

# مطالعه میزان درگیری پانکراس و اختلال رشد در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس

دکتر مهری نجفی - فوق تخصص گوارش اطفال - بخش گوارش مرکز طی کودکان - گروه اطفال

## Prevalence of Pancreatic insufficiency & FTT in Cystic Fibrosis ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is an inherited disease that affects multiple organ systems. It is the most common cause of severe progressive lung disease and exocrine pancreatic insufficiency. In our investigation 67 patients had CF. Of these, 79% had pancreatic insufficiency and 92% had lung disease under 2 years age. Also 67% of patients were < 2 percentile and 28% between 3-10 percentile weight for age. Unfortunately 27% of them died because of respiratory problems.

Key Words: Cystic Fibrosis, Nutritional rehabilitation

### چکیده

بیماری سیستیک فیبروزیس (CF) بیماری‌ای ارثی است که اعضاء مختلف بدن در بچه‌ها را گرفتار می‌کند. گرفتاری عمده در این بیماری انسداد مزمن و عفونتهای مکرر راههای هوایی و اختلال در هضم مواد غذایی در روده و عوارض ناشی از آن به علت نارسایی پانکراس می‌باشد. همچنین مسئول بسیاری از موارد پولیپوز بینی، پانسینوزیت، پرولاپس رکتوم، پانکراتیت، سنگهای صفراوی، هیپرگلیسمی وابسته به انسولین، نارسایی در رشد (FTT) و اختلال فونکسیون کبد است.

با توجه به گستردگی علایم و ناشناخته بودن این بیماری در کشورمان بر آن شدیم که به بررسی فراوانی آن در بیمارانی که با شکایت کله‌تاز، سوءجذب، سوءتغذیه و عفونت مکرر ریه به درمانگاه گوارش مرکز طی کودکان مراجعه کرده‌اند، بپردازیم و فراوانی اختلال فونکسیون پانکراس و اختلال رشد و میزان مرگ و میر این بیماران را مورد بررسی قرار دهیم.

نتایج ما حاکی از میزان یکسان ابتدای درگیری پانکراس در بیماران ما و نتایج سایر منابع می‌باشد. ولی فراوانی اختلال رشد و مرگ و میر در بیماران ما اختلاف قابل توجهی با نتایج سایر منابع دارد.

### مقدمه

بیماری CF شایعترین بیماری اتوزومال رسیسیو کشنده در جوامع سفیدپوست است. شیوع آن در این جوامع ۱ به ۲۵۰۰ بچه

است. نقص اصلی در این بیماری موتاسیونی است که در ژن (CFTR) CF transmembrane conductance regulator بوجود می‌آید (۱،۴،۷،۹). این موتاسیون موجب اختلال در انتقال یون کلر از سلولهای اپی‌تلیالی سطوح مخاطی می‌شود. این اختلال در تمام غدد اگزوکرین و سطوح مخاطی وجود دارد. در فرد سالم انتقال یون کلر بطور طبیعی به داخل راه هوایی صورت می‌گیرد. یون سدیم هم بطور پاسیو آن را دنبال می‌کند. انتقال این دو یون موجب افزایش گرادیان اسموتیک در راه هوایی شده لذا آب بداخل راه هوایی کشیده می‌شود و hydration راه هوایی حفظ می‌شود و اجازه می‌دهد که cilia در یک مایع با ویسکوزیته پایین حرکت کنند. در حالیکه در بیماران CF نقص انتقال یون کلر موجب عدم انتقال یون سدیم و آب به داخل راه هوایی شده، hydration راه هوایی کاهش یافته و موجب بالا رفتن ویسکوزیته مایع داخل لومن می‌شود. وجود ترشحات غلیظ و چسبنده در این بیماران، موجب عفونتهای مکرر و انسداد راههای هوایی می‌شود (۷،۴).

در لوزالمعده وجود همین ترشحات غلیظ و چسبنده در مجاری، موجب بسته شدن داکتولها و در نتیجه تخریب نسج لوزالمعده و جایگزینی نسج فیبروز بجای آن می‌گردد. لذا نارسایی در ترشحات اگزوکرین پانکراس بوجود می‌آید که در ۸۵٪ بیماران CF این یافته وجود دارد (۷) و کودک دچار سوءهضم مواد غذایی می‌شود. در دوره نوزادی، مکونیوم غلیظ می‌تواند موجب انسداد روده کوچک شود.

