

# عوارض عصبی و چشمی مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین (داروهای ضد اسهال)

بیماری مییلو - اوپتیکو - نوروپاتی تحت حاد

گزارش يك مورد آن در ایران

## Subacute Myelo - Optico - Neuropathy

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۶۹، ۲۵۳۶

دکتر ایرج درخشان - دکتر مجید فروغ \*

مبتلایان به این بیماری در ایران موجود نیست. این نکته که قطع مصرف این داروها در مراحل اولیه بیماری موجب بهبود کامل بیمار میشود، بخوبی اهمیت اطلاع از این رابطه را روشن میسازد.

### شرح حال بیمار

آقای ع. ن، ۵۳ ساله، شکایت اصلی وی بهنگام مراجعه خشکی چشمها و کاهش پیش رونده بینایی هر دو چشم بود. از دو سال قبل متوجه کاهش دید خود شده است و طی این مدت به متخصصین متعددی مراجعه می کند. تجویز عینک به دفعات متعدد بی فایده و ازمصرف داروهای مختلف نیز نتیجه مطلوب حاصل نشده است. هنگام مراجعه از وجود خطر از دست دادن دید خود بشدت نگران بود و از ضعف عمومی و خستگی زودرس شکایت داشت. سابقه سردرد و دو بینی را منکر بود. کاهش حدت بینایی (visual acuity) بحدی رسیده بود که اخیراً بخاطر عدم توانایی تشخیص علائم راهنمایی و رانندگی از انجام این کار صرف نظر کرده بود.

در پرسش از سوابق طبی، بیمار از کولیت مزمنی که بیش از ۱۸ سال بدان مبتلا بوده است یاد کرد که شخصاً بامصرف روزانه بین چهار تا هشت قرص Intestopan و یا Enterovioform (روزانه بین يك تا دو هوزار میلی گرم) در ۷ تا ۶ سال گذشته مشغول مداوای آن بوده است. در سابقه خانوادگی بیمار و از نظر سابقه تماس با سایر مواد سمی نکته قابل توجهی وجود نداشت.

مقدمه: بین سالهای ۱۹۵۶ تا ۱۹۷۰ بیماری عصبی مرموزی در کشور ژاپن دیده میشد که سرانجام با توجه به نشانه های بالینی و مشخصات آسیب شناسی آن، با عنوان بیماری مییلو - اوپتیکو - نوروپاتی تحت حاد (S.M.O.N.) شهرت جهانی یافت.

مطالعات دقیق اپیدمیولوژیائی در سالهای ۱۹۷۰ و ۱۹۷۱ سرانجام وجود رابطه بین شروع نشانه های این بیماری و استفاده از مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین را ثابت (۱-۲) و فرضیه عفونی بودن بیماری مزبور را رد کرد (۳).

شایع ترین مورد استفاده از مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین جلوگیری و درمان اسهال مسافران و اسهال های آمیبی است. پس از اثبات این رابطه در ژاپن، گزارش های متعددی حاکی از وجود این بیماری (S.M.O.N.) در سایر نقاط جهان منجمله اروپا (۴-۶) و استرالیا (۷) منتشر گشت. در نتیجه در بسیاری از ممالک تهیه و فروش این مواد قانوناً ممنوع (ژاپن) اعلام گردید (۸) و شرکتهای دارویی داوطلبانه از عرضه آن به بازار خودداری کردند (۹). متأسفانه در کشور ما این قبیل ترکیبات با نامهای مختلف تجاری هنوز بطور آزاد و بی احتیاج به نسخه پزشک در دسترس عموم قرار دارند و بمصرف میرسند. از آنجا که از زمان اثبات ارتباط بین استعمال مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین و بروز عوارض عصبی چند سالی بیش نمی گذرد، آماری از تعداد

\* تهران - دانشکده پزشکی دارپوش کبیر.

شروع نشانه‌های عصبی در ۵۰ درصد از موارد بطور حاد و در تبیه بصورت تحت حاد است. شایع‌ترین نشانه‌های بیماری پیدایش بد حسی (paresthesia) در پاها است که در برخی موارد به دستها نیز منتشر میشود. این بد حسی اغلب دردناک نمی‌باشد و بیشتر بصورت مورمور شدن و گرگز اندامها است. همزمان و یا کمی پس از ظهور نشانه‌های فوق، ضعف حرکتی اندامها نیز ممکن است به نشانه‌های بیماری اضافه گردد. در معاینه نشانه‌های عصبی حاکی از ابتلای اعصاب محیطی، ستون‌های حسی خلفی و ستون‌های هرمی نخاع است. عصب بینائی بمراتب بیشتر از سایر اعصاب مجمله گرفتار میشود. کاهش حدت بینائی و در مراحل پیشرفته، آتروفی عصب بینائی و کوری از نشانه‌های بیماری است که در ۲ تا ۳ درصد از موارد گزارش شده است (۶).

