

بررسی فراوانی نسبی ابتلا به بیماری کولیت اولسرو در بیماران مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس و جمعیت عادی

دکتر مسعود اعتمادی فر¹، دکتر احمد چیت ساز²، دکتر مریم ملاباشی³، دکتر اعظم مرادی³،
دکتر مهدی تیموری⁴، دکتر شیرین اشک بوسی⁴

خلاصه

مقدمه: بیماری‌های مالتیپل اسکلروزیس و کولیت اولسرو دو بیماری مزمن و تحلیل برنده هستند و افراد مبتلا به این دو بیماری با دشواری‌های زیادی مواجه هستند. تاکنون مطالعه‌ی جامعی در زمینه‌ی ارتباط این دو بیماری با یکدیگر و وجه تشابه آن‌ها صورت نگرفته است. با توجه به این مطالعات، ما بر آن شدیم که فراوانی کولیت اولسرو را در جامعه‌ی عادی و در میان جامعه‌ی مبتلا به MS بررسی کنیم.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی از فروردین ماه 1387 تا شهریور ماه 1388 در میان جامعه‌ی مبتلا به MS انجام شد. 250 بیمار مبتلا به MS و 250 فرد سالم و مشابه از نظر فراوانی ابتلا به کولیت اولسرو با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که دو گروه مورد مطالعه از نظر توزیع فراوانی سنی تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. از میان افراد مبتلا به MS، 2 درصد افراد (5 نفر) مبتلا به بیماری کولیت اولسرو بودند، ولی در جمعیت عادی هیچ فردی که بیماری کولیت اولسرو داشته باشد مشاهده نشد. از نظر میزان ابتلا به کولیت اولسرو تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد و این بیماری در افراد مبتلا به MS بیشتر بود ($P = 0/03$).

نتیجه‌گیری: همان‌طور که نتایج مطالعات ما و دیگر محققان نشان داد فراوانی کولیت اولسرو در میان بیماران مبتلا به MS بیشتر از جمعیت عادی است و به نظر می‌رسد یکسری از عوامل مستعد کننده در ایجاد هر دو بیماری مشارکت داشته باشند. بنابراین باید در بیماران مبتلا به MS دارای مشکلات گوارشی، ارزیابی‌های گوارشی بیشتری در جهت احتمال ابتلا به کولیت اولسرو صورت گیرد.

واژگان کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، کولیت اولسرو، بیماری التهابی روده.

مقدمه

که در اغلب موارد در پی‌گیری طولانی به MS تبدیل می‌گردند (3-4).

شایع‌ترین دوره‌ی پیدایش بیماری بین 20 تا 35 سالگی می‌باشد ولی موارد نادری نیز در کودکان و افراد مسن گزارش شده است. شیوع MS در زنان تقریباً دو برابر مردان می‌باشد. شواهدی دال بر تأثیر استعداد ژنتیکی و ارثی وجود دارد؛ چرا که احتمال ابتلا در بستگان درجه‌ی اول بیماران بیشتر از 5 برابر سایرین است. همچنین اگر یکی از دوقلوهای تک

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که با تخریب میلین در مغز و نخاع مشخص می‌گردد (1). این بیماری در کشور ما و به خصوص شهر اصفهان نسبت به سایر مناطق شیوع بیشتری دارد (2). چندین بیماری دمیلیزان التهابی وجود دارند که ارتباط شناخته شده‌ای با MS دارند و تحت عنوان واریانت MS طبقه بندی می‌شوند و بیماری جداگانه‌ای محسوب نمی‌شود؛ چرا

¹ استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

² دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

³ دستیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

IBD اختلال چند ژنی است. ال‌های HLA ممکن است نقش داشته باشند. بیماران مبتلا به UC به طور نامتناسبی ال‌های مرتبط با DR₂ را بیان می‌کنند (12-14).

علائم اصلی UC عبارت از اسهال، خون‌ریزی از رکتوم و درد کرامپی شکم است (13-15). تشخیص بیماری بر اساس شرح حال بیمار، علائم بالینی، منفی بودن آزمایش مدفوع از نظر باکتری، سم کلستری‌دیوم دیفیسیل، تخم و انگل، نمای سیگموئیدو سکوپیک و بافت شناسی نمونه‌های به دست آمده از بیوسی رکتوم یا کولون استوار است (14).

بیماری‌های MS و کولیت اولسرو دو بیماری مزمن و تحلیل برنده هستند و افراد مبتلا به این دو بیماری با دشواری‌های زیادی مواجه هستند. این دو بیماری هر دو جزء بیماری‌های اتوایمیون هستند و مکانیسم هر دو ناشناخته است.

