

بزرگسالی و نوزاد بیماری
CASE REPORTS

یک مورد نورو فیبروماتوز در شیر خوار پنج ماهه با تابلوی ظاهری Cutis laxa

دکتر احمد به واد*، دکتر محمدرخشان**، دکتر پروانه وصال***، دکتر فروزان محمدی****

خلاصه

نوروفیبروم به تومورهای یاخته‌های غلاف عصب یا شوان گفته می‌شود و در هر قسمت از بدن که چنین سلولهایی وجود داشته باشد، درگیری امکانپذیر بوده و علائم مربوط به آن عضو یا ناحیه را ظاهر می‌سازد؛ ولی، مشخصترین تابلوی بالینی نوروفیبروماتوز بروز تومورهای اعصاب محیطی یا داخل جمجمه‌ای همراه با لکه‌های قهوه‌ای رنگ است که معمولاً برای تشخیص، وجود بیش از ۶ لکه که ابعاد هر کدام از ۱/۵ سانتیمتر مربع بیشتر باشد را ضروری دانسته‌اند. نوروفیبروماتوز گرچه مرضی ارثی است ولی تظاهرات آن همواره در اوان تولد وجود نداشته و لکه‌های قهوه‌ای رنگ نیز معمولاً دیر ظاهر می‌شود. در موارد بسیار نادر لکه‌های قهوه‌ای رنگ پوست وجود نداشته و بجای آن تغییرات جلدی به صورت شلی، کشش پذیری زیاد و صغر - نظیر آنچه در Cutis laxa می‌بینیم - مشاهده می‌گردد و تشخیص بیماری بدون تکه برداری امکانپذیر نیست. در بیمار ما تابلوی بالینی با کوتیس لا کسا هیچ‌گونه تفاوتی نداشت و تشخیص نوروفیبروماتوز با تکه برداری از پوست ممکن گردید.

شرح حال بیمار

م.ج. پنج ماهه به علت ناهنجاریهای مادرزادی، ادرار نکردن و برآمدگی ناحیه کمر جهت تشخیص عارضه از شهرستان قزوین به بیمارستان لقمان حکیم منتقل شد و در بخش کودکان بستری گردید.

پیشینه شخصی و بیماری. حاملگی و زایمان مادر طبیعی بوده است. وزن نوزاد هنگام تولد ۴/۷ کیلوگرم بوده، با شیر مادر تغذیه می‌شده است. با وجود تغذیه خوب از بدو تولد تاکنون اسهال دارد (که بنظر می‌رسد بیشتر به علت بی‌اختیاری مدفوع باشد). مایه کوبی انجام گرفته است. پدر و مادر خویشاوند هستند (پسر دایی - دختر عمه). بیمار، فرزند سوم خانواده است و فرزندان دیگر سالم هستند. در حال حاضر وزن ۴/۷ کیلوگرم، قد ۵۷ سانتیمتر، دور سینه ۹/۵ سانتیمتر، دمای بدن ۳۷/۵ درجه، تنفس ۳۲ و نبض

* استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** دانشیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** استادیاران گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۰۰ در دقیقه است.

کردند.

بحث

نوروفیبروماتوز، یک بیماری نیست بلکه شبکه‌ای از ضایعات مختلف است که مشهورترین آنها به بیماری رکلین هاوزن موسوم شده که یک بیماری ارثی است و بوسیله ژن اتوزومال غالب منتقل می‌گردد و با لکه‌های قهوه‌ای رنگ پوست، تومورهای مختلف سلسله اعصاب محیطی و مرکزی، ناهنجاریهای استخوان، غدد درون ریز و سیستم عروقی مشخص می‌گردد (۲). حداقل ۸ نوع بالینی از نوروفیبروماتوز شناخته شده که فرم I آن همان نوروفیبروماتوز رکلین هاوزن است که با علائم بالینی زیر متمایز می‌شود:

- تومورهای پایه‌دار و پولیپی پوست به اندازه‌های مختلف Molluscum fibrosum (۳، ۴ و ۵).

- ندول‌های پلاک مانند زیرجلدی که معمولاً دیرتر از لکه‌های قهوه‌ای پوست ظاهر می‌گردد.

