

# ارزیابی اثر ایمونوگلوبولین داخل وریدی در مبتلایان به سندرم گیلن باره، پلی رادیکولونوروپاتی مزمن ایدیوپاتیک و میاستنی گراویس در بیماران بستری بخش نورولوژی بیمارستان امام خمینی از سال ۱۳۶۹ الی ۱۳۷۴

دکتر مجید غفارپور، دانشیار گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Effect of Intravenous Immunoglobulin in Guillain - Barre Syndrome, Myasthenia Gravis and Chronic Idiopathic Demyelinating Polyneuropathy, a Survey in Imam Khomeini Hospital

### ABSTRACT

With retrospective evaluation of 44 patients suffering from Guillain - Barre Syndrome (GBS), Chronic Idiopathic Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Myasthenia Gravis (MG) treated with intravenous immunoglobulin, we found following results :

- 1) Initial symptoms of improvement on forth or fifth days.
- 2) Maximum recovery for CIDP and MG were after 16-24 and 3-11 days, respectively.
- 3) No major complication, but mild side effects in 32% of patients.
- 4) In patients with GBS one grade improvement achieved after 8-30 days
- 5) Intravenous immunoglobulin (IVIg) plus plasmapheresis had no advantages over IVIG alone.
- 6) No reasonable conclusion about relapsing rate and duration of response due to follow up restrictions.

**Key Words:** GBS; CIDP; MG; Intravenous Immunoglobulin; Treatment; Plasmapheresis

## چکیده

۴۴ بیمار مبتلا به سندرم گیلن باره، پلی رادیکولونوروپاتی مزمن ایدیوپاتیک و میاستنی گراویس پس از درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی بصورت گذشته نگر و توصیفی بررسی شدند. نتایج این مطالعه به قرار زیر است:

- ۱- اولین اثر بهبودی بالینی، ۴-۵ روز پس از شروع درمان بوده است.

- ۲- بهترین نتیجه درمانی در CIDP و MG به ترتیب بین روزهای ۱۶ تا ۲۴ و ۸ تا ۱۳ مشاهده گردید.

- ۳- مدت زمان لازم برای بهبود علائم به میزان یک درجه در GBS، ۸ تا ۳۰ روز بوده است.

- ۴- عارضه مهمی مشاهده نشد ولی ۳۲٪ افراد عوارض جانبی خفیف بروز دادند.

- ۵- درمان IVIG توأم با تعویض پلاسما رجحانی بر IVIG تنها نداشته است.

- ۶- بعلت مشکلات پی گیری پس از ترخیص، نتیجه قاطعی در ارتباط با میزان عود و مدت اثر IVIG بدست نیامد.

**واژه های کلیدی:** گیلن باره؛ پلی رادیکولونوروپاتی؛ میاستنی گراو؛ درمان؛ ایمونوگلوبولین داخل وریدی؛ پلاسمافورز

### مقدمه

IVIg از درمانهای نسبتاً جدید در بیماریهای اعصاب از جمله GBS و MG و CIDP است (۱-۶). لازمه مطلوب بودن ایمونوگلوبولین داخل وریدی، داشتن یک مولکول با عملکرد کامل

- افزایش ویسکوزیته پلاسما و تجمع گلبولهای قرمز (خطر سخته قلبی و مغزی)، کاهش گلبولهای سفید.
- آنافیلاکسی کشنده بویژه در افرادی که فاقد IgA هستند.
- تغییرات گذرا در عملکرد دستگاه ایمنی.
- انتقال هپاتیت نوع C
- انتقال HIV (بیماری Aids).
- در بعضی منابع (۱۳) ذکر شده است که انتقال این ویروس بوسیله ایمونوگلوبولین داخل وریدی معلوم نشده است.
- ریزش موها (Alopecia) و نکروز شبکیه چشم.
- مننژیت آسپتیک.
- نارسایی حاد کلیوی بویژه در افرادی که سابقه گرفتاری کلیوی داشته باشند.

### اهداف

- تعیین زمان شروع اثر دارو، مشخص کردن زمان حداکثر اثر درمانی، مدت زمان لازم جهت بهبود علائم بالینی به میزان یک درجه، بررسی عوارض و میزان عود و طول زمان تأثیر درمان، اهداف این بررسی بوده‌اند.

