

مقالات مروری

REVIEW ARTICLES

ایمن درمانی در بیماری مولتیپل اسکلروز

دکتر محمد مهدی اعتمادی*

مقدمه

با گذشت ۳۰ سال که از آغاز ایمن درمانی در بیماری مولتیپل اسکلروز می‌گذرد هنوز دلایل و انتخاب چنین روشی بخوبی روشن نبوده که این، خود به سبب عدم آگاهی از سبب شناختی و بیماری‌زایی درست این بیماری است. تاکنون وجود پادگن ضد میلین یا یافته‌های اولیگوداندروسیت که پاسخ ایمنی مطلوب از نوع یاخته‌ای یا هومورال علیه آن بسیج شود، به اثبات نرسیده است (۱۷). هر چند بحث از پدیده خود ایمنی در مورد این بیماری چندان منطقی به نظر نمی‌رسد، مع‌ذالک در مبتلایان به بیماری MS در سیستم ایمنی داخل سیستم اعصاب مرکزی آشفته‌گی‌هایی به شرح زیر وجود دارد (۱۶):

- وجود یاخته‌های لنفوسیت در آزارهای جدید و پیرامون

ضایعات در حال پیشرفت؛

- وجود ایمونوگلوبولین‌های M و G و IgM و IgG اطراف

پلاک‌ها؛

- وجود IgG در ماده سفید (پیرامون پلاک‌ها) (۱۶)؛

- ترشح موضعی (Intrathecale) ایمونوگلوبولین G که با

بررسی مایع نخاع محقق می‌شود. این ایمونوگلوبولین‌ها

ترانسودا نبوده بلکه در محل تولید می‌شوند و نمای

اولیگوکلونال دارند. ایمونوگلوبولین‌ها پیامد واکنش پادتن به

پادگن نیست، بلکه حاصل پاسخهای گوناگون پادتن‌ها علیه پادگن‌های بیشمار می‌باشند.

پادگن ویروسی، اتوانتی ژن. بخشی از این ایمونوگلوبولین‌ها با هیچ پادگنی تطبیق نمی‌کنند. وجود پادگنهائی که سبب فعال نمودن ایمنی می‌شوند (گیرنده‌های انترکولین ۲ - IL و HLA و II) که با غلظتهای بالا روی یاخته‌های تک هسته‌ای مایع نخاع یافت می‌شوند، خود مؤید فعال شدن لنفوسیت‌های T است که در داخل سلسله اعصاب مرکزی بروز می‌کند. گفتنی است که در جریان بیماری اسکلروز منتشر، نظم ایمنی عمومی بهم خورده و در پاسخهای ایمنی اختلالهایی پدید می‌آید که در زیر توضیح داده می‌شود:

- کاهش لنفوسیت‌های T سرکوبگر غیر اختصاصی؛

- کاهش لنفوسیت‌های CD8 T (یا افزایش رابطه CD4/CD8)؛

- کاهش لنفوسیت‌های CD8 قبل از بروز حملات و همزمان

با آن تولید پادتن‌های تک دودمانی (مونوکلونال) سبب کشف

زیر گروههای لنفوسیت، بویژه یاخته‌های 2H4 و CD4 (القاء

کننده‌های سرکوبگر) می‌شود و زیر گروه CD45.R می‌گردد که به

هنگام بروز حمله‌های این بیماری کاهش می‌یابد (۲، ۶، ۱۶).

کاهش پاسخ به انترفون یاخته (Natural killer) در جریان

بیماری اسکلروز منتشر گزارش شده است، لیکن بهره‌گیری از

انترفون گاما که سبب حملات بیماری MS می‌شود، نقش

آثاری از خود برجای بگذارد. در سالهای نخستین، گاهی حمله‌های بیماری به خاموشی می‌گراید و چندین سال پس از آغاز بیماری حمله دیگری بروز می‌کند (۱۶). از سوی دیگر، سیر مداوم وجود دارد که یکی از روشهای وخامت بالینی بیماری است: یعنی بیماری به کندی پیشرفت کرده، نشانه‌های بیماری شدت می‌یابد و نشانه‌های قبلی بیماری روبه وخامت می‌گذارد. این سیر پیشرونده معمولاً کند بوده، بین ۶-۱۲ ماه به طول می‌انجامد. سیر پیشرونده و یکنواخت چندین سال پس از یک سیر با Remission (که معمولاً آثاری بجا گذاشته است) آغاز می‌شود (۱۶).

شکل پیشرونده بیماری معمولاً با علائم معدود، مثلاً به شکل نیم فلجی (پاراپلژی) اسپاستیک، می‌باشد. وقوف بیشتر بر سیر بیماری از این نظر حائز اهمیت است که برای هر نوع درمانی بایستی تاثیر آن را روی اشکال پیشرونده یا اشکال با Remission در نظر داشت (۱۷).

