

گزارش یک مورد از تومورهای گرد در رتین به همراه هامارتوما بینی در یک بیمار مبتلا به توپروزاسکلروزیس

دکتر سهیلا رشادت *

دریافت : ۸۶/۱۰/۳۰ ، پذیرش : ۸۷/۷/۱۳

چکیده:

مقدمه: توپروزاسکلروزیس (Ts) یک بیماری پوستی عصبی با توارث اتوزومال غالب است که ارگانهای متعددی از جمله مغز ، پوست، چشم ، قلب ، کلیه و حتی استخوان را درگیر می کند. تریاد اپی لپسی ، عقب ماندگی ذهنی و آدنوم سیاسه در این بیماری شاخص است. تشنج در ۸۰٪ موارد ، عقب ماندگی ذهنی در ۴۴٪ (به شکل $IQ < 21$) و مشکلات رفتاری اوتیسم و تشنج های تکرار شونده همراه با حالات لیخندی در این بیماران بعضاً دیده می شود. در TS تظاهرات چشمی شبکیه ای و غیر شبکیه ای دیده میشود. ضایعات رتین به دو فرم تومورهای گرد (mulberry) در ناحیه ی سر عصب و اطراف آن همچنین ضایعات صاف و خاکستری رنگ در ناحیه دیسک به نام فاکوما (phakoma) دیده می شود. در مطالعات اخیر به دلیل اهمیت هامارتوما در تشخیص TS هم اکنون این یافته جزو علایم اصلی یا (ماژور) محسوب میگردد.

معرفی بیمار: بیمار پسر بچه ۹ ساله ای است که به علت تشنج های کلونیک استاتوس دربخش اطفال بستری گردید حین درمان و کنترل تشنج بررسیهای لازم شامل اندازه گیری الکترولینها و EEG و Brain MRI & CT scan انجام شد که دال بر بیماری توپروزاسکلروزیس بود. معاینات چشم پزشکی و آنژیوگرافی از هر دو چشم وجود تومور های Mulberry در عصب بینایی چشم راست را نشان داد در بررسی های تکمیلی از بیمار با توجه به رادیوگرافی از سینوسها MRI ، CT scan وجود هامارتوما در بینی بیمار گزارش شد.

نتیجه نهائی: با توجه به اینکه توپروزاسکلروز یک بیماری مولتی سیستم است لذا در صورت اثبات این بیماری براساس ضایعات پوستی تشنج و MRI مغز می بایستی به دنبال احتمال ابتلا سایر ارگانهای درگیر باشیم همانگونه که در بیمار مورد نظر نیز وجود تومور رتین (شبکیه) و هامارتوما بینی متعاقب پیگیری و Work Up سایر اعضا به اثبات رسید.

کلید واژه ها: بینی / توپروزاسکلروز / شبکیه / هامارتوم

مقدمه:

و در دو سوم موارد به دلیل موتاسیونهای غالب در ژن Tsc1 و Tsc2 ایجاد میشود(۱). پاتولوژی این بیماری شامل وجود توده های کالسیفیه نیمکره های مغز و بطور تی پیک در ناحیه ساب اپاندیمال با انتشار به داخل حفره بطنی به شکل قطره شمع می باشد که بعضاً منجر به انسداد سوراخ مونرو و ایجاد هیدروسفالی می گردد. این نواحی کالسیفیه در Brain CT حدوداً بعد از ۳-۴ سالگی ایجاد می شود. بعضاً یک توپر بعدها به یک آسترسیتوم بدخیم تبدیل می شود(۲) وجود توپرهای سربلار در این

اطلاق توپروزاسکلروز احتمالاً اولین بار توسط Von Reckling Hausen در سال ۱۸۶۲ در رابطه با نوزادی بوده است که با تومورهای متعدد قلبی متولد شده و بعدها در سال ۱۸۸۰ ارتباط این بیماری با ضایعات پوستی صورت مشابه آکنه مشخص و در سال های ۱۹۰۰-۱۸۸۱ سایر تومورهای مغزی و کلیوی در بیماران مشابه شناسایی گردید. این بیماری با شیوع ۱ در ۶۸۰۰ تا ۱ در ۱۷۳۰۰ در بچه ها به صورت اتوزومال غالب

* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (sreshadat@kums.ac.ir)

در سراسر دنیا توصیف شده است. اما در تمامی گزارشات شواهدی از ابتلا به TS دیده نمیشود (۱۲).

