



Handwritten signature or mark.

Polj na diocelo neuriti's  
Znanostnog leu lins

۷۵ ۱۱ ۱۵

شماره

۹۴

WL  
E 20

دانشگاه شهید بهشتی  
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترای تخصصی

موضوع:

اثرات درمانی ایمونوگلوبولین وریدی در گیلن باره و مقایسه با پلاسمافرز

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر حسین پاکدامن

نگارش:

فرهاد فلاحی

۱۳۸۸ / ۱۲ / ۱۵

شماره پایان نامه: ۱۱۹۷

سال تحصیلی: ۷۶-۱۳۷۵

۹۰۵۴

کتابخانه تخصصی  
علوم پزشکی  
دانشگاه شهید بهشتی

### Abstraction

Guillian - Barre Syndrome is the most common and fatal acute neuropathies that can be seen at any age / Sex or season. Because of its high mortality and morbidity there is many therapeutic methods for Guillian - Barre syndrome. Plasmapheresis has been one of the most effective and accepted therapies in this disease. However plasmapheresis has many complications, high expense and need special tools and Trained personels that is not available in all centers. In order to cope with these problems IVIG is a new and good subsituation for plasmapheresis.

In this thesis we compared these two methods and found that the therapeutic, complications and mortality of them are the same, but in aspect of availability, being able to use them in every centers, with semiskilled personels and probably lesser expense, IVIG is better than plasmapheresis.

## عنوان

### اثرات درمانی IVIg در گلین باره و مقایسه با پلاسمافرز

## چکیده

سندرم گلین باره شایعترین نروپاتی حاد و کشنده‌ای است که تقریباً در تمام فصول و در تمام سنین و هر دو جنس دیده می‌شود. با توجه به مورثالیت و موربیدیت در این بیماری تاکنون روشهای درمانی متفاوتی انجام شده است یکی از درمانهای رایج و مقبول استفاده از پلاسمافرز می‌باشد که با توجه به عوارض و هزینه‌ها و نیاز به پرسنل و لوازم خاصی که در هر مکانی تهیه آنها مقدور نیست در چند سال اخیر IVIg به عنوان یک راه درمانی جدید در گلین باره مطرح شده است.

در این پایان نامه اثرات درمانی IVIg و مقایسه با پلاسما فرز بررسی شده است که در نهایت آثار درمانی، عوارض و مرگ و میر در IVIg برابر پلاسمافرز بوده است ولی از نظر سهل الوصول بودن و قابلیت انجام آن در همه مراکز، نیاز نداشتن به پرسنل ویژه و شاید هزینه کمتر بنظر می‌رسد که در شروع درمان گلین باره IVIg نسبت به پلاسمافرز برتر می‌باشد.

تقدیم به :

همسر عزیزم سعیده که در راه تحصیل مرا یاری کرده و فرزندان

دلبندم فرگل و فرید جان

فصل دوم به :

پدر و مادر مهربانم، که مشوق من در راه ادامه تحصیلاتم بوده‌اند و

خواهرم فریده جان و برادرم مجید جان.

باتشکر و قدردانی از:

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر پاکدامن که مرا در راه ارتقاء علمی

هدایت کرد.

## فهرست مطالب

۴

صفحه	عنوان
۱	مقدمه و بیان مسئله
۱	اینسیدانس
۲	نشانه شناسی
۴	یافته‌های پاتولوژیک
۶	پاتوزنز و اتیولوژی
۹	تشخیص افتراقی
۱۶	پروگنوز
۱۹	بازنگری منابع
۲۰	روش بررسی
۲۱	یافته‌ها
۲۵	بحث
۲۶	نتیجه گیری
۲۷	منابع و مآخذ



## مقدمه و بیان مسئله

سندرم گلین باره یک پلی رادیکولونروپاتی حاد است که در تمام نقاط جهان و در تمام سنین و در هر دو جنس دیده می‌شود. در حدود ۶۰٪ بیماران با گلین باره ۱ تا ۳ هفته (گاهی بیشتر) قبل از بیماری یک عفونت خفیف تنفسی و یا دستگاه گوارش یافت می‌شود.

مطالعات سرولوژیک اخیراً شایعترین عفونت را *Campilobacter jejuni* یافته‌اند از دیگر حوادث و یا بیماریهای همراه ولی با شیوع کمتر عبارتند از اقدامات جراحی، در معرض مواد ترومبولیتیک قرارگرفتن، عفونتهای ویروسی (مثل سیتومگال - اپشتن بار - HIV)، عفونتهای باکتریایی و لنفوم (بخصوص هوچکین).