### روش و مواد

- مطالعه از نوع گذشته‌نگر توصیفی و بدون مداخله، شامل جمع‌آوری و ارائه منظم داده‌ها بوده است. در این بررسی پژوهش‌های کمی و کیفی در هم ادغام شده‌اند.
- متغیرهایی که اطلاعات بر اساس آنها گردآوری شده‌اند شامل زمان شروع اثر دارو، حداکثر زمان اثر دارو، عوارض، تعداد دوره‌های درمان، مدت لازم جهت بهبود به میزان یک درجه، درمانهای دیگر از جمله برداشتن تیموس و پلاسمافورزیس، مدت بستری بودن، وضع بیمار به هنگام ترخیص، سن، جنس و یافته‌های شایع مغزی نخاعی بوده‌اند.
- جدول ۱ درجه‌بندی بالینی MG، GBS و CIDP را نشان می‌دهد.
- جمعیت مورد مطالعه ۱۲۶ نفر بود (۱۵ مورد CIDP، ۶۶ MG و ۴۵ مورد GBS)، ولی به علت نقص اطلاعاتی در عده‌ای از پرونده‌ها فقط ۴۴ مورد (۶ مورد CIDP، ۱۸ مورد MG و ۲۰ مورد GBS) انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت.

Fc و میزان متناسبی از زیرگروه‌های ایمونوگلوبولینی است. نداشتن خطر انتقال عفونت بویژه هپاتیت و Aids و عدم پپتیدهای وازوموتور که می‌توانند واکنش‌های آلرژیک ایجاد کنند، از شرایط دیگر محسوب می‌شوند. دارا بودن اثر ضد ویروسی، اپسونیزاسیون، فعالیت پادتنی ضد پلی‌ساکارید کپسولی و داشتن آنتی‌بادی (پادتن) خنثی‌کننده ضد پلی‌ساکارید کپسولی، از خواص ایمونوگلوبولین داخل وریدی است که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) مشخص شده‌اند.

هشت نوع ایمونوگلوبولین داخل وریدی در دنیا مورد استفاده است ولی در امریکا فقط به سه نوع آن اجازه مصرف داده شده است. مکانیسم اثرهای مطرح شده در نحوه تعدیل واکنش‌های ایمنی بوسیله IVIG به قرار زیر می‌باشد (۷، ۸، ۹):

- ۱- خنثی کردن Autoantibodies بوسیله Anti-Idiotypic antibodies.
- ۲- کاهش تولید پادتن
- ۳- جلوگیری از اتصال کوپلمان و ممانعت از تخریب غشایی.
- ۴- سرکوب کردن سیتوکین‌های پاتوژنیک.
- ۵- رقابت با CD<sub>۴</sub> و CD<sub>۸</sub> در تشخیص آنتی‌ژنها و تشکیل MHC-II
- ۶- مهار کردن اعمال CD<sub>۴</sub>
- ۷- تغییر در گیرنده‌های Fc مستقر در سطح ماکروفاژها و ایجاد تداخل در عمل فاگوسیتوزیس (بیگانه‌خواری).
- ۸- مهار کردن Superantigenes (سموم باکتریها، اترو توکسین‌ها یا ویروس‌ها)
- ۹- کاهش موقتی Natural Killer Cells و واکنش لنفوسیت‌ها نسبت به آنتی‌ژنهای ارائه شده توسط سلولهای T.

### عوارض ایمونوگلوبولین داخل وریدی (۱۰-۱۳)

- عوارض ایمونوگلوبولین داخل وریدی ۱ تا ۱۵٪ موارد گزارش شده است ولی در اکثر مطالعات کمتر از ۵٪ می‌باشد و عبارتند از:
  - واکنش ملایم همراه با تب، لرز، سردرد و بدحالی بهنگام پرفیوژن دارو شایعترین عوارض بشمار می‌رود.
  - این عارضه با تجویز استامینوفن یا اسپیرین همراه با بنادریل قبل از شروع تزریق و کم کردن سرعت پرفیوژن قابل کنترل است (۱۳).
  - تظاهرات وازوموتور یا قلبی عروقی که با تغییرات فشار خون و تاکیکاردی همراه است.

