

## Primary Sclerosing Cholangitis Associated with Severe Ulcerative Colitis in a Young Woman: Case Report

Matin S<sup>1\*</sup>, Imani Marani Y<sup>2</sup>, Salehzade H<sup>2</sup>

1. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Students Research Committee, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +984533251402, Fax: +984533251410, E-mail: s.matin@arums.ac.ir

Received: Jun 20, 2019 Accepted: Aug 21, 2019

### ABSTRACT

**Background:** Primary sclerosing cholangitis is a rare and progressive cholestatic disease characterized by narrowing of the biliary tract. Despite high levels of ulcerative colitis, early diagnosis of primary sclerosing cholangitis before the diagnosis of inflammatory bowel disease is rarely reported.

**Case history:** A 28-year-old woman with no history of medical disease visited our clinic because of a mild generalized pruritus. In initial blood laboratory tests with elevated liver enzymes was observed. In Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) was introduced primary sclerosing cholangitis to the patient. Therefore, the patient was under colonoscopy and extensive colitis with terminal ileum involvement was detected and the diagnosis of ulcerative colitis was confirmed in the pathology.

**Conclusion:** Patients diagnosed with primary sclerosing cholangitis should undergo biopsy colonoscopy to rule out inflammatory bowel disease, even if they have no digestive tract symptoms.

**Keywords:** Primary Sclerosing Cholangitis; Ulcerative Colitis; Pruritus

# گزارش یک مورد کلانژیت اسکروزان اولیه مرتبط با کولیت اولسراتیو شدید در یک خانم جوان

سمیه متین<sup>۱\*</sup>، یوسف ایمانی مرنی<sup>۲</sup>، حسین صالح زاده<sup>۲</sup>

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۲۵۱۴۰۲ فاکس: ۰۴۵۳۳۲۵۱۴۱۰ پست الکترونیک: s.matin@arums.ac.ir

## چکیده

**زمینه و هدف:** کلانژیت اسکروزان اولیه، یک بیماری نادر و پیشرونده کلاستاتیک است که با ایجاد تنگی در مجاری صفراوی مشخص می‌شود. علیرغم همراهی بالا با کولیت اولسراتیو، تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه قبل از تشخیص بیماری التهابی روده، ندرتاً گزارش شده است.

**معرفی بیمار:** بیمار خانم ۲۸ ساله خانه دار بدون سابقه بیماری و نشانه‌های روده‌ای، با شکایت خارش ژنرالیزه خفیف مراجعه کرد. در آزمایشات اولیه اختلال کلاستاتیک آنزیم‌های کبدی مشاهده شد. در MRCP کلانژیت اسکروزان اولیه برای بیمار مطرح گردید. بیمار تحت کولونوسکوپی قرار گرفت و کولیت وسیع با درگیری ترمینال ایلتوم مشخص شد و تشخیص کولیت اولسراتیو در پاتولوژی تایید گردید.

**نتیجه گیری:** بیمارانی که تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه در آنها تایید می‌شود باید برای رد بیماری التهابی روده، حتی اگر هیچ نشانه‌های گوارشی نداشته باشند، تحت کولونوسکوپی با بیوپسی قرار گیرند.

**واژه‌های کلیدی:** کلانژیت اسکروزان اولیه، کولیت اولسراتیو، خارش

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۳۰

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۳۰

## مقدمه

کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)<sup>۱</sup> یک بیماری نادر، مزمن و پیشرونده کلاستاتیک با علت ناشناخته است که با التهاب و فیبروز مجاری داخل و یا خارج کبدی و ایجاد تنگی در درخت صفراوی مشخص می‌شود [۲، ۱] که ممکن است به سیروز کبدی و نارسایی کبد منجر شود [۳]. در حدود ۷۰ درصد موارد با کولیت اولسراتیو همراه است [۳]. کولیت اولسراتیو از بیماری‌های مزمن التهابی روده با علت ناشناخته است