الف) روشهای درمانی سابق

۱) کورتیکواستروئیدها و ACTH (۱۶، ۱۷)

این داروها سرکوبگر ایمنی بوده طیف اثر آنها وسیع می‌باشد که روی التهاب، خیز و نفوذپذیری عروقی سد خونی - مغزی و حتی هدایت عصبی تأثیر دارد. نقش آن در حملات پیشرونده این بیماری به اثبات رسیده است، و عدم تأثیر آن نیز در جلوگیری از رخداد حملات جدید و احتراز از وخامت بیماری، در درازمدت کاملاً بارز است. درمان درازمدت با کورتیکواستروئیدها مطلقاً توصیه نمی‌شود، برای اینکه این روش تأثیری نداشته و علاوه بر آن، عوارض دارویی بیشمار و وخیمی را در پی خواهد داشت.

استفاده از ACTH و کورتیکوئیدها به مقدار زیاد (متیل پردنیزولون ۱۰-۱۵ میلیگرم درون سیاهرگی) به مدت ۳ تا ۷ روز و به دنبال آن درمان خوراکی با پردنیزولون ۱۰۰ میلیگرم در روز - که بتدریج در ۲ تا ۴ ماه کم می‌شود - سبب بهبودی سریع نشانه‌ها در گروهی که با کورتیکوئیدها درمان شده‌اند، مشاهده شده است.

- کورتیکوئیدها با دوز بالا در عرض چند ساعت Rupture یا قطع ارتباط و پارگی سد خونی منجر را که با MR مشهود است، اصلاح می‌کند. این مواد می‌توانند وارد مایع نخاع گردند که در مورد ACTH امکان ندارد.

- کورتیکواستروئیدها ترشح موضعی (داخل غلافی) IgG را از بین می‌برد.

- کورتیکواستروئیدها غلظت پروتئین بازیک (MBP) را کاهش می‌دهد.

فیزیولوژیک پدیده ایمنی را تأیید می‌کند. تجاربی مثل پیدایش آنسفالیت آلرژیک تجربی که به شکل مزمن و عود کننده آن در برخی از نژادهای موش و خوکچه هندی، سبب ایجاد آسیبهایی - بسان دمیالینزاسیون التهابی در سیستم اعصاب - می‌شود، خود دلیل دیگری بر وجود پدیده ایمنی در این بیماری است. در آنسفالیت‌های دیررس ناشی از ویروس Theiler یا ویروس هپاتیت موقتی یک مرحله پولیو آنسفالیت وجود دارد که ناشی از عفونت ویروسی ولوکو آنسفالیت، همزمان با استقرار علیه ویروس می‌باشد.

آگاهیهای کنونی راجع به بیماری انسان با نمونه‌های تجربی دقیقاً سازگاری ندارد، اما بررسی بیماریزایی و فیزیوپاتولوژی نمونه‌های تجربی و بیماری انسان نکات مشترکی را نشان می‌دهد. این بررسیها مبنای بهره‌گیری از درمانهایی است که زنجیره پاسخهای ایمنی را در مراحل گوناگون دچار وقفه کرده، دمیالینزاسیون را در نمونه‌های تجربی محدود می‌سازد و یا اصلاح می‌نماید.

دشواریهای ارزیابی

۳۰ سال پس از نخستین بهره‌گیری از سرکوبگرهای ایمنی در بیماری MS، چون استفاده از سرکوبگرهای گوناگون و ایمن درمانی به درمان قطعی منجر نشده است هنوز ارزیابی و نتایج این روش درمانی مورد بحث است. این نارسایی (حداقل نسبی) شگفت‌آور نیست، چرا که نوع و عوامل محیطی که سبب استعداد ژنتیکی خاص جهت ابتلای به این بیماری می‌شود، هنوز ناشناخته است (۱۷). بجاست که از ایمن درمانی و سرکوبگرهای ایمنی انتظاری، بجز توقف یا دست کم، کند کردن آسیبها نداشته باشیم. گفته شده است که ارزیابی درمانهای ایمنی در MS به دلیل بهبود نسبی و برگشت خود به خود (Remission) امکان ندارد (۱۶). این انتقاد نیز کاملاً بجا نیست چراکه ایمن درمانی (کورتیکوتراپی) روی حملات پیشرونده تأثیر دارد. بررسیهایی که در گروه شاهد و با استفاده از دارونما (Placebo) صورت گرفته، ثابت می‌کند که اشکال گوناگون کورتیکوتراپی زمان علائم بیماری را، بدون اثر بر سیر بیماری، در دراز مدت کوتاه می‌کند (۱۶).

اشکال واقعی در ارزیابی درمانی به اصل بیماری باز می‌گردد: نخستین نکته قابل بحث اینکه بیماری MS مراحل توقف یا پایداری علائم چندین ساله (۵-۱۰ ساله) و حتی بیشتر را طی می‌کند. این دوره استقرار در بیمار ممکن است متعدد باشد؛ دوم آنکه در مورد وخامت بیماری دوم روش کاملاً متفاوتی وجود دارد: از یک سو حملات پیشرونده که یکی از معیارهای تشخیص است که امکان دارد به‌طور کامل بهبود حاصل کرده یا

باشند. این عوارض با روش متناوب موقتی و برگشت‌پذیر است، اما در درمان‌های مداوم ثابت بوده و موجب نگرانی است. درمان با ACTH و کورتیکوستروئیدها قبل از حمله درمان Discontinue* (به هنگام حملات) است که نمی‌توان ادعا کرد پیش‌آگهی بیماری را در ۱۵-۲۰ و ۲۵ سال آینده دگرگون می‌سازد (۱۷ و ۱۸).