مدت بستری ۴۵/۵ روز، تعداد دوره درمان در سه مورد دوبار و بقیه یک بار، هیپرپلازی تیموس هفت مورد، تایموما سه مورد که دو مورد آن بدخیم و یک مورد تیمولیوما بوده است. عوارض خفیف در ۱۷٪ موارد مشاهده گردید (جدول ۳).

جدول ۲- نتایج آماری اثر CDIP و IVIG

۵ روز	میانگین زمانی شروع اثر دارو
۴/۵ روز	میانه زمانی شروع اثر دارو
۶ روز	دامنه زمانی شروع اثر دارو
۴/۲۸ روز	انحراف زمانی شروع اثر دارو
خطای متعارف: ۰/۹۳	
۱۹ روز	میانگین زمانی بهترین پاسخ درمانی
۱۹ روز	میانه زمانی بهترین پاسخ درمانی
۸ روز	دامنه زمانی بهترین پاسخ درمانی
۲/۸۶ روز	انحراف زمانی بهترین پاسخ درمانی
خطای متعارف: ۱/۱۷	

جدول ۳- نتایج آماری اثر IVIG در MG

۳/۹-۴ روز	میانگین زمانی شروع اثر دارو
۳/۵ روز	میانه زمانی شروع اثر دارو
۸ روز	دامنه زمانی شروع اثر دارو
۱/۸۸ روز	انحراف معیار زمانی شروع اثر دارو
خطای متعارف: ۰/۴۴	
۷/۶ روز	میانگین زمانی حداکثر اثر دارو
۸ روز	میانه زمانی حداکثر اثر دارو
۸ روز	دامنه زمانی حداکثر اثر دارو
۳/۲۸ روز	انحراف معیار زمانی حداکثر اثر دارو
خطای متعارف: ۷/۷٪	

### پ - GBS

میانگین زمان شروع اثر دارو ۴/۴ روز (۲-۹)؛ مدت زمان لازم برای بهبود علائم به میزان یک درجه ۸ تا ۳۰ روز (با میانگین ۱۹/۷)، میانگین سنی ۲۸/۳ سال (۱۴ تا ۶۲)، میانگین طول بیماری ۱۰/۱ روز (۳-۲۱)، میانگین مدت بستری بودن ۲۹/۸ روز (۱۲ تا ۵۳)، دوره درمان یک بار و شیوع عوارض خفیف در ۶٪ موارد بوده است (جدول ۴).

جدول ۱

درجه	وضع بالینی CIDP و GBS
۰	طبیعی
۱	حداقل ضعف و بیمار اعمال دستنی را کاملاً انجام می‌دهد
۲	ده متر یا بیشتر بدون کمک راه می‌رود
۳	با کمک ده متر یا بیشتر راه می‌رود
۴	صندلی نشین شده است
۵	حداقل در بخشی از روز نیاز به کمک تنفسی دارد
۶	مرگ
درجه	وضع بالینی MG
۱	فقط ضعف عضله اوربیکولاریس اوکولی دارد
۲	علائم خفیف بدنبال تمرینات تکراری
۳	ناتوانی مختصر، علائم به سهولت ظاهر شده و محدودیت در انجام فعالیت‌های درخواست شده دارد
۴	در حال استراحت نیز ضعف دارد و فعالیت‌های روزانه محدود
۵	کاملاً وابسته به مراقبت در ICU است

IVIG مورد استفاده در اغلب بیماران از نوع Sandoglobulin

بود که به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلو وزن بدن در روز، به مدت پنج روز بکار رفته است.

با توجه به اینکه در عده‌ای درمانهای دیگری نیز انجام شده بود امکان تورش (Bais) در نتایج بدست آمده وجود دارد.

