

گزارش سه مورد بروز و تشدید بیماری التهابی روده به دنبال تحریک تخمک گذاری

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۲۷ - تاریخ بازنگری: ۸۸/۲/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۲/۱۷

خلاصه

مقدمه

کولیت اولسروز و کرون به عنوان بیماری های التهابی روده شناخته شده اند که با مشخصات سیتوکاین و هیستولوژی خاص خود تظاهر می یابند. گرچه مکانیسم واقعی ایجاد بیماری التهابی روده شناخته شده نیست ولی طبق اطلاعاتی که تا کنون جمع آوری شده استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی و ایمنولوژیک در ایجاد بیماری نقش دارد. به نظر می رسد که پاسخ ایمنی نامناسب در مخاط روده به فلور باکتریال روده باعث عدم تعادل در سایتوکاین های پرو و آنتی انفلاماتوار موضعی می گردد و تجمع نوتروفیل و منوسیت منجر به ترشح آنزیمها و رادیکالهای آزاد اکسیژن شده که باعث تخریب مخاط می شود.

معرفی بیمار

گزارش سه مورد بروز و تشدید کولیت اولسروز و کرون به دنبال تحریک تخمک گذاری ارائه می گردد.

نتیجه گیری

شاید سایتوکاین هایی که در تحریک تخمدان ترشح می گردد باعث افزایش نفوذ پذیری روده ثانوی به افزایش سایتوکاین های التهابی سیستمیک گردیده و نهایتا منجر به مهاجرت و افزایش فعالیت نوتروفیلها و ماکروفاژها در مخاط روده و ترشح آنزیمها و رادیکالهای آزاد اکسیژن شده و باعث بروز یا تشدید بیماری التهابی روده گردد.

واژه های کلیدی: کولیت اولسروز، کرون، تحریک تخمک گذاری، سایتوکاین

^۱ آزیتا گنجی*

^۲ محمود فرهودی

^۳ کامران غفارزادگان

^۴ اکرم بیگ یزدی

۱- فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص کلینیکال پاتولوژی، بیمارستان رضوی، مشهد، ایران

۴- دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- دپارتمان گاستروآنترولوژی بیمارستان امام رضا (ع)

تلفن: ۸۵۹۸۸۱۸-۵۱۱-۹۸

email: Azita_ganji@yahoo.com

مقدمه

بیماری التهابی روده عمدتاً در اثر تداخل عوامل ژنتیکی و محیطی و ایمونولوژیک ایجاد می‌گردد. در فیزیولوژی پاتوژن بیماری به نظر می‌رسد که تخریب مخاطی بدنال پاسخ ایمنی کنترل نشده به آنتی ژنهای مختلفی که در حالت طبیعی در فلور باکتریال روده وجود دارد ایجاد شده و منجر به انفیلتراسیون گرانولوسیتها و ماکروفاژها در روده و باعث آزاد شدن رادیکالهای اکسیژن و رها شدن آنزیمها و سیتوکینهای پروانفلاماتوری شده که همه اینها باعث تخریب منتشر مخاط و ایجاد بیماری التهابی روده می‌گردد. یافته‌های پاتولوژی کولیت اولسروز و کرون متفاوت می‌باشد. التهاب ایجاد شده در کولیت اولسروز سطحی و محدود به کولون است در حالی که التهاب ایجاد شده در کرون تمام جدار روده را فرا گرفته و ممکن است گرانولوم نیز در آن دیده شود. بیماری در کرون می‌تواند هر قسمتی از دستگاه گوارش را مبتلا کند و چند کانونی باشد. مکانیسم ایمنی زمینه‌ای نیز در ایجاد کولیت اولسروز و کرون نیز متفاوت است.

T cell's دو گروه Th1, Th2 هستند که هر کدام سیتوکین خاصی تولید می‌کنند. کرون بیشتر در اثر روندهای التهابی ناشی از Th1 با بیان بیشتر IL2, IL12, INF- γ می‌باشد. اما پروفیل سیتوکینی در کولیت اولسروز متفاوت می‌باشد و بیشتر همراهی با پاسخهای Th2 و بیان بیشتر IL5, IL13 دارد. از طرفی موثر بودن anti-TNF در درمان UC باعث زیر سوال بردن واکنشهای منحصر به فرد وابسته به Th1, Th2 در این دو بیماری شده است (۱). واکنشهای غیر وابسته به Th1, Th2 نیز در پاتوژنز IBD^۱ شناخته شده است.

