

## همزمانی بیماری‌های التهابی روده و بیماری مولتیپل اسکلروز:

### معرفی دو بیمار

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۱\*</sup>، دکتر مریم تاجیک<sup>۲</sup>، دکتر محمد بشاشتی<sup>۲</sup>، دکتر بابک حق پناه<sup>۲</sup>

استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران<sup>۱</sup>

آپژوهشگر، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران<sup>۲</sup>

#### خلاصه

بیماری‌های التهابی روده می‌توانند با سندرم‌های عصبی مختلفی همراهی داشته باشند. اخیراً در مطالعاتی بروز همزمان بیماری‌های التهابی روده و مولتیپل اسکلروز در تعدادی از بیماران گزارش شده است. بروز علائم و نشانه‌های یکی از این دو بیماری در بیماران مبتلا به بیماری دیگر باید ضمن برانگیختن شک بالینی متخصصین، در صورت لزوم با انجام اقدامات تشخیصی نیز همراه باشد. در این گزارش، به معرفی دو بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، که به‌طور همزمان به بیماری مولتیپل اسکلروز نیز مبتلا بودند، پرداخته شده است. گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۹۰-۱۸۸

**واژه‌های کلیدی:** بیماری‌های التهابی روده، کولیت زخمی، مولتیپل اسکلروز

#### مقدمه

بیماری‌های التهابی روده با چندین سندرم عصبی همراهی دارند که از جمله آنها بیماری مولتیپل اسکلروز است. در چندین مطالعه نشان داده شده است که میزان بروز بیماری مولتیپل اسکلروز در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بیشتر از جمعیت جامعه است (۷-۱). در طی ده سال، از میان ۴۶۲ بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده (۴۰۶ مورد کولیت زخمی و ۵۶ مورد کرون) مراجعه‌کننده به درمانگاه ما، ۲ بیمار به‌طور همزمان بیماری مولتیپل اسکلروز نیز داشتند. در این گزارش به معرفی این دو بیمار پرداخته خواهد شد.

#### معرفی بیماران

بیمار اول آقای ۲۴ ساله، اهل تهران و دانشجو است که علائم وی در سال ۱۳۷۸ به‌صورت عدم هماهنگی عضلات در راه رفتن (آتاکسی) آغاز شد. بیمار شرح حالی از کرختی و بی‌حسی اندامها، دوبینی و

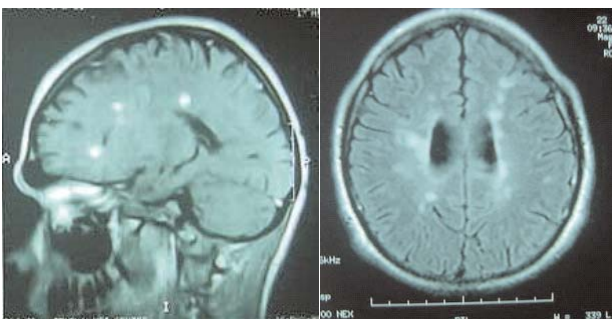
\*نویسنده مسئول: دکتر ناصر ابراهیمی دریانی - تهران، بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۸۸۷۹۹۴۴۶۰ / شماره: ۸۸۷۹۹۸۴۰۰

E-mail: nebrahim@sina.tums.ac.ir

کاهش بینایی نداشته است. بیمار جهت ارزیابی بیشتر در بیمارستان بستری شد. در ام‌آر‌آی انجام شده، پلاکهای متعددی در ماده سفید نواحی مجاور بطنی و سمی اووال سنتروم وجود داشت (شکل ۱). در مایع مغزی-نخاعی شاخص IgG بیشتر از ۰/۷ بود، ولی الیگوکلونال باند افزایش نداشت. بیمار با تشخیص مولتیپل اسکلروز (clinically definite multiple sclerosis) تحت درمان با پالس کورتیکوستروئید به مدت یک هفته قرار گرفت و بعد از آن برای بیمار پردنیزولون خوراکی (۶۰ میلی‌گرم روزانه) آغاز شد. پردنیزولون به



شکل ۱: ام‌آر‌آی مغز بیمار اول که در آن پلاکهای متعدد در ماده سفید نواحی

مجاور بطنی و سمی اووال سنتروم مشاهده می‌شود.

