

## تظاهرات دهانی بیماری کرون در پسر 11 ساله؛ گزارش مورد

سمیرا بصیر شیبستری<sup>\*</sup>، حسن حسین پور جاجرم<sup>\*\*</sup>، احمد خسروی خراشاد<sup>\*\*\*</sup><sup>\*</sup> استادیار گروه آموزشی تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین<sup>\*\*</sup> دانشیار گروه آموزشی تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد<sup>\*\*\*</sup> دانشیار گروه آموزشی داخلی/گوارش، دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، مرکز پزشکی قائم (عج)

## چکیده

پسر بچه 11 ساله‌ای، با شکایت از زخم‌های دهانی با پیشینه‌ی عود چهار سال به دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد مراجعه نمود. بر پایه‌ی معاینه‌ی بالینی تشخیص آفت دهانی عود کننده داده شد. بررسی آزمایشگاهی بیانگر آنمی، Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) بالا و C-Reactive Protein (CRP) مثبت بود. افزون بر این، بیمار از درد با فاصله‌های منظم در بخش مرکزی شکم به ویژه پس از غذا و کاهش وزن در ماه‌های گذشته شکایت داشت. بنابراین، بیمار برای ارزیابی بیماری‌های سیستمیکی که می‌توانند تظاهرات درون دهانی همانند داشته باشند و با تشخیص احتمالی کرون به متخصص مربوطه ارجاع داده شد.

در سونوگرافی شکم، افزایش ضخامت لوپ‌های ایلئوم ترمینال، در باریوم انما افزایش ضخامت مخاطی سکوم، در ترانزیت روده‌ی باریک افزایش ضخامت مخاطی لوپ‌های ژژنوم و تنگی دیستال ایلئوم، در کلونوسکوپی در بررسی کولون و ایلئوم انتهایی، سر تا سر کولون نرمال بود، ولی افزایش ضخامت و ادم مخاطی ایلئوم انتهایی، گزارش شد. بررسی سرولوژیک، Anti-Saccharomyces Cervisia (ASCA) مثبت بود. به لحاظ درد مچ پا و ستون مهره‌ها، در MRI کاهش دانسیته‌ی استخوانی دیده شد. پیرو همه‌ی این یافته‌ها و رد دیگر سندرم‌ها، از ابتلای بیمار به کرون اطمینان حاصل شد. هم اکنون، بیمار در حال درمان و مهار توسط فوق تخصص گوارش است.

واژگان کلیدی: بیماری کرون، تظاهر دهانی، یک پسر 11 ساله

## درآمد

بیماری کرون بیماری التهابی روده با سبب شناسی نا آشکار است، که می‌تواند هر بخشی از لوله‌ی گوارش، از دهان تا مقعد را گرفتار نماید (14-1). شیوع بیماری کرون، در آمریکا ( $7 \times 10^{-5}$ ) و در آسیا ( $8 \times 10^{-6}$ ) برآورد شده و با توجه به بررسی‌های اپیدمیولوژیک شیوع آن رو به افزایش است و نیز، شایع‌ترین و نادرترین اقوام درگیر به ترتیب یهودی‌ها و آسیایی‌ها هستند (15 و 16).

مهم‌ترین عللی که برای کرون مطرح شده است ناهنجاری‌های تغذیه‌ای، سیگار، فشار، ارث، واکنش‌های افزایش حساسیت ایمنی نسبت به ضد ژن‌های روده‌ای هستند (7، 6 و 16). کرون همگی سن‌ها و جنس‌ها را درگیر می‌سازد. ولی بیشتر پژوهشگران شیوع بیشتر آن را در مردان و در گروه‌های سنی 15 تا 30 و 60 تا 80 سال گزارش نموده‌اند (7-1 و 15). در حالی‌که برخی از پژوهشگران، بیشترین بروز آن‌را در زنان روستایی 20 تا 29 سال گزارش کرده‌اند.

کرون بیماری ارثی است و خطر ابتلا به آن در اقوام درجه یک، 10 درصد برآورد گردیده، که 21 برابر بیشتر در جریان بیماری هستند. افزایش هاپلوتایپ‌های DR-b، DR-5، DQ-1 در این بیماری چند ژنی مطرح شده؛ افزون بر این، از لحاظ جای کالبدی درگیر در کرون میان افراد یک خانواده هماهنگی دیده شده است.