تاکنون مطالعه‌ی جامعی که رابطه‌ی این دو بیماری را بررسی کند، در هیچ کشوری انجام نگرفته است. این مطالعه به منظور مقایسه‌ی فراوانی نسبی UC در بیماران MS طراحی و انجام شده است.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی که از نوع مورد-شاهدی بود، 250 بیمار مبتلا به MS و 250 فرد سالم و مشابه از نظر سن و جنس که هیچ بیماری شناخته شده‌ای نداشتند، از فروردین ماه سال 1387 لغایت شهریور ماه 1388 مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری به روش ساده انجام شد.

در بیماران گروه اول، بیماری MS توسط بررسی شرح حال، معاینه‌ی فیزیکی و یافته‌های پاراکلینیک

تخمکی دچار MS شود، شانس ابتلای دیگری حدود 30 درصد است (5-6).

علت MS هنوز مشخص نشده است، ولی عواملی مانند نارسایی ایمنی، استعداد ژنتیکی فرد، زمینه‌ی فامیلی، منطقه‌ی جغرافیایی، عفونت‌های ویروسی و فشارهای روحی (استرس) را در پیدایش آن مؤثر می‌دانند. افراد دارای HLA از گونه‌های DR₂، DW₃ و A₃ بیشتر در معرض ابتلا به MS هستند که این مسأله نشانه‌ی اهمیت مکانیسم خود ایمنی در بروز بیماری است (7-8).

بیماری التهابی روده Inflammatory Bowel Disease یا IBD، التهاب ایدئوپاتیک و مزمن روده است. کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis یا UC) و بیماری کرون (Crohn's Disease یا CD) دو نوع اصلی IBD هستند (9-10).

میزان بروز IBD در نواحی جغرافیایی متفاوت متغیر است. کشورهای شمالی مانند ایالات متحده، انگلستان، نروژ و سوئد بالاترین میزان آن را دارا می‌باشند. 2-6/3 در هر 100000 نفر در آسیا و آمریکای جنوبی IBD نادر است (11-12).

اوج سنی شروع UC بین 15-30 سالگی و اوج سنی دوم بین سنین 60-80 سالگی است. نسبت مرد به زن برای UC، 1:1 می‌باشد.

چنانچه بیماری دچار IBD باشد خطر ابتلای خویشاوند درجه‌ی اول وی در طول زندگی حدود 10 درصد خواهد بود. در مطالعات انجام گرفته بر روی دوقلوها، میزان مشابه بودن هر دو قل تک تخمکی از نظر ابتلا یا عدم ابتلا در مورد UC، 20 درصد بوده است. در حالی که این میزان در دوقلوهای دو تخمکی در مورد UC صفر است (13).

مانند MRI توسط متخصصین نرولوژی در این بیماران تأیید شده بود. بیمارانی که دچار سایر بیماری‌های نرولوژیک و التهابی بودند و بیمارانی که جهت بررسی مراجعه نمی‌نمودند و همچنین بیمارانی که فرم رضایت نامه‌ی کتبی مطالعه را پر نمی‌کردند از مطالعه کنار گذاشته شدند.

همه‌ی بیماران و همچنین افراد سالم گروه دوم توسط یک پرسش‌نامه‌ی کامل که حاوی اطلاعات دموگرافیک بیمار و تمامی علائم بیماری UC از قبیل اسهال خونی، ساکروایلایت، تهوع و استفراغ، آنمی، کاهش اشتها و آرتريت و ... بود و همچنین شامل یافته‌های آزمایشگاهی از قبیل WBC، ANCA، ESR، CRP و سابقه‌ی فامیلی مثبت و مصرف سیگار و الکل بود، مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که پس از انجام معاینه، شرح حال و بررسی آزمایشگاهی در خطر بالای ابتلا به UC بودند، توسط فوق تخصص گوارش تحت کولونوسکوپی و بیوپسی قرار گرفتند. سپس یافته‌ها استخراج و تجزیه و تحلیل شد. برای آنالیز داده‌ها از آزمون آماری χ^2 ، فیشر و نرم‌افزار SPSS^{11/5} (version 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده گردید. سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