که به صورت حملات راجعه التهابی در لایه مخاط و گهگاه در زیر مخاط بروز می‌کند [۴]. مکانیسم بیماری‌زایی کلانژیت اسکروزان اولیه مانند کولیت اولسراتیو دقیقاً شناخته شده نیست اگرچه این رابطه تنگاتنگ می‌تواند بیانگر یک فرایند خودایمنی باشد [۳]. هرچند ممکن است پاتوژنز مشترک بین کلانژیت اسکروزان اولیه و بیماری التهابی روده وجود داشته باشد، ولی دو اختلال ممکن است در زمان‌های مختلف رخ دهد [۵]. در بیشتر گزارش‌ها، تشخیص کولیت اولسراتیو مقدم بر کلانژیت اسکروزان اولیه بوده است [۷، ۶] ولی در این مورد بیماری معرفی خواهد

<sup>۱</sup> Primary Sclerosing Cholangitis

شد که بعد از تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه بدون هیچ علامت روده ای تشخیص کولیت اولسراتیو در او تایید گردید.

### معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۸ ساله دار با شکایت خارش ژنرالیزه بدن به کلینیک تخصصی سرپایی بیماری‌های داخلی اردبیل (شمال غرب ایران) مراجعه کرده بود. از حدود یک ماه قبل بیمار دچار خارش ژنرالیزه خفیف می‌شود که با دریافت داروی ضد حساسیت بهبودی نسبی داشته و به دنبال تشدید خارش طی دو هفته اخیر مراجعه کرده است. بیمار درد اپیگاستر خفیف و گهگاهی را نیز ذکر می‌کرد که از حدود یک سال پیش شروع شده و اغلب پس از خوردن غذای چرب تشدید می‌شده است. درد شکم بیمار پوزیشنال نبوده و به جایی انتشار نداشته است. از دیگر یافته‌های مهم ضعف ژنرالیزه، کاهش اشتها و کاهش وزن را طی دو ماه اخیر ذکر می‌کند. سابقه بیماری خاصی نداشته و دارویی به جز قرص سیتیزین ۱۰ میلی‌گرم به صورت گهگاهی طی یک ماه اخیر مصرف نمی‌کند. داروی گیاهی یا مکمل غذایی استفاده نکرده و با حیوانات خانگی ارتباطی نداشته است. مصرف سیگار و الکل، حساسیت غذایی یا دارویی و سابقه فامیلی بیماری کبدی را ذکر نمی‌کرد. تهوع و استفراغ، اسهال و درد مفاصل، زردی، ادم، تب، لرز ذکر نمی‌کرد. اخیراً مسافرتی نداشته است.

در معاینات بالینی هوشیار و اوربانته است علایم حیاتی فشار خون 115/75، تنفس 15/min، ضربان قلب 86/min و درجه حرارت 36.5 درجه سانتی‌گراد بود. در معاینه پوست، بثورات پوستی نداشت، ایکتریک نبود، شواهدی به نفع excoriation نداشت. اسکرا ایکتریک نبود. معاینه قلب و ریه نرمال بود. معاینه شکم نرمال بود و شواهدی از آسیت، لنفادنوپاتی و

ارگانومگالی نداشت. آزمایشات اولیه درخواستی نشان‌دهنده تغییرات آنزیم‌های کبدی با الگوی کلاستاتیک بود و بیمار جهت بررسی بیشتر بستری گردید. الکترولیت‌ها و عملکرد کلیه نرمال بود و مارکرهای ویروسی هپاتیت A,B,C منفی بود. نتایج آزمایشات بیمار در جدول ۱ آمده است.

در مرحله بعدی برای بیمار سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی درخواست شد. در سونوگرافی انجام شده، اکوی کبد مختصر کورس بود و شکل و اندازه کبد نرمال، قطر پورت و مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی نرمال (CBD=3.5mm, PV=9mm) و کیسه صفرا طبیعی گزارش شد.

با توجه به عدم وجود دیلاتاسیون مجاری صفراوی در سونوگرافی بیمار آزمایش آنتی میتو کندریال آنتی‌بادی (AMA) درخواست شد که نتیجه آن منفی بود. در مرحله بعد بیمار تحت MRCP<sup>1</sup> قرار گرفت و در آن بی‌نظمی‌های متعدد با تنگی و اتساع کانونی پراکنده مطرح کننده کلانژیت اسکروزان اولیه بود. با توجه به قطر مجاری صفراوی نرمال و عدم وجود کلدولیتیاژیس در سونوگرافی و یافته‌های MRCP برای بیمار تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه مطرح گردید و با توجه به همراهی کلانژیت اسکروزان اولیه با بیماری‌های التهابی روده به خصوص کولیت اولسراتیو بیمار کاندید انجام کولونوسکوپی جهت I/O کولیت اولسراتیو گردید. در کولونوسکوپی کاهش واسکولاریته، آتروفی و شکنندگی مخاطی در کولون، سیگموئید و رکتوم مشاهده شد. یافته‌های کولونوسکوپی به نفع پان کولیت متوسط بود و جهت تایید تشخیص بیوپسی کولون انجام شد و برای پاتولوژی ارسال گردید.