معمولاً تشخیص کرون بر پایه‌ی پیشینه و بررسی‌های پاراکلینیکی تکمیلی و رد دیگر بیماری‌ها خواهد بود (14 و 16). بسته به جای بروز بیماری، تظاهرات بالینی آن متفاوت است. در ایلئوکولیت که شایع‌ترین گونه‌ی گرفتاری روده است بیمار، پیشینه‌ی درد شکمی عودکننده‌ی مزمن در ربع زیرین راست شکم، اسهال، تب کم (در 10 تا 20 درصد موارد) و کاهش وزن را بیان می‌کند. تظاهرات بیرون روده‌ای کرون در یک سوم موارد شامل درگیری: مفصلی، چشمی، کبدی، کلیه، ریه، سیستم عصبی، خون و پوستی بصورت "پیویدرمانگانگروزوم" رخ می‌دهد. شاید این تظاهرات بیرون روده‌ای سال‌ها پیش از بروز نشانه‌های روده‌ای رخ دهند. به ندرت در 5 تا 20 درصد از موارد بیماری کرون، نمای بیرون روده‌ای به صورت آسیب‌های دهانی همچون آفت عودکننده، هیپرپلازی آماسی مخاط دهان همراه با الگوی کبل استن (Cobble stone) پیواستوماتیت وژتان، تورم پراکنده لب‌ها و صورت، آسیب‌های گرانولوماتوز غدد بزاقی بروز می‌یابد (3-4 و 6-16).

برای تشخیص بیماری کرون، آزمایش تشخیصی ویژه‌ای وجود ندارد. از جمله یافته‌های آزمایشگاهی کرون، آنمی، لکوسیتوز و هیپوآلبومینمی، Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) و C-Reactive Protein (CRP) بالا هستند. برای بررسی دستگاه گوارش از بررسی مخاط با باریوم (باریوم آنما، ترانزیت روده‌ی باریک) و برای بررسی بیشتر ناحیه‌ی گرفتار از روش‌های آندوسکوپی (کلونوسکوپی و بررسی ایلئوم) و نمونه‌برداری ناحیه‌ی مبتلا برای بررسی آسیب شناسی بافت کمک گرفته می‌شود. در نمای آندوسکوپی کرون، سالم بودن رکتوم و افزایش ضخامت چین‌های روده‌ای و درگیری قطعه‌ای به صورت حضور مناطق سالم در میان بخش‌های درگیر شامل زخم‌های گوناگون شبه آفتی دیده می‌شود. با وجود احتمال کم بروز این بیماری آن هم با تظاهر آغازین بیرون روده‌ای چنان‌چه پزشک بتواند این بیماری را در سنین پایین و از روی تظاهرات بیرون روده‌ای (نشانه‌های دهانی) تشخیص دهد، گامی موثر در مداخله‌ی به هنگام و در راستای پیشگیری و درمان بیمار برداشته خواهد شد.

همچنین، نظر به این‌که آمار دقیقی از شیوع تظاهرات آغازین این بیماری به صورت درگیری بیرون روده‌ای (به ویژه به صورت دهانی) موجود نیست و تنها چندین مورد گزارش از آن موجود است به گزارش این مورد بیماری کرون در پسر 11 ساله با تظاهر آغازین دهانی پرداخته شد (1، 2، 7، 15 و 16). بنابراین، هدف از ارائه‌ی این گزارش جلب توجه نمودن بیشتر دندانپزشکان و پزشکان به این نکته بود، که آسیب‌های دهانی مهم بوده و بررسی پیوند این آسیب‌ها با بیماری‌های سیستمیک نیازمند توجه دو چندان دارد، چرا که می‌تواند در تشخیص زودرس، پروگنوز بیماری و نتایج درمانی نقش عمده‌ای داشته باشد.

## شرح مورد

پسر 11 ساله‌ای، به علت زخم‌های دردناک دهانی به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد مراجعه کرده بود. در معاینه‌های بیرون دهانی دارای تورم پراکنده‌ی لب‌ها بود. در معاینه‌های درون دهانی چهار زخم شبیه به آفت و کرایتر با هاله‌ی التهابی با ابعاد حدود  $1 \times 0/4$  سانتی‌متر در مخاط لب بالا، زبان و باکال همراه با رنگ پریدگی مخاط دیده شد (نگاره‌ی 1-الف، ب و پ). که میزان درد و سوزش آن‌ها بر پایه‌ی معیار VAS، 9 برآورد گردید. با توجه به پیشینه‌ی 4 ساله‌ی زخم‌های دهانی که با



نگاره‌ی 1- الف: زخم شبه آفت در مخاط زبان، ب: زخم شبه آفت در مخاط باکال، پ: زخم شبه کرایتر و تورم پراکنده در لب بالا