ابتلا اختصاصاً "حفره بینی به AML تنها در ۶ مورد گزارش شده که در آنها هم شواهدی از ابتلا به TS دیده نمیشود (۱۵-۱۳). در ۵۰٪ اطفال با TS رابدومیومای قلب دیده می شود (۱۶) که ابتلا به نارسایی احتقانی قلب و آریتمی و بعضاً بهبود خودبخودی در آن دیده میشود (۲) ابتلا کلیه به صورت هیپرتانسیون و هامارتوما یا بیماری کلیه پلی کیستیک (۱۷) و همچنین کارسینوم کلیه و آنژیومیولیپوم کلیه گزارش شده است (۱۸). ابتلا ریه بیشتر به صورت تغییرات کیستیک که اغلب موجب پنوموتوراکس خودبخودی می شود و تغییرات لنفانژیولیومیوماتوزیس ریه (۱۹) و کیست های راجعه داخل پلورهمچنین فیبروز ریه (۲۰) می باشد. مواردی از هیپرپلازی پاراتیروئید ثانویه در TS همراه با سلولهای که از نظر مورفولوژی مشابه آستروسیتوم با منظره آئوزینوفیلیک بوده و تومور بد خیم (۲۱) در مقالات گزارش شده است.

تشخیص این بیماری بیشتر با شرح حال مثبت از اسپاسم شیرخوارگی در کودکی و جستجوی دقیق در پوست و یافته های اسکن و MRI مغز می باشد. بررسی ضایعه رتین می بایست در تمام بیماران با تشنج انجام گیرد. اسکن و MRI مغزی نیز می بایستی با علایم بالینی بیمار مطابقت داده شود. در این بیماران همچنین بررسیها شامل انجام سونوگرافی از کلیه ها و ECG، اکوکاردیوگرافی، Chest XRay می باشد (۲) انسداد سوراخ مونرو توسط یک توبر یا تبدیل توبر به یک توده بدخیم موجب اقدام به جراحی اورژانسی در تعدادی از بیماران گردیده است (۲۲). علت مرگ و میر در این بیماران ترانسفورماسیون بدخیم و رشد پیشرونده ضایعات مغز و کلیه است (۲۳) و بعضاً علت مرگ و میر عواقب درمانهای رادیوتراپیک است (۲۴).

معرفی بیمار:

بیمار کودک ۹ ساله ای است که به علت تشنجات کلونیک نیمه راست بدن و پرش گوشه لب و چشمها در بخش اطفال بیمارستان شهید فهمیده دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بستری گردید. بیماری وی از اوایل شیر خوارگی با تشنج آغاز گردیده بطوری که از اواسط شیر خوارگی به علت تکرار تشنجات تحت درمان با داروهای ضد تشنج قرار گرفته و در بررسی انجام شده از بیمار تغییرات غیر طبیعی در الکتروانسفالوگرام داشته و متعاقباً