- توده‌های تومورال درشت، ارتشاحی و ناهنجار Plexiform neurofibroma که بیشتر در اندامها و نواحی سر و صورت دیده می‌شود و با هیپر تروفی و تغییر شکل استخوانهای دراز (بویژه درشت نی)، اسکولیوز، آنفالومگالی، اگر و فتالمی ضربان دار همراه است. - لکه‌های قهوه‌ای رنگ که حدود نامنظم داشته اندازه آنها از چند میلیمتر تا چند سانتیمتر متفاوت است و وجود حداقل ۶ لکه هر کدام به وسعت ۱/۵ سانتیمتر مربع برای تشخیص بیماری ضروری است.

- در بعضی موارد گرفتاری سیستم خودکار (۱، ۶، ۷)، اعصاب داخل جمجمه (بویژه گلیوم عصب باصره)، آستروسیتوم مغز، عنبیه چشم ندولهای Lisch نوروفیبروماتوز دستگاه گوارش، مدولای آدرنال (فتوکروموسیتوم) قفسه سینه و زبان گزارش شده است. گرفتاری کلیه اعصاب کم و بیش امکانپذیر است و در ده درصد موارد استحاله سارکومی (نوروفیبرو سارکوم) مشاهده می‌گردد.

گرفتاری منتر بیشتر به صورت کیست‌های آراکنوئید است. ابتلای اولیه نخاع با نوروفیبروماتوز چندان همه گیر نیست و در این حالت، ضایعه بصورت اتساع دوکی شکل نخاع است؛ ولی، ضایعات ثانویه ستون فقرات به علت خوردگی استخوان، شکستگی و تغییر شکل، فشار تومورهای مجاور و غیره بیشتر دیده میشود. سیرنگومیلی و Diastematomyelia عقب ماندگی روانی (در ۱۰ درصد بیماران) تشنج موضعی یا عمومی، بلوغ زودرس (در افرادی که هماماتوم هیپوتالاموس خلفی دارند)، و نیز هیپرپلازی فیبروموسکولر مدیای آرتریول کلیه که منجر به افزایش فشار خون می‌گردد، در این بیماران گزارش شده است. میزان شیوع بیماری ۳۰-۴۰ درصد هزار است و در هر نقطه‌ای از جهان دیده می‌شود و در زنان اندکی بیشتر از مردان است.

معاینات. شکل و دور سر طبیعی است. فونتanel قدامی به اندازه ۳ سانتیمتر باز است. نرمی جمجمه (craniotabes) ندارد. فاصله بین دو چشم و وضع گوشها طبیعی است. کاتاراکت و کدورت قرینه دیده نشد. شکل و رفلکس مردمک، طبیعی است و در معاینه‌های قفسه سینه ناهنجاری دیده نمی‌شود. صداهای تنفس و قلب طبیعی است. شکم نرم و اندازه کبد و طحال طبیعی می‌باشد. مهمترین نکته در معاینه بالینی، شلی (کشدار بودن) پوست و صغر شدید عضلات است. در معاینه دستگاه تناسلی، پارافیموز (Paraphimosis) دیده می‌شود. در ناحیه سر، یک توده کیستیک لمس می‌شود.

پرتونگاری از لگن و نیز معاینه بالینی در رفتگی لگن را مشخص می‌کند. در ناحیه سرین، برجستگیهای زیر جلدی گرانولوم مانند لمس می‌شود. در روی پوست اثری از لکه‌های قهوه‌ای دیده نمی‌شود. در آزمونهای عصبی عقب افتادگی شدید حرکتی وجود دارد. بیمار قادر به گردن گرفتن و نشستن نیست.

امتحانات آزمایشگاهی. هموگلوبین ۱۲/۴ گرم در دسی لیتر، هماتوکریت ۳۶ درصد، گویچه‌های سرخ ۴/۵ میلیون در میلیمتر مکعب، گویچه‌های سفید ۱۶۰۰، با ۳۷ درصد لکوسیت چند هسته‌ای است. سدیم ۱۳۶ میلی اکلی والان، پتاسیم ۳/۳، کلسیم ۹/۸ میلیگرم درصد، گلوکز ۹۶ میلیگرم درصد، اوره ۲۸ میلیگرم، کراتینین ۱ و در کشت مدفوع میکروب بیماریزا رشد نکرده است.

