

تازه‌هایی در باره بیماری کرون:

استفاده از آزمون‌های سرولوژیک برای تشخیص بیماری کرون

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی

مقدمه:

غیرطبیعی قلمداد شدن این پادتن‌ها بدین جهت است که آنها معمولاً در افراد سالم و بیماران مبتلا به بیماری‌های روده‌ای - غیر IBD، وجود ندارند. این پادتن‌ها با آن که نشان‌دهنده اختلال در تنظیم فعالیت‌های سیستم ایمنی بیمار هستند، در ایجاد بیماری به طور مستقیم دخالتی ندارند. با وجود این، همراه با بررسی‌های بالینی، ایمنی‌شناسی و ژنتیکی، استفاده از آزمون‌های سرولوژیک می‌توانند به تقسیم‌بندی دقیق‌تر بیماری و پیش‌بینی پاسخ به درمان کمک ارزنده‌ای کنند (جدول ۱). همچنین با بررسی این پادتن‌های غیرطبیعی در تحقیقات پایه‌ای می‌توان به ریشه اختلالات در تنظیم سیستم ایمنی در این بیماری‌ها پی‌برد و ژن‌های مستعدکننده به ابتلای به آنها را مشخص کرد.

انواع پادتن‌های مطالعه شده در بیماری‌های التهابی روده:

۱- پادتن‌های نوع pANCA:

پادتن‌های ضدسیتوپلاسم نوتروفیلی:

پادتن‌های ویژه ضد سیتوپلاسم نوتروفیلی (ANCA: Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody) برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ میلادی به طور تصادفی در سرم بیماران مبتلا به کولیت اولسروز کشف شد. بر خلاف نوعی از این پادتن‌ها که در بیماری وگنر مشاهده شده‌اند و بر ضد گرانول‌های سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها می‌باشند و به همین دلیل c-ANCA نامیده شده‌اند، پادتن‌های یافت شده در کولیت اولسروز بر ضد آنتی‌ژن‌هایی هستند که در نوتروفیل‌ها موضع دور هسته‌ای (Perinuclear) دارند و بنابراین p-ANCA نامیده می‌شوند. مطالعه در بیماران از گروه‌های ملی و قومی مختلف و در کشورهای گوناگون نشان داده است که p-ANCA در سرور اکثر بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و تنها در تعداد کمی از بیماران مبتلا به بیماری کرون وجود دارد. در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده یک نوع دیگر از پادتن‌ها که آنتی‌ژن‌شان به طور پراکنده (speckled) در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها قرار دارند نیز یافت شده‌اند که به آنها s-ANCA می‌گویند. نمای این پادتن‌ها با نمای مشاهده شده در c-ANCA متفاوت است.

۲- ایمن‌شناسی p-ANCA

p-ANCA بوسیله لئوسیت‌های B موجود در مخاط روده ساخته می‌شود و بنابراین نشان‌دهنده واکنش ایمنی مخاط روده به یک آنتی‌ژن

با وجود پیشرفت‌های قابل ملاحظه در شناخت و درمان بیماری کرون علت این بیماری تحلیل برنده همچنان نامعلوم است. مطالعات مختلف مؤید این فرضیه است که در بیماری‌های التهابی روده (IBD) اختلالات سوئی در تنظیم واکنش سیستم ایمنی بدن در قبال فلورباکتریایی روده بیمار وجود دارد. در حال حاضر دو نوع مشخص از بیماری‌های التهابی روده به نام کولیت اولسروز و بیماری کرون شناخته شده‌اند ولی این نامگذاری اطلاعاتی در باره کیفیت فیزیوپاتولوژیک بیماری‌ها نمی‌دهد. با روشن شدن جنبه‌های بالینی و ایمن‌شناسی و همچنین تفاوت‌های ژنتیکی در بیماران مبتلا به IBD به نظر می‌رسد که با این اسم با طیف گسترده‌ای از بیماری‌های التهابی روده روبرو هستیم که به صورت ویژه در یک طرف آن نوع تبیک کولیت اولسروز و در طرف دیگر آن نوع تبیک بیماری کرون قرار دارد (شکل ۱). در عمل، تقسیم‌بندی به این دو بیماری، اساساً بر مبنای بالینی، اندوسکوپیک، آسیب‌شناسی و پرتونگاری استوار است ولی امروزه پیشرفت‌های جدید این امکان را در اختیار پزشکان قرار داده است که با استفاده از آزمون‌های تازه کشف شده سرولوژیک با دقت بیشتری به تشخیص و درمان این بیماری‌ها بپردازند.

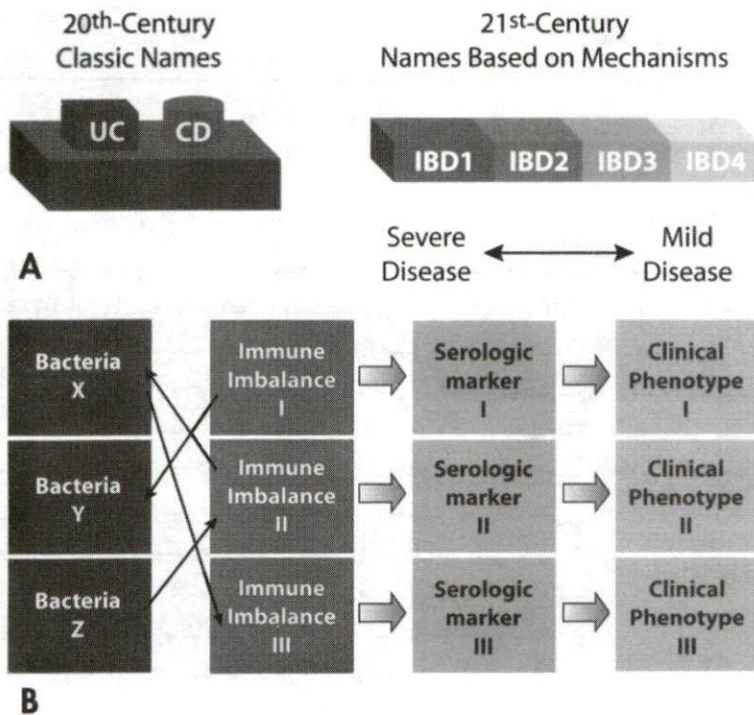
این آزمون‌ها بر این مبنا قرار دارند که واکنش ایمنی مختل شده در قبال فلور باکتریایی روده در این بیماران به ایجاد پادتن‌های مختلفی منجر می‌شود (شکل ۱-B). در این مقاله، استفاده بهینه از آزمون‌های سرولوژیک در تشخیص و درمان بیماران مبتلا به بیماری کرون مورد بررسی قرار می‌گیرد (جدول ۱).

