

کولیت اولسروز در کودکان - تظاهرات بالینی و آندوسکوپی و پاتولوژیک و ارتباط بین آنها

یک مطالعه آینده نگر یکساله (۸۱-۱۳۸۰) در بخش آندوسکوپی اطفال بیمارستان قائم مشهد

دکتر سیمین پرتوی - دکتر کامران غفارزادگان - دکتر محمود امیر ظهیری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد - بیمارستان قائم

خلاصه

هدف از این مطالعه بررسی فراوانی جنسی و سنی، تظاهرات بالینی، یافته های پاتولوژی و آندوسکوپی بیماران مبتلا به کولیت اولسروز در مدت یکسال بود.

بدین منظور بیمارانی که با تظاهرات بالینی اسهال، هماتوژی، درد شکم و غیره مراجعه می کردند بعد از کنار گذاشتن کولیت های عفونی و سایر تشخیص های مرحله اول، با توجه به ازمان علائم جهت انجام آندوسکوپی دستگاه تحتانی ارجاع می شدند. از این عده چنانچه نمای آندوسکوپی دستگاه گوارش تحتانی بیانگر مطرح شدن تشخیص کولیت اولسروز بود نمونه های بیوپسی برداشته شده جهت بررسی آسیب شناسی ارسال می شد. تشخیص کولیت اولسروز با در نظر گرفتن جمیع یافته های بالینی، آندوسکوپی و پاتولوژی در پانزده بیمار مسجل شد و بررسی بر روی این تعداد موارد انجام گرفت.

فراوانی جنسی بیماران مورد مطالعه تقریباً در هر دو جنس برابر بود. در محدوده سنی اطفال بیشترین موارد در سن ۱۱ تا ۱۵ سالگی دیده می شود. اسهال و خونریزی رکتال (با درصد مساوی) شایعترین تظاهر بالینی و بعه از آن درد شکم بود. علائم سیستمیک نظیر کاهش وزن، تب و آنمی در بیماران مورد مطالعه ما از شیوع پائینی برخوردار بودند که مورد اخیر با آمارهای غربی همخوانی ندارد. پاسخ به درمان در کوتاه مدت (یکسال) خوب و عود و یا عوارض بیماری بسیار کم مشاهده شدند.

واژه های کلیدی: کولیت اولسروز، کودکان، آندوسکوپی، دستگاه گوارش تحتانی

مقدمه

کولیت اولسروز یک بیماری التهابی مزمن با علت ناشناخته است که اکثر امخاط رکتوم و کولون را گرفتار می سازد بیماری همیشه از رکتوم شروع می شود و تا فواصل متغیری بطرف پروگزیمال پیشرفت می کند (۲،۱). شیوع کولیت اولسروز طی ۳۰ سال گذشته نسبتاً ثابت مانده (۳) یا کمی کاهش داشته است (۲). میزان وقوع آن در کشورهای اروپای شمالی و ایالات متحده بیشترین (۱۵:۱۰۰۰۰۰) و در ژاپن و آفریقای جنوبی کمترین میزان را دارد (۱:۱۰۰/۰۰۰) شیوع

کلی آن در اروپای شمالی و ایالات متحده متغیر (۲۰۰/۱۰۰:۱۰۰-۱۰۰) می باشد (۳). احتمال ابتلای جنس مذکر اندکی بیش از مؤنث (۳) و یا برابر (۵،۴،۲) ذکر شده است. بیماری بطور تجربی و بوسیله نماهای بالینی و پاتولوژی و آندوسکوپی تشخیص داده می شود.

بیماریهایی که در تشخیص افتراقی قرار می گیرند با توجه به شرح حال، معاینه فیزیکی، پاتولوژی و آندوسکوپی کنار گذاشته می شوند. تشخیص دیررس بیماری منجر به کمی رشد، آنمی شدید و یا عوارض دیر رس بیماری می شود (۲،۱). فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد بیماری التهابی روده اهمیت زیاد دارند چنانکه شناسن ابتلا در دو قلوها بالاتر و در دو قلوهای منوزیگوت بیش از دی زیگوت است (۷،۶،۳).