این نکته نیز قابل تذکر است که آتروفی عصب بینائی و کوری، قبل از شناسایی بیماری (S.M.O.N.) از عوارض شناخته شده مسمومیت حاد با مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین بشمار میرفته است. ولی هنوز از شیوع این نشانه بعنوان تنها نشانه بیماری (S.M.O.N.) (با اینکه در چند مورد گزارش شده است) (۱۱) اطلاع آماری دقیقی در دست نیست.

از نشانه‌های دیگر بیماری تغییر رنگ زبان و ادرار برنگه سبزا است. علت این امر را رسوب املاح آهنی هیدروکسی کینولین (Chelated Hydroxyquinolin) دانسته‌اند (۲).

از برخی از گزارشها چنین برمیآید که وجود بیماری‌های مزمن کلیه و بیماریهای التهابی کولون نقش تسریع کننده‌ای در شروع بیماری (S.M.O.N.) دارند (۱۱ و ۱۲). نشانه‌های بالینی و مشخصات آسیب شناسی این بیماری با استعمال مداوم مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین در حیوانات آزمایشگاهی نیز ایجاد شده است (۱۳). اساس آسیب شناسی بیماری در انسان و حیوان از بین رفتن آکسون‌ها و ازدیاد سلولهای گلیال (Gliosis) در اکثر راههای حسی و حرکتی نخاع و در عصب بینائی است (۱۴).

#### نتیجه:

۱- بررسی دقیق آمارها و مطالعات آسیب شناسی نقش مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین را در ایجاد بیماری میلیو-اوپتیکو-نوروپاتی تحت حاد ثابت کرده‌اند.

۲- در حال حاضر این ترکیبات به اسامی مختلف تجاری زیر بطور آزاد و بی‌احتیاج به نسخه پزشک در اختیار مردم قرار دارند.

Enterovioform, Ciba; Mexaform, Ciba; Carbantren, Ciba; Siosteran, Geigy; Oletron, Bayer; Direxiode, Delalande; Unidiarrhea, Unigreg; Intestopan, Sandoz; Colosan, Berna.

در معاینه عمومی غیر از ازدیاد مختصر فشار خون نکته مثبتی وجود نداشت. در معاینات چشمی و عصبی: قسمت‌های قدامی چشم (قرنیه، عدسی و زجاجیه) کاملاً سالم و در ته چشمها اعصاب بینائی کم رنگ تر از طبیعی ولی ماکولاه و سایر قسمت‌های شبکیه و رگ‌های آن طبیعی بود. کاربرد انواع عدسیها در افزایش دید تأثیری نداشت. فشار هردو چشم طبیعی بود. در آزمایش میدان بینایی نیز بجز گرفتگی محیط دید (Peripheral visual constriction) که در تمام جهات از ده تا پانزده درجه تجاوز نمی‌کرد، نکته‌ای وجود نداشت حدت بینائی در هردو چشم  $\frac{1}{20}$  بود. در معاینه سایر اعصاب مجمله و دستگاه‌های حسی، حرکتی و تعادل نیز نکته مرضی یافت نشد. راه رفتن بیمار طبیعی بود. از نظر آزمایشگاهی، فرمول و شمارش خون، سرعت رسوب گویچه‌های قرمز و پرتو نگاری مجمله طبیعی بودند.

#### سیر بیماری

یک هفته پس از قطع اتروویوفورم بیمار از بهبود نسبی دید خود راضی بود، توانایی خواندن وی افزایش یافت و حدت بینائی در هردو چشم چهار برابر افزایش نشان داد  $\frac{2}{20}$ ، ۸ ماه پس از قطع اتروویوفورم (در تاریخ ۳۵/۸/۲۳ آخرین آزمایش انجام شد) حدت بینایی به  $\frac{4}{20}$  رسید و اکنون با آسانی قادر به مطالعه روزنامه و راندن اتومبیل است. در معاینه مجدد ته چشم تغییر محسوسی مشهود نیست و قطع دارو بروز هیچ نوع نشانه‌های گوارشی را به همراه ندارد.

