

گزارش یک مورد درمان احتمالی ناباروری توأم با اسکروز متعدد

دکتر حبیب اله نعمتی کریموی^۱، زهرا غلام نژاد^۲، دکتر فاطمه توسلی^۳

فصلنامه علوم مغز و اعصاب ایران، سال هفتم، شماره ۲۴، زمستان ۱۳۸۷، ۳۷۲-۳۷۶

چکیده

زمینه و هدف: موضوع باروری بیماران مبتلا به اسکروز متعدد (MS) هنوز بطور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. اما در مطالعات اخیر به رابطه بین بیماری MS و عملکرد جنسی و تولید مثلی بویژه در زنان بیشتر پرداخته شده است. وجود تعاملات مهم عصبی-ایمنی-هورمونی در سطح سلولی و مولکولی در جریان این بیماری به روشنی مشخص شده است. اختلالات متعدد در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی در زنان مبتلا به اسکروز متعدد سبب اختلالات قاعدگی و در نتیجه نازایی می‌شود. بعلاوه مطالعات نشان داده‌اند که برخی درمانهای دارویی این بیماری بر سلولهای جنسی اثر گذاشته که میتواند منجر به نازایی شود. تمام یافته‌های فوق فرضیه اختلال باروری در MS را تقویت می‌کنند. هدف از ارائه این مقاله معرفی یک خانم مبتلا به اسکروز متعدد با نازایی اولیه است که درمان وی با تجویز کورتون و پیگیری‌های بعدی نه تنها سبب کاهش باروری نگردید بلکه احتمالاً سبب مؤثر شدن درمانهای پیشنهادی برای نازایی و تولد دو فرزند شده است.

واژگان کلیدی: اسکروز متعدد، نازایی، دمیالینیزاسیون، بارداری

Archive

^۱ استادیار بیماریهای مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی مشهد
^۲ کارشناس ارشد فیزیولوژی- کارشناس ارشد آزمایشگاه دانشکده پزشکی مشهد
^۳ دانشیار بیماری های زنان، زایمان و نازایی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سابقه و هدف

اسکلروز متعدد (multiple sclerosis) یک بیماری عصبی مزمن است که به اشکال پیشرونده یا حملات راجعه بد عملکردی عصبی کانونی یا چند کانونی با شواهد بالینی، فرابالینی و آسیب شناختی درگیری میلین در دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد.^(۱،۲) شواهد اپیدمیولوژیک مبنی بر وجود اختلالات متعدد در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی در زنان مبتلا به اسکلروز متعدد وجود دارد، همچنین گزارشهایی مبنی بر اختلالات بالقوه جنسی مؤثر در باروری در هر دو جنس بدنبال برخی درمانهای دارویی این بیماری مثل میتوکسانترون و سیکلوفسفامید با اثر بر قابلیت باروری اسپرم و تخمک در جریان اسکلروز متعدد ارائه گردیده است.^(۳) علاوه بر این دمیلینیزاسیون عصبی بویژه در نخاع بر مسیرهای عصبی کنترل رفلکسهای جنسی و ارگاسم اثر می‌گذارد؛^(۴) که همگی فرضیه اختلال باروری در جریان این بیماری را تقویت می‌کنند. هدف از ارائه این مقاله معرفی یک خانم مبتلا به اسکلروز متعدد با نازائی اولیه است که درمان وی منجر به تولد دو فرزند شده است.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۷ ساله ای است که بعلت سرگیجه، حالت تهوع، بی‌اشتهائی، سردرد، گزگز و مورمور و کرخی تمام بدن با برتری در طرف راست مراجعه کرده است. شروع علائم یک ماه قبل از مراجعه بوده است. تاخیر در شروع خواب، بد خوابی شبانه، نوراستنی، گریه و اختلال تعادل از دیگر علائمی است

که بیمار به آن اشاره نموده، که در جریان بیماری تاری دید چشم چپ نیز به آن اضافه شده است. در شرح حال خود نازائی بمدت هفت سال را ذکر می‌کرد که تحت نظر متخصصین زنان و مامائی و انجام اقدامات تشخیصی درمانی حتی با انجام IVF موثر نبوده است.

