

Phakomatoses

กิตติชัย อัครพิพัฒน์กุล¹ และ สุธณี สอนิธิ²

Kittichai Akrapipatkul¹ and Suthanee sonthirathi²

¹ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

¹Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Thammasat University

โรงพยาบาลพญาไท นวมินทร์

²Phyathai Nawamin International Hospital

Phakomatoses

ในปี 1932 Van der Hoeve เป็นผู้นำคำว่า phakomatoses มาใช้ ซึ่งมาจากคำว่า phakos เป็นภาษากรีก แปลว่า mother spot หรือ birth mark หมายถึงกลุ่มอาการของโรคที่มีอาการแสดงเกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบ ได้แก่ ผิวหนัง ระบบประสาท ทางเดินอาหาร และทางตา ซึ่งเป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม และอาจมี malignant change ในเวลาต่อมา

โรคหลักดั้งเดิมในกลุ่มนี้ ประกอบด้วย 3 โรค ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant โดยมี variable expressivity เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ tumor suppressor gene ลักษณะโรคเป็นแบบ multisystem tumor มีทั้ง benign (ที่มีความเสี่ยงจะเปลี่ยนเป็น malignant ในเวลาต่อมา) และ malignant ได้แก่

1. Neurofibromatosis (Von Reckling-hausen's disease)
2. Tuberous sclerosis complex (Bourneville's syndrome)
3. Angiomas of retinae and cerebellar angiomas (Von Hippel-Lindau disease)

ต่อมาในปี 1937 ได้มีการรวมโรค Sturge-Weber syndrome เข้ามาในกลุ่มโรค Phakomatoses หรือบางตำราเขียนว่า Phakomatosis และในภายหลังต่อมาได้มีการรวมโรคอื่นๆเพิ่มไปอีก ได้แก่ Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome), Wyburn-Mason syndrome

ในปัจจุบันกลุ่มโรค Phakomatoses จึงประกอบด้วย 6 โรคข้างต้น บางท่านอาจรวมเอา Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome), Retinal cavernous hemangioma, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, linear nevus sebaceous syndrome, Rena-Osler-Weber syndrome และ basal cell syndrome เข้าไปด้วย

ลักษณะของโรคในกลุ่ม Phakomatoses ได้แก่ เป็นกลุ่มโรคทาง neurocutaneous มีรอยโรคมากกว่าเท่ากับ 2 ระบบอวัยวะ (ผิวหนังและระบบประสาท) โดยรอยโรคที่ผิวหนัง อาจจะเป็น nevi หรือเป็นเพียงรอยสีเข้ม สีจางกว่าบริเวณใกล้เคียง, แต่ละโรคมักจะเป็น tissue ชนิดเดียวกัน เช่น เป็นหลอดเลือดใน angiomas retinæ หรือ neural tissue ใน neurofibromatosis เป็นต้น, มีเนื้องอกกระจุกกระจายในร่างกาย มักจะเป็นเนื้องอกที่มาจากเซลล์ที่มีอยู่ในบริเวณนั้น เรียกว่า hamartoma หรือมาจากเซลล์ที่ปกติไม่พบที่บริเวณนั้น เรียกว่า choristoma

Neurofibromatosis

เป็นโรคทางพันธุกรรม ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ที่มี very high penetrance (ประมาณ 80% และเกือบ 100% ใน NF-1), high expressivity เป็นกลุ่มโรคทาง oculoneurocutaneous โดยมี hamartoma ที่กระดูก ระบบประสาท เนื้อเยื่ออ่อน ผิวหนัง และตา ประกอบด้วย melanocyte และ neuroglial cell ที่เกิดจาก neural crest จึงมีลักษณะเนื้องอกตามเส้นประสาท มีความผิดปกติเกิดขึ้นตามผิวหนังและกระดูก โดย hamartoma เหล่านี้จะมีจำนวนมากขึ้นตามอายุ อาการแสดงต่างๆอาจเริ่มเกิดตั้งแต่วัยเด็ก ตอนวัยเด็ก หรือเกิดตอนเป็นผู้ใหญ่แล้วก็ได้

ในปี 1980 National Institutes of Health (NIH) ได้มีข้อตกลงแบ่ง neurofibromatosis ออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ NF-1 (Classic Von Recklinghausen, peripheral variant) ซึ่งพบได้บ่อยกว่า และ NF-2 (central variant, bilateral acoustic NF) ทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในด้านพันธุกรรม (แต่มี phenotype overlap กันอยู่), เกณฑ์การวินิจฉัย, morbidity และการรักษา

NF-1 (Von Recklinghausen disease) ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ที่มี penetrance เกือบ 100% จึงถ่ายทอดไปสู่ลูกถึงร้อยละ 50 โดย NF-1 gene มีขนาดถึงกว่า 300 kilobases จึงมี mutation สูงมาก (มี new mutation ได้ประมาณ 50%) อาการที่แสดงออกของแต่ละครอบครัวที่เป็นโรคนี้แตกต่างกันได้มาก, อุบัติการณ์ความชุกในประชากร เท่ากับ 1:3000-1:5000, พบในช่วงอายุ 2 ช่วง ได้แก่ 5-10 ปี และ 30-50 ปี, ทั้ง 2 เพศ ไม่แตกต่างกัน, มี NF-1 gene locus อยู่ที่ Long arm chromosome ที่ 17 (17q11.2) ที่สร้าง Neurofibromin ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ regulation of cellular proliferation และ tumor suppression

สำหรับ NF-2 (Bilateral acoustic neurofibromatosis) ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ที่มี high penetrance เช่นกัน, อุบัติการณ์ความชุก เท่ากับ 1:50,000-1:120,000, มี NF-2 gene locus อยู่ที่ Long arm chromosome 22 (22q12.2) ที่สร้างโปรตีนชื่อ merlin หรือ schwannomin

ทั้ง NF-1 และ NF-2 gene ถือเป็น tumor suppressor gene เช่นเดียวกับ retinoblastoma

NF-1 มี long-term prognosis ดีกว่า โดยสาเหตุที่ทำให้สูญเสียการมองเห็น คือ optic nerve glioma แต่อาจมี life expectancy สั้นลงหากมี CNS tumors, Malignancy, Mental retardation, Severe seizures

Neurofibromatosis 1 (Classic Von Recklinghausen)

NF-1 พบบ่อยกว่า มีลักษณะ café-au-lait spot, cutaneous neurofibroma, iris hamartoma (Lisch's nodule) และ optic nerve glioma

ในการวินิจฉัย NF-1 ต้องประกอบด้วยลักษณะต่อไปนี้ 2 ข้อขึ้นไป (ตามข้อตกลง NIH Consensus Development Statement) ได้แก่

1. Café-au-lait spot ขนาด 15 มม. ขึ้นไป จำนวน 6 ตำแหน่งขึ้นไป ในผู้ใหญ่หรือขนาด 5 มม. ขึ้นไปจำนวน 6 ตำแหน่ง ในเด็ก
2. มี neurofibroma ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือมี plexiform neurofibroma 1 แห่ง
3. มี freckling บริเวณ axilla หรือ inguinal
4. Optic nerve glioma
5. Lisch's nodule 2 ตำแหน่งขึ้นไป
6. มีความผิดปกติของกระดูก อาจจะเป็น sphenoid dysplasia หรือ long bone cortex บางลง ร่วมกับมีหรือไม่มี pseudo arthrosis
7. มี first degree relative

อาการแสดงของ NF-1

Dermatologic features มี triad เป็น café-au-lait spot, fibroma molluscum และ plexiform neurofibroma

Café-au-lait spot เป็นลักษณะทางผิวหนังที่พบได้บ่อยที่สุด เป็น flat, sharply demarcated uniformly hyperpigmented macule พบได้ทั่วร่างกาย มีขนาดได้ตั้งแต่ 1-2 มม. ถึง 15 มม. มักพบได้ตั้งแต่เกิด มีจำนวนและขนาดเพิ่มขึ้นได้ในช่วง 1st decade, ลักษณะทาง patho พบ hyperpigment ใน basal layer of epithelium โดยพบ giant pigment granule ใน melanocyte