پادتن‌های موجود در بیماران کرونی غیرطبیعی و بر ضد پروتئین‌های «خودی» و «غیر خودی» می‌باشند (جدول‌های ۳ و ۲)

جدول ۱- موارد استعمال آزمون‌های سرولوژیک

- | |
|---|
| ۱. تشخیص IBD |
| ۲. افتراق بین بیماری کرون و کولیت اولسروز |
| ۳. طبقه‌بندی زیرگروه‌های بیماری کرون |
| ۴. پیش‌آگهی بیماری کرون |
| ۵. پیش‌بینی پاسخ به درمان |
| ۶. طبقه‌بندی بررسی‌های ژنتیکی و ایمنی‌شناسی |

شکل ۱



(A). طیف IBD. در تقسیم بندی کلاسیک بیماران به کولیت اولسروز و بیماری کرون تقسیم می‌شوند. با این تقسیم‌بندی انواع مکانیسم‌های ایمنی که تظاهرات بالینی مختلف را به وجود می‌آورند توضیح داده نمی‌شوند.
 (B). طیف IBD شامل الگوهای ویژه اختلال در تنظیم سیستم ایمنی در رابطه با عوامل محیطی نظیر باکتری‌های روده است که فنوتیپ‌های بالینی را به وجود می‌آورند. آزمون‌های سرولوژیک می‌توانند ابزارهایی را در اختیار گذارند که رابطه بین فنوتیپ‌های ایمنی با فنوتیپ‌های بالینی را در یک بیمار مبتلا به بیماری کرون مشخص کند تا به این ترتیب پیش‌آگهی بیماری و پاسخ به درمان در بیمار قابل ارزیابی شود.

محلی در روده از نوع آنتی‌ژن‌های «خودی» و یا به آنتی‌ژن‌های «غیرخودی» باکتریایی می‌باشد. از نظر ساختمان، پادتن‌های ساخته شده در بیماری کرون می‌باشند. در هر دو بیماری، آمیختن نوتروفیل‌ها با آنزیم DNAase هسته می‌شود و واکنش p-ANCA را از بین می‌برد. این امر نشان‌دهنده تشابه آنتی‌ژنی در این دو بیماری است. به علاوه، نوع زیر گروه ایمونوگلوبولینی در بیماری کرون مشابه کولیت اولسروز است. برای این که آنتی‌ژن مورد تقابل در رابطه با p-ANCA بهتر مشخص شود، با روش بازسازی ژنتیکی، مولکول p-ANCA از لنفوسیت‌های B یک بیمار کولیت اولسروزی که در سروموش p-ANCA داشت، ساخته شد. با استفاده از این روش، مشخص شد که آنتی‌ژن متناظر p-ANCA، پروتئین هیستون H1 است که به DNA هسته متصل می‌باشد. این داده، توضیح می‌دهد که چرا موضع p-ANCA دور هسته‌ای است. دیگر آنتی‌ژن‌های متناظر می‌توانند اپی‌توپ‌های پروتئین‌های موجود در باکتری‌های مستقر در کولون و همچنین آنتی‌ژن‌های موجود در سیتوپلاسم سلولی ماست‌سل‌ها (Mast cells) باشند. واکنش متقاطع p-ANCA با آنتی‌ژن‌های باکتریایی مؤید فرضیه وجود اختلال در تنظیم واکنش ایمنی روده در IBD در قبال باکتری‌های مستقر در روده بیماران مبتلا است.

۳- بیماران کرونی p-ANCA مثبت یک گروه بخصوص در بین بیماران کرونی می‌باشند.

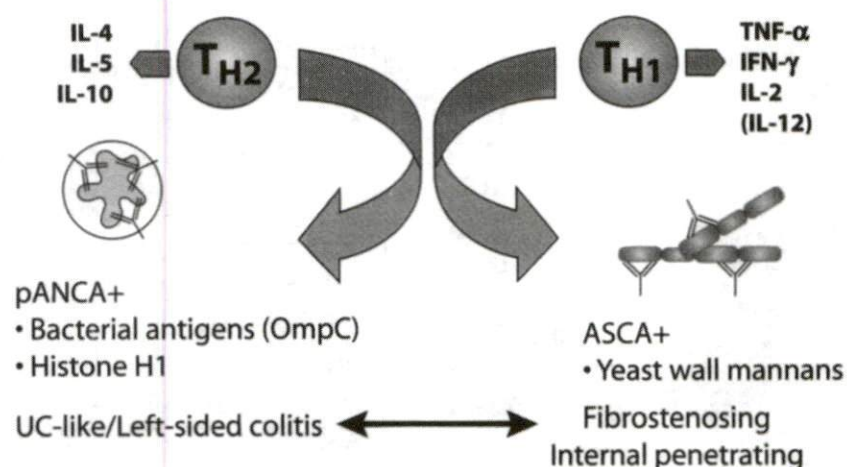
p-ANCA در ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران کرونی مشاهده شده است. با وجود این که اکثر بیماران p-ANCA مثبت دچار نوعی از IBD هستند که کولیت اولسروز نامیده می‌شود ولی وجود یک زیرگروه از بیماران کرونی با این پادتن‌ها نشان‌دهنده طیف گسترده اختلالات در تنظیم سیستم ایمنی در IBD است (شکل ۲). بیماران کرونی p-ANCA مثبت از نظر بالینی دارای بیماری شبیه کولیت اولسروز می‌باشند که این شباهت شامل درگیری بیشتر نیمه چپ کولون در این بیماران و همانندی تظاهرات اندوسکوپیک و آسیب‌شناسی با کولیت

