

گزارش چهار مورد پانکراتیت ارثی

اسکندر حاجیانی^{۱*}، محمد رضا جهانشاهی^{**}

چکیده

پانکراتیت ارثی یک بیماری نادر و اتوزومال غالب و بانفوذ متغیر میباشد که معمولاً از دوران کودکی تا ده ششم زندگی اتفاق می افتد و در هر دو جنس نیز به یک نسبت دیده می شود.

این بیماری بعلت وقوع سه تا موتاسیون در ژن مسئول کاتیون تریپسینوزن بر روی کروموزم ۷ ایجاد میشود کانسر پانکراس و نارسائی شدید پانکراس و سایر عوارض پانکراتیت در پانکراتیت ارثی شیوع بسیار بالاتری از سایر انواع پانکراتیت دارد. آنچه در این مقاله گزارش شده است چهار مورد پانکراتیت ارثی می باشد که در یک خانواده اتفاق افتاده است. اقدامات حمایتی و نگهدارنده در مرحله حملات می باشد و جهت جلوگیری از حملات نیز توصیه به رژیم غذایی کم چربی و استفاده از آنتی اکسیدانهای ویتامین C و E و بتاکاروتن شده است برخی از بیماران انتخاب شده ممکن است از درمان اسفنگرتومی آندوسکوپی و یا جراحی نیز سود ببرند. جراحی تا ۵۰ درصد بیماران ممکن است ضرورت یابد. م ع پ ۱۳۸۷؛ ۷ (۲): ۳۰۱-۲۹۵

کلید واژه گان: پانکراتیت ارثی، زن موتاسیون، تریپسینوزن، پانکراتیت

مقدمه

حداقل دو مورد پانکراتیت حاد یا مزمن در اعضای یک خانواده همراه با رد سایر علل پانکراتیت میباشد. (۳) این بیماری بعلت وقوع ۳ تا موتاسیون در ژن مسئول کاتیون تریپسینوزن بر روی کروموزم ۷ ایجاد می شود. (۴) سرطان پانکراس و نارسائی شدید پانکراس و سایر عوارض پانکراتیت در پانکراتیت ارثی شیوع بسیار بالاتری از سایر انواع پانکراتیت دارد (۵)

پانکراتیت ارثی (HP) یک بیماری نادر و اتوزومال غالب و بانفوذ متغیر میباشد که معمولاً از دوران کودکی تا ده ششم زندگی اتفاق می افتد (۱) و در هر دو جنس نیز به یک نسبت دیده میشود. اولین بار این بیماری توسط Comfort در سال ۱۹۵۲ گزارش و تا کنون ۱۰۰ مورد از آن در دنیا گزارش شده است. (۲) تشخیص پانکراتیت ارثی بر اساس وجود

* دانشیار گروه داخلی، فوق تخصص گوارش کبد، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

** پزشک عمومی

۱- نویسنده مسئول: Email: eskandarhajiani@yahoo.com

1- Hereditary Pancreatitis (HP)

معرفی بیمار

انجام شده گاستروئودنیت اروزیوگزارش شده و در سونوگرافی شکمی همزمان ۴ سنگ در انتهای کلدوک مشاهده شده که بیمار با تشخیص نهایی پانکراتیت مزمن و سنگ (مجرای پانکراس) در تاریخ ۷۹/۷/۳۰ جهت وی کلانزیوگرافی و اسفنکتروتومی انجام می شود. پس از اسفنکتروتومی علائم وی تخفیف نیافته و در ERCP مجدد مجرای پانکراس گشاد شده همراه با سنگهای متعدد مشاهده شد (شکل ۱) و بیمار کاندید عمل جراحی گردید.