آمی، ادم و هیپوپروتئینمی است. در تمام بیماران، ریه‌ها مسؤول اکثر موارد کسالت‌زایی و مرگ و میر هستند.

تشخیص بیماری بر اساس آنالیز عرق جمع شده، بوسیله پیلوکارپین پستوفورز کمی است. وزن عرق حداقل باید ۱۰۰ میلی‌گرم باشد و چنانچه میزان کلر از ۶۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر بیشتر باشد دیاگنوستیک است.

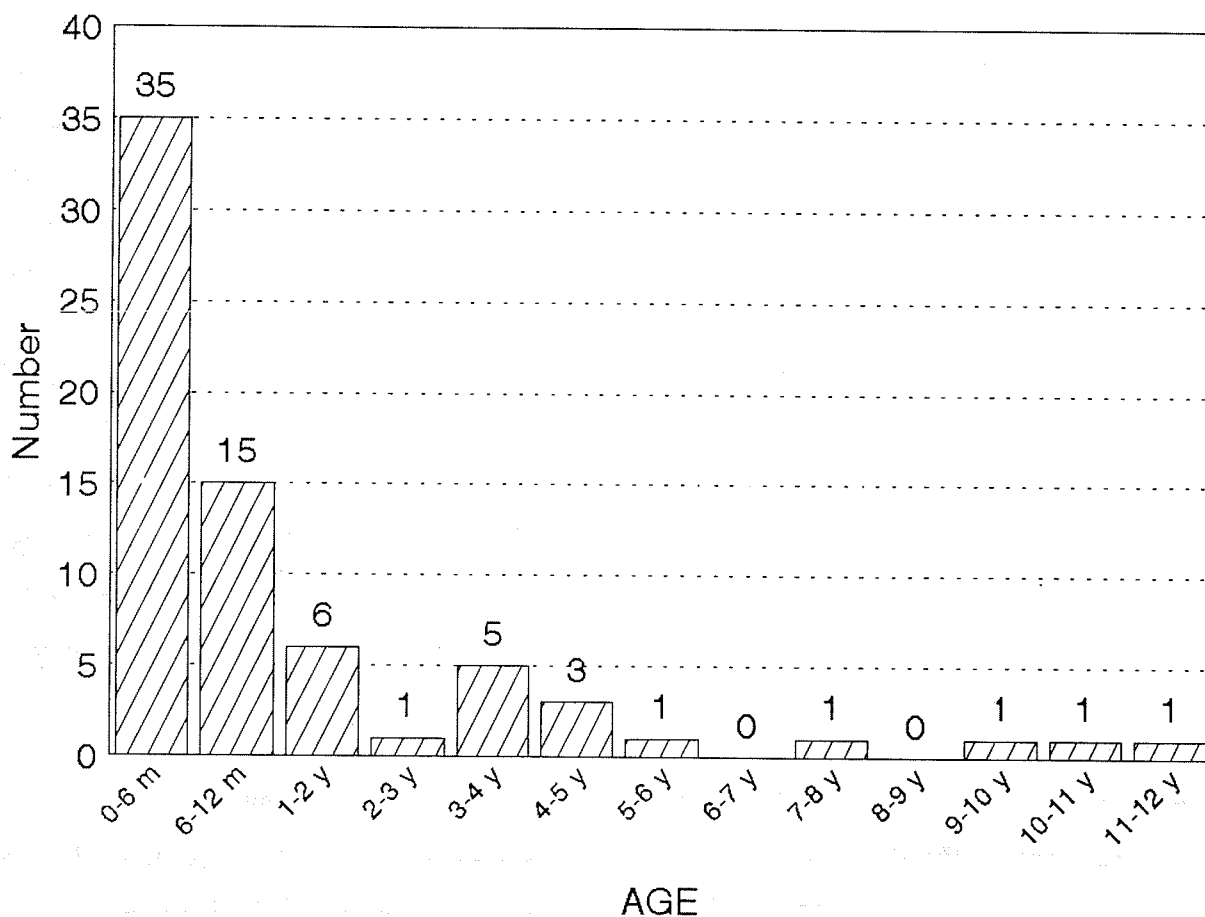
متأسفانه در برخورد با بیمارانی که به ما مراجعه می‌کردند دریافتیم که این بیماری هنوز در ایران شناخته شده نیست، لذا بر آن شدیم که به منظور شناخت هرچه بیشتر این بیماری اولاً فراوانی آنرا در طی ۱۰ سال اخیر (از ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۵) در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه مرکز طبی کودکان دریابیم و مشخص نماییم چه تعداد از این بیماران صرفاً درگیری تنفسی و چه تعداد گرفتاری ریوی همراه با نارسایی لوزالمعده دارند، در ضمن فراوانی اختلال رشد در بیماران ما چگونه است.