جدول ۲- پادتن‌های نشان‌دهنده ویژه IBD

پادتن مربوطه	آنتی‌ژن مورد نظر
PANCA	هیستون H1
ASCA	ساکارومیس سرویزیه
PAB	سلول‌های آسینوسی پانکراس
OmpC	(Porin) پورین غشای خارجی جدار باکتریایی
I ₂	باکتری مستقر در مخاط کولون

ملاحظه - در IBD تعدادی از اتوانتی‌بادی‌ها و پادتن‌های ضد باکتری‌ها شرح داده شده‌اند. آنتی‌ژن‌های دقیق متناظر به این پادتن‌ها فقط در مورد چند پادتن مشخص شده‌اند.

شکل ۲



مارکرهای ایمنی در سروم تعریف انواع بالینی و ایمنی‌شناسی زیرگروه‌های بیماری کرون را می‌سازد.

شکل ۳

ASCA-Positive

- Younger age of onset
- Small bowel disease
- Fibrostenosing disease
- Entero-enteric fistulate
- Abscess
- Multiple small bowel surgeries

pANCA-positive

- Left-sided colonic involvement
- Crypt abscesses
- Less small bowel surgery
- Higher rate of colectomy
- Reduced response to anti-TNF-α therapy

ویژگی‌های بالینی بیماری کرون در رابطه با آزمون‌های سرولوژیک ASCA یا p-ANCA

جدول ۳ - شیوع پادتن‌های تشخیصی در IBD

پادتن	بیماری کرون (%)	کولیت اولسروز (%)	بیماری‌های غیر IBD (%)
p ANCA	۱۵	۶۵	<۵
ASCA	۶۰	۵	<۵
PAB*	۳۱	۴	۰
Omp C*	۳۸	۲	<۵
I ₂ *	۵۴	۱۰	۱۹

* - داده‌ها با استاندارد به فقط یک گزارش آورده شده است.

میکروارگانیزم‌های دیگر هم دیده می‌شوند (شکل ۲).

جالب توجه است که در بیماران مبتلا به IBD، تیتربالایی از پادتن ضد قارچ‌های شایع نظیر کاندیدا آلبیکانس و یا آنتی‌ژن‌های موجود در

اولسروز در آنها می‌باشد (شکل‌های ۳ و ۴). هر قدر تیترا p-ANCA در بیماران کرونی بالاتر باشد تظاهرات بالینی در آنها شباهت بیشتری با کولیت اولسروز پیدا می‌کند. جالب توجه است که اگر این بیماران کرونی به علت عدم پاسخ به درمان طبی، احتیاج به کولکتومی پیدا کنند، بیماری روده کوچکشان آنچنان نیازی به عمل جراحی پیدا نمی‌کند. در حقیقت این زیرگروه از بیماران کرونی برای مدت‌های طولانی با تشخیص کولیت اولسروز درمان می‌شوند. این تشابه بالینی بین بیماران کولیت اولسروزی p-ANCA مثبت با بیماران کرونی p-ANCA مثبت نشان می‌دهد که نوع بخصوصی از واکنش التهابی در روده می‌تواند زمینه‌ساز بالقوه پاسخ درمانی مشابه در این دو گروه از بیماران باشد. از طرف دیگر، بیماران کرونی

p-ANCA مثبت در مقایسه با بیماران ANCA منفی و یا s-ANCA مثبت، به داروهای ضدفاکتور نکروز توموری آلفا (Anti-TNFα) پاسخ درمانی کمتری می‌دهند (شکل ۵).

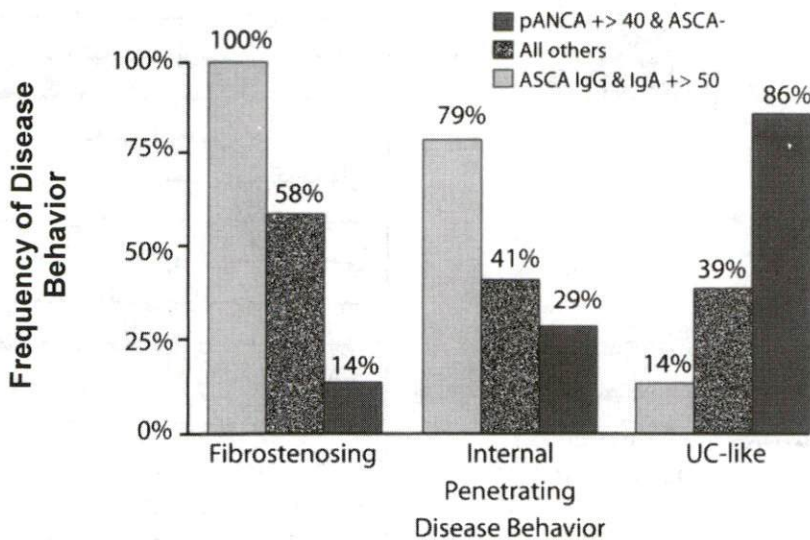
۴ - پادتن‌های نوع ASCA : پادتن‌های ضد قارچ مخمر آبجو

ASCA یا پادتن‌های ضد قارچ مخمر آبجو (Anti-saccharomyces Cerevisiae) در ۵۰ تا ۷۰ درصد از بیماران کرونی و ۶ تا ۱۲ درصد از بیماران کولیت اولسروزی یافت می‌شوند. ASCA به ندرت در بیماران مبتلا به بیماری‌های غیر IBD مشاهده شده است. از این جهت دارای ویژگی بالایی در تشخیص بیماری کرون می‌باشد. از آنجا که آنتی‌ژن‌های خودی به ASCA واکنش نشان نمی‌دهند این پادتن‌ها جزء گروه اتوآنتی‌بادی‌ها محسوب نمی‌شوند.