## یافته‌ها

### الف - CIDP

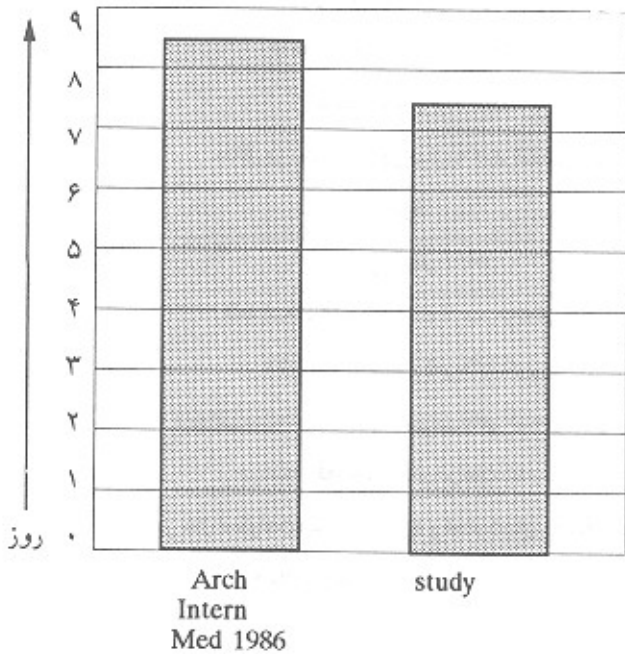
میانگین زمان شروع اثر دارو ۵ روز (با طیف زمانی ۴ تا ۹ روز)، بهترین پاسخ درمانی بین روزهای ۱۶ تا ۲۴، میانگین سنی ۲۴ سال (۳۲ تا ۵۹)، میانگین طول بیماری ۱۷/۴ ماه، میانگین بستری در بیمارستان ۲۴ روز و تعداد دوره‌های درمان یک بار بوده است. عوارض خفیف از جمله سردرد، تهوع و تائیکاردی در ۸۲٪ موارد بروز کردند (جدول ۲).

### ب - MG

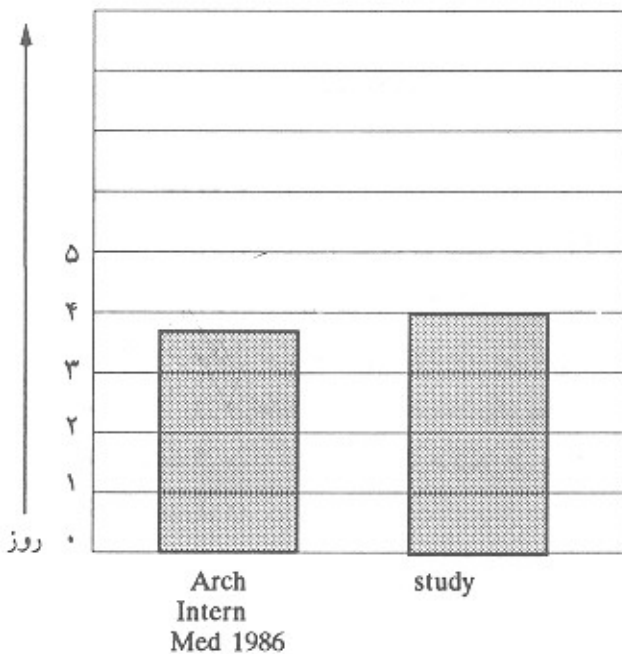
میانگین زمان شروع اثر دارو ۳/۹ روز با طیف زمانی ۹ تا ۱۱، زمان حداکثر اثر دارو بین روزهای ۳ تا ۱۱، میانگین سنی ۳۸/۲ سال (۷ تا ۷۲)، میانگین طول بیماری ۲۷/۳ ماه (۲ تا ۶۰)، میانگین

نمودارهای (۱ تا ۵) مقایسه نتایج بدست آمده با منابع خارجی را نشان می‌دهد.

نمودار ۱- زمان حداکثر بهبودی در MG



نمودار ۲- زمان شروع بهبودی در MG



جدول ۴- نتایج آماری اثر IVIG در GBS

۴/۲ روز	میانگین زمانی شروع اثر دارو
۴ روز	میانه زمانی شروع اثر دارو
۷ روز	دامنه زمانی شروع اثر دارو
۲/۷ روز	انحراف معیار زمانی شروع اثر دارو
خطای متعارف: ۴۷٪	
۱۹۷ روز	میانگین زمانی بهبودی یک درجه بالینی
۱۹ روز	میانه زمانی بهبودی یک درجه بالینی
۲۲ روز	دامنه زمانی بهبودی یک درجه بالینی
خطای متعارف: ۴۱٪	انحراف معیار زمانی بهبودی یک درجه بالینی

