

مشخصات و تظاهرات بالینی رتینوبلاستوم در بیمارستان نیکوکاری طی سالهای ۸۵-۱۳۷۰

رضا نبی: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
نازلی طاهری: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: r-nabie@yahoo.com

دریافت: ۸۶/۸/۲۱، پذیرش: ۸۷/۳/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: رتینوبلاستوم شایعترین بدخیمی داخل چشمی در کودکان بوده و شناسایی انواع تظاهرات رتینوبلاستوم برای تشخیص به موقع حائز اهمیت است. هدف از این مطالعه تعیین مشخصات و تظاهرات بالینی رتینوبلاستوم در بیمارستان نیکوکاری بعنوان مرکز ارجاعی شمال غرب ایران میباشد.
روش بررسی: یک مطالعه بالینی گذشته نگر با استفاده از پرونده های ثبت شده و در مورد کلیه کودکان درمان شده با تشخیص رتینوبلاستوم در بیمارستان نیکوکاری در حدها فصل سالهای ۱۳۷۰ الی ۱۳۸۵ صورت گرفت.

مشخصات دموگرافیکی شامل علت مراجعه، سن هنگام مشاهده اولین علامت و سن موقع مراجعه، یکطرفه یا دوطرفه بودن، lag time (فاصله زمانی بین مشاهده اولین علامت و تشخیص) و نوع درمان ثبت و مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته ها: پرونده های پزشکی ۴۰ بیمار (۵۷ چشم) مورد بررسی قرار گرفت. باتوجه به بررسی ها، در ۲۳ بیمار (۵۷/۵٪) درگیری یک طرفه بود و در ۱۷ بیمار (۴۲/۵٪) هر دو چشم درگیر بودند. سن بیماران موقع مراجعه در گروه یک طرفه ۵ الی ۶۲ ماه با میانگین $29/5 \pm 13/24$ ماه و در گروه ۲ طرفه ۲ الی ۳۶ ماه با میانگین $10/22 \pm 18/52$ ماه بود. میانگین فاصله زمانی بین مشاهده اولین علامت و تشخیص $10/98 \pm 9/46$ و $5/38 \pm 4/49$ به ترتیب در گروه یکطرفه و دوطرفه بود. لکوکوریا شایعترین نشانه تظاهر کننده در ۲۹ بیمار بود و پروپتوز و استرابیسم در رده بعدی قرار داشتند. در گروه یکطرفه ۲۲ چشم تخلیه و در گروه دوطرفه در تمام بیماران حداقل یک چشم تخلیه شد. ۵۶ چشم تحت انوکلتاسیون قرار گرفتند. تنها یک چشم با انجام پلاک تریابی حفظ شد.

نتیجه گیری: شایعترین تظاهر بالینی رتینوبلاستوم لکوکوریا است. بعلت تاخیر در مراجعه و تشخیص، میزان حفظ گلوب بسیار پایین است. یک برنامه غربالگری با استفاده از یک معاینه فوندوسکوپیک دقیق در کودکان می تواند راهکاری برای افزایش میزان حفظ گلوب در رتینوبلاستوم باشد.

کلید واژه ها: رتینوبلاستوم، لکوکوریا، پروپتوز

مقدمه

چون رتینوبلاستوم یک بیماری نادر است امکان دارد بدلیل برخورد کم، پزشکان عمومی و حتی متخصصین کودکان آشنایی کافی با تظاهرات بالینی و لزوم ارجاع سریع آنها نداشته باشند.

شناسایی انواع علائم بالینی تظاهر کننده رتینوبلاستوم برای تشخیص به موقع ضروری است. علایم بیماری بسته به محل درگیری و اندازه تومور و نیز زمان مراجعه بیمار، متفاوت است. در

رتینوبلاستوم شایعترین بدخیمی داخل چشمی در کودکان بوده و مسئول ۳٪ از کل تومورهای بدخیم کودکان در کشورهای توسعه یافته میباشد (۱).

رتینوبلاستوم میتواند یکطرفه یا دوطرفه باشد. بیماری یک طرفه در تقریباً دوسوم از تمام بیماران روی می دهد، درحالیکه در یک سوم موارد بیماری بصورت دوطرفه تظاهر پیدا میکند (۲).

مرد معادل ۶ به ۱۱ بود. این نسبت در گروه یک طرفه ۱۱ به ۱۲ بود. در هر دو گروه برتری نسبی با جنس مذکر بود. سابقه فامیلی در هر دو گروه یک طرفه و دو طرفه منفی بود.