میانگین سنی معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). در میان افراد مبتلا به MS پس از شرح حال، معاینه‌ی فیزیکی و کولونوسکوپی و بیوپسی در نهایت 5 نفر (2 درصد) مبتلا به بیماری کولیت اولسرو بودند، در حالی که در بین افراد گروه شاهد (افراد عادی) هیچ فرد مبتلا به کولیت اولسرو دیده نشد. بنابراین در بین دو گروه مورد بررسی از نظر ابتلا به بیماری کولیت اولسرو تفاوت معنی‌داری وجود داشت و میزان ابتلا به کولیت اولسرو در افراد مبتلا به MS بیشتر از جمعیت عادی بود ($P < 0/05$). آزمون دقیق فیشر نشان داد که بین MS و کولیت اولسرو رابطه وجود دارد ($P = 0/03$). همان طور که مشخص شد 3 نفر از 5 نفر از مبتلایان به کولیت اولسرو مذکر و 4 نفر از 5 نفر متأهل بودند. در جدول شماره‌ی 1 اولین علامت بیماری MS، میزان ناتوانی طبق معیار EDSS یا Expanded Disability Status Scale و یافته‌های MRI یا Magnetic Resonance Imaging بیماران و درمان آن‌ها آمده است. همان طور که دیده می‌شود 4 نفر از 5 نفر بیمار مبتلا به کولیت اولسرو، جزء اولین علامت بیماری MS آن‌ها تاری دید بود. 4 نفر از 5 نفر بیمار، EDSS برابر یک داشتند و پلاک‌های متعدد اطراف بطنی نیز در 4 نفر دیده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه 250 بیمار شامل 164 نفر زن و 86 نفر مرد مبتلا به MS با 250 فرد عادی شامل 150 نفر زن و 100 نفر مرد از نظر ابتلا به کولیت اولسرو مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی افراد مبتلا به MS، $28/32 \pm 4/48$ و میانگین سنی افراد سالم گروه دوم

بحث

بیماری‌های MS و کولیت اولسرو از جمله بیماری‌های مزمن التهابی می‌باشند که زمینه‌ی ژنتیک و ایمنولوژی در ایجاد آن‌ها نقش دارد. تاکنون مطالعه‌ی جامعی که رابطه‌ی این دو بیماری را بررسی کند، در هیچ کشوری انجام نگرفته است. طبق نتایج مطالعه‌ی ما

جدول 1. اولین علامت بیماری MS، میزان ناتوانی طبق معیار EDSS، یافته‌های MRI و درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسرو

خصوصیات بیمار	بیمار اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم
اولین علامت بیماری	بی‌حسی شکم یا اشکال در راه رفتن	تاری دید	تاری دید	تاری دید	ضعف اندام‌های تحتانی تاری دید
EDSS	1	1	1/5	1	1
یافته‌های MRI	یک پلاک سرویکال بزرگ و 2-3 پلاک در قسمت پری و نتریکولار	پلاک منفرد پری و نتریکولار	پلاک‌های متعدد پری و نتریکولار	چند پلاک کوچک پری و نتریکولار	پلاک‌های متعدد پری و نتریکولار و کورپوس کالوزوم
درمان	دارو مصرف نمی‌کند	بتاسرون	آزاتیو پرین بتاسرون	آزاتیو پرین	آزاتیو پرین
زمان شروع اولین علامت	1383 سال	1 سال	سال 1383	سال 1371	2 سال
	2 سال		2 سال	14 سال	

EDSS: Expanded Disability Status Scale

MRI: Magnetic Resonance Imaging

اولسرو بیشتر به چشم می‌خورد (17).

نتایج مطالعه‌ی ما با این دو مطالعه مشابهت دارد. به نظر می‌رسد یکسری از عوامل مستعد کننده در ایجاد هر دو بیماری مشارکت دارند. یکسری از محققین بیان می‌کنند که شاید یک یا چند عامل زمینه‌ای شرکت کننده در کولیت اولسرو باعث ایجاد استعداد ابتلا به MS می‌باشد. در مطالعه‌ی دیگری که در سال 2000 میلادی توسط Altschuler انجام گرفت، JC virus را به عنوان عامل مشترک در اتیولوژی هر دو بیماری MS و کولیت اولسرو معرفی کرد. در این مطالعه نشان داده شده بود که JC virus که به عنوان یک عامل ویروسی در بسیاری MS مطرح است، از موکوس طبیعی کولون استخراج می‌شود و در بیماری‌های التهابی روده مانند کولیت اولسرو افزایش چشمگیری می‌یابد (18).

با توجه به این که مبتلایان به MS اغلب از جنس مؤنث هستند، در بررسی کولیت اولسرو در مبتلایان به

بیماری MS بیشتر از جمعیت عادی بود که با توجه به نقش داشتن فاکتورهای مشابهی مانند وجود استعداد ابتلا به این دو بیماری در بیمارانی که دارای HLA از گونه‌ی DR₂ هستند، می‌توان این افزایش را توجیه نمود (7، 12).