طرز اثر گلوکوکورتیکوئیدها. هر چند گلوکوکورتیکوئیدها از سالیان دراز به عنوان داروهای ضد التهابی به کار می‌روند مع‌ذالک سازوکار (مکانیسم) اثر آنها به تازگی روشن شده است. این اثر در سه مرحله صورت می‌گیرد:

(۱) پس از تثبیت گلوکوکورتیکوئید، گیرنده سیتوپلاسم فعال می‌شود؛
(۲) گیرنده فعال شده در محل ویژه DNA هسته مستقر می‌شود؛

(۳) یک یا چند ترکیب پروتئینی به نام لیپوکورتین (Lipocortines) تولید می‌شود.

لیپوکورتین‌ها، فسفولیپاز A2 را که یکی از حلقه‌های زنجیره اسید آراشیدونیک است دچار وقفه می‌سازد (اسید آراشیدونیک تا حد زیادی مسئول واکنش التهابی است). به نظر می‌رسد سایر اثرات درمانی گلوکوکورتیکوئیدها، نظیر اثر سرکوبگر ایمنی و تنظیم‌کننده رشد و تقسیم یاخته‌ها، مکانیسم یکسانی داشته باشد. چون هر واکنش ایمنی یا آلرژی با واکنش التهابی همراه است، گلوکوکورتیکوئیدها با وقفه اثر فسفولیپاز A از تولید پروستاگلاندین‌ها، بویژه PGE2 و Leucotrien و LTB4 که پیش‌درآمد تولید اسید آراشیدونیک است، ممانعت به عمل می‌آورد.

(۲) آزاتیوپرین (Azathioprine) (Immurel-Immuran)

این دارو طی ۲۵ سال اخیر بیش از همه داروهای سرکوبگر ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. با این وجود تأثیر آن همیشه مورد تردید بوده است. از نظر بالینی، این دارو به عنوان درمان زمینه‌ای به کار می‌رود. مقدار آن ۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن است. چنانچه حمله پیش‌رونده بیماری پدید آید کورتیکوتراپی به مدت چند روز یا چند هفته (متیل پردنیزولون درون سیاهرگی با دوز بالا) به همراه آزاتیوپرین مصرف می‌شود.

استفاده از این دارو مستلزم آن است که شمارش گلبولی در ماه دو بار انجام شود. چنانچه آنمی یا لوکوپنی - که در عرض چند روز جبران و اصلاح می‌شود - پدید آید درمان قطع شده، سپس با کاهش مقدار دارو، درمان از سر گرفته می‌شود. انجام منظم آزمایشهای کبدی نیز لازم است. با رعایت این نکات و توقف درمان - که با پیدایش کوچکترین تردید در بروز هپاتیت

- کورتیکو استروئیدها عیار پادتنهای ضد MBP و آنتی‌گلیکوپروتئین همراه با میلین را می‌کاهد. حتی در برخی از بیماران باندهای اولیگوکلونال IgG که نشانه وجود MS است، را نابود می‌سازد. این داروها سبب لنفوپنی، مونوسیتوپنی و ائوزینوفیلیا شده، از مهاجرت لوکوسیت‌ها به سوی جایگاههای التهابی جلوگیری کرده و در اعمال لنفوسیت‌ها و درشت‌خوارها دخالت می‌کند (۱، ۶، ۱۷ و ۱۸). ACTH این عیب را دارد که در برخی از موارد روی ترشح داخلی کورتیزول اثر متفاوتی برجای می‌گذارد. دوره‌های مکرر درمان با ACTH یا درمان با کورتیکوئیدها به مدت طولانی (درمان نگهدارنده) تأثیر خود را در پیشگیری یا احتراز از وخامت و پیشرفت بیماری نشان نداده‌اند. به‌طور کلی کورتیکوئیدها و ACTH (طبیعی و ساختگی) طول حملات و شدت آنرا، بدون اینکه سیر کلی بیماری را تغییر دهند کاهش می‌دهد. این ترکیبات روی پیشگیری و روند مزمن بیماری تأثیری ندارند.

گاروی و تروتر (Garvey و Trotter) متیل پردنیزولون را به مقدار زیاد تجویز کردند و با این روش، به کاهش موضعی IgG دست یافتند؛ در حالی که بائر (Bauer) با دوزهای بالا Tetracosactides در ۵۴ درصد حملات حاد بهبودی بالینی مشاهده نمود. با وجود استعمال ACTH، به هنگام عود حملات، برای بروز حمله مجدد زمینه فراهم می‌شود. ACTH به شکل ساختگی Tetracosactide یا Synacthene شکل دیر جذب (Retard) یک میلی‌گرم یا نیم میلی‌گرم با تزریق عضلانی در ۲۴ ساعت، یا شکل زود جذب (۰/۲۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت از راه ماهیچه) توصیه می‌شود. بهره‌گیری از کورتیکوئید عضلانی برتری علمی خود را ثابت نکرده است و بستگی به تجربه‌های متخصصان دارد.

