

## «گزارش مورد»

## کاتامنیال آنافیلاکسی بدون سابقه تماس قبلی با پروژسترون اگزورن

محمد نبوی<sup>۱\*</sup> (M.D)، مژگان کیسانی<sup>۱</sup> (M.D)، سهیلا آل یاسین<sup>۲</sup> (M.D)، مژگان صفری<sup>۱</sup> (M.D)، رضا امین<sup>۱</sup> (M.D)، سیدحسام‌الدین نبوی‌زاده<sup>۲</sup> (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)، گروه اطفال

۲- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش ایمونولوژی و آلرژی

## چکیده

سابقه و هدف: تغییرات هورمونی که در طی دوره ماهیانه صورت می‌گیرد می‌تواند علاوه بر تشدید بیماری‌های پوستی و برخی بیماری‌های سیستمیک، سبب بروز و یا تشدید علائم آلرژی گردد که از این بین آنافیلاکسی حائز اهمیت ویژه‌ای است. افزایش میزان پروژسترون در فاز لوتئال (قبل از شروع سیکل قاعدگی) از مهم‌ترین عوامل ایجاد علائم آلرژیک از جمله کهیر در طی دوره ماهیانه است که معمولاً قبل از شروع دوره قاعدگی ظاهر می‌شود و زمان شروع و مدت برقراری علائم ناشی از آن متغیر است. علائم پوستی شامل قرمزی و کهیر وابسته به سیکل ماهیانه را در اصطلاح درماتیت اتوایمیون پروژسترونی یا Autoimmune progesterone dermatitis (APD) می‌نامند. کاتامنیال آنافیلاکسی حالت نادری است که در آن علائم بیمار در روز شروع جریان خونریزی ماهیانه، به صورت فلاشینگ، کهیر، سرگیجه، افت فشارخون و برونکواسپاسم شروع می‌گردد و معمولاً در عرض ۲-۳ روز برطرف می‌گردد. کاتامنیال آنافیلاکسی از نظر پاتوژنز و زمان علائم و نحوه درمان با APD متفاوت است و باید از آن افتراق داده شود.

یافته‌ها: در این مقاله، گزارش یک مورد کاتامنیال آنافیلاکسی در دختر خانم ۱۹ ساله‌ای ذکر شده است، که بدون هیچ‌گونه سابقه‌ای از مصرف داروهای هورمونی و از جمله پروژسترون، به طور ماهیانه دچار علائم آنافیلاکسی، درست در اولین روز شروع خونریزی ماهیانه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کاتامنیال، آنافیلاکسی، درماتیت پروژسترون

هرگونه سابقه‌ای از بیماری‌های قبلی و مصرف داروهای غیرهورمونی را نیز انکار می‌کند. بیمار سابقه‌ای از بیماری‌های آلرژیک در خود و خانواده‌اش را نیز ذکر نمی‌کند. معاینات بالینی که در میانه سیکل قاعدگی صورت گرفت، هیچ نکته غیرطبیعی دربرداشت. خلاصه‌ای از آزمایشات مهم بیمار در جدول زیر نمایش داده شده است.

## معرفی بیمار (Case report)

سه روز برطرف می‌شود؛ اما در دو نوبت افت فشارخون و برونکواسپاسم به حدی بوده است که منجر به بستری وی و اقدامات درمانی جهت رفع آنافیلاکسی گشته است. بیمار هیچ‌گونه سابقه‌ای از مصرف داروهای هورمونی، چه به صورت موضعی و چه به صورت سیستمیک ذکر نمی‌کند. هم‌چنین

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۴۹۵۸۰، فاکس: ۰۲۳۱-۴۴۴۹۵۸۰، E-mail: mnabavi44@yahoo.com

