

برآورد شیوع فامیلی بیماری مولتیپل اسکلروزیس در اصفهان

دکتر فرشته اشتری^۱، دکتر وحید شایگان نژاد^۱، فاطمه حیدری^۲، مجتبی اکبری^۳

خلاصه

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) یک بیماری التهابی و تخریبی میلین اعصاب مرکزی است که به صورت پلاک‌های کوچک و بزرگ متعدد در ماده سفید مغز و نخاع تظاهر می‌یابد. هدف از مطالعه حاضر بررسی شیوع فامیلی بیماری مولتیپل اسکلروزیس بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی از ابتدا تا انتهای سال ۱۳۸۶ بر روی ۵۹۳ نفر بیمار مبتلا به MS در شهر اصفهان انجام شد. افراد مورد بررسی از بین تمامی بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌های MS وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به روش تصادفی ساده با استفاده از رایانه انتخاب شدند. ابتلا به MS در این بیماران توسط دو متخصص مغز و اعصاب بر اساس کرایتریای مکدونالد (McDonald) به صورت قطعی تأیید شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $۳۳/۴۴ \pm ۹/۹$ بود. ۴۹۳ نفر (۸۳/۱ درصد) زن بودند. ۸۵/۷ درصد از بیماران دارای درجاتی از ناتوانی بودند. ۸۳/۳ درصد دچار نوع عود کننده - فروکش کننده (Relapsing remitting) بیماری و ۵۳/۵ درصد از آن‌ها دو بار یا بیشتر در بیمارستان بستری شده بودند. ۱۱۹ نفر (۲۰/۱ درصد) دارای سابقه فامیلی مثبت برای بیماری MS بودند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد شیوع فامیلی بیماری MS در شهر اصفهان بیشتر از سایر مناطق می‌باشد.

واژگان کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، شیوع، اصفهان.

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) یک بیماری التهابی و تخریبی میلین اعصاب مرکزی است که به صورت پلاک‌های کوچک و بزرگ، متعدد در ماده سفید مغز و نخاع تظاهر می‌یابد و دارای عوارض متفاوتی مانند، کاهش بینایی، فلج اسپاستیک اندام‌ها و عدم تعادل، ترمور، اختلال در کنترل اسفنگترها، ناتوانی جنسی، زمین گیر شدن، نارسایی گفتاری، صرع و افسردگی است. شایع‌ترین زمان پیدایش بیماری در دهه‌ی دوم و سوم زندگی بین سنین ۲۵ تا ۳۰ سالگی می‌باشد و در جمعیت کلی

زنان بیشترین موارد ابتلا را با نسبت ۱۰ به ۳ با مردان دارند (۱).

در مورد اتیولوژی بیماری تاکنون مطالعات فراوانی صورت گرفته است و هر یک نقش یکی از عوامل محیطی، ژنتیکی و اکتسابی را به عنوان علت بیماری برجسته کرده‌اند (۲-۴). در مجموع تمامی این عوامل به قسمی در ابتلا و پیشرفت بیماری ضروری هستند. در مورد عوامل محیطی و اکتسابی تاکنون بر اساس مطالعات انجام شده نقش عفونت‌های ویروسی و برخی از باکتری‌ها (مانند میکوپلازما پنومونیه) مهم دانسته شده است (۵-۶). در مورد عوامل اکتسابی از

* این مقاله حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ اپیدمیولوژیست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

محیط زیست نقش مواد آلاینده‌ی هوا و مواد شیمیایی نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۷).

اما در کنار عوامل محیطی و اکتسابی عوامل ژنتیکی نقشی قابل ملاحظه‌ای را در ابتلا به این بیماری بازی می‌کنند.

با توجه به مطالعات انجام شده شیوع فامیلی MS نسبت به جمعیت عمومی بیشتر است (۸). نزدیک به ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به این بیماری حداقل دارای یک فرد مبتلا در اقوام خویش می‌باشند. براساس مطالعات صورت گرفته شانس ابتلا به بیماری در خویشاوندان درجه‌ی اول نسبت به خویشاوندان درجه‌ی دوم ۲ تا ۳ برابر بیشتر می‌باشد (۹).