تاکنون تنها 3 مطالعه در این زمینه انجام شده است. در مطالعه‌ی Kimura و همکاران در سال 2000 میلادی رابطه‌ی MS با IBD به خصوص کولیت اولسرو نشان داده شد و آن‌ها نتیجه گرفتند که شاید فاکتورهای یکسان در روند ایجاد دو بیماری دخیل است (16).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Gupta و همکاران صورت گرفت، در بررسی 7988 بیمار مبتلا به کرون و 12185 بیمار مبتلا به کولیت اولسرو متوجه شدند که شانس بروز بیماری دمی‌لینزاسیون به خصوص MS در این بیماران بیشتر از افرادی است که به IBD مبتلا نمی‌باشند. این رابطه به خصوص در مورد کولیت

گوارشی، ارزیابی‌های گوارشی بیشتری جهت شناسایی بیماری‌های التهابی روده‌ای صورت گیرد و همین طور در افراد مبتلا به کولیت اولسرو که دچار اختلالات عصبی هستند، ارزیابی‌های نورولوژیک بیشتری جهت رد بیماری MS صورت گیرد.

MS از 5 بیمار که هر 2 بیماری را داشتند، 3 مورد مرد بودند که این موضوع جای تأمل بیشتری دارد. بنابراین طبق مطالعه‌ی صورت گرفته و مطالعات دیگر محققان به نظر می‌رسد میزان فراوانی کولیت اولسرو در بیماران مبتلا به MS دارای ناراحتی

References

1. Mouzat L. Principal nervous disorders. Rev Infirm 2006; (121): 17-21. [In French].
2. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Neuroepidemiology 2006; 27(1): 39-44.
3. Knebusch M, Strassburg HM, Reiners K. Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. Dev Med Child Neurol 1998; 40(9): 631-9.
4. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. Exp Eye Res 2008; 87(3): 208-13.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13(7): 700-22.
6. Stoikov S, Emin A, Akkineni V. [Multiple sclerosis and pregnancy (two additional cases)]. Akush Ginekol (Sofia) 2006; 45(4): 53-8.
7. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2(4): 201-11.
8. Cavaletti G. Current status and future prospective of immunointervention in multiple sclerosis. Curr Med Chem 2006; 13(19): 2329-43.
9. Weber MS, Prod'homme T, Steinman L, Zamvil SS. Drug Insight: using statins to treat neuroinflammatory disease. Nat Clin Pract Neurol 2005; 1(2): 106-12.
10. Delilovic-Vranic J. [Multiple sclerosis therapy]. Med Arh 2005; 59(3): 191-5.
11. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. Am J Epidemiol 2006; 164(7): 615-23.
12. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol 2000; 35(3): 154-67.
13. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129(3): 827-36.
14. Haahr S, H?llsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. Rev Med Virol 2006; 16(5): 297-310.
15. Francisco GE. Successful treatment of posttraumatic hemiballismus with intrathecal baclofen therapy. Am J Phys Med Rehabil 2006; 85(9): 779-82.
16. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV, Jr., Melton LJ, III, O'Brien PC, et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. Mayo Clin Proc 2000; 75(8): 802-6.
17. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2005; 129(3): 819-26.
18. Altschuler EL. Is JC polyoma virus the cause of ulcerative colitis and multiple sclerosis? Med Hypotheses 2000; 55(4): 335-6.

The Comparative Study of Prevalence of Ulcerative Colitis in General Population with MS Patients

Masood Etemadifar MD¹, Ahmad Chitsaz MD², Maryam Mollabashi MD³,
Azam Moradi MD³, Mehdi Teimouri MD⁴, Shirin Ashkbosi MD⁴

Abstract

Background: Multiple sclerosis and ulcerative colitis are two chronic and disabling disease that cause many problems to patients. Until now there is not a good study to determine relation and similarity between this disease. The aim of this study is to compare the prevalence of ulcerative colitis in general population with MS patients.

Methods: In this cross-sectional study from March 2008 to September 2009, 250 patients with MS were compared with 250 persons of general population without MS, to evaluate the prevalence of ulcerative colitis.

Findings: The mean of age was not different in two groups. 2% (5 persons) of patients with multiple sclerosis had ulcerative colitis, but general population had not ulcerative colitis. This difference was clearly, significant ($P = 0.03$).

Conclusion: In this study as the other study reports, the prevalence of ulcerative colitis among patients with multiple sclerosis is more than normal population and it seems that some predisposing factors are responsible in two diseases. So more gastrointestinal evaluation should be done in MS patients with gastrointestinal sign and symptoms to rule out ulcerative colitis.

Keywords: Multiple sclerosis, Ulcerative colitis, Inflammatory bowel diseases.

¹ Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Neurology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mehdi Teimouri MD, Email: Dr.teimouri@yahoo.com