<sup>1</sup> Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

جدول ۱. نتایج آزمایشات بیمار و محدوده قابل قبول هر یک از آزمایشات

آزمایش	نتیجه	محدوده قابل قبول	آزمایش	نتیجه	محدوده قابل قبول	
Hemoglobin	11.7	14-18 g/dL	AST	205	(5-40 IU/L)	
Hematocrit	37.3	40-57%	ALT	108	(5-40 IU/L)	
MCV	82.3	80-100	ALP	1720	80-306 IU/L	
Leucocytes	14.65×10 <sup>3</sup>	4-11 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Bilirubin	Total Direct	0.9 0.5	0.1-1.2 mg/dl
Platelets	494×10 <sup>3</sup>	۱۵۰-۴۵۰×10 <sup>3</sup>	PT	12	11-13.5	
ESR	69	۵-۲۰	INR	1.1		
CRP	16	<5	PTT	35	25-40	
GT	986	2-30 U/L	AMA	negative		
Albumin	4.5	3-5 g/dl				

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; PT= prothrombin time; PTT= partial thromboplastin time; INR= international normalized ratio; AMA= Anti-mitochondrial antibody; CRP = C-reactive protein; GT = gamma-glutamyl transferase; RV = reference value.

## بحث

کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ توصیف شده است [۸]. یک بیماری مزمن و پیشرونده کلتانیک با علت ناشناخته است که با ایجاد تنگی در درخت صفراوی مشخص می‌شود [۱]. درمان دارویی ندارد و پیوند کبد تنها گزینه درمانی است با این حال عود بیماری بعد از پیوند زیاد دیده می‌شود [۹]. حدود ۷۰ درصد بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه مبتلا به بیماری التهابی روده مخصوصاً کولیت اولسراتیو هستند [۱۰]. مطالعات آسیایی شیوع بیماری التهابی روده در بیماران کلانژیت اسکروزان اولیه را در مقایسه با جمعیت اروپایی و آمریکا، کمتر گزارش کرده اند [۱۱، ۱۲]. اگرچه ممکن است پاتوژنز مشترک بین کلانژیت اسکروزان اولیه و بیماری التهابی روده وجود داشته باشد ولی این دو اختلال ممکن است در زمان‌های مختلف رخ دهد. کلانژیت اسکروزان اولیه ممکن است چندین سال پس از پروکتوکوکومی به علت کولیت تشخیص داده شود و برعکس بیماری التهابی روده ممکن است چندین سال پس از تشخیص اولیه کلانژیت اسکروزان اولیه یا حتی پس از پیوند کبد ظاهر شود [۵]. در بیشتر گزارش‌ها، بیماری التهابی روده پیش از کلانژیت اسکروزان اولیه تشخیص داده

شده است [۶، ۷] چرا که حضور بیماری التهابی روده تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه را آسان‌تر می‌کند [۱۳]. تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه قبل از تشخیص بیماری التهابی روده ندرتاً گزارش شده است. به دلایلی ناشناخته، به نظر می‌رسد همزمانی ابتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه با بیماری التهابی روده فنوتیپ و شدت بیماری التهابی روده را تغییر می‌دهد، به طوری که فعالیت بیماری التهابی روده در بیماران کلانژیت اسکروزان اولیه غالباً خفیف و گاهی بدون علامت است که می‌تواند تشخیص بیماری التهابی روده را به تاخیر بیندازد [۱۴]. در PSC-IBD شیوع پان کولیت با عدم درگیری رکتوم و Backwash Ileitis بالاتر است و احتمالاً ریسک کانسر کولون در آنها بالاتر است و بیشتر کولیت گسترده با یا بدون درگیری ایلتوم دیده می‌شود [۱۵]. بیمار معرفی شده علیرغم تشخیص نهایی کولیت اولسراتیو علایم روده ای به نفع آن نداشت و خارش ژنرالیزه شکایت اصلی بیمار بود. مطالعات قبلی نشان داده اند که آن دسته از بیمارانی که علاوه بر کولیت اولسراتیو به طور همزمان به کلانژیت اسکروزان اولیه نیز مبتلا بودند نسبت به بیماران با کولیت اولسراتیو به صورت منفرد شدت علائم روده‌ای کمتری داشتند. به عبارتی دیگر ابتلا به کلانژیت