همچنین فرضیه‌ی ژنتیکی بودن بیماری توسط مطالعات گسترده بر روی دو قلوهای مونوزیگوت نیز به اثبات رسیده است. در این میان فرضیه‌ی وجود واکنش خود ایمنی و افزایش پاسخ ایمنی بدن در برابر دستگاه میلین‌ساز اعصاب مرکزی مورد بررسی واقع شده است (۹) و در مطالعات بیوژنتیک و کروموزومی انجام شده جایگاه ژن این بیماری بر روی کروموزوم شماره‌ی ۶ مورد بررسی قرار گرفته است (۹-۱۰).

به طور کلی توزیع جهانی این بیماری به صورت زیر در نظر گرفته شده است (۱۱):

۱- مناطق با خطر بالای ابتلا که شیوع مساوی یا بیشتر از ۵۰ مورد در هر صد هزار نفر است.

۲- مناطق با خطر متوسط ابتلا که شیوع مساوی یا بیشتر از ۳۰ تا ۵۰ مورد در هر صد هزار نفر است.

۳- مناطق با خطر پایین که شیوع مساوی یا کمتر از ۳۰ مورد در هر صد هزار نفر است.

لازم به ذکر است که اهمیت عوامل محیطی تا آن جا می‌باشد که بر اساس مطالعات انجام شده چنانچه

مهاجرت از مناطق با خطر پایین به مناطق با خطر بالا در بیشتر از ۱۵ سالگی صورت گیرد خطر ابتلا به بیماری در حد منطقه‌ی دوم (با خطر بالا) افزایش خواهد یافت.

کشورمان ایران براساس تقسیم‌بندی شیوع جهانی این بیماری جزء مناطق با خطر ابتلای پایین طبقه‌بندی می‌شود اما با کمال تعجب و ناباوری براساس مقالات و مطالعه‌ی انجام شده، شهر اصفهان دارای شیوع بسیار گسترده و غیر قابل توجیه ۴۳/۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۱۲).

با توجه به تفاوت بارزی که در شیوع بیماری در کشور ایران و به خصوص شهر اصفهان با آمارهای جهانی وجود دارد و نیز عدم وجود مطالعه‌ی مشابه در خصوص شیوع نوع فامیلیال این بیماری در شهر اصفهان، مطالعه‌ی حاضر با هدف برآورد شیوع فامیلیال MS براساس درجه‌ی فامیلی (درجه‌ی اول، درجه‌ی دوم و درجه‌ی سوم) در شهر اصفهان طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی (Cross-sectional) از ابتدا تا انتهای سال ۱۳۸۶ در شهر اصفهان انجام شد. ۵۹۳ بیمار مورد بررسی در مطالعه از بین بیماران مبتلا به MS مراجعه کننده به کلینیک‌های MS وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و به روش تصادفی ساده با استفاده‌ی از رایانه انتخاب شدند. ابتلای بیماران تحت مطالعه به MS بر اساس کرایتریای McDonald و به صورت قطعی (Definite) توسط دو نفر متخصص مغز و اعصاب تأیید شده بود و همچنین

یافته‌ها

از تعداد ۵۹۳ بیماری که مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۹۳ نفر (۸۳/۱ درصد) زن و ۱۰۰ نفر (۱۶/۹ درصد) مرد بودند. متوسط سن بیماران $۹/۹ \pm ۳۳/۴۴$ بود. کم سن‌ترین بیمار ۱۳ ساله و مسن‌ترین آن‌ها ۷۳ ساله بود. از بین افراد مورد مطالعه، ۸۵/۶۷۰ درصد دارای درجاتی از ناتوانی بودند. ۸۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به بیماری از نوع عود کننده - فروکش کننده (Relapsing remitting) بودند و ۵۳/۵ درصد از آن‌ها دو بار یا بیشتر در بیمارستان بستری شده بودند. از تعداد ۵۹۳ بیمار ذکر شده، ۱۱۹ نفر (۲۰/۱ درصد) دارای سابقه ی فامیلی مثبت برای بیماری MS بودند و از این تعداد ۴۷ نفر (۴۰/۵ درصد) دارای سابقه ی فامیلی در اقوام درجه ی یک، ۲۶ نفر (۲۲/۶ درصد) درجه ی دو و ۴۶ نفر (۳۶ درصد) درجه ی سه ی خود بودند (جداول ۱ و ۲).