همان‌گونه که در جدول نمایش داده شده است، کلیه

آزمایشات بیمار نرمال بوده، به جز Anti-Cardiolipin

Anti-Nuclear Antibody و (ACLA) Antibody

(ANA) در يك نوبت به طور ضعیف مثبت بوده ولی در نوبت

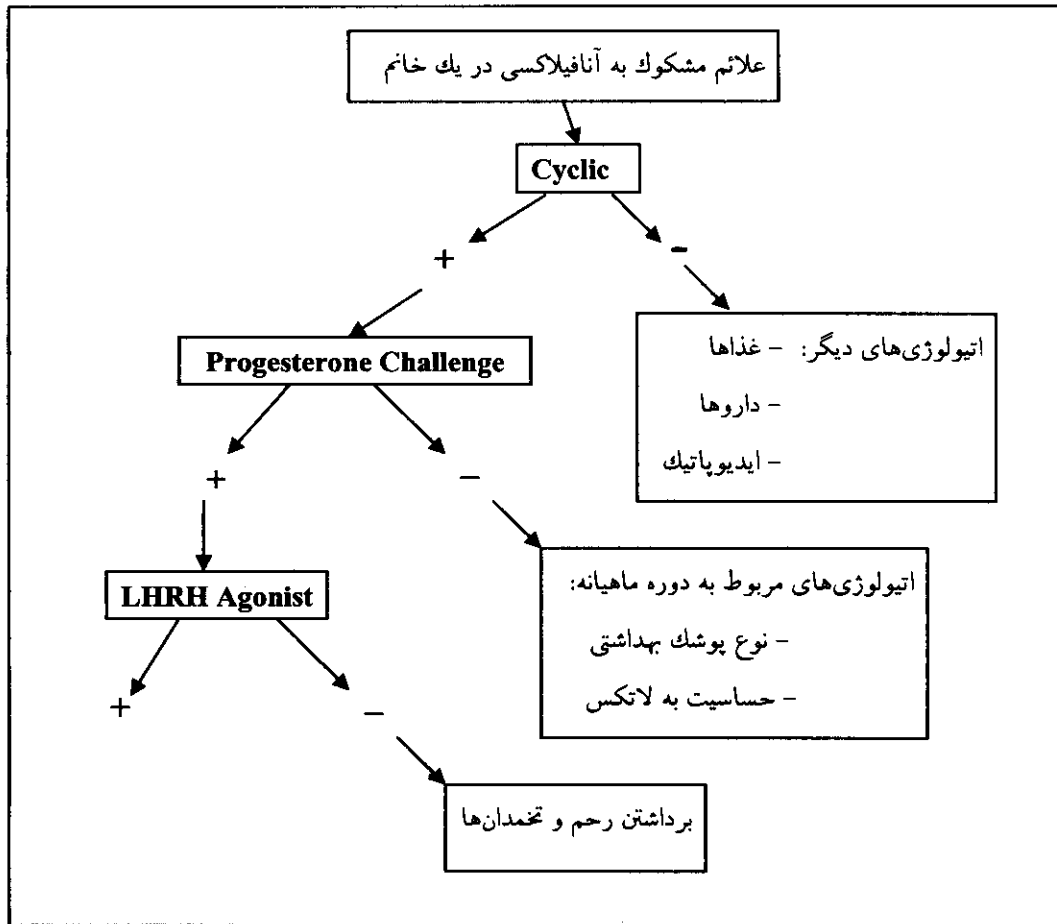
بعدی این آزمایشات نیز نرمال شدند.

جهت بررسی بیمار بر اساس الگوریتم زیر عمل شد.

تست‌های طبیعی	تست‌های غیر طبیعی
CBC, Diff: Normal ESR, CRP: Normal Total serum IgE: Normal Complements: Normal Thyroid function tests: Normal	ANA: Weakly positive ACLA: Weakly positive

ACLA: Anti-Cardiolipin Antibody

ANA: Anti- Nuclear Antibody



بر اساس دستورالعمل فوق، با توجه به دوره‌ای بودن علائم بیمار، تست جلدی پروژسترون به صورت Skin prick test (SPT) با مدروکسی پروژسترون صورت گرفت که با توجه به منفی بودن نتیجه آن، ارتباطی بین پروژسترون و علائم بیمار برقرار نگردید. در سیکل بعدی با تجویز آنتی‌هیستامین‌های H<sub>2</sub> و H<sub>1</sub> بلوکر قبل از شروع خونریزی، تا حدی از علائم بیمار کاسته شد. طبق اظهار بیمار، علائم بیمار تقریباً هم‌زمان با استفاده از نوع خاصی از نوارهای بهداشتی همراه بود، که با توجه به احتمال آلرژی به مواد تشکیل دهنده آن، تعویض نوع

pad مورد استفاده، توصیه شد. از آن پس و در طی ۶ سیکل اخیر هیچ‌گونه علائم آلرژیک، علی‌رغم قطع مصرف داروهای تجویز شده قبلی، برای بیمار ایجاد نشد و به نظر می‌رسد علت بروز آنافیلاکسی کاتامنیال و هم‌زمان با شروع دوره خونریزی، استفاده از نوع خاصی از پوشك بهداشتی بوده است.