در معاینه کم حسی (Hypoesthesia) در شکم، آتاکسی موقع راه رفتن، Tandem gait (راه رفتن بصورت پاشنه به نوک پا) مختل مشاهده شد. CT Scan مغز طبیعی بود. در MRI انجام شده کانونهای دمیلینیزان متعدد پراکنده دیده شد. پس از چهار ماه از شروع علائم بالینی بیمار، با توجه به چند نوبت عود به صورت‌های مختلف وبا توجه به MRI انجام شده وی با تشخیص MS تحت درمان قرار گرفت. درمان بصورت Pulse therapy با متیل پردنیزولون وریدی روزانه یک گرم بمدت سه روز شروع و سپس درمان با پردنیزولون خوراکی با ۶۰ میلی گرم روزانه و بصورت کاهش دوز هر دو روز به میزان ۵ میلی گرم ادامه یافت.

یک سال پس از درمان و پیگیری‌های لازم برای اسکلروز متعدد در حالیکه بیمار ضمن ارتباط با متخصصین زنان، زایمان درمانهای پیشنهادی برای نازائی شامل HCG, HMG و متفورمین را نیز ادامه می‌داد برای اولین بار حامله شد و درمانهای نازائی قطع گردید. شش ماه پس از قطع شیردهی دوساله اولین فرزند، دومین حاملگی نیز صورت پذیرفت. بیمار وجود کودکان سالم خود را به دنبال هفت سال نازائی به درمان اسکلروز متعدد مربوط می‌داند.

بحث

از اشکال در عوامل مردانه (نقص اسپرم) ۳۵٪، عوامل تخمدانی ۲۰٪، علل لوله ای ۲۰٪، علل رحمی و سرویکال ۵٪، آندومتریوزیس ۱۰٪ و عوامل ناشناخته و روانی ۱۰٪. اغلب در ۲۵ تا ۳۰٪ از موارد نازایی چند دسته از عوامل فوق نقش دارند. امروزه نقش عوامل ایمونولوژیک و روانزا که با مقاربت طبیعی منافات دارند بر نازایی بسیار مطرح می‌باشد. پس از رد عوامل مردانه، بررسی عوامل تخمدانی به علت سهولت در اولویت قرار دارد و حتی گاهی در طی ارزیابی بیمار درمان هورمونی وی آغاز می‌شود و در صورت عدم موفقیت علل لوله ای و سرویکال مورد بررسی قرار می‌گیرد. با توجه به روشهای جدید درمانی، دستیابی به سلولهای جنسی دارای قابلیت باروری در زوجین امید به درمان نازایی را افزایش داده است.^(۵)

در عملکرد جنسی و باروری طبیعی زنان چندین عامل ایمونولوژیک، هورمونی، عصبی، روانشناختی و عروقی با یکدیگر تعامل دارند. بنابراین اگر در جریان یک بیماری یکی یا بیشتر از عوامل فوق تحت تاثیر قرارگیرد می‌تواند منجر به اختلال عملکرد جنسی شود.^(۶)

از طرفی بیماریهایی که میلین سیستم عصبی مرکزی را متأثر می‌کنند براساس اینکه میلینزاسیون ثانوی به اختلال بیوشیمیایی اولیه بطور ناقص ایجاد شده باشد یا اینکه پدیده‌های دیگری مثل بیماریهای اتوایمیون، عفونت‌ها، توکسین‌ها، بیماریهای متابولیک و پدیده‌های عروقی به میلین یا اولیگودندروسیت‌ها آسیب رسانده باشند به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند. اسکروز متعدد شایعترین بیماری است که بعلت یک پدیده دمیلینزاسیون