محدوده سنی بیماران در گروه یک طرفه ۵ الی ۶۲ ماه و با میانگین $24/13 \pm 29/5$ ماه بوده و در گروه دوطرفه ۲ الی ۳۶ ماه با متوسط $22/10 \pm 52/18$ ماه بود.

Lag time از ۱۰ روز تا ۳۶ ماه و با میانگین $9/46 \pm 98/10$ ماه در گروه یکطرفه و از ۱۵ روز تا ۱۳ ماه با میانگین $49/4 \pm 38/5$ ماه در گروه دو طرفه متغیر بود. یک اختلاف معنی دار از نظر آماری بین **Lag time** در گروه یکطرفه و دوطرفه وجود داشت ($t=2/82$, $df=37$, $P=0/008$) و بیماری در گروه دوطرفه زودتر از گروه یکطرفه تشخیص داده شده بود. (جدول ۱) علائم تظاهر کننده در جدول دو خلاصه شده است. همانطور که ملاحظه میشود لکوکوریا شایعترین علامت تظاهر کننده در هر دو گروه بود (۱۶ بیمار در گروه یکطرفه و ۱۳ بیمار در گروه دوطرفه). پروپتوز و استرابیسم در رده بعدی قرار داشتند (۲ و ۱ بیمار به ترتیب در گروه یکطرفه و دو طرفه). هایفما در یک مورد از گروه یکطرفه و در یک مورد نیز از گروه دوطرفه مشاهده گردید. سلولیت اوربیت نیز در یک بیمار در گروه یکطرفه و یک بیمار از گروه دو طرفه مشاهده گردید. گلوکوما به عنوان علامت تظاهر کننده تنها در یک مورد از گروه یک طرفه دیده شد (جدول ۲).

در گروه یکطرفه، تخلیه چشم در ۲۲ مورد انجام گرفت. تنها یک مورد که با استرابیسم در ۹ ماهگی مراجعه نموده بود رتینوبلاستوم تشخیص داده شد و با پلاک تراپی گلوب حفظ گردید. در ۴ مورد بعلت تاخیر در مراجعه و تشخیص، بیمار دچار پروپتوز و تورم پری اوربیت شده بودند که تحت آگزتراسیون قرار گرفتند. بعلت عدم مراجعه و پیگیری های لازم از سرنوشت نهایی بیماران اطلاعات دقیقی در دسترس نیست. تمام بیماران بعد از انوکلتاسیون به انکولوژیست معرفی گردیدند.

در گروه دوطرفه در تمامی بیماران حداقل یک چشم تخلیه شد. در ۳ بیمار بعلت رشد تومور، چشم دوم هم تحت انوکلتاسیون قرار گرفت. در ۱۴ بیمار دیگر بعلت عدم مراجعه و پیگیری های مستمر، اطلاعی از سرنوشت چشم دوم در دسترس نیست.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم یکطرفه و دو طرفه

گروه دو طرفه	گروه یک طرفه	تعداد
		متوسط سن مراجعه (ماه)
$18/52 \pm 10/22$	$29/5 \pm 13/24$	متوسط Lag time
$5/38 \pm 4/49$	$9/46 \pm 10/98$	نسبت زن به مرد
۶/۱۱	۱۱/۱۲	

اکثر جوامع شایعترین علت مراجعه لکوکوری بوده و چنانچه ضایعه ماکولا را گرفتار نماید امکان مراجعه بیمار با استرابیسم بیشتر خواهد بود (۳). پروپتوز عمدتاً در جوامع در حال توسعه مشاهده می شود (۴). این امر تشخیص بیماری را دشوار و وابسته به توانایی پزشک متخصص اطفال و یا پزشک عمومی در شناسایی اهمیت این نشانه ها و ارجاع کودک به یک متخصص چشم، می نماید.

رتینوبلاستوم بطور متوسط در ۱۸ ماهگی (۹ ماه در موارد دو طرفه و ۲۴ ماه در موارد یک طرفه) تشخیص داده می شود (۵). تشخیص دیرهنگام و یا ارجاع دیر هنگام خطر بیماری پیشرفته را افزایش داده و شانس علاج را کاهش می دهد (۴). تشخیص سریع و به موقع برای حفظ گلوب و بقای بیمار ضروری است.

بعلت اهمیت خاص بیماری تقریباً کلیه بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم در منطقه شمالغرب کشور به این مرکز ارجاع میگردند مطالعه حاضر جهت بررسی علائم بالینی و تظاهر کننده رتینوبلاستوم در یک کشور در حال توسعه انجام شده است.