Freckles เป็นรอยต่างของผิวหนังหรือ café-au-lait spot เล็กๆที่อยู่เป็นกลุ่ม อาจเรียกว่า Crowe sign พบในบริเวณรักแร้ ขาหนีบ



ภาพที่ 1 แสดง café-au-lait spot, Freckles, Cutaneous neurofibroma, plexiform neurofibroma ตามลำดับ (แหล่งที่มา: Jack J Kanski, from Kanski seventh edition, 2011)

Cutaneous neurofibroma เป็น Mixed cell tumors มาจาก connective tissue of nerve เป็น enlarge cutaneous nerve, Schwann's cell, fibroblast และ connective tissue อื่นๆ อาจจะมีขนาดเล็ก เป็น soft papulonodules ไปจนใหญ่มีขี้หัว ที่เรียกว่า fibroma molluscum, มักพบจำนวนมากขึ้นหลังวัย puberty และหลังตั้งครรภ์ ทัวไปไม่เกี่ยวข้องกับรอยโรคของระบบประสาทส่วนกลาง อาจพบที่บริเวณเปลือกตาทำให้เกิดหนังตาตกได้

Plexiform neurofibroma พบได้ 30% ของผู้ป่วย NF-1 เป็น enlarged nerve ล้อมรอบด้วย thickened cellular perineural sheath มีลักษณะที่เรียกว่า “bag of worms” มี hypertrophy ของ subcutaneous tissue และ osseous over growth ทำให้รูปหน้าเปลี่ยนไป และ overlying skin มี hyperpigmentation or hypertrichosis มี 10% เกิดขึ้นที่ใบหน้า มีความสัมพันธ์กับการเกิดต้อหินได้ ผิวหนังที่มี plexiform neurofibroma อาจพบร่วมกับ hypertrophy of underlying soft tissue and bone (regional gigantism)

Ophthalmologic features

Eyelid พบ plexiform neurofibroma ที่เปลือกตาบน ทำให้ขอบเปลือกตาหนาพร้อมกับมีหนังตาตก เรียก S-shaped ptosis จะมี bag of worm sensation การรักษาไม่สามารถที่จะตัดออกได้หมด ทำได้เพียงลดอาการหนังตาตกเท่านั้น และก้อนอาจโตขึ้นได้อีก

Conjunctival hamartoma พบเป็นลักษณะ Diffuse หรือ localized neurofibroma

Cornea อาจพบ prominent corneal nerve, corneal nodule (neurofibroma)

ต้อหินจะพบที่ตาฝั่งเดียวกับ plexiform neurofibroma ได้ประมาณ 50% โดยการเกิดต้อหิน มาจากความผิดปกติของ anterior segment development ได้แก่

- มี embryonic tissue เหลือค้างใน anterior chamber
- anterior chamber angle เจริญไม่ดีพอ
- schlemm's canal เจริญผิดปกติไป หรือไม่มีการเจริญ
- มี compact iris process หรือมี anterior iris insertion
- มี adhesion ระหว่าง iris กับ posterior cornea จากที่มีการหนาตัวของ ciliary body และ choroid ทำให้เกิด anterior displacement ของ iris diaphragm เกิดม่านตาแคบตามด้วย peripheral anterior synerchia หรือเกิดจาก fibrovascular tissue ไปสะสมที่ม่านตา

Lisch nodules พบมากสุดในผู้ป่วย NF-1 ที่อายุมากกว่า 20 ปี มีลักษณะเป็นรูปตุ่มนูนหรือรูปโดม ผิวเรียบ สีเหลืองใสจนถึงสีน้ำตาล พบที่ iris ทั้ง surface และ deeper iris พบได้ในตาทั้งสองข้าง มีขนาดต่างๆ ตั้งแต่เล็กมากจนถึง 1 มม. พบว่า multiple nodules เป็นลักษณะจำเพาะของ NF-1 และไม่ค่อยพบใน NF-2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น melanocyte hamartoma คือ uniform spindle-shaped, melanin-containing cells (ลักษณะคล้ายกับ iris nevi และ low-grade spindle-cell melanomas) ไม่ใช่ neurofibroma

Choroidal hamartoma พบได้ประมาณ 1/3-1/2 ของผู้ป่วย NF-1 ซึ่งมักจะอยู่ที่ posterior pole อาจเป็นตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง เป็น ill-defined flat lesion สีขาวเหลืองไปจนถึงสีน้ำตาล ประกอบด้วย neuronal และ melanocytic components

Choroid nevus หากพบ multiple bilateral บ่งว่าน่าจะเป็น NF-1, diffuse plexiform neurofibroma จะพบเป็น diffuse thickening of uveal tract จากมีจำนวน neurofibromatous และ melanocytic element เพิ่มขึ้น, neurilemmoma (schwannoma) ซึ่งมีลักษณะเป็น circumscribed,

amelanocytic elevated mass หรืออาจพบเป็น choroidal melanoma หรือ malignant neoplasm อื่นๆ

Retinal tumor ใน NF-1 มักเป็น astrocyte hamatoma โดยจะเป็น nodular, mulberry white lesion ที่บริเวณ optic disc

Optic nerve glioma พบว่ามีความสัมพันธ์กับ NF-1 และเป็นสาเหตุหลักของการสูญเสียการมองเห็น ใน NF-1 มีลักษณะเป็น fusiform และ optic nerve คดงอ โดย glioma จะโตอย่างช้าๆ และมี malignant potential ทำลาย tissue ใกล้เคียง ลักษณะทาง histo จะเป็น pilocytic astrocytoma ซึ่งประกอบด้วย glial cell และ mucopolysaccharide

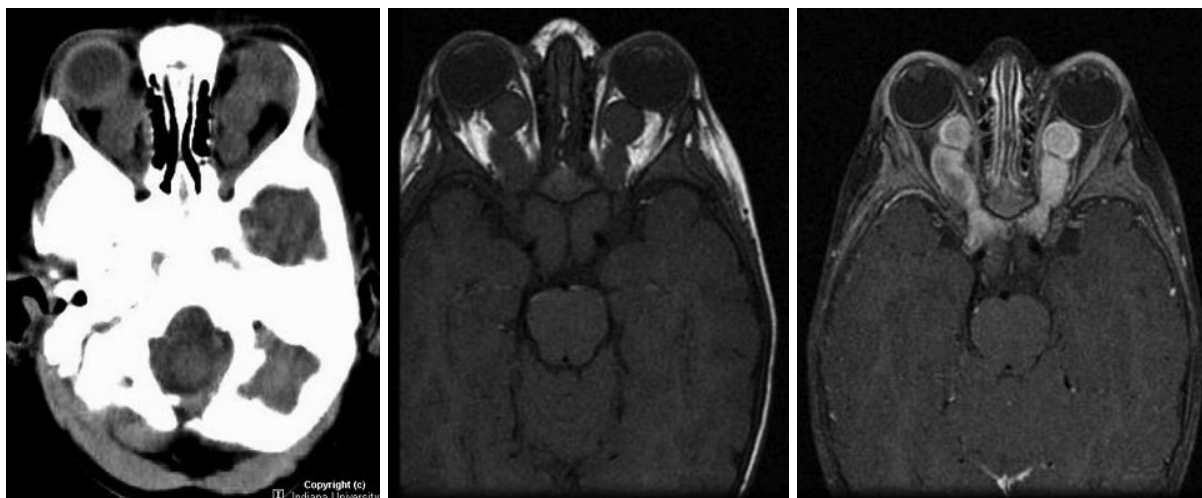
Benign optic nerve glioma พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก ส่วน aggressive optic nerve glioma พบบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่

10-38% ของผู้ป่วยเด็กที่มี optic nerve glioma เป็นโรค NF-1, 15-40% ของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค NF-1 มี optic nerve glioma , Bilateral optic nerve glioma เป็น pathognomonic สำหรับโรค NF-1, 66% ของผู้ป่วยโรค NF-1 ที่มี optic nerve glioma เป็นตรงส่วน intraorbital optic nerve, 10-20% พบว่า tumor involve ที่ intracranial compartment ด้วย