شاید سیتوکین خاصی در تحریک تخمدان باعث افزایش نفوذ پذیری روده ثانوی به افزایش سیتوکینهای التهابی سیستمیک و یا افزایش فعالیت نوتروفیلها و ماکروفاژها شده و باعث بروز بیماری گردد.

معرفی بیمار اول

خانم ۳۱ ساله‌ای با دفع مدفوع خونی و اسهال مراجعه کرد. در سابقه قبلی بیمار هیچگونه مشکل گوارشی و اختلال در اجابت

مزاج یا دفع مدفوع خونی را ذکر نمی‌کرد و هیچگونه سابقه فامیلی از IBD نداشت. برای بیمار به علت نازایی ۱۰ ساله ۶ بار تلقیح داخل رحمی اسپرم^۲ (IUI) انجام شده بود و به دلیل عدم موفقیت برای IVF^۳ اقدام کرده بود. بعد از یک ماه از تزریق superfact و شروع تزریق HMG و HCG دچار آرتریت زانو و رکتورژی شد. به تدریج علائم شدیدتر شد و با رکتورژی ۱۵ بار در روز مراجعه کرد و بستری شد. آزمایشات HCT:32%, WBC:12600, PLT: 463000, SGOT:18 U/L (normal <40), SGPT: 16 U/L (normal <40), BIL:0.59 mg/dl گلبول سفید و قرمز فراوان گزارش گردید. کولونوسکوپی برای وی انجام شد که مخاط روده کاملاً خونریزی دهنده و زخمهای سطحی منتشر و یکپارچه، از رکتوم تا کولون صعودی داشت و بیوپسی گرفته شد که نتیجه پاتولوژی تخریب کریپتها که مطابق با IBD بود گزارش گردید. با تشخیص کولیت اولسروز شدید برای وی درمان با پردنیزولون و سولفاسالازین شروع شد و بعد از یک ماه از نظر کلینیکی بیماری پسرفت کرد. بعد از ۸ ماه بیمار با ترومبوفلیت اندام فوقانی و آمبولی ریه بستری گردید که با اقدامات نگهدارنده بهبود یافت. در کولونوسکوپی مجدد مخاط بدون اولسراسیون و در مرحله پسرفت به نظر می‌رسید ولی فیستولهای متعدد اینترامورال داشت ولی باز هم در بیوپسی گرانولوم دیده نشد. در ترانزیت انجام شده نیز آثاری از درگیری روده باریک دیده نشد و تشخیص کولیت اولسروز قطعی گردید. برای بیمار آزاتیوپرین شروع شد و به تدریج پردنیزولون قطع شد ولی بعد از چند ماه به علت عود رکتورژی دوباره پردنیزولون اضافه شد و با کنترل مجدد علائم به طور تدریجی قطع شد و روی درمان نگهدارنده قرار گرفت و در حال حاضر بیماری در پسرفت می‌باشد.