التهابی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود و از نظر آسیب شناسی با مناطق متعدد کانونی دمیلینیزان با حفظ نسبی آکسون‌ها، کاهش اولیگودندروسیت‌ها و اسکار آستروگلیال مشخص می‌شود.^(۷و۸) نسبت ابتلاء زن به مرد ۱/۷۷ به ۱ است. اختلال عملکرد جنسی شکایت تعداد زیادی از بیماران مبتلا به MS می‌باشد،^(۹و۱۰) بطوریکه شیوع اختلال عملکرد جنسی در زنان مبتلا به MS حدود ۷۲٪ گزارش شده است اما تظاهرات کلینیکی، اتیولوژی و اثرات آن بر باروری هنوز بطور کامل شناخته نشده است.^(۱۱)

مطالعه‌ای دیگر بیان می‌کند که ۷۴-۴۵٪ زنان مبتلا به MS اختلال عملکرد جنسی را تجربه می‌کنند، این علائم با علائم دیگری مثل ضعف عضلات کف لگن (Pelvic floor weakness) همراه می‌شود و ارتباطی با طول مدت بیماری، نوع بیماری دمیلینیزان، بدتر شدن فعلی یا شدت ناتوانی ندارد.^(۱۲)

آنچه مسلم است دمیلینزاسیون رشته‌های عصبی بخصوص در نخاع سبب اختلال حرکتی و جنسی نظیر دیسپارونی، مقاربت نامؤثر و عدم ارضاء جنسی می‌شود که کاهش جریان خون دستگاه تناسلی داخلی بخصوص ناحیه واژن آنرا تشدید می‌کند.^(۶)

از طرفی با توجه به نقش نورومدولاتوری وایمونومودولاتوری هورمونهای جنسی، تغییرات سطح آنها می‌تواند علت یا معلول MS باشد. هورمونهای جنسی دارای اثرات متعدد بر سیستم اعصاب مرکزی بوده و رسپتورهای آنها در مناطق مختلف مغزی شناسایی شده‌اند. همچنین نه تنها هورمونهای جنسی بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارند (استروژن و تستوسترون بعنوان محرک و پروژسترون

از آنجائیکه MS یک بیماری دمیلیزان التهابی مزمن دارای اساس عمدتاً اتوایمیون است. شروع علائم بالینی در بیمار بصورت کند و تدریجی می‌باشد بطوریکه فرایند تخریب میلین ممکن است سالها قبل آغاز گردیده باشد. از طرفی در بیمار فوق علی رغم درمان نازایی طی چندین سال حتی انجام IVF نیز منجر به حاملگی موفق نشده که احتمالاً به نفع دخیل بودن عوامل ایمونولوژیک و روانزا در نازایی وی بوده است. لذا از میان درمانهای متداول متعدد در MS نظیر تجویز متسع کننده‌های عروقی، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی (کورتون‌ها، اینترفرون β)، محرکهای متابولیک نظیر آدنوزین تری فسفات (ATP) و آدنوزین ۵- مونوفسفات، ضد آلرژی‌ها، تجویز دوزهای بالای ویتامین B؛ جهت بیمار کورتون درمانی در اولین گام انتخاب شد.^(۲۰ و ۱۹)

این گزارش و مؤثر واقع شدن روش درمانی اتخاذ شده (کورتون درمانی) جهت بیمار به نفع اثرات متقابل عوامل عصبی-ایمنی-هورمونی بر یکدیگر در جریان هر دو این بیماریها است، بطوریکه احتمالاً منجر به درمان نازایی و اسکروز متعدد وی شده است.