بیماران شایعتر از فرم سربرال آن است علایم کلینیکی این بیماران شامل اسپاسم شیرخوارگی طی دوره شیرخوارگی با منظره هیپس آریتمی در EEG و تشنج های مکرر مقاوم به درمان (۳) که در سنین بالاتر به فرم تشنج میوکلونیک، کلونیک آمیوکلونیک و آکینتیک تغییر می یابد و همراه با منظره slow spike & wave activity در EEG می باشد. علیرغم طیف وسیعی از اختلالات یادگیری و عقب ماندگی ذهنی یک سوم بیماران از نظر ذهنی نرمال هستند و برای تشخیص به موقع آستروسیتوم انجام MRI قبل از دو سالگی و تکرار هر ساله آن در این بیماران پیشنهاد می شود (۴) خونریزی اینتراکرانیاال از دیگر عوارض عصبی این بیماران می باشد (۵). در معاینه دقیق پوست تنه و اندامها ضایعات هیپو پیگمانته با عنوان ash leaf در بیش از ۹۰٪ موارد دیده می شود (۶). آدنوم سباسه و ضایعه پوستی برجسته پوست پرتقالی در ناحیه لومبوساکرال به نام shagreen patch و فیبروم های اطراف و زیر ناخن subungual and periungual fibroma و همچنین stratum lucidum انگشت و ناخن در دوره نوجوانی و جوانی میکسوم دندان (۲،۷) تغییر در مینای دندان و ریزش زودرس دندان (۸) از دیگر علایم این بیماری است. در TS تظاهرات چشمی شبکیه ای و غیر شبکیه ای دیده میشود. در برخی مطالعات شیوع هامارتومای رتین در ۴۴٪ کل بیماران دیده شده است که از این میان ۷۰٪ هامارتوماها از نوع صاف و ترانس لوسنت و ۵۵٪ از نوع تومورهای Mulberry و ۹٪ از نوع ترانزیشنال بوده اند. نواحی دپیگمانته شبکیه در ۴۹٪ کل بیماران دیده می شود. عیوب انکساری از نوع نزدیک بینی (۲۷٪) دوربینی (۲۲٪) و آستیگمات (۲۷٪) از جمله علایم غیر شبکیه ای است (۹). اهمیت هامارتوما رتین در مطالعات تشخیصی که اخیراً علایم کلاسیک این بیماری بازبینی (revised) شده است تا آنجاست که این علامت را جزو تظاهرات اصلی (ماژور) دسته بندی کرده اند (۱۰). در صورت مشاهده هامارتوما ی آستروسیتیک پیشنهاد مشاوره ژنتیک در بیمار و اعضا خانواده اغلب مورد بحث است (۱۱). آنژیومیولیپوم (AML) یک روند هامارتوماتوز میباشد که در اکثریت موارد به شکل یک عارضه در ناحیه کلیه بیماران با TS دیده میشود و کبد دومین ناحیه مبتلا است. از طرفی گزارشات بسیار نادری از ابتلا تعداد معدودی به این نوع عارضه در سر و گردن خصوصاً گوش و حفره دهان و بینی

هامار توم بینی مطرح گردید. در مشاهده ماکروسکوپی یک توده ۱/۵ سانتیمتری با منظره خونریزی در بعضی نواحی بود که پاتولوژی آن نشاندهنده وجود ترکیبی از رشته های عضله صاف و بافت چربی بالغ و سلولهای عروقی متعدد بود و نهایتاً "تشخیص به نفع وجود یک آنژیومولیپوم در سمت راست بینی بیمار بود. در معاینه فیزیکی بیمار کوتاهی قد ۸ سانتیمتر کمتر از میانگین سنی مشاهده شد، سن قدی بیمار براساس نمودار رشد (NCHS) National Center Health Statistics آمریکا معادل ۷ سال بود و به همین دلیل از بیمار گرافی دست چپ به عمل آمد و سن استخوانی ۶ ساله گزارش شد که با توجه به رابطه سن استخوانی و سن قدی و تقویمی بیمار احتمال اختلالات غددی ثانویه به بیماری مطرح گردید که در بررسی های انجام شد ALP (آلکالین فسفاتاز) افزایش یافته داشته مقادیر کلسیم و فسفر نرمال بوده اما در بررسی تیروئید، پاراتیروئید و هورمون رشد نکته خاصی نداشت. بیمار در حال حاضر تحت درمان با فنوبارب و کاربامازپین به علت تشنج های مقاوم به درمان بوده و هم اکنون تشنج بیمار تحت کنترل می باشد.