عوامل خطر (Risk Factors) همراه با کولیت اولسروز طی دوره طفولیت شامل زمینه نژادی (سفیدها بیشتر از سیاهان) و سابقه خانوادگی مثبت برای بیماری التهابی روده می باشد. سابقه اسهال دوره شیرخوارگی (اسهال غیر اختصاصی) در بیماران بیشتر است. با وجود پیشرفتهای بسیار، اتیولوژی بیماری ناشناخته باقی مانده است. از میان تئوریهای متعدد مطرح شده تئوری منشاء اتو ایمنون بیماری قویتر از بقیه تئوریها مطرح است (۹،۸،۷).

افزایش تولید IgG و اتو آنتی بادیها علیه پروتئینهای خاص اپی تلیوم کولون نشان داده شده است. این آنتی بادیها واکنش متقاطع با سایر آنتی ژنهای نسوج خارج روده مثل اپی تلیوم صفاوی، پوست، کندروسیتها و جسم مژگانی چشم نشان می دهد. تظاهرات بالینی شایع شامل اسهال، خونریزی رکتال و درد شکم می باشد (۱۱،۱۰،۲). شروع بیماری معمولاً بی سروصدا با پیشرفت تدریجی است. شدت علائم بالینی به ۳ دسته خفیف با دفع مدفوع و هماتوشرژی پراکنده و حداقل علائم سیستمیک؛ متوسط با کاهش وزن، اسهال و نشانه های سیستمیک بیشتر (تب، آنمی خفیف)؛ و شدید بصورت بیماری حاد با ظاهر توکسیک و درد شکم و آنمی شدید، تقسیم می شود (۱۴،۱۳،۱۲). تظاهرات خارج روده ای بیماری تقریباً در تمام سیستمهای عضوی بدن دیده می شود.

درگیری پوست (پیویدرماگانگرنوزوم و اریتماندوزوم)، درگیری درخت صفاوی (کلانژیت اسکروزان) درگیری چشم (یوئیت)، درگیری مفاصل (اسپوندیلیت انکیلوزان و ساکروایلئیت) تظاهر خارج روده ای عمده بیماری است (۱۷،۱۶،۱۵).

روش مطالعه

این مطالعه بر روی مواردی انجام شد که تشخیص قطعی بیماری بر اساس شواهد بالینی آندوسکوپی و پاتولوژی میکروسکوپی داده شده بود. تمامی این بیماران از بین مراجعین بخش آندوسکوپی

بیمارستان قائم (عج) در مدت یکسال کامل شمسی از شهریورماه ۱۳۸۰ لغایت شهریورماه ۱۳۸۱ بودند. بیماران مورد مطالعه از بین ۲۷ بیمار انتخاب شدند که با شکایات اسهال، خونریزی رکتال، درد شکم و غیره ارجاع شده بودند.

لازم به توضیح است که تشخیصهای افتراقی کولیت اولسروز شامل کولیت های عفونی (توسط آزمایش مستقیم مدفوع و کشت روتین مدفوع) و سایر تشخیصها (عمدتاً با شرح حال و معاینه فیزیکی) قبلاً در بین موارد فوق کنار گذاشته شده بود. از تعداد فوق ۱۲ بیمار با توجه به علائم بالینی، آندوسکوپی و پاتولوژی بعلت عدم سازگاری با تشخیص کولیت اولسروز از مطالعه حذف شدند.

تظاهرات بالینی و سایر نکات مهم و شرح حال کودکان در فرمهای روتین بخش آندوسکوپی و همچنین فرم مشخصات بررسی بیماران مطالعه حاضر، ثبت می گردید.

این مطالعه منحصراً بر روی ۱۵ موردی انجام شد که در آنها تشخیص قطعی کولیت اولسروز با در نظر گرفتن جمیع جهات داده شده بود. نمونه های بیوپسی از جدار کولون در داخل محلول فرمالین به بخش پاتولوژی بیمارستان قائم ارسال و بعد از انجام مراحل اولیه شامل فیکس کردن نمونه و تهیه برشها و رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین-ئوزین مورد بررسی قرار گرفته نتایج طی برگه اعلام جواب پاتولوژی گزارش شده است.