تعیین دورنمای درمان متناوب (Discontinue) نیاز به تعریف حملات و معیارهای آن دارد. در علائم بالینی هر فراز و نشیب نیاز به این ندارد که از مقادیر بالای دارو و به مدت یک ماه بهره‌گیری شود (۱۷، ۱۸ و ۱۹). برخی از بیماران به محض اینکه احساس ناراحتی می‌کنند درخواست درمان با کورتیکوئید را دارند و این به آن دلیل است که اضطراب و دلواپسی همیشگی در مورد وقوع حمله جدید بر او مستولی است؛ بهر حال، وجود چنین حالتی نباید باعث شود که از کورتیکوئیدها به شکل مداوم استفاده شود (مثل تزریق هفتگی تراکوزاکتید یا ۲۰ میلی‌گرم پردنیزولون ۳-۲ روز یک بار). البته برخی از متخصصان با این روش درمانی موافقت نمی‌کنند.

حوادث و عوارض احتمالی مانند خونریزی و سوراخ شدن معده، حملات پسیکوتیک، دیابت و سل، فزونی فشار خون، افزایش وزن، میوپاتی و سندرم کوشینگ و ... بایستی مدنظر

تدبیر پیشگیری کننده، خطر احتمالی سرطان مثانه را رد می کند ولی بهرحال خطر بیماری خونی، به دلیل اثر مستقیم سیکلوفسفامید - نه فقط به علت وقفه ایمنی - وجود دارد. هرچه مقدار داروی تجویز شده بیشتر باشد احتمال پیدایش این عارضه بیشتر خواهد شد. خطر نازایی موقت یا دائمی را نباید از یاد برد. در اشکال وخیم استفاده از سیکلوفسفامید جهت جلوگیری از سیر بیماری مجاز است. روشهای کاربردی گوناگونی توصیه شده است، ولی روش زیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است: سیکلوفسفامید به مقدار زیاد و در مدت کوتاه جهت سرکوب ایمنی تجویز می شود و مقدار کلی (Dose total) ۸۰-۱۲۰ میلیگرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، با پرفوزیون روزانه ۴۰۰ - ۵۰۰ میلیگرم در روز با ACTH یا پردنیزولون تجویز می شود. اثر این شیوه درمانی زمانی که بیمار جوان بوده، HLA-DRW2 داشته و از زمان شروع بیماری شش سال گذشته باشد، بیشتر است.

- تجسس لنفوپنی (کمتر از ۱۰۰۰ عدد در میلیتر مکعب) یعنی لوکوپنی برگشت پذیر.

- تکرار پرفوزیون روزانه (۴۰۰ - ۵۰۰ میلیگرم در روز).

- مقدار کلی آن در بیماران مختلف متفاوت است.

- دوپرفوزیون ۵۰۰ میلیگرم در هفته (۶ گرم در ۶ هفته).

- نتایج مصرف کرتیکواستروئیدها یا سیکلوفسفامید به مراتب از استعمال تنهای کرتیکواستروئید یا ACTH بهتر است؛ چراکه، این همراهی سبب توقف سیر یا بهبودی بیماری می گردد. در بررسی هاووزر (Hauser) سیکلوفسفامید در اشکال پیشرونده مداوم مورد استفاده قرار گرفته و یکی از درمانهای نادری است که در اشکال شدید و وخیم و تهدید کننده بیماری تجویز شده است. با وجود این درمان، بیماری به ندرت (کمتر از ۵ درصد) به وخامت می گراید. مسئله مهم این معالجه این است که اغلب بیش از ۸-۱۲ ماه دوام ندارد و مستلزم درمان نگهدارنده می باشد. بهتر است که هر ۶ ماه دوپرفوزیون ۵۰۰ میلیگرمی صورت گیرد (دوز کلی از ۱۲ گرم تجاوز نکند). در مورد مداوای اسکروز متعدد، توصیه کنونی به شرح زیر است:

درمان طولانی با سیکلوفسفامید توصیه نمی شود. تأثیر دارو در درمانهای کوتاه مدت بایستی ارزیابی شود (۱۶، ۲۰، ۲۲، ۲۴، ۲۶).

(۴) سرم یا گلوبولین آنتی لنفوسیت. سرم آنتی لنفوسیت به همراه کرتیکواستروئیدها (درمان آمیخته) همان موارد استعمال سیکلوفسفامید را دارد. گلوبولین آنتی لنفوسیت خطر سرطانزایی دربر ندارد. عیب آن عدم تحمل بیمار در برابر واکنشهای سرم است که گاهی منجر به قطع درمان می شود.