بحث:

توبروزاسکلروز یک بیماری مولتی سیستمیک است که بعضاً آن را کمپلکس (TSCComplex) نیز می نامند (۱۷). این بیماری با شیوع ۱ در ۶۸۰۰ تا ۱ در ۱۷۳۰۰ عمدتاً به صورت اتوزومال غالب و در ۸۰٪ موارد به دلیل موتاسیون غالب ناشی از غیر فعال شدن در ژن Tsc1 روی کروموزوم (9q34) و یا ژن Tsc2 روی کروموزوم 13p16 ایجاد میشود (۲۵) تحقیقات نشان داده است که در موارد موتاسیون Tsc2 تظاهرات بالینی شدیدتری در زمینه عقب ماندگی ذهنی و درگیری کلیوی در آنها دیده می شود (۲۶،۲۷). احتمال Ts روی کروموزوم های ۱۱ و ۱۲ امروزه مورد بحث است (۲۵،۲۸). این بیماری شامل تریاد اپی لپسی عقب ماندگی ذهنی و آدنوم سباسه است (۲۹). ارگانهای متعددی از جمله پوست مغز کلیه ریه و چشمها و حتی استخوان را درگیر می کند (۳۰). خصوصیات پوستی آن شامل آنژیوفیبروم صورت، ماکولهای هیپوپیگمانته لکه های Shagreen patch و فیبروم های اطراف و زیر ناخن همراه با نقاط هیپوپیگمانته ash leaf می باشد. در بیمار ما نیز نقاط پیگمانته و متعدد ash leaf از بدو تولد با انتشار

در ۴ سالگی از بیمار Brain CT scan, MRI به عمل آمده که از همان زمان کالسیفیکاسیون های پری و نتریکولار گزارش شده بود. ضایعات پوستی بیمار به شکل نقاط هیپوپیگمانته از بدو تولد وجود داشته و به تدریج با افزایش سن بر تعداد و اندازه آن افزوده شده به طوری که در زمان بستری اخیر بیمار نقاط پیگمانته ash leaf در سطح پوست تنه و اندامهای فوقانی و تحتانی انتشار داشت و همراه با تعدادی ضایعات مشابه آکنه روی پل بینی و گونه به شکل غدد سباسه به تعداد فراوان بود که به گفته بیمار ضایعات فوق از ۶ ماه گذشته آغاز شده بود. معاینه عصبی به عمل آمده از بیمار به جز درجاتی از عقب ماندگی ذهنی نکته دیگری نداشت. از بیمار مجدداً EEG به عمل آمد که با دیس ریتمی همراه بود و به نظر نورولوژیست با الگوی Lennox-Gastaut مطابقت داشت همچنین از بیمار Brain CT scan, MRI به عمل آمد. نواحی کالسیفیه متعدد و پراکنده در پارانشیم مغز و ساب اپاندیمال در جداره بطن های مغزی با انتشار بیشتری مشهود بود که با تشخیص توبروزاسکلروزیس مطابقت داشت.

Chest X Ray به عمل آمده از بیمار نکته خاصی نداشت، صداهای قلبی بیمار نرمال بود. ECG نکته خاصی نداشت. اکوکاردیوگرافی بیمار طبیعی بود. معاینات ریوی بیمار طبیعی بود. از بیمار معاینات چشم به عمل آمده که در چشم راست سگمان قدامی نرمال و سگمان خلفی در مجاورت دیسک اپتیک یک توده کالسیفیه و برجسته و در ناحیه قوس تیمپورال فوقانی و توده کالسیفیه مشابه دیگری نیز مشهود بود. معاینه سگمان قدامی و خلفی چشم چپ نرمال بود. متعاقباً از بیمار آنژیوگرافی هر دو چشم به عمل آمد که تشخیص TS مجدداً جهت بیمار تأیید گردید و در آنژیوگرافی وجود تومور Mulberry و فاکوما در چشم راست تأیید شد. برای بیمار سونوگرافی از کلیه ها و مجاری ادراری به عمل آمده که نکته پاتولوژیک نداشت ضمناً در بررسیهای انجام شده از بیمار آزمایشات ادرار و اوره و کراتی نین همگی در حد نرمال بوده و نشان دهنده عدم درگیری کلیه در بیمار فوق بود. در بیمار مورد نظر به دلیل احساس گرفتگی بینی و بعضاً خونریزی (اپیستاکسی) متناوب گرافی واترز از سینوسهای بیمار انجام شده که در آن حفره راست بینی کاملاً اپاک بوده و به دلیل تورم کورنه ها احتمال وجود پولیپ بینی مطرح گردید و در بررسی های تکمیلی طبق MRI, CT وجود