อาการและอาการแสดงของ optic nerve glioma ได้แก่ Painless proptosis, Optic atrophy, Reduced visual acuity, Loss of color vision, Afferent pupillary defect หาก lesion กดที่ optic chiasm จะพบ bilateral vision loss และ nystagmus ได้ หากก้อนใหญ่กด third ventricle อาจเกิด obstructive hydrocephalus ทำให้มีอาการปวดศีรษะ และคลื่นไส้อาเจียนได้ ดังนั้นควรมีการตรวจตา follow up ดู optic nerve function เพื่อตรวจหา undiagnosed optic nerve glioma

สำหรับ optic nerve sheath meningioma มักพบใน NF-2 มากกว่า NF-1

ลักษณะของ Optic nerve glioma ที่ตรวจพบใน contrast enhanced CT หรือ MRI ได้แก่ Fusiform dilation of optic nerve, Cylindrical form, Kinking of optic nerve, Discontinue or localize constriction on axial image โดย MRI จะแสดง soft tissue ได้ดีกว่า CT และมีประโยชน์ในแง่ตรวจหา intracranial glioma ได้ดีกว่า , CT พบ the core higher density, MRI พบ the core higher density on T1 แต่ lower density on T2



ภาพที่ 2 แสดง CT Head: an enlargement of the bilateral optic nerves and optic chiasm, MRI Brain: fusiform enlargement of the optic nerves bilaterally, with extension to the optic chiasm. The optic nerves demonstrate isointense signal to grey matter on T1 (and, not shown, also on T2 and FLAIR images), with contrast enhancement ตามลำดับ) (แหล่งที่มา: David Spizzichino, from Neuroradiology on the net)

Neurofibromatosis-2 (Central neurofibromatosis)

เกิดจาก mutation ที่ NF-2 gene บน long arm of chromosome 22 ซึ่งสร้างโปรตีน merlin มักพบในช่วงวัยรุ่นตอนปลายถึงอายุ 20 ตอนต้น

NF-2 ตามข้อตกลง NIH จะต้องประกอบด้วย bilateral acoustic neuroma หรือมี first degree relative ที่เป็น NF-2 ร่วมกับ unilateral acoustic neuroma หรือมี 2 ข้อของสิ่งต่อไปนี้ ได้แก่ meningioma, glioma, schwannoma, neurofibromatosis, presenile posterior subcapsular cataract

พบ Cafe-au-lait spots ได้ประมาณร้อยละ 60 , ทางตามี posterior subcapsular cataract, retinal hamartoma ส่วน Lisch's nodule พบได้น้อย

Unilateral หรือ bilateral (พบบ่อยกว่า) vestibular schwannomas ซึ่งจะมีอาการ tinnitus, hearing loss และเสียงการทรงตัว

Meningiomas, gliomas, ependymomas และ other cerebral, cerebellar, spinal cord lesions จะมีอาการ neurologic deficits, seizures หรือพบ hydrocephalus ได้

Peripheral nerve schwannomas, mixed tumors และ neurofibromas จะมีอาการ peripheral neuropathies (sensory, motor)

Tuberous sclerosis (Bourneville disease)

ในปี 1880 Bourneville ได้ศึกษาในเคสผู้ป่วยหญิงที่มีอาการชักและมีรอยโรคที่ผิวหนัง ให้ชื่อโรคว่า Tuberous sclerosis

ในปี 1908 Vogt ได้กำหนด triad ของการวินิจฉัยโรคนี้ ได้แก่ intractable epilepsy, mental retardation และ adenoma sebaceum (facial angiofibromas)

ในปี 1920 Van der Hoeve ได้ให้คำอธิบายโรคนี้เพิ่มเติมว่า มี Retinal involvement ในโรค tuberous sclerosis ด้วย

Tuberous sclerosis มีอุบัติการณ์ความชุก เท่ากับ 1:15,000 เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ที่มี high spontaneous mutation rate ประมาณร้อยละ 50 และมี incomplete penetrance และ variable expression พบมี gene ที่เกี่ยวข้องกับโรคอยู่ 2 ชนิด คือ

1. TSC1 gene อยู่บน chromosome 9q34 สร้างโปรตีน hamartin ค้นพบในปี 1993
2. TSC2 gene อยู่บน chromosome 16p13.3 สร้างโปรตีน tuberin ค้นพบในปี 1997

โดยทั้ง Hamartin และ tuberin เป็น tumor suppressor complex

Tuberin ทำหน้าที่เป็น Rap 1-GTPase-activating protein ซึ่งช่วยใน cell growth regulation, มีปริมาณสูงในสมอง หัวใจ ไต และพบได้ในที่อื่นๆด้วย เช่น หลอดเลือดแดงในไต ผิวหนัง pyramidal neurons และ cerebellar Purkinje cells ทำให้พบมี hamartomatous lesions ใน multiple organs โดยเฉพาะ ผิวหนัง สมอง หัวใจ ไต และตา

Tuberous sclerosis พบในหญิงและชายเท่าๆกัน ทุกอายุ มักมีอาการแสดงทางระบบประสาทและทางผิวหนัง โดยในปี 1992 The National Tuberous Sclerosis Association ได้ให้ diagnostic protocol แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. Definitive tuberous sclerosis จะต้อง มี 1 primary และ 2 secondary features หรือ 1 secondary และ 2 tertiary features
2. Probable tuberous sclerosis จะต้อง มี 1 secondary กับ 1 tertiary feature หรือ 3 tertiary features
3. Suspected tuberous sclerosis คือ มี 1 secondary feature หรือ 2 tertiary features

Diagnosis criteria for tuberous sclerosis complex มีดังนี้

Primary features	Secondary features	Tertiary features
• Facial angiofibromas • Multiple ungula fibromas • Cortical tubera • Subependymal nodule or giant-cell astrocytoma • Multiple calcified subependymal nodules protruding into ventricle • Multiple retinal astrocytomas	• Affected first-degree relative • Cardiac rhabdomyoma • Retinal hamartoma or achromic patch • Cerebral tubers • Noncalcified subependymal nodules • Shargreen patch • Forehead plaque • Pulmonary lymphangiomyomatosis • Renal angiomyolipoma • Renal cysts	• Hypomelanotic macules • Confetti skin lesions • Renal cysts • Random enamel pits • Hamartomatous rectal polyps • Bone cysts • Pulmonary lymphangiomyomatosis • Cerebral white matter migration tracts or heterotropias • Gingival fibromas • Angiomyolipoma : non-renal • Infantile spasms

Systemic manifestations

มักมาด้วยอาการชัก (seizure) ได้ถึงร้อยละ 80 ลักษณะชักเป็นแบบ infantile spasm, repetitive myoclonic spasms of head, neck, limbs หรือพบเป็น head nodding with extension or flexion of trunk and arms

Mental retardation พบได้ประมาณ ½ ของผู้ป่วย

สาเหตุของอาการชักและ mental retardation เกิดจากการมี cortical tubers และ subependymal hamartomas หรืออาจเกิดจาก Benign astrocytic hamartomas involve basal ganglia, lateral และ third ventricle, posterior fossa

ลักษณะทางผิวหนัง พบ facial angiofibromas หรือ adenoma sebaceum เป็นตุ่มสีแดงอมน้ำตาลที่ผิวหนังบริเวณ malar หรือคาง พบได้ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคนี้ โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น angiofibroma มีขนาดประมาณ 1-2 มม. และทั่วไปพบในช่วงวัยเด็กก่อนอายุ 9 ขวบ มักใหญ่ได้ถึง 7 มม. เมื่อเข้าวัยรุ่น

Ash-leaf sign หรือ Ash-leaf spots เป็น hypopigmented macule หรือ patch มีลักษณะรูปร่างแตกต่างกัน คล้ายใบไม้ ด้านหนึ่งมนแล้วค่อยๆแหลมไปอีกด้านหนึ่ง มีขนาดแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 1 มม. จนถึงหลาย ซม. ขึ้นไป มักพบได้ตั้งแต่เกิด