۵ - ایمن‌شناسی ASCA

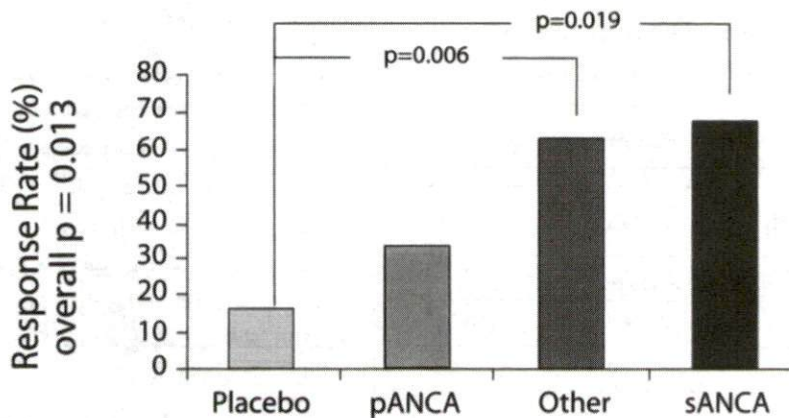
آنتی‌ژن‌های متناظر ASCA موادی از گروه فسفوپپتیدومانان‌ها (Phosphopeptidomannans) موجود در جدار سلولی قارچ مخمر آبجو می‌باشند. مشابه این آنتی‌ژن‌ها در میکوباکتری‌ها و

شکل ۴



آزمون‌های سرولوژیک با انواع فنوتیپی بیماری کرون رابطه دارد. بیماران کرونی را می‌توان به توجه به مثبت بودن انواع مارک‌های سرولوژیک و تظاهرات بالینی طبقه‌بندی کرد. بیماران ASCA مثبت مضاعف از نظر آماری بیشتر دچار نوع فیبرواستنوزی و نافذ (با تشکیل فیستول / آبسه) و کمتر دچار نوع شبه کولیت اولسروزی می‌شوند. بیماران کرونی P-ANCA مثبت، کمتر دچار نوع فیبرواستنوزی و یا نافذ و بیشتر دچار نوع شبه کولیت اولسروزی می‌شوند.

شکل ۵



مارک‌های ایمنی در سرم می‌توانند در پیش بینی پاسخ درمانی به داروهای ضد عامل نکروز توموری آلفا نقش داشته باشند. بیماران کرونی با داروی Infleximab درمان شده بودند و پاسخ درمانی‌شان ۴ هفته بعد از تزریق دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. پاسخ مطلوب بر مبنای کاهش حداقل ۷۰ نمره در CDAI (Crohn's Disease Activity Index) نسبت به شروع درمان محاسبه شد. بیماران P-ANCA مثبت از نظر آماری کمتر به این درمان جواب دادند تا بیمارانی که S ANCA مثبت و یا ANCA منفی و یا ASCA مثبت بودند (مستطیل یا زیرنویس Other).

غذاها نظیر گلیادین، آوالبومین و بتالاکتوگلوبولین دیده نمی‌شود. این امر نشان می‌دهد که وجود ASCA در IBD فقط به دلیل افزایش نفوذپذیری (Permeability) جدار روده به آنتی‌ژن‌های مختلف در این بیماری نیست. در نتیجه وجود ASCA، می‌تواند نشان‌دهنده این نکته باشد که در این بیماران تحمل ایمنی (Immune Tolerance) نسبت به آنتی‌ژن‌های موجود در روده از بین رفته است و یا این که در آنها واکنش ایمنی غیرطبیعی نسبت به پاتوژن‌های مجهولی به وجود آمده است که دارای اپی‌توپ‌های مشابه به آنتی‌ژن‌های متناظر با ASCA می‌باشند. هم در رابطه با p-ANCA و هم در رابطه با ASCA تواتر وجود این پادتن‌ها در افراد خانواده‌های متبلا مشاهده شده است. با تقسیم‌بندی بیماران کرونی به ASCA مثبت و ASCA منفی می‌توان امید داشت که ژن‌های مستعدکننده به ابتلاء به بیماری کرون با سرعت بیشتری مشخص شوند.

۶- ویژگی‌های بالینی بیماران کرونی ASCA مثبت

چنانکه گفته شد آنتی‌ژن‌های متناظر ASCA، مواد از گ—روده فسفوپپتیدومانان‌های موجود در جدار سلولی قارچ‌های مخمر آجیو می‌باشند. بر مبنای نوع زیرگروه ایمنوگلوبولینی، ASCA می‌تواند از نوع IgG و یا IgA باشد.