بیمارخانم قمر آ - ۳۹ ساله متاهل و خانه دار با شکایت از درد اپیگاستر به اورژانس مراجعه کرده و با تشخیص پانکراتیت بستری و تحت مداوا قرار گرفته است. درد وی همراه تهوع و استفراغ بوده و به پشت انتشار داشته. وی سابقه دردهای مشابه از کودکی ذکر می کند که چندین بار با تشخیص حمله پانکراتیت بستری شده. وی سابقه ای از مصرف الکل یا کشیدن سیگار ذکر نمی کند. نامبرده از سن ۲۸ سالگی دچار دیابت شده که تحت درمان با گلی بن کلاماید قرار داشت. در آندوسکوپی که در سال ۷۹ از وی



شکل ۱: تصویر ERCP مجرای پانکراس

تائید می شود. پسر خواهر وی نیز سابقه پانکراتیت مزمن را ذکر می کند. در معاینات بعمل آمده ملتحمه رنگ پریده نیست. اسکلرا ایکتریک نیست. لنفادنوپاتی گردنی مشاهده نشد JVP برجسته نیست. سمع قلب طبیعی بود. سمع ریه ها پاک بود. در معاینه شکم بزرگی ارکان ها مشاهده نشد. شکم نرم بود. تندرns در ناحیه اپیگاستر و ربع فوقانی شکم مشهود بود. نبض های محیطی لمس می شد. ادم و سیانوز و کلایینگ موجود نبود. در آزمایشات انجام شده نتایج زیر بدست آمد جدول ۱.

پسر بزرگ وی در سن ۱۹ سالگی بطور ناگهانی دچار درد شکمی در اپیگاستر همراه با تهوع و استفراغ می شود که در مورخه ۸۱/۲/۱۵ با تشخیص پانکراتیت حاد بستری می شود. همچنین دختر کوچک وی که ۸ ساله است نیز از حملات مکرر درد شکم و اپیگاستر شاکی است که جهت وی بعد از بستری در بخش اطفال پانکراتیت حاد

جدول ۱: نتایج آزمایشات پاراکلینیکی بیمار اول

۱۲/۲ gr/dl	Hb
۲۵۶ mg/dl	F BS
۳۴ IU	SGOT
۲۸ IU	SGPT
۸ mg /dl	BUN
۰/۷ mg/dl	Cr
۱۱۱ IU	ALK-P
۶۲۵ IU	Amylase
۲۱۲IU	Lipase

بیمار دوم

به طور متوسط حدود ۲ هفته طول می کشیده. نامبرده سابقه مصرف داروی خاصی را ذکر نمی کند ولی گاه برای دردهای شکمی از داروهای Ranitidine و MOM استفاده میکرده. وی با تشخیص پانکراتیت حاد در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی بستری و تحت مداوا قرار گرفت. در آزمایشات انجام شده نتایج زیر به دست آمد جدول ۲.

آقای سید احمد م ۱۹ ساله (فرزند خانم قمر آ بیمار اول) از ۵-۶ روز پیش دچار درد شکم بخصوص در ناحیه اپیگاستر و RUQ شده که با غذا خوردن و خوابیدن به پشت بدتر می شده. وی در این مدت اغلب پس از صرف غذا دچار استفراغ می شده ولی درد وی با استفراغ کاهش نمی یافته و اغلب به پهلوها انتشار داشته. وی سابقه دردهای مشابهی را از سن ۴ سالگی ذکر می کند که بطور متوسط هر سال ۱-۲ بار بیمار را درگیر می کرده و هر بار

جدول ۲: نتایج آزمایشات پاراکلینیکی بیمار دوم

Hb	۱۳/۲ gr/dl
F BS	۸۳ mg/dl
SGOT	۲۹ IU
SGPT	۳۸ IU
BUN	۹ mg /dl
Cr	۰/۷ mg/dl
ALK-P	۸۴ IU
Amylase	۱۲۲۰ IU
Lipase	۶۰۰IU