شد. بعد از حدود سه ماه، علائم بیمار بهبود قابل توجهی پیدا کرد و درمان نگهدارنده به صورت سولفاسالازین خوراکی ۳۰۰۰ میلی‌گرم روزانه و آزاتیوپرین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه ادامه یافت. در حال حاضر، پس از گذشت حدود دو سال از شروع علائم کولیت زخمی، بیماری در مرحله خاموشی است. هم‌اکنون درمان مولتیپل اسکلروز با اینترفرون (Rebif)، یک روز در میان و به صورت زیر جلدی ادامه دارد و این بیماری نیز در مرحله خاموشی است.

### بحث

تظاهرات عصبی متعددی در ارتباط با بیماریهای التهابی روده ذکر شده‌اند. از جمله این تظاهرات می‌توان به حوادث عروقی مغز، میلوپاتی‌ها، نوروپاتی‌های محیطی، میوپاتی‌ها و میاستنی گراویس اشاره کرد<sup>(۸)</sup>. همچنین گزارشهای متعددی وجود دارند که در آنها به همراه بودن بیماریهای التهابی روده با مولتیپل اسکلروز اشاره شده است<sup>(۵-۹)</sup>.

در مورد بروز همزمان بیماریهای التهابی روده و مولتیپل اسکلروز آمار دقیقی در دست نیست. بر اساس مطالعه‌ای در انگلستان بروز سالیانه مولتیپل اسکلروز در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده برابر با ۱۸/۱۰۰۰۰۰ برآورد شده که نسبت به جمعیت عادی انگلستان (۵/۱۰۰۰۰۰) تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشته است<sup>(۱)</sup>. بر اساس آمار دیگری از آمریکا از بین ۴۷۴ بیمار مبتلا به بیماریهای التهابی روده مراجعه کننده به یک درمانگاه، چهار بیمار به طور همزمان مولتیپل اسکلروز نیز داشتند که ۰/۸ درصد بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده را شامل می‌شدند<sup>(۲)</sup>. در میان مبتلایان به بیماریهای التهابی روده که در درمانگاه ما در طول ده سال تحت پیگیری و درمان قرار گرفتند، فراوانی مولتیپل اسکلروز حدود ۰/۴ درصد به دست آمد. ولی این مقدار نمی‌تواند بیانگر شیوع واقعی مولتیپل اسکلروز در مبتلایان به بیماریهای التهابی روده‌ای در جامعه ما باشد.

بر اساس جست‌وجوی مقالات، چهار گزارش دیگر به معرفی ۴ بیمار که همزمان بیماریهای التهابی روده و مولتیپل اسکلروز داشتند پرداخته‌اند. اکثر این بیماران (۳ بیمار) خانمهایی بودند که بیماری مولتیپل اسکلروز آنها ۵-۸ سال قبل از شروع بیماری کرون تشخیص داده شده بود<sup>(۳-۵)</sup>. در بیماران ما نیز علائم مولتیپل اسکلروز قبل از علائم بیماریهای التهابی روده آغاز شده بود که با یافته‌های موجود در مطالعات قبلی همخوانی داشت<sup>(۳-۵)</sup>.