بیمارانی که دارای هر دو نوع پادتن IgA و IgG باشند «ASCA مثبت مضاعف» نامیده می‌شوند. این بیماران دچار نوع فیبرواستنوزی بیماری کرون (۱۰۰ درصد) می‌باشند، در حالی که فقط ۱۴ درصد از بیماران ASCA منفی به این نوع از بیماری دچارند (شکل‌های ۳ و ۴). عکس این مطلب در بیماران کرونی که از نظر بالینی بیماری شبیه کولیت اولسروز دارند

جدار دیواره سلولی ایشریشیاکولی به نام OmpC پی برده شد. همچنین این مطالعات نشان داد که در میکوباکتری‌ها پروتئینی از گروه هیستون‌ها به نام Hup-B وجود دارد که به p-ANCA واکنش نشان می‌دهد و در سرورم بعضی از بیماران کرونی پادتن ضد OmpC پیدا شده است ولی این بیماران لزوماً p-ANCA مثبت نبودند. همچنین در سرورم بعضی از این بیماران پادتن نوع IgA بر ضد آنتی‌ژن Hup-B میکوباکتری‌ها یافت شده است. این پادتن‌ها در کولیت اولسروز دیده نمی‌شوند. بنابراین، وجود پادتن‌های ضد OmpC یا Hup-B می‌تواند یا نشان‌دهنده واکنش‌زایی غیرعادی باکتری‌ها در این بیماران باشد و یا این که نشان دهد روده این بیماران حاوی آنتی‌ژن‌های مشابه با میکروب‌های بیماری‌زا می‌باشد. در هر صورت از این پادتن‌ها می‌توان به عنوان مارکر، در تشخیص بیماری کرون استفاده کرد.

۹- یک تکه از DNA باکتریایی با توالی نوکلئوتیدی مشابه موجود در مخاط روده بیماران کرونی

با روش‌های مشابه با روش‌هایی که به تشخیص عامل باکتریایی بیماری ویپل منجر شده است، تکه‌هایی از DNA باکتریایی کلون شده است که مشابه با تکه‌هایی از DNA موجود در سلول‌های تک‌هسته‌ای لامیناروپریای مخاط روده بیماران مبتلا به نوع فعال بیماری کرون می‌باشند. این تکه‌ها در بیماران مبتلا به نوع غیرفعال بیماری کرون و یا کولیت اولسروز وجود ندارند. این تکه DNA باکتریایی I₂ نامیده شده است و مشابه تنظیم‌کننده‌های ترانس کریپسیونی باکتریایی است و در ۴۳ درصد از مخاط کلون درگیر با بیماری کرون فعال یافت می‌شود. پادتن‌های نوع IgA بر ضد پروتئین I₂ در سرورم ۵۴ درصد از بیماران کرونی و ۱۰ درصد از بیماران کولیت اولسروزی مشاهده شده است که نشان‌دهنده این مطلب است که باکتری حاوی این تکه DNA، ایمنی‌زا و بالقوه بیماری‌زا می‌باشد. تلاش‌هایی برای کشت میکروب‌های حاوی I₂ شده است. با این روش‌های جدید، ممکن است باکتری‌هایی کشف شوند که یا علت بیماری می‌باشند و یا با مکانیسم‌های ایمنی در ایجاد و تداوم بیماری نقش دارند. از آنجا که مثبت بودن پادتن ضد I₂ غالباً با مثبت بودن ASCA همراه است (۶۸ درصد از بیماران ضد I₂ مثبت ASCA مثبت هم هستند) از نظر بالینی، تظاهرات بیماری مشابهی دارند (شکل ۶).

۱۰- اتوآنتی‌بادی‌های متفرقه

در ترشحات لوزالمعده آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای به نام آنتی‌ژن‌های پانکراتیک (PAB: Pancreatic antigens) وجود دارند که وابسته به پروتئین‌های بزرگ ماکرومولکول حساس به تری‌پسین می‌باشند. پادتن‌های ضد PAB در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مخصوصاً از نوع بیماران کرونی گزارش شده است. شیوع این پادتن در بیماری کرون ۳۱ درصد و در کولیت اولسروز ۴ درصد می‌باشد ولی این

صدق می‌کند. در حالی که ۸۴ درصد از بیماران کرونی ANCA مثبت تظاهرات بالینی شبیه کولیت اولسروز دارند فقط ۱۴ درصد از بیماران کرونی ASCA مثبت مضاعف، دچار این نوع بیماری می‌باشند. بعلاوه نیاز به عمل جراحی در بیماران ASCA مثبت مضاعف به طور معنی‌داری بیشتر از بیمارانی است که ANCA مثبت / ASCA منفی باشند (۸۶ درصد در مقابل ۲۹ درصد) و معمولاً هر بیمار چندین بار مورد عمل جراحی قرار می‌گیرد. در مقایسه با بیماران ASCA منفی که در آنها شروع بیماری کرون بعد از بلوغ صورت می‌گیرد بیماران ASCA مثبت در سنین جوانتر دچار بیماری می‌باشند. این داده‌ها تأییدکننده مطالعات قبلی است که نشان داده‌اند که اگر بیماری کرون در سنین جوانی شروع شود بیشتر روده باریک را درگیر می‌کند و از نوع فیبرواستنوزی یا نافذ در جدار روده (Penetrant) می‌باشد. در بیماران ASCA مثبت، شیوع فیستول‌های داخلی و آبسه بیشتر است ولی این بیماران بیشتر از دیگران دچار فیستول‌های دور مقعدی (پری‌آنال) نمی‌شوند. این امر، نشان‌دهنده وجود مکانیسم‌های متفاوت در تشکیل این دو گروه از عوارض در بیماری کرون می‌باشند. در بیماران کرونی ASCA مثبت، مخصوصاً ASCA مثبت مضاعف، باید برنامه‌ریزی درمانی طوری طراحی شود که تا آنجا که ممکن است از انجام اعمال جراحی بر روی روده اجتناب شود. همچنین با مثبت بودن ASCA - و در اطفالی که مشکوک به داشتن بیماری کرون هستند و گاهی وقت‌ها سیر بالینی گیج‌کننده‌ای دارند، این تشخیص با اطمینان خاطر بیشتری در آنها داده می‌شود.