صورت می گیرد - می توان به مدت چند سال از آزاتیوپرین بهره برد. حملات بیماری در شش ماهه نخستین بیماری ناپدید می شود. این نکته نشانه ورود به مرحله پایداری بیماری است که ممکن است سالها به درازا بکشد.

به نظر می رسد آزاتیوپرین سبب قطع حملات پیشرونده بیماری گردد. چون این دارو از بروز اشکال وخیم با حملات نزدیک به هم که سبب ناتوانی بیمار می گردد، جلوگیری نمی کند. موارد عدم موفقیت با این دارو نیز وجود دارد. خطرات استفاده از این دارو مثل عفونتها (زونا، زگیلهای واگیردار) بسیار محدود است. بیم آن می رود که طی چندین سال سرکوبگری سبب افزایش خطر سرطان گردد. نکته مهم زمان قطع دارو در بیماری است که وارد مرحله توقف بیماری شده است (۵ یا ۱۰ سال). پس از قطع دارو، یک سال بعد ممکن است حملات بیماری بار دیگر پیش آید (شکل با Remission و شکل پیشرونده). در این مورد استفاده از دارونما تا حد زیادی شبهه را رفع می کند. چندین تحقیق در این مورد صورت گرفته است. نتیجه استفاده از آزاتیوپرین و مقایسه آن با اثر دارونما به مدت ۲-۳ سال چندان قانع کننده نیست.

می توان گفت که آزاتیوپرین مشکل MS را مرتفع نکرده، بنابراین باید به دنبال راه حلهای جدید بود. سازوکار اثر آزاتیوپرین هنوز مورد بحث است. این دارو سبب کاهش فعالیت لنفوسیت های B و کاهش یا نابودی ترشح IgG کاهش فعالیت یاخته های سرکوبگر T و... می شود. نتیجه آنکه می توان از آزاتیوپرین در اشکال پیشرونده بهره جست. در این حالت چنانچه علائم بیماری از بین رفت درمان ۱۰-۱۵ سال یا حتی بیشتر ادامه می یابد. (با کنترل شمارش گویچه های، شمارش لنفوسیت ها حدود ۹۰۰ عدد در میلیتر مکعب) (۱۷، ۱۱، ۱۶، ۲۲، ۱۸، ۵، ۴، ۶، ۸ و ۱۲).

(۳) Endoxan (سیکلوفسفامید). در اروپا و آمریکا از بین همه داروهای سرکوبگر ایمنی، سیکلوفسفامید بیش از همه مورد تجربه قرار گرفته است. سیکلوفسفامید این ویژگی را دارد که از سد خونی مغز عبور کرده و اثر سرکوبگر ایمنی خود را به طور موضعی اعمال می کند. از همه تجربه های انجام شده نتیجه مثبت به دست آمده است ولی میزان تأثیر و درجه تثبیت آن - نسبت به عوارض و خطرات ناشی از استعمال این دارو - متفاوت می باشد. بهرحال استفاده از آن نوعی شیمی درمانی تهاجمی است. شاید بتوان با استعمال کلاه مخصوص تا حد زیادی از ریزش مو و طاسی جلوگیری کرد. عفونتهای قابل کنترل به ندرت پیش می آید. حالت تهوع درمان پذیر است. با ازدیاد اندرار می توان از ورم مثانه خونریزی دهنده جلوگیری کرد. این

دگرگون ساخته، به روشهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در یک بررسی در آلمان، ۱۹۴ بیمار به مدت دست کم دو سال تحت درمان قرار گرفتند: سیکلوسپورین A به مقدار ۵ میلیگرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن با آزاتیوپرین (۲/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) مقایسه شدند. اثرات این دو دارو در این موارد یکسان بود. به نظر می‌رسد که این دارو در نحوه بهبودی تأثیر دارد. اشکال پیشرونده و دائمی تحت تأثیر این دارو قرار نمی‌گیرند.

تجربه دانشمندان انگلیسی و هلندی نشان داده است که چنانچه سیکلوسپورین به مقدار ۸ میلیگرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت دو سال مصرف شود، اثر محسوسی بر جای می‌گذارد؛ در صورتی که، ۵ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بی اثر است (۱۶ و ۱۱). یک بررسی در آمریکا (۶ میلیگرمی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) و مقایسه با گروه شاهد ثابت کرده است که استفاده از سیکلوسپورین سبب توقف یا کندی بیماری می‌شود. بهر حال چون سیکلوسپورین دارویی است که بایستی به طور مرتب در پلاسما اندازه گیری شود و از طرفی به علت اثر سمی آن بر کلیه، کبد و فشار خون شریانی (البته اگر از اثرات جزئی ناگوار آن چشم‌پوشیم) سبب می‌شود که بناچار در ۱۰ درصد موارد دارو قطع شود، استفاده از آن کمی مشکل است. سیکلوسپورین امتیازی بر دیگر روشهای درمانی ندارد. چون از سد خون و مغز عبور نمی‌کند، در برخی از موارد - با رعایت مراقبتهای شدید - ممکن است به بیمار کمک نماید. به عنوان مثال در بیمارانی که پس از بهره‌گیری از سیکلوفسفامید، پرتو درمانی سیستم لنفوئید، به دلیل خطرات ناشی از سرطانزایی آنها نتوان از دیگر سرکوبگرهای ایمنی استفاده کرد (۱۶).