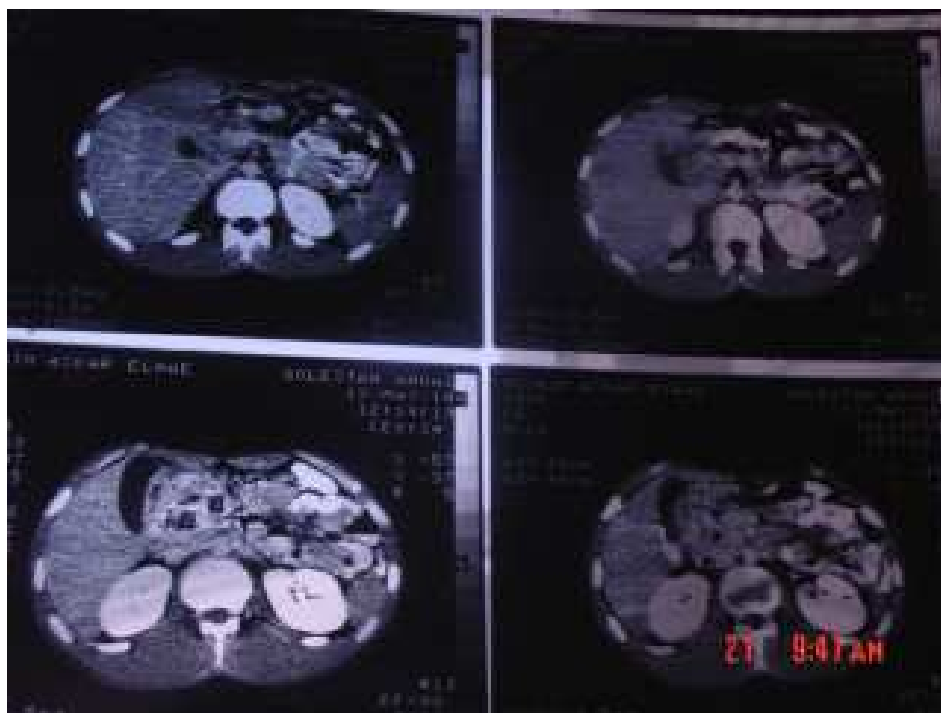
بیمار سوم

توده ای به ابعاد $62 \times 60 \times 64$ در سر پانکراس مشاهده شده و مجرای اصلی پانکراس گشاد (Dilated) گزارش شده شکل ۲. نتایج زیر در آزمایشات وی بدست آمده جدول ۳:

آقای حسن الف ۱۹ ساله (خواهر زاده خانم قمر آ بیمار اول) در تاریخ ۷۹/۲/۱۵ با درد و تهوع و استفراغ و با تشخیص نهایی Chronic pancreatitis and psuedocyst بررسی شده در بررسی های انجام شده

جدول ۳: نتایج آزمایشگاهی بیمار سوم

Hb	۱۲/۵ gr/dl
F BS	۷۴ mg/dl
SGOT	۵۹ IU
SGPT	۳۸ IU
BUN	۱۶mg /dl
Cr	۱ mg/dl
P	۳/۵ mg
Amylase	۶۸۰IU
Lipase	۵۶۸IU



شکل ۲: تصویر CT اسکن پانکراس بیمار سوم

بیمار چهارم

خانم م موسوی ۸ ساله (فرزند خانم قمر آ بیمار اول) از ۲ هفته پیش دچار درد شکم بخصوص در ناحیه اپیگاستر و RUQ شده که با غذا خوردن و خوابیدن به پشت بدتر می شده. وی در این مدت اغلب پس از صرف غذا دچار استفراغ می شده ولی درد وی با استفراغ کاهش نمی یافته و اغلب به پهلوها انتشار داشته.

وی سابقه دردهای مشابهی را از سن ۷ سالگی ذکر می کند که بطور متوسط هر ۶ ماه ۱ بار بیمار را درگیر می کرده و هر بار به طور متوسط حدود ۲ تا ۳ هفته طول می کشیده. وی با تشخیص پانکراتیت حاد در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی بستری و تحت مداوا قرار گرفت. در آزمایشات انجام شده نتایج زیر به دست آمد جدول ۴.

