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

بیماری میبلو ـ اوپتیکو ـ نوروپاتی تحت حاد

گزارش یك مورد آن در ایران

Subacute Myelo-Optico-Neuropathy

مجله نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۶۹ ، ۲۵۳۶

دکتر ایرج درخشان ـ دکتر مجید فروغ *

مقدمه : بین‌سالهای ۱۹۵۶ تا ۱۹۷۰ بیماری عصبی مرموزی در کشور ژاپن دیده میشدکه سرانجام با توجه به نشانه‌های بالینی ومشخصات آسیب‌شناسی آن، با عنوان بیماری میبلو ـ اوپتیکو ـ نوروپاتی تحت حاد (S.M.O.N.) شهرت جهانی یافت.

مطـانعات دقیق اپید میولوژیائی در سالهـای ۱۹۷۰ و ۱۹۷۱ سرانجام وجود رابطه بین شروع نشانه‌های این بیماری واستفاده ازمشتقات‌هالوژنیزه هیدروکسی کینولین‌را ثابت (۱ـ۲) وفرضیه عفونی بودن بیماری مزبور را ردکرد (۳).

شایع‌ترین‌مورد استفاده ازمشتقات‌هالوژنیزه هیدروکسی کینولین جلوگیری و درمان اسهال مسافران و اسهال‌هـای آمیبی است . پس‌از اثبات این رابطه در ژاپن، گزارشهای متعددی حاکی از وجود این بیماری (S.M.O.N.) در سایر نقاط جهـان منجمله اروپا (۴ـ۶) و استرالیا (۷) منتشر گشت. در نتیجه در بسیاری ازممالك‌تهیه وفروش این‌مواد قانوناًممنوع (ژاپن) اعلام گردید (۸) وشرکتهای‌دارویی داوطلبانه ازعرضه‌آن به بازارخودداری کردند (۹). متأسفانه درکشور ما این قبیل ترکیبات با نامهای مختلف تجاری هنوز بطور آزاد و بی‌احتیاج به نسخه پزشك در دسترس عموم قراردارند و بمصرف میرسند. از آنجاکه اززمان اثبات‌ارتباط بین‌استعمال مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین وبروز عوارض عصبی چند سالی بیش نمی‌گذرد، آماری ازتعداد مبتلایان به‌این بیماری درایران موجود نیست. این نکته که‌قطع مصرف این داروها در مراحل اولیه بیماری موجب بهبود کامل بیمارمیشود، بخوبی‌اهمیت اطلاع ازاین رابطه را روشن‌میسازد.

شرح حال بیمار

آقای ع. ن، ۵۳ ساله، شکایت اصلی وی بهنگام مراجعه خشکی چشمها و کاهش پیش رونده بینائی هردو چشم بود. از دوسال قبل متوجه‌کاهش‌دید خود شده‌است وطی این‌مدت به متخصصین‌متعددی مراجعه می‌کند. تجویزعینك به‌دفعات متعدد بی‌فایده و ازمصرف داروهای‌مختلف‌نیز نتیجه مطلوب‌حاصل نشده‌است. هنگام مراجعه از وجودخطرازدست دادن دید خود بشدت نگران بود وازضعف عمومی و خستگی زودرس شکایت داشت. سابقه سردرد و دو بینی را منکربود.کاهش حدت بینائی (visual acuity) بحدی رسیده بودکه‌اخیراً بخاطرعدم‌توانایی‌تشخیص علائم‌راهنمایی ورانندگی از انجام این‌کار صرف نظرکرده بود.

در پرسش از سوابق طبی، بیمار ازکولیت مزمنی‌که بیش‌از ۱۸ سال بدان مبتلا بوده است یادکردکه شخصاً بامصرف روزانه‌بین چهارتاهشت قرص Intestopan ویا Enterovioform (روزانه بین یك تادوهزارمیلی‌گرم) در ۶تا۷ سال‌گذشته مشغول‌مداوای آن بوده است. در سابقه خانوادگی بیمار و از نظر سابقه تماس با سایر مواد سمی نکته قابل توجهی وجود نداشت.

* تهران ـ دانشکده‌پزشکی‌داریوش کبیر.

درمعاینه عمومی غیراز ازدیاد مختصرفشار خون نکته مثبتی وجود نداشت. درمعاینات چشمی وعصبی: قسمتهای قدامی چشم (قرنیه، عدسی و زجاجیه) کاملا سالم ودرته چشمها اعصاب بینائی کم رنگ تر از طبیعی ولی ماکولاها و سایر قسمتهای شبکیه و رگهای آن طبیعی بود. کاربرد انواع عدسیها درافزایش دید تأثیری نداشت. فشار هردو 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 وجودنداشت حدت بینائی در هردو چشم $\frac{۱}{۲۰}$ بود. در معاینه سایر اعصاب جمجمه ودستگاههای حسی، حرکتی وتعادل نیز نکته مرضی یافت نشد. راه رفتن بیمار طبیعی بود . از نظر آزمایشگاهی، فرمول و شمارش خون، سرعت رسوب گویچه‌های قرمز و پرتونگاری جمجمه طبیعی بودند.