۲) پرتو درمانی سیستم لنفاوی (Lymphoide Irradiation)

به علت موفقیتهایی که در آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوی منتشر و سندرم نفروتیک از پرتو درمانی لنفاوی به دست آمده است، این روش در درمان بیماری اسکروز منتشر پیشنهاد شده است. پرتو درمانی کامل با مواظبت دقیق از سیستم عصبی و غدد تناسلی روش قابل ملاحظه‌ای است که جهت توقف سیر اشکال مزمن و پیشرونده این بیماری بشمار می‌رود. در بیمارانی که با این روش درمان شده‌اند کاهش لنفوسیت‌های خون، که چند ماه به طول می‌انجامد، مشاهده شده است. از آنجا که این روش درمانی جالب توجه است پرتو درمانی سیستم لنفوئید قادر است تحمل بدن در برابر پادگن‌ها را زیاد کند. بنابراین در اشکال وخیم اسکروز منتشر روش درمانی مناسبی است (۱۶).

تجربیات انجام شده بسیار اندک است، نتایج به شکل توقف یا بهبودی اشکال شدید و وخیم بیماری است و بهر حال نتایج بهتر از تجویز کورتیکواستروئیدها - به تنهایی - یا آزاتیوپرین است. واکنشهای آلرژی که گاهی بسیار وخیم می‌باشد، سبب شده است که با سایر روشهای شیمی درمانی مقایسه نگردد (۸، ۱۶، ۱۸، ۱۱، ۱۴، ۹).

سایر روشهای درمانی مثل استفاده از immunomodulators شامل Levamisole transfer factor interferon - هورمون تیموسی (Thymuline isoprenosine) تبادلات پلاسمائی (PlasamExchange) پلاسمافوریس است.

نتایج درمان با عامل ترانسفر ضد و نقیض است. Raun و Fog Pendensen در یک مطالعه که روی ۴۸ بیمار به مدت ۱۶ ماه انجام دادند و مقایسه آن با گروه شاهد به این نتیجه رسیدند که این روش درمانی سیر بیماری را تغییر نداده است. اما بررسی مک‌لیدپولارد باستن (MacLeod Pollard Basten) و همکاران که روی ۶۰ بیمار، به مدت دو ماه و به روش کور متقابل (Double blind) صورت گرفت، معلوم شد که عامل ترانسفر از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند - بدون اینکه آنرا متوقف سازد. این اثر ۲۱۸ ماه پس از درمان ظاهر می‌شود. به گونه‌ای که اظهار می‌شود عامل ترانسفر در بیمارانی که درجه ناتوانی متوسطی دارند (کمتر از ۴ درآشل Kurtzke) مؤثر است. - Levamisole طبق نظریه Therapeutic claims در اسکروز منتشر تأثیر ندارد. بررسی روی هورمون تیموس یا تیمولین هنوز نتایجی به بار نیاورده، به نظر نمی‌رسد که نتایج قانع کننده‌ای به دست دهد (بهر حال بایستی از آن به مقدار زیاد استفاده شود). برداشتن تیموس نیز در برخی از موارد اثر خوبی داشته است (۱۶ و ۱۳).

تبادلات پلاسمائی. از این روش به همراه کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپرین (۲/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن آزاتیوپرین + ۱۰۰ میلیگرم پردنیزولون) استفاده شده است. نتایج در این مورد ضد و نقیض است: در برخی از تجربه‌ها پتانسیل فراخوانده (EP) تغییری نکرده است. از نظر بالینی برخی از بیماران بهبودی یافتند و نشانه‌های بعضی دیگر تشدید شد. در مورد لوکوسیتوفورز بررسی کمی صورت گرفته است. در مورد Isoprenosine که یک ایمونومدولاتور است با وجود برخی نتایج، آنهم در موارد معدود بررسیهای جدی روی آن صورت نگرفته است (۲۱ و ۱۹، ۱۵، ۱۸، ۱۶).