واکسیناسیون ضد هاری که منسوخ شده است و واکسن آنفلانزای نیوجرسی با چندین برابر افزایش در شیوع گلین باره همراه بوده است.

## اینسیدانس

تجارب در این بیماری نشان داده شده که بستگی به فصل ندارد و اینکه اپیدمیک نیست. تا حدودی خانمها مستعدترند و از سن ۸ ماهه تا ۸۱ ساله دیده می‌شود که بیشتر در سنین ۵۰ تا ۷۴ سالگی است. اینسیدانس سالیانه در هر ۱۰۰۰۰۰ جمعیت در نقاط مختلف دنیا از ۰/۴ تا ۱/۷ مورد وجود داشته است.

## نشانه شناسی

موارد معمول گلین باره به سادگی قابل تشخیص است. پاراستزی و numbness از علائم زودرسی و شایع است البته گاهی در تمام طول بیماری وجود ندارد. مهمترین تظاهر کلینیکی ضعف است که گسترش آن کم و بیش سیمتریک است و استقرار آن چندین روز تا ۱ یا ۲ هفته و گاهی نادراً بیشتر طول می کشد. عضلات پروگزیمال اندامها به اندازه دیستال گرفتار هستند و معمولاً اندامهای تحتانی قبل از فوقانی گرفتار شده و بعداً عضلات تنه، بین دنده‌ای، گردن و کراینال درگیر می شوند. گاهی در عرض چند روز ضعف عضلانی تا پارالیزی کامل حرکتی با مرگ به علت ضعف تنفسی بوجود می آید.

بیش از نیمی از موارد بیماران دارای شکایاتی از درد عضلات هستند که اغلب در هیپ، ران و پشت است. کاهش قابل بدست آوردن (objective) حسی گاهی دیده می شود که در این موارد حس عمقی بیشتر از حس سطحی از دست می رود.

از یافته‌های ثابت کاهش و سپس از بین رفتن زفلکسهای وتری است. در اوایل بیماری عضلات بازو ممکن است از ضعف کمتری نسبت به عضلات ساق پا برخوردار باشند یا اصلاً گرفتار نشوند. در حدود نصف موارد ضعف عضلات صورتی دو طرفه دیده می شود و پارزی دیگر کراینال معمولاً بعد از آن ایجاد می شوند. اختلالات فعالیت اتونومیک کمتر بیش از یک یا دو هفته طول می کشد.

در اغلب بیماران ضعف از اندامهای تحتانی به تنه و بازوها و عضلات کراینال بالا آمده و از

نظر شدت به یک حداکثری در عرض ۱۰ روز تا ۱۴ روز می‌رسد که در ۹۰٪ موارد به این ترتیب است.

یک سندرم با فرم خالص چشمی به نام فیشر وجود دارد که همراه علائم چشمی آتاکسی و عدم وجود رفکلس وجود دارد و در بعضی از موارد که ضعف در عرض ۳ تا ۴ هفته یا بیشتر گسترش پیدا می‌کند فرم مزمن نروپاتی دمیالینیزان از این گروه جدا می‌شود.

مهمترین راهنمای آزمایشگاهی الکترودیآگنوستیک و امتحان CSF است. CSF در تحت فشار نرمال است و بدون سلول یا تعداد کمی لنفوسیت است و البته در این موارد که حدود ۱۰٪ موارد است پلئوسیتوز در عرض ۲ تا ۳ روز تعداد سلولها کاهش می‌یابد. پروتئین‌های CSF معمولاً در چند روز اول نرمال است ولی بعداً شروع به بالارفتن می‌کند و در عرض ۴ تا ۶ هفته به بالاترین حد خود می‌رسد. این بالارفتن پروتئین به علت التهاب گسترده در ریشه‌های اعصاب است. در حدود ۱۰٪ یا کمتر موارد پروتئین CSF در سراسر بیماری نرمال است. مطالعه سرعت هدایت عصبی یک شاخص تشخیصی در اوایل بیماری است و گاهی اگر خیلی زود گرفته شود ممکن است نرمال باشد. در الکترودیآگنوستیک شایعترین یافته زودرسی کاهش آمپلیتود در Muscle Action potential و کاهش در سرعت هدایت و یا بلوک هدایتی در اعصاب حرکتی است. از یافته‌های تشخیصی الکترودیآگنوستیک مهم دیگر طولانی شدن Distal latency و طولانی شدن یا از بین رفتن پاسخ F است.