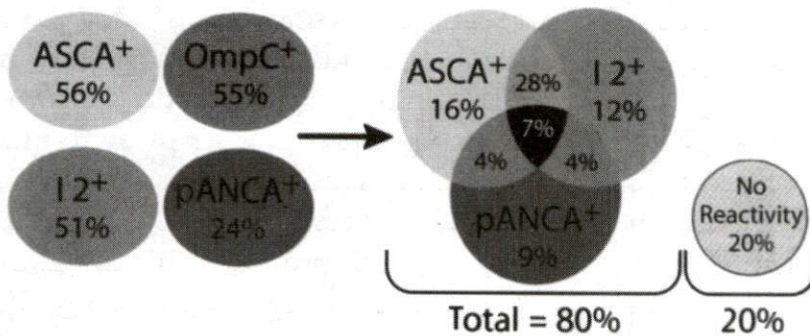
۷- پادتن‌های ضد آنتی‌ژن‌های باکتریایی

چنان که گفته شد امروزه در تبیین فیزیوپاتولوژی بیماری‌های التهابی روده فرض بر این است که یا در بیماران یک واکنش ایمنی مختل شده در قبال فلور باکتریایی موجود در روده وجود دارد و یا این که با یک واکنش التهابی ویژه به یک یا چند باکتری موجود در روده روبرو هستیم. کشف پادتن‌های ضد آنتی‌ژن‌های باکتریایی می‌تواند مؤید این فرضیه باشد. این پادتن‌ها می‌توانند نشان‌دهنده زوال تحمل ایمنی به باکتری‌های مستقر در روده در IBD باشند و یا این که نشان‌دهند که نسبت به یک میکروارگانیسم معین، واکنش التهابی ایجاد شده است. در هر حال با مشخص کردن این پادتن‌ها، حداقل می‌توان به زیرگروه‌هایی از بیماران کرونی پی برد که در آنها ایجاد یا تداوم بیماری به نوعی با وجود باکتری‌ها در روده ارتباط دارد و شاید این بیماران با درمان‌هایی که به ریشه‌کن شدن این باکتری‌ها منجر می‌شوند نتایج درمانی مطلوب‌تری به دست آورند.

۸- آنتی‌ژن‌های موجود در باکتری ایشریشیاکولی HUP-B و OmpC

با استفاده از نوع p-ANCA بازسازی شده در بررسی باکتری‌های کلون، به وجود یک پروتئین از نوع پورین (Porin) در لایه خارجی

شکل ۶



مارکرهای سرولوژیک در بیماری کرون. در حال حاضر چهار نوع مارکر سرولوژیک برای تشخیص بیماری کرون موجود است. شیوع مثبت بودن این مارکرها در بیماری کرون در دایره‌ها نشان داده شده است. با استفاده همزمان از چند مارکر می‌توان حساسیت و ویژگی آنها را بالا برد. به عنوان مثال استفاده همزمان از pANCA، ASCA و I2 در بیماران کرونی به تشخیص بیماری در ۸۰ درصد از آنان منجر شد. فقط ۲۰ درصد از بیماران کرونی فاقد این مارکرها در سرور می‌باشند. با کشف مارکهای بیشتر، درصد بیشتری از بیماران کرونی بر مبنای این نوع آزمون‌ها قابل تشخیص و طبقه‌بندی خواهند بود.

پادتن در پانکراتیت، دیورتیکولیت و یا انواع بیماری‌های اتوایمیون مشاهده نشده است. بیشتر پادتن‌های نوع p-ANCA، با اتوآنتی‌ژن‌های هسته‌ای و آنتی‌ژن‌های باکتریایی متناظر هستند بعلاوه پادتن‌های نوع p-ANCA می‌توانند با کاتپسین G موجود در دانه‌های آزوروفیلیک نوتروفیل‌ها هم ترکیب شوند. پادتن‌های IgG بر ضد کاتپسین G در ۳۸ درصد از بیماران کرونی که اغلب‌شان بیماری روده بزرگ داشتند یافت شده است ولی فقط تعداد کمی از بیماران مبتلا به کولیت اولسروز دارای این پادتن می‌باشند.

موارد استعمال آزمون‌های سرولوژیک در درمان روزمره بیماران مبتلا به IBD

تاکنون الگوریتم مناسبی برای استفاده از آزمون‌های سرولوژیک در تشخیص و

درمان IBD تهیه نشده است. با وجود این، آزمون‌های ANCA و ASCA می‌توانند در موارد گوناگون مورد استفاده بالینی قرار گیرند. در بیماران مشکوک به بیماری کرون، مخصوصاً در اطفال که غالباً برای مدت‌های طولانی علائم غیراختصاصی گوناگونی دارند. استفاده از آزمون‌های سرولوژیک می‌تواند به تشخیص زودتر بیمار کمک کند (شکل‌های ۷ و ۸). به عنوان مثال، در یک مرکز تخصصی IBD که ۹۵ درصد از بیماران غیر IBD از نظر p-ANCA و ASCA منفی بودند و در نتیجه به بررسی‌های تهاجمی بیشتر جهت تشخیص نیازی نیافتند (شکل ۷). از طرف دیگر، در بیماران با علائم مزمن و یا علائمی که احتمال وجود IBD را در آنها بیشتر می‌کرد، لازم است بررسی‌های بیشتر و گسترده‌تری انجام شود (شکل ۸). همچنین، برای سهولت بیشتر در افتراق بیماری‌های غیر IBD از IBD و یا بیماری کرون از کولیت اولسروز، به کار بردن آزمون‌های سرولوژیک بیشتر ممکن است کمک‌کننده باشد (شکل ۶). بررسی همزمان سه مارکر سرولوژیک، شانس تشخیص بیماری کرون را از ۲۴٪ - ۵۶٪ به ۸۰ درصد افزایش می‌دهد. در بیماران از نظر سرولوژی منفی، با توجه دقیق به داده‌های بالینی، مسیر بررسی برای کارهای تشخیصی بیشتر مشخص می‌شود. مثبت بودن آزمون‌های سرولوژیک باید با روش‌های تشخیصی دیگر همخوانی داشته باشد.