جدول ۴: یافته های آزمایشگاهی بیمار ۴

Hb	۱۲/۸ gr/dl
F BS	۹۴ mg/dl
SGOT	۵۹ IU
SGPT	۳۸ IU
BUN	۹ mg/dl
Cr	۰/۹ mg/dl
ALK-P	۱۸۴ IU
Amylase	۱۲۴۰ IU
Lipase	۸۰۰ IU

بحث

پانکراتیت ارثی یکی از مهمترین بیماریهای پانکراس بشمار میرود. مطالعات بر روی این اختلال ژنتیکی موجب درک بهتر ما از پانکراتیت حاد و مزمن شده است. (۱) از ابتدای توصیف این بیماری تاکنون مطالعات بر روی زندهای آن زیادتر شده (۲) و اولین بار موتاسیون زن R122H و N291 توسط Withcom و همکاران در اروپا انجام شده است. (۳ و ۴) موتاسیون های دیگری نیز بررسی شده اند که همگی بر روی کروموزم ۷ قرار دارند. (۵) بطور کلی سه ژن موتاسیون یافته در پانکراتیت ارثی مشخص شده است که عبارتند از کاتیونیک تریسینوژن موسوم به ژن PRSSI و دیگری موتاسیون SPINK1 و ژن PSTI می باشند. موتاسیون در ژن کاتیونیک تریسینوژن یا PRSSI در ۸۱ تا ۵۲ درصد موارد

پانکراتیت ارثی دیده می شود. موتاسیون در این ژن باعث جلوگیری از غیر فعال شدن تریپسین شده و نهایتاً باعث هضم خود به خودی در پانکراس می شود. بررسی آزمایشات ژنتیکی در اکثر مراکز در دسترس نمی باشد و همه موتاسیون های مسئول در پانکراتیت ارثی نیز شناخته نشده اند ولی مشاوره ژنتیک در خانواده افراد مبتلا به پانکراتیت ارثی توصیه می شود.

حملات این بیماری ابتدا در دوران کودکی شروع شده وی ممکن است اولین بار در دهه ۵ و یا ۶ نیز اتفاق بیفتد. (۶) حملات حاد آن تابلوی بالینی و سیر مشابه پانکراتیت حاد ایدیوپاتیک داشته ولی بعد از حمله حاد ممکن است بیمار کاملاً بهبودی نیابد و بیماری به فرم مزمن تبدیل شده و بیمار دچار عوارض پانکراتیت مزمن گردد

(۷). این عوارض شامل استاتوره دیابت قندی هیپرتانسیون پورتال کیست کاذب و آسیت میباشد. دیابت قندی و کانسر پانکراس از عوارض مهم و جدی پانکراتیت ارثی است که هم زودتر و هم در سن پایین تری در بیماران اتفاق می افتد. (۸) کمبود سطح آنتی اکسیدان ها در برخی از خانواده ها دیده شده است و بعنوان علت ایجاد پانکراتیت ارثی معرفی شده است (۹ و ۱۰) در نمای درشت نمائی آسیب شناسی، پانکراس این بیماران که عمدتاً بعد از عمل جراحی بدست آمده است نشان دهنده پانکراتیت طولانی مدت است و اکثر اوقات سنگ نیز در مجرای پانکراس دیده می شود و در نمای میکروسکوپی فایبروز گسترده بینابینی وجود دارد. در مورد ایندکس بیماران مورد بحث یعنی مادر بیماران که در حال حاضر ۳۹ ساله است از ۱۸ سالگی علائم بالینی شروع شده است یک دختر و یک پسر وی نیز مبتلا به پانکراتیت راجعه اثبات شده هستند که مشابه موارد گزارش شده دیگر و بر اساس اتوزم غالب بودن آن فرکانس این بیماری در هر دو جنس تقریباً مساوی است در ۸۰ درصد موارد شروع بیماری قبل از ۲۰ سالگی است. درد اولین علائم بالینی و عمدتاً هم با گرسنگی و هم با مصرف غذای چربی ایجاد می شود. در بیماران مورد بحث ما نیز درد اولین علائم بالینی و خصوصیات تیپیک دردهای پانکراس را نشان میداد. حملات با فرکانس متفاوت از چند ماه تا سال متغیر است در بین حملات معمولاً بیماران بدون علامت می باشند مگر اینکه نارسایی پانکراس واضح یا دیابت کل پر شده باشد که در مورد کیس ایندکس ما (مادر بیماران) از سن ۲۸ سالگی دچار دیابت و کاهش وزن و پلی اورمی شده است. مهمترین یافته فیزیکی در بیماران ما کاهش وزن بیش از ۵ درصد بود که در مادر و پسر دیده شد.