### بحث

اولین گزارش مبنی بر کهیر دوره‌ای (Cyclic urticaria)

به سال ۱۹۲۱ برمی‌گردد. در این گزارش، آقای Geber با

پروژسترون سرمی ندارد چنانکه تست‌های پوستی و تست تزریق عضلانی پروژسترون در این بیماران منفی می‌باشد. به نظر می‌رسد هم‌زمان با انقباضات رحمی، مدیاتورهای التهابی با منشأ آندومتریال به‌خصوص پروستاگلندین  $F2-\alpha$  با راه‌یابی به داخل جریان خون، سبب بروز علائم آنافیلاکسی شوند و تأثیر داروهایی چون ایندومتاسین در رفع علائم بیماران توجیه‌گر این مکانیسم می‌باشد. علاوه بر مدیاتورهای التهابی، باید نقش عوامل دیگری را نیز مدنظر داشت که هر یک به‌طور بالقوه قادر به ایجاد علائم آنافیلاکسی کاتامنیال می‌باشند. مثلاً حساسیت به لاتکس، آلرژی به داروهایی که به عنوان ضد درد در دوره‌های ماهیانه استفاده می‌شوند و بالاخره جنس و نوع Pad (پوشک) مورد استفاده در زمان خون‌ریزی ماهیانه.

کاتامنیال آنافیلاکسی را باید از سندرم نادر دیگری به نام "درماتیت اتوایمیون پروژسترونی یا Autoimmune progesterone dermatitis (APD) افتراق داد که در این بیماری سمپتوم‌های آنافیلاکتیک ناشی از پروژسترون، به صورت سیکلیک و معمولاً (سه تا ده روز) قبل از وقوع قاعدگی اتفاق می‌افتد (Premenstrual)، ولی می‌تواند در هر زمان در طی سیکل ماهیانه دیده شود. پاتوژنز این بیماری شناخته نشده است ولی مطالعات، نشان‌گر آن است که پروژسترون یا به‌طور مستقیم و از طریق آزاد سازی هیستامین از بازوفیل‌های نسجی و یا به‌طور غیرمستقیم از طریق حساس ساختن ماست‌سل‌ها نسبت به عوامل دگرانول‌کننده، سبب بروز علائم آلرژیک می‌گردند؛ که این علائم عمدتاً شامل علائم پوستی از قبیل راش‌های جلدی، کهیر و خارش جنرالیزه می‌باشند.

بیمار مبتلا به آنافیلاکسی به پروژسترون، ممکن است مقادیر پائین هورمون‌های خودش را تحمل کند، ولی به دلایل نامشخص افزایش اندوژن پروژسترون در هر سیکل ماهیانه و یا در جریان حاملگی سبب پائین آمدن آستانه واکنش شده و در نتیجه بیمار نسبت به پروژسترون خودش واکنش نشان می‌دهد.

احتمال آلرژی نسبت به هورمون‌های جنسی، سرم قبل از دوره قاعدگی بیماری را که به صورت پرئودیک دچار کهیر می‌شد، به خود بیمار تزریق کرد که سبب بروز علائم بیماری در وی شد. بیمار مورد نظر با تزریقات مکرر سرم Premenstrual خودش تحت درمان به روش "حساسیت‌زدایی" قرار گرفت و علائمش برطرف شد [۲]. در مطالعه‌ای دیگر تزریق سرم فرد مبتلا به این بیمار به فردی سالم سبب ایجاد علائمی مشابه به صورت کهیر و خارش گردید. اگر چه در اکثر مطالعات، به نقش پروژسترون پرداخته شده است؛ ولی امروزه عوامل دیگری هم‌چون استروژن، گنادوتروپین‌ها و اخیراً پروستاگلندین‌ها را نیز مورد توجه قرار داده‌اند.

تغییرات هورمونی که در دوره‌های ماهیانه در خانم‌ها صورت می‌گیرد می‌تواند سبب تشدید بسیاری از بیماری‌های پوستی از جمله پسوریازیس، درماتیت سبورئیک و آکنه روزآسه و بیماری‌های سیستمیکی هم‌چون میگرن و میاستنی گریویس گردد. علاوه بر این موارد، روند بسیاری از بیماری‌های آلرژیک نیز تحت تأثیر این تغییرات هورمونی قرار می‌گیرد. از عوامل مهمی که در این تغییرات نقش دارند، افزایش میزان پروژسترون می‌باشد. پروژسترون چه به صورتی که توسط بدن ساخته می‌شود و چه به فرم‌های مصنوعی (سنتتیک) می‌تواند سبب بروز واکنش‌های آلرژیک متنوعی شود. این واکنش‌ها از علائم خفیفی هم‌چون راش‌های گذرا تا کهیرهای شدید و حتی واکنش‌های بالقوه خطرناک و مرگ‌باری چون شوک آنافیلاکسی متغیر می‌باشد. آنافیلاکسی، واکنش آلرژیک سیستمیکی است که به دنبال مواجهه با آلرژن خاصی به وجود می‌آید و در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، سریعاً پیشرفت کرده و با علائمی هم‌چون افت فشار خون و برونکواسپاسم می‌تواند بالقوه مرگ‌بار باشد.