## یافته‌های پاتولوژیک

در سندرم گلین باره به طور نسبی از نظر پاتولوژی خصوصیت و فرم ثابتی وجود دارد. حتی در مواردی که بیماری در عرض چند روز کشنده است یک انفیلتراسیون لنفوسیتی پری واسکولار وجود دارد و بعداً دمیلینیزاسیون موضعی سگنتال همراه با این انفیلتراسیون سلولهای التهابی و دمیلینیزاسیون اطراف وریدی و تغییرات متغیری از دژنراسیون والرین بوجود می‌آید. این انفیلتراسیون در سراسر اعصاب کراینال و نترال و دور سال ریشه‌ها، گانگلیون ریشه خلفی و در امتداد تمام طول اعصاب محیطی پراکنده شده است. انفیلتراسیون پراکنده سلولهای التهابی ممکن است در گره‌های لنفی، کبد، طحال، قلب و دیگر ارگانها پیدا شود. البته بندرت در بعضی موارد تیپیک کلینیکی ممکن است تغییرات دمیلینیزان وسیع وجود داشته ولی فقط بطور اندک لنفوسیت‌های پری واسکولار دیده شود.

همچنین در بعضی موارد تست‌های الکتروفیزیولوژیک یک آسیب اکسونال حاد شدید را در اوایل بیماری نشان می‌دهد که پاتولوژی غالب در اکسون است با آسیب میلین ثانویه و پاسخ التهابی کم. در موارد گاهگاهی یک پروسه التهابی با آسیب اولیه اکسون به جای دمیلینیزاسیون وجود دارد.

در زمان بهبودی دوباره میلینه شدن اتفاق افتاده اما انفیلتراسیون لنفوسیتی ممکن است طولانی‌تر باقی بماند. البته باید متذکر شد که انواع مختلف از فرمهای آسیب اعصاب محیطی که شرح داده شد شاید نشان دهنده انواع ایمینوپاتولوژی باشد.

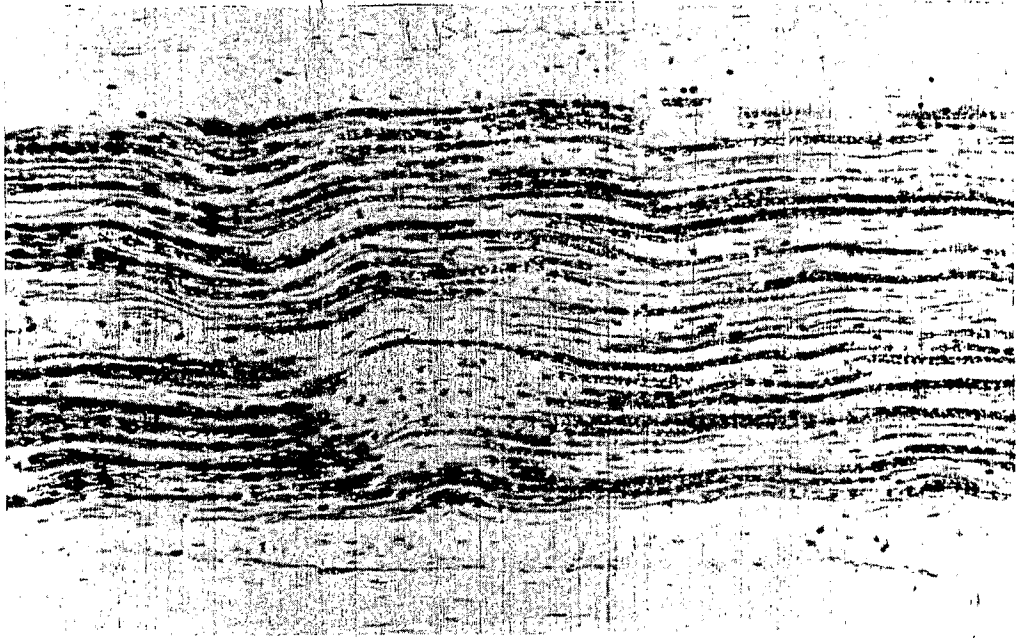


Fig. -1. Focal demyelination in acute Guillain-Barré syndrome. (Courtesy of Dr. Arthur Asbury.)