در بعضی از موارد، افتراق بین کولیت اولسروز از بیماری کرون دارای اهمیت فراوان می‌باشد. مثلاً با مشخص شدن بیماری کرون، بعضی از داروها مانند Infliximab قابلیت تجویز پیدا می‌کنند، در حالی که انجام

جراحی Ileal Pouch و آناستوموز Ileal anal مطلقاً ممنوع می‌شود. به طور کلی، بیماران IBD که ASCA، آنتی OmpC یا آنتی I2 مثبت باشند، بیماری کرون دارند؛ در حالی که آنهایی که p-ANCA مثبت‌اند دچار بیماری کولیت اولسروز می‌باشند (شکل ۹). با استفاده همزمان از آزمون‌های ASCA و p-ANCA امکان تشخیص افتراقی بین این دو نوع بیماری در IBD آسان‌تر می‌شود. بیماران مثبت مضاعف برای ASCA و p-ANCA بیماری کرونی دارند که از نظر فنوتیپ بینابین شکل‌های خالص ASCA یا p-ANCA مثبت می‌باشد. بیمارانی که هر دو نوع IgG و IgA از ASCA را داشته باشند یا دارای تیترا بالایی ASCA باشند معمولاً بیماری کرون و نه کولیت اولسروز دارند.

هر چند نامگذاری در بیماری که نوع نامعین (Indeterminate) کولیت دارد مشکل است، اما مشخص کردن نوع التهاب (مثبت یا منفی بودن p-ANCA) می‌تواند دارای اهمیت بالینی باشد. تقسیم‌بندی بر مبنای فنوتیپ بیماری از نظر پیش‌آگهی و درمان، حائز اهمیت است. حتی در کولیت نوع نامعین (Undeterminate)، مثبت بودن p-ANCA، بیان‌کننده این مطلب است که تظاهرات بالینی به کولیت اولسروز شباهت دارد.

آزمون‌های سرولوژیک موجود به پیش‌بینی سیر بالینی بیماری کرون کمک می‌کند و بزودی ممکن است امکان پیش‌بینی پاسخ به درمان را هم میسر سازد. بیماران کرونی ASCA مثبت مخصوصاً اگر تیترا بالا باشد، در یک طرف طیف و بیماران p-ANCA مثبت در طرف دیگر آن قرار دارند. چنان که قبلاً گفته شد بیماران کرونی ASCA مثبت مضاعف بیشتر دچار بیماری روده کوچک می‌شوند و احتمال نیاز

Modified ANCA/ASCA	Traditional ANCA/ASCA	n	Diagnostic accuracy	
IBD				
+	+	37	correct	37/54 (69%)
+	-	7	incorrect	
-	not done	10	incorrect	
		54		
Non-IBD				
+	+	4	incorrect	70/74 (95%)
+	-	17	correct	
-	not done	53	correct	
		74		
Total correct			107/123 (84%)	

شکل ۷ - آزمون‌های سرولوژیک با تشخیص بیماران مبتلا به IBD، نیاز به انجام کارهای تشخیصی گران‌قیمت را اجتناب‌پذیر می‌سازد. بیماران خردسال با علائم بیماری روده‌ای به یک مرکز تخصصی IBD ارجاع شدند و مورد بررسی با آزمون‌های سرولوژیک قرار گرفتند. حساسیت ANCA و ASCA با پائین آوردن آستانه «مثبت‌بودن» آزمون (ANCA/ASCA تغییر یافته) بالا برده شد و متعاقباً این نتایج با انجام آزمون‌های متعارف ANCA/ASCA تأیید شد. با این آزمون تغییر یافته، ۶۹ درصد از بیماران مبتلا به IBD به طور صحیح تشخیص داده شدند. در بیماران بدون IBD ۹۵ درصد به طور صحیح مشخص شدند و از انجام آزمون‌های بیشتر معاف شدند.

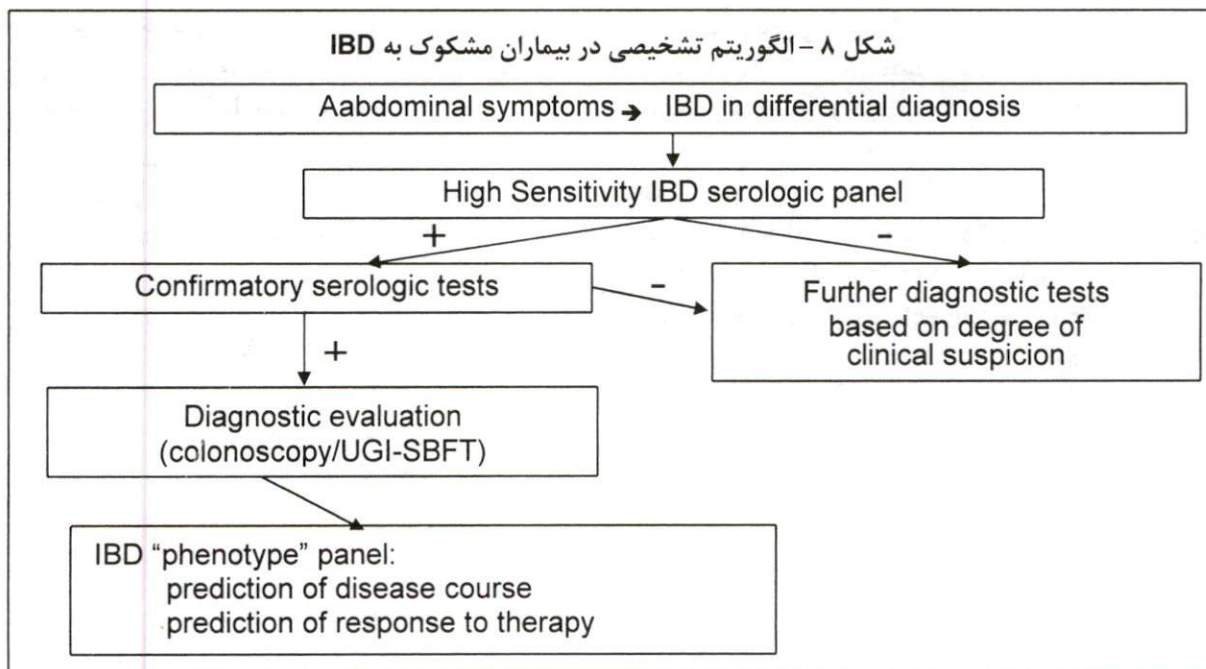
مشخص کنند. بیماران ASCA مثبت دچار التهابی هستند که توسط سیتوکین‌های ساخته‌شده به وسیله سلول‌های نوع T-Helper-1 به وجود می‌آیند، در حالی که بیماران p-ANCA مثبت دچار التهابی هستند که با واسطه سیتوکین‌های مترشحه توسط سلول‌های نوع T-