مواد و روش ها

یک مطالعه گذشته نگر با استفاده از پرونده های پزشکی موجود برای شناسایی کلیه کودکان درمان شده با تشخیص رتینوبلاستوم در بیمارستان نیکوکاری (بعنوان مرکز ارجاعی شمال غرب ایران) در حد فاصل سالهای ۱۳۷۰ الی ۱۳۸۵ انجام گرفت. برخی مشخصات دموگرافیکی شامل علت مراجعه، سن هنگام مشاهده اولین علامت، سن در زمان تشخیص، سابقه خانوادگی بیماری، یک طرفه و یا دو طرفه بودن، فاصله بین مشاهده اولین علامت و تشخیص (**lag time**)، نوع علائم، روش معاینه، آزمایشهای تشخیصی پاراکلینیکی، سی تی اسکن، آزمایشهای مایع مغزی نخاعی و مغز استخوان، پاتولوژی، درمان و در مواردیکه امکان پذیر بود نتایج درمان در چک لیست تهیه شده ثبت و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

کلیه بیماران مورد مطالعه تحت فوندوسکوپي توسط افتالموسکوپ غیرمستقیم قرار گرفتند. در بیماران غیرهمکار معاینه زیربیهوشی عمومی انجام شد. در تمام بیماران تشخیص براساس مشاهده توده در فوندوسکوپي، کلسیفیکاسیون در CT اسکن و تأیید هیستولوژیک بعد از انوکلتاسیون یا آگزتراسیون بوده است.

یافته ها

۴۰ کودک (۵۷ چشم) وارد مطالعه شدند. از بین این بیماران ۲۳ نفر (۵۷٪) درگیری یک طرفه و ۱۷ بیمار (۴۲٪) درگیری دوطرفه داشتند. در گروه یک طرفه نسبت درگیری چشم راست به چشم چپ ۸ به ۱۵ بود. در گروه دو طرفه نسبت درگیری زن به

که توسط Khanseker و همکاران در کشور عمان انجام گرفته و در آن از ۲۹ بیمار مطالعه شده ۱۷ مورد را افراد مونث و ۱۲ مورد را افراد مذکر تشکیل می دادند (۱۲).

اگرچه لکوکوریا بعنوان شایعترین تظاهر بالینی در کشورهای غربی و در حال توسعه گزارش شده است، پروپتوز شایعترین علامت بیماران کشور نپال و نیجریه ذکر گردیده است. در مطالعه صورت گرفته در نیجریه میزان پروپتوز و کموز بعنوان شایعترین تظاهرات بالینی اولیه در ۸۴/۶ درصد از بیماران وجود داشته است (۶) و در بیماران کشور نپال پروپتوز بعنوان شایعترین علامت در ۴۲/۴۰٪ از بیماران و لکوکوریا به عنوان دومین علامت شایع در ۲۹/۷۸ درصد موارد مشاهده شده است (۱۳).

در مطالعات صورت گرفته در کشورهای ترکیه، ایرلند و کنگو و آمریکا به ترتیب ۸۲٪، ۶۹٪، ۴۹٪ و ۶۵٪ از تظاهرات اولیه بصورت لکوکوریا بوده است. (۵ و ۹ و ۱۰) مشابه مطالعات بزرگ قبلی، در مطالعه ما نیز لکوکوریا شایعترین علامت اولیه بوده است.

هرقدر سیستم های بهداشتی و غربالگری ضعیف باشد بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده میشود و بالا بودن درصد پروپتوز در نیجریه و نپال به همین علت است. در مطالعه ما نیز در فاصله سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۰، درصد پروپتوز بیشتر بوده و سپس از ۱۳۸۰ به بعد این درصد کم شده که نشانگر بهبودی سیستم ارجاع و آگاهی والدین و بهبودی معاینات و اقدامات تشخیصی تخصصی بوده است.

میزان انوکلتاسیون در رتینوبلاستوم یک طرفه هنگامیکه رتینوبلاستوم توسط یک افتالمولوژیست در طی یک معاینه روتین کشف می شود، کمتر از ۵۰٪ است، چنانچه اولین علامت رتینوبلاستوم توسط بستگان بیمار کشف شود این رقم به ۹۰٪ میرسد (۱۶). در مطالعه ما در گروه یکطرفه ۲۲ بیمار (۹۶/۶٪) تحت انوکلتاسیون قرار گرفت. در تمام ۲۲ مورد اولین علامت بیماری عمدتاً توسط والدین و تعداد اندکی نیز توسط متخصص کودکان مشاهده شده و سپس به مرکز نیکوکاری ارجاع شده بودند. تنها موردی که گلوب حفظ شد بیماری بود که بعلت استراییسم در سن ۹ ماهگی به کلینیک استراییسم مراجعه و بعد از تشخیص بیماری و با پلاک تراپی گلوب حفظ شد. در گروه دوطرفه هم در تمام بیماران علامت اولیه توسط والدین یا متخصص اطفال مشاهده و به مرکز چشم ارجاع داده شده بودند. در تمامی این بیماران هم حداقل یک چشم تخلیه شد.