بحث

نزدیک به ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به MS حداقل دارای یک فرد مبتلا در اقوام خویش می باشند و شانس ابتلا به بیماری در خویشاوندان درجه ی اول نسبت به خویشاوندان درجه ی دوم ۲ تا ۳ برابر بیشتر می باشد (۹). هدف مطالعه ی حاضر برآورد شیوع فامیلی MS بر اساس درجه ی فامیلی (درجه ی اول، درجه ی دوم و

کلیه ی بیماران دارای MRI از یکی از دو مرکز واقع در شهر اصفهان بودند.

متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه شامل جنس، سن و درجه ی فامیلی (درجه ی اول، درجه ی دوم و درجه ی سوم)، اولین علامت بروز بیماری، علامت فعلی بیماری، وجود ناتوانی، درجه ی ناتوانی (Expanded Disability Status Scale یا EDSS)، نوع بیماری و دفعات بستری بود. درجه ی فامیلی در مطالعه ی حاضر به درجه ی اول: پدر، مادر، خواهر، برادر، فرزندان، درجه ی دوم: پدربزرگ، مادربزرگ، خواهران و برادران والدین، نوه‌ها و درجه ی سوم: فرزندان خواهران و برادران والدین (Cousins)، نتیجه‌ها تقسیم شد.

جمع‌آوری اطلاعات به صورت مصاحبه ی حضوری با مبتلایان و توسط متخصص مغز و اعصاب و پزشک عمومی انجام شد.

جهت آنالیز اطلاعات از نرم‌افزار PASW نسخه ی ۱۸ استفاده گردید. برای مقایسه ی متغیرهای کمی نرمال بین مبتلایان دارای سابقه ی فامیلی بیماری MS و افراد فاقد سابقه ی فامیلی از آزمون Student-t و جهت مقایسه در دو گروه از آزمون Mann-Whitney استفاده گردید. برای مقایسه ی متغیرهای کیفی بین این دو گروه از آزمون χ^2 استفاده شد. در کلیه ی موارد مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱. مشخصات اقوام مبتلا در بیماران دارای سابقه ی فامیلی به تفکیک درجه ی فامیلی

درجه ی فامیلی متغیرها	درجه ی یک	درجه ی دو	درجه ی سه
سن ابتلا به بیماری (سال)	$۲۷/۹۳ \pm ۸/۱۵$	$۲۶/۳۸ \pm ۷/۶$	$۲۶/۷۴ \pm ۹/۱$
شایع ترین علامت بروز بیماری	اختلالات حسی (۴۳/۹ درصد)	اختلالات حسی (۴۵ درصد)	نوریت اپتیک (۴۱/۳ درصد)
شایع ترین علامت فعلی بیماری	اختلالات حسی (۶۱/۹ درصد)	اختلالات حسی (۶۰ درصد)	اختلالات حرکتی (۴۷/۱ درصد)

جدول ۲. مقایسه‌ی شاخص‌های دموگرافیک و علائم بیماری در مبتلایان دارای سابقه‌ی فامیلی و فاقد سابقه‌ی فامیلی بیماری MS

مقدار P	افراد فاقد سابقه‌ی فامیلی ۴۷۴ نفر	افراد دارای سابقه‌ی فامیلی بیماری	
NS	۳۳/۱۶ ± ۱۰	۳۴/۵۷ ± ۹/۳	سن*
NS	۳۹۵ (۳۲/۷)	۹۴ (۳۴/۲)	جنس (زن)**
NS	۲۸/۴ ± ۹	۲۹/۲ ± ۹	سن شروع بیماری (سال)*
NS	۱۸۵ (۳۹/۳)	۳۵ (۳۰/۷)	نوریت اپتیک
NS	۴۰ (۸/۵)	۱۱ (۹/۶)	دوبینی
NS	۵۶ (۱۱/۹)	۱۱ (۹/۶)	اختلالات مخچه‌ای
NS	۱۳۵ (۲۸/۷)	۴۲ (۳۶/۸)	اختلالات حسی
NS	۱۰۶ (۲۲/۵)	۳۳ (۲۸/۹)	اختلالات حرکتی
NS	۱ (۰/۲)	۱ (۰/۹)	سایر
NS	۱۰۸ (۲۶/۴)	۱۸ (۱۹/۴)	نوریت اپتیک
NS	۱۰ (۲/۴)	۱ (۱/۱)	دوبینی
NS	۹۶ (۲۳/۵)	۲۶ (۲۸)	اختلالات مخچه‌ای
NS	۱۹۲ (۴۶/۹)	۴۶ (۴۹/۵)	اختلالات حسی
NS	۱۶۲ (۳۹/۶)	۵۴ (۵۸/۱)	اختلالات حرکتی
NS	۱۰ (۲/۴)	۴ (۴/۳)	سایر
NS	۴۱۲ (۸۶/۹)	۹۶ (۸۰/۷)	وجود ناتوانی**
NS	۱/۵ [۱-۸]	۲ [۱-۹]	EDSS
NS	۳۹۸ (۸۴)	۹۶ (۸۰/۷)	'RR
NS	۶۵ (۱۳/۷)	۲۲ (۱۸/۵)	'SP
NS	۱۱ (۲/۳)	۱ (۰/۸)	'Pp
NS	۲ (۰-۵)	۲ (۰-۵)	دفعات بستری**