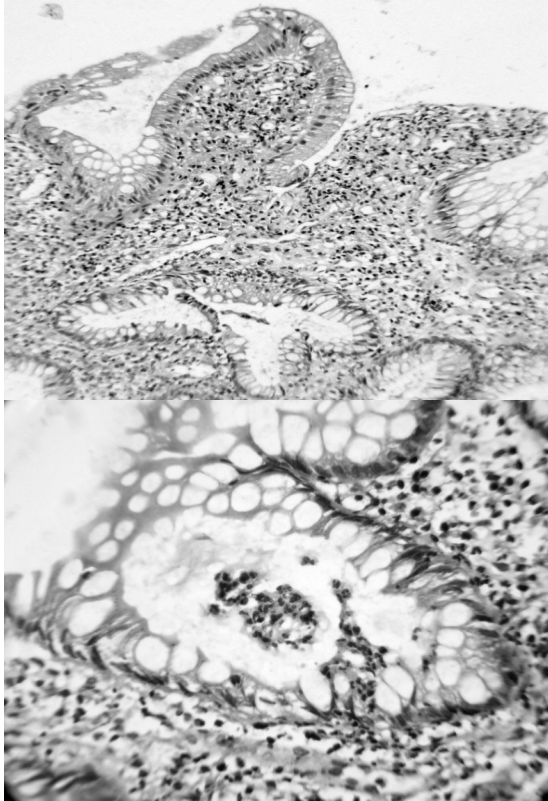
معرفی بیمار دوم

خانم ۲۷ ساله‌ای که با شکم حاد بستری گردید و تحت عمل جراحی قرار گرفت بیمار دچار پرفوراسیون روده در ناحیه ایلوم همراه با اولسراسیون ایلوم بود که ۳۰ سانتیمتر روده حذف و

² Intra Uterine Insemination

³ In Vitro Fertilization

¹ Inflammatory bowel disease



شکل ۱- در بیوپسی مخاط رود بیمار اول: شاخه دار شدن کریپتها و التهاب دیده می شود. H&E, 10X



شکل ۲- در بیوپسی کولون بیمار سوم: آبه کریپتی مشاهده می شود. H&E, 40X

بیوپسی بعد از درمان مخاط رود:

نامنظمی و شاخه دار شدن و التهاب خفیف در مخاط دیده

می شود. H&E, 10X

اناستموز انجام شد. نتیجه پاتولوژی مطابق با کرون بود. بیمار از ۲ سال قبل دردهای شکمی داشت که با دفع مدفوع دردها بهبود می یافته است و با وجودی که در ترانزیت انجام شده نیز افزایش ضخامت و نامنظمی در ایلئوم داشته است بررسی تشخیصی برای بیمار انجام نشده بود و با شک به روده تحریک پذیر درمانهای حمایتی دریافت می کرده است. به علت نازایی بیمار از ۲ ماه قبل تحت درمان بوده و داروهای محرک تخمک گذاری دریافت می کرده است و آخرین نوبت تحریک اوولاسیون نیز کمتر از یک ماه قبل از مراجعه به علت شکم حاد بوده است. دو ماه بعد از جراحی جهت بررسی بیشتر و درمان مناسب به درمانگاه گوارش ارجاع داده شد. بیمار فقط از دردهای شکمی گاه گاهی در RLQ شاکی بود و در آزمایشات فقط آنمی داشت (۳۳٪ HTC) و در آزمایش مدفوع گلبول سفید دیده شد. برای بیمار کولونوسکوپی انجام شد که کولون در تمام قسمتها نرمال بود ولی ایلئوم ترمینال اولسرهایی سطحی و لوکالیزه داشت و بیوپسی شد. در گزارش پاتولوژی نیز با دیدن گرانولوم تشخیص کرون قطعی شد. برای بیمار درمان کرون شروع شد و بعد از دو ماه بیمار بدون علامت بود.

معرفی بیمار سوم

خانم ۳۱ ساله ای بود که سابقه ۲ ساله اسهال (دفع مدفوع شل و آبکی روزی ۳ تا ۵ بار) بدون درد شکم داشت. در آزمایشات مکرر مدفوع نیز شواهدی به نفع التهاب روده نداشت و آزمایش مدفوع فاقد RBC و WBC بود. بیمار هیچ گونه سابقه ای از دفع مدفوع خونی را ذکر نمی کرد. برای بیمار با احتمال بیماری فانکشنال روده به شکل اسهال اقدام تشخیصی بیشتری صورت نگرفته و اقدام درمانی خاصی نیز صورت نگرفته بود تا اینکه به علت نازایی تحت درمان با کلومیفن و پروژسترون قرار گرفت و ضمن تحریک تخمک گذاری بیمار دچار خونریزی شدید از مقعد شد و با تداوم رکتوراژی بعد از دو هفته بیمار با آنمی به کلینیک گوارش مراجعه کرد و تحت بررسی قرار گرفت. سابقه ای از بیماری قبلی بجز هیپوتیروئیدی نداشت.

در آزمایشات HCT: 26% MCV: 59 (80- 100) SE: WBC(18-20 و PLT: 399000 (150- 450000) RBC(3-4) داشت. کولونوسکوپی برای وی انجام شد.