در مطالعه ما Lag time در گروه یکطرفه بطور متوسط ۹/۴ ماه و در گروه دو طرفه ۵/۳ ماه و میانگین کلی آن ۷/۶ ماه بود. دریک مطالعه مربوط به کشور انگلستان Lag time ۸ هفته بوده است و در مطالعه دیگری از کشور آرژانتین Lag time کمتر از ۶ ماه بوده است. در مطالعه ای که Wallach و همکارانش در کشور سوئیس انجام داده اند Lag time بطور متوسط ۳/۸ ماه بوده است (۱۸). همچنانکه ملاحظه می شود Lag time در بیماران ما بخصوص در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، طولانی تر می

علائم و نشانه های تظاهر کننده	درگیری دو طرفه	درگیری یک طرفه
لکوکوریا	۱۳ (۷۶/۴٪)	۱۶ (۶۹/۵٪)
پروپتوز	۱ (۵/۸٪)	۲ (۸/۶٪)
استراییسم	۱ (۵/۸٪)	۲ (۸/۶٪)
گلوکوم	۰	۱ (۳/۴٪)
هایشما	۱ (۵/۸٪)	۱ (۳/۴٪)
سلولیت اربیت	۱ (۵/۸٪)	۱ (۳/۴٪)

بحث

در مطالعه ما ۵۷/۵٪ از بیماران درگیری یک طرفه و ۴۲/۵٪ درگیری ۲ طرفه داشتند. در تعداد زیادی از مطالعات درگیری یک طرفه بیش از درگیری ۲ طرفه گزارش شده است.

به عنوان مثال در مطالعه ای که در فاصله سالهای ۲۰۰۵-۱۹۸۵ در ایرلند صورت گرفت موارد یکطرفه ۷۸/۶ درصد و موارد دوطرفه ۲۴/۴ درصد گزارش شده است (۵). در مطالعه دیگری که در نیجریه صورت گرفته میزان موارد یکطرفه ۷۵ درصد و میزان موارد دوطرفه ۲۵ درصد بوده است (۶). که در هر دو مورد این مطالعات میزان درگیری یکطرفه نسبت به مطالعه ما بیشتر بوده است. فقط در مطالعه ای که در هند صورت گرفته موارد یک طرفه و دو طرفه به نسبت مساوی (۱۷۷ مورد در هر گروه) گزارش گردیده است.

رتینوبلاستوما معمولاً در سن ۱۵ الی ۲۴ ماهگی تظاهر می نماید (۲). مطالعه حاضر میانگین سنی در زمان مراجعه را $13/24 \pm$ ۲۹/۵ ماه در گروه یک طرفه و $10/22 \pm$ ۱۸/۵۲ ماه در گروه دوطرفه نشان داد.

در مطالعه ای که توسط Watts در انگلستان صورت گرفت موارد یکطرفه بطور میانگین در ۲۴ ماهگی و موارد دو طرفه در ۱۲ ماهگی تشخیص داده شدند (۸). در مطالعه انجام شده در کشور کنگو میانگین سن تشخیص موارد یکطرفه $1/5 \pm 3/23$ سال و موارد دو طرفه $1/4 \pm 1/12$ سال ذکر شده است (۹). Ozkan و همکاران در ترکیه سن تظاهر در موارد یکطرفه را ۲۹ ماهگی و موارد دوطرفه را ۱۶ ماهگی ذکر نمودند (۱۰). در تمام این مطالعات مانند مطالعه کنونی، موارد دو طرفه در سنین پائین تری نسبت به موارد یکطرفه تشخیص داده شده اند.

Franzo و همکاران در مطالعه ای که حاصل بررسی ۵۰ ساله روی ۱۶۵ بیمار بود نشان دادند که موارد دو طرفه همیشه سریعتر از موارد یکطرفه تشخیص داده می شود. آنها این مساله را به وجود سابقه فامیلی در موارد دو طرفه نسبت دادند که موجب بیماریابی و غربالگری در چنین خانواده هایی گردیده و بالتبع موارد بیماری زودتر شناخته می شوند (۱۱) ولی در مطالعه ما هیچگونه سابقه فامیلی مثبت بدست نیامد.