نسخه ای از گزارش فوق ضمیمه پرونده بیمار در بخش آندوسکوپی می گردید. جوابهای پاتولوژی شامل ۴ قسمت اند: قسمت اول مشخصات بیمار، نام نمونه و ناحیه برداشت آن، قسمت دوم شرح ماکروسکوپی نمونه (شامل تعداد، ابعاد، رنگ و ظاهر نمونه)، قسمت سوم شرح میکروسکوپی نمونه ها (که بخش اصلی مورد استفاده در این مطالعه می باشد) و بخش چهارم تشخیص که نظریه نهائی پاتولوژیست در آن ذکر شده است.

علیرغم کم بودن تعداد بیماران کولیت اولسروز در محدوده سنی اطفال در مقایسه با بزرگسالان وجود تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا ما را بر آن داشت که بررسی نسبتاً کلی و جامعی در حدود امکانات و پرونده های موجود بر روی این بیماران انجام دهیم.

در این مطالعه علاوه بر تعیین فراوانی جنسی، سنی و تظاهرات بالینی مختلف و نماهای متعدد پاتولوژی میکروسکوپی و آندوسکوپی بیماری و ذکر پروتکل درمانی بیماران و جواب به درمان که انجام شد چندین مورد مقایسه بین شدت یافته های پاتولوژی و آندوسکوپی و همچنین تظاهرات بالینی با پاتولوژی و آندوسکوپی جهت یافتن ارتباط منطقی بین آنها انجام گرفت.

نتایج

در این مطالعه پروسپکتیو یک ساله که از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ در بخش آندوسکوپی اطفال بیمارستان قائم مشهد انجام شد ۱۵ بیمار که علائم دقیق بالینی و پاتولوژی کولیت اولسروز را داشتند از بین بیمارانی که بعلت اسهال مزمن، خونریزی گوارشی تحتانی، درد شکمی و غیره مراجعه نموده بودند انتخاب شدند و نتایج بدست آمده از نظر بالینی و پاتولوژیکی بررسی و مقایسه شد. شیوع جنسی در هر دو جنس تقریباً یکسان بود و محدوده سنی اطفال بین ۱۱ تا ۱۵ سال بود. شایعترین علائم بیماری اسهال و خونریزی رکتال و سپس درد شکم بود و در مطالعه ما علائم سیستمیک کمتر مشاهده شد. نتایج این مطالعه در نمودارهای ۱ تا ۵ و در جداول ۱ تا ۳ دیده می شود.

با وجود پیشرفتهای فراوان در زمینه بیماری کولیت اولسروز هنوز علت بیماری ناشناخته باقی مانده و بیماری درمان قطعی ندارد (۲). اختلال تنظیم ایمنی بر پایه وجود یک مارکر ژنتیکی بنام pANCA که در بیماران کولیت اولسروز به شدت مثبت است مطرح شده است. افزایش تولید آنتی بادی علیه پروتئینهای اپی تلیوم روده که با سایر آنتی ژنهای نسوج مختلف (چشم، پوست) واکنش متقاطع دارد نیز در بیماران اثبات شده است (۱۵).

از نظر پاتولوژی آبنه کریپتیک، اختلال نظم ساختمانی و تخلیه سلولهای گابلت از تغییرات تیپیک بوده ولی پانگونومونیک بیماری نیست (۱). یافته های شایع در آندوسکوپی دستگاه گوارش تحتانی، کونژسیون مخاطی، شکنندگی مخاطی و اولسر یافته های شایع محسوب می شوند.