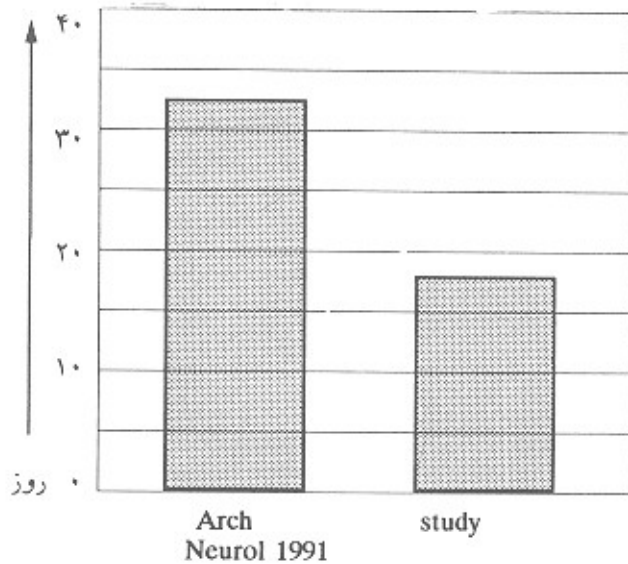
## بحث

قبل از نتیجه‌گیری ذکر این نکته لازم است که در مورد سندرم گلین باره پنج مورد فقط IVIG و بقیه علاوه بر ایمونوگلوبولین داخل وریدی از تعویض پلاسما نیز استفاده کرده بودند. در گروه اول میانگین زمانی لازم برای یک درجه بهبودی بالینی ۲۰ روز و در گروه دوم ۱۹/۷ روز بوده است. از اینرو این سؤال پیش می‌آید که آیا درمان ترکیبی (IVIG + PE) اثر بهتری داشته است؟

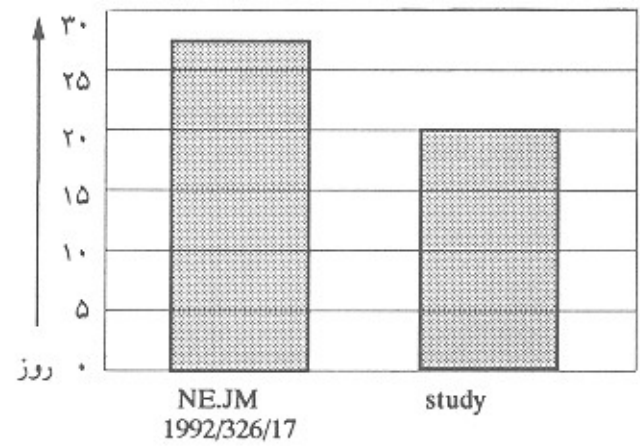
برای پاسخ به این سؤال فرضیه صفر ( $H_0$ ) به این صورت بیان شد که بین دو گروه اختلاف واقعی وجود ندارد و با توجه به تعداد کم نمونه برحسب اصول آماری از آزمون Fisher استفاده شد.

P بدست آمده ۰/۱۵۱۴ بود. چنانچه اشتباه نوع اول یعنی  $\alpha$  برابر ۰/۰۵ انتخاب شود، چون دو برابر P یعنی  $2 \times 0/1514$  از  $\alpha$  بزرگتر است، فرضیه  $H_0$  رد نمی‌شود؛ یعنی نمی‌توان گفت که درمان ترکیبی مؤثرتر از درمان تک‌دارویی بوده است. اگر در این آزمون تنها صفت  $B_1$  هم مورد نظر باشد (آزمون تک‌دامنه) لازم است مقدار P با  $\alpha$  مقایسه شود که در اینصورت نیز فرضیه  $H_0$  رد نمی‌شود. لذا این ادعا که درمان ترکیبی فرقی با درمان تک‌دارویی ندارد صحیح است. نتیجه این تحقیق نشان می‌دهد که IVIG در درمان میاستنی گراویس، سندرم گلین باره و پلی‌نوروپاتی دمی‌لینیزان ایدیوپاتیک مزمن مفید است و هرچه درمان زودتر شروع شود اثر بهتری خواهد داشت. ثانیاً درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی سبب تسریع شروع بهبودی می‌گردد و چون عارضه خطیری ندارد درمان مؤثر و سالم محسوب می‌شود. استفاده از این درمان علاوه بر اثرات خوب آن نیاز به مصرف کورتیکواستروئیدها و سرکوب‌کننده‌های ایمنی را کم می‌کند.