فاصله‌ی هر 3 ماه یک بار تکرار می‌شدند، تشخیص احتمالی آفت عود کننده مطرح گشت. بررسی پیشینه‌ی پزشکی نشانگر درد گهگاهی شکمی از یک ماه پیش، یک نوبت مدفوع خونی، کاهش اخیر 8 کیلوگرم وزن و نبود پیشینه‌ی فامیلی بیماری و نیز، نتایج آزمایش‌های خونی (آنمی فقر آهن، افزایش ESR و CRP مثبت) با شک به کرون بیمار به فوق تخصص گوارش ارجاع داده شد. نتایج بررسی و گزارش نهایی گویای بیماری کرون بود. مهم‌ترین تغییرات در بررسی‌های پاراکلینیکی عبارت بودند از: سونوگرافی (افزایش ضخامت ایلتوم انتهایی)، ترانزیت (تنگی در دیستال ایلتوم و افزایش ضخامت مخاطی لوپ‌های ژژنوم)، کلونوسکوپی (افزایش ضخامت و ادم مخاطی ایلتوم انتهایی) و در بیوپسی ایلتوسکال (آماس مزمن و کریبت‌های گوناگون آسه).

از آنجا که تظاهر آغازین بیماری، زخم‌های گوناگون شبه آفت دردناک با پیشینه‌ی عود چهار ساله و تورم پراکنده در لب‌ها بود، برای اطمینان در تشخیص و رد دیگر سندرم‌های وابسته به آفت دهانی همچون بهجت، سوئیت (شامل تظاهراتی همچون تب و زخم‌های دهانی شبه آفتی و بروز ندول‌ها و پلاک‌های التهابی ناشی از ترشح نوتروفیل‌ها در پوست صورت و انتها هاست) و دیگر تظاهرات بیرون روده‌ای بیمار نیز، بررسی گردید. کاهش دانسیته‌ی استخوان، ساکروایلثیت، اریتم نودوزوم ران مشخص گردید. در راستای رد کردن سندرم بهجت در تشخیص افتراقی، آزمون ASCA مثبت، ولی آزمون پانرژی و توبرکولین منفی بود. افزون بر این، در بررسی متخصصین مربوطه، سلامت کلیه و کبد و چشم و ریه و ژنتیک تایید شدند.

کرون و کولیت اولسراتیو، جزو بیماری‌های ایدیوپاتیک آماسی روده‌ای هستند، که اتیوپاتوزنز شناخته شده‌ای ندارند. اما با توجه به همانندی تظاهرات بیرون روده‌ای و روده‌ای این دو

بیماری و همچنین، تفاوت در درمان و پروگنوز، تشخیص افتراقی این دو بیماری به شرح زیر در مورد یاد شده مطرح گردید: خونریزی و اسهال خونی، از تظاهرات ویژه‌ی کولیت اولسراتیو هستند. در حالی که در کرون این تظاهر نادر است، که تنها یک نوبت در بیمار یاد شده گزارش گردید. ناهنجاری کارکرد جذبی روده‌ی باریک، که طبعاً موجب آنمی می‌شود در کرون شایع‌تر از کولیت است. در این بیمار، آنمی فقر آهن با توجه به رنگ پریدگی مخاط و یافته‌های آزمایشگاهی (افزایش ESR و CRP مثبت) تایید گردید. نمای بالینی بیماری کولیت، دراماتیکترو ثابت‌تر از کرون است، که منجر به تاخیر در تشخیص کرون و نیز احتمال بیشتر مراجعه بیماران تشخیص داده نشده می‌شود. نمای نسبتاً ملایم بیماری و مراجعه بیمار با کرون تشخیص داده نشده در مورد یاد شده نیز درست بود. نمای مشخصه (هال مارک) بالینی کولیت اولسراتیو، اسهال شدید (شش حرکت روده‌ای در ساعت) و خونریزی رکتال هستند و این بیماران، از درد شدید شکمی در هر دو کوادرانت با ماهیت کرامپی شاکی هستند، که پیش از حرکات روده‌ای رخ می‌دهد. این در حالی است که این بیمار از درد با فاصله‌های منظم در بخش مرکزی شکم به ویژه پس از غذا (بی ماهیت کرامپی) شاکی بود. به تازگی از آزمون سرولوژیک ASCA (آنتی بادی ضد ساکارئومایسیس سروسیا) که در 70 درصد از موارد بیماری کرون در مرحله‌ی فعال مثبت است، جهت افتراق کرون از کولیت اولسراتیو و نیز پیش بینی روند بیماری استفاده می‌شود. مثبت بودن ASCA در این بیمار افتراق سرولوژیک کولیت از کرون را کامل کرد. مهم‌ترین نمای تشخیصی کولیت اولسراتیو در سیگموئیدوسکوپی، زخم‌های گوناگونی که از خون و چرک پوشیده شده‌اند هستند.