فراوانی جنسی در بیماران مطالعه حاضر در مذکر و مؤنث برابر با برتری مختصر مذکر می باشد. که به هر دو مورد در مراجع اشاره شده است (۴،۳،۲). از نظر فراوانی نسبی شایعترین محدوده سنی ۱۱ تا ۱۵ سال مشاهده شد که با آمارهای مرجع مطابقت دارد. فراوانترین تظاهرات بالینی اسهال (۸۰ درصد) و خونریزی رکتال (۸۶ درصد) بود که درصد شیوع این تظاهرات در کتب مرجع در مطالعات قدیمی تر بسیار نزدیک به در صد های ما ولی در مطالعات جدیدتر بالاتر (حدود ۹۵٪) ذکر شده است. درد شکمی در ۷۳٪ بیماران دیده شد که در مطالعات قبلی بالاتر (۸۸ درصد) ذکر شده است.

درصد های مطالعه حاضر با مطالعه ۱۵ ساله قبلی در همین مرکز (۱) نزدیکی قابل توجهی دارد. در مطالعه مذکور اسهال ۸۴ درصد، خونریزی رکتال ۸۶ درصد و درد شکمی ۹۰ درصد گزارش شده است.

علائم خارج گوارشی با توجه به جدید بودن موارد و مدت زمان کم، در هیچ مورد مشاهده نشد. در یک مورد FTT با علائم فیزیکی و معیارهای وزنی و قدی آن مشاهده گردید.

محاسبه P-value بسیار نزدیک به حد قابل قبول (۰/۰۸) در بین علائم آندوسکوپی و یافته های پاتولوژی بیماری است که البته با توجه به حجم پایین نمونه ها قابل تعمیم به کل جامعه نیست ولی شاید موهید این نکته باشد که مشاهده علائم تیپیک آندوسکوپی معمولاً منجر به پیداشدن یافته های پاتولوژیک تیپیک در نمونه های بیوپسی می شود.

تشخیص بیماری با توجه به تظاهرات بالینی، یافته های آندوسکوپی و پاتولوژی داده می شود و نقش بررسی رادیولوژیک در سالهای اخیر با توجه به همخوانی خوب بین آندوسکوپی و پاتولوژی بسیار کم رنگ شده است (۶،۲،۱). کولیت اولسروز باید در هر کودک یا نوجوانی که با اسهال و درد شکمی مزمن و خونریزی واضح یا مخفی مراجعه می کند مد نظر قرار گیرد. کنار گذاشتن علل عفونی کولیتها اقدام اولیه مهم است و قدم بعدی انجام کولونوسکوپی با حداقل آمادگی و مقدم بر باریوم انما می باشد. در صورت تیپیک بودن نما، بیوپسی از جدار روده برداشته می شود.

شروع درمان بیماران مطالعه حاضر با در نظر گرفتن شدت بالینی و آندوسکوپی با دو پروتکل سولفاسالازین خوراکی به تنهایی و سولفاسالازین بعلاوه پردنیزولون خوراکی انجام شد. پاسخ به درمان در مدت مطالعه در نزدیک به تمام موارد خوب و تنها در یک مورد بعلت عدم پاسخ به پروتکل دوم، آساکول جایگزین سولفاسالازین گردید.

مشاهده شیوع کم علائم سیستمیک بیماری نظیر کاهش وزن، آنمی و تب در بیماران ما مغایر با آمار مندرج در کتب مرجع (اکثراً آمار ایالات متحده) بود و تاءبید این اختلاف در مطالعه قبلی در همین مرکز (۱) موهید این نکته است که علائم سیستمیک در بیماران ما کمتر مشاهده می شود و شاید این به طبیعت متفاوت بیماری در منطقه ما (اتیولوژی متفاوت) مربوط باشد.

اکثر بیماران به درمان با سولفاسالازین بخوبی جواب می دهند (۱) ولی بیماری علیرغم پیشرفتهای اخیر همچنان غیر قابل علاج باقی مانده است. درمانهای طبی و جراحی جدید دورنمای کلی کودکان مبتلا به این بیماری را بهبود بخشیده است (۳،۲).

اندازه گیری گاز نیتریک اکسید در نمونه جمع آوری شده از گازهای روده ای که در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز غلظت بالاتری دارد از روشهای تشخیص جدید بیماری است (۱۸،۵).