* انحراف معیار ± میانگین ** تعداد (درصد) NS: عدم معنی‌داری

Primary progressive^۳ Secondary progressive^۲ Relapsing Remitting^۱

در مطالعه‌ی Koch و همکاران که بر روی ۳۱۳ نفر از مبتلایان به بیماری MS انجام شد، سن مبتلایان به نوع فامیلی بیماری به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از سن مبتلایان در جمعیت کلی گزارش شده است. (۳۳/۰۴ سال در مبتلایان به نوع فامیلی در برابر ۳۷/۷۳ سال در جمعیت کلی). در ضمن در این مطالعه نوع بیماری بیشتر پیشرونده‌ی اولیه (Primary progressive) بود (۱۴). اما در مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی‌داری در میانگین سنی دو گروه از مبتلایان دارای سابقه‌ی فامیلی و فاقد سابقه‌ی فامیلی وجود نداشت. همچنین ۸۳/۳ درصد

درجه‌ی سوم) بود. نتایج این مطالعه نشان داد که ۲۱ درصد بیماران به نوع فامیلی مبتلا بودند که از این تعداد ۴۷ نفر (۴۰/۵ درصد) دارای سابقه‌ی فامیلی در اقوام درجه‌ی یک، ۲۶ نفر (۲۲/۶ درصد) درجه‌ی دو و ۴۶ نفر (۳۶ درصد) درجه‌ی سه خود بودند.

در مطالعه‌ی Friczka-Nagy و همکاران که در سال ۲۰۰۷ در ۵ مرکز Hungry در جمعیت ۱۵۰۰ بیمار انجام شد شیوع فامیلی ۱۰ درصد گزارش شد (۱۳) که فراوانی کمتری نسبت به نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی ما داشت.

از جمعیت مورد مطالعه مبتلا به نوع عود کننده- فروکش کننده بودند.

در مطالعه‌ی El Salem و همکاران ۹/۴ درصد از افراد مورد بررسی سابقه‌ی مثبت فامیلی بیماری MS داشتند که در مقایسه با مطالعه‌ی حاضر میزان بسیار کمتری را شامل می‌شود. همچنین در مطالعه‌ی آن‌ها از تعداد ۲۲۴ بیمار ۸۷ درصد زن و ۱۳ درصد مرد بودند. میانگین سنی در زمان شروع بیماری $۲۹/۳ \pm ۹/۶$ سال بود و میانگین طول مدت ابتلای به بیماری $۳/۹ \pm ۹/۳$ سال بود که شبیه به نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. بیشترین علائم بیماری ضعف، نوریت اپتیک و علائم حسی به ترتیب به میزان شیوع $۳۰/۸$ درصد، $۲۰/۱$ درصد و $۱۹/۶$ درصد بود (۱۵). اما در مطالعه‌ی حاضر بیشترین شیوع اولین علامت بروز بیماری در جمعیت کلی نوریت اپتیک و علائم حسی به ترتیب به میزان

۳۷/۶ درصد و $۳۰/۳$ درصد بود.

در مطالعه‌ی حاضر مانند مطالعه‌ی غدیریان و همکاران که به صورت مورد-شاهدی برای بررسی وجود رابطه‌ی فامیلی در بروز MS در یک جمعیت در ایران انجام شد، بر بررسی شیوع نوع فامیلی MS تأکید شده است (۱۶).