مطالعات به عمل آمده نشان داده‌اند که سیر بیماری مولتیپل

تدریج در عرض یک ماه و نیم قطع گردید و علائم بیمار بهبود یافت. بیمار در طی دو سال بعد، ۲ بار دیگر دچار حمله آتاکسی شد. در این مرحله بیمار تحت درمان با اینترفرون (Avonex) قرار گرفت. چهار سال بعد از تشخیص مولتیپل اسکلروز، وی دچار دل درد، اسهال خونی (۸-۱۰ بار دفع مدفوع در روز) و زوریچ گردید و با تشخیص سالمونلوز تحت درمان با قرص سیپروفلوکساسین (۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) قرار گرفت. علائم بیمار بهبود نسبی پیدا کرد؛ ولی با شدتی کمتر تا پنج ماه ادامه یافت و بیمار در عرض این مدت، دچار کاهش وزن به میزان ۸ کیلوگرم شد. جهت بررسی بیشتر برای بیمار کولونوسکوپی انجام شد. در کولونوسکوپی انجام شده نواحی دورمقعدی و رکتوم طبیعی بود؛ ولی در ناحیه سیگموئید التهاب شدید و زخمهای متعدد وجود داشت. ضایعات مشابهی در سراسر کولون به چشم می‌خورد که در فواصل آنها مخاط سالم (skip area) وجود داشت. جواب بیوپسی مطرح کننده کولیت کرونی (crohn's colitis) بود. با همین تشخیص درمان خوراکی با پردنیزولون ۱۰ میلی‌گرم روزانه و قرص آساکول ۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز آغاز شد. پردنیزولون به تدریج و در عرض سه ماه قطع شد. در حال حاضر، پس از گذشت یک سال از تشخیص بیماری کرون با مصرف قرص آساکول ۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز در مرحله خاموشی (remission) است.

بیمار دوم خانمی است ۲۳ ساله، اهل تهران و دانشجویی که در سال ۱۳۸۱ به دنبال کاهش بینایی برای وی تشخیص نوریت اپتیک مطرح شده است. در ام‌آر‌آی انجام شده پلاکهای متعدد در ماده سفید نواحی مجاور بطنی و اپتیک کیاسما رویت شد (space positive MRI). همچنین اولیگوکلونال باند<sup>۱</sup> (OCB) مایع نخاع بیمار نیز افزایش نشان می‌داد. لذا بیمار با تشخیص مولتیپل اسکلروز (laboratory supported definite multiple sclerosis) تحت درمان با پالس کورتیکوستروئید به مدت یک هفته و سپس قرص پردنیزولون ۴۰ میلی‌گرم روزانه قرار گرفت. پردنیزولون به تدریج و در عرض یک ماه قطع شد. یک ماه بعد وی دچار اسهال (۳-۲ بار در روز) شد. بیمار دفع بلغم، دل درد و اسهال شبانه نداشت. علائم حدود سه ماه ادامه پیدا کرد. در آزمایش مدفوع خون مخفی مشاهده گردید. نتایج گاستروسکوپی و ترانزیت روده باریک طبیعی بود؛ ولی در کولونوسکوپی انجام شده التهاب در سراسر کولون (پان‌کولیت) همراه با زخمهای سطحی متعدد وجود داشت. جواب بیوپسی مطرح کننده کولیت زخمی بود. برای بیمار پردنیزولون خوراکی ۴۰ میلی‌گرم روزانه و سولفاسالازین خوراکی ۳۰۰۰ میلی‌گرم روزانه تجویز

1. oligoclonal banding

مبتلایان به بیماریهای التهابی روده می‌تواند منجر به بروز التهابات دمیلینیزان شبیه به مولتیپل اسکلروز شود<sup>(۱۲)</sup>. به همین دلیل توصیه شده است در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده که همزمان مولتیپل اسکلروز نیز دارند، از این داروها استفاده نشود<sup>(۱۳)</sup>. با توجه به این مسئله می‌توان دو فرضیه متفاوت را مطرح کرد: براساس فرضیه اول بروز مولتیپل اسکلروز در مبتلایان به بیماریهای التهابی روده می‌تواند به واسطه مصرف داروهایی همچون infliximab افزایش یابد. بر اساس فرضیه دوم مولتیپل اسکلروز را می‌توان عارضه مستقیم مصرف این داروها دانست. حال، با توجه به اینکه اکثریت بیماران گزارش شده در مقالات مختلف از داروهای ضد TNF- $\alpha$  استفاده نمی‌کردند؛ فرضیه اول که در نهایت بیانگر رابطه بیماریهای التهابی روده و مولتیپل اسکلروز است بیشتر می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. با توجه به مطالب فوق، این نکته حائز اهمیت است که در سیر بالینی بیماریهای التهابی روده، علائم عصبی مطرح‌کننده مولتیپل اسکلروز و همچنین هنگام بروز علائم گوارشی-روده‌ای مزمن در مبتلایان به مولتیپل اسکلروز، بررسیهای پاراکلینیکی مورد نظر متخصصین قرار گیرد<sup>(۱۴)</sup>.

