

عوارض عصبی و چشمی مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین

(داروهای ضد اسهال)

بیماری میبلو - اوپتیکو - نوروپاتی تحت حاد

گزارش یک مورد آن در ایران

Subacute Myelo - Optico - Neuropathy

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۶۹، ۲۵۳۶

* دکتر ایرج درخشنان - دکتر مجید فروغ*

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

شرح حال بیمار

آقای ع. ن. ۵۳ ساله، شکایت اصلی وی بهنگام مراجعت خشکی چشمها و کاهش پیش رونده بینائی هر دو چشم بود. از دو سال قبل متوجه کاهش دید خود شده است و طی این مدت به متخصصین متعددی مراجعت می کند. تجویز عینک به دفعات متعدد بی فایده و از مصرف داروهای مختلف نیز نتیجه مطلوب حاصل نشده است. هنگام مراجعت از وجود خطر ازدست 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 بینائی (visual acuity) بحدی رسیده بود که اخیراً بخاطر عدم توانایی تشخیص علامت 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 بدن مبتلا بوده است یاد کرد که شخصاً با مصرف روزانه بین چهار تا هشت قرص Intestopan و یا Enterovioform آن بوده است. در سابقه خانوادگی بیمار و از نظر سابقه تماس با سایر مواد سمی نکته قابل توجهی وجود نداشت.

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

مطالعات دقیق اپیدمیولوژیائی در سالهای ۱۹۷۰ و ۱۹۷۱ مراجعت وجود رابطه بین شروع نشانههای این بیماری واستفاده از مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین را ثابت (۲-۱) وفرضیه غوفی بودن بیماری مزبور را رد کرد (۳).

شایع‌ترین مورد استفاده از مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین جلوگیری و درمان اسهال مسافران و اسهالهای آمیبی است. پس از اثبات این رابطه در ژاپن، گزارش‌های متعددی حاکی از وجود این بیماری (S.M.O.N.) در سایر نقاط جهان منجمله اروپا (۴-۶) و استرالیا (۷) منتشر گشت. در تیجه 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 قراردادند و بصرف می‌رسند. از آنجاکه از زمان اثبات ارتباط بین استعمال مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین و بروز عوارض عصبی چند سالی پیش نمی‌گذرد، آماری از تعداد

* تهران-دانشکده پزشکی داریوش کبیر.

شروع نشانه‌های عصبی در ۵۰ درصد از موارد بطور حاد و در بقیه بسورت تحت حاد است. شایع ترین نشانه‌های بیماری پیدا شدن بد حسی (paresthesia) در پاهای است که در برخی موارد به دستها نیز منتشر می‌شود. این بد حسی اغلب در دندهای نمی‌باشد و بیشتر بصورت مورمور شدن و گرگز اندامها است. هم‌مان و یا کمی پس از ظهور نشانه‌های فوق، ضعف حرکتی اندامها نیز ممکن است به نشانه‌های بیماری اضافه گردد. در معاینه نشانه‌های عصبی حاکمی از ابتلای اعصاب معجیطی، ستون‌های حسی خلفی و ستون‌های هرمی نخاع است. عصب بینایی بمراتب بیشتر از سایر اعصاب جمجمه‌گرفتار می‌شود. کاهش حدت بینایی و در مراحل پیشرفتی، آترووفی عصب بینایی 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 آترووفی عصب بینایی 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 بر رنگ سبز است. علت این امر را رسوب املاح آهنجی هیدروکسی کینولین (Chelated Hydroxyquinolin) دانسته‌اند (۲). از برخی از گزارشها چنین بر می‌آید 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 ازین رفقن آکسون‌ها و از دیاباد سلولهای گلیال (Gliosis) در اکثر راههای حسی و حرکتی نخاع و در عصب بینایی است (۱۴).

نتیجه:

- ۱- بررسی دقیق آمارها و مطالعات آسیب شناسی نقش مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین را در ایجاد بیماری میبلو-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; Carbantron, 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 معاینه چشمی و عصبی: قسمت‌های قدامی چشم (قرنیه، عدسی و زجاجیه) کاملاً سالم و در ته چشمها اعصاب بینایی کم رگ‌کر از طبیعی ولی ماکولاها و سایر قسمت‌های شبکیه و رگ‌های آن طبیعی بود. کاربرد انواع عدسیها در افزایش دید تأثیری نداشت. فشار هر دو چشم طبیعی بود. در آزمایش میدان بینایی نیز بجز گرفتگی محیط دید (Peripheral visual constriction) که در تمام جهات ازده تا پانزده درجه تجاوز نمی‌کرد، نکته‌ای وجود نداشت حدت بینایی در هر دو چشم $\frac{1}{2}$ بود. در معاینه سایر اعصاب جمجمه و دستگاه‌های حسی، حرکتی و تعادل نیز نکته مرضی یافت نشد. راه رفقن بیمار طبیعی بود. از نظر آزمایشگاهی، فرمول و شمارش خون، سرعت رسوب گویچه‌های قرمز و پرتونگاری جمجمه طبیعی بودند.

سیر بیماری

یک هفته پس از قطع اسروویوفورم بیمار از بیهود نسبی دید خود راضی بود، توانایی خواندن وی افزایش یافت و حدت بینایی در هر دو چشم چهار برابر افزایش نشان داد $\frac{1}{2}$ ، ۱ماه پس از قطع آسروویو فورم (در تاریخ ۳۵/۸/۲۳ آخرین آزمایش آنچه انجام شد) حدت بینایی به $\frac{4}{6}$ رسید و اکنون با آسانی قادر به مطالعه روزنامه و راندن اتوبیل است. در معاینه مجدد ته چشم تغییر محسوسی مشهود نیست و قطع دارو بروز هیچ نوع نشانه‌های گوارشی را به مراد ندارد.

بحث

بیماری عمر دیده می‌شود. در یکی از گزارش‌های جامع این بیماری از زاین، 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 پیدا شدن نشانه‌های عصبی و چشمی بیماری با مقدار و مدت استعمال داروهای مزبور رابطه مستقیم دارد (۲). در یکی از گزارش‌های اپیدمیو-لوژنیائی، ۳۵ درصد از افرادی که برای تخفیف نشانه‌های گوارشی از مشتقات هیدروکسی کینولین به مقدار روزانه بین ۶۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم بمدت دوهفته و یا بیشتر مصرف کرده بودند، دچار بیماری (S.M.O.N.) شدند (۱). درصد مبتلایان به عوارض عصبی در بیمارانی که به میان مقدار ولی بمدت کمتر از دو هفته از ترکیبات فوق استعمال کرده بودند، ۲/۶ بود.

المقدور از استعمال آنها خودداری شود.

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

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

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, F.E., 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 دولت‌آبادی. نوروپاتی نخاعی - چشمی دراثر مداوا با داروهای حاوی کلیوکینول. مجله نظام پزشکی ایران، سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۰۹، ۱۳۵۲ (نامه به مدیر مجله).