بروز هر گونه علائم آنافیلاکسی که هم‌زمان با شروع جریان خون‌ریزی ماهیانه اتفاق بیفتند، در اصطلاح کاتامنیال آنافیلاکسیس (Catamenial anaphylaxis) نامیده می‌شود. در این بیماری نادر، علائم بیماری با شروع دوره ماهیانه ظاهر می‌کند و پاتوژنز آن ارتباطی با تغییرات سطح

نادرتر است که تفاوت‌های جزئی با APD دارد، ولی به علت تفاوت مکانیسم ایجاد کننده و نوع درمان، افتراق این دو از یکدیگر مهم است. در APD علائم بیماری آلرژیک از چند روز قبل از شروع سیکل ماهیانه آغاز شده و تا چند روز طول می‌کشد و با مهار سیکل‌های اوولاسیون علائم رفع شده و یا تخفیف می‌یابد؛ درحالی‌که در کاتامنیال آنافیلاکسی، علائم بیماری در همان روز شروع سیکل ماهیانه آغاز شده و معمولاً در عرض یک تا دو روز برطرف می‌شود. استفاده از داروهای آنتی‌هیستامینیک و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مثل ایندومتاسین علائم بیمار را در مواردی برطرف می‌سازد. از علل محتمل برای کاتامنیال آنافیلاکسی می‌توان به آلرژی به لاتکس، آلرژی به داروهای مورد مصرف در دوره ماهیانه و یا استفاده از نوارهای بهداشتی تهیه شده از مواد آلرژن اشاره کرد که در این موارد، تشخیص آلرژن و پرهیز از آن نقش اساسی در رفع علائم و یا پیش‌گیری از بروز علائم دارد.

#### منابع

- [1] Boggess KA, Williamson HO, Homm RJ. Influence of the menstrual cycle on systemic diseases. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1990 Jun; 17(2): 321-42.
- [2] Géber H. Einege Daten zur Pathologie der Urticaria Menstruationalis. *Dermatol Z*, 1921; 32: 143.
- [3] Burstein M, Rubinow A, Shalit M. Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. *Ann Allergy*, 1991 Jan; 66(1): 36-8.
- [4] Rajapaksa DS. Anaphylaxis to Depo-provera? *Ceylon Med J*, 1993; 38: 158-9.
- [5] Stephens CJ, Black MM. Perimenstrual eruptions: auto-immune progesterone dermatitis. *Semin Dermatol*, 1989 Mar; 8(1): 26-9.
- [6] Rodenas JM, Herranz MT, Tercedor J. Autoimmune progesterone dermatitis: treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol*, 1998 Sep; 139(3): 508-11.

تشخیص آنافیلاکسی به پروژسترون به روش‌های زیر صورت می‌گیرد.

۱- تست پوستی با پروژسترون یا ترکیبات آن Skin prick test.

۲- ایجاد علائم، به دنبال تزریق عضلانی پروژسترون Progesterone challenge.

۳- یافتن اتوآنتی‌بادی‌های ضد پروژسترون Anti progesterone IgE.

هدف از درمان این بیمار، کاستن میزان پروژسترون بدن می‌باشد که از طریق مهار سیکل‌های اوولاسیون با داروهایی چون تاموکسیفن یا آگونست‌های LHRH صورت می‌گیرد ولی از آن‌جا که اتیوپاتوژن کاتامنیال آنافیلاکسی با اتوآنتی‌بادی‌های پروژسترون متفاوت است، درمان این عارضه نیز متفاوت است.

#### نتیجه‌گیری

بروز علائم آلرژیک در طی دوره ماهیانه، پدیده‌ای نادر ولی حائز اهمیت می‌باشد. این علائم از تظاهرات پوستی خفیف و گذرا هم‌چون کهیر و خارش تا علائم سیستمیکی هم‌چون آنافیلاکسی متغیر است. از مهم‌ترین علل ایجاد کننده این عارضه، می‌توان به هورمون‌ها به‌خصوص پروژسترون اشاره داشت که با ایجاد واکنش اتوآنتی‌بادی، سبب بروز علائم آلرژیک می‌گردند. این علائم را در اصطلاح APD یا درماتیت اتوآنتی‌بادی پروژسترونی می‌نامند. کاتامنیال آنافیلاکسی عارضه‌ای