در مطالعه ما برتری نسبی با جنس مذکر بود. در سایر مطالعات انتشار یافته نیز درگیری در جنس مذکر بیشتر بوده غیر از مطالعه ای

بهبود را کاهش میدهد. براساس مطالعه حاضر درصد بسیار بالایی از چشم تحت انوکلتاسیون قرار گرفتند که با درصد بالای حفظ گلوب در کشورهای توسعه یافته فاصله زیادی داریم. از آنجائیکه تنها راه حل برای حفظ گلوب در رتینوبلاستوم، تشخیص سریع آن و شروع درمانهای غیر جراحی نظیر پلاک تراپی و شیمی درمانی میباشد پیشنهاد ما اینست که در وهله اول در مراکز بهداشتی، به والدینی که جهت مراقبت های بهداشتی کودکانشان (واکسیناسیون، کنترل رشد) مراجعه می نمایند آموزشهای لازم داده شود. آموزش پزشکان عمومی و متخصصین اطفال نیز از طریق برنامه آموزش مداوم به سهولت امکان پذیر می باشد و نهایتاً تدوین برنامه غربالگری کشور می تواند به تشخیص زودرس و درمان بهتر این بیماران کمک نماید.

باشد که علت آن ضعف سیستم های بهداشتی و عدم آگاهی والدین و گاهاً پزشکان عمومی از اهمیت یافته های نظیر لکوکوریا می باشد. در مطالعه ما عده زیادی از تومورها پس از اینکه والدین متوجه یک یافته غیر طبیعی در چشم گردیدند تشخیص داده شدند. این مسئله نیاز محتمل به یک برنامه غربالگری در جمعیت کودکان را روشن میکند.

نتیجه گیری

تدوین یک برنامه غربالگری از طریق معاینه فوندوسکوپی کودکان (توسط مردمک دیلاته) می تواند روشی برای افزایش میزان حفظ گلوب در رتینوبلاستوم باشد زیرا تجارب موجود در کشورهای در حال توسعه بطور واضح نشان میدهد که سن بالا و تاخیر در تشخیص، گسترش اکسترا اکولار را افزایش داده و میزان

References

- Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevis-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001; pp: 828-846.
- Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Kitchin FD Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison 1914-1958, 1958-1983. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; **22**(6): 246-250.
- O'Doherty M, Lanigan B, Breathnach F, O'Meara A, Gallie B, Chan H, et al. A retrospective review of visual outcome and complications in the treatment of retinoblastoma. *Ir Med J* 2005; **98**(1):17-20.
- Owoeye JF, Afolayan EA, Ademola-Popoola DS. Retinoblastoma-a clinico-pathological study in Ilorin, Nigeria. *Afr J Health Sci* 2006; **13**(1-2): 117-23.
- Goddard A, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; **83**(12): 1320-1323.
- Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Sturgis-Buckhout L, Haik BG. Retinoblastoma: correlation between age at diagnosis and survival. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; **23**(4): 174-177.
- Shanmugam MP, Biswas J, Gopal L, Sharma T, Nizamuddin SH. The clinical spectrum and treatment outcome of retinoblastoma in Indian children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; **42**(2): 75-81.
- Watts P. Retinoblastoma: clinical features and current concepts in management. *J Indian Med Assoc* 2003; **101**(8): 464-6.
- Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L. Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2002; **283**: 37-41.
- Ozkan A, Pazarli H, Celkan T, Karaman S, Apak H, Kaner G, et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int* 2006; **48**(4): 369-73.
- Dondey JC, Staffieri S, McKenzie J, Davie G, Elder J. Retinoblastoma in Victoria 1976-2000: changing management trends and outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; **32**(4): 354-359.
- Khansekar R, Ganesh A, Al Lawati J. A 12-year epidemiological review of retinoblastoma in Omani children. *Ophthalmic Epidemiol* 2004; **11**(3): 151-9.
- Badhu B, Sah SP, Thakur SK, Dulal S, Kumar S, Sood A, et al. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; **33**(4): 386-389.
- Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognostic factors of patients and ocular survival. *Pediatrics* 2003; **112**(6 Pt 1): 1248-55.
- Wallach M, Balmer A, Munier F, Houghton S, Pampallona S, Von der weid N, et al. shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006; **118**(5): 1493-1498.
- Berman EL, Donaldson CE, Giblin M, Martin FJ. Outcomes in retinoblastoma, 1974-2005: the Children's Hospital, Westmead. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; **35**(1): 5-12.
- Bowman RJ, Mafwiri M, Luthert P, Luande J, Wood M. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2006; **21**: 1-3.
- Wallach M, Balmer A, Munier F, Houghton S, Pampallona S, von der Weid N, et al. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006; **118**(5): 1493-8.