Shagreen patch เป็น fibromatous infiltration พบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ลักษณะเป็น Flesh-colored, leathery plaque ที่บริเวณ lumbosacral area

Subungual และ periungual fibromas เป็น small fleshy tumors ที่อยู่ใต้หรือรอบ toenails หรือ fingernails

Gingival fibromas พบเป็น stain outlines dental pits and craters

Visceral features ได้แก่ angiolipomas อาจพบ renal cysts หรือ renal hamartomas, cardiac hamartomas เป็น rhabdomyomas ยื่นเข้าไปใน ventricle หรืออาจเกิดเป็น aortic หรือ pulmonary stenosis ได้, subpleural cysts อาจแตก เกิดเป็น spontaneous pneumothorax, hamartomas ของอวัยวะต่างๆ เช่น liver, thyroid, pancreas, testis

ทางตา ได้แก่ angiofibroma ที่บริเวณ lid และ conjunctiva หากพบที่ palpebral conjunctiva จะเป็น pedunculated nodule และถ้าพบที่ bulbar conjunctiva จะเป็นบริเวณนูนๆสีเหลืองอมแดง

Astrocytic retinal hamartoma หรือ retinal astrocytoma พบได้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย โดยพบเป็นก้อนสีเทาขาว อาจแบน หรือนูน translucent, noncalcified อยู่ในชั้น nerve fiber layer อยู่ใกล้ optic disc ซึ่งต่อมาอาจกลายเป็น calcified mulberry like ขนาด 1-2 disc diameter (DD) นูนขึ้น

บางรายอาจพบ punched-out areas of depigmentation คล้าย ash-leaf ที่ peripheral retina

Astrocytic retinal hamartoma มี 3 types ได้แก่

- A. translucent type พบบ่อยที่สุด มีลักษณะ relatively flat, smooth-surfaced และ translucent อยู่ที่ posterior pole, superficial to retinal vessels
- B. calcified, nodular หรือ “mulberry” type มีลักษณะเป็น raised, calcified, multinodular อยู่ที่ posterior pole (80% within 2 disk diameters of optic nerve)
- C. intermediate type พบน้อยสุด



ภาพที่ 3 แสดง Astrocytic retinal hamartoma 3 ชนิด ได้แก่ translucent type, calcified, nodular หรือ “mulberry” type, intermediate type ตามลำดับ ((แหล่งที่มา: Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol 85:420, 2001)

FFA จะพบ autofluorescence ตามด้วย late-phase relative hyperfluorescence with leakage into vitreous cavity

ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมาได้ ได้แก่ vitreous hemorrhage, retinal vascular abnormality (telangiectasia, neovascularization, exudation), vitreous seeding

โดยทั่วไป astrocytic retinal hamartoma มักไม่ทำให้สายตามัวลง ยกเว้น retinal hamartoma นั้นทำให้เกิด exudates, retinal detachment, vitreous hemorrhage และ glaucoma จึงค่อยให้การรักษา

สาเหตุหลักของการมี mortality และ morbidity คือ ภาวะแทรกซ้อนทางสมอง ได้แก่ intractable epilepsy, status epilepticus และ subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) with associated hydrocephalus และสาเหตุอันดับสอง คือ ภาวะแทรกซ้อนทางไต ส่วนสาเหตุอื่นๆที่พบได้ ได้แก่ cardiac arrhythmias, congestive heart failure, end-stage lung disease

การรักษา

หากได้รับการวินิจฉัยเร็ว จะเป็นประโยชน์ในการรักษาและการให้ genetic counseling ผู้ป่วยแต่ละคนควรได้รับการตรวจ CT head และ renal ultrasonography, หากมี exudative retinopathy, vitreous hemorrhage ควรพิจารณา laser photocoagulation

Genetic counseling เป็นสิ่งสำคัญ

- ผู้ป่วยที่มี tuberous sclerosis gene มีโอกาสถ่ายทอดยีนไปสู่ลูกได้ 50%

- พ่อแม่ของผู้ป่วยโรค tuberous sclerosis ควรมาตรวจหา germline mosaicism
- หากตรวจพ่อแม่ของผู้ป่วยพบว่าปกติ ลูกคนถัดไปของผู้ป่วยยังมีโอกาสเป็นโรค tuberous sclerosis ได้ถึง 1% จาก new mutation

Von Hippel-Lindau Disease (Angiomatosis of retina and cerebellum)

พบได้ในประชากร 1:36,000 ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant with variable penetrance เกิดกับหญิงและชายพอกัน มักมีอาการตอนอายุ 20-30 ปี (ต่างกับ neurofibroma และ tuberous sclerosis ที่พบได้ตั้งแต่เกิด)

ความผิดปกติอยู่ที่ short arm ของ chromosome 3p25-p26 โดยที่ gene เป็นแบบ tumor suppressor gene

หากเป็น hemangioma ที่ retina เรียกว่า Von Hippel ถ้าพบที่สมองด้วย เรียกว่า Von Hippel-Lindau ผู้ป่วยโรคนี้มักเสียชีวิตจาก cerebellar or spinal cord hemangioblastoma, renal cell carcinoma, pheochromocytoma โดย renal cell carcinoma เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด

Retinal capillary hemangiomas (von Hippel disease) พบได้บ่อยสุดหรือประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย

พบ CNS hemangioblastoma (von Hippel-Lindau disease) เช่นที่ cerebellum, midbrain, spinal cord

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค (Diagnostic criteria)

- มีประวัติคนในครอบครัวเป็น VHL syndrome ร่วมกับพบ 1 ข้อในข้อต่อไปนี้
 - CNS hemangioma (หมายรวมถึง retinal capillary hemangioma ด้วย)
 - Characteristic visceral lesion เช่น renal carcinoma, pheochromocytoma
- หากไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น VHL syndrome
 - มี CNS hemangioma (หมายรวมถึง retinal capillary hemangioma ด้วย) อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง, หรือ
 - มี CNS hemangioma (หมายรวมถึง retinal capillary hemangioma ด้วย) 1 ตำแหน่ง ร่วมกับ characteristic visceral lesion 1 ตำแหน่ง (ไม่รวมถึง epididymal and renal cysts)

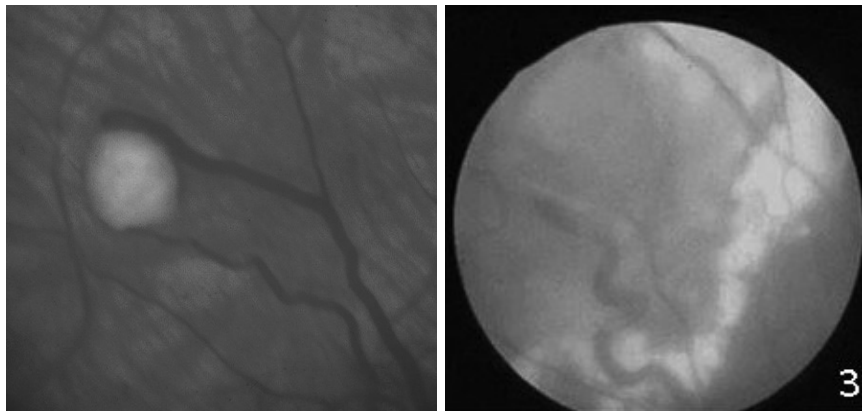
National Cancer Institute classification of VHL syndrome ได้แบ่งกลุ่มไว้ดังนี้

Type	CNS hemangioma	Retinal hemangioma	Renal Cell cancer	Pheochromocytoma
I	Yes	Yes	Yes	No
IIA	Yes	Yes	No	Yes
IIB	Yes	Yes	Yes	Yes
IIC	No	No	No	Yes