بعنوان سرکوب کننده سیستم ایمنی) بلکه سایتوکاین‌ها نیز مسیرهای نوروآندوکراین را تحت تأثیر قرار میدهند.^(۱۴ و ۱۳) تعدادی از سایتوکاین‌های اصلی دخیل در ایمونوپاتولوژی MS قادرند ترشح و عملکرد هورمونهای جنسی و گنادوتروپین‌ها را تحت تأثیر قرار دهند.^(۱۵) از طرفی فعالیت سیستم ایمنی تحت تأثیر تغییرات سطح هورمونهای جنسی در طول سیکل قاعدگی تغییر می‌کند و گزارشهایی مبنی بر تغییرات MRI و تشدید علائم MS چندین روز قبل از قاعدگی و بهتر شدن علائم در شروع دوره وجود دارد.^(۱۶ و ۱۳)

هر چند وجود اختلال باروری و نازایی در بیماران مبتلا به اسکروز متعدد هنوز بطور کامل اثبات نشده است اما با توجه به نقش نورومدولاتوری وایمونومودولاتوری هورمونهای جنسی، تغییرات سطح آنها می‌تواند علت یا معلول MS باشد. نتایج بررسی‌های انجام شده مبنی بر وجود اختلالات متعدد در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - غدد جنسی و در نتیجه سطوح غیرطبیعی پرولاکتین، گنادوتروپین‌ها، استروژن و پروژسترون در این بیماران تأیید کننده یافته‌های فوق است.^(۱۸ و ۳) لذا نقائص هورمونی، عصبی همراه با اختلال عملکرد جنسی و مقاربتی ناشی از دمیلینیزاسیون راههای عصبی میتواند منجر به نازایی گردد.

Reference

- 1 – Pulm F and Posner JB. Section XIII, Neurology. In: Smith LH and Their SO. Phathophysiology: The biological Principle of Disease, Smith and Their 2nd Edition. W.B. Saunders Company, 1985.
- 2- Schumacher GA, Multiple sclerosis. Arch Neurol. 1966 Jun; 14(6):571-3.
- 3- Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, Revelli A. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. Neurol Sci. 2006 Sep; 27(4):231-9.

- 4 - Sipski ML, Behnegar A. Neurogenic female sexual dysfunction: a review. *Clin Auton Res*. 2001 Oct; 11(5): 279- 83.
- 5- Rein MS and Schiff I. Evaluation of the infertile couple. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. *Kistner's gynecology: principle and practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1995:278-279.
- 6 - DasGupta R and Fowler C J. Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis Management Strategies. *Drugs* 2003; 63 (2): 153-166.
- 7- James RM. Multiple Sclerosis, in: Merritt s *Textbook of Neurology*. edited by: Lewis P. Rowland, 10th edition, Lippincott Williams Wilkins, 2000, ch 133, pp773-796.
- 8- Pender MP. The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *J Clin Neurosci*. 2004 Sep; 11(7):689-92.
- 9- Dewis ME, Thornton NG. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 1989 Jun; 21(3):175-9.
- 10- Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler*. 1999 Dec; 5(6):428-31.
- 11- Lillius H, Valtonen C, Wilkstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *J Chron Dis* 1976; 19: 643-7.
- 12- Michael JO and David MD. MS and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System, in: *Neurology in Clinical Practice*, Edited by: Walter G. Bradley, Robert B. Daloff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, 4th edition, Butter Worth-Heine Mann, 2004, v2, ch60, pp1631-64.
- 13- Giesser B, Halper J, Cross A, et al. Neurologic symptoms in MS fluctuate during the menstrual cycle. *Neurology*. 1990; 40(suppl 1):141. Abstract.
- 14- Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Yabe I, Tashiro K. Estrogen receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000 Oct 1; 179(S 1-2):70-5.
- 15- Rivier C, Vale N. Cytokines act within brain to inhibit LH secretion and ovulation in the rat. *Endocrinology*. 1990;127:849–859.
- 16- Zordrager A, DeKeyser J. Menstrually related worsening of symptoms in MS. *J Neurol Sci*. 1997;149:95–98.
- 17- Smith R, Studd J. A pilot study of the effect of MS on the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med*. 1992; 85: 612–613.
- 18- Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med*. 1989 Oct; 226(4):241-4.
- 19- Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004 Jun; 106(3):246-8.
- 20- Markou A, Tsigou K, Papadogias D, Kossyvakis K, Vamvakidis K, Kounadi T, Piaditis G. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)*. 2005 Oct-Dec;4(4):226-30.