تدابیر درمانی نوین

۱) سیکلوسپورین که امروزه سیر اعمال پیوند های اعضا را

این داروها (سیکلو فسفامید، سیکلوسپورین A، پرتو درمانی کامل سیستم لنفوئید) خطرهای بیشماری را دربر دارند؛ بنابراین، بایستی در اشکال سخت و وخیم بیماری مورد استفاده قرار گیرند. در این میان آزاتیوپرین هر چند اثرات ثابتی - همانند ترکیبهای یاد شده - ندارد بیش از سایر سرکوبگرهای ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. انترفرون بتا و کوپولیمیر I ابزارهای درمانی نوینی هستند. بهره‌گیری از پادتنهای تک دودمانی هنوز در مرحله تجربه است. بهر حال بروز آثار مفید یا ناگوار این روش مستلزم درمان طولانی (تا پنج سال) است. تجویز یک دارو طی سالهای متمادی برای عارضه‌ای که بیمار را به ناتوانی می‌کشد، خالی از عیب نیست. گزینش بیماران پس از معاینه بالینی کامل، انجام آزمونهای ایمونولوژیک دقیق و روشهای تصویری و پتانسیل‌های فراخوانده، در آغاز درمان حائز کمال اهمیت است. به‌طور کلی نظر به اینکه سبب شناختی، بیماری‌زایی، فیزیوپاتولوژی این بیماری هنوز به دقت روشن نشده است، مداوا در حد درمانهای علامتی شامل فیزیوتراپی Reeducation استفاده از داروهای کاهش دهنده اسپاسم یا Myorelaxants و درمان ممانه‌های نورولوژیک است.

درمان بر اساس علت (ایمونوتراپی) با توجه به نکات یاد شده (اشکالها و نارساییهای این گونه درمانها که بایستی مورد توجه پزشکان و بیماران قرار گیرد)، چندان مؤثر نبوده و مورد تردید است (۱۶و۱۷).

۳) Copolymer Interferon (CopI) به عکس درمانهای یاد شده که ویژه اشکال وخیم و پیشرونده و خیلی سریع MS است انترفرون بتا و کوپولیمیر I در تمام اشکال اسکلروز منتشر مورد استفاده قرار می‌گیرد و ضرورتی ندارد که منتظر ناتوانی بیمار شویم. نخستین تجربه‌هایی که روی انترفرون آلفا و بتا صورت گرفت ثابت کرد که انترفرون بتا را می‌توان از راه عمومی به مدت طولانی تجویز کرد. انترفرون بتا هر چند بهای گرانی دارد ولی خوب تحمل می‌شود. روش تأثیر CopI جالب است، چه بجای آنکه اثرات سرکوبگر ناگهانی و گلوبال داشته باشد به روش اختصاصی آن روی میلین در انسان انتخابی باشد (۱۶و۱۷). چون بررسیها در این مورد اندک، مدت تجربه خیلی کوتاه و شمار بیماران کم است، اظهار نظر قطعی در این مورد ممکن نیست. کوپولیمیر I بسامد (فرکانس) حملات را کاهش داده، سبب توقف بیماری می‌گردد. دانشمندان امید زیادی دارند که با بررسیهای گسترده‌تر نتایج بیشتر و بهتری به دست آورند.

۴) سایر درمانها

- درمان با آلفا فتو توپروئتین (Feotoproteine). با توجه به اثر سرکوبگر ایمنی آلفا فتو توپروئتین در آنسفالومیلیت آلرژیک تجربی، این ماده در درمان بیماری MS پیشنهاد شده است.
- داروهای Methysergide، سایمتدین و سیپروهپتادین هر سه روی لنفوسیت‌های T تأثیر می‌گذارند (۱۶).
- اسید آلفا آمینو کاپروئیک (Capramole) که سبب وقفه فعالیت آنزیمهای پروتئولیتیک و لیپولیتیک میلین می‌شود (۱۶).

- Colclicine که در بیماری روماتیسمی و پوستی مصرف می‌شود، روی سیر بیماری MS تأثیر خوبی می‌گذارد. البته در این زمینه لازم است که بررسیهای بیشتری انجام شود (۱۶و۱۷).
- بهره‌گیری از پادتنهای تک دودمانی (مونوکلونال) این امکان را فراهم می‌آورد که در زمانهای گوناگون بتوان روی واکنشهای ایمنی تأثیر گذاشت. در میان پادتنهای موجود می‌توان از پادتنهایی که علیه لنفوسیت‌های القاء کننده CD4 و پادتنهایی که علیه یاخته T فعال شده یا ضد مولکولهای HLA رده دو بیسج می‌شوند، استفاده نمود (۱۶).

نتیجه‌گیری

هدف از این نوشتار آشنایی با مبانی ایمن درمانی بیماری اسکلروز منتشر است. نگارنده قصد آن ندارد که همکاران را به چنین درمانی ترغیب نماید یا اینکه به شکل خاصی در برابر این شیوه درمانی جبهه‌گیری کند. در حال حاضر استفاده از سرکوبگرهای ایمنی، سیر بیماری را دگرگون ساخته است. اغلب