به انجام اعمال جراحی متعدد در آنها بیشتر است. به کار بردن روش‌های درمانی که هدفشان پیشگیری از عود بیماری کرون بعد از عمل جراحی باشد، در این گروه از بیماران با ریسک بالا می‌تواند مفید بودن این روش‌ها را با سرعت بیشتری مشخص کند. بیماران کرونی p-ANCA مثبت، ممکن است به داروهای ضد عامل نکروز توموری آلفا پاسخ درمانی کمتری بدهند (شکل ۵).

با کشف آزمون‌های سرولوژیک بیشتر، خلاء اطلاعاتی بین دو انتهای مثبت بودن تنهای ASCA یا ANCA برطرف خواهد شد و امکان پیش‌بینی سیر بالینی و پاسخ درمانی در همه بیماران میسر خواهد شد.

مبنای درمانی در بیماری کرون امروزه متکی به ترمیم اختلال سیتوکین در مخاط بیماران مبتلا است که یا شامل استفاده از آنتاگونیست‌های سیتوکینی (مانند داروهای

ضد عامل نکروز توموری آلفا و مشابه‌های تالی‌دومید) و یا سیتوکین‌های نوساخته‌شده (recombinant) نظیر Interleukin-10 می‌باشد. آزمون‌های سرولوژیک می‌توانند به صورت کمک‌کننده‌هایی به کار روند که نوع واکنش ایمنی مخاط و نقش عوامل میکروبی مستقر در روده را



UC v CD & non-IBD Colitides			UC v CD			
Test	SP	PPV	Test	SP	PPV	LR
	%	%		%	%	%
pANCA+	97	97	pANCA+	85	74	
ASCA IgA or IgG+	96	96	ASCA+	88	89	
ASCA IgA & IgG	100	100	pANCA+/ASCA-	97	93	19 ²
			pANCA-/ASCA+	97	96	16 ²

شکل ۹ - مارکرهای سولوژیک می‌توانند برای تشخیص افتراقی IBD از کولیت‌های غیر IBD و همچنین تشخیص دقیق بیماری کرون از کولیت اولسروز به کار روند (sp: ویژگی، PPV: ارزش پیشگویی مثبت)

درمان‌های مناسب و پرهیز از استفاده از داروهای غیرلازم با عوارض ناخواسته مربوطه میسر گردد.

نتیجه‌گیری:

آزمون‌های سولوژیک امروزه از حالت بررسی‌های آزمایشگاهی و پژوهشی صرف به صورت ابزارهای قابل استفاده در بالین بیمار درآمده‌اند. با استفاده از این آزمون‌ها می‌توان IBD را تشخیص داد و بین بیماری کرون و کولیت اولسروز فرق گذاشت. همچنین می‌توان سیر بالینی بیماری کرون را پیش‌بینی کرد. وابستگی این مارکرهای سولوژیک با ساختمان و ساخته‌های باکتری‌های روده مؤید اهمیت عوامل زیست‌محیطی در شروع و ادامه بیماری کرون می‌باشد. آزمون‌های سولوژیک در آینده امکان پیش‌بینی پاسخ به درمان‌های بیولوژیکی و متعارف را به طور دقیق میسر خواهد ساخت.

Helper-2 به وجود می‌آیند. به این طریق، این مارکرها می‌توانند پزشک را در انتخاب نوع درمان‌های بیولوژیک جدیدتر راهنمایی کنند (شکل ۲). یکی دیگر از موارد استعمال آزمون‌های سولوژیک مشخص کردن بیماری است که در آنها عامل باکتریائی در ایجاد یا ادامه بیماری نقش دارد. مثلاً بیماران کرونی ضد I₂ مثبت، می‌توانند از ریشه‌کن کردن باکتری‌ها سود ببرند. با به کارگیری آزمون‌های سولوژیک نظیر پادتن‌های ضد I₂ در این بیماران می‌توان آنها را به دقت مشخص کرد و فایده به کار بردن داروهای ضدباکتریائی را ثابت یا رد نمود. بیماران کرونی با پادتن ضد OmpC ممکن است گروهی از بیماران با واکنش غیرطبیعی و افزایش یافته بر ضد باکتری‌ها باشند و بتوانند از داروهای آنتی‌بیوتیک یا پروبیوتیک سود ببرند. با استفاده بهینه از آزمون‌های سولوژیک و توجه دقیق به داده‌های بالینی می‌توان امیدوار شد که در آینده برای هر بیمار مبتلا به IBD تعیین مشخصات لازم برای تجویز

مأخذ:

Abreu MT, Vasiliauskas EA, Kam LY and Dubinsky MC. "Use of serologic tests in Crohn's Disease". Clinical Perspective in Gastroenterology 2001. 4: 155-164

* - مؤسسه پزشکی ایرانیان

(تهران / خیابان نجات‌اللہی شمالی / شماره ۳۱۵)