است دیده شوند در دوران نوزادی کالسیفیه نمی شوند و این اتفاق در سنین بالاتر رخ می دهد و بعضاً در سرتاسر فوندوس ایجاد می شود. این نوع هامارتوما بندرت اختلال بینایی ایجاد می کند و وجود آنها بخصوص در بررسی کودکانی که تشنج می کنند و عقب ماندگی ذهنی دارد اهمیت تشخیصی زیادی دارد. بندرت خونریزی شبکیه در نتیجه خونریزی از عروق غیر طبیعی تومور گزارش شده است. ادم پایی یا آتروفی اپتیک و یا هر دو به عنوان ضایعات داخل جمجمه ای همراه خصوصاً در موارد هیدروسفالی در این بیماران دیده می شود. همچنین پسودوکلوبوم و ضایعات دیپگمانته فوندوس در این بیماری دیده می شود (۴۰) گزارشاتی از ابتلا به فاکوما رتین در بیماران با تشخیص قطعی توپروس اسکلروزیس براساس MRI در مقالات آمده است بدون اینکه هیچگاه بیمار سابقه ای از تشنج داشته باشد (۴۱). با توجه به اینکه توپروس اسکلروز یک بیماری مولتی سیستم است لذا در صورت اثبات این بیماری براساس ضایعات پوستی تشنج و MRI مغز می بایستی به دنبال احتمال سایر ارگانهای درگیر باشیم لذا طی تکمیل معاینات بیمار از چشم وی توسط Slit Lamp معاینه شد در سگمان خلفی چشم راست در مجاورت دیسک اپتیک دو توده کالسیفیه و برجسته در ناحیه قوس تمپورال فوقانی به چشم می خورد و چشم چپ بیمار نرمال بود. از بیمار جهت بررسی تکمیلی آنژیوگرافی از هر دو چشم به عمل آمد که تشخیص TS در بیمار تأیید شد. در بیمار مورد نظر علاوه بر تومورهای Mulberry ضایعات نیمه شفاف و برآمده یا غلافهای کاذب نیز دیده می شد. بیمار مورد نظر همانگونه که در رفرانسها آمده است هیچ شکایتی از اختلال بینایی نداشت. علاوه بر تظاهرات کلاسیک این بیمار که قید شد وجود هامارتوما شامل تومورهای خوش خیم تشکیل یافته از المانهای نرمال سلولی در هر بافت در این بیماری دیده می شود که این هامارتوما در سیستم های مختلف بدن شامل مغز، کلیه، قلب، زبان، استخوان، طحال، ریه و چشم (Iris) دیده می شود (۴۲) و حتی در مواردی وجود هامارتومای استخوان در حاشیه لبه پایینی استخوان اوربیت در این بیماران گزارش شده است (۴۲) اما تاکنون هامارتوما در بینی به عنوان تظاهر همراه در یک بیمار توصیف نشده است. همانطور که اشاره شد آنژیو میولیوم (AML) یک روند هامارتوماتوز می باشد دیدن AML در اسکن احتمال