#### بحث

بیماری میلیو-اوپتیکو-نوروپاتی تحت حاد تقریباً در تمام سنین عمر دیده میشود. در یکی از گزارشهای جامع این بیماری از ژاپن، سن مبتلایان بین ۱۱ تا ۸۱ سال ذکر شده است (۱۰). در اکثر گزارشها تعداد مبتلایان زن بیش از مرد بوده و بیماری با نشانه‌های گوارشی از قبیل اسهال و یا دل درد شروع شده است. پس از مدتی (از چند روز تا چند سال) که طی آن بیمار از مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین از قبیل

(Iodo - chlor - hydroxyquinoline & Diodo - quinolin)

استفاده میکند نشانه‌های عصبی بیماری ظاهر میشود. سرعت پیدایش نشانه‌های عصبی و چشمی بیماری با مقدار و مدت استعمال داروهای مزبور رابطه مستقیم دارد (۲). در یکی از گزارشهای اپیدمیولوژیائی، ۳۵ درصد از افرادی که برای تخفیف نشانه‌های گوارشی از مشتقات هیدروکسی کینولین بمقادیر روزانه بین ۶۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم بمدت دو هفته و یا بیشتر مصرف کرده بودند، دچار بیماری (S.M.O.N.) شدند (۱). درصد مبتلایان به عوارض عصبی در بیمارانی که بهمین مقدار ولی بمدت کمتر از دو هفته از ترکیبات فوق استعمال کرده بودند، ۲/۶ بود.

۳- از آنجا که مصرف این مواد ضرور نیست (۱۱) و استعمال آن بمقادیری که معمولا تجویز میشود اغلب باعث عوارض خطرناک و غیرقابل جبران عصبی و چشمی میگردد، شایسته است که در تجویز آنها حداکثر احتیاط بعمل آید و با توجه به نکات فوق حتی-

المقدور از استعمال آنها خودداری شود.

۴- تا آنجا که میدانیم شرح حال فوق نخستین گزارش وجود این بیماری در ایران است (۱۵).

#### REFERENCES :

- 1- Tsubadi, T., Honma, Y., Hoshi, M.: Neurological Syndrome Associated with Clioquinol, Lancet, 1, 696 - 697, 1971.
  - 2- Nakae, K., Yamamoto, S., Shigematsu, I., Kono, R.: Relation between Subacute Myelo - Optico - Neuropathy and Clioquinol : Nation - wide survey, Lancet, 1, 171 - 173, 1973.
  - 3- Nakae, K., Yamamoto, S., Igata, A.: Subacute Myelo - Optico - Neuropathy (S.M.O.N.) in Japan, Lancet, 2, 510 - 512, 1971.
  - 4- Ostermam, P, O.: Myelopathy after Clioquinol Treatment, Lancet, 2, 544. 1971.
  - 5- Kjaersgaard, K. Amnesia after Clioquinol. Lancet, 2, 1086, 1971.
  - 6- Spillane, J. D.: S.M.O.N. Lancet, 2, 1371 - 1372, 1971.
  - 7- Selby, G: Subacute Myelo - Optico - Neuropathy in Australia. Lancet, 1, 123 - 125, 1972.
  - 8- Agata, A.: Halogenated Oxyquinoline Derivatives and Neurological Syndromes. Lancet, 2, 42-43, 1971 .
  - 9- AMA Department of Drugs. AMA Drug Evaluation. Third Edition, 1977, American Medical Association. PP 1060.
  - 10- Sobue, I., Ando, K., et al: Myelopathy with Abdominal Disorders in Japan: A Clinical study of 752 cases, Neurology, 21, 163 - 173, 1971.
  - 11- Pittman, FE., Vestphal, M.: S.M.O.N. Inflammation of the Colon, Lancet, 2, 566 - 567, 1973.
  - 12- De Crousaz, G., Voumard, G., Dewerra, P.: A Nephropathy in the Genesis of S.M.O.N. Lancet, 1, 378, 1973.
  - 13- Tateishi, J., Ikeda, H., et al: Myeloneuropathy in Dogs Induced by Indoxyquinolone, Neurology: 22, 702 - 709, 1972.
  - 14- Smith, W. T.: Intoxications, Poisons and Related Metabolic Disorders, In Greenfield's Neuropathology, 1976, Edward Arnold, London. PP. 166 - 167.
- دکتر هوشنگ دولت آبادی. نوروباتی نخاعی - چشمی در اثر مداوا با داروهای حاوی کلیو کینول. مجله نظام پزشکی ایران، سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۰۹، ۱۳۵۲ (نامه به مدیر مجله).