در کبد، انسداد مجاری صفراوی موجب سیروز صفراوی فوکال می‌گردد. در مردان آژوسپرمی انسدادی بوجود می‌آید. در مجاری عرق، برعکس راههای هوایی، جذب مجدد نمکهای عرق ترشح شده دچار اختلال است و لذا این بیماران، مقدار زیادی سدیم و کلر از راه عرق - که شوری زیادی دارد - از دست می‌دهند و حتی شب‌نمک روی پیشانی بیمار بوجود می‌آید.

پیشرفت کلینیکی CF بسیار متغیر می‌باشد. در بعضی، از همان اوایل تولد درگیری ریه بروز می‌کند، در حالی که در تعدادی تابلوی اولیه بیماری، سوءجذب است. حتی در یک خانواده تظاهرات در افراد مبتلا می‌تواند متفاوت باشد.

بیماران معمولاً ترکیبی از اسهال چرب، عفونتهای مکرر تنفسی، FTT را به همراه دارند. تظاهرات دیگر بیماری، انسداد روده کوچک بوسیله مکنونیوم غلیظ، پرولاپس رکتوم، پولیپ بینی، یرقان کلستاتیک، آلکالوز هیپوکلرمیک با دزئیدراسیون (در شیرخواران، از دست دادن نمک زیاد در عرق، آنها را مستعد به تهی شدن نمک خصوصاً در زمان گاستروآنتریت و هوای گرم می‌کند لذا این بچه‌ها با آلکالوز هیپوکلرمیک مراجعه می‌کنند)، هیپاتومگالی و سندرم

شکل ۱- توزیع سنی شروع علائم در بیماران



## روش و مواد

مطالعه ما از نوع توصیفی گذشته‌نگر روی پرونده‌های ۶۷ بیماری است که در طی سالهای ۷۵-۱۳۶۵ به تشخیص رسیده‌اند. روش قطعی تشخیص، مثبت شدن تست عرق کمی حداقل در دو نوبت جداگانه بود.

برای اثبات استئاتوره، مدفوع بیماران از نظر وجود چربی مورد بررسی قرار گرفت و چنانچه بیش از ۶۰ گلبول چربی در هر میدان میکروسکوپی وجود داشت، استئاتوره از نظر کیفی تأیید می‌شد. در بررسی اختلال رشد، بیمارانی را که منحنی رشد آنها زیر صدک ۳ بود، "FTT قطعی" و بیمارانی را که بین صدک ۳ تا ۱۰ بودند، "معرض FTT" نامیدیم.

## نتایج

سن بیماران ما، از نوزاد ۲۰ روزه تا کودک ۱۲ ساله بود (میانگین ۱/۴ سال). ۴۷ نفر (۷۰٪) از بیماران، پیش از یک سالگی مراجعه نموده تشخیص داده شدند (شکل ۱).

در ۶۷ بیمار مورد مطالعه ما، ابتلای ۵۳ بیمار به استئاتوره وجود داشت. در ۶۲ بیمار درگیری ریه وجود داشت. FTT در بیماران ما (شکل ۲) در ۴۵ مورد دیده شد.

## بحث

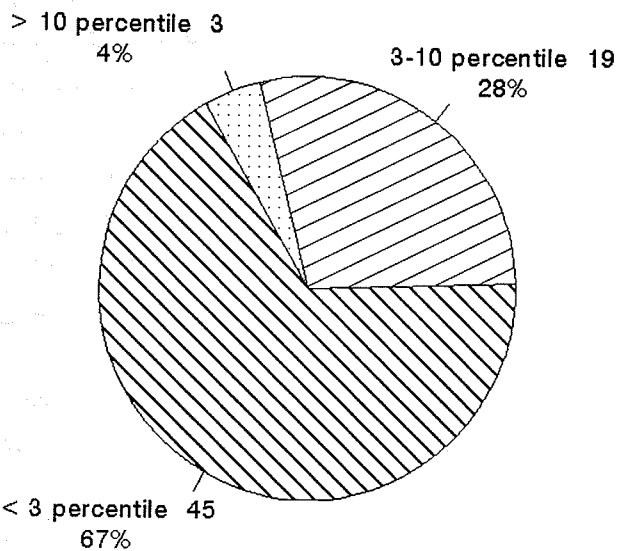
استئاتوره در ۷۹٪ بیماران ما وجود داشت که اگر آنرا با آمار خارجی ذکر شده (۹۰-۸۰٪) مقایسه کنیم ( $P > 0/05$ )، می‌بینیم که تفاوت آماری معنی‌دار نیست و نتایج ما با آمار خارجی تقریباً مشابه می‌باشد.