آسان‌تر می‌کند. بنابراین بیمارانی که تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه در آنها تایید می‌شود باید برای رد بیماری التهابی روده یا هر نوع بدخیمی، حتی اگر هیچ نشانه گوارشی نداشته باشند تحت کولونوسکوپی با بیوپسی قرار گیرند. اگر کولونوسکوپی برای بیماری التهابی روده منفی باشد، باید کولونوسکوپی هر ۳ تا ۵ سال با احتمال ابتلا به بیماری التهابی روده تکرار شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از همکاری آقای دکتر ناصر حاجوی و آقای دکتر علیرضا شایگان‌نژاد بابت انجام کولونوسکوپی بیمار و آقای دکتر سجاد برین بابت گزارش پاتولوژی بیمار، تشکر و قدردانی نمایند.

اسکروزان اولیه در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز منجر به خفیف‌تر شدن سیر بیماری روده ای می‌شود [۱۶]. در بیمارانی که کلانژیت اسکروزان اولیه مقدم بر کولیت اولسراتیو تشخیص داده می‌شود، در نیمی از موارد فقط آزمون‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی دارند و علائم تشخیصی معمول مانند تب، خارش و زردی به ندرت دیده می‌شود. ممکن است بیماران با علائم خفیف و خارش مراجعه کنند، که بیمار مطالعه حاضر با این تابلوی بالینی مراجعه کرده بود. کلانژیت باکتریایی با تب، لرز، درد ربع فوقانی راست شکم و زردی در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد می‌تواند دیده شود.

### نتیجه گیری

از آنجا که ۷۰ درصد موارد کلانژیت اسکروزان اولیه با بیماری التهابی روده مرتبط است، حضور بیماری التهابی روده، تشخیص کلانژیت اسکروزان اولیه را

### References

- 1- Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298-323.
- 2- Shah SK, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Liver Dis.* 2019 Dec; 237-254. Springer, Cham.
- 3- Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: a review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver.* 2018 Jan;12(1):17.
- 4- Hirono H, Watanabe K, Hasegawa K, Honma T, Ajioka Y, Ohkoshi S. A case of right-sided ulcerative colitis with mesalamine-induced hypersensitivity reactions. *Am J Case Rep.* 2018 May ;19:623.
- 5- Schaeffer DF, Win LL, Hafezi-Bakhtiari S, Cino M, Hirschfield GM, El-Zimaity H. The phenotypic expression of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis differs in the distribution of colitis. *Dig Dis Sci.* 2013 Sep;58(9):2608-14.
- 6- Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Sano H, Miyabe K, Shimizu S , et al. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity?. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar;20(12):3245.
- 7- J rgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, Clausen OP, Aamodt G, Schrupf E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Mar;18(3):536-45.
- 8- Smith MP, Loe RH. Sclerosing cholangitis: review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg.* 1965 Aug;110(2):239-46.
- 9- Sabino J, Torres J. Primary sclerosing cholangitis overlapping with IBD. In *Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases* 2019 May: 191-204. Springer, Cham.
- 10- De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb;21(6):1956.

- 11- Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 2008 Aug;28(7):983-9.
- 12- Shorbagi A, Bayraktar Y. Primary sclerosing cholangitis-What is the difference between east and west?. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul;14(25):3974.
- 13- Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;28(2):123-31.
- 14- Sinakos E, Samuel S, Enders F, Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Lindor KD. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Mar;19(5):1004-9.
- 15- Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2005 Jan;54(1):91-6.
- 16- Moayyeri A, Daryani NE, Bahrami H, Haghpanah B, Nayyer-habibi AT, Sadatsafavi M. Clinical course of ulcerative colitis in patients with and without primary sclerosing cholangitis. *JGH Open.* 2005 Mar;20(3):366-70.