بیشتر طی سالهای اخیر همراه با ضایعات متعدد آدنوم سباسه و آنژیوفیبروم صورت به همراه Shagreen patch دیده می شود. آدنوم سباسه پاپولهای قرمز آنژیوفیبروماتوزی است که بین ۶-۴ سالگی به صورت ندولهای روی بینی و گونه ها شبیه آکنه با ظاهر براق با گسترش بال پروانه ای به طور نادر در بدو تولد و ثلث بیماران تا ۲ سالگی و در یک دوم بیماران در سنین بالاتر تشکیل می شود (۱،۳۱) این در حالی بود که در بیمار ما از ۶ ماه پیش از بستری یعنی ۹-۸ سالگی ضایعات آدنوم سباسه تشکیل شده بود. همچنین پلاکهای فیروز روی پیشانی در ۲۵٪ موارد وجود دارد (۳۱). در بیمار مورد نظر ۳ پلاک فیبروزی روی پیشانی دیده می شد که به گفته والدین بیمار طی ۲ سال اخیر تشکیل شده بود. مواردی از هامارتومای نا شایع زبانی حلقی در شیر خواران نیز گزارش شده (۳۲) که در بیمار ما وجود نداشت. تشنج در ۸۰٪، عقب ماندگی ذهنی (۴۴٪) به شکل $IQ < 21$ و مشکلات رفتاری (۳۰) اوتیسم (۳۳) و تشنج های تکرار شونده همراه با حالات لبخندی (۳۴) در این بیماران بعضاً دیده می شود. ارتباط قوی این تظاهرات با TS تا آنجاست که اگر بیماری تشنج نکرده باشد عقب ماندگی ذهنی واضح تقریباً نادر است و گفته می شود که بیماران که عقب ماندگی ذهنی دارند دارای تعداد بیشتری توپر در مغز آنها نسبت به افراد بدون علامت هستند (۳۵) در بیمار ما نیز تشنج های مکرر از همان اوایل شیرخوارگی به همراه درجاتی از عقب ماندگی ذهنی وجود داشت. امروزه علاوه بر داروهای معمول، درمانهای مختلف را برای درمان تشنج در این بیماران توصیه کرده انداز جمله ویگابترین (VGB) که خصوصاً در موارد اسپاسم های شیر خوارگی مورد استفاده است (۳۶) اگرچه مورد توافق همه محققین نمی باشد (۳۷). درمان با ملاتونین نیز در موارد اختلالات خواب توصیه شده است (۳۸) ضایعات رتین به دو فرم تومورهای گرد Mulberry که از سر عصب منشأ می گیرد و ضایعات صاف و خاکستری رنگ (Phakoma) در ناحیه دیسک (۲) دیده میشود و دیپگمانتاسیون کوریورتینال که به نظر عده ای از محققین راهنمای خوبی برای تشخیص TS می باشد همراه با گزارش مواردی از آستروسیتیک هامارتوما دو طرفه بوده است (۳۹). این ضایعات که هامارتوما نیز نامیده می شوند به صورت برجسته، بسیار براق، زرد و مولتی ندولر یا منفرد و بعضاً به شکل شاه توت و با منظره خوشه ای ممکن