آزمایش هیستوپاتولوژیک پوست و عضله. اپیدرم طبیعی است. در عمق درم و اطراف ریشه‌های مو و غدد عرق توده‌های هامارتوم با تشکیلات عصبی که منظره کورپوسکول‌های حسی را پیدا کرده‌اند، مشاهده می‌گردد. در درم سطحی افزایش نسج همنند شل وجود دارد. در برشهای تهیه شده از ماهیچه مخمطط جابجا ساختمانهایی که به کورپوسکول‌های تیپ واگنر - میسنر (Wagner-Meissner) شباهت زیادی دارند، مشاهده می‌گردند. در رنگ آمیزی اختصاصی نیز مسجل گردید که این ساختمانها منشاء عضلانی ندارند. الیاف عضلانی نیز به یک اندازه آتروفیک بوده و تغییراتی دال بر بیماری عضلانی و دیستروفی وجود ندارد. به طور خلاصه تکه بردای هر دو قسمت، تابلوی نوروفیبروماتوز را نشان می‌دهد و تغییرات عضلانی استخوان و بافتهای نرم نسبت به بدکاری سیستم عصبی محیطی احتمالاً ثانوی است. با توجه به نادر بودن بیماری و صرفاً به منظور قطعی شدن تشخیص، لام آسیب شناسی مستقیماً به دکتر وارن رئیس بخش آسیب شناسی دانشگاه هاروارد نشان داده شد که ایشان نیز تشخیص آسیب شناسی و همین طور، نادر بودن بیماری را تأیید

این لکه‌ها گرچه به تشخیص زودرس ضایعه کمک می‌کند ولی اهمیت بیماری بیشتر بخاطر تومورهای داخل جمجمه‌ای و ظهور بدخیمی در مراحل پیشرفته است. یکی از علل تشنج کودکان نوروفیروماتوز است که غالباً تنها با مشاهده لکه‌های قهوه‌ای احتمالاً بیماری داده می‌شود و به کمک وسائل موجود، تومور مشخص نمی‌شود. تشنج در نوروفیروماتوز همواره مستقیماً ناشی از خون بیماری نیست - چه، علاوه بر درگیریهای عصبی، پوستی و استخوانی در سیستم‌های دیگر بدن نیز این بیماری به نحوی تأثیر می‌گذارد که توجه آن پیچیده است. یکی از این موارد، ظهور علائم کوتیس لاکسا و یا اهلر دانلوس است که مکانیسم آن روشن نیست به طوری که ممکن است صرفاً مسأله توأم بودن دو بیماری مطرح شود.

مراجع

- 1) Ricardi VM and Eichner JE: Neurofibromatosis, Phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore John Hopkins university. Press, 1986
- 2) Ricardi VM: Neurofibromatosis. In: Neurologic clinic. Callen JP, Macklen RJ (eds) 1987, P 337
- 3) Sidney Hurwitz: Neurofibromatosis. W B Saunders company, Clinical pediatric Dermatology 1981, PP 418-419
- 4) Fitz Patrick T B: Neurofibromatosis dermatology. In: General medicine. McGraw Hill book company 1988, PP 300, 1784, 1786, 2045, 2046, 1027, 1980-1981
- 5) Rook and Wilkinson: Neurofibromatosis. Text book of dermatology. Blackwell Scientific Publishers 1986, P 1965
- 6) Bruce o Berg: Neurocutaneous syndromes. Swaiman and Wright (Eds) The Practice of Pediatric neurology. The C.V. Mosby Company 1982, PP 920-925, 1203
- 7) Lotti IT and Richardson E P: Neurofibromatosis, neuropathological findings and biopsy. Adv Neurol 29: 23, 1981
- 8) Hope DG and Mulvihell JJ: Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 29:23, 1982
- 9) Naomi Apter, Juan chemke et al: Neurofibromatosis in newnates. Unusual manifestations with malignant clinical courses. Clinical Genetics 7: 388-393, 1975
- 10) Moschella and Hurlly: Cutis laxa, Moschella and hurly dermatology. W B Saunders company 1985, P 1152

فرم II نوروفیروماتوز عبارتست از نوروم‌های دوطرفه عصب شنوایی، فرم III مخلوطی از نشانه‌های فرمهای I و II را دارد. در فرم VI فقط لکه‌های قهوه‌ای دیده می‌شود که امکان دارد با سندرم آلبرایت اشتباه شود. فرم VII علائم دیر رس دارد و فرم‌های باقیمانده نیز هر کدام دارای ویژگیهای بالینی مخصوص بخود را دارند.