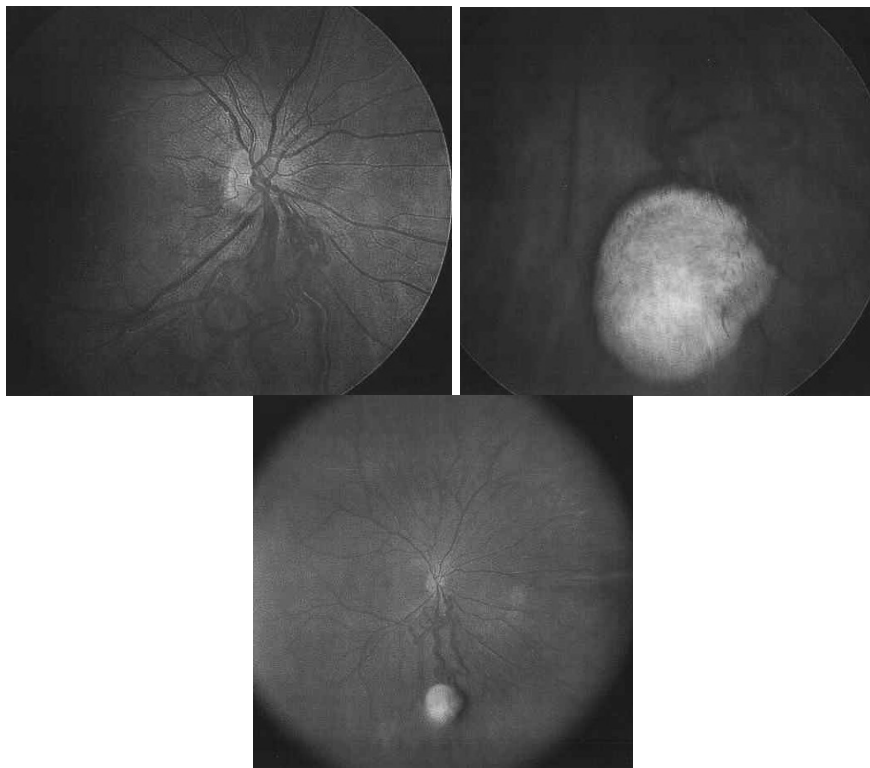
type I เป็นกลุ่มที่ไม่มี pheochromocytoma กับ type II ที่มี pheochromocytoma รวมด้วย

ลักษณะของ Retinal capillary hemangioma พบเป็นระยะต่างๆ (Natural history) ดังนี้

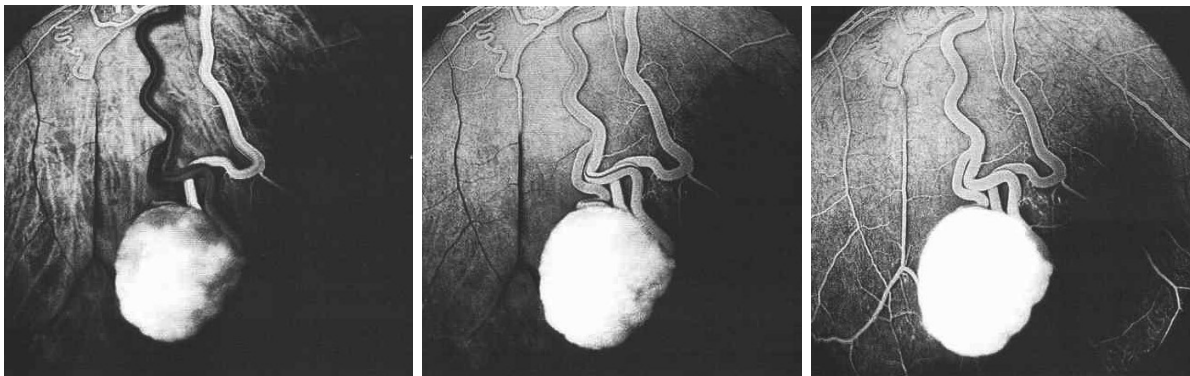
- Stage 1: Preclassical, small capillary retinal angioma เห็นเป็น small red to gray lesion with or without feeder vessels
- Stage 2: Classical, hemangioma ใหญ่ขึ้น เห็นเป็น nodule สีชมพูชัดเจน เริ่มเห็น feeder และ draining vessel
- Stage 3: Exudation, มี lipid-rich exudate often in association with enlargement of feeding artery and draining vein
- Stage 4: Retinal detachment มีรอยฉีกขาดผ่าน internal limiting membrane เกิด vitreous hemorrhage และ rhegmatogenous retinal detachment ได้
- Stage 5: End stage พบ exudates บริเวณ macula เกิดเป็น disciform scar มี secondary glaucoma, persistent uveitis สูญเสียการมองเห็น และเกิด phthisis ได้



ภาพที่ 4 แสดง Retinal capillary hemangioma ที่เป็น nodule มี feeder vessels, retinal capillary hemangioma ที่มี exudation ตามลำดับ (แหล่งที่มา: Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol 117:371, 1999)



ภาพที่ 5 แสดง Peripheral retinal capillary hemangioma ที่มี feeder vessels) (แหล่งที่มา: Ryan SJ. Retina, volume one, Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors. California: Elsevier Mosby; 2006)



ภาพที่ 6 แสดง FFA of peripheral retinal capillary hemangioma ในระยะต่างๆ ดังนี้ ตามลำดับ Early transit frame (12 sec) : filling via retinal artery and hyperfluorescence of hemangioma At 3 sec later : filling of retinal vein, relatively delayed filling in adjacent vessels (steal phenomenon) At 23 sec : uniform bright hyperfluorescence of hemangioma) (แหล่งที่มา: Ryan SJ. Retina, volume one, Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors. California: Elsevier Mosby; 2006)

พบ retinal angioma อาจมีตั้งแต่เกิด ก่อนเป็นรูป globular สีแดงขนาด 1-3 DD เกิดจาก collection of capillaries มี dilated, single feeder artery ออกมาจาก disc และมี draining vein กลับมาที่ disc ถ้าหากมี incompetent capillary walls of high-flow shunt จะทำให้เกิด intraretinal และ subretinal exudation, exudative retinal detachment และ Retinal capillary hemangioma ยังทำให้เกิด centripetal subretinal flow หรือ steal phenomenon คือ เลือดในหลอดเลือดไหลมาที่ peripheral tumor ส่งผลให้เกิด perifoveal ischemia ได้

การทำ FFA จะพบ bright fluorescence early stage ตามด้วย leakage และเห็น feeder vessel ที่มี early arteriovenous shunting ไปยังก้อน tumor และอาจเห็นลักษณะของ steal phenomenon คือ มี relatively delayed filling in adjacent vessels

การทำ ultrasound จะพบ acoustic solid retinal mass ที่มี smooth anterior border และมี medium reflectivity

การรักษา

เนื่องจาก retinal angioma ทำให้เกิด exudation และ retinal detachment ได้ จึงควรให้การรักษา ดังนี้

Photocoagulation เหมาะสำหรับ small (<1 DD), posterior angiomas with little or no retinal detachment โดยปรับให้เป็น large size (500 ไมครอน), low intensity, long duration (0.2-0.5

วินาที) ยิ่งไปที่ผิวของก้อน angiomas โดยหลีกเลี่ยง small spot size and high-intensity applications เพราะอาจทำให้เกิด hemorrhage

Trans-scleral cryotherapy เหมาะสำหรับ larger posterior angiomas, anterior angiomas หรือเมื่อ media ชุ่น ไม่สามารถทำ photocoagulation โดย apply 2 or 3 freeze-thaw cycles, encompassing the tumor in ice ball with each freeze

หากขนาดใหญ่มาก อาจเลือกเป็น combination of cryotherapy and laser

Photodynamic therapy with verteporfin เป็นวิธีการที่ทำ selective vascular occlusion without damage to adjacent neural structures

หากมี massive retinal detachment รักษาโดยวิธีการผ่าตัด pars plana vitrectomy + scleral buckling procedure + endolaser