معتبرترین روش برای تشخیص افتراقی کرون و کولیت

## Archive of SID

روگر (Roger) در گزارش یک مورد بیماری کرون با علائم دهانی بی تظاهرات روده‌ای در مرد 44 ساله‌ای به این شرح پرداخت: این بیمار در روند 15 ماه، دچار تورم متناوب بخش زیرین صورت، لب، گونه و نیز زخم‌های شبه آفت گوناگون دردناک شده بود. در سیگموئیدسکوپی، مخاط رکتال هیپرامیک بود و ادم و ارتشاح آماسی در میان ماهیچه‌ها همراه با آسیب‌های گرانولوماتوز کوچک دیده شد که تشخیص کرون را قطعی کرد<sup>(7)</sup>. این یافته‌ها از لحاظ بروز زخم‌های شبه آفت و تورم پراکنده لب‌ها و نبود تظاهرات روده‌ای و شواهد هیپرامی و ارتشاح آماسی در مخاط روده همانند گزارش کنونی بود. این در حالی است، که در گزارش موردی که در پسر 11 ساله‌ای ارائه شده، به بررسی‌های کامل تر پاراکلینیکی (سونوگرافی، ترانزیت باریوم، کلونوسکوپی و بیوپسی ایلئوسکال)، افزون بر تشریح شیوه‌ی درمان بیمار و نتایج آن پرداخته شد، که همگی از نقاط قوت این گزارش است.

در 16 مورد از گزارش‌های مربوط به بیماری کرون که تظاهرات آغازین دهانی داشتند تنها در 6 تا 20 درصد از آن موارد، زخم آفتی دیده شد و مخاط باکال دارای دو نمای کبل استون همراه با زخم‌های آفتوز و افزایش گرانولیشن مدولار بود، که هر دوی این نماها با تغییرات صورتی همراه بودند و تنها در یک مورد با نشانه‌های روده‌ی کوچک رابطه داشتند<sup>(7)</sup>. این نکته که بروز زخم‌های شبه آفت تنها در 6 تا 20 درصد از 16 مورد گزارش شده (0/008) در طی 7 سال، نادر بودن این یافته را در گزارش ارائه شده تایید می‌کند. افزون بر این، بررسی‌های تکمیلی پاراکلینیکی از لحاظ سونوگرافی، ترانزیت باریوم، کلونوسکوپی و بیوپسی ایلئوسکال و نتایج درمان بیمار که در این گزارش به آن پرداخته شد از نکات قوت گزارش کنونی به شمار می‌رود.

## نتیجه‌گیری

با توجه به این که نشانه‌های بیرون روده‌ای کرون (همچون نشانه‌های دهانی) نشانه‌ی مطمئنی در تشخیص برخی موارد است بنابراین، شناخت این نشانه‌های آغازین می‌تواند در تشخیص زود هنگام این بیماری موثر باشد. از سویی دیگر، چون دهان می‌تواند جای تظاهرات آغازین برخی بیماری‌های سیستمیک باشد بنابراین، مراجعه‌ی آغازین بیماران به مطب‌های دندانپزشکی را در پی خواهد داشت. با توجه به این که پیشینه‌ی دراز مدت بیماری کرون که ناشی از تشخیص ندادن و درمان به هنگام، به علت

اولسراتیو، کلونوسکوپی همراه با بیوپسی از کلون توسط آندوسکوپی بوده، که شواهدی از درگیری سگمنتال کولون و طبیعی بودن رکتوم و وجود گرانولوم (در 50 درصد موارد) تایید کننده‌ی تشخیص کرون است<sup>(7 و 16)</sup>. یافته‌های کلونوسکوپی و بیوپسی این بیمار همراه با ترانزیت باریوم و سونوگرافی تشخیص کرون را تایید نمود<sup>(3, 4, 6, 11, 13, 15, 16)</sup>. در پایان، با توجه به یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی یاد شده و رد دیگر تشخیص‌های افتراقی، تشخیص قطعی کرون توسط فوق تخصص گوارش تایید گردید. با نظر متخصص بیماری‌های دهان و گوارش، بیمار در حال درمان با آزاتیوپرین، پردنیزولون، مسالازین، مترونیدازول و فرس سولفات و ویتامین B12 و دهانشویه‌ی نیستاتین قرار گرفت. هم اکنون بر پایه‌ی شواهد بالینی و آزمایشگاهی مبنی بر کاهش ESR و از میان بردن کرامپ شکمی و نشانه‌های دهانی و آنمی، بیماری ایشان رو به بهبودی است.