کوتیس لاکسا و تغییرات تیپ اهلر دانلوس بندرت گزارش شده است. ناهنجاریهای کروموزومی در این بیماران وجود ندارد و محل زن غیر طبیعی در کروموزوم معلوم نیست.

از نظر آسیب شناختی، نوروفیروم‌ها در داخل اعصاب ایجاد می‌شوند و با تکثیر سلولهای شوان و فیروبلاستها در یک زمینه شل و میگروئید مشخص می‌گردند. شل بودن زمینه و حالت موجی که ناشی از شناور بودن سلولهای شوان دوکی، الیاف کلاژن و اکسون‌ها در آن است، نوروفیروم‌ها را از شوانوم متمایز می‌سازد. استحاله سارکومی در ضایعه اخیر بندرت دیده می‌شود. لکه‌های پوستی قهوه‌ای کم رنگ (Cafe au lait spots) که گاهی ریز و حالت کک و مکی داشته و گاهی نیز بسیار درشت و محور طولی آنها در جهت رشته‌های عصبی زیرشان می‌باشد، از تجمع پیمگان ملانین در سلولهای مالپیگی و ملانوسیت‌های پوست ناشی می‌شود و اغلب در درم مربوطه نیز نوروفیروم وجود دارد.

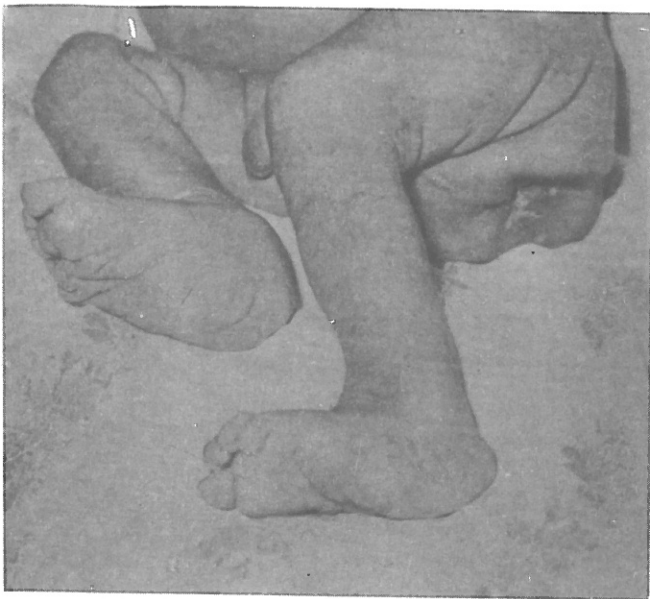
تومورهای پوستی را جز در مواردی که شروع به بزرگ شدن می‌کند یا احتمال بدخیمی می‌رود، و یا موقعی که از طرف بیمار و خانواده درخواست می‌شود، نباید آنها را برداشت. واکنش به پرتودرمانی - با توجه به اثرات سوء اشعه - قابل ارزیابی نیست. جراحی پلاستیک در نوروفیروم‌های شبکه مانند (Plexiform) نتایج جالبی نداده است: در مواردی که تومورهای مغز و مننژ با افزایش فشار داخل جمجمه همراه شوند برداشتن آنها ضرورت می‌یابد.

سیر بیماری و پیش آگهی

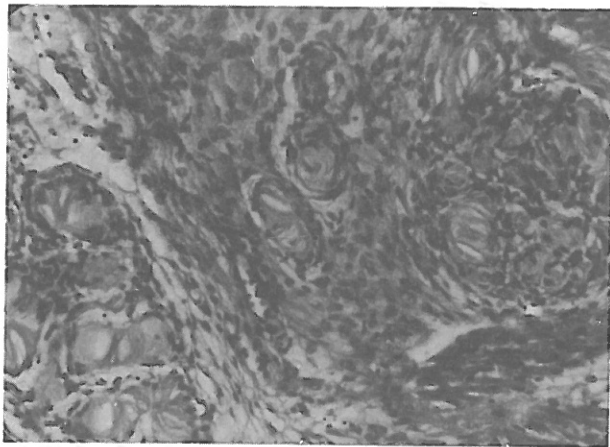
هنگام تولد ضایعات اصلی پوست بندرت وجود دارند و در دوران کودکی و نوجوانی تدریجاً ظاهر می‌شوند. مرگ در بیماران بعلت بدخیم شدن تومور که معمولاً در بزرگسالی است و همچنین درگیری سلسله اعصاب مرکزی بروز می‌کند. به بیماران توصیه می‌شود که بچه‌دار نشوند، گرچه بعلت کاهش میزان باروری در این بیماران چنین توصیه‌ای احتمالاً ضرورت ندارد.