Prognosis ขึ้นอยู่กับ tumor location, size, exudation

Screening protocol for von Hippel-Lindau disease in affected patient and at-risk relatives	
ผู้ป่วย	• ตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการ ทุกปี • ตรวจ direct และ indirect ophthalmoscope ทุกปี • ตรวจ MRI (หรือ CT) brain scan ทุก 3 ปี จนถึงอายุ 50 ปี หลังจากนั้นตรวจทุก 5 ปี • ตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง (ดูไต ต่อมหมวกไต และตับอ่อน) ทุกปี ร่วมกับ CT scan ทุก 3 ปี หากพบ multiple renal cysts • ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หา vanillylmandelic acid (VMA) และ metanephrine ทุกปี
ญาติกลุ่มเสี่ยง	• ตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการ ทุกปี • ตรวจ direct และ indirect ophthalmoscope ทุกปี ตั้งแต่อายุ 5 ขวบ (อาจพิจารณา fluorescein angiography ทุกปี ตั้งแต่อายุ 10 ขวบ) จนถึงอายุ 60 ปี • ตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง (ดูไต ต่อมหมวกไต และตับอ่อน) ทุกปี ร่วมกับ abdominal CT scan ทุก 3 ปี ตั้งแต่อายุ 15 ถึง 65 ปี • ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หา vanillylmandelic acid (VMA) และ metanephrine ทุกปี

Sturge Weber syndrome

(Encephalofacial or encephalotrigeminal angiomatosis)

ในปี 1879 Sturge เป็นคนแรกที่พบผู้ป่วยที่มี port-wine stain บริเวณครึ่งใบหน้าร่วมกับอาการ epilepsy, buphthalmos และมี dark choroid และต่อมา ในปี 1922 Weber ได้รายงานว่าพบความผิดปกติที่สมองเป็น parallel streak หรือ railtrack sign เชื่อว่าเป็น calcification ของ meningeal angioma

พบได้ทั้งชายและหญิง การถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ยังไม่แน่ชัด

Ophthalmologic features

จะพบ hemangioma ที่หนังตา episclera, conjunctiva, iris, ciliary body โดย พบ nevus flammeus ที่เปลือกตา พบ prominent epibulbar blood vessel มีโอกาสเกิดต้อหินได้สูงถึง 8% และถ้ามี facial hemangioma ที่ CN V1 กับ V2 จะพบต้อหินได้สูงถึง 15% บางรายพบ iris heterochromia โดยด้านที่มี skin angioma จะมีสีเทาเข้มกว่าจากการเพิ่มของ pigmentation และจำนวน melanocyte

จอตาจะพบ retinal vascular tortuosity และ diffuse choroidal hemangioma ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 40 โดยมักจะพบในตาข้างเดียวกับ hemangioma ที่หน้า มีลักษณะเป็น brighter red pupillary reflex หรือเรียกว่า tomato catsup fundus โดย choroidal hemangioma ใน Sturge-Weber syndrome มักจะ diffuse กว้างเกินครึ่งของ choroid ทั้งหมด และแบนไม่ยกสูงนัก โดยทั่วไปไม่มีผลกับสายตามากนัก นอกจากมี degeneration มีการทำลายของ choriocapillary หรือมี fibrous transformation ของ RPE หรือมีการสูญเสีย photoreceptor, มี cystoids degeneration, gliosis, ossification, serous detachment และ secondary glaucoma ส่วนการตรวจ B-scan จะพบ diffuse, highly echogenic thickening of choroid ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น thin-wall vascular channel lined ด้วย endothelium โดยมี thin intervascular septa บางรายอาจเป็น capillary hemangioma หรือ mixed form

Dermatologic features

ผิวหนัง มี facial angioma หรือ nevus flammeus หรือ port wine stain ซึ่งมักพบตั้งแต่เกิด พบได้ถึงร้อยละ 0.3 และเห็นสีชัดขึ้น เมื่ออายุมากขึ้น โดยปกติจะสีชมพูเข้ม กดไม่จาง และมักเกิดขึ้นตาม distribution ของ trigeminal nerve เส้นแขนงที่ 1 และ 2 (Cranial nerve, CN V1 และ V2) และมักไม่ข้าม midline บางรายจะมี facial hemihypertrophy ด้านเดียวกันด้วย บางรายอาจลามมาถึง oropharynx และ upper cervical nerve ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น dilated blood-filled spaces separated by thin fibrous septa ใน dermis และ subcutaneous tissue

ถ้าพบที่ CN V1 จะมีความเสี่ยงในการมี intracranial involvement และถ้าพบที่ CN V1 กับ V2 ร่วมกัน จะมีความเสี่ยงในการเป็นต้อหินสูง

CNS features

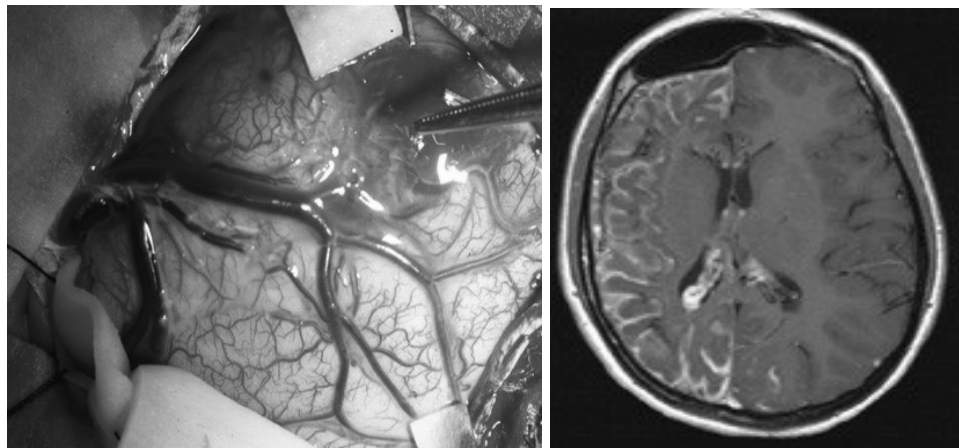
พบ leptomeningeal racemose hemangioma หรือ leptomeningeal capillary vascular malformation ทำให้เกิดอาการ seizures และ contralateral neuromuscular weakness และ hemangioma ยังอาจทำให้เกิด cerebral cortex atrophy ได้ และเกิด progressive calcification ของ หลอดเลือดใน brain parenchyma ส่วน occipital, parietal, temporal, frontal lobes และ cortical gyri ทำให้เห็นเป็น railroad track pattern ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมี mental retardation ร่วมด้วย หรือมี พัฒนาการช้า พฤติกรรมแปลกๆได้



ภาพที่ 7 แสดง Skull X-ray of SWS : typical tram track calcification of pial angioma (แหล่งที่มา: Weber FP: Right sided hemi-hypertrophy resulting from right sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. J Neurol Psychopathol 3:134, 1922)



ภาพที่ 8 แสดงPort-wine stain (แหล่งที่มา: Alexander K. C. Leung, MD and C. Pion Kao, MD. Consultant: Volume 44 - Issue 7 - July 2004)



ภาพที่ 9 แสดง leptomeningeal capillary vascular malformation, MRI : an enhancing pial angioma ตามลำดับ) (แหล่งที่มา: Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S, et al: Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. Pediatrics 87:323, 1991)

การเกิดต้อหิน เกิดได้ 2 ช่วงอายุ คือ early-onset/congenital-type และ late onset โดยมีกลไกการเกิดต้อหิน ดังนี้

- Abnormal angle development อาจจะเป็น poor develop sclera spur, thickening of trabecular meshwork, anterior iris insertion, chamber angle malformation, incomplete development of Schlemm's canal, persistent embryonic mesodermal tissue ไปปิดเนื้อเยื่อของมุมตา
- มีการเพิ่มขึ้นของ episcleral venous pressure จาก sclera angioma
- Abnormal vascular formation ทำให้สร้าง aqueous มากกว่าปกติ หรือ component ต่างไป ทำให้การไหลเวียนของ aqueous ผิดปกติ
- Hemorrhage จาก choroidal hemangioma ทำให้เกิด retinal detachment มี forward displacement ของ lens-iris diaphragm เกิด angle closure glaucoma ตามมา

การรักษา

- แก้ไขภาวะสายตาวาว
- รักษาภาวะสายตาซีเกียจ
- หากมี small secondary RD รักษาโดยวิธี laser photocoagulation