مراجع

- 1) A.J Thompson, London. UK intravention methylprednisolone versus intramuscular ACTH in the treatment of acute relapse in multiple sclerosis journal of neurology supplement to volume 235-1988 springer international.
- 2) A.Rascol, abes, B Guiraud-chaumeil, la sclerose en plaque masson, 1980. PARIS. NEW YORK.
- 3) A Tourbah, compte rendu du premier congres de L, European Neurological society La revue du Praticien, No 4-6 Fevrier 1989.
- 4) CH Confavreux essais therapeutiques au long cours et sclerose en plaques, une gageure Rev Neurol, (PARIS), 1983
- 5) E-Rohrbach, L Kappos, D stad, A Hennes. D. Kaiser, S schmitt, wurzburg D, Haack, heidelberg, H-g Mertens, wurzburg, Federal republic of Germany. Effects, side effects and pharmacokinetics of intrathecal V.S oral corticosteroids in spinal symptoms of multiple sclerosis results of a double blind controlled trial: Journal of neurology supplement to volume 235 1988.
- 6) F.Lhermitte, R Marteau, HDE Saxce: Rev neurol (Paris) 1987 143, 2, 98-107
- 7) F.Lhermitte, R Marteau et de saxce: Rev Neurol (Paris) 1970, 135, 5, 389-400
- 8) G.Dordain: Sclerose en plaques et colchicine le concours medical 07 10 1989, PP 2791-PARIS.
- 9) G.Edan Traitement de la sclerose en plaque: La revue du Praticien Medicine Generale No 325 Janvier 1988.
- 10) G.Aimard, C Confavreux, P Trouillas et Mdevic : L, azathioprine dans le traitement de la sclerose en plaques Rev. Neurol (PARIS) 1978-134 3, 215-222.
- 11) JOHN L. Trotter, David B. Clifford, Erwin B. Montgomery, and thomas B Ferguson: Thymectomy in multiple sclerosis : A 3-Year follow-up. Neurology 1985, 35 1049-1051.
- 12) Marteau. R. Traitement de la sclerose en plaques revue medicale de liege-15 Aout 1972.
- 13) M. Clanet Sclerose en plaques et interferon alpha par voie sous-cutanee: Le concours medical 07-01 1989.
- 14) O. Sabouraud, G Edan immunotherapie de la sclerose en plaques: La Revue de praticien No 10-6 Avril 1989.
- 15) O. Sabouraud. J oger, F Darcel, M. Madigand. M. Merienne immunosuppression Au Long cours dans la sclerose en plaques : Evaluation des traitements commences avant 1972. Rev neurol (PARIS) 1984-140 2-125-130.
- 16) O. Sabouraud et J-F Pinel traitement de la sclerose en plaques Rev prat (PARIS) 1980 P 2099.
- 17) PH Graveleau Les Plasmapheres peuvent elles modifier levolution de la sclerose en plaques La Nouvell E Presse Medicale 28 Mars 1981-10 No 14-P: 1100
- 18) P. Trouillas, Ph Neuschwander, N Nighorhssian, P Adeleine, P Tremisi Immunosuppression intensive dans la sclerose en plaques progressive etude ouverte comparant trois rroupes Cyclophosphamide, Cyclophosphamide plasmapherese et temoins resultatas a trois ans Rev. Neurol (PARIS) 1989-145-5-369-344.
- 19) P. Trouillas, Ph Neuschwander J P Tremisi: Modification rapide par les echanges plasmatiques de la semiologie de formes progressives de la sclerose en Plaques Rev Neurol (PARIS) 1989-142-8-9-689-695.
- 20) Stephen L. Hauser, David M. Dawson, James R Lehrich, M Fline bea sherwin key. richard D Proper john a mills and howard l weiner: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: the New England Journal of Medicine January 27 1983.

Two cases of invasive pulmonary aspergillosis in an Iranian Family

Behvd A, Rakhshan M, Vesal P, Khaleghi

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

Aspergillosis is an infectious disease caused by genus aspergillus species. Aspergilli are abundant in the environment, they live in soil as saprophyte deriving nutrient, from dead plants and animal matters. The genus aspergillus is characterized by the formation of distinctive conidiophores giving rise to conidia which can spread by air and are able to reside on the body surface specially into respiratory tracts producing 3 distinct pulmonary clinical features, invasive pulmonary aspergillosis, non invasive pulmonary aspergillosis and allergic broncho-pulmonary aspergillosis.

We presented in this article a 3 year-old girl who was

admitted to pediatric department of Loghman-e-Hakim hospital for fever and cough of 2 weeks duration. Admission diagnosis was pulmonary tuberculosis considering folliculo-granular aspect of the lungs on X-ray and other contributory clinical findings. Failure to respond to anti T.B medication specially lung mycosis which was confirmed by serologic studies and lung biopsy. Patient's brother was shortly after admitted to hospital with similar clinical and laboratory findings. Unfortunately, anti mycotic medicines associated with other antibiotics and supportive cares were of no benefit for both patients and progressively deteriorating condition was beyond salvation.

IMMUNOTHERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS)

Eetemadi MM

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Summary

The immunosuppressive agent has changed the clinical course of MS. Mostly, this agent, like cyclophosphamide cyclosporine A., and X-Ray of the lymphoid organ, has a lot of side effects. It should only be used in the most severe form of MS among immunosuppressive agents, Azathioprin has been used most frequently in spite of the fact that it is not very effective compared with other immunosuppressive agents. The new treatment toll for MS

is interferon and copolymer - I. Monoclonal antibody is a new hope, but it is under investigation. We need to have a five - year clinical trial in order to establish whether or not it is an effective treatment. Corticotherapy is more effective and the duration of acute attack is shorter when the patient is on steroids. Also, clinical manifestation is less, but does have a preventive effect.