یافته های رادیوگرافی ساده شکم این بیماران در بیش از ۵۰ درصد موارد کلسیفیکاسیون را نشان می دهد در بیمار ایندکس ما نیز دیده می شود. یکی از مهمترین عوارض این بیماری کانسر پانکراس است که از بین ۵۴ بیمار مبتلا به پانکراتیت ارثی تعداد ۸ بیمار دچار کانسر پانکراس شدند (۸) و در برخی از افراد این فامیل ها حتی بدون سابقه پانکراتیت نیز کانسر پانکراس دیده شد. در بیماران ما هنوز شواهدی از کانسر پانکراس در ظرف مدت شش سالی که تحت نظر می باشند دیده نشده است. وجود علائمی مثل تغییر ماهیت درد شکمی، کاهش وزن شدید یرقان و پدیده های ترومبو تیک باید قویاً شک به کانسر پانکراس را ایجاد کند. از دیگر عوارض پانکراتیت ارثی می توان دیابت (در ۲۵-۱۰ درصد) سوء جذب چربی (در ۵۰ درصد) کیست کاذب پانکراس (در ۵-۱۰ درصد) را نام برد که همگی یافته های فوق در کیس ایندکس و شماره ۳) ضمیمه ۲) دیده شد.

درمانهایی که جهت این بیماران توصیه می شود شامل اقدامات حمایتی و نگهدارنده در مرحله حملات می باشد وجه جلوگیری از حملات نیز توصیه به رژیم غذایی کم چربی و استفاده از آنتی اکسیدانهای ویتامین C و E و بتاکاروتن شده است (۱۱) گرچه این درمانها عمدتاً تجربی بوده و تاثیر اثبات شده ای ندارند دیابت مشابه انواع دیگر دیابت قندی درمان می شود.

برخی از بیماران انتخاب شده ممکن است از درمان اسفنکترومی آندوسکوپی و یا جراحی نیز سود ببرند. جراحی تا ۵۰ درصد بیماران ممکن است ضرورت یابد. درد شدید غیر قابل تحمل و عوارض پانکراتیت از موارد اندیکاسیون جراحی بشمار می رود.

منابع

- 1- Whitcomb DC. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:770-772
- 2- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L: Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005, 5:132-144.
- 3- Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:531-547
- 4-Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA., Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-145
- 5- Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2:252-261.
- 6- Whitcomb D. The first international symposium on hereditary pancreatitis. *Pancreas* 1998;18:1-12.
- 7- Sossenheimer MJ, Aston C, Ehrlich GD, Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family based on high-risk haplotype. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1113-1116
- 8- Schmiegel W; Schafer H; Rothmund M; Rieder H SO - *Int J Cancer* 2004 Jul 20;110(6):902-6.
- 9- AU-McWilliams RR; Rabe KG; Olswold C; De Andrade M; Petersen GM SO-Cancer 2005 Jul 15;104(2):388-94.
- 10- Bell SM, Bennett C, Markham AF.. Evidence for a common mutation in hereditary pancreatitis. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1998;51:115-117.
- 11- Whitcomb DC. Acute pancreatitis mechanisms of cell injury genetics. In: Lankish PG, Di Magno EP, eds. *Pancreatic disease: state of the art and future aspects of research*. Heidelberg: Springer Verlag, 1999.