سیر بیماری

یك هفته پس از قطع انتروویوفورم بیمار ازبهبود نسبی دید خود راضی بود، توانایی خواندن وی افزایش یافت وحدت بینائی در هردو چشم چهار برابر افزایش نشان داد $\frac{۲}{۱۰}$ ، ۸ماه پس ازقطع آنتروویو فورم (در تاریخ ۳۵/۸/۲۳ آخرین آزمایش انجام شد) حدت بینایی به $\frac{۴}{۱۰}$ رسید و اکنون بآسانی قادر به مطالعه روزنامه و راندن اتومبیل است. در معاینه مجدد ته چشم تغییر محسوسی مشهود نیست وقطع دارو بروز هیچ نوع نشانه‌های گوارشی را بهمراه ندارد.

بحث

بیماری میبلو ـ اوپتیکو ـ نوروپاتی تحت حاد تقریباً در تمام سنین عمر دیده میشود . در یکی ازگزارشهای جامع این بیماری ازژاپن، 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 ازقبیل اسهال ویا دل درد شروع شده است. پس ازمدتی (ازچند روز تاچند 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 وچشمی بیماری بامقدار و مدت استعمال داروهای مزبور رابطهٔ مستقیم دارد (۲). در یکی ازگزارشهای اپیدمیولوژیائی، ۳۵درصد ازافرادی که برای تخفیف نشانه‌های گوارشی ازمشتقات هیدروکسی کینولین بمقادیر روزانه بین ۶۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم بمدت دوهفته ویا بیشتر مصرف کرده بودند، دچار بیماری (S.M.O.N.) شدند (۱) . درصد مبتلایان به عوارض عصبی در بیمارانی که بهمین مقدار ولی بمدت کمتراز دو هفته ازترکیبات فوق استعمال کرده بودند ، ۲/۶ بود.

شروع نشانه‌های عصبی در ۵۰ درصد ازموارد بطورحاد و دربقیه بصورت تحت حاد است. شایع‌ترین نشانه‌های بیماری پیدایش بد حسی (paresthesia) درپاها است که در برخی موارد به دستها نیز منتشر میشود . این بد حسی اغلب دردناك نمی‌باشد و بیشتر بصورت مورمور شدن وگرگز اندامها است. همزمان و یا کمی پس از ظهور نشانه‌های فوق ، ضعف حرکتی اندامها نیزممکن 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 جمجمه گرفتار میشود. کاهش حدت بینائی و در مراحل پیشرفته، آتروفی عصب بینائی وکوری ازنشانه‌های بیماری است که در ۲ تا ۳ درصد از موارد گزارش شده است (۶).

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

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

از برخی ازگزارشها چنین برمیآید که وجود بیماریهای مزمن کلیه و بیماریهای التهابی کولون نقش تسریع کننده‌ای درشروع 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 ازبین رفتن آکسون‌ها وازدیاد سلولهای گلیال (Gliosis) در اکثر راههای حسی و حرکتی نخاع و در عصب بینائی است (۱۴).

نتیجه :

۱ـ بررسی دقیق آمارها و مطالعات آسیب شناسی نقش مشتقات هالوژنیزه هیدروکسی کینولین را درایجاد بیماری میبلو ـ اوپتیکو ـ نوروپاتی تحت حاد ثابت کرده‌اند.

۲ـ در حال حاضر این ترکیبات به اسامی مختلف تجاری زیر بطورآزاد و بی‌احتیاج به نسخه پزشك دراختیارمردم قراردارند.

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

۳ـ از آنجا که مصرف این مواد ضرور نیست (۱۱) و استعمال آن بمقادیری که‌معمولا تجویز میشود اغلب باعث عوارض‌خطرناك وغیرقابل جبران‌عصبی وچشمی میگردد، شایسته‌است که درتجویز آنها حداکثر احتیاط بعمل آید و با توجه به نکات فوق حتی‌المقدور از استعمال آنها خودداری شود.

۴ـ تاآنجا که میدانیم شرح‌حال 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 دولت‌آبادی. نوروپاتی نخاعی ـ چشمی دراثر مداوا با داروهای حاوی کلیو کینول. مجله نظام‌پزشکی‌ایران، سال‌سوم، شماره ۴ ، صفحه ۳۰۹ ، ۱۳۵۲ (نامه به مدیر مجله).