- genic myxoma in an adolescent with tuberous sclerosis. *J Oral Pathol Med* 1997 Aug; 26(7): 339-41
8. Russell BG, Russell MB, Praetorius F, Russell CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clin Genet* 1996 Jul; 50(1):36-40
 9. Rowley SA, O' Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001 Apr; 85(4):420-3
 10. Anisya Vasanth AV, Satishchandrap Nagara Ja D, Swamy HS. Spectrum of Epilepsy in Tuberous sclerosis. *Neurology India* 2004;52(2): 210-212
 11. Leroy BP, Carton D, De-Laey JJ. Ophthalmological signs of tuberous sclerosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1996; 26: 2115-21
 12. Foschini MP, Corti B, Dacol M, Cenzi M. Angiomyolipoma of the parotid gland : a case report . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Jun;87(6): 738-41
 13. Watanabe K, Suzuki T. Mucocutaneous angiomyolipoma . A report of 2 cases arising in the nasal cavity. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Sep;123(9): 789-92 .
 14. Erklie S, Kocer NE, Mumbuc S, Kanlikama M. Nasal angiomyolipoma. *Acta Otolaryngol* 2005 Apr;125(4):446-8
 15. Gatalica Z, lowry LD, Peterson RO. Angiomyolipoma of the nasal cavity: case report and review of the literature. *Head Neck* 1994 May-Jun;16(3):278 -81
 16. Diste Fano G, Sciacca P, Mattia C, Tornam-bence G. Cardiac involvement in tuberous sclerosis in the first months of life: physiologic and clinical aspects of cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Med Chir* 1998 Jan- Feb;20 (1): 29-32
 17. Patzer L, Basche S, Misselwitz J. Renal artery stenosis and aneurysmatic dilatation of arteria carotis interna in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Nephrol* 2002 Mar; 17(3):193-6.
 18. Robertson FM, Cendron M, Klaube GT, Harris BH. Renal cell carcinoma in association with tuberous sclerosis in children. *J Pediatr Surg* 1996 May; 31(5): 729 -30
 19. Kyriss T, Eulenbruch H, Friedel G, Toomes H, Bosse A. secondary spontaneous pneumothorax in tuberous sclerosis. *Chirurg* 2001 Dec; 72(12): 1504-7.
 20. Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1997Feb; 23(2): 114-6
 21. Verhoef S, Van D, Steenvoorde R. Malignant pancreatic tumor with in spectrum of tuberous sclerosis complex in childhood. *Eur J Pediatr* 1999 Apr; 158(4): 284-7.
 22. Romanelli P, Weiner HL, Najjar S, Devinsky O. Bilateral respective epilepsy surgery in a child with tuberous sclerosis: case report. *Neurosurg*

ابتلا به TS را تا ۸۰٪ بالا می برد در حالی که یافتن علائم TS در اسکن یک بیمار همراه است با شانس ۵۰٪ وجود AML که این عارضه در بیماران بدون TS یک طرفه است و در بیماران با TS در کلیه ها و کبد شایعتر بوده و تمایل به پیشرفت آنوریسم و خونریزی دارد که در صورت خونریزی و اندازه بیشتر از ۴ سانتیمتر اندیکاسیون برداشتن دارد(۴۳). تاکنون درگیری حفره بینی در TS تنها در یک مورد که آنهم نه به علت AML بلکه به دلیل فیبرودیسپلازی استخوان اتموئید در جریان TS رخ داد گزارش شده است(۴۴). اگرچه قدرت تشخیصی MRI در تشخیص آنژیومیولیپوم اختصاصاً " بسیار بالا است(۴۵) و در بعضی مقالات قدرت MRI در تشخیص هامارتوما را (۱۰۰-۹۳٪) گزارش کرده اند (۴۶) در بیمار مورد نظر به دلیل احساس گرفتگی بینی از سینوسهای بیمار گرافی به عمل آمد که ابتدا وجود پولیپ بینی با توجه به التهاب کورنه ها گزارش شد که در بررسیهای تکمیلی تر با انجام MRI، CT scan وجود هامارتوما بینی گزارش شد. اما بیمار تحت پاتولوژی از ضایعه فوق قرار گرفت که با توجه به وجود بافت چربی و سلولهای رشته عضله صاف به همراه با منظره عروقی تشخیص آنژیومیولیپوم بینی در بیمار با TS تایید شد.