اسکلروز در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده پیش‌آگهی خوبی دارد<sup>(۲)</sup>. سیر بیماری مولتیپل اسکلروز در هر دو بیمار ما با عود و فروکش (relapsing and remitting) همراه بود. هیچ‌کدام از بیماران ناتواناییهای عصبی همراه نداشتند. علائم مربوط به بیماریهای التهابی روده نیز در هر دو بیمار به خوبی به درمان پاسخ دادند.

علی‌رغم اینکه سالها قبل، ارتباط خانوادگی بین بیماریهای التهابی روده و مولتیپل اسکلروز مورد توجه قرار گرفت<sup>(۶)</sup>، بعدها دیده شد که ژنهای مسئول در بیماری کرون (NOD2) در افزایش استعداد به بیماری مولتیپل اسکلروز نقشی ندارند<sup>(۷)</sup>. هیچ‌یک از بیماران ما سابقه خانوادگی مولتیپل اسکلروز و بیماریهای التهابی روده را ذکر نمی‌کردند.

این دو بیماری، از نظر عوامل زمینه‌ای، دارای وجوه مشترکی می‌باشند که از جمله آنها می‌توان به توزیع نژادی، سنی و همراهی آنها با اختلالات خودایمنی اشاره کرد. اما اطلاعات کافی جهت توجیه روابط موجود در دست نیست<sup>(۱۰،۱۱)</sup>. از طرفی گزارشها حاکی از آنند که استفاده از داروهای ضد TNF- $\alpha$  (مانند infliximab) در

## مراجع

- Rang EH, Brooke BN, Hermon-taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis[letter]. *lancet* 1982; **2**: 555.
- Keiko K, Hunter SF, Tholander MS *et al*. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**: 802-6.
- Kitchin LI, Knobler RL, Friedman LS. Crohn's disease in a patient with multiple sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13**: 331-4.
- Bussino GP, Corrente G, visiniti D. Crohn's disease and multiple sclerosis: a single case report. *Ital J Neurol Sci* 1994; **15**: 303-6.
- Agranoff D, schon F. Are focal white matter lesions in patients with inflammatory bowel disease linked to multiple sclerosis? [letter]. *Lancet* 1995; **346**: 190-1.
- Minuk GY, Lewkonian RM. Possible familial association of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease[letter]. *N Eng J Med* 1986; **314**: 586.
- Sawcer S, Maranian M, Hensiek A *et al*. Crohn's associated NOD2 gene variants are not involved in determining susceptibility to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1157.
- Lossos A, River Y, Eliamkim A *et al*. Neurological aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995; **45**: 416-21.
- Pandian JD, Pawar G, Singh GS *et al*. Multiple sclerosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Neurol India* 2004; **52**: 282-283.
- Thomas CW Jr., Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 28-31.
- Do Olek MJ. Epidemiology, risk factors, and clinical features of multiple sclerosis. In: UpToDate, Rose BD, UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1504-17.
- Nanavati SA, Ergun GA, Schwartz JT. Avoiding infliximab in the treatment of Crohn's disease in patients with multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2333-4.

**Ebrahimi Daryani N**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Tajik M**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Bashashati M**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Haghpanah B**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Corresponding Author:**

Nasser Ebrahimi Daryani MD,  
Department of Gastroenterology,  
Imam Khomeini Hospital,  
Keshavarz Blvd, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 88799446  
Fax: +98 21 88799840  
E-mail:  
nebrahim@sina.tums.ac.ir

## Inflammatory Bowel Diseases and Multiple Sclerosis: A Look on Two Cases

### ABSTRACT

The Inflammatory bowel diseases (IBD) have been found to accompany some neurological syndromes including multiple sclerosis (MS). Recently, Several studies have reported and discussed the simultaneous presence of IBD and MS in some patients. Thus, in patients with either disease, the presence of signs and symptoms of the other should raise the clinical suspicion of the clinician and warrant special considerations.

In this report, we introduce two IBD patients who have concomitant involvement of MS. *Govaresh* 2004; 9: 188-90

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