ABSTRACT**Ulcerative Colitis in Children****Clinical Presentation, Endoscopic and Microscopic Morphology of Biopsies and Their Correlations**

Simin Partovi, MD; K. Ghaffarzadegan, MD; M. Amirzahiri, MD
Mashad University of Medical Sciences, Ghaem Hospital

Fifteen patients with established diagnosis of ulcerative colitis are evaluated. Data was gathered in patients of pediatric endoscopy including: 1) patients history and physical examination, 2) endoscopic reports, and 3) pathologic reports of colon biopsies.

The results showed that ulcerative colitis is seen equally in both sexes. The most common age in pediatric group is 11-15 years.

The common presentations of ulcerative colitis in our study were diarrhea (80%) and hematochezia (86%), and abdominal pain (73%).

Severe forms of ulcerative colitis were seen in 26.6% of cases. P-value of correlation of endoscopic and pathologic findings of ulcerative colitis in our cases was 0.08, which is not statistically significant, although very close to 0.05 (positive correlation).

Except for one case of failure to thrive, extraintestinal findings were not seen in our study.

Keywords Ulcerative colitis, children, lower GI endoscopy

منابع

- (۱) پرتوی، سیمین: کولیت اولسروز در کودکان و گزارش ۵۳ مورد در مدت ۱۵ سال در شمال شرق ایران. دپارتمان اطفال دانشگاه علوم پزشکی مشهد. مجله دانشکده پزشکی مشهد صفحه ۱۲-۱۰ شماره ۶۲ سال چهل و یکم
- (2) Markowitz JF :Ulcerative colitis. In: Hays JS: Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd ed. Pp 419-30. Saunders, Philadelphia 1999
- (3) Ulshen M: Chronic ulcerative colitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB: Nelson Textbook of Pediatrics. Pp 1150-8. Saunders, Philadelphia 2000
- (4) Podolsky DK: Medical progress. Inflammatory bowel disease. New Engl J Med 325: 928-35, 1999
- (5) Ljung T, Beijer E, Herulf M et al: Increased rectal nitric oxide in children with active inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34(3): 302-6, 2002
- (6) Srivastava M, Zulakowski D, Cheifetz P et al: Elevated serum hepatocyte growth factor in children and young adults with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 33(5): 548-53, 2001
- (7) Ljung T, Herulf M, Beijer E et al: Rectal nitric oxide assessment in children with Crohn disease and ulcerative colitis. Indicator of ileocaecal and colorectal affection. Scand J Gastroenterol 36(10): 1073-6, 2001
- (8) Alberini JL, Badran A, Freneaus E et al: Technetium -99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 32(3): 278-86, 2001
- (9) Keene DL, Matzinger MA, Jacob PD et al: Cerebral vascular events associated with ulcerative colitis in children. Pediatr. Neurol 24(3): 238-43, 2002
- (10) Chao HC, Chiu, Knog MS, Chang LY et al: Factors associated with intestinal perforation in children with non-typhi salmonella toxic megacolon. Pediatr Infect Dis 19(12): 1158-62, 2000
- (11) Bousvaros A, Kirshner BS, Werlin SL et al: Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. J Pediatr 137(6): 764-9, 2000
- (12) Nagal H, Raban M: The importance of early surgery in children with ulcerative colitis. Isr Med Assoc J 2(8): 292-4, 2000
- (13) Matikainen M, Aitola P, Hiltunen KM: Ileal pouch - anal anastomosis in children versus adult. Annchir Gynaecol 86(2): 104-6, 2000
- (14) Tsai TC, WU CF, Hwang B: Toxic megacolon secondary to infective colitis in children. J Med Assoc 99(3): 199-205, 2000
- (15) Charron M, Dilorenzo C, Kocoshis S: Are 99m TC leukocyte scintigraphy and SBFT studies useful in children suspected of having inflammatory bowel disease? Am J Gastroenterol 95(5): 1208-2, 2000
- (16) Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L et al: Ulcerative colitis: gastroenterol Nutr 30(3): 259-64, 2000
- (17) Hamilton JR, Bruce GA, Abdourhaman M: Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Adv Pediatr 26: 311-314, 1979
- (18) Michener WM: Ulcerative colitis in children : Problems in management. Pediatr Clin North Am 14:159-163, 1967