منابع :

1. Kenneth F, Swa Iman, Ashwal S. *Pediatric neurology principles & practice*. 3rd ed. Vol 1. St Louis : Mosby, 1999:533-536
2. Haslam RH. *Neurocutaneous syndromes*. Nelson text book of pediatrics 17th ed. Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 2017-2018.
3. Bonmati ML, Menor F, Dosda R. Tuberous sclerosis: differences between cerebral and cerebellar cortical tubers in a pediatric population. *Am J Neuroradiol* 2000 Mar; 21(3): 557- 60
4. Naby BR, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Mar; 66(3): 370-5
5. Guridi J, Turnonto M, Caballero C, Gallo Ruiz A, Vazquez A, Zazpe I. In tracranial hemorrhage from an arterio venous malformation (AV) in a tuberous sclerosis patient. *Neurologia* 2001 Jun-Jul; 16(6): 281-4
6. Jozwiak SS, Shwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex; their prevalence natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998 Dec;37(12):911-7
7. Harrison MG, Oneill ID, Chadwick BL. Odonto-

- gery 2001 Sep;49(3):732-4.
23. Arbiser JL, Brat D. Tuberous sclerosis associated lesions of the kidney, brain and skin are angiogenic neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002 Mar; 46(3):376-80
 24. Matsumura H, Takimoto H, Shimada N, Hirata M, Ohnishi T, Hayakawa T. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *Neurol Med Chir Tokyo* 1998 May; 38(5):287-91
 25. John RW Yates. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1065-1073
 26. Sancak NM, Coed BM. Mutational analysis of the TSC₁ and TSC₂ genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2005;13:731-741
 27. Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004;41:203-207.
 28. Kaufmann D, Leistner W, Kruse P, Kenner O. Aberrant splicing in several human tumors in the tumor suppressor genes neuro fibromatosis type 1&2 & tuberous sclerosis2. *Cancer Res* 2002 Mar; 62 (5): 1503-9
 29. Evans JC, Cutis J. The radiological appearances of tuberous sclerosis. *Br J Radiol* 2000 Jan; 73 (865): 91-8
 30. Joinson C, O' Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with TSC. *Psychol Med* 2003; 33:335-344
 31. Kanski JJ. [Clinical ophthalmology]. Translated by: A. Rastegar. Yazd: Teb Gostar, 2001:430-433. Persian
 32. Coold AL, Koch BI, Willging JP. Lingual hamartoma in an infant CT and MRI imaging case report pediatrics. *Am J Neuro Radiol* 2007 Jan; 28:30-31.
 33. Bolton PF, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002;125 :1247-1255.
 34. Panagariya AS, Sharma B, Tripathi G, Kamar H, Agarwal V. Gelastic epilepsy associated with lesions other than hypothalamic hamartoma. *Ann Indian Acad Neurol* 2007; 10(2): 105-108
 35. O'callaghan FJ, Harris T, Joinson C. The relation of infantile spasms, Tubers and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2004; 89:53-533
 36. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for Tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001Nov; 23(7): 649-53
 37. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999 Feb; 14(2): 71-4
 38. O' Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999 Feb;41(2):123-6
 39. Jay V. Brain and eye pathology in an infant with Down syndrome and tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 1996 Jul; 15(1):57-9
 40. Ahadzadegan I, Shahshahani S, Meraati K, Majlesi B, Kheirollahi AR. [Pediatric ophthalmology]. Tehran: Teymorzadeh, 1998:311-312. Persian
 41. Kumar P, Brindha S, Manimegalai M, Premala. Tuberous sclerosis with interesting features. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 1996 2007 Oct; 62:122-4
 42. Dale R, Meyer MD, Ari Abel, David T, Brock Bank, Martha F. Bony hamartoma of the inferior orbital Rim in a patient with tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(5): 780-782
 43. Robert J, Ward Hans Blickman. Pediatric imaging: case review. Vol 1. New York: Mosby, 2005: 207-8
 44. Emerson LG, Arnol fo de Carralho N, Isac B, Sergio A. Tuberous sclerosis and fibrous dysplasia. *Am J Neuroradiol* 2003;24 (5): 835-837
 45. Francis A, Burgener SP, Mayers RK, Tan wolf GZ. Differential diagnosis in magnetic resonance imaging. Vol 1. New York: Thime Stuttgart, 2002 : 590-1
 46. Yvonne BA, Barkonich J. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *Am J Neuroradiol* 1999; 20(5): 907-916.