزایش داد. (از حدود ۱۱/۲ ماه به ۲۴/۶ ماه) (۱۰).

- پیش‌آگهی بیماری

پیش‌آگهی کلی رتینوبلاستومای ساده در کشورهای پیشرفته، بواسطه تشخیص زودرس بیماری، عموماً خوب است (۱۲). در حالیکه حضور تومور داخل مغزی از هر نوع، همراه با رتینوبلاستوما به شدت پیش‌آگهی بیماری را ضعیف می‌کند به طوریکه میانگین زمان بقای این بیماران را در بهترین مراکز تا حد ۱۱/۲ ماه کاهش می‌دهد (۱۰).

لذا تشخیص زودرس بیماری تا حدودی برای بقای عمر بیماران تعیین کننده است. عدم پیگیری و توجه والدین بیمار معرفی شده با در نظر داشتن سطح اقتصادی و اجتماعی نامناسب آنان و وجود علائم بارز رادیوگرافیک، خود بیانگر پیش‌آگهی بد بیماری است و پیشرفت بیماری به گونه‌ای بوده است که با CT-Scan به

References

- Provenzale JM, Gururangan S & Klintworth G. Radiologic-Pathologic Correlation. Bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma (TRB). AJNR 1995; 16: 157- 165.
- Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival & mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58(suppl 2): 598-602.
- Jakobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P. Retinoblastoma & intracranial malignancy. Cancer 1977; 39: 2048-2058.
- Bader JL, Meadows AT, Zimmerman LE, Rorke LB, Voute PA, Champion LA. Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma. Cancer Genet Cytogenet 1982; 5: 203-213.
- Finelli DA, Shurin SB & Bardenstein DS. Trilateral retinoblastoma: Two variations. AJNR 1995; 16: 166-169.
- Cho Ey, Such YL, Shin HJ. Trialateral retinoblastoma: A case report. J Korean Med Sci: 2002; 17: 137-140.
- Knudsen AGJ. Mutation & cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-823.
- Sellers WR, Kaelin WG. Role of the retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 3301-12.
- Maffei MF, Valvassori GE, Backer M. Imaging of the head & Neck. 2nd Edition, U.S.A: Theme, 2004: 162-164.

10. Marcus DM, Brooks SE, Leff G, McCormick R, Thompson T, Anfinson S & et al. Trilateral retinoblastoma: Insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1998; 43 (1): 59-70.
11. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions stimulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 338-340.
12. National Cancer Institute, U.S. National institute of health. Treatment statement for health professionals: Retinoblastoma. 1995, Available form: URL:
<http://www.cancer.gov/cancer topics/types/childhood/Retinoblastoma.htm>