نتیجه

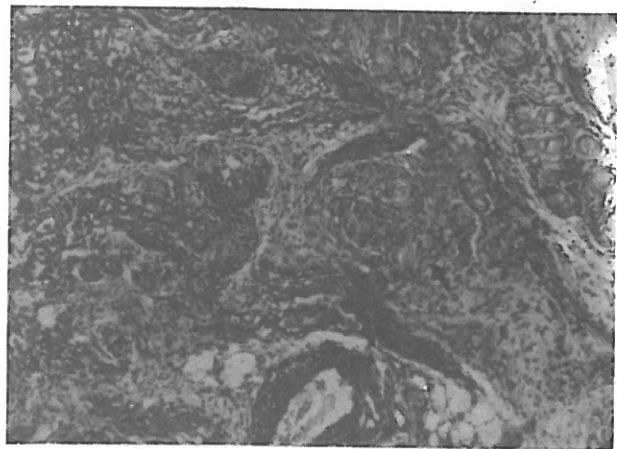
نوروفیروماتوز نوعی بیماری ارثی با توارث غالب است که علائم آن بتدریج از بدو تولد تا بزرگسالی بروز می‌کند و معمولاً لکه‌های قهوه‌ای رنگ قبل از دیگر ضایعات ظاهر می‌شود. وجود



۱) ضایعه ناحیه سرین و اندام تحتانی باشلی پوست و عضلات مشخص می‌باشد



۳) تکه برداری از ماهیچه: درشت نمائی بیشتر برای نشان دادن کورپوسکول‌های عصبی تیپ واگنر - مایسنر می‌باشد



۲) تکه برداری از ماهیچه: لابه‌لای دسته‌های عضلانی آتروفیک ساختمانهای نورونید تیپ واگنر - مایسنر (فلش) همراه با فیروز مشاهده می‌شود

**A case of Neurofibromatosis in a 5- month New born
Behvad A, Rakhshan M, Vesal P, Mohammadi F
Shaheed Beheshti university of Medical Sciences**

SUMMARY

Neurofibromatosis, an autosomal dominant disorder is characterized by showan cell tumor affecting any Part of the body containing such cell, giving rise to appropriate feature according to the organ involved but the most characteristic clinical aspect of the disease is pripheral or cranial nerve tumors usually associated with cafe au lait spots more than 6 in number and larger than 1.5 centimetr in diameter, to fullfil the requirement for definite diagnosis.

Neurofibromatosis although an hereditary illness, is not always manifest at birth and cafe au lait spots also appear

later on in life. In very rare instances these spots are not actually existant and instead of cutaneous changes such as wrinkling and saging of the skin similar to that of cutis laxa are seen to make the diagnosis possible solely by microscopic examinations.

We have Presented in this article a similar case in a 6-month old male whose clinical feature was not different of cutis laxa without any evidences of cafe au lait spots or cutaneous tumor and definite diagnosis was possible through skin biopsy.

**Behvad A, Rakhshan M, Vesal P, Soltan Abadi A
Shaheed Beheshti of Medical Sciences**

SUMMARY

Lipogranulomatosis or Farber's disease in a rare autosomal recessive disorder characterized by swollen, tender joints, periarticular and subcutaneous nodules, horsness and progressive aphonia. Hepatosplenomegaly and C.N.S. involvements are also reported in certain patients.

The disorder is caused by a deficiency of acid ceramidase which may be best diagnosed by missing ceramidase activity at acidic pH in extracts of cultured skin fibroblasts.

We presented here for the first time 2 cases of lipogranulomatosis in a 1 year-old boy and a 3 year-old girl admitted to children department Loghman Hakim Medical center for evaluation of arthritis, periarticular nodules and

other associated manifestation, skin man manifestations which were found out to be leukocytoclastic vasculitis on biopsy examinations in addition to limbs edema and spindle, shaped arthropaties in the first patient and pronounced horsness and remarkable periartecular nodules, joint swelling, limited motion and not responding to conventional treatment in the second patient were of noticeable clinical findings.

Synovial biopsy on the first case and subcutaneous nodular biopsy on the second one revealed sufficient macrophages filled with lipids which were consistant with lipogranulomatosis.