شکل ۱

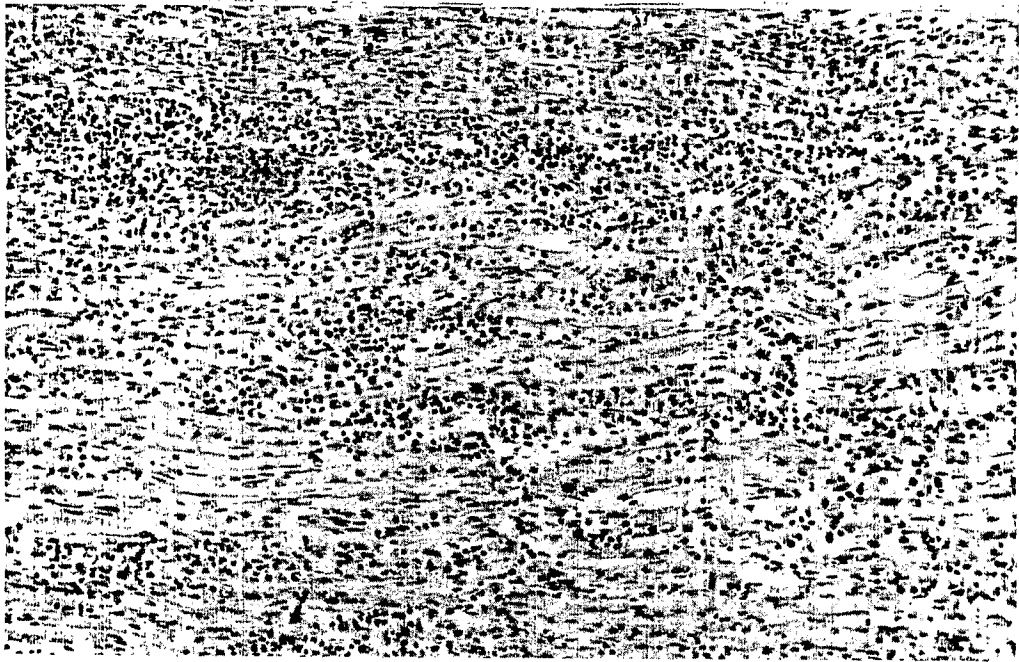


Fig. -2. Diffuse mononuclear infiltrate in peripheral nerve in Guillain-Barré syndrome. (Courtesy of Dr. Arthur Asbury.)

شکل ۲

## پاتوژنز و اتیولوژی

بیشتر شواهد چنین اظهار می‌دارد که تظاهرات کلینیکی این اختلال نتیجه‌ای از عکس العمل راکسیون مستقیم ایمنولوژیک Cell-Mediated بر اعصاب محیطی است.

Brostoff و همکاران اظهار کرده‌اند که آنتی ژن در این راکسیون یک پروتئین Basic است که به پروتئین P<sub>2</sub> نامگذاری شده و فقط در میلین اعصاب محیطی یافت شده است. بررسیهای بعدی بوسیله این محققین نشان دادند که فاکتور neuritogenic یک پپتید اختصاصی در پروتئین P<sub>2</sub> بوده است. بعداً آشکار شد که راکسیون متحد شدن آنتی ژن - آنتی بادی وجود ندارد و هر مقداری از المانهای میلینی و شاید المانهای اکسون می‌توانند در راکسیون ایمنی درگیر شوند.

مراحل پاتولوژیک در این راکسیون پیشنهادی بطور دیاگراماتیک در شکل ۳ نشان داده شده است.

Hartung و همکاران یک سطح بالائی از رسپتورهای اینترلوکین ۲ محلول را که از سلولهای T فعال شده آزاد می‌شوند یافته‌اند و خود اینترلوکین ۲ در سرم بیماران با سندرم گلین باره حاد که انعکاسی از فعالیت این سلولها است وجود دارد.

همچنین کامپلمانها بنظر لازمه شروع برای حمله روی میلین باشند. انتقال دادن experimental allergic یا EAN که بوسیله سلولهای T حساس شده به میلین وجود دارد شواهدی قوی بر رل اینها در گلین باره را نشان می‌دهد ولی آنتی بادی ضد میلین ممکن است همچنین یک رل قابل توجهی را داشته باشد.