## بحث

با توجه به این که کمترین شیوع بیماری کرون، از لحاظ جغرافیایی در قاره‌ی آسیا گزارش شده که حدود  $(8 \times 10^{-6})$  است<sup>(15-16)</sup> و نیز این نکته که بیشتر پژوهشگران حداکثر شیوع آن را در مردان 15 تا 30 و 60 تا 80 سال و برخی از پژوهشگران، بیشترین بروز آنرا در زنان 20 تا 29 سال گزارش کرده‌اند<sup>(1-7, 15-16)</sup>. همچنین، نظر به این که آمار دقیقی از شیوع آن با نخستین تظاهر بیرون روده‌ای بیماری (به ویژه به صورت دهانی) موجود نیست و تنها چندین مورد گزارش از آن موجود است و افزایش رو به رشد آن در طی سال‌های گذشته به گزارش این مورد بیماری کرون در پسری 11 ساله با تظاهر آغازین دهانی پرداخته شد<sup>(1-7, 15-16)</sup>. موارد گزارش شده از سال 1969 به بعد به شرح زیر بودند:

برنستش (Bernstien)، دو مورد از تظاهر آغازین بیماری کرون را به صورت آسیب‌های دهانی به این شیوه گزارش نمود، که در مخاط باکال، با الگوی کبل استون (Cobble stone) و در کام، به صورت زخم‌های گوناگون شبه آفت و در لب‌ها، به صورت تورم پراکنده دیده شد<sup>(1)</sup>، که این یافته‌ها از لحاظ بروز زخم‌های شبه آفت و تورم پراکنده لب‌ها همانند گزارش کنونی بود. گزارش نکردن یافته‌های پاراکلینیکی (کلونوسکوپی - سونوگرافی و غیره) و شیوه‌ی درمان و نیز، شرایط بیمار پس از تشخیص از نقاط ضعف گزارش ایشان به شمار می‌رود.

*Archive of SID*

درمان و بهبود پروگنوز بیماری برداشته که به این وسیله بقای بیمار افزایش خواهد یافت. بنابراین، توجه به آسیب‌های دهانی مهم بوده و بررسی پیوند این آسیب‌ها با بیماری‌های سیستمیک نیازمند توجه دو چندان است، چرا که می‌تواند در تشخیص زودرس، پروگنوز بیماری و نتایج درمانی نقش عمده‌ای داشته باشد.

چگونگی بیماری است؛ از جمله عوامل خطر ساز برای سرطان‌هایی همچون کولورکتال و آدنوکارسینوم و لنفوم غیر هوچکین و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی مطرح شده است بنابراین، چنانچه پزشک بتواند بیماری را در سنین پایین و از روی تظاهرات بیرون رودهای (نشانه‌ی دهانی) تشخیص دهد، گامی موثر در مداخله‌ی به هنگام و در راستای پیشگیری و

\*\*\*\*\*

**References**

- Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 234-245.
- Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 309-312.
- Snyder MB, Cawson RA. Oral changes in Crohn's disease. *J Oral Surg* 1976; 34: 594-599.
- Mdinariidze GN, Rumiantsev VG, Maksimovskii IuM, Iurkov MIu. State of the mouth cavity in patients with inflammatory intestinal diseases. *Eksp Klin Gastroenterol* 2006; 4: 17-21, 114.
- Colella G, Riegler G, Lanza A, Tartaro GP, Russo ML, Tartaglione M. Changes in the mouth mucosa in patients with chronic inflammatory intestinal diseases. *Minerva Stomatol* 1999; 48: 367-371.
- Stephen L. Principles of internal medicine. 15th ed., USA: Mc Graw. Hall; 2001. p. 1679-1692.
- Clayton R, Feiwei M. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 650-651
- Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri MA, Lee FD, et al. Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982; 23: 198-201.
- Rudolph I, Goldstein F, DiMarino AJ Jr. Crohn's disease of the esophagus: Three cases and a literature review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 117-122.
- Paul E, Evans MD. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations 2007; 9: 5.
- Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation *Lancet* 2006; 367: 668-78.
- Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* 1975; 16: 249-254.
- Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406-410.
- Bhat M, Dawson D. Wheezes, blisters, bumps and runs: multisystem manifestations of a Crohn's disease flare-up. *CMAJ* 2007; 177: 715-718.
- Ghadimi R. Principles of Harrison internal medicine. 16 th ed., Tehran: Tabibfar; 2005. p. 169-192.
- Martin S, Greenburg M. *Burket's Oral Medicine*. 11 th ed., USA: BC Decker Inc; 2008. p. 352-356.