با توجه به یافته‌های این مطالعه شیوع فامیلی بیماری MS در شهر اصفهان نسبت به جمعیت عمومی بیشتر می‌باشد و به نظر می‌رسد بررسی‌های بیشتر اتیولوژیک از نظر عوامل محیطی و ژنتیکی تأثیرگذار بر این بیماری ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۳۸۷۱۹۶ بود که انجام آن بدون حمایت‌های معنوی و مادی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبود.

References

1. Nedjat S, Montazeri A, Mohammad K, Majdzadeh R, Nabavi N, Nedjat F, et al. Multiple Sclerosis Quality of Life comparing to healthy people. Iranian Journal of epidemiology 2006; 1(4): 19-24.
2. Ramagopalan SV, Dyment DA, Valdar W, Herrera BM, Criscuoli M, Yee IM, et al. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. Lancet Neurol 2007; 6(7): 604-10.
3. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. Curr Opin Neurol 2007; 20(3): 261-8.
4. Hoppenbrouwers IA, Cortes LM, Aulchenko YS, Sintnicolaas K, Njajou O, Snijders PJ, et al. Familial clustering of multiple sclerosis in a Dutch genetic isolate. Mult Scler 2007; 13(1): 17-24.
5. Contini C, Seraceni S, Cultrera R, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. Molecular detection of Parachlamydia-like organisms in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(4): 564-6.
6. Fainardi E, Castellazzi M, Seraceni S, Granieri E, Contini C. Under the microscope: focus on Chlamydia pneumoniae infection and multiple sclerosis. Curr Neurovasc Res 2008; 5(1): 60-70.
7. Gregory AC, Shendell DG, Okusun IS, Gieseker KE. Multiple Sclerosis disease distribution and potential impact of environmental air pollutants in Georgia. Sci Total Environ 2008; 396(1): 42-51.
8. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Re: "Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study". Am J Epidemiol 2006; 163(9): 873-4.
9. Victor M, Roper AH. Adams & Victor's Principles Of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P.955, 960.
10. Boon M, Nolte IM, De Keyser J, Buys CH, te Meerman GJ. Inheritance mode of multiple sclerosis: the effect of HLA class II alleles is stronger than additive. Hum Genet 2004; 115(4): 280-4.
11. Kurtz JF, Wallin MT. Epidemiology. In: Burks JS, Johnson KP, editors. Multiple Sclerosis: Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation. New York: Demos Medical Publishing; 2000. p. 1-32.

12. Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 357-75.
13. Friczka-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J, Honti V, Csepány T, et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler* 2007; 13(2): 260-1.
14. Koch M, Uyttenboogaart M, Heerings M, Heersema D, Mostert J, De Keyser J. Progression in familial and nonfamilial MS. *Mult Scler* 2008; 14(3): 300-6.
15. El Salem K, Al Shimmery E, Horany K, Al Refai A, Al Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol* 2006; 253(9): 1210-6.
16. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001; 92(4): 281-5.

Prevalence of Familial Multiple Sclerosis in Isfahan, Iran

Fereshteh Ashtari MD¹, Vahid Shaygannejad MD¹, Fatemeh Heidari², Mojtaba Akbari MSc³

Abstract

Background: Multiple sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of central nerves, in which myelin appears as several large and small plaques in cerebrospinal white matter. The aim of this study was investigate the familial prevalence of Multiple Sclerosis.

Methods: This cross-sectional study was performed from the beginning to the end of 2007 on 539 MS patients in Isfahan, Iran. The patients were selected among all of the MS people who referred to the MS clinics of Isfahan University of Medical Sciences by the simple random sampling. Finally 593 patients were studied; their disease was proved based on the McDonald values by 2 neurologists.

Findings: The average of patients' age was 33.44 ± 0.9 . 493 patients (83.1%) were female. 85% had partial disability and 83.3% of them had Relapsing Remitting kind of this disease. 53.5% of them had 2 or more hospitalizations. 119 of them (20.1%) had familial history of MS which among them in 47 (40.5%) patients it was in first degree relatives, in 26 (22.6%) was in second degree relatives and in 46 (36%) was in third degree.

Conclusion: According to the achieved results it seems the familial prevalence of MS in Isfahan, Iran is more than other regions, so it is recommended to do more etiologic studies based on the genetic and environmental factors.

Keywords: Multiple sclerosis, Prevalence, Isfahan.

*This paper derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Student of Medical, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mojtaba Akbari MSc, Email: akbarimojtaba@yahoo.com