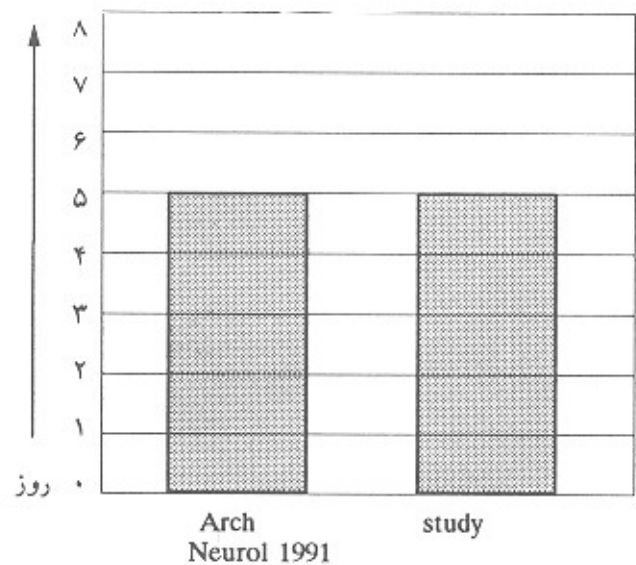
نمودار ۵- زمان برای بهترین پاسخ درمانی CIDP



نمودار ۳- زمان لازم برای یک درجه بهبودی در GBS



نمودار ۴- زمان اولین پاسخ درمانی CIDP



## منابع

- 1- Cosi - Vi Lombard - M: Piccolo - G et al. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. Arch Neurol Scand 1991; 84: 81-84.
- 2- Jain - K, Passi - GR, Raigurn - M, Athle - S. Recovery from myasthenic crisis after use of intravenous immunoglobulin therapy. Indian - Pediatr. 1998 Sep; 35(9): 901-903.
- 3- Howard - JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1998 Dec; 51(6 suppl 5): S30-S36.
- 4- Hahn - AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. Neurology 1998 Dec; 51 (6 Suppl 5): S16-21.
- 5- Ito - H: Satio - T. Recent advances of immune therapies for demyelinating neuropathies. Rinsho - Shinkeigaku. 1997 Dec; 37(12): 1111-2.
- 6- Kabori - T: Mezaki - T. The clinical usefulness of high dose IVIG therapy for CIDP and multifocal motor neuropathy. NO-TO-shinki: 1999 Feb, 51(2): 127-135.
- 7- Jungi - TW, Nydegget-VE. Proposed mechanisms of action of intravenous IgG in autoimmune disease. Transfus Sci 1992; 13: 267-290.
- 8- Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunoneuropathic targets. Ann Neurol 1995; 37 (Supp): 2-13.
- 9- Dwyer - JM. Manipulating the immune system with

- immunogloblin. *Neurol Engl J Med* 1992; 326: 107-116.
- 10- Parry - GA. Recurrent aseptic meningitis complicating intravenous IgG therapy. *Neurology* 1992; 1636-37.
- 11- Sekul - EA, Cupler - EJ, Dalakas - MC. Aseptic meningitis associated with high dose IVIG therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994 Aug 15; 121(4): 259-62.
- 12- Tan E, Haginazrian M, Bay W et al. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50: 137-139.
- 13- Walter G, Bradly, Robert B, Daroff, Gerald M, Fenichel, C, David Marsden. *Neurology in clinical practice*, Butterworth-Heinemann, Newton 1996 Vol 2, P: 1919, 1994.
۱۴. روشهای آماری شاخص‌های بهداشتی (جلد اول)، چاپ ششم تألیف دکتر کاظم محمد، دکتر حسین ملک‌افضلی، دکتر وارنکس نهاییان تهران ، ۱۳۷۶.