درگیری ریه، که شایعترین علامت بیماری است، در ۹۵٪ از بیماران ما دیده شد. در مقایسه با آمارهای خارجی (۹۵-۹۰٪) درمی‌یابیم (۹) که نتایج مشابه است.

در بررسی اختلال رشد، نتایج حاکی است که ۶۷٪ (۴۵ نفر) از بیماران ما، زیر صدک ۳ و حدود ۲۸٪ (۱۹ نفر) بین صدک ۳ تا ۱۰ قرار داشتند (شکل ۲) که نشانه میزان بالای اختلال رشد در بیماران ایرانی است.

تنها ۵٪ (۴ نفر) وزن بالای صدک ۱۰ و از اینها فقط ۱ نفر وزن بالای صدک ۵۰ داشت. در حالیکه در آمار خارجی، تا ۹ سالگی، ۸۹٪ بیماران رشد نرمال دارند (۴).

شکل ۲- فراوانی FTT در بیماران



از بین ۶۷ بیمار، ۲۷٪ (۱۸ نفر) متأسفانه به علت عوارض بیماری فوت کرده‌اند که اکثر آنها به علت عوارض تنفسی بوده است. از این تعداد ۷۲٪ (۱۳ نفر) زیر یکسال فوت کرده‌اند که در مجموع دال بر میزان بالای مرگ و میر بیماران ما در سنین پایین است. (تست‌های فونکسیون ریه در بیماران ما انجام نگرفته است چون در بین ۶۷ بیمار تنها ۵ بیمار بیش از ۵ سال سن داشتند و این تست‌ها در اطفال کمتر از ۶-۵ سال قابل اعتماد نیست. در ضمن چون تعداد قابل توجهی از بیماران، متأسفانه جهت پیگیری مراجعه نکرده بودند از نتایج پیگیری FTT باقی بیماران هم ذکری نشد). در حالی که در آمار خارجی (۷) حدود ۹۳٪ بیماران ۶ سال اول عمر را سپری می‌کنند. همچنین طول عمر بیماران آنها به ۴۰ سالگی نیز رسیده است (۷).

جهت روشن شدن علت میزان بالای مرگ و میر در بیماران ما لازم دیده شد که مختصراً به نحوه درمان این بیماران اشاره‌ای شود، زیرا مسلماً مهمترین مسأله بعد از تشخیص به موقع بیماری، اقدامات درمانی ویژه‌ای است که این بیماران در تمام مدت طول عمرشان باید دقیقاً آنرا بکار بندند. درمان این بیماری بر دو اصل استوار است:

۱- درمان اختلال فونکسیون لوزالمعده

۲- درمان بیماری ریه

درمان اختلال گوارشی شامل دریافت محصولات حاوی عصاره لوزالمعده (انواع enteric coated)، ویتامینهای محلول در چربی و رژیم پرکالری است. معمولاً مسائل گوارشی راحتتر از مسائل ریوی درمان می‌شود. هرچه بیمار وضعیت تغذیه‌ای بهتری داشته باشد از طول عمر بیشتری برخوردار خواهد شد (۵، ۸) و (WHO1&2).

مکرر ریه، مدفوع چرب و عرق شور، تا زمان بستری بدون تشخیص بودند. درمان این بیماران، به علت اشتهای کم ناشی از عفونت از یک طرف و وجود همزمان عفونت، گاه موفقیت آمیز نیست. در حالیکه با تشخیص هرچه زودتر و اقدامات درمانی که گفته شد، می توانند، هم از رشد نرمال برخوردار باشند و هم تعداد عفونتهای ریه کاهش یابد (۵). دسته دوم شیرخوارانی که معمولاً سن کمتر از ۶ ماه داشتند و با تابلوی ادم، هیپوپروتینمی و آنمی مراجعه می کنند (تریاد CF در شیرخواران کمتر از ۶ ماه). این تابلو همیشه در بیماران درمان نشده دیده می شود. علت آنها سوء هضم و سوء تغذیه شدید است که با دریافت ناکافی کالری و یا بیماری همزمان تشدید می شود. این بیماران علاوه بر اختلالات فوق معمولاً سپتیسمی هم داشتند که موجب مرگ و میر بالای آنها می شد.