باعث ترشح واسطه هایی می گردد که می تواند باعث فعال کردن پروسه های التهابی در بدن گردد. در کولیت اولسروز نیز افزایش واسطه های التهابی مترشحه از ماکروفاژها و PMN و افزایش نفوذ پذیری در مخاط روده منجر به بروز علائم بیماری می گردد. بیمار اول هیچگونه سابقه ای از بیماری روده قبل از بروز علائم کولیت حاد نداشت. و تحریک تخمک گذاری منجر به بروز بیماری التهابی روده شده بود. بیمار دوم علائم خفیفی از بیماری احتمالی التهابی روده ذکر می کرد که با تحریک تخمک گذاری منجر به بروز کمپلیکاسیون و پرفوراسیون روده شد و در بیمار سوم نیز شواهدی از بیماری ارگانیک قبلی در روده نداشت و با شروع درمان نازایی دچار علائم حاد و رکتورژی گردید. طبق بررسی که در pub med انجام شد گزارش موردی شبیه بیماران وجود ندارد. فقط در مطالعات مختلف انجام شده گزارشی از افزایش احتمال ابتلا به بیماری التهابی روده بدنبال مصرف OCP وجود دارد (۵).

نتیجه گیری

تحریک تخمک گذاری باعث تحریک تخمدان و ترشح مدیاتورهای ناشناخته ای می گردد که می تواند باعث فعال کردن یا تشدید روندهای التهابی در بدن از جمله بیماری التهابی در روده گردد.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران بخش گوارش و آندوسکوپي بیمارستان امام رضا قدردانی و تشکر می شود.

اولسراسیون در تمام مخاط روده از رکتوم تا نیمه کولون عرضی بصورت یکپارچه مشاهده شد و سایر قسمتها تا سکوم طبیعی بود. در بیوسی تخریب کریپتها منطبق بر IBD گزارش گردید. با تشخیص کولیت اولسروز درمان با مسالازین برای وی شروع شد و بعد از یک ماه از نظر کلینیکال در پسرفت قرار گرفت.

بحث

سیتوکینها گلیکوپروتئینهایی هستند که از سلولهای لنفوییدی و غیر لنفوییدی ترشح شده و منجر به واکنشهای بیولوژیک متعددی از جمله عملکرد تخمدان می گردد. در مطالعات مختلف نقش Controlled ovarian hyperstimulation در ایجاد پاسخهای التهابی در بدن بررسی شده است و یکی از عوارض COH شدید افزایش سیتوکینهای التهابی سیستمیک و یا فعال شدن نوتروفیلهاست (۲). در سندروم هیپر استیمولیشن در تحریک تخمدان آسیت هم به علت افزایش نفوذ پذیری پریتونال ایجاد می گردد. در مطالعه ای که انجام شده نقش فاکتور رشد آندوتلیال و اینتر لوکینها در پاتوژنزان و افزایش نفوذ پذیری عروق بررسی شده است. و طبق این مطالعات نقش VEGF به عنوان مدیاتور اصلی که بد نبال تجویز HCG باعث افزایش نفوذ پذیری عروقی در OHSS می گردد مطرح شده است (۳). از طرفی ماکروفاژها سلول تشکیل دهنده اصلی در مایع داخل فولیکولی هستند و سیتوکینهای ناشی از ماکروفاژها در مایع فولیکولی ترشح می گردد. در زنانی که علل ایمونولوژیک عامل نازایی آنها بوده است افزایش سطح TNF-alpha و IL-6 در مایع اینترافولیکولر ثابت شده است (۴). بنابر این تحریک تخمدان

References:

- 1- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-2476.
- 2- Orvieto R. Department of obstetrics and gynecology, controlled ovarian hyperstimulation--an inflammatory state. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:424-426.
- 3- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3:255-266.
- 4- Calogero AE, Nicoletti F, Palumbo MA, Burrello N, Di Mauro M, Lunetta M, et al. Macrophage-derived cytokines in the follicular fluids of women with infertility due to immunological causes. Elevated levels of interleukin 6 and low levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Cytokine* 1998; 10:814-818.
- 5- Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394-400. Epub 2008 Aug 5.