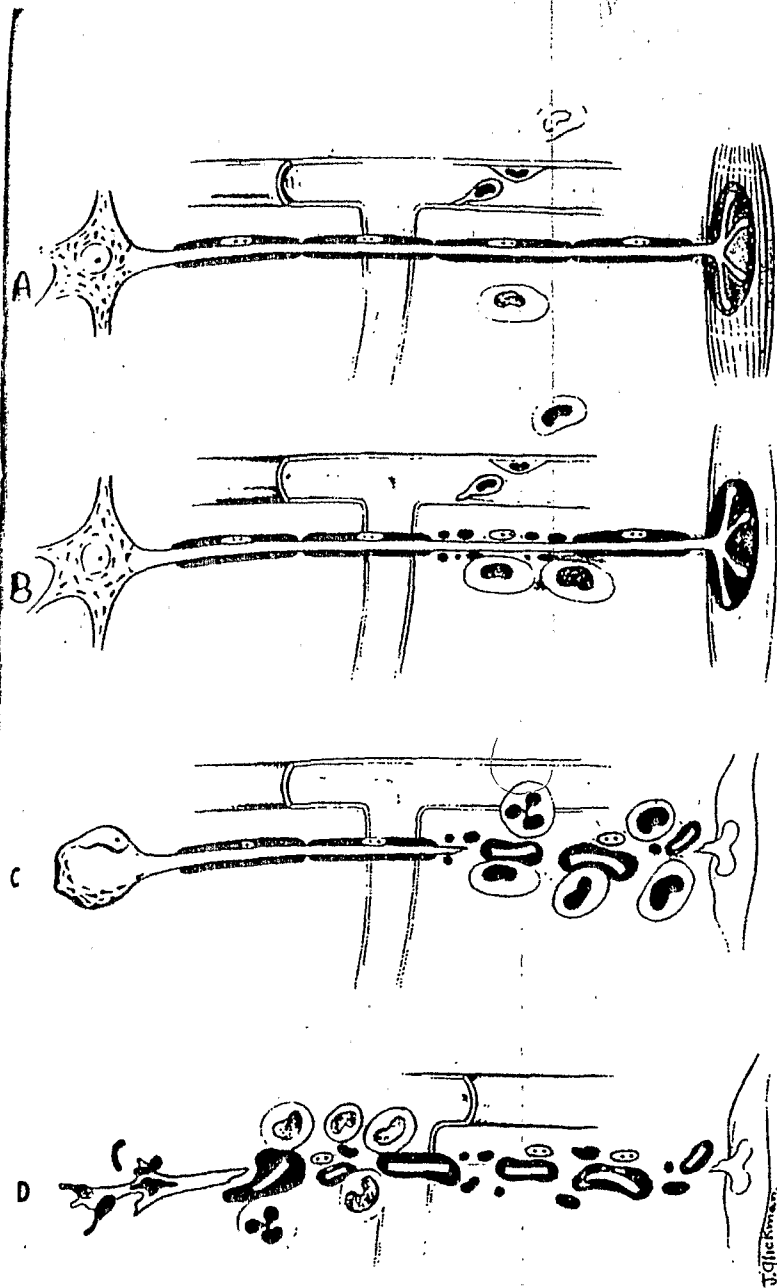


Figure -3

Diagram of probable cellular events in acute inflammatory polyneuropathy (GBS). A. Lymphocytes attach to the walls of endoneurial vessels and migrate through the vessel wall, enlarging and transforming as they do so. At this stage no nerve damage has occurred. B. More lymphocytes have migrated into the surrounding tissue. The first effect upon the nerve is breakdown of myelin, the axon being spared (segmental demyelination). This change appears to be mediated by the mononuclear exudate, but the mechanism is uncertain. C. The lesion is more intense, polymorphonuclear leukocytes being present as well as lymphocytes. There is interruption of the axon in addition to myelin sheath damage; as a result, the muscle undergoes denervation atrophy and the nerve cell body shows central chromatolysis. If the axonal damage is distal, the nerve cell body will survive, and regeneration and clinical recovery is likely. If, as in D, axonal interruption has occurred proximally because of a particularly intense root or proximal nerve lesion, the nerve cell body may die and undergo dissolution. In this situation, there is no regeneration, only the possibility of collateral reinnervation of muscle from surviving motor fibers. (From Asbury et al, 1969, with permission.)