بنابراین با تشخیص به موقع و بکار گرفتن درمانهای ضروری فوق الذکر می توان از مرگ زودرس آنها تا حد زیادی جلوگیری نمود و طول عمر آنها را بالا برد.

نکته مهم دیگر موقعیت اقتصادی، فرهنگی والدین است. متأسفانه فقر مادی تعداد زیادی از والدین نه تنها موجب می شود که نتوانند داروهای ضروری کودک خود را به مقدار کافی و از بهترین محصول تهیه نمایند، بلکه باعث بی توجهی آنها به دستورات ضروری می شود.

لذا جا دارد که مسؤولین امر بودجه ای به این امر اختصاص دهند زیرا اکثریت قریب به اتفاق این بیماران از خانواده های بی بضاعت می باشند

درمان مشکلات ریوی شامل برنامه منظم تمیز کردن ترشحات (فیزیوتراپی روزانه ریه ها به کمک دق و postural drainage)، برونکودیلاتاتور، مصرف آنتی بیوتیک مناسب در جریان عفونت، مصرف اکسیژن در اواخر سیر درگیری ریه و نهایتاً پیوند ریه می باشد.

استفاده از Nebulizer در منزل (با سرم فیزیولوژی) قبل از فیزیوتراپی و همچنین استفاده صحیح از برونکودیلاتورها به کمک Nebulizer در این بیماران مفید است. میکروب شایع سنین پایین استافیلوکوک طلایی و در سنین بالاتر پseudomonas می باشد. لذا آنتی بیوتیک دریافتی باید بر این اساس انتخاب شود. در کشورهای پیشرفته درمانهای دیگری هم برای این بیماران وجود دارد که بیماران ما از آن محرومند:

۱- Amiloride که به صورت آئروسول مورد استفاده قرار گرفته خلط بیمار را نرمتر و خروج آنرا راحتتر می کند.

۲- Recombinant Human DNase که روی DNA ناشی از هسته دژنره سلولهای نوتروفیل که در راه هوایی ملتهب وجود دارد و مسؤول اصلی ویسکوزیته خلط است اثر کرده، موجب بهبودی قابل توجه در VC & FEV1 و کاهش استفاده از آنتی بیوتیک می شود.

۳- ژن تراپی: که با انتقال ژن CFTR انسان سالم به سلولهای اپی تلیالی راه هوایی بیمار است. در بیمارانی که مشکل ریوی شدید دارند رشد نرمال مشکل بدست می آید (۳).

دو تیپ از بیماران ما بیشترین مرگ و میر را دارند: دسته اول شیرخواران مبتلایی که با تابلوی FTT شدید و عفونت تنفسی در بخش گوارش بستری می شوند و متأسفانه علیرغم سابقه عفونتهای

## منابع

- Behrman R. Textbook of ped. Nelson 1239-15th edition Philadelphia W. B Saunders 1996.
- Dalzell A. Shepherd R. Nutritional rehabilitation in C.F. a 5 years follow up J.Ped.Gastroenterol & Nut 15: 141-145- 1992.
- Dodga Nutritional requirements in C.F: a review J. Ped. Gastroenterol & Nut 7 (suppl) S8-S11. 1988.
- Hodson M Geddes D. textbook Cystic Fibrosis 2th edition London Champan & Hall 1997.
- Kraemer P.Rudeberg A. relative under weight in C.F and its prognostic value Acta Ped Scand 67-33-37 1976.
- Reisman J. Rivington I. role of conventional physiotherapy in C.F J. Ped 113: 632-363 1988.
- Shalon L Anderson. Cystic Fibrosis Ped Clinics of N.A vol 43 (157-191) 1996.
- Souther V. Kristid P. chronic under nutrition / growth retardation in C.F. Clin Gastroenterol 15: 137-44 1986.
- Walker Durie Hamilton Walker Smith Textbook Ped gastrointestinal disease C.F 1466 2th Vol 2 St. Louis Mosby 1996.
- WHO therapeutic approaches to C.F Vol 72 (341-352) 1994.
- WHO report of a joint WHO / ICF (M) a meeting on the possibilities for the treatment of C F 1992.