- หากมี extensive RD รักษาโดยวิธี PPV and laser
- External beam radiology or plaque radiotherapy with total dose of 20-40 Gy
- Dermatological laser therapy แก่ไข facial nevus flammeus
- การรักษา glaucoma อาจเริ่มต้นด้วยยาเพิ่ม aqueous outflow หรือยาลด aqueous formation แต่มักได้ผลไม่ค่อยดี อาจต้องมีการรักษาโดยวิธีอื่นเพิ่มเติม เช่น goniotomy, trabeculotomy, trabeculectomy, laser trabeculoplasty
- การรักษาอาการชักเริ่มด้วยใช้ยา หากไม่ได้ผลอาจพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด

Ataxia-Telangiectasia (Louis-Bar syndrome)

เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยผิดปกติที่ ATM gene (ataxia-telangiectasia mutated gene) อยู่บน chromosome 11q22.3 ซึ่งสร้างโปรตีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA และการควบคุม tumor suppressor genes

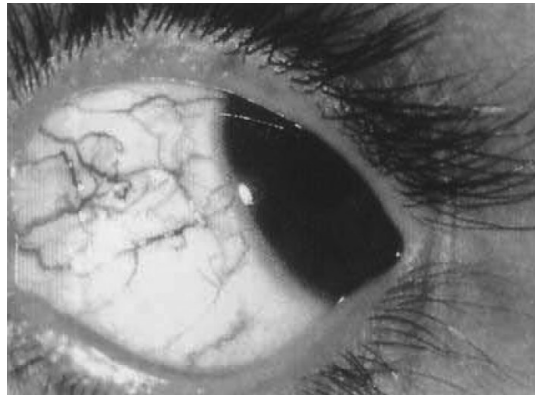
เป็นกลุ่มโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะ cerebellum, ทางตา, ผิวหนัง และระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย มีอุบัติการณ์ความชุกเท่ากับ 1:40,000

ผู้ป่วยจะมีอาการเดินเซแบบ truncal ataxia เมื่อเริ่มหัดเดิน ตามด้วย dysarthria, dystonia, choreoathetosis และจะมี Progressive deterioration of motor function จนทำให้มี serious disability ในช่วงอายุ 10 ปี

มี variable of cellular & humeral immunodeficiency และมี recurrent respiratory tract infection ซึ่งมักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยในวัย adolescence หรือ young adulthood

มีโอกาสดะเมีเร็งได้สูงกว่าคนปกติ โดยเฉพาะ lymphomas และ leukemia

อาการทางตาจะเกี่ยวข้องกับ ocular motor abnormalities ได้แก่ poor ability to initiate saccade with preservation of vestibulo-ocular movements, head thrusts, strabismus และ nystagmus มี telangiectasia ที่ bulbar conjunctiva มักพบอยู่ช่วงอายุ 3-5 ปี



ภาพที่ 10 telangiectasia ที่ bulbar conjunctiva (แหล่งที่มา: Mark J. Greenwald, MD. American Academy of Ophthalmology)

Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)

เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับผิวหนัง ระบบประสาทส่วนกลาง ฟัน และทางตา เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดทาง X-linked dominant โดยเกิดจาก mutation of NEMO (NF- κ B essential modulator) gene บน chromosome 11 band Xq28

ลักษณะบนผิวหนัง พบเป็น erythema, bullae และมี verrucous changes และจะมีสีเข้ม ต่อมาสีจะค่อยๆจางลง

ทางระบบประสาท จะพบ microcephaly, hydrocephalus, seizures, mental deficiency พบได้ประมาณ 1/3

ทางฟัน พบ Dental abnormalities (missing and malformed teeth) พบได้ประมาณ 2/3

ลักษณะอื่นๆ ที่อาจพบ ได้แก่ alopecia, scoliosis, skull deformities, cleft palate และ dwarfism

ทางตา พบ proliferative retinal vasculopathy, abnormal arteriovenous connections, microvascular abnormalities, neovascular membranes, total retinal detachment และ retrolental membrane formation (pseudoglioma)

การรักษา

apply photocoagulation หรือ cryotherapy ไปที่ avascular peripheral retina

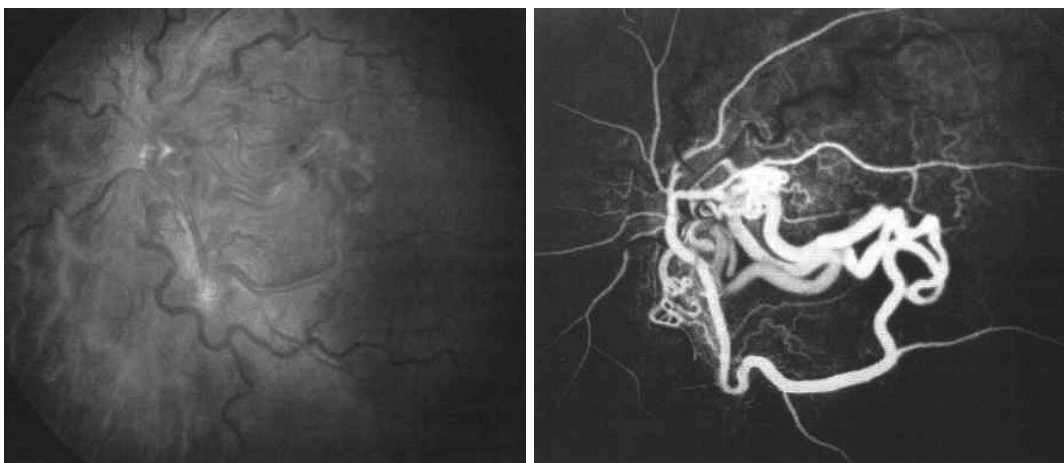
Racemose angioma (Wyburn-Mason syndrome)

เป็น nonhereditary arteriovenous malformation (AVM) ของตาและระบบประสาทส่วนกลาง อาการที่พบ ได้แก่ seizures, mental changes, hemiparesis, papilledema

Racemose angioma จะมีลักษณะเป็น markedly dilated and tortuous vessels that shunt blood flow directly from arteries to veins ซึ่งไม่พบว่ามี leakage สำหรับที่ตา จะพบเป็น retinal arteriovenous communications อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน intraocular hemorrhage, secondary neovascular glaucoma ได้

มีผู้แบ่งลักษณะของ AVM ที่พบใน retina ออกเป็น 3 กลุ่ม

- กลุ่มที่ 1 Interposition of abnormal capillary plexus between the major vessels มักไม่แสดงอาการ และมักไม่พบ AVM ในสมอง
- กลุ่มที่ 2 Direct arteriovenous communication without interposition of capillary or arteriolar elements จึงมีเลือดไหลเข้าหลอดเลือดดำมาก อาจทำให้เกิด localized edema หรือ intraretinal exudation หรือ hemorrhage ลักษณะ dilated vessels จะคล้าย retinal capillary hemangioma กลุ่มนี้ก็ไม่พบ AVM ในสมอง
- กลุ่มที่ 3 จะมี retinal AVM กระจายทั่วไป มักมี visual loss และมักมี AVM ในสมองด้วย



ภาพที่ 11 แสดง markedly dilated and tortuous vessels, no leakage (แหล่งที่มา รูป Ryan SJ. Retina, volume one, Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors. California: Elsevier Mosby; 2006)

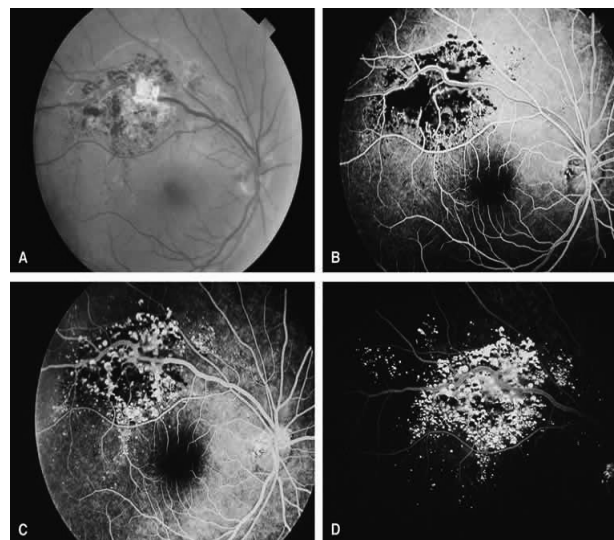
ทางผิวหนัง มี skin change ไม่มาก อาจพบเป็น small facial angioma ได้

ทางระบบประสาท ตรวจพบ Spontaneous intracranial hemorrhage จาก vascular anomaly ใน midbrain

การรักษา โดยทั่วไปไม่มีการรักษา ยกเว้นมีภาวะแทรกซ้อน เช่น persistent vitreous hemorrhage รักษาโดยผ่าตัด vitrectomy หรือหากมี retinal hemorrhage และ edema ค่อยพิจารณา laser photocoagulation

Retinal Cavernous Hemangioma

จะพบลักษณะของ cluster of dark intraretinal saccular aneurysms filled with venous blood หรือเรียกว่า cluster-of-grapes และเห็นเป็นชั้นของเม็ดเลือดแดงจาก plasma-erythrocytic separation เรียกว่า pseudohypopyon มักมี white or gray membrane คลุมบนก้อนเนื้อออก บางครั้งอาจตรวจพบ simultaneous subratinal, intraretinal and preretinal hemorrhage และอาจพบร่วมกับ cutaneous and CNS hemangioma



ภาพที่ 12 แสดง

- A. Cluster of dark red vascular saccules ไปตามตำแหน่งของ superotemporal branch retinal vein ส่วน white tissue แสดงถึง gliosis
- B. Laminar venous phase angiogram เห็น abnormal retinal venous channels passing through largely hypofluorescent lesion
- C. Full venous phase frame เห็นถึง filling in many vascular saccules

- D. Late-phase frame เห็น hyperfluorescent capillaries of many component saccules of lesion, attributable to plasma-erythrocyte separation

(แหล่งที่มา: Gass JDM. Fluorescein angiography: An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. Int Ophthalmol Clin 1972;12:85)

Fluorescein angiography พบ autofluorescence of gray-white epiretinal membrane overlying tumor, aneurysm fill slowly and incompletely up to 30 min after injection, fluid levels without leakage within lesions

Ultrasonography จะพบ A-scan มี high initial spike and high internal reflectivity และ B-scan พบ irregular surface, large internal acoustic density, absence of choroidal excavation.

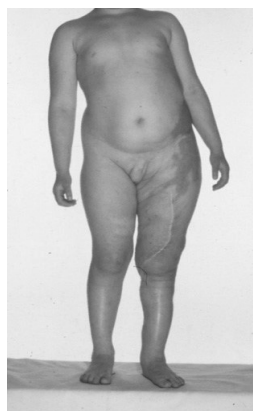
การรักษา

Retinal Cavernous Hemangioma ไม่ค่อยมีการขยายขนาด หรือเกิด lipid exudation หรือ severe vitreous hemorrhage จะให้การรักษาเมื่อมี vitreous hemorrhage โดยทำ photocoagulation หรือ cryotherapy และหาก nonclearing vitreous hemorrhage ให้พิจารณาทำ vitrectomy

Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (Parkers-Weber syndrome)

เกิดจาก combined capillary, lymphatic, venous malformations และมักเกี่ยวข้องกับ varicosities และ limb enlargement ซึ่งส่วนใหญ่เป็นที่ lower limb โดย syndrome นี้มี triad คือ

- มีปานแดงคลุมไปถึงแขนขา
- มีหลอดเลือดผิดปกติตั้งแต่อายุน้อย
- มี local hypertrophy ของ bone และ soft tissue



รูปที่ 14 ภาพแสดง lower limb enlargement (แหล่งที่มา รูป Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB, Olsen BR: Molecular basis of vascular anomalies. Trends Cardiovasc Med 8:281, 1998)

ตาราง 1 แสดง Pediatric Ophthalmology and Strabismus (แหล่งที่มา: Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Basic and Clinical Science Course, section 6. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012)

Condition	Description	Associated Ocular Condition	Associated Conditions and Risks	Transmission
Neurofibromatosis (von Recklinghausen disease)	Occasionally congenital, widespread hamartomas of peripheral nerves and tissue of neural crest derivation	Neurofibromas of eyelid and orbit, uveal melanocytic nevi, retinal glial hamartomas, congenital glaucoma, optic nerve glioma, absence of greater wing of sphenoid with pulsating exophthalmos	Similar hamartomas of central nervous system, peripheral and cranial nerves, gastrointestinal tract; malignant transformation possible	Autosomal dominant NF1: band 17q11.2 NF2: band 22q12.2
Tuberous sclerosis (Bourneville disease)	Variable mental deficiency, seizures, and adenoma sebaceum	Angiofibromas of eyelid, skin; glial hamartomas of retina and optic disc	Adenoma sebaceum (angiofibromas), cerebral glial hamartomas	Autosomal dominant, bands 9q34, 16p13.3
von Hippel-Lindau disease (retinal angiomas)	Retinal angioma supplied by dilated tortuous arteriole and venule; may be multiple	Retinal exudates, hemorrhages, retinal detachment, glaucoma	Cerebellar capillary hemangiomas, malformation of visceral organs	Autosomal dominant, 3p26-p25
Sturge-Weber syndrome (encephalofacial angiomas)	Capillary hamartia (nevus flammeus) of skin, conjunctiva, episclera, and/or uveal tract, and of meninges	Glaucoma (especially with upper eyelid involvement by nevus flammeus)	Diffuse meningeal hemangioma with seizure disorder, hemiplegia or hemianopia, or mental retardation	Sporadic
Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome)	Progressive cerebellar ataxia, ocular and cutaneous telangiectasia, pulmonary infections	Conjunctival telangiectasia, anomalous ocular movements, and nystagmus	Dysarthria, coarse hair and skin, immunologic deficiency, and mental and growth retardation	Autosomal recessive, chromosome 11q22-23
Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)	Cutaneous; dental, central nervous system, and ocular changes	ROP-like vasculopathy may progress to retinal detachment and retrolental membrane formation	"Splashed paint" hyperpigmented macules, microcephaly, seizures, and mental deficiency	X-linked dominant
Wyburn-Mason syndrome (racemose angioma)	Retinal and midbrain arteriovenous (A-V) communication (aneurysms and angiomas) and facial nevi	A-V communication (racemose angioma) of retina, with vision loss depending on location of A-V communication	A-V aneurysm at midbrain; intracranial calcification	Sporadic

เอกสารอ้างอิง

1. Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Basic and Clinical Science Course, section 6. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012.
2. Retina and Vitreous, Basic and Clinical Science Course, section 12. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012.
3. Jack J. Kanski MD MS FRCS FRCOphth, Kanski Clinical Ophthalmology; seventh edition; 2011
4. Ryan SJ. Retina, volume one, Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors. California: Elsevier Mosby; 2006.

5. Yanoff M. Ophthalmology, third edition. Philadelphia: Mosby; 2009.
6. Friedman. Review of Ophthalmology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
7. Bruce H. Disease of the Eye & Skin, a color atlas. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
8. Wahab A. Sturge Weber Syndrome : A Review. Bombay Hospital Journal, Vol 50, No 1, 2008:55-8.
9. ราชวิทยาลัยจักษุแพทย์แห่งประเทศไทย ช. ตำราจักษุวิทยาเด็กและตาเข. กรุงเทพฯ 2546.
10. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol 85:420, 2001
11. Webster AR, Maher ER, Moore AT: Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol 117:371, 1999)
12. Viskula M, Boon LM, Mulliken JB, Olsen BR: Molecular basis of vascular anomalies. Trends Cardiovasc Med 8:281, 1998
13. Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S, et al: Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. Pediatrics 87:323, 1991
14. Gass JDM. Fluorescein angiography: An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. Int Ophthalmol Clin 1972;12:85
15. Weber FP: Right sided hemi-hypertrophy resulting from right sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